

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 24 octobre 2017 à Poitiers
Par Mme LE BONHEUR Lakshmipriya

Dépistage organisé du cancer colorectal : évaluation d'un programme de dépistage de masse et défis éthiques, revue de la littérature.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe Binder

Membres :

Monsieur le Professeur Associé François Birault

Madame le Docteur Stéphanie Grandcolin

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre Ingrand.

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 24 octobre 2017 à Poitiers
Par Mme LE BONHEUR Lakshmipriya

Dépistage organisé du cancer colorectal : évaluation d'un programme de dépistage de masse et défis éthiques, revue de la littérature.

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe Binder

Membres :

Monsieur le Professeur Associé François Birault

Madame le Docteur Stéphanie Grandcolin

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre Ingrand

Le Doyen,

Année universitaire 2017 - 2018

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 12/2017**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017**)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy (**disponibilité d'octobre à janvier**)

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- LOVELL Brenda Lee, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (**émérite à/c du 25/11/2017 – jusqu'au 11/2020**)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur le Professeur Binder, Monsieur le Professeur Ingrand, Monsieur le Professeur Associé Birault et Madame le Docteur Grandcolin, d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse et s'être intéressés à mon travail.

Merci à M. Ingrand pour son suivi et son aide pour la rédaction de cette thèse mais également pour son suivi et soutien durant mon Master 2, en attendant avec plaisir nos prochaines collaborations.

Merci encore au Docteur Valérie Victor-Chapelet pour tout son soutien et sa présence durant mes 3 années d'internat.

Merci aux membres du DUMG pour leur aide dans la mise en place de mon cursus recherche.

Je souhaite adresser des remerciements tous particuliers à mes parents, ma sœur, mes grands-parents pour leur éducation, leur soutien indéfectible dans la réalisation de ces études et pour tout le reste, que je ne saurai énumérer. Merci, merci, merci...

Je remercie Alexandre pour tout son amour, son soutien lors des moments difficiles de nos études mais également pour tous ceux de bonheur depuis la P2 et tous ceux qui suivront.

Merci à tous mes amis de lycée, toujours collés à moi malgré toutes ces années !

Merci aux copains de Tours pour toute leur amitié, pour toutes ces années d'externat géniales passées en votre compagnie !

Merci aux co-internes d'Angoulême, de Niort, de Royan, devenus de véritables amis !

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES.....	8
ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	10
1. Le cancer colorectal.....	10
1.1. Physiopathologie	10
1.2. Clinique, facteurs de risque et prévention	14
1.3. Prise en charge thérapeutique	16
1.4. Epidémiologie	17
2. Le dépistage du cancer colorectal	17
2.1. Définition du dépistage	17
2.2. Historique des stratégies de dépistage	18
2.3. Les différentes stratégies de dépistage du cancer colorectal	19
2.4. Objectifs du programme de dépistage du cancer colorectal	20
2.5. Organisation française.....	20
2.6. Le test Hémocult II	21
3. Objectifs et pertinence du travail pour la médecine générale.....	21
Méthodes	22
Résultats	23
Discussion	23
1. L'efficacité du dépistage du cancer colorectal	23
1.1. La survie spécifique	23
1.2. La question de l'amélioration de la survie globale	25
1.3. Diminution de l'incidence du cancer colorectal	25
2. Les biais liés à l'analyse des programmes de dépistage.....	26
2.1. L'effet lead-time	27
2.2. L'effet length-time.....	30
2.3. Biais d'auto-sélection des patients.....	32
2.4. Les biais de sur-diagnostic et sur-traitement.....	32
2.5. Le biais d'amélioration des traitements.....	33
3. Ethique et dépistage de masse.....	34

3.1.	Connaissance de l'histoire naturelle du cancer.....	34
3.2.	Le test faux-négatif, l'hypothèse de la fausse-réassurance	35
3.3.	Le test faux-positif	35
3.4.	Sur-diagnostic et sur-traitement	36
3.5.	« Prevention paradox »	37
3.6.	Le choix éclairé du patient.....	37
4.	Les cancers de l'intervalle	38
CONCLUSION		41
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		43
ANNEXES.....		49
RESUME ET MOTS-CLES.....		53
SERMENT		54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: techniques de dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal	11
Tableau 2: principes du diagnostic précoce de Winston et Jungner – 1968	13
Tableau 3: descriptifs et résultats des quatre études randomisées réalisées avec le FOBTg	19

LISTE DES FIGURES

Figure 1: histologie élémentaire de la paroi colique - image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF	5
Figure 2: zoom sur l'aspect d'une muqueuse colique normale avec ses glandes de Lieberkühn (X) - image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF	5
Figure 3: vue macroscopique d'un polype pédiculé de la muqueuse colique - image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF	6
Figure 4: polype sessile - image tirée de l'article de P. HOUCKE	6
Figures 5: A: adénome plan B: adénome hyperplasique - image tirée de l'article de P. HOUCKE	6
Figure 6: aspect histologique d'un adénocarcinome dit Lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse - image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF	8
Figure 7: taux d'incidence ajustée sur l'âge des cancers invasifs pour lesquels un dépistage organisé est proposé aux Etats-Unis	21
Figure 8: schéma explicatif de l'effet lead-time	22
Figure 9: schéma explicatif de l'effet lead-time	23
Figure 10: schéma explicatif de l'effet length-time	25

ABREVIATIONS

BDSP : Banque de Données en Santé Publique.

CCR : Cancer ColoRectal.

Cismef : Catalogue et index des sites médicaux de langue française.

DPCP : Disease Pre Clinical Phase, phase asymptomatique de la maladie.

FIT: Faecal Immunologique Test.

FOBTg : Faecal Occult Blood Test gaiac, Hemocult II.

FRANCIM : Réseau français des registres des cancers.

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%.

INCa : Institut National du Cancer.

KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA : ensemble de gènes dont la mutation est impliquée dans la cancérogénèse.

MeSH : Medical Subject Headings, thésaurus biomédical.

MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.

MSI: Micro Satellites Instables.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale.

PSA : Prostatic Specific Antigen.

R0 et R1 : description anatomopathologique des marges d'exérèse, R0 : saines, R1 : avec cellules cancéreuses.

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique.

RR : Risque Relatif.

SUDOC : Système Universitaire de Documentation.

TNM: Tumor, Nods (ganglions), Metastasis.

UMVF : Université Médicale Virtuelle Francophone.

VPP : Valeur Prédictive Positive.

INTRODUCTION

1. Le cancer colorectal

1.1. Physiopathologie

Le cancer colorectal est une lésion tumorale maligne se développant aux dépens de la muqueuse colique et/ou rectale.

Histologie de la muqueuse colique et rectale :

La paroi colique/rectale est constituée de 4 couches tissulaires (1) :

- La muqueuse, comprenant l'épithélium, le chorion et la musculaire muqueuse. Elle est formée de cryptes appelées glandes de Lieberkuhn,
- La sous-muqueuse constituée d'un tissu conjonctif vascularisé et d'un réseau nerveux sympathique,
- La musculuse, constituée de deux couches de cellules musculaires lisses innervées par les plexus nerveux végétatifs dits d'Auerbach (type d'innervation autonome),
- La sous-séreuse au niveau du colon, tissus adipeux bordé par le péritoine ou, au niveau du rectum, le mésorectum.

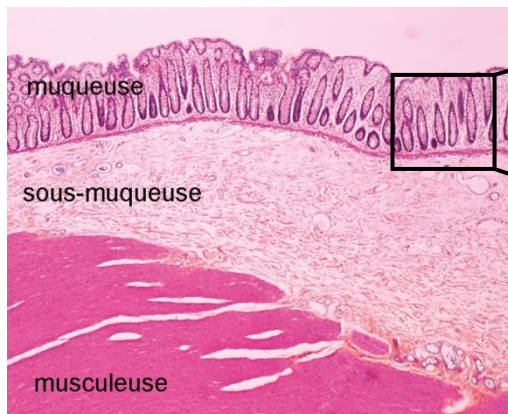


Figure 1: histologie élémentaire de la paroi colique
- image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF

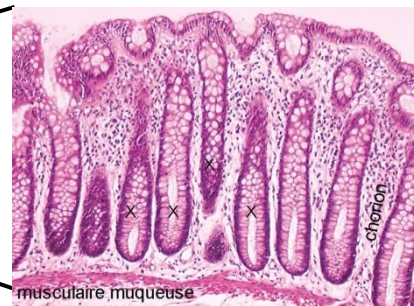


Figure 2: zoom sur l'aspect d'une muqueuse colique normale avec ses glandes de Lieberkühn (X) - image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF

La lésion précancéreuse, l'adénome (2) :

L'histoire naturelle des cancers colorectaux débute, dans 60 à 80% des cas, par l'apparition d'une lésion dite précancéreuse appelée « adénome ». L'adénome est une tumeur bénigne développée à

partir de l'épithélium glandulaire de la muqueuse, c'est une lésion dite dysplasique. Il est important de souligner que plusieurs types de polypes existent (hyperplasiques, hamartomateux, pseudo-polypes d'une colite) et que seul « l'adénomateux » peut dégénérer en cancer.

Macroscopiquement, un adénome peut se présenter des plusieurs façons :

- Le polype : sessile (base épaisse) ou pédiculé (base fine),
- L'adénome plan qui est défini comme une lésion inférieure à deux fois la hauteur de la muqueuse colique normale. Macroscopiquement, elle correspond à une zone érythémateuse ou rugueuse. Ce type de lésion est parfois difficile à visualiser en coloscopie.

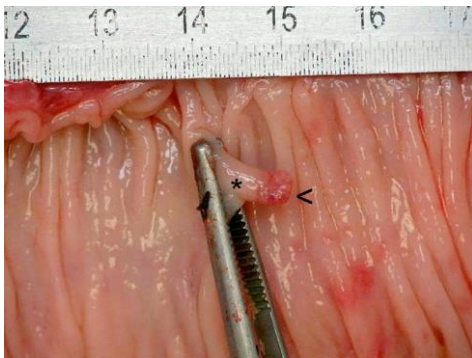
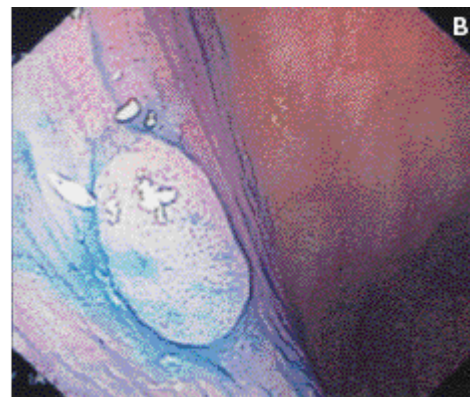
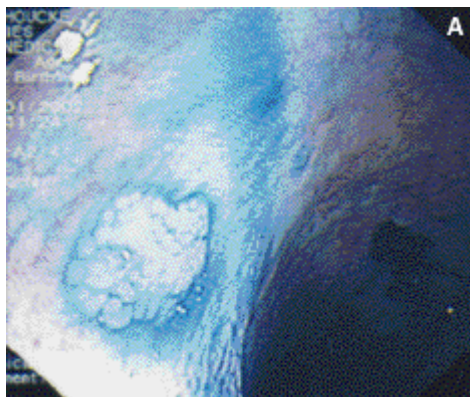


Figure 3: vue macroscopique d'un polype pédiculé de la muqueuse colique- image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF



Figure 4: polype sessile - image tirée de l'article de P. HOUCKE



Figures 5: A: adénome plan B: adénome hyperplasique - image tirée de l'article de P. HOUCKE

D'un point de vue histologique, il existe plusieurs types d'architectures :

- Tubuleuse : plus de 80% de tubes,
- Tubulo-villeuse,
- Villeuse : plus de 80% de villosités.

Si le polype présente un foyer d'adénocarcinome invasif (atteignant la sous-muqueuse) on parle de polype dégénéré ou transformé. On le classe, en fonction des anomalies cytonucléaires et de son architecture, selon un degré de dysplasie : haut ou bas grade.

Un adénome ne va pas inéluctablement se transformer en cancer. Le risque est majoré en fonction de 3 critères :

- Un haut degré de dysplasie,
- Un polype de plus de 10 mm (les polypes de moins d'1 cm ont un risque quasi nul de se transformer en cancer) et plus particulièrement à base sessile,
- L'architecture du polype, avec un risque majoré pour les architectures villeuses et les adénomes plans.

Selon les données actuelles, seulement 10% des adénomes vont atteindre la taille de 10 mm ou plus et, parmi ces-derniers, 25% vont se transformer en cancer avec un délai de 10 à 20 ans.

Les autres types de prédisposition :

Dans 70% des cas, le cancer colorectal est sporadique. Mais 25% sont liés à des antécédents familiaux et 5% à des pathologies génétiques.

Plusieurs syndromes de prédisposition au cancer colorectal existent:

- La polypose adénomateuse familiale ou PAF (gène APC) : multitude de polypes adénomateux avec un risque de 100% de développer un cancer,
- Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (mutation MLH1 ou MSH2),
- La polypose associée à MUTYH ou MAP : polypes du colon, du duodénum et de l'estomac,
- Les polyposes hamartomateuses : très rares,
- Le syndrome de Peutz-Jeghers (gène LKB1/STK1) : associé à un risque de cancer de l'ovaire, du pancréas, du grêle,
- La polypose juvénile familiale (gène SMAD4 ou BMPR1A) : multiples polypes hamartomateux du tube digestif,
- La maladie de Cowden (gène PTEN) : polypes hamartomateux du tube digestif, de la peau et de la thyroïde avec risque de cancer colique, du sein et de la thyroïde.

La lésion cancéreuse :

D'un point de vu histologique, il existe plusieurs types de lésions cancéreuses

- 95% d'adénocarcinomes chez lesquels on peut distinguer :
 - L'adénocarcinome lieberkuhnien : forme la plus fréquente, il est caractérisé selon son degré de différenciation,
 - L'adénocarcinome colloïde ou mucineux, le carcinome médullaire, l'adénocarcinome à cellules en bague à chaton, etc...
- 5% : tumeurs neuro-endocrines (ou carcinoïdes), lymphomes malins, GIST, sarcome ...

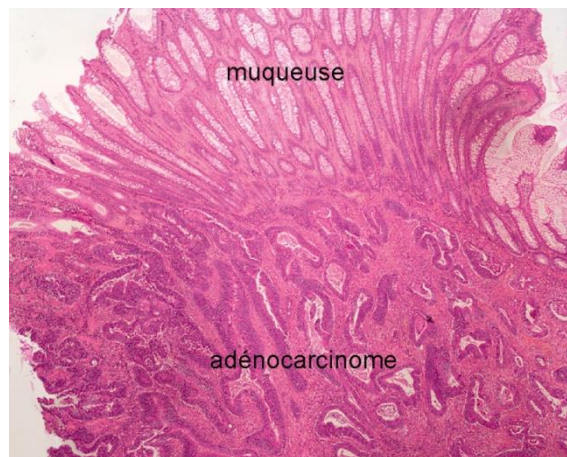


Figure 6: aspect histologique d'un adénocarcinome dit Lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse- image tirée du campus d'anatomie Pathologie de l'UMVF

D'un point de vue mécanisme génétique, on peut classer les cancers colorectaux en deux grandes catégories :

- Les cancers avec instabilité chromosomique : 85% des cancers,
- Les cancers avec instabilité des micro-satellites (MSI+) : 15% des cancers. Les MSI+ peuvent être de croissance plus rapide mais sont associés à un meilleur pronostic que les cancers à instabilité chromosomique. Cette recherche est indispensable chez les patients de moins de 60 ans ou ayant des antécédents familiaux de syndrome de Lynch (onco-génétique),

D'autres marqueurs génétiques peuvent être recherchés, comme le gène KRAS, afin d'adapter au mieux les traitements.

L'exérèse carcinologique comporte une résection de la tumeur avec marges de sécurité et curage ganglionnaire. Pour le rectum, il est parfois nécessaire de réaliser une amputation abdomino-périnéale. A partir de cette pièce opératoire, seront précisés :

- La classification TNM et la stadification du cancer, utilisées comme facteurs pronostiques (3) (Annexe 1),
- La limite d'exérèse : notée R0 en marges saines et R1 lorsqu'il persiste des résidus tumoraux,
- L'efficacité d'un potentiel traitement néo-adjuvant.

Note sur les tumeurs neuroendocrines du tube digestif (4) :

Les tumeurs neuroendocrines sont des processus cancéreux rares et hétérogènes. Elles peuvent atteindre le tube digestif, le pancréas et le foie. Il existe un réseau national spécifique, le RENATEN, afin d'étudier cette entité tumorale très spécifique.

Ces tumeurs sont divisées en deux groupes :

- les tumeurs dites fonctionnelles : avec des signes cliniques liés à la production de peptides ou d'amines (Syndrome carcinoïde, les insulinomes, le syndrome de Zollinger-Elison ...)
- Les tumeurs dites non fonctionnelles : ne provoquant pas de signes cliniques liés à la production de peptides ou d'amines.

Le grade et la classification TNM de la tumeur permettent de la stadifier grâce à la classification OMS 2010 (ANNEXE 2).

La prise en charge des tumeurs neuroendocrines se décide en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Il existe différentes stratégies thérapeutiques, en résumé :

- Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales,
- Traitement chirurgical dépendant du stade TNM de la tumeur.

1.2. Clinique, facteurs de risque et prévention

La clinique :

La symptomatologie liée à un cancer colorectal est variée et peu spécifique. On y retrouve :

- Altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement, anorexie,
- Rectorragies, méléna,
- Modification récente du transit malgré traitement adapté,
- Syndrome rectal : faux besoins, ténésmes, épreintes,

- Douleurs abdominales inexpliquées, coliques violentes,
- Syndrome occlusif,
- Anémie ferriprive sans autre étiologie (notamment gynécologique chez les femmes),
- Masse abdominale palpable.

Les facteurs de risque connus de cancer colorectal sont les suivants :

- Un âge de plus de 50 ans,
- Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales :
 - Maladie de Crohn : augmentation du risque de 3 à 10%,
 - Rectocolite Hémorragique : augmentation du risque de 2 à 18%,
- Antécédent personnel/familial de cancer colorectal ou d'adénome,
- Prédispositions ou pathologies génétiques: syndrome de Lynch, PAF...,
- Consommation excessive de viande rouge, alcool, tabac, obésité.

La prévention :

Pour rappel, il existe plusieurs types de prévention :

- La prévention primaire : ce sont les interventions réalisées pour minimiser les risques d'apparition de la maladie (règles hygiéno-diététiques...),
- La prévention secondaire : il s'agit du diagnostic précoce des pathologies avant qu'elles ne deviennent symptomatiques et/ou aient provoquées des séquelles,
- La prévention tertiaire concerne la prise en charge thérapeutique.

Pour le cancer colorectal, la prévention primaire passe par (5) :

- Limitation de la consommation d'alcool : dès un verre/jour ou 7 verres/semaine, le risque de cancer augmente de 9%. L'effet délétère de l'alcool passe par une carence en folate et la transformation de l'alcool en substance cancérogène dans le colon,
- Arrêt du tabac,
- Lutte contre le surpoids et l'obésité : pour une augmentation de 5kg/m² d'IMC, un patient en surpoids a 15% de risque en plus, et une personne obèse 33%, de développer un cancer colorectal qu'un patient à IMC normal,
- Limitation de la consommation de viande rouge et de charcuterie qui augmente le risque de cancer par l'apport ou la production de composés cancérogènes, de radicaux libres et de cytokines pro-inflammatoires,
- Alimentation riche en fibres : « 5 fruits et légumes frais par jour »,

- Activité physique régulière : « 30 minutes de marche rapide 5 jours par semaine ». En fonction de l'activité physique, on diminue de 18 à 29% le risque de cancer colorectal.

La prévention secondaire passe par le dépistage de masse ou individuel en fonction du patient.

La prévention tertiaire correspond au traitement du cancer.

Les niveaux de risque :

Le risque de développer un cancer colorectal est catégorisé en 3 groupes en fonction des antécédents. Selon le niveau de risque les stratégies de dépistage seront adaptées.

Tableau 1 : techniques de dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal

Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
Dépistage par Hémocult	Dépistage par coloscopie	Dépistage par coloscopie
- Population générale de plus de 50 ans	- Antécédent personnel d'adénome ou de CCR	
	- Antécédent familial au 1 ^{er} degré de CCR (1 avant 60 ans ou 2 quel que soit l'âge)	- HNPCC
	- Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec colite étendue évoluant depuis longtemps	- PAF
	- Acromégalie	

1.3. Prise en charge thérapeutique

Lorsque la coloscopie et les analyses anatomo-pathologiques ont permis le diagnostic de cancer colorectal et l'ont classifié, des bilans d'extension et pré-thérapeutiques sont réalisés. La prise en charge thérapeutique est décidée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Pour les cancers du côlon et du haut rectum, la prise en charge de référence est un traitement chirurgical curateur par colectomie avec résection en marges saines et curage ganglionnaire. A ce traitement peut être associée une chimiothérapie adjuvante (en particulier s'il y a des métastases ou des ganglions atteints). Si le cancer est d'emblée métastatique, le bilan de la tumeur permettra de choisir entre chirurgie ou chimiothérapie et soins palliatifs. Si la prise en charge se fait en urgence,

pour un syndrome occlusif ou un abcès, elle sera en premier lieu symptomatique (endoprothèse, drainage) puis la prise en charge curatrice sera discutée.

Pour les cancers du rectum, la prise en charge de référence comporte une radiothérapie ou radio-chimiothérapie néoadjuvante puis une prise en charge chirurgicale curatrice avec résection rectale et curage ganglionnaire. La prise en charge peut aller jusqu'à l'amputation abdomino-pelvienne en fonction de la localisation tumorale. Un traitement adjuvant peut être proposé (radio, chimio ou radio-chimiothérapie).

Le tableau mis en ANNEXE 3 résume les différentes prises en charge disponible en fonction de la localisation du cancer.

1.4. Epidémiologie

En France, les dernières données de l'Institut National du Cancer (INCa) datent de 2012 (6). Elles estiment le nombre de nouveaux cas à 42 152.

Ainsi le cancer colorectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme, après les cancers de la prostate et du poumon, et le 2^{ème} chez la femme après le cancer du sein. L'incidence standardisée au monde est de 38,4/100 000 hommes et 23,7/100 000 femmes.

55% des cas sont des hommes (ratio homme/femme de 1,5) et 95% des cas ont plus de 50 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 69,5 ans chez les hommes et 72,8 ans chez les femmes.

En 2012, L'INCa a recensé 17 722 décès en rapport avec le cancer colorectal (9275 hommes et 8447 femmes) avec un âge médian au décès de 75 ans pour les hommes et 80 ans pour les femmes. Le taux de mortalité standardisé est de 13,3/100 000 hommes et 7,9/100 000 femmes.

Les données projetées de 2015 retrouvent 43 068 nouveaux cas et 17 833 décès (7).

Les données de survie montrent sur la période 2005-2010, une survie nette à 5 ans variant entre 59% pour les hommes et 61% pour les femmes (8).

2. Le dépistage du cancer colorectal

2.1. Définition du dépistage

Le dépistage est une pratique médicale consistant en la détection précoce de maladies ou d'anomalies, dans une population apparaissant comme bien portante, afin d'en améliorer la prise en charge thérapeutique, le pronostic ou encore éviter la dissémination des pathologies transmissibles.

2.2. Historique des stratégies de dépistage

Dès les années 1960, la mise en place de stratégies de dépistage ou de diagnostic précoce commençait déjà à être étudiée. A l'époque, il s'agissait surtout de campagnes de santé organisées autour de problématiques infectieuses (tuberculose, parasitoses ...) mais également, dans les pays industrialisés, autour de pathologies chroniques (hypertension artérielle, diabète, cancer...).

En 1968, l'OMS demande à deux chercheurs, Winston et Jungner, un travail sur le dépistage, afin d'en poser les principes fondamentaux (9).

Tableau 2 : Principes du diagnostic précoce de Winston et Jungner - 1968

1-	Il faut que la maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique
2-	Il faut qu'un traitement d'efficacité démontrée puisse être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée
3-	Il faut disposer de moyens appropriés de diagnostic et de traitement
4-	Il faut que la maladie soit décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique
5-	Il faut qu'il existe une épreuve ou un examen de dépistage efficace
6-	Il faut que l'épreuve utilisée soit acceptable par la population
7-	Il faut bien connaître l'histoire naturelle de la maladie, notamment son évolution de la phase latence à la phase symptomatique
8-	Il faut que le choix des sujets qui recevront un traitement soit opéré selon des critères pré-établis
9-	Il faut que le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux
10-	Il faut assurer la continuité d'action dans la recherche des cas et non la considérer comme une opération exécutée « une fois pour toute »

Concernant l'évaluation d'un programme de dépistage, les auteurs vont reprendre les critères de la Commission of Chronic Illness sur la Prévention des Maladies Chroniques (10) :

- Efficacité : analyses pour une variation de la sensibilité et de la spécificité acceptable en termes de faux positifs et faux négatifs. Dans le cadre d'un dépistage, on préférera un test très sensible (pour éviter les faux négatifs) en tolérant, par conséquent, quelques faux positifs,
- Fiabilité : quand une épreuve de dépistage, considérée comme efficace, a été choisie, il faut alors déterminer sa fiabilité. Elle repose sur deux piliers : les variations dues à la méthode elle-même et les variations inter-observateurs. Le test utilisé doit être rapide et simple à réaliser,

- Rendement : il se mesure au nombre de patients, auparavant non diagnostiqués, que le test a permis de diagnostiquer et de traiter. Donc plus la pathologie est répandue dans une population à faible accès aux soins, meilleur sera le rendement. Il dépend également de l'efficacité du test,
- Coût : la notion de coût est un argument fort dans la mise en place de campagnes de dépistage, il faut qu'il soit acceptable pour la société,
- Acceptabilité : un test douloureux, désagréable, long ne peut pas être accepté en tant que dépistage,
- Services de contrôle qualité autour du programme de dépistage.

Les données de la science sont en constante évolution, il est très important de ne pas se reposer sur des pratiques qui ont été argumentées dans un certain contexte il y a plusieurs années, et qui pourraient ne plus être justifiables dans les conditions d'aujourd'hui ou de demain. Très tôt, les auteurs évoquent la nécessité d'audit qualité pour les tests et les programmes de dépistage. Il s'agit d'adapter les pratiques au plus près des données de la science, qu'elles soient épidémiologiques, diagnostiques ou thérapeutiques.

2.3. Les différentes stratégies de dépistage du cancer colorectal

Il existe différents outils pour réaliser un dépistage du cancer colorectal (11):

- Méthodes directes, également nommées morphologiques ou structurelles :
 - La coloscopie totale : il s'agit d'un examen complet proposé tous les 10 ans,
 - coloscopie courte ou rectosigmoïdoscopie : limitée aux lésions distales,
 - Vidéocapsule colique : en cours d'évaluation,
 - Le colo-scanner a été retenue récemment comme stratégie de dépistage,
 - La colo-IRM,
- Méthodes indirectes :
 - Détection de sang dans les selles : test au guaiac (FOBTg) ou test immunologique (FIT),
 - Analyse de l'ADN fécal,
 - Tests sériques reposant sur la recherche d'altérations génétiques et l'étude de la méthylation de l'ADN.

Les stratégies de dépistage sont très différentes en fonction des pays. Beaucoup de facteurs jouent dans la mise en place de ces projets : les données démographiques, les priorités en termes de politique et de politique de santé, l'accès aux soins, les valeurs éthiques, religieuses...

Aux Etats-Unis (12), les patients ont, en théorie, accès à l'examen qu'ils souhaitent. Toutes les possibilités sont accessibles et reconnues nationalement. Mais le plus souvent, ce sont les assurances maladies qui imposent le type d'examen et beaucoup de sujets n'ont tout simplement pas accès à ces soins préventifs. L'intervalle d'âge recommandé pour le dépistage est de 50 à 75 ans et la décision de le réaliser après est individuelle.

Concernant l'Europe (11,13): en 2003, des recommandations sur le dépistage du cancer colorectal sont inscrites dans le Code Européenne Contre le Cancer, puis en 2007 reprises par la Commission Européenne. Néanmoins, l'instauration des programmes de dépistage est longue et parfois stoppée par des problématiques économiques notamment en Europe de l'Est.

Il n'y a pas de consensus sur le programme à élaborer. Par exemple l'Allemagne propose le FOBTg ou la coloscopie totale à tous les sujets de 40 à 74 ans. Au Royaume-Uni, ils proposent le FOBTg ou la coloscopie courte seule ou en combiné avec le FOBTg chez les 60-74 ans (14).

Beaucoup d'études sont en cours, sur le plan mondial et européen, comparant les différentes stratégies de dépistage ainsi que leur rapport coût-efficacité. Elles nous apporteront certainement des réponses afin améliorer nos stratégies de dépistage en termes d'efficacité et de coût.

2.4. Objectifs du programme de dépistage du cancer colorectal

D'une part, il s'agit de dépister le cancer à un stade peu évolué. Il faut par conséquent que l'on ait démontré qu'une prise en charge à un stade précoce améliore la qualité du soin en termes de survie et/ou permette une thérapeutique plus conservatrice. On espère alors diminuer la morbidité, la mortalité spécifique mais également l'incidence des formes avancées.

D'autre part, il s'agit de diminuer l'incidence du cancer en lui-même. Cet aspect s'illustre par la prise en charge de lésions précancéreuses, évitant le développement d'un cancer.

2.5. Organisation française

En France, nous utilisions jusqu'en 2015 le test FOBTg. Actuellement, nous utilisons le test immunologique FIT.

Il cible les sujets, hommes et femmes, de 50 à 74 ans, en théorie asymptomatiques (un test de dépistage n'est pas un examen diagnostic : devant un symptôme évocateur, une coloscopie doit être prescrite au patient) et n'ayant aucun antécédent personnel et/ou familial à risque élevé de cancer. Il est proposé tous les 2 ans.

Le programme est géré par des structures de gestion départementales. Pour le cancer colorectal, les sujets de plus de 50 ans, après avoir répondu à un questionnaire évaluant les critères d'exclusion, peuvent aller récupérer le kit chez leur médecin traitant.

Les prélèvements sont envoyés par la poste à des laboratoires agréés. Les résultats sont fournis aux structures départementales qui les transmettent aux médecins traitants. Si le test est positif, une coloscopie est proposée au patient.

2.6. Le test Hémocult II

C'est en 1864 que Van Deen développe la méthode « guaiac » permettant de détecter un saignement occulte dans divers milieux (15). Dans le début des années 1900, Boas utilisa cette méthode pour diagnostiquer les saignements gastriques par la présence de sang dans les selles (16). Puis après de multiples améliorations, c'est Greegor en 1967 qui crée le test, utilisable à domicile, en imprégnant des feuilles de papiers de guaiac.

Le patient prélève de la matière fécale et la dépose sur le papier traité avec de la résine guaiac. La plaquette est renvoyée dans un des laboratoires agréés pour la lecture du test.

Au laboratoire, les techniciens font la lecture du test par adjonction d'une solution de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée). Le contact entre le peroxyde d'hydrogène et l'hème va provoquer une réaction colorimétrique. Il existe plusieurs façons de réaliser la lecture du test, une des techniques consiste à réhydrater le test avant lecture.

Les performances du test FOBTg calculées à partir des 4 grandes études randomisées (17–20) réalisées retrouvent une sensibilité variant entre 55 et 80,8% avec une valeur prédictive positive pour le diagnostic d'un cancer entre 5,2 et 18,7% pour les tests non réhydratés avant lecture. Pour les tests réhydratés, la sensibilité est plus importante, entre 82 et 92,2%, au détriment d'une valeur prédictive positive pour le diagnostic de cancer de 0,9 à 6,1 % (on augmente donc le nombre de coloscopie blanche). En France, le test n'est pas réhydraté.

3. Objectifs et pertinence du travail pour la médecine générale

La pratique du dépistage est prépondérante en médecine générale. En effet, au-delà des programmes de dépistage de masse (mammographie, frottis du col utérin, Hémocult), notre pratique est basée en grande partie sur la surveillance et la recherche de pathologies chroniques avant qu'elles ne deviennent symptomatiques ou aient des conséquences.

Notre pratique est fondamentalement associée au dépistage et à la prise en charge précoce de pathologies aiguës ou chroniques. On peut citer par exemple la prise de la tension artérielle, quasi systématique, les prises de sang surveillant la glycémie ou le cholestérol mais également la surveillance et le dépistage de troubles du développement psychomoteur des enfants etc...

Les objectifs ROSP de notre activité en termes de dépistage de masse peuvent clairement occulter le fait qu'un dépistage, même organisé et généralisé, n'est pas sans faille. Le risque étant de nous amener à pratiquer ces examens sans forcément prendre le temps de la discussion sur l'intérêt du patient à réaliser ces tests.

Il nous paraissait important, à partir de ce travail, d'acquérir l'expérience nécessaire pour la bonne exploitation des tests de dépistages.

L'objectif de cette thèse était de réaliser une revue de la littérature la plus exhaustive et objective possible concernant le dépistage du cancer colorectal. Il s'agissait de mettre en lumière les problématiques d'évaluation des programmes, les défis éthiques et la notion de cancers d'intervalle.

Méthodes

Cette revue de la littérature a été réalisée entre le 1^{er} octobre 2016 et le 1^{er} juillet 2017. Elle a porté sur différents aspects du dépistage du cancer colorectal :

- revue des articles ayant démontré l'efficacité d'un dépistage de masse du cancer colorectal avec l'utilisation du test FOBTg,
- revue des articles évoquant les biais des analyses d'efficacité des programmes de dépistage et des corrections possibles à apporter,
- revue des articles évoquant les problématiques éthiques liées au dépistage du cancer colorectal,
- revue des données concernant les cancers de l'intervalle.

La recherche a été réalisée sur les moteurs de recherche Pubmed, Cismef, BDSP, Google Scholar et le sudoc. Les termes MeSH utilisés ont été : « screening », « colorectal cancer », « interval cancer », « lead-time bias », « length-time bias », « overdiagnosis », « overuse », « treatment », « efficience ». Recherche faite en anglais et en français puis une recherche manuelle a été effectuée à partir des références des articles les plus pertinents afin de compléter cette bibliographie.

Un tri a été réalisé à partir des titres et des abstracts retrouvés. Puis après récupération des articles semblant les plus pertinents, une lecture approfondie a été réalisée par une seule revieweuse avec extraction des données d'intérêt selon une fiche standardisée (ANNEXE 4).

Les recherches ont été poursuivies régulièrement afin de mettre à jour les données si nécessaire.

Résultats

La revue a permis d'inclure un nombre total de 71 articles d'intérêt pour répondre aux problématiques.

Elle a été organisée en plusieurs thématiques retrouvant :

- 9 articles pour la revue de l'efficacité du test,
- 13 articles discutant des biais et difficulté de l'évaluation d'un programme de dépistage,
- 28 articles sur les problématiques éthiques liées au dépistage de masse,
- 21 articles sur l'analyse des cancers de l'intervalle.

Discussion

1. L'efficacité du dépistage du cancer colorectal

1.1. La survie spécifique

Le choix d'utilisation du test FOBTg en France et dans d'autres pays a été décidé sur la base des résultats de 4 grandes études randomisées réalisées dans les années 1980-1990. Ces études ont été menées à la suite d'études cas-témoin retrouvant des résultats intéressants concernant la mortalité des sujets atteints d'un cancer colorectal selon leur participation ou non à un dépistage (21,22).

Elles se sont déroulées aux Etats-Unis, au Royaume-Unis, au Danemark et en Suède. Les conditions d'utilisation du test étaient sensiblement similaires pour les quatre études.

L'étude américaine (Minnesota) (20) retrouvait une diminution de 33% de la mortalité spécifique lors d'une utilisation annuelle du test et de 21% pour une utilisation biennale sur un suivi de 18 ans (23). L'étude anglaise (Nottingham) (18) retrouvait une réduction de 13% de la mortalité spécifique. L'étude danoise (Funen) reportait une diminution de 16% en utilisation annuelle et 11% (mais non significative : RR : 0,89, IC95% [0,78-1,01]) en utilisation biennale sur 17 années de suivi. L'étude suédoise (Goteborg) retrouvait 16% de réduction en utilisation biennale sur 15,5 ans de suivi.

Elles ont fait l'objet d'une méta-analyse Cochrane en 2008 (17). Cette analyse retrouvait une réduction relative de la mortalité spécifique significative de 16% (RR = 0,84 avec IC95% [0.78-0.90]) en combinant toutes les études et de 15% (RR = 0,85 avec IC95% [0.78-0.92]) en ne considérant que l'utilisation du test à une fréquence biennale.

Tableau 3: Descriptifs et résultats des quatre études randomisées réalisées avec le FOBTg

	Minnesota	Angleterre	Suède	Danemark
Année de début	1975	1981	1982	1986
Nombre de sujets	46.500	152.850	63.800	61.900
Age	50-80	50-74	60-64	45-74
Fréquence de participation	Biennal	biennal	Biennal/annuelle	biennal
VPP	5.6%	11.5%	4.7%	12.2%
Suivi (années)	18	11,7	15,5	17
Réduction de la mortalité spécifique (risque relatif et intervalle de confiance à 5%)	0.75 [0,62-0,91]	0.87 [0,78-0,97]	0.84 [0,78-0,99]	0.84 [0,73-0,96]

Ces résultats très encourageants ont motivé l'utilisation de ce test dans les programmes de dépistage de nombreux pays.

On peut noter que le FOBTg n'est pas le test le plus performant. La coloscopie totale tous les 5 à 10 ans a montré une meilleure performance tant en termes de diminution de la mortalité (34%) mais également en termes de diminution de l'incidence de la maladie avec une prise en charge maximisée des polypes précancéreux (réduction du risque de cancer colorectal de 23%) (24). Mais il s'agit d'un examen invasif et le plus coûteux de tous, par conséquent son acceptabilité par la population mais également par la société est très faible. La coloscopie courte a également fait l'objet d'une métanalyse en 2012 (25), retrouvant une diminution de la mortalité spécifique de 28% (RR= 0,72 avec IC95% [0.65-0.80]). Le principal problème de cette technique est que l'on passe à côté de tous

les cancers des colons droit et transverse, pour ceux-là, la réduction de la mortalité est non significative (RR = 1 avec IC95% [0.80-1.36]).

Une autre possibilité pour évaluer le bénéfice d'un dépistage est le nombre de sujets à dépister pour prévenir un décès. Un test nécessite souvent quelques centaines à 1 000 personnes participantes pour prévenir un seul décès (26).

1.2. La question de l'amélioration de la survie globale

Dans le dépistage du cancer colorectal par test fécal type FOBTg, les études randomisées réalisées, sur lesquelles est basé le programme de dépistage français, n'ont montré qu'une diminution de la mortalité spécifique liée au cancer colorectal. Une diminution de la mortalité générale n'a jamais été démontrée pour l'instant (27). Van Dam et al. exposent l'hypothèse d'un switch des causes de décès : le dépistage ne sauve pas et n'améliore pas l'espérance de vie, mais entraîne un changement du motif de décès, ainsi les patients ne mourraient pas d'une maladie longue et douloureuse mais de maladies brutales avec décès rapide (28).

De plus, il existe de grandes difficultés à obtenir puis à maintenir une participation optimale de la population face à un test de dépistage répété (29). Cet aspect associé à une histoire naturelle de la maladie longue explique qu'il nous faudra des décennies (20 à 30 ans) d'utilisation du dépistage pour voir un effet sur la survie globale (30).

L'étude de la mortalité spécifique est la plus pertinente pour analyser les effets d'un dépistage. Pour l'analyse des effets sur la mortalité globale, il faut d'une part, une taille d'étude très importante et, d'autre part, un temps de suivi très long car le dépistage ne pourra avoir un effet bénéfique qu'après inclusion d'un nombre suffisant de stade préclinique confirmé (31).

1.3. Diminution de l'incidence du cancer colorectal

L'autre objectif du dépistage est de détecter les lésions précancéreuses et de prévenir les cancers en les traitants.

Même si certaines études l'ont déjà démontré (32), l'incidence va tout d'abord augmenter avec une détection plus importante des lésions puis, dans la logique, diminuer grâce à leur prise en charge. Mais cela est dépendant de nombreux facteurs comme la méthode utilisée et les intervalles de réalisation, les facteurs de risque et leur prévention hors dépistage, etc... (33)

Aux Etats-Unis (34), l'analyse des données des instituts du cancer a pu mettre en évidence une diminution de l'incidence des cancers colorectaux lors de l'introduction des tests de dépistage et cette donnée est retrouvée pour le cancer du col (35). Ainsi l'utilisation des techniques « visuelles » avec la possibilité d'exérèse, comme la coloscopie et la colposcopie, permettrait de diminuer le réservoir de lésions précancéreuses.

A contrario, les incidences des cancers du sein et de la prostate (mammographie et PSA) ont augmenté depuis l'instauration des dépistages. Ceci pourrait être lié à l'hétérogénéité biologique de ces tumeurs : les lésions pré-cancéreuses ou à un stade précoce que nous prenons en charge grâce au dépistage ne sont probablement pas celles qui deviendront cancéreuses. Il paraît très important de connaître parfaitement la physiopathologie de ces tumeurs afin de mieux cibler nos actions.

Les lésions précancéreuses détectées par le dépistage doivent être celles qui auraient évolué en cancer pour qu'un effet sur l'incidence des néoplasies soit visible.

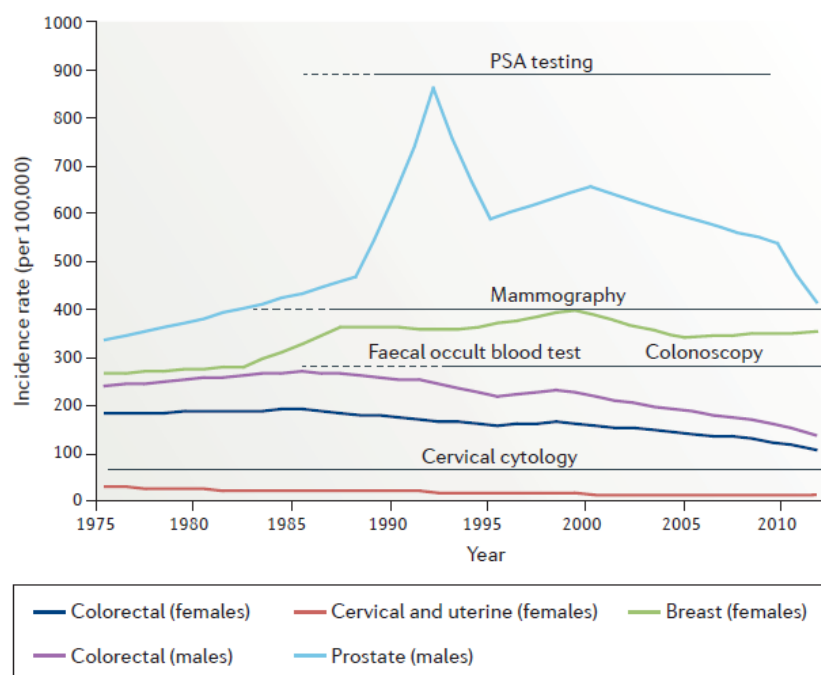


Figure 7: taux d'incidence ajustée sur l'âge des cancers invasifs pour lesquels un dépistage organisé est proposé aux Etats-Unis (35).

2. Les biais liés à l'analyse des programmes de dépistage

Pour rappel, les biais sont définis par des erreurs systématiques liées aux différentes étapes de la réalisation d'une étude, contrairement aux erreurs dites aléatoires qui ne sont dues qu'aux phénomènes de hasard, aux fluctuations d'échantillonnage. Ces biais peuvent être minimisés par une

réflexion approfondie sur le protocole de l'étude et doivent être discutés de manière à interpréter correctement les résultats.

2.1. L'effet lead-time

Dès les années 60, les auteurs vont décrire l'effet lead-time. Il s'agit d'un des biais principaux dans l'analyse des données sur le dépistage.

Le lead-time correspond à une non-efficacité du dépistage en termes de survie. Les patients dépistés sont diagnostiqués à un stade de la maladie moins évolué que s'ils avaient dû attendre l'apparition d'un symptôme pour être explorés et diagnostiqués (28,31,36). Néanmoins cette précocité du diagnostic n'entraîne pas forcément une amélioration de la survie. En effet, le patient pourrait avoir une date de décès identique à celle qui aurait été la sienne s'il avait été diagnostiqué sur symptôme. L'effet positif sur la survie peut être artificiel car le suivi d'un patient stade 1 sera plus long qu'un patient stade 4 ne serait-ce que par l'évolution naturelle de la maladie.

La Boston University School of Public Health (37) a proposé les deux schémas ci-dessous, explicatifs de l'effet du lead-time sur l'analyse de la survie.

Sur les schémas suivant, la première ligne correspond au patient dépisté et la deuxième au patient non-participant. Les flèches vertes indiquent les dates de diagnostic. L'abréviation DPCP signifie « Disease PreClinical Phase » : stade de la maladie où elle est asymptomatique mais détectable par le dépistage. Les flèches bleues indiquent les temps de survie retrouvés pour chaque patient.

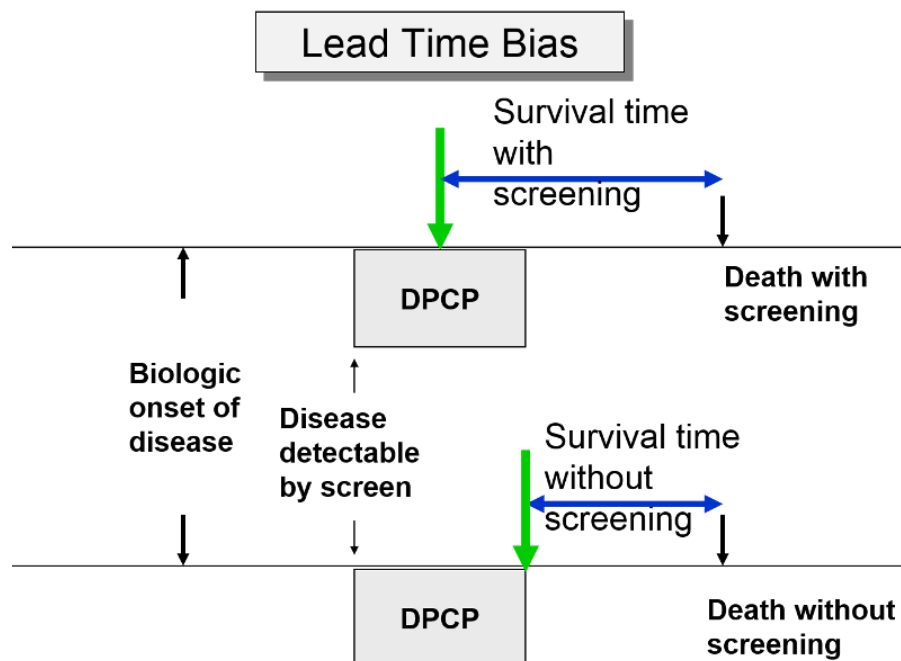


Figure 8: Schéma explicatif de l'effet lead-time retrouvant une amélioration artificielle de la survie chez les patients dépistés.

Ce premier schéma montre que le temps de survie (« survival time with/without screening ») est artificiellement augmenté grâce à un diagnostic plus précoce chez le dépisté. Les deux patients présentent la même évolution de la maladie : même début et même date de décès, mais l'utilisation du dépistage a permis de diagnostiquer le premier patient plus précocement. Ainsi la survie entre le diagnostic et le décès est supérieure chez le dépisté, mais ceci n'a pas amélioré son espérance de vie.

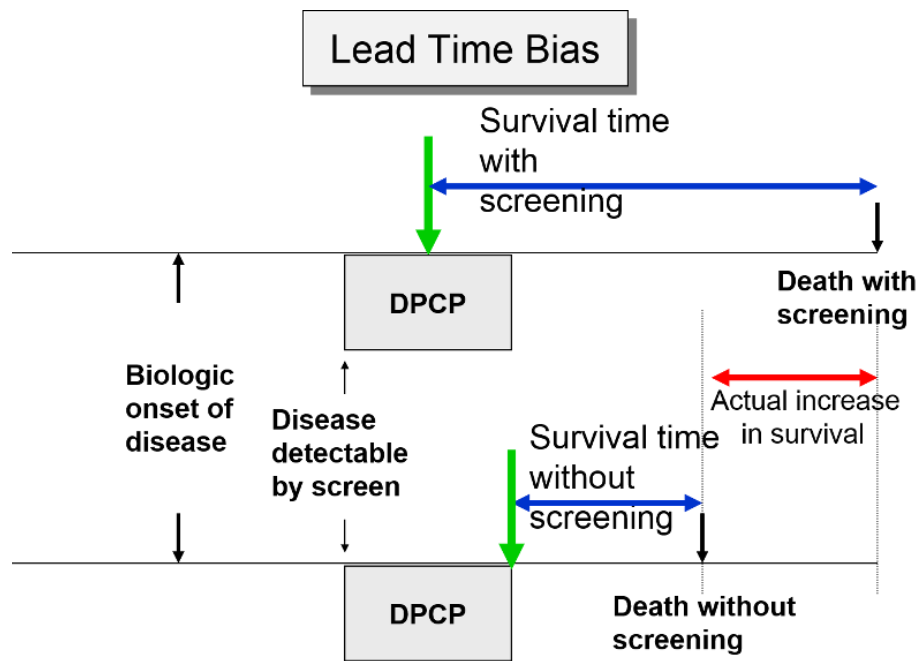


Figure 9:Schéma explicatif de l'effet lead-time retrouvant une surestimation de la survie chez les patients dépistés

Le deuxième schéma montre que, même si notre dépistage améliore la survie, l'effet sera exagéré par rapport au gain réel. L'augmentation du temps de survie (« survival time ») chez le dépisté correspond au gain réel (« actual increase in survival ») additionné au temps « lead-time » (sur le schéma, temps entre la flèche verte du patient dépisté et celle du patient non dépisté). Ce temps « lead-time » surestime l'effet du dépistage sur la survie.

Cette problématique se pose d'autant plus pour le cancer colorectal : son histoire naturelle du polype précancéreux au stade symptomatique peut être de plusieurs années voire décennies. Il est ainsi probable que certains patients dépistés, auraient pu décéder avant tout symptôme clinique. Leur qualité de vie va alors être très impactée par une prise en charge « inutile » du cancer ou de la lésion précancéreuse.

L'étude de la survie des patients pour évaluer un programme de dépistage est à interpréter avec précaution, en partie à cause de cet effet lead-time.

Une des solutions serait de soustraire aux patients diagnostiqués grâce au dépistage un temps lead-time estimé, via des méthodes statistiques. Mais cet effet est complexe à corriger.

Plusieurs approches ont été testées comme l'équipe Shwartz et al. (38,39) qui a proposé, dans les années 1980, un modèle statistique simulant la croissance tumorale afin d'estimer le temps lead-time chez des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein grâce au dépistage. Ce modèle

mathématique a été créé à partir des données physiopathologiques et du dépistage du cancer du sein.

Plus récemment, l'équipe Duffy et al. a proposé une correction statistique consistant à estimer un temps de suivi purement lié à l'effet lead-time et à le soustraire au temps de suivi des patients diagnostiqués grâce au dépistage (40).

Ces corrections statistiques n'ont été définies qu'à partir d'un programme de dépistage du cancer du sein par mammographie et testée sur ces mêmes programmes. Par conséquent, elles ne sont pas utilisables pour un programme de dépistage du cancer colorectal. De plus, contrairement au dépistage du cancer du sein qui ne se fait qu'avec la mammographie, le cancer colorectal bénéficie de plusieurs techniques de dépistage. Il faudrait probablement définir des modèles de correction propre à chaque technique (tests fécaux, coloscopie, imagerie...).

Au terme de ces recherches, nous n'avons pas retrouvé de modèle spécifique au dépistage du cancer colorectal.

2.2. L'effet length-time

Un autre biais dans l'analyse des données de dépistage est l'effet length-time (28,36). Il s'agit d'une surestimation de la survie parmi les patients diagnostiqués par le dépistage liée à un excès de tumeurs d'évolution lente chez ces derniers.

Les cas de tumeurs d'évolution lente sont retrouvés à des taux disproportionnés chez les dépistés car la probabilité d'être diagnostiqué grâce au dépistage est directement proportionnelle au temps d'évolution de la tumeur. Plus une tumeur évolue lentement, plus longtemps elle sera détectable et donc plus on aura une chance de la détecter par un dépistage. Ainsi dans le groupe des patients diagnostiqués grâce au dépistage, la présence d'un plus fort taux de tumeurs à meilleur pronostic va améliorer la survie du groupe.

Contrairement à cela, une tumeur d'évolution rapide, et par conséquent à létalité importante, va soit se déclarer avant tout dépistage, soit ne pas être présente lors du dépistage. Ces patients vont avoir moins de chance d'être diagnostiqués via le dépistage. Ainsi dans le groupe des patients diagnostiqués hors dépistage, un taux plus élevé de tumeurs d'évolution rapide va diminuer la survie du groupe.

Voici le schéma de la Boston University of Public Health expliquant cet effet :

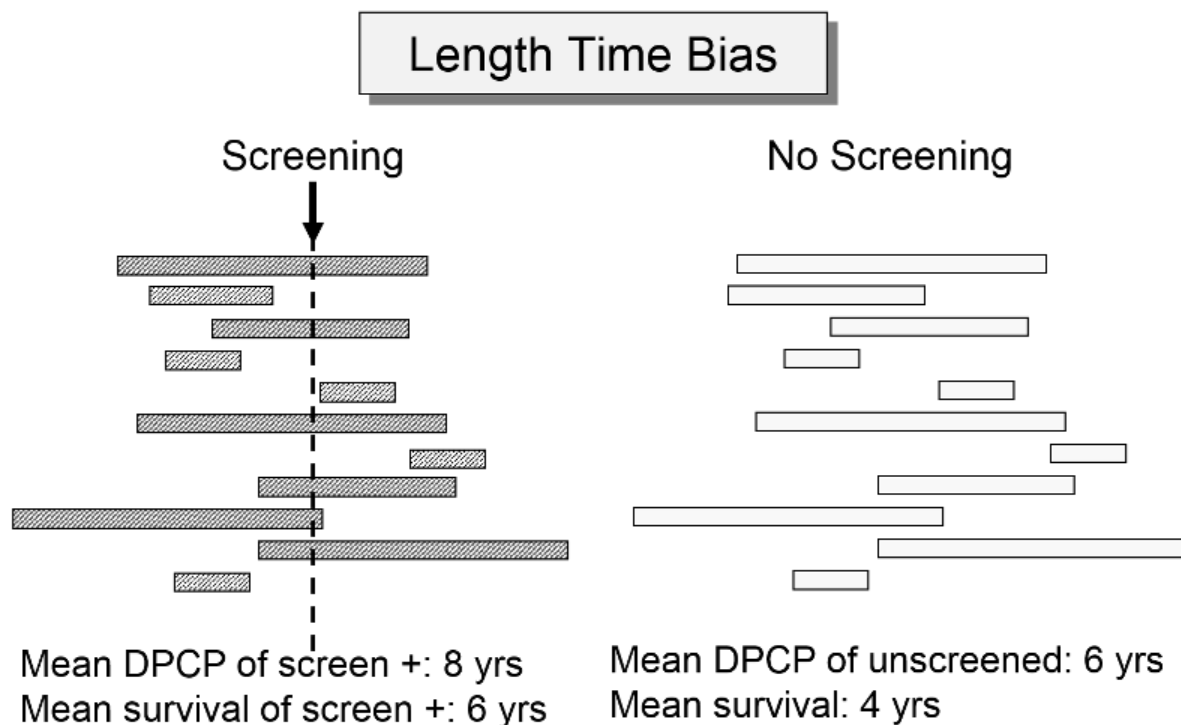


Figure 10: Schéma explicatif de l'effet length-time.

La figure 10 schématise une étude randomisée : la population de gauche est invitée au dépistage et celle de droite, non (comme il y a eu randomisation, les durées des phases précliniques sont distribuées également entre les deux populations). Les barres grisées et blanches représentent les durées des phases précliniques (DPCP) durant lesquelles le cancer n'est pas symptomatique mais détectable par le dépistage. La fin d'une barre représente le début de la phase symptomatique. Dans la population dépistée (grise), la date de diagnostic sera celle d'un test positif ou de l'apparition d'un symptôme. Chez les non dépistés (en blanc), la date du diagnostic sera celle de l'apparition des symptômes.

Chaque cancer a une phase préclinique variable, certains sont très agressifs et vont avoir une phase préclinique courte et d'autres sont plus indolents et leur phase préclinique est longue. Cette différence peut surestimer le bénéfice apparent du dépistage car il existe une plus grande chance de détecter des tumeurs ayant une longue phase préclinique et par conséquent moins létales. On peut simplifier en disant que nous réalisons un biais de sélection car le dépistage a tendance à diagnostiquer plutôt des tumeurs d'évolution lente, à meilleur pronostic.

Ainsi il est possible que la durée moyenne de survie soit artificiellement augmentée par un diagnostic plus précoce mais également par une sélection de tumeurs plus indolentes que celles retrouvées hors du dépistage.

2.3. Biais d'auto-sélection des patients

Le biais d'auto-sélection appartient aux biais de sélection. Il tient son origine d'une sélection des patients, par eux-mêmes, en prenant la décision de participer ou non au dépistage proposé.

La réalisation ou non d'un test de dépistage est dépendant de nombreux facteurs extérieurs, comme la sensibilisation réalisée par les programmes de soins, le médecin généraliste ou le spécialiste; l'accès au test (par exemple : pour le cancer du sein, avec une disponibilité inégale sur le territoire des mammographies) et sa prise en charge par les services de santé.

Mais certains facteurs de décision sont intra-individuels d'où la présence de ce type de biais de sélection qui est, par conséquent, peu maîtrisable.

Les patients soucieux de leur santé vont être plus à même de réaliser ces tests, or ils ne sont souvent pas les plus à risque. On peut évoquer également que cette personne pourrait, du fait d'une meilleure hygiène de vie (activité physique, alimentation, poids..), avoir moins de comorbidités « fragilisantes » (cardio-vasculaires) et être plus réceptive aux prises en charge médicales proposées.

Dans les études épidémiologiques sur l'analyse des programmes de dépistage, ce biais est prépondérant dans l'interprétation de résultats d'analyse de survie. Un meilleur état général de base et une participation aux soins plus active chez les participants que chez les non-participants, vont avoir un impact sur les survies sans qu'il soit question du dépistage en lui-même (28).

2.4. Les biais de sur-diagnostic et sur-traitement

Le biais de sur-diagnostic est défini par la détection de lésions précancéreuses ou cancéreuses qui n'auraient provoqué aucune morbi-mortalité chez le sujet. De par son histoire naturelle longue, le cancer colorectal peut être très exposé à cette problématique (31). Ce biais peut entraîner une majoration des bénéfices liés au dépistage en diagnostiquant des tumeurs qui ne seraient jamais devenues pathologiques et par conséquent sans influence sur la survie du patient.

Une lésion colorectale évoluant sur des dizaines d'années, détecter des stades précancéreux ou précoces pourrait être délétère en termes de qualité de vie et de santé chez des patients qui n'auraient jamais été symptomatiques (exérèse de polypes, surveillance coloscopique...).

Ce biais a été étudié par plusieurs équipes. L'équipe de Brenner et al. (33) a analysé le sur-diagnostic dans un programme de dépistage par coloscopie, selon eux la probabilité de sur-diagnostic oscille entre 0,1 et 0,9% selon l'âge et le sexe. La probabilité de prévenir et de diagnostiquer à un stade précoce est bien plus importante. De plus le taux de sur-diagnostic est bien plus faible dans le cas du

cancer colorectal que du sein (11% versus 19%). Par contre les auteurs gardent à l'esprit que cette stratégie peut avoir des conséquences sur le court terme avec une augmentation initiale de l'incidence des cancers par une meilleure détection et d'autre part une augmentation du risque de sur-diagnostic au fil du temps par un suivi plus intensif des patients diagnostiqués.

Dans l'étude de Robinson et al., avec les données de l'étude de Nottingham, seulement 6 cancers colorectaux ont été classés en sur-diagnostic sur 236 (41). Ce nombre est assez faible, mais on conçoit que ces 6 patients vont devoir subir une surveillance coloscopique « inutile », donc dans une population générale cela peut prendre des proportions importantes et avoir un certain coût pour la société et une surmédicalisation du phénomène.

Dans l'étude de l'équipe Luo et al., pour un dépistage biennal par FOBTg entre 50 et 74 ans, les taux de sur-diagnostic parmi les cancers dépistés étaient estimés à 6,84% chez les femmes et 7,49% chez les hommes (42).

Le dépistage du cancer colorectal a mis à jour un réservoir de polypes inconnus. Dans l'idéal, ces découvertes et prises en charge doivent être accompagnées d'un déclin de l'incidence des formes évoluées de cancer (35). Dans le cas contraire, le dépistage perd de son intérêt médical (en soumettant la population des actes invasifs inutiles et à leurs effets indésirables) et médico-économique (augmentation du nombre d'actes sans diminution du nombre de cancers à prendre en charge par la suite).

Le sur-diagnostic va entraîner du sur-traitement. Le sur-traitement est la prise en charge invasive d'une anomalie que l'on considérerait comme bénigne jusqu'alors. L'exérèse de polypes bénins ou précancéreux via la coloscopie peut être associée à une augmentation des effets indésirables de ce traitement alors inutile. Cet aspect sera développé dans le chapitre 3.4. ci-dessous.

2.5. Le biais d'amélioration des traitements

Le « treatment improvement bias » (31) correspond à la diminution de la mortalité spécifique liée à l'amélioration des traitements. Ce biais est à discuter car entre les études randomisées réalisées dans les années 80-90 et nos jours, les prises en charge ont évolué et sont plus efficaces et moins délétères.

Un autre biais : « prevention success bias » (31) qui consiste en la diminution de l'incidence du cancer dans les populations dépistées (liée à la prise en charge des lésions précancéreuses) va également biaiser les analyses.

Ces deux biais sont surtout effectifs quand l'étude comparative nécessite un long temps de suivi.

3. Ethique et dépistage de masse

L'utilisation d'un programme de dépistage de masse impose de se poser certaines questions tenant de son aspect éthique. En effet, un examen et son résultat ne sont pas sans conséquence dans la vie des patients. Un dépistage veut tendre à rendre des sujets « sains » encore plus « sains » ce qui est difficile mais par contre rendre un sujet « sain » en moins bonne santé est simple (35).

Des réflexions s'imposent sur tous les aspects d'un dépistage, au-delà de ses preuves scientifiques d'efficacité. Il s'agit toujours d'apporter le plus de bénéfices et le moins de risques au patient (43).

3.1. Connaissance de l'histoire naturelle du cancer

La connaissance de la physiopathologie d'une maladie est primordiale dans la décision de mise en place d'un dépistage de masse (35). Un programme de dépistage aura plus de bénéfice si le cancer ciblé concerne des tumeurs relativement homogènes en termes biologiques et de progression.

Actuellement, la communauté scientifique part du principe que l'évolution d'un cancer suit une progression linéaire entre le stade précurseur et le stade le plus évolué de la maladie. L'auteur Vogelstein et al. (44) a, dans les années 80, proposé l'hypothèse d'une croissance tumorale lente et stéréotypée avec accumulation de mutations au cours du temps pour, in fine, se transformer en cancer. Les programmes de dépistage ont été instaurés en tenant compte de cette notion et par conséquent, ont mis à jour tout un groupe de lésions précancéreuses ou cancéreuses indolentes dont il n'aurait été jamais fait cas avant.

L'apport des technologies biomoléculaires et génétiques est une grande avancée dans notre compréhension de la physiopathologie du cancer qui permet une nouvelle vision que celle proposée par Vogelstein. Ces techniques guidant de plus en plus les stratégies de prise en charge.

Dans tous les cas, il est important qu'un dépistage permette la détection de lésions précancéreuses permettant de faire diminuer l'incidence du cancer et de lésions cancéreuses précoces permettant de faire diminuer la morbi-mortalité de la pathologie. Ce paradigme nécessite une connaissance appuyée de la physiopathologie de la maladie, de l'hétérogénéité des tumeurs impliquées. Ne dépister que les tumeurs indolentes n'a pas grand intérêt : leur détection pourrait ne pas diminuer l'incidence des cancers évolués, dans l'hypothèse où ces tumeurs n'auraient jamais progressé jusqu'à ce stade.

3.2. Le test faux-négatif, l'hypothèse de la fausse-réassurance

Le test FOBTg présente un taux conséquent de faux-négatifs (28,45). L'obtention d'un résultat négatif pourrait générer une fausse-réassurance de la part du patient mais également du praticien, avec un risque de retard au diagnostic et de prise en charge tardive.

Cette hypothèse n'a jamais été démontrée dans les études. Au contraire, les patients participants à un dépistage pourraient avoir un suivi médical plus consciencieux, être sensibilisés à la maladie et à ses symptômes et ainsi s'alerter précocement face à l'apparition de signes évocateurs.

Robinson et al., dans une étude datant de 1999 reprenant les données de l'étude randomisée de Nottingham, retrouvent une meilleure survie et un plus fort taux de stade A de Duke (équivalent des polypes et du stade 1 TNM) chez les cancers de l'intervalle que dans le groupe contrôle (non invité au dépistage) (41). Cette donnée est un élément qui réfute l'idée de fausse-réassurance et de délai de prise en charge allongée.

3.3. Le test faux-positif

L'obtention d'un test faux positif pourrait entraîner une anxiété chez le patient avec risque de perte de compliance pour les tests suivants (45).

L'anxiété liée à la participation au dépistage et à l'obtention d'un test positif a été étudiée dans plusieurs études. Cet effet est très controversé avec des résultats divergents, certainement dû à l'hétérogénéité des protocoles d'analyse. Les équipes de Parker et al. (46), Brasso et al. (47) et Kirkoen et al. (48) ne retrouvaient pas d'anxiété particulière à l'obtention d'un FOBTg positif mais Denter et al. (49), Bobrigde et al. (50) et Laing et al. (51) retrouvaient une anxiété s'atténuant avec le temps.

Ce test va amener à la réalisation d'une coloscopie, qui est un examen invasif avec des effets indésirables. Dans ce cas précis, la coloscopie sera « blanche », ne retrouvant aucune lésion. Cet acte invasif aura été réalisé inutilement.

Les effets indésirables de la coloscopie sont nombreux : mortalité cardiaque liée à la préparation colique ou à la sédation, perforation digestive, hémorragies ... Dans l'étude de Robinson et al, seulement 7 événements graves dont 6 passages au bloc opératoire ont été reportés sur 1 474 coloscopies et aucun décès n'a été signalé au moment de l'évènement ou dans les 30 jours suivant (41). Une revue systématique datant de 2016, réalisée pour l'US Preventive Service Task Force, a montré que le taux de perforation colique sur coloscopie était de 4/10 000 et d'hémorragie de 8/10 000 (27).

3.4. Sur-diagnostic et sur-traitement

Ces notions, également présentes dans les biais des analyses statistiques, sont de vraies problématiques liées au dépistage (52).

Il s'agit de découvrir une lésion précancéreuse qui n'aurait jamais fait parler d'elle soit car elle n'aurait jamais progressé ou tellement lentement qu'elle n'aurait jamais été symptomatique avant le décès du patient. Au-delà de l'aspect statistique, imposer une prise en charge invasive à un patient qui n'aurait jamais présenté de symptomatologie est potentiellement délétère. On va alors médicaliser un phénomène qui avant était considéré comme bénin (28,45,53). De même, une tumeur à croissance rapide peut être sur-diagnostiquée si elle est détectée à un stade très précoce ou chez un patient ayant une faible espérance de vie (54).

Nous avons vu dans le chapitre sur les biais de sur-diagnostic que plusieurs équipes (33,41,42) ont démontré que le taux de sur-diagnostic était faible.

Mais d'autres auteurs expriment une opinion différente et pensent que l'exérèse de petits polypes a trop peu de bénéfices par rapport aux risques de complications (55). En particulier chez les sujets âgés et/ou présentant de nombreuses comorbidités. Par exemple dans la population américaine, 70% des 74 ans n'ont pas de comorbidités ils seraient donc intéressants de poursuivre au moins jusqu'à leur 76 ans les dépistages. A contrario, 13% de la population des 65-74 ans ont des comorbidités sévères et devraient stopper les dépistages dès l'âge de 66 ans pour obtenir une même balance bénéfice-risque qu'un groupe de 50-74 ans en bonne santé (56).

De même, nous avons vu que les effets indésirables graves (hémorragies, perforations coliques) sont rares (27,41). Mais une étude réalisée par Ko et al. (57) a analysé l'incidence des complications dites mineures et du temps perdu après la réalisation d'une coloscopie à visée de dépistage. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les ballonnements (25%) et les douleurs abdominales (11%) et ce chez 34% des patients dans les 7 jours suivant l'examen. L'étude a estimé que les patients avaient perdu moins de 2 jours pour la réalisation de l'examen et que la plus grande difficulté résidait dans la préparation colique.

A l'heure actuelle, il est impossible de déterminer l'agressivité d'une tumeur et sa potentielle évolution. Ainsi le sur-diagnostic et le sur-traitement, en particulier des lésions précancéreuses, est inévitable. Seulement 5 à 10% des polypes sont voués à devenir cancéreux mais notre manque de connaissance sur l'histoire naturelle de ces pathologies nous empêche de cibler nos interventions de façon plus précise (58).

L'amélioration de la survie retrouvée dans les études et la diminution de l'incidence des cancers dans les groupes dépistés et ayant subi une exérèse de leurs polypes montre que l'utilisation du dépistage est bien argumentée (59). Malgré tout, il est important de permettre au patient de faire un choix. L'autonomisation, la bonne information sur le dépistage, ses bénéfices et ses risques sont primordiaux dans le choix du patient. La balance plutôt positive de notre côté scientifique ne l'est peut-être pas autant du côté du patient.

3.5. « Prevention paradox »

Le concept de « prevention paradoxe » (60) a été exposé par Geoffrey Ros dans les années 80. Ce concept exprime l'idée que la majorité des cas malades se trouvent dans une population à faible et moyen risque plutôt que dans la population à haut risque, pour la simple et bonne raison que la population à bas et moyen risque est beaucoup plus importante.

Ainsi il s'agit de concentrer les efforts sur une population peu à risque afin de diminuer de façon plus efficace la maladie en question. Le dépistage est proposé à des sujets à priori « sains », cela implique une participation de masse avec un bénéfice à l'échelle populationnelle mais avec finalement peu d'impact à l'échelle individuelle (28).

3.6. Le choix éclairé du patient

Le succès d'un programme de dépistage organisé est fonction de la participation de la population. Afin de permettre une participation optimale à un test de dépistage, les soignants peuvent avoir tendance à ne mettre en lumière que ses aspects positifs et à délaisser les aspects négatifs. On ne prévient pas assez les patients des risques de faux-positifs, faux-négatifs, des conséquences liées aux résultats du test etc... (28,61)

Le « diagnostiquer tôt sauve des vies » (35) est très attractifs tant pour les professionnels que pour les patients. Dans les études réalisées sur le sujet revues par l'équipe de Hoffman et al. (62), il semble que les patients surestiment les bénéfices liés aux tests de dépistage. Les patients se basent essentiellement sur le discours de leur médecin et se posent peu de questions sur les inconvénients. Dans l'étude de Sutkowi-Hemstreet et al. (63), 2/3 des patients n'évoquaient aucun inconvénient spontanément ou les minimisaient.

Certaines campagnes de promotion du dépistage peuvent maximiser les bénéfices tout en occultant les effets indésirables et les questionnements éthiques induits par ces programmes. Il est facile de culpabiliser et d'apeurer le public. L'intention du soignant ne doit pas être de faire ou de ne pas faire

pratiquer le dépistage mais plutôt de proposer une information personnalisée sur la balance bénéfice/risque du test (64).

Les auteurs de l'article « ethical issues for cancer screenings five countries – four types of cancer » publié en 2004 (65), énonce quatre principes éthiques intéressants pour la pratique :

- l'autonomie (versus le paternalisme) : dans le sens de liberté du patient à choisir ce qu'il veut faire de son corps ;
- l'équité des soins : permettre l'accès aux meilleurs soins à chacun;
- la bienveillance active dont les patients ont besoin;
- la non malveillance : ne pas faire de mal au patient, ne pas imposer de soins lourds évitables ou non désirés par le patient.

Le consentement du patient est primordial, il faut l'informer de manière honnête, adapté, sans l'influencer et lui donner le pouvoir de décision qui lui incombe.

4. Les cancers de l'intervalle

Cette revue de la littérature a pour objectif de faire un point sur les débats autour des forces et des faiblesses des stratégies de dépistage du cancer colorectal. Au-delà des notions éthiques, nous avons vu que se posent de nombreuses questions plus « pratiques » sur l'évaluation des programmes de dépistage.

Ainsi, une des réponses proposées par les chercheurs est l'analyse des cancers dits de l'intervalle. C'est effectivement un élément clé dans les calculs de sensibilités des tests (66) mais également dans l'analyse de l'efficacité d'un programme (67).

Une première définition du cancer d'intervalle a été proposée par l'International Agency for Research on Cancer (68): « [...] invasive cancer diagnosed in an individual after a negative screening; and before the next invitation to screening was due » .

Il s'agit donc de cancers diagnostiqués chez des patients entre un test de dépistage ne retrouvant pas d'anomalie et le prochain test proposé.

Cette définition a été affinée en 2014 par un groupe d'experts internationaux : The Working Group on interval cancers of the colorectal cancer Screening Committee of the World Endoscopic Organization (69):

“Colorectal cancer diagnosed after a colorectal screening examination or test in which no cancer is detected and before the date of the next recommended exam. [...] interval cancers [...] do not apply

to those who are not compliant with screening. [...] standard intervals should be employed (such as 2 years for gFOBT [...]).

Elle ajoute que la notion de cancer de l'intervalle ne s'applique pas aux patients non compliants et que ce sont les délais standards entre deux tests qui doivent être pris en compte. Un cancer est dit d'intervalle s'il est apparu dans les deux années suivant un test FOBTg négatif.

Le groupe FRANCIM (70) a également fourni une définition des différents types de cancers. Les cancers de l'intervalle sont définis par un test FOBTg négatif réalisé moins de 2 ans avant le diagnostic ou un test FOBTg positif mais avec coloscopie négative réalisés moins de 5 ans avant le diagnostic.

Plusieurs équipes se sont attelées à l'analyse des caractéristiques des cancers d'intervalle et des survies associées (66,71–80). De ces analyses ressortent plusieurs informations.

Premièrement sur la localisation des tumeurs dans les cancers de l'intervalle : on y retrouve plus de tumeurs coliques droites et de tumeurs de la jonction recto-sigmoïdienne et du rectum. Ceci est expliqué par une mauvaise performance du test à dépister une hémoglobine trop digérée provenant du colon droit ou non digérée provenant du rectum. Le test FOBTg détecte bien les tumeurs du colon descendant et moins bien les autres localisations.

Le sexe des participants joue un rôle. Certaines études ont montré que les femmes étaient plus participantes que les hommes. Néanmoins, le FOBTg semble être moins performant chez elles, avec des taux de cancers de l'intervalle plus importants. Aucune hypothèse formelle n'a pu être démontrée, certains auteurs se posent la question d'une action hormonale.

Concernant le stade au diagnostic, les cancers dépistés sont de stade plus précoce que les cancers de l'intervalle. Cet aspect peut être expliqué de plusieurs manières. L'hypothèse de la fausse réassurance d'un test récent négatif, qui pourrait allonger le délai entre l'apparition du symptôme et le diagnostic, n'a jamais été étayée. Une autre hypothèse est celle d'une plus grande agressivité tumorale chez les cancers de l'intervalle mais aucune preuve ne l'a encore démontré. La localisation tumorale de type colique droite ou rectale, moins bien détectée, pourrait expliquer le processus avec des tumeurs pouvant évoluer plus longtemps sans être détectées par le FOBTg.

La survie des patients est un des éléments fondamentaux de l'efficacité d'un programme de dépistage. Les cancers de l'intervalle sont à moins bon pronostic que les cancers dépistés. Par contre, la survie des patients atteints d'un cancer de l'intervalle est souvent meilleure que chez les patients

non-participants. Cette donnée peut être expliquée par une plus grande vigilance et sensibilisation des patients participants au dépistage à leurs symptômes.

D'un point de vue anatomo-pathologique, plusieurs équipes recherchent des marqueurs d'une plus grande agressivité tumorale pouvant expliquer une progression très rapide.

L'équipe de Walsh et al. (81) a analysé les différences biologiques entre les cancers diagnostiqués grâce au dépistage et les cancers de l'intervalle. Les cancers de l'intervalle avaient une plus grande taille tumorale, plus d'envahissement vasculaire mais aucune différence en termes de biomarqueurs n'a été retrouvée.

L'équipe américaine Richter et al. (82) a analysé les cancers dépistés par coloscopie versus cancers d'intervalle. Les cancers d'intervalle se sont révélés être plus souvent MSI+, mais aucune différence n'a été observée pour les KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA. Leur étude tend à montrer un effet important des facteurs génétiques héréditaires et à appuyer sur la surveillance des patients avec antécédents familiaux.

Les études de Shaukat et al. ont testé l'association avec les mutations BRAF et K-RAS. Pour le gène BRAF, aucune différence n'a été démontrée entre les cancers dépistés et les cancers d'intervalle, par contre il semble que ce soit un facteur de mauvais pronostic (83). Pour le gène K-RAS, il est plus présent chez les cancers dépistés et seraient un marqueur de tumeurs d'évolution lente (84).

Une équipe, Mansouri et al. (85), a travaillé sur les marqueurs inflammatoires (ratio neutrophiles/lymphocytes et l'envahissement veineux). Ces derniers n'ont pas trouvé de différence d'agressivité entre les cancers de l'intervalle et les cancers chez des non-participants au dépistage. Ces deux groupes présentaient des marqueurs de l'inflammation plus élevés que les cancers dépistés.

Pour l'instant, l'hypothèse d'une plus grande agressivité tumorale des cancers de l'intervalle est peu étayée. Il semble que la mauvaise performance du test FOBTg soit une explication plus plausible au fort taux de cancers d'intervalle retrouvés dans ce type de programme.

CONCLUSION

Les programmes de dépistage provoquent de nombreux débats éthiques et économiques dans la sphère scientifique et sociale. D'un geste médical paraissant simple et totalement bénéfique pour le patient, il s'avère que les résultats retrouvés sont parfois moins affirmatifs.

L'organisation de programmes de dépistage de masse par les gouvernements ne doit pas occulter notre réflexion face aux enjeux et pour la société et pour l'individu. L'interprétation des études doit être faite avec prudence car l'influence de biais peu maitrisables (auto-sélection des patients, lead-time etc...) peut surestimer l'efficacité et les apports bénéfiques du dépistage. Face à cela, des réflexions s'organisent autour de l'évaluation des programmes de dépistage. L'intégration des données concernant les cancers de l'intervalle est un des éléments intéressants pour évaluer de façon plus précise l'effet du dépistage sur la population ciblée.

Face à l'injonction simple du « détecter rapidement pour mieux traiter », il ne faut pas oublier tous les questionnements éthiques gravitant autour du dépistage : le sur-diagnostic et le sur-traitement peuvent entraîner une surmédicalisation délétère pour le sujet mais aussi pour la société avec des prises en charge invasives puis des suivis coûteux inutiles.

La réalisation d'un test de dépistage doit amener à une réflexion sur la balance bénéfice/risque du patient. L'autonomisation du sujet est primordiale dans notre pratique, il doit faire un choix en connaissant les tenants et aboutissants de ses actes.

Il est à noter que le dépistage du cancer colorectal est moins sujet à polémique que le dépistage du cancer du sein par mammographie. Les études réalisées sont plutôt positives quant aux résultats sur la morbi-mortalité du cancer colorectal et sur les effets de la prise en charge des lésions précancéreuses sur l'incidence du cancer.

La participation faible au dépistage en France est un frein à une réelle efficacité du programme. La participation en 2013-2014 était évaluée à 29,8%, alors que l'objectif coût-efficacité serait atteint pour une participation de 45% minimum (86).

Depuis avril 2015, le test Hémocult II a été remplacé par un test de détection immunologique, FIT (OC-Sensor®). Les meilleures performances et fiabilités de ce test ainsi que sa simplicité d'utilisation pourraient améliorer la participation et les performances du programme de dépistage (87,88).

On peut finalement évoquer les dernières recommandations américaines de 2017 qui préconisent soit la coloscopie tous les 10 ans ou le test FIT tous les ans en cas de refus de la coloscopie (89).

Nos stratégies de dépistage vont probablement encore évoluer dans les années à venir. Il serait intéressant de tendre vers une autonomisation du patient dans le choix d'une stratégie la plus proche de ses besoins et souhaits.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Collège Français des Pathologistes. enseignement d'Anatomie Pathologie [En ligne]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2013 [cité le 15 mai 2017]. Disponible: <http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/poly-anatomie-pathologique2.pdf>
2. Houcke P, Papazian A, Greff M, Helbert T, Alverhne-Gross S. Le polype colique dégénéré. *Hépatogastro Oncol Dig.* 19 juill 2002;9(4):291-6.
3. UICC UNION INTERNATIONALE CONTRE LE CANCER. TNM Classification of Malignant Tumours - 7th edition - UICC. 01/12/2009. [En ligne]. Cassini; [cité le 4 avr 2017]. 292 p. Disponible: http://www.uicc.org/sites/main/files/private/TNM_Classification_of_Malignant_Tumours_Website_15%20MAy2011.pdf
4. SNFGE [En ligne]. Cadiot G. 11. Tumeurs neuroendocrines digestives | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive; 2016 [cité le 9 oct 2017]. Disponible: <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#anc3304>
5. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer colorectal - actualisation du référentiel de pratique de l'examen périodique de santé [En ligne]. juin 2013. Disponible: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/referentieleps_format2clic_kc_colon-vfinale_2013-07-24_16-05-56_103.pdf
6. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie 1: Tumeurs Solides [En ligne]. 2013 [cité le 4 avr 2017]. 122 p. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
7. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 [En ligne]. 2015. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2015>
8. Institut National Du Cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 / Partie 1 - Tumeurs solides [En ligne]. [cité le 4 avr 2017]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-Tumeurs-solides>
9. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for diseases. World Health Organization; 1968. (Public Health Papers; vol. 34).
10. Commission on Chronic Illness. Chronic Illness in the United States: Prevention of chronic illness. Harvard University Press. Vol. 1. université de Californie : Published for the Commonwealth Fund by Harvard University Press; 1957. 372 p.
11. Pienkowski P. Actualités et nouveaux outils dans le dépistage du cancer colorectal. *Assoc Fr Form Contin En Hépatogastro-Entérologie - PostU* 2013. 2013;213-24.
12. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 21 juin 2016;315(23):2564-75.
13. Faivre J. Le dépistage organisé du cancer colorectal en Europe: état des lieux. *Cancéro Dig.* 2010;2(2):101-3.

14. [En ligne]. Public Health England. Population screening programmes: NHS bowel cancer screening (BCSP) programme - GOV.UK; [cité le 12 mai 2017]. Disponible: <https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/bowel>
15. Van Deen J. Tincture Guaijaci, Und ein Ozontrager, Als reagens auf Sehr Geringe Blutmengen, Namentlich in Medicoforensischen Fallen. Arch Holl Beitr Nat Heilk. 1864;3:288-3.3.
16. Boas I. Uber Okkulte Magenblutungen. Dtsch Med Wochenschr. 1901;27:315-21.
17. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008;103(6):1541-9.
18. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet Lond Engl. 1996;348(9040):1472-7.
19. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Sørensgaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet Lond Engl. 1996;348(9040):1467-71.
20. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing Mortality from Colorectal Cancer by Screening for Fecal Occult Blood. N Engl J Med. 1993;328(19):1365-71.
21. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Effect of Fecal Occult Blood Testing on Mortality from Colorectal Cancer: A Case-Control Study. Ann Intern Med. 1993;118(1):1.
22. Wahrendorf J, Robra BP, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Effectiveness of colorectal cancer screening: results from a population-based case-control evaluation in Saarland, Germany. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 1993;2(3):221-7.
23. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. J Natl Cancer Inst. 1999;91(5):434-7.
24. Barzi A, Lenz H-J, Quinn DI, Sadeghi S. Comparative effectiveness of screening strategies for colorectal cancer. Cancer. 2017;123(9):1516-27.
25. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. 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):e1001352.
26. Gates TJ. Screening for Cancer: Concepts and Controversies - American Family Physician. Am Fam Physician. 2014;(90(9)):625-31.
27. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016;315(23):2576-94.
28. van Dam L, Bretthauer M. Ethical issues in colorectal cancer screening. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(2):315-26.
29. Chen C, Hoffmeister M, Brenner H. The toll of not screening for colorectal cancer. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;11(1):1-3.
30. Barratt A, Mannes P, Irwig L, Trevena L, Craig J, Rychetnik L. Cancer screening. J Epidemiol Community Health. 1 déc 2002;56(12):899-902.

31. Salmi LR, Coureau G, Bailhache M, Mathoulin-Pélissier S. To Screen or Not to Screen: Reconciling Individual and Population Perspectives on Screening. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1594-605.
32. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The Effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1603-7.
33. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Prevention, Early Detection, and Overdiagnosis of Colorectal Cancer Within 10 Years of Screening Colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):717-23.
34. [En ligne]. U.S. Population Data 1969-2015 - SEER Population Data; [cité le 5 oct 2017]. Disponible: <https://seer.cancer.gov/popdata/>
35. Shieh Y, Eklund M, Sawaya GF, Black WC, Kramer BS, Esserman LJ. Population-based screening for cancer: hope and hype. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(9):550-65.
36. Kay BR, Witte DL. The impact of cancer biology, lead time bias, and length bias in the debate about cancer screening tests. *J Insur Med N Y N.* 1991;23(2):102-4.
37. [En ligne]. Evaluating Screening Programs; [cité le 12 avr 2017]. Disponible: http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/ep/ep713_screening/EP713_Screening8.html
38. Shwartz M. Estimates of lead time and length bias in a breast cancer screening program. *Cancer.* 1980;46(4):844-51.
39. Shwartz M. A Mathematical Model Used to Analyze Breast Cancer Screening Strategies. *Oper Res.* 1978;26(6):937-55.
40. Duffy S, Nagtegaal I, Wallis M, Cafferty F, Houssami N, Warwick J, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival (PDF Download Available). *Am J Epidemiol.* 2008;168(1):98-104.
41. Robinson M, Hardcastle J, Moss S, Amar S, Chamberlain J, Armitage N, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut.* 1999;45(4):588-92.
42. Luo D, Cambon AC, Wu D. Evaluating the long-term effect of FOBT in colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol.* 2012;36(1):e54-60.
43. Gray JAM, Patnick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ.* 2008;336(7642):480-3.
44. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319(9):525-32.
45. Hofmann B. Ethical issues with colorectal cancer screening—a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2016;23(3):631-41.
46. Parker MA, Robinson MHE, Scholefield JH, Hardcastle JD. Psychiatric morbidity and screening for colorectal cancer. *J Med Screen.* 2002;9(1):7-10.
47. Brasso K, Ladelund S, Frederiksen BL, Jørgensen T. Psychological distress following fecal occult blood test in colorectal cancer screening – a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(10):1211-6.
48. Kirkøyen B, Berstad P, Botteri E, Åvitsland TL, Ossum AM, de Lange T, et al. Do no harm: no psychological harm from colorectal cancer screening. *Br J Cancer.* 2016;114(5):497-504.

49. Denters MJ, Deutekom M, Essink-Bot ML, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. FIT false-positives in colorectal cancer screening experience psychological distress up to 6 weeks after colonoscopy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013;21(10):2809-15.
50. Bobridge A, Bampton P, Cole S, Lewis H, Young G. The psychological impact of participating in colorectal cancer screening by faecal immuno-chemical testing--the Australian experience. *Br J Cancer*. 2014;111(5):970-5.
51. Laing SS, Bogart A, Chubak J, Fuller S, Green BB. Psychological distress after a positive fecal occult blood test result among members of an integrated healthcare delivery system. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014;23(1):154-9.
52. Grimes DA, Schulz K. Uses and abuses of screening tests - The Lancet. 2002;359(9309):881-4.
53. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B, Nelson P, Ransohoff DF, Welch HG, et al. Addressing overdiagnosis and overtreatment in cancer: a prescription for change. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):e234-242.
54. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102(9):605-13.
55. Levine JS, Ahnen DJ. Adenomatous Polyps of the Colon. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2551-7.
56. Garcia M. Addressing overuse and overdiagnosis in colorectal cancer screening for average-risk individuals. *Colorectal Cancer*. 2015;4(1):27-35.
57. Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, Saunders MD, Lee SD, Tung BY, et al. Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(4):648-56.
58. Hoff G. Different standards for healthy screenees than patients in routine clinics? *World J Gastroenterol WJG*. 2013;19(46):8527-30.
59. Yang DX, Gross CP, Soulos PR, Yu JB. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer*. 2014;120(18):2893-901.
60. Rose G. Sick Individuals and Sick Populations. *Int J Epidemiol*. 1985;14(1):32-8.
61. Dreier M, Borutta B, Seidel G, Münch I, Kramer S, Töppich J, et al. Communicating the benefits and harms of colorectal cancer screening needed for an informed choice: a systematic evaluation of leaflets and booklets. *PloS One*. 2014;9(9):e107575.
62. Hoffmann TC, Del Mar C. Patients' expectations of the benefits and harms of treatments, screening, and tests: a systematic review. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):274-86.
63. Sutkowi-Hemstreet A, Vu M, Harris R, Brewer NT, Dolor RJ, Sheridan SL. Adult Patients' Perspectives on the Benefits and Harms of Overused Screening Tests: a Qualitative Study. *J Gen Intern Med*. 2015;30(11):1618.
64. Woloshin S, Schwartz LM, Black WC, Kramer BS. Cancer Screening Campaigns — Getting Past Uninformative Persuasion. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1677-9.
65. Ustun C, Ceber E. Ethical issues for cancer screenings. Five countries--four types of cancer. *Prev Med*. 2004;39(2):223-9.
66. Moss SM, Hardcastle JD, Coleman DA, Robinson MH, Rodrigues VC. Interval cancers in a randomized controlled trial of screening for colorectal cancer using a faecal occult blood test. *Int J Epidemiol*. 1999;28(3):386-90.

67. Ciatto S, Naldoni C, Ponti A, Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al. Interval cancers as indicators of performance in screening programmes. *Epidemiol Prev*. 2008;32(2):93-8.
68. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 10 - Cervix Cancer Screening [En ligne]. Lyon; 2005 [cité le 6 juin 2017]. (IARC Press; vol. 10). Disponible: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>
69. Sanduleanu S, le Clercq CMC, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut*. 2015;64(8):1257-67.
70. FRANCIM. Définition opérationnelle des cancers de l'intervalle dans le cadre dy dépistage organisé du cancer du sein et du cancer colorectal en France. 2013.
71. George AT, Aggarwal S, Dharmavaram S, Menon A, Dube M, Vogler M, et al. Faecal occult blood testing screening for colorectal cancer and 'missed' interval cancers: are we ignoring the elephant in the room? Results of a multicentre study. *Colorectal Dis*. 2017;19(5):O108-14.
72. Garcia M, Domenech X, Vidal C, Torné E, Milà, Binefa G, et al. Interval Cancers in a Population-Based Screening Program for Colorectal Cancer in Catalonia, Spain. *Gastroenterol Res Pract*. 24 févr 2015;2015:e672410.
73. Steele RJC, McClements P, Watling C, Libby G, Weller D, Brewster DH, et al. Interval cancers in a FOBT-based colorectal cancer population screening programme: implications for stage, gender and tumour site. *Gut*. 2011;gutjnl-2011-300535.
74. Jensen BM, Kronborg O, Fenger C. Interval cancers in screening with fecal occult blood test for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):779-82.
75. Paszat L, Sutradhar R, Tinmouth J, Baxter N, Rabeneck L. Interval Colorectal Cancers following Guaiac Fecal Occult Blood Testing in the Ontario ColonCancerCheck Program. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 8 mai 2016;2016:e4768728.
76. Zappa M, Castiglione G, Paci E, Grazzini G, Rubeca T, Turco P, et al. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer*. 2001;92(1):151-4.
77. Gill MD, Bramble MG, Hull MA, Mills SJ, Morris E, Bradburn DM, et al. Screen-detected colorectal cancers are associated with an improved outcome compared with stage-matched interval cancers. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2076-81.
78. Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, Lee TJW, Bradburn DM, Mills SJ. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer*. 2012;107(3):417-21.
79. Tazi MA, Faivre J, Lejeune C, Bolard P, Phelip JM, Benhamiche AM. Interval cancers in a community-based programme of colorectal cancer screening with faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 1999;8(2):131-5.
80. Steele RJ, Stanners G, Lang J, Brewster DH, Carey FA, Fraser CG. Interval cancers in a national colorectal cancer screening programme. *United Eur Gastroenterol J*. 2016;4(4):587-94.
81. Walsh E, Rees CJ, Gill M, Parker CE, Bevan R, Perry SL, et al. Are there biological differences between screen-detected and interval colorectal cancers in the English Bowel Cancer Screening Programme? *Br J Cancer*. 2016;115(2):261-5.
82. Richter JM, Pino MS, Austin TR, Campbell E, Szymonifka J, Russo AL, et al. Genetic mechanisms in interval colon cancers. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2255-63.

83. Shaikat A, Arain M, Thaygarajan B, Bond JH, Sawhney M. Is BRAF mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2352-6.
84. Shaikat A, Arain M, Anway R, Manaktala S, Pohlman L, Thyagarajan B. Is KRAS mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):913-7.
85. Mansouri D, McMillan DC, McIlveen E, Crighton EM, Morrison DS, Horgan PG. A comparison of tumour and host prognostic factors in screen-detected vs nonscreen-detected colorectal cancer: a contemporaneous study. *Colorectal Dis*. 2016;18(10):967-75.
86. Institut de Veille sanitaire santé publique F. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2013-2014 [En ligne]. mars 2015. Disponible: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-colorectal/Indicateurs-d-evaluation/Taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-2013-2014>
87. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population Screening for Colorectal Cancer Means Getting FIT: The Past, Present, and Future of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Immunochemical Test for Hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8(2):117-30.
88. Digby J, Fraser CG, Carey FA, Lang J, Stanners G, Steele RJ. Interval cancers using a quantitative faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin when colonoscopy capacity is limited. *J Med Screen*. 2016;23(3):130-4.
89. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1016-30.

ANNEXES

ANNEXE 1 : TNM du cancer colorectal

Eléments de la classification TNM en fonction de la profondeur de l'atteinte de la tumeur	Stades résultants
Tis : intra-épithéliale ou chorian T1 : sous-muqueuse T2 : musculieuse T3 : sous-séreuse T4 : tumeur envahissant la séreuse ou un organe de voisinage ----- N0 : pas de métastase ganglionnaire Nx : ganglions non évalués N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus ----- M0 : pas de métastase M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-daviculaires)	Stade I = pT1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire Stade II A = pT3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire Stade II B = pT4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire Stade III A = pT1, T2, N1 M0 = envahissement ganglionnaire Stade III B = pT3, T4, N1 M0" Stade III C = tous T, N2 M0" Stade IV = tous T, tous N, M1 = métastases à distance

ANNEXE 2 : Classification des tumeurs neuroendocrines

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis	T<0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T≤2 cm (T1a : ≤1 cm, T1b : >1-2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculieuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculieuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculieuse ou T>2 cm
T3	T envahit séreuse	- T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule) - T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum)	T dépassant le pancréas mais n'envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique supérieure	T envahit l'iléon ou T >4 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

ANNEXE 3 : résumé de la prise en charge des cancers colorectaux

CANCER DU COLON ET DU HAUT RECTUM	CANCER DU BAS ET MOYEN RECTUM
PAS DE RADIOTHERAPIE (risque de grelote radique)	RADIOTHERAPIE ou RADIOCHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE Recommandée pour les stades II (T3-T4) et III (N+)
TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATEUR Traitement de référence	TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATEUR
Sous AG, par coelioscopie ou laparotomie, exploration abdomino-pelvienne complète	
Résection colique avec marges de résection saines (5cm) et curage ganglionnaire (au moins 12). Ligature première des vaisseaux (+/-) Anastomose immédiate sans stomie (en l'absence d'occlusion) Examen anatomopathologique Evaluation des marges de résection (5cm de part et d'autre) Classement de la tumeur R0, R1, R2 Statut pTNM (au moins 12 ganglions analysés)	Résection rectale (proctectomie) avec marges de résection saines et exérèse complète du mésorectum et curage ganglionnaire (au moins 12). Ligature première des vaisseaux des vaisseaux mésentériques inférieurs Conservation sphinctérienne et des nerfs pelviens Anastomose colo-rectale basse ou colo-anale Confection d'un réservoir temporaire Stomie temporaire de dérivation (retirée à 3 mois) Complication : syndrome de la résection rectale Examen anatomopathologique Marges : 5 cm en proximal et 1 cm en distalité
FORMES PARTICULIERES <u>Colon métastatique</u> Métastase synchrone éligible : bilan de résécabilité puis résection Métastase synchrone non éligible : chimiothérapie / palliatif <u>Cancer du côlon compliqué</u> : urgence chirurgicale Occlusion digestive : Endoprothèse colique ou colostomie d'amont et traitement carcinologique dans un 2ème temps. Cancer colique infecté : drainage de l'abcès scanno-guidé ou intervention de HARTMAN dans les cas compliqués.	FORMES PARTICULIERES Amputation abdomino-périnéale Avec colostomie iliaque gauche définitive (30%) En l'absence de conservation possible du sphincter interne Impose un second avis chirurgical
CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE Protocole FOLFOX : 5FU + acide Folinique + Oxaliplatine Alternative : 5FU seul per os XELODA si mauvais état général Recommandée si N+ (stade III) et/ou M+ (stade IV) A discuter en RCP si T3 T4 (stade II)	CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE ou ABSTENTION A discuter en RCP chez les patients ayant eu droit à un traitement néoadjuvant OU RADIOTHERAPIE ou RADIOCHIMIOThERAPIE ADJUVANTE A discuter en RCP chez les patients n'ayant pas eu droit à un traitement néoadjuvant en fonction de la qualité d'exérèse et de l'envahissement ganglionnaire.

ANNEXE 4 : fiche créée pour l'analyse de la revue de la littérature

REVUE DE LA LITTÉRATURE DEPISTAGE CCR

Titre :

Auteurs :

Année :

Revue : IF :

Background :

Objectif principal :

Critère de jugement principal :

Critère de jugement secondaire :

Type d'étude :

Schéma d'étude :

Lieu :

Calendrier de l'étude :

Données :

Définitions des critères :

Nombre de sujets :

Critères d'inclusion :

Critères d'exclusion :

Intervention O/N :

Analyse statistique :

Résultat principal :

Apport :

Limites/biais :

Validité externe :

Ouverture :

Critère qualité de l'étude :

Pertinence de l'étude/originalité :

Définitions claires des objectifs, critères de jugement etc :

.....

Méthodes utilisées :

RESUME ET MOTS-CLES

Introduction : Le cancer colorectal est le 3^{ème} en fréquence chez l'homme et le 2^{ème} chez la femme. En France, on estime à environ 42 000 le nombre de décès par an lié à ce cancer. Sa prise en charge à un stade précoce améliorant sensiblement la survie des patients, une stratégie de dépistage a été mise en place depuis 2009 via un test recherchant un saignement occulte dans les selles, l'Hémoccult. Nous négligeons parfois les risques et inconvénients à utiliser un dépistage de masse.

Objectif : réalisation d'une revue de la littérature afin d'effectuer une analyse critique, la plus objective possible, des bénéfices et risques inhérents au dépistage organisé du cancer colorectal.

Méthode : revue de la littérature réalisée par un lecteur, à partir des données des serveurs Pubmed, Cismef, BSDP, Google Scholar et le sudoc. Les termes MeSH utilisés ont été : « screening », « colorectal cancer », « interval cancer », « lead-time bias », « length-time bias », « overdiagnosis », « overuse », « treatment », « efficience ». Tri des articles réalisés selon leurs titres et résumés.

Résultats: La revue a permis d'extraire 71 articles d'intérêt avec : 9 articles pour la revue de l'efficacité du test, 28 articles sur les problématiques éthiques liées au dépistage de masse, 13 articles discutant des biais et difficulté de l'évaluation d'un programme de dépistage, 21 articles sur l'analyse des cancers de l'intervalle.

Discussion : Le test FOBTg a montré lors d'études randomisées une efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité liée au cancer colorectal. Les études de survie comparant les patients dépistés et les non-participants sont à interpréter avec précaution : les effets lead-time et length-time peuvent surestimer l'amélioration de la survie. Les biais d'auto-sélection des sujets participants est inhérent aux stratégies de dépistage et doit également pris en compte : la meilleure santé des malades participants va jouer sur leur survie. Les problématiques éthiques sont marquées par le sur-diagnostic et le sur-traitement d'anomalies qui n'auraient jamais évolué en cancer et ainsi soumettre le patient à des prises en charge et des suivis invasifs inutiles. Le choix éclairé du patient paraît indispensable à la réalisation de ces tests, mais pour cela il est important que les praticiens manient les tenants et aboutissants des stratégies de dépistage de masse.

Mots-clés : cancer colorectal, dépistage, éthique, lead-time, length-time, sur-diagnostic, sur-traitement.

Key-words: colorectal cancer, screening, ethical issues, lead-time, length-time, overdiagnosis, overtreatment.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME ET MOTS-CLES

Introduction : Le cancer colorectal est le 3^{ème} en fréquence chez l'homme et le 2^{ème} chez la femme. En France, on estime à environ 42 000 le nombre de décès par an lié à ce cancer. Sa prise en charge à un stade précoce améliorant sensiblement la survie des patients, une stratégie de dépistage a été mise en place depuis 2009 via un test recherchant un saignement occulte dans les selles, l'Hémoccult. Nous négligeons parfois les risques et inconvénients à utiliser un dépistage de masse.

Objectif : réalisation d'une revue de la littérature afin d'effectuer une analyse critique, la plus objective possible, des bénéfices et risques inhérents au dépistage organisé du cancer colorectal.

Méthode : revue de la littérature réalisée par un lecteur, à partir des données des serveurs Pubmed, Cismef, BSDP, Google Scholar et le Sudoc. Les termes MeSH utilisés ont été : « screening », « colorectal cancer », « interval cancer », « lead-time bias », « length-time bias », « overdiagnosis », « overuse », « treatment », « efficience ». Tri des articles réalisés selon leurs titres et résumés.

Résultats: La revue a permis d'extraire 71 articles d'intérêt avec : 9 articles pour la revue de l'efficacité du test, 28 articles sur les problématiques éthiques liées au dépistage de masse, 13 articles discutant des biais et difficulté de l'évaluation d'un programme de dépistage, 21 articles sur l'analyse des cancers de l'intervalle.

Discussion : Le test FOBTg a montré lors d'études randomisées une efficacité sur la réduction de la morbi-mortalité liée au cancer colorectal. Les études de survie comparant les patients dépistés et les non-participants sont à interpréter avec précaution : les effets lead-time et length-time peuvent surestimer l'amélioration de la survie. Le biais d'auto-sélection des sujets participants est inhérent aux stratégies de dépistage et doit également pris en compte : la meilleure santé des malades participants va jouer sur leur survie. Les problématiques éthiques sont marquées par le sur-diagnostic et le sur-traitement d'anomalies qui n'auraient jamais évolué en cancer et ainsi soumettre le patient à des prises en charge et des suivis invasifs inutiles. Le choix éclairé du patient paraît indispensable à la réalisation de ces tests, mais pour cela il est important que les praticiens manient les tenants et aboutissants des stratégies de dépistage de masse.

Mots-clés : cancer colorectal, dépistage, éthique, lead-time, length-time, sur-diagnostic, sur-traitement.

Key-words: colorectal cancer, screening, ethical issues, lead-time, length-time, overdiagnosis, overtreatment.