

REES



*Réseau d'Évaluation en
Économie de la Santé*

EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DU DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER COLORECTAL ET DE SON EVOLUTION ET REALISATION D'UNE ETUDE D'IMPACT BUDGETAIRE

Robert Launois, Jean Gabriel Le Moine

PHASE 1 : Revue systématique de la littérature :

**Table d'extraction des données de sensibilité et spécificité par type de lésions,
par test de dépistage, et par marque.**

**Construction des forest plots sous l'hypothèse d'indépendance des paramètres de
sensibilité et de spécificité.**

Meta-Analyse Bivariée par test de dépistage et par lésion d'intérêt

Préparé pour L'institut National du Cancer

07 Janvier 2012

PRESENTATION DE LA SOCIETE

REES France, est un bureau d'études spécialisé dans l'évaluation des technologies et des actions de santé. Il regroupe des évaluateurs professionnels : économistes, biostatisticiens, informaticiens, économètres. Son objectif est d'intensifier les liaisons entre la recherche universitaire et les professionnels de santé en mettant à la disposition des différents acteurs, des techniques d'analyse et de suivi innovantes.

Son domaine d'activité privilégié : la recherche de l'efficacité comparative clinique, humaine et économique des modes de prises en charge et des traitements en pratique médicale quotidienne.

- Enquêtes observationnelles et études quasi-expérimentales
- Logiciel interactif d'impact budgétaire Excel
- Comparabilité des groupes et analyses multivariées
- Appariement selon le score de propension
- Comparaisons indirectes – Méta-analyses multitraitements
- Modèle de décision et analyse de sensibilité probabiliste
- Bootstrap sur les données individuelles
- Cahier d'observations électronique – Evaluation des réseaux
- Qualité de vie et enquête de satisfaction
- Estimation de la disposition à payer par la méthode des choix discrets

REES a publié plus de 250 articles dans des revues à Comité de Lecture et réalisé plus de cent études évaluatives en appliquant ces techniques.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	13
1. IDENTIFICATION DE TOUTES LES INTERVENTIONS QUI SONT EN CONCURRENCE POUR DEPISTER LE CANCER COLORECTAL.....	15
1.1. TESTS FECAUX AU GAÏAC (GFOBT) :	15
1.2. TESTS FECAUX IMMUNOLOGIQUES (iFOBT).....	16
1.3. TESTS FECAUX DE L'ALTERATION DE L'ADN	18
1.4. TESTS SANGUINS DE L'ALTERATION DE L'ADN	18
1.5. VIDEO-COLOSCOPIE.....	18
1.6. RECTO-SIGMOÏDOSCOPIE FLEXIBLE.....	18
1.7. COLOSCOPIE VIRTUELLE	19
1.8. CAPSULE COLIQUE (PILLCAM®, GIVEN IMAGING)	19
2. PARAMETRES D'ÉVALUATION DES PERFORMANCES D'UN TEST DE DEPISTAGE	19
2.1. SENSIBILITE ET SPECIFICITE	19
2.2. VALEURS PREDICTIVES	20
2.3. RAPPORTS DE VRAISEMBLANCE	20
2.4. RAPPORT DE COTES DIAGNOSTIQUES	21
2.5. COURBE ROC (RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC)	21
2.6. RAPPORT DE RISQUES INSTANTANES	22
2.7. TAUX DE DETECTION, TAUX DE POSITIVITE	22
2.8. RATIO DES SENSIBILITES, RATIO DES FAUX POSITIFS,	23
2.9. ESTIMATION DE LA SPECIFICITE SOUS L'HYPOTHESE DE MALADIE RARE.....	23
3. STADIFICATION DES LESIONS D'INTERET	25
3.1. ADENOMES.....	25
3.1.1. STADIFICATION MACROSCOPIQUE	25
3.1.2. STADIFICATION HISTOLOGIQUE.....	25
3.2. STADIFICATION DES CANCERS COLORECTAUX.....	26
4. PROTOCOLE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	28
4.1. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	28
4.2. SELECTION DES ARTICLES.....	29
4.2.1. CRITERES D'INCLUSION	29
4.2.2. CRITERES D'EXCLUSION	30
4.3. DESCRIPTION DES ETAPES DU PROCESSUS DE SELECTION DES ARTICLES A INCLURE DANS LA META-	

ANALYSE PAR UN DIAGRAMME DE CHEMINEMENT	30
--	-----------

5. RESUMES DES ARTICLES RETENUS **33**

5.1. EXTRACTION DES DONNEES SOURCES..... **33**

5.2. LECTURE RAPIDE SUR FOREST PLOTS DES CARACTERISTIQUES INTRINSEQUES DES TESTS. **33**

5.2.1. TESTS FECAUX GFOBT **34**

5.2.1.1. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes tous stades confondus..... 34

5.2.1.2. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes de moins d'un centimètre..... 34

5.2.1.3. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade) 35

5.2.1.4. gFOBT : Sensibilité et spécificité des néoplasies colorectales..... 35

5.2.1.5. gFOBT : Sensibilité et spécificité des néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal) 36

5.2.1.6. gFOBT : Sensibilité et spécificité des cancers colorectaux..... 37

5.2.2. TESTS FECAUX IFOBT **38**

5.2.2.1. iFOBT : Sensibilité et spécificité tous stades adénomateux confondus 38

5.2.2.2. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les adénomes inférieurs à un centimètre 38

5.2.2.3. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)..... 39

5.2.2.4. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les néoplasies colorectales 40

5.2.2.5. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal) 41

5.2.2.6. iFOBT : Sensibilité et spécificité sur les cancers colorectaux..... 42

5.2.3. TESTS FECAUX DE L' ALTERATION DE L' ADN **43**

5.2.3.1. Sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)..... 43

5.2.3.2. Sensibilité et spécificité néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal).... 43

5.2.3.3. Sensibilité et spécificité cancer colorectal..... 44

5.2.4. TESTS SANGUINS DE L' ALTERATION DE L' ADN **44**

5.2.4.1. Sensibilité et spécificité adénomes inférieurs à 1 cm 44

5.2.4.2. Sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)..... 44

5.2.4.3. Sensibilité et spécificité cancer colorectal..... 45

5.2.5. VIDEO-COLOSCOPIE : SENSIBILITE ET SPECIFICITE SUR LES ADENOMES AVANCES (> 1CM OU DYSPLASIE DE HAUT GRADE)..... 45

5.2.6. RECTO-SIGMOÏDOSCOPIE FLEXIBLE **45**

5.2.6.1. Recto-sigmoïdoscopie flexible : sensibilité et spécificité adénomes avancés (> 1 cm ou dysplasie de haut grade) 45

5.2.6.2. Recto-sigmoïdoscopie flexible : sensibilité et spécificité néoplasies colorectales avancées (adénome avancé ou cancer colorectal)..... 46

5.2.7. COLOSCOPIE VIRTUELLE..... **46**

5.2.7.1. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes compris entre 5 et 9 mm 46

5.2.7.2. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes entre 6 et 9 mm 46

5.2.7.3. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes supérieurs à 1 cm..... 46

5.2.7.4. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes compris entre 5 et 9 mm..... 47

5.2.7.5. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes compris entre 6 et 9 mm..... 47

5.2.7.6. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade) 48

5.2.7.7. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité cancer colorectal 49

5.2.8. CAPSULE COLIQUE **49**

5.2.8.1. Capsule colique : Sensibilité et spécificité ensemble des polypes..... 49

5.2.8.2. Capsule colique : Sensibilité et spécificité ensemble des lésions 49

5.2.8.3. Capsule colique ; Sensibilité et spécificité cancer colorectal 49

5.3. VERIFICATION DE L' HETEROGENEITE DES ETUDES STRATIFIEES PAR TYPE DE TEST, PAR MARQUE ET

PAR LESION D'INTERET.....	50
<u>6. PROTOCOLE DE LA SYNTHÈSE QUANTITATIVE DE LA REVUE DE LITTÉRATURE</u>	<u>53</u>
6.1. MODELE A EFFETS FIXES VERSUS MODELE A EFFETS ALEATOIRES.....	53
6.2. MODELE FREQUENTISTE VERSUS MODELE BAYESIEN	54
6.3. MODELE BIVARIE A EFFETS ALEATOIRES	55
<u>7. RESULTATS DES META-ANALYSES BIVARIEES A EFFETS ALEATOIRES PAR SOUS-GRUPES.....</u>	<u>59</u>
7.1. ADENOMES AVANCES	60
7.1.1. TESTS FECAUX GFOBT	60
7.1.1.1. Adénomes avancés :Hemocult.....	60
7.1.1.2. Adénomes avancés : Hemocult Sensa.....	61
7.1.2. TESTS FECAUX IFOBT	62
7.1.2.1. Adénomes avancés : OC Sensor.....	62
7.1.2.2. Adénomes avancés : Magstream	63
7.1.3. ADENOMES AVANCES :TESTS FECAUX DE L' ALTERATION DE L' ADN.....	64
7.1.4. ADENOMES AVANCES : VIDEO-COLOSCOPIE.....	65
7.1.5. ADENOMES AVANCES : COLOSCOPIE VIRTUELLE.....	66
7.2. NEOPLASIES COLORECTALES	68
7.2.1. TESTS FECAUX GFOBT.....	68
7.2.1.1. Néoplasies colorectales : Hemocult.....	68
7.2.1.2. Néoplasies colorectales : Hemocult Sensa.....	69
7.2.2. TESTS FECAUX IFOBT	70
7.2.2.1. Néoplasies colorectales : OC Sensor.....	70
7.2.2.2. Néoplasies colorectales : Magstream.....	71
7.3. NEOPLASIES COLORECTALES AVANCEES	72
7.3.1. TESTS FECAUX GFOBT	72
7.3.1.1. Néoplasies colorectales avancées : Hemocult.....	72
7.3.1.2. Néoplasies colorectales avancées : Hemocult Sensa	73
7.3.2. TESTS FECAUX IFOBT	74
7.3.2.1. Néoplasies colorectales avancées : OC Sensor.....	74
7.3.2.2. Néoplasies colorectales avancées : Magstream	75
7.3.3. NEOPLASIES COLORECTALES AVANCEES : TESTS FECAUX DE L' ALTERATION DE L' ADN	76
7.4. CANCER COLORECTAL	77
7.4.1. TESTS FECAUX GFOBT	77
7.4.1.1. Cancer colorectal :Hemocult	77
7.4.1.2. Cancer colorectal :Hemocult Sensa	78
7.4.2. TESTS FECAUX IFOBT	79
7.4.2.1. Cancer colorectal :OC Sensor.....	79
7.4.2.2. Cancer colorectal : Magstream.....	82
7.4.3. CANCER COLORECTAL :TESTS FECAUX DE L' ALTERATION DE L' ADN	83
7.4.4. CANCER COLORECTAL :TESTS ADN SANGUIN	84
7.5. TOUT TYPE D'ADENOME.....	85
7.5.1. TESTS FECAUX GFOBT	85
7.5.1.1. Tout type d'adénome : Hemocult	85
7.5.1.2. Tout type d'adénome : Hemocult Sensa	86

7.5.2. TESTS FECAUX iFOBT	87
7.5.2.1. Tout type d'adénome : OC Sensor	87
7.6. RECAPITULATIF DES RESULTATS DE LA META-ANALYSE.....	88
7.7. META-ANALYSES REALISEES MAIS NON EXPLOITABLES.....	90
<u>8. PROTOCOLE DE L'ETUDE COUT-EFFICACITE</u>	<u>90</u>
8.1. CADRE D'ANALYSE.....	90
8.2. MISE EN ŒUVRE D'UNE MODELISATION MARKOVienne.....	91
8.2.1. PRINCIPES DES MODELES DE MARKOV	91
8.2.2. CALCUL DES PROBABILITES DE TRANSITION	92
8.3. CHOIX DU POINT DE VUE DE L'ASSURANCE MALADIE POUR ESTIMER LES COUTS	93
8.4. BENCHMARKER C'EST LA SANTE : SCENARII TYPES	95
8.5. PLAN D'ANALYSE DES RESULTATS	98
8.5.1. RATIO DIFFERENTIEL COUT EFFICACITE (RDCE)	98
8.5.2. EFFICIENCE DU PROCESSUS DE PRODUCTION (EPP)	98
8.5.3. INTERET DE SANTE PUBLIQUE NET (ISPN)	99
8.5.4. TRACE DE LA COURBE D'ACCEPTABILITE SOCIALE (CAS)	100
<u>9. STRUCTURE DU MODELE ET JUSTIFICATION DE SES COMPOSANTES.....</u>	<u>100</u>
9.1. MODULE HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	101
9.2. MODULE DEPISTAGE	102
9.3. MODULE SURVEILLANCE COLOSCOPIQUE	105
9.4. MODULE TRAITEMENT	106
9.5. ARBORESCENCE COMPLETE DU MODELE REES FRANCE DU DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL..	107
<u>10. BIBLIOGRAPHIE GENERALE.....</u>	<u>111</u>
<u>ANNEXE A : EQUATIONS DE RECHERCHE.....</u>	<u>114</u>
EMBASE, MEDLINE :	114
COCHRANE :	114
<u>ANNEXE B : REFERENCES DES ARTICLES RETENUS APRES LECTURE COMPLETE PAR TYPE DE TESTS</u>	<u>116</u>
TESTS FECAUX AU GAÏAC.....	116
TESTS FECAUX IMMUNOLOGIQUES	118
TEST FECAUX DE L'ALTERATION DE L'ADN	120
TEST SANGUIN DE L'ALTERATION DE L'ADN.....	121
VIDÉO COLOSCOPIE	121
SIGMOÏDOSCOPIE	121
COLOSCOPIE VIRTUELLE.....	121
CAPSULE COLIQUE	123
<u>ANNEXE C : REFERENCES DES ARTICLES EXCLUS APRES LECTURE COMPLETE EN</u>	

<u>FONCTION DU MOTIF D'EXCLUSION.....</u>	<u>124</u>
ARTICLE OU DONNEES INDISPONIBLES.....	124
DONNEES INSUFFISANTES	124
MARQUES DE MATERIEL NON RETENUS	126
PATIENTS À HAUT RISQUE	127
PATIENTS JEUNES.....	127
AUTRES MOTIFS	127
<u>ANNEXE D : RESUMES STANDARDISES DES DONNEES EXTRAITES DES ETUDES INCLUES DANS LA META-ANALYSE.....</u>	<u>128</u>
<u>ANNEXE F : RAPPORTS HTA PUBLIES (2002-2012)</u>	<u>151</u>
<u>ANNEXE G : MODÈLES MEDICO-ÉCONOMIQUES PUBLIÉS (1999-2012).....</u>	<u>154</u>
<u>ANNEXE H : ANALYSES BIVARIEES NON RETENUES.....</u>	<u>157</u>
<u>ANNEXE I : CAHIER DES CHARGES.....</u>	<u>168</u>

Index des tableaux

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications TNM et de Duke modifiée (Astier et Collier).....	27
Tableau 2 : Liste des articles exclus de la méta-analyse en fonction du critère de non éligibilité mis en œuvre	32
Tableau 3 : Nombre de références retenues par type de test.....	32
Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des tests iFOBT pour les adénomes compris entre 5 et 9 mm.....	38
Tableau 5 : Sensibilité et spécificité des tests sanguin pour les adénomes inférieurs à 1 cm.....	44
Tableau 6 : Sensibilité et spécificité des tests sanguin pour les adénomes avancés	44
Tableau 7 : Sensibilité et spécificité de la sigmoïdoscopie pour les adénomes avancés	45
Tableau 8 : Sensibilité et spécificité de la sigmoïdoscopie pour les néoplasies colorectales avancées....	46
Tableau 9 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les polypes compris entre 5 et 9 mm	46
Tableau 10 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 6 et 9 mm	46
Tableau 11 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 6 et 9 mm	47
Tableau 12 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes avancés.....	48
Tableau 13 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les cancers colorectaux.....	49
Tableau 14 : Sensibilité et spécificité de la capsule colique pour l'ensemble des lésions.....	49
Tableau 15 : Sensibilité et spécificité de la capsule colique pour les cancers colorectaux	49
Tableau 16 : Q et i2 des sous-groupes constitués selon des critères macroscopiques.....	51
Tableau 17 : Q et i2 des sous-groupes constitués sur une base histologique.....	52
Tableau 18 : Récapitulatif des résultats de la méta-analyse bivariée en termes de sensibilité	88
Tableau 19 : Récapitulatif des résultats de la méta-analyse bivariée en termes de spécificité.....	89
Tableau 20 : Scénarii types envisagés	97
Tableau 21 : Essais clés de la prise en charge du cancer colorectal en 1 ^{ère} et 2 ^{nde} ligne de traitement ..	106
Tableau 22 : Tests gFOBT.....	128
Tableau 23 : Tests iFOBT.....	135
Tableau 24 : Tests fécaux ADN.....	145
Tableau 25 : Tests Sanguins	146
Tableau 26 : Vidéo-Coloscopie	147
Tableau 27 : Recto-sigmoïdoscopie.....	147
Tableau 28 : Coloscopie virtuelle	148
Tableau 29 : Capsule colique.....	149

Tables des figures

Figure 1: Prévalence, survie et récurrences associées au cancer colorectal	27
Figure 2 : Diagramme décrivant le cheminement ayant conduit à la sélection des articles (juin 2012) .	31
Figure 3 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes	34
Figure 4 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes inférieurs à 1cm	35
Figure 5 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes avancés.....	35
Figure 6 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les néoplasies colorectales	36
Figure 7 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les néoplasies colorectales avancées	36
Figure 8 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les cancers colorectaux.....	37
Figure 9 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes	38
Figure 10 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes inférieurs à 1cm	38
Figure 11 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes avancés	39
Figure 12 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les néoplasies colorectales	40
Figure 13 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les néoplasies colorectales avancées.....	41
Figure 14 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les cancers colorectaux	42
Figure 15 : Sensibilités et spécificités des tests ADN pour les adénomes avancés	43
Figure 16 : Sensibilités et spécificités des ADN pour les néoplasies colorectales avancées.....	43
Figure 17 : Sensibilités et spécificités des tests ADN pour les cancers colorectaux	44
Figure 18 : Sensibilités et spécificités des tests sanguins pour les cancers colorectaux.....	45
Figure 19 : Sensibilités et spécificités de la vidéo-coloscopie pour les adénomes avancés	45
Figure 20 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les polypes supérieurs à 1cm	46
Figure 21 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 5mm et 9mm	47
Figure 22 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les adénomes avancés	48
Figure 23 - Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Prl pour la détection des adénomes avancés.....	60
Figure 24 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult Sensa pour la détection des adénomes avancés.....	61
Figure 25 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des adénomes avancés	62
Figure 26 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des adénomes avancés.....	63
Figure 27 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des adénomes avancés.....	64
Figure 28 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la vidéo-coloscopie pour la détection des adénomes avancés.....	65
Figure 29 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes supérieurs à 1 cm.....	66
Figure 30 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)	67
Figure 31 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Prl pour la détection de tous types de néoplasies colorectales	68
Figure 32 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult Sensa pour la détection des néoplasies colorectales.....	69
Figure 33 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection de tout type de néoplasies colorectales.....	70

Figure 34 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection de tous types de néoplasies colorectales	71
Figure 35 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult – NR – 3PrI pour la détection des Néoplasies colorectales avancées	72
Figure 36 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult Sensa pour la détection des néoplasies colorectales avancées	73
Figure 37 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées.....	74
Figure 38 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées	75
Figure 39 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des Néoplasies colorectales avancées	76
Figure 40 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult – NR – 3PrI pour la détection des cancers colorectaux.....	77
Figure 41 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult Sensa pour la détection des cancers colorectaux.....	78
Figure 42 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des cancers colorectaux	79
Figure 43 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des cancers colorectaux	80
Figure 44 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des cancers colorectaux	81
Figure 45 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des cancers colorectaux.....	82
Figure 46 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des cancers colorectaux.....	83
Figure 47 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN sanguins pour la détection des cancers colorectaux.....	84
Figure 48 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult – NR – 3PrI pour la détection de tous types d’adénomes.....	85
Figure 49 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hémocult Sensa pour la détection de tous types d’adénomes	86
Figure 50: Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection de tous types d’adénomes	87
Figure 51 : Modèle de Markov pour une stratégie.....	101
Figure 52 : Module Histoire Naturelle de la Maladie.....	102
Figure 53 : Module Dépistage.....	103
Figure 54 : Structure du modèle hiérarchique.....	104
Figure 55 : Module de surveillance coloscopique	105
Figure 56 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hemocult – NR – 3PrI pour la détection des adénomes inférieurs à 1 cm	157
Figure 57 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l’Hemocult Sensa pour la détection des adénomes inférieurs à 1 cm	158
Figure 58 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des adénomes avancés.....	159
Figure 59 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées	159
Figure 60 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des cancers colorectaux.....	160

Figure 61 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des adénomes supérieurs à 1 cm.....	160
Figure 62 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des adénomes avancés	161
Figure 63 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des adénomes avancés	161
Figure 64 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des adénomes avancés	162
Figure 65 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des adénomes avancés	162
Figure 66 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées.....	163
Figure 67 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées.....	163
Figure 68 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées.....	164
Figure 69 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées.....	164
Figure 70 : Meta-Analyse Bivariée : performance d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des cancers colorectaux	165
Figure 71 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des cancers colorectaux	165
Figure 72 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des adénomes de 5 à 9 mm.....	166
Figure 73 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes inférieurs à 5mm.....	166
Figure 74 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la capsule colique pour la détection des polypes inférieurs ou égaux à 6mm.....	167

Liste des abréviations

gFOBT	Test au gaïac
iFOBT	Test immunologique
CTC	Coloscopie virtuelle
VP	Vrais positifs
FP	Faux positifs
VN	Vrais négatifs
FN	Faux négatifs
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
RV+	Rapport de vraisemblance positif
RV-	Rapport de vraisemblance négatif
DOR	Rapport de cotes diagnostiques
ROC	Receiver operating characteristic
HR	Rapport de risques instantanés
RSN	Rapport des sensibilités de deux tests
HO	Hémocult
R	Réhydraté
NR	Non Réhydraté
NS	Non spécifié
RDCE	Ratio différentiel coût-efficacité
EPP	Efficienc e du processus de production
ISPn	Intérêt de santé publique net
ISPan	Intérêt de santé publique additionnel net
CAS	Courbe d'acceptabilité sociale
V _{EFSA}	Valeur de l'effort socialement acceptable

Introduction

Chaque année, 320 000 nouveaux cancers sont diagnostiqués en France (estimation 2005). Le cancer colorectal est l'un des plus fréquents : 40 000 cas par an¹, ce qui le place, en termes d'incidence, au 3^{ème} rang des cancers, juste après le cancer de la prostate (62 000 cas) et le cancer du sein (50 000 cas). Ses conséquences en termes de mortalité sont dramatiques. Chaque année, 17 000 français décèdent d'un cancer colorectal¹. C'est la 2^{ème} cause de mortalité chez la femme après le cancer du sein (11 000 décès) et la 3^{ème} chez l'homme après le cancer du poumon (20 000 décès) et celui de la prostate (9 000 décès). Les répercussions économiques de cette maladie ne sont pas non plus négligeables pour les comptes sociaux. En 2005, 26 600 personnes ont bénéficié d'une prise en charge à 100 % dans le cadre du dispositif des affections de longue durée (ALD) au titre d'un cancer colorectal.

Le Plan Cancer a fait du dépistage une priorité. Il s'agit de détecter une lésion précancéreuse ou un cancer à un stade précoce, en recherchant par des examens cliniques ou para-cliniques des éléments permettant d'évoquer l'existence d'un cancer (ou d'une lésion précancéreuse) chez des personnes qui ne présentent aucun symptôme particulier. Sur ce point, le Plan Cancer vise à développer le dépistage des cancers pour lesquels la prévention est particulièrement efficace, ce qui a été démontré dans le cadre d'essais randomisés pour le cancer colorectal.

Le dépistage du cancer colorectal peut être réalisé en ayant recours à des techniques très différentes. Initialement, le programme français avait choisi de privilégier le dépistage par recherche de saignements occultes dans les selles (RSOS). Dès 2001 le Ministère de la santé annonçait la mise en place de programmes pilotes. Début 2003 les programmes de dépistages étaient mis en place dans 21 départements. Ils concernaient les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans de risque moyen et reposaient sur l'administration d'un test Hémocult non réhydraté selon un rythme biennal. En avril 2005, la généralisation du programme à l'ensemble du territoire a été décidée, celle-ci est devenue effective en 2008. Le Plan cancer 2009-2013 a infléchi cette stratégie, puisqu'il prévoit le déploiement progressif de l'utilisation du test immunologique sur l'ensemble du territoire.

Conformément à sa mission de coordination des actions de lutte contre le cancer en France, l'INCa se devait de :

- Peser les coûts à court et long terme induits par la mise en place et la généralisation du dépistage organisé du cancer colorectal et la mise en place des traitements pour les cas détectés;

- Définir le budget prévisionnel pour le dépistage organisé du cancer colorectal.

Les études médico-économiques dédiées spécifiquement à l'évaluation des retombées du dépistage du cancer colorectal obéissent à deux logiques différentes.

Les unes s'inscrivent dans une perspective macro-économique de longue période et utilisent les grands essais de longue durée existants, pour démontrer comment les programmes de dépistage peuvent infléchir l'évolution du cours naturel du cancer colorectal en permettant de recourir plus rapidement aux traitements efficaces disponibles. Dans ce cadre clinique, les conséquences économiques potentielles de la mise en place du dépistage sont estimées et chiffrées. Ces travaux permettent de répondre à la question : faut-il mettre en place ou non des programmes de dépistage du cancer colorectal ?

D'autres études tiennent pour acquis le bien fondé de celui-ci qui leur semble avoir été suffisamment démontré dans le cadre des travaux précédents, et sur cette base mettent en place des analyses microéconomiques décentralisées et à court terme pour faire le choix dans l'immédiat de la meilleure stratégie de dépistage à mettre en œuvre en termes d'adénomes à haut risque (AHR) et de cancers détectés. Les préoccupations s'inscrivent alors dans une problématique plus gestionnaire que politique : Comment faut-il dépister ?

Le cadre analytique et décisionnel de ces deux types études est profondément différent. Les études à long terme cherchent, à travers la mise en œuvre de modèles de Markov, à optimiser l'allocation des ressources au niveau collectif en estimant les économies qui sont susceptibles d'être réalisées suite à la mise en place d'un programme de dépistage et son apport contributif à l'amélioration de l'état de santé de la population lorsque celui est mesuré en décès par cancer colorectal évités. Les études à court terme se réduisent à la simple identification de la frontière d'efficience par le jeu des axiomes de dominance faible et forte dans le cadre d'arbres de décision élémentaire. Il reste à combiner, dans le cadre d'un modèle unique, les modalités de dépistage et d'évolution naturelle de la maladie pour découvrir quelle pourrait être l'organisation la plus efficiente à court et long terme.

Cela sera l'objet du modèle que nous proposerons.

1. Identification de toutes les interventions qui sont en concurrence pour dépister le cancer colorectal

Les tests de dépistage utilisés pour détecter des lésions précancéreuses et cancéreuses débutantes peuvent être répartis en 2 « familles » et 8 catégories :

- Les tests que l'on pourrait qualifier d'indirects par rapport aux explorations endoscopique, puisqu'ils exigent en définitive d'y avoir recours en cas de résultats positifs.
 - o Ils reposent traditionnellement sur l'usage de tests fécaux qui recherchent soit une éventuelle présence de saignements occultes dans les selles (tests au gâïac spécifiques de la globine, tests immunologiques centrés sur la recherche de l'hème), soit une altération de l'ADN dans la séquence adénome-carcinome (tests moléculaires de mutation de gènes APC, K-ras, p53, etc.)
 - o et depuis peu en France, sur l'administration de tests sanguins puisque ceux-ci font actuellement l'objet d'une offre commerciale de la part des assureurs privés
- Les examens directs incluant les explorations endoscopiques : vidéo-coloscopie (ou endoscopie rectocolique), recto-sigmoïdoscopie flexible, et les tests d'imagerie : coloscopie virtuelle et capsule colique.

A l'intérieur de ces catégories, de multiples marques de matériel sont disponibles, ce qui ajoute un degré de complexité supplémentaire à l'analyse.

C'est bien l'ensemble de ces possibilités qui doit être étudié. En effet si plus de la majorité des pays de l'union européenne ont choisi de mettre en place un dépistage organisé en population générale (17/27) de préférence à un dépistage ciblé (6 /27) ou opportuniste, ils ne recourent pas tous aux mêmes méthodes pour le faire. 18 d'entre eux procèdent à une recherche de saignements occultes dans les selles (RSOS) mais sept autres Etats Membres (EM) recourent soit à l'examen visuel soit à l'imagerie (Autriche, Chypre, Allemagne, Grèce, Italie, République Slovaque), soit exclusivement à la coloscopie dans le cas de la Pologne dans le groupe d'âge des 55-66 ans².

1.1. Tests fécaux au gâïac (gFOBT) :

Les tests au gâïac permettent de détecter des traces de saignements occultes dans les selles. La réaction

colorimétrique peut indiquer la présence d'une ou plusieurs lésions du colon ou du rectum, et signaler l'existence d'un risque de cancer colorectal. Soulignons toutefois qu'elle n'est pas spécifique de l'hémoglobine humaine. Les tests au gaïac les plus souvent utilisés sont: l'Hémoccult et Hémoccult Sensa.

- Les tests Hémoccult[®] ou Hémoccult II[®] (Beckman Coulter) ne diffèrent que par leurs modalités d'usage (au cabinet médical ou à domicile), nous cessons donc de les distinguer et les désignerons désormais sous le nom d'Hémoccult. Le kit de l'Hémoccult comprend les 6 spatules utilisées pour le prélèvement des échantillons et les 3 plaquettes destinées à leur réception. Deux petits fragments de la taille d'une lentille doivent être réalisés sur 1, 2 ou 3 jours (ou 3 selles consécutives). Un seul résultat positif conduit vers une investigation diagnostique avec coloscopie.
- Au cours de l'analyse des échantillons, le test peut être réhydraté. Il s'agit alors d'une autre variante de la gamme des produits Beckman Coulter dont la commercialisation se fait sous les marques Hémoccult Sensa[®] ou Hémoccult II Sensa[®] : la sensibilité de l'Hémoccult Sensa est supérieure (moins de faux négatifs) à celle de l'Hémoccult de première génération, mais en contrepartie sa spécificité est, sans surprise, moins bonne (plus de faux positifs).
- Le programme français repose sur une lecture centralisée des résultats de l'Hémoccult par des laboratoires agréés.

1.2. Tests fécaux immunologiques (iFOBT)

Les tests immunologiques reposent sur le même principe de détection de la présence de sang occulte dans les selles que les tests au gaïac, mais ils utilisent la partie spécifique globine de l'hémoglobine humaine. Ils sont plus sensibles que les tests au gaïac. Pour notre étude, trois marques ont été retenues : FOB Gold[®] (Beckman Coulter), Magstream[®] (Fujirebio) et OC Sensor[®] (Eiken Chemical). Ces trois tests diffèrent par leur mode de prélèvement et par leur mode de lecture.

- FOB Gold[®] : Le kit FOB Gold comprend une sonde cannelée de prélèvement et un tube pour la réception des échantillons. Le prélèvement est réalisé en 5 à 6 fois selon les recommandations du fabricant. Pour l'analyse en laboratoire, deux prélèvements sont requis. S'ils ne sont pas immédiatement transmis pour analyse, les prélèvements doivent être conservés au frais et à l'abri de la lumière. L'unité de mesure du seuil de positivité s'exprime en nanogrammes

d'hémoglobine par millilitre de tampon (ng/ml). Il s'agit de la concentration de l'hémoglobine contenue dans l'échantillon fécal du participant, mis en suspension dans une solution de conservation. Les seuils de positivité utilisés pour le test FOB Gold sont compris entre 14 et 1 050 ng/ml par millilitre de tampon (ng/ml)..

- Magstream[®] : Le kit Magstream comprend une brosse au bout d'une longue poignée et un tube de prélèvement. Le prélèvement est réalisé par grattage de la surface des selles. Un ou deux prélèvements sont nécessaires. Après collecte, les tubes sont conservés dans un réfrigérateur mais sans congélation. La lecture est réalisée par l'automate Magstream HT qui donne une *mesure quantitative* de l'hémoglobine humaine. Plusieurs taux de concentration de l'hémoglobine par par millilitre de la solution de conservation (ng/ml de tampon) peuvent être retenus pour définir la positivité du test : 20 ng/ml, 35 ng/ml, 55 ng/ml, 67 ng/ml, 75 ng/ml, 93 ng/ml ou 148 ng/ml. Le seuil recommandé par le fabricant est de 20 ng/ml. Dans son rapport de 2007, le Center For Research Dissemination (CRD) précise que les tests Hemeselect, RPHA et Magstream correspondent au même test Immudia HemSp³ : « Other versions of the same test are: HemeSelect, RPHA, and Magstream HemSp » (voir page 4) De même, dans son rapport⁴ de 2008, l'AHRQ regroupe les tests Immudia HemSp, Magstream et Hemeselect sous la bannière « Hemeselect » (voir appendice D tableau 5 page D-43). Nous avons choisi de reprendre cette hypothèse et de regrouper les tests Immudia HemSp, Magstream et Hemeselect ensemble.
- OC Sensor[®] : le kit OC-Sensor renferme une sonde au bout d'une longue poignée et un tube pour la réception des prélèvements. Il permet de collecter environ 10mg de selles. Les prélèvements sont réalisés par piqûres des selles. Deux prélèvements sont nécessaires. Les prélèvements peuvent être conservés au réfrigérateur ou doivent être transmis pour analyse sous 3 jours en cas de conservation à température ambiante. Comme pour le test Magstream, plusieurs seuils de positivité sont envisageables : de 50 ng/ml à 1000 ng/ml Le seuil recommandé est de 100 ng/ml. Le seuil de 100 ng/ml équivaut à environ 20 microgrammes d'hémoglobine par gramme de fèces.

Dans son rapport de 2008, l'AHRQ⁴ regroupe les tests OC-Micro, OC-Hemodia et OC-Sensor sous la bannière « OC-Sensor » (voir appendice D tableau 5 page D-43) De la même manière, le CRD précise en 2007 que les tests OC Light, OC Hemodia et OC Hemocatch correspondent au même test (voir page 4). Nous avons donc repris cette hypothèse et considéré comme identiques les tests OC Sensor, OC Micro, OC Light et OC Hemodia.

Dans certaines études, il arrive que le seuil de positivité du test ne soit pas précisé et qu'il soit déclaré non disponible. Lorsque cela est le cas, nous proposons d'adopter la convention suivante : le seuil utilisé sera considéré comme étant le même que celui qui est recommandé par le fabricant.

1.3. Tests fécaux de l'altération de l'ADN

Les tests fécaux ADN cherchent à mettre en évidence les mutations génétiques spécifiques qui apparaissent dans la séquence adénome-carcinome pour détecter les lésions précancéreuses ou identifier la survenue de cancer débutant. Le test (et son analyse en laboratoire) isole les bio marqueurs spécifiques de la maladie (K-ras, APC, p53, Bat26 et l'ADN long) par la méthode de réaction en chaîne par polymérase (PCR). Actuellement ce test est disponible en trois versions : PreGen Plus v1.0, PreGen Plus v1.1 et PreGen Plus v2.0. Les dernières versions se caractérisent par une meilleure capture de l'ADN.

1.4. Tests sanguins de l'altération de l'ADN

Les tests sanguins sont réalisés à partir d'un prélèvement de sang sans nécessiter de dispositions particulières (en termes de temps de préparation ou de régime diététique préalable). L'échantillon de sang est envoyé au laboratoire qui analysera son ADN. Les tests actuellement disponibles se caractérisent soit par la mise en œuvre du promoteur Septin 9 méthylé pour le test *Septin9*, soit par une méthylation dans un panel de 56 promoteurs pour le test *MethDet 56*. Deux des trois études retenues étudient le test Septin 9, la troisième analyse le test MethDet 56, nous avons poolé l'ensemble de leurs résultats.

1.5. Vidéo-coloscopie

Il s'agit de l'examen de référence en matière de diagnostic des lésions coliques. L'endoscope se compose d'un câble muni d'une caméra ainsi que d'une source lumineuse, le tout relié à un écran vidéo. L'examen nécessite un lavage colique complet, la veille de l'examen, par 3 ou 4 litres d'une solution hydro-électrolytique contenant du phosphate de sodium. Il est, en France, réalisé sous anesthésie générale. La coloscopie est un standard de référence imparfait, elle n'est pas exacte à 100%, elle peut être associée à des faux positifs et des faux négatifs. Le test de référence parfait serait l'examen de la pièce histopathologique réséquée, mais une étude dans laquelle tous les sujets examinés par coloscopie subiraient ensuite une chirurgie, serait sur le plan éthique inacceptable.

1.6. Recto-sigmoïdoscopie flexible

La sigmoïdoscopie flexible permet un examen direct de la surface interne du gros intestin descendant jusqu'à 60 cm de la marge anale. L'intervention se déroule de la même façon qu'une vidéo-coloscopie mais l'examen n'est réalisé que sur l'extrémité du colon la plus éloignée de son origine (sa partie distale), plus précisément le segment sigmoïde. Cette intervention est courte. Elle ne nécessite qu'une préparation allégée. Il n'est pas nécessaire de recourir à l'anesthésie. Elle peut être conduite par des non médecins (infirmières autorisées en Ontario).

1.7. Coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle (CTC) est une méthode d'exploration du colon utilisant le scanner hélicoïdal. La réalisation de l'examen nécessite une préparation du patient afin que les résidus fécaux dans le colon soit la plus faible possible. Des méthodes sans préparation colique par marquage des selles sont actuellement développées. Une insufflation colique est ensuite effectuée afin de créer une distension du colon, puis une « acquisition » tomodensitométrique est réalisée en sélectionnant les paramètres de l'examen en fonction de la partie du colon à explorer et des caractéristiques du patient. Les résultats de l'examen font l'objet de différentes coupes qui sont « reconstruites » en vue de leur transfert sur une console de lecture. Selon la méthode utilisée, le colon fait l'objet d'une reconstitution en 2 ou 3 dimensions. Plusieurs types de matériels de coloscopie virtuelle sont disponibles.

Deux approches étaient envisageables pour résumer les résultats, l'une aurait mobilisé les publications disponibles les plus récentes pour obtenir des séries plus homogènes, l'autre consistait à pooler l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre d'un modèle de méta-analyse à effet aléatoire. C'est cette dernière approche qui a été adoptée pour l'analyse.

1.8. Capsule colique (Pillcam®, Given Imaging)

Une capsule colique embarque une caméra vidéo endoscopique miniature et un système radio qui transmet en temps réel des données et des images vidéo à un ordinateur. Après son ingestion par le patient, elle va progresser le long du colon en envoyant des images de celui-ci. Cet examen demande une préparation colique. La durée de l'examen est d'environ 2 heures. La capsule colique est à usage unique et est évacuée 2 à 3 jours après son ingestion.

2. Paramètres d'évaluation des performances d'un test de dépistage

2.1. Sensibilité et spécificité

Les taux d'identification correcte des patients, qu'ils soient malades ou non malades, définissent respectivement la sensibilité et spécificité du test. La sensibilité indique la proportion de malades qui présentent le signe $VP/(VP + FN)$: c'est donc le taux de vrais positifs. La spécificité correspond à la proportion de non malades ne présentant pas le signe : $VN/(VN + FP)$: c'est le taux de vrais négatifs.

Pour certaines études, une difficulté peut apparaître lorsque l'une de ces quatre valeurs : VP, FP, VN ou FN est nulle. Dans ce cas, une convention de continuité a été adoptée, en remplaçant 0 par 0,5.

Dans la plupart des études, les sujets malades sont stratifiés en sous-groupes selon le type de lésion observée (cancer, adénome avancé, adénome...). La convention usuelle suivante a donc été adoptée⁵ : les patients ont été distingués selon qu'ils présentent la lésion d'intérêt ou non. Le nombre total de patient porté au dénominateur reste ainsi constant, quel que soit le type de lésion étudié.

2.2. Valeurs prédictives

La sensibilité et la spécificité n'indiquent pas quelle est la probabilité de poser un diagnostic correct à l'issue du test. Les valeurs prédictives, au contraire, indiquent quel est le pouvoir discriminant du test pour identifier la présence de la maladie ou son absence. Elles expriment la probabilité que le sujet soit malade ou non selon que le résultat du test est positif ou négatif, compte tenu de la prévalence de la maladie. Les rapports constitutifs des valeurs prédictives s'obtiennent par une lecture horizontale du tableau de contingence.

La valeur prédictive positive (VPP) est égale à la proportion de sujets malades présentant un test positif : $VP/(VP+FP)$. La valeur prédictive négative (VPN) est la proportion des sujets sains présentant un test négatif : $VN/(FN +VN)$ elle mesure le degré d'assurance d'un jugement sur l'absence éventuelle de la maladie.

La probabilité d'absence de la maladie en dépit du résultat positif du test est mesurée par le complément de la valeur prédictive positive du test (1-VPP) que l'on désigne sous le nom d'erreur prédictive positive ou de fausse alarme (les faux positifs). La probabilité de la maladie en dépit du résultat négatif du test (les faux négatifs) est mesurée par le complément de la valeur prédictive négative du test (1-VPN) que l'on désigne sous le nom d'erreur prédictive négative ou de fausse sécurité puisque le sujet est amené à croire ne pas être malade alors qu'il l'est.

2.3. Rapports de vraisemblance

Le rapport de vraisemblance établit combien de fois les résultats positifs (ou négatifs) d'un test ont des

chances d'être respectivement observés chez un malade et chez un non malade. Ils donnent directement une indication probabiliste sur la vraisemblance de la présence ou de l'absence de la maladie chez un individu.

Le rapport de vraisemblance positif : (RV+) : Sensibilité/(1-Spécificité) est égal au quotient des vrais positifs et des faux positifs. Lorsque le ratio est supérieur à 1, c'est un argument en faveur de la présence de la maladie.

Le rapport de vraisemblance négatif : (RV-) : (1-Sensibilité)/Spécificité est égal au quotient des faux négatifs sur les vrais négatifs. Lorsque le ratio est inférieur à 1 c'est un argument en faveur de l'absence de la maladie.

Une vraisemblance de 1 ne permet pas de conclure ni dans un sens ni dans un autre. Un rapport vraisemblance positive supérieure à 10 et un ratio de vraisemblance négatif inférieur à 0.1 fournissent respectivement des signes forts de la présence ou de l'absence de la maladie.

2.4. Rapport de cotes diagnostiques

Le rapport de cotes diagnostiques (ou diagnostic odds ratio DOR) indique de combien le risque, mesuré en rapport de cotes, des sujets malades d'avoir un résultat de test positif est supérieur que celui que l'on observe chez les sujets sains. Autrement dit, c'est le rapport des cotes de positivité chez les malades et chez les non malades : VP /FN : FP/VN ce qui, sous une forme légèrement différente, peut être reformulé en termes de sensibilité et de spécificité :

$$\text{Rapport de cotes diagnostiques} = \frac{\text{sensibilité}}{1-\text{sensibilité}} \times \frac{\text{spécificité}}{1-\text{spécificité}}$$

C'est un paramètre facile à utiliser dans une méta-analyse puisqu'il ramène les deux indicateurs de résultats à une seule dimension mais il est difficile d'appréhender, ce qu'il signifie exactement dans la mesure les deux paramètres dont il est issu, disparaissent derrière un indice composite et qu'il est impossible d'accéder directement à l'estimation de la sensibilité et la spécificité globale de l'ensemble des études sur lesquelles porte l'analyse (voir ci dessous).

2.5. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic)

Le principe de la courbe ROC est simple. Il consiste à relever les taux de vrais positifs (la sensibilité) et les taux de faux positifs (1- la spécificité) pour diverses valeurs de la ligne de partage entre le normal et l'anormal, autrement dit pour différentes valeurs du seuil de positivité. Quand un test conduit à des

résultats quantitatifs continus (cas de la majorité des tests biologiques), il est nécessaire de définir un seuil (ou valeur seuil) permettant de classer le résultat en résultat normal (T-) ou anormal (T+). Le choix de cette valeur seuil influence la sensibilité et la spécificité du test. A chacune des lignes de partage adoptées correspond un point dont les coordonnées définissent la sensibilité et la spécificité du test pour la valeur du séparateur choisie. Une diminution de la valeur du seuil augmente le nombre de vrais positifs et accroît la sensibilité. En revanche elle augmente le nombre de faux positifs et diminue la spécificité. La courbe ROC, est obtenue en joignant entre eux chacun des points correspondants à ces taux de vrais et de faux positifs. Son tracé est celui d'une courbe strictement concave dont la forme est celle d'un arrondi d'épaule. Le point qui est le plus proche de l'angle supérieur gauche du graphique (le point Q) est celui qui offre la plus grande sensibilité compatible avec la moins mauvaise spécificité.

La courbe ROC sommative (ROCS ou SROC dans les publications de langue anglaise) repose sur un principe similaire à cette différence près que son tracé n'est pas obtenu en choisissant des valeurs différentes pour établir la frontière entre le normal et le pathologique mais en procédant à l'ajustement d'une courbe sur le nuage de points correspondants aux différents seuils de positivité qui ont été retenus dans les études qui analysent les mêmes modalités de dépistage. Le point Q de la courbe ROC sommative est celui qui est situé sur la diagonale descendante, là où la sensibilité est égale à la spécificité. Malheureusement sa valeur peut correspondre à des valeurs globales de sensibilité et de spécificité qui sont très éloignées de celles trouvées dans les études individuelles qu'elles sont sensées synthétiser voir même, totalement en dehors du champ de celles-ci. Ni la sensibilité ni la spécificité globale ne peuvent être simultanément calculées à partir d'une courbe ROC sommative. Il est seulement possible d'estimer la valeur d'un des deux paramètres en fixant a priori la valeur de l'autre. Aucune corrélation négative ne lie ces variables entre elles.

2.6. Rapport de risques instantanés

Le Hazard Ratio (HR) pour un test de dépistage donné est égal au quotient de la Valeur Prédictive Positive et de la Valeur Prédictive Négative. Plus le ratio est élevé, plus le test est discriminant. Compte tenu de sa définition, il faut garder en tête que sa valeur est fortement influencée par l'influence de la prévalence.

2.7. Taux de détection, taux de positivité

Sa valeur est égale au nombre absolu de sujets positifs et réellement malades (les vrais positifs) divisé par le nombre absolu de personnes dépistées. Ce paramètre est souvent utilisé dans le cadre des études

qui sont conduites en population générale où seuls les résultats positifs des tests de dépistage font l'objet d'une confirmation diagnostique par coloscopie. Le taux de détection sert alors de mesure indirecte de la sensibilité.

Le taux de positivité rapporte le nombre absolu de sujets positifs (vrai ou faux) au nombre absolu de personnes dépistés

2.8. Ratio des sensibilités, ratio des faux positifs,

Lorsqu'une étude évalue les performances de deux tests diagnostiques, il est possible de comparer ces tests en calculant le ratio de leur sensibilité respective (RSN). Celui-ci est égal à la sensibilité du premier test divisée par celle du second. Leur rapport mesure le gain de sensibilité d'un des deux tests par rapport à l'autre. Le ratio des faux positifs (RFP) d'un des tests par rapport à l'autre mesure les investigations supplémentaire inutiles qui sont associées à l'usage du premier par rapport à celui du second.

2.9. Estimation de la spécificité sous l'hypothèse de maladie rare

Sous l'hypothèse de maladie rare, la spécificité peut être approchée⁶ à l'aide de la formule : Spécificité = $(VP+FP)/(1-VP)$. Cette approximation repose sur l'hypothèse extrêmement forte de l'absence totale de faux négatifs, c'est à dire d'une sensibilité égale à 1.

Encadré 1 : Hypothèse des maladies rares

On se place dans la situation⁶ où un groupe de N patients participe à un dépistage pour une maladie dont la prévalence est π . La sensibilité du test de dépistage est donnée par $1-\alpha$, sa spécificité par $1-\beta$. Le nombre de patients dont le résultat du test est positif est donné par S. Parmi ces patients, le nombre de vrais positifs est symbolisé par la lettre D. En complément, le nombre de patients dont le test est négatif est égale à N-S.

A partir de ces éléments, nous pouvons reconstituer le tableau de contingence classique :

		M+	M-	
	T+	D= N x π x (1- α)	S-D= N x (1- π) x β	S
	T-	N x π x α	N x (1- π) x (1- β)	N-S
		N x π	N x (1- π)	N

La spécificité du test de dépistage a été définie par $1-\beta$. Cela nous permet d'écrire que β est égal au nombre de faux positif divisé par le nombre de patient non malade, soit $\beta = FP / (VN+FP)$. En outre, l'hypothèse des maladies rares pose l'égalité suivante : $\beta = (S-D) / (N-S)$. On obtient les égalités suivantes : $\beta = FP / (VN+FP) = (S-D) / (N-S)$.

Sachant que $FP = S-D$, on a

$$VN+FP = N-D$$

$$VN = N-D-FP$$

$$VN = N-D-(S-D)$$

$$VN = N-S$$

C'est-à-dire que le nombre de vrais négatifs est égal au nombre de patient dépistés négatifs. Le nombre de patients faux négatifs est considéré comme nul.

L'hypothèse des maladies rares revient donc à considérer la sensibilité du test comme égale à 1, ce qui, selon nous, constitue un problème méthodologique, en particulier pour une maladie comme le cancer colorectal, diagnostiquée chez 40 000 personnes chaque année.

3. Stadification des lésions d'intérêt

3.1. Adénomes

3.1.1. Stadification macroscopique

Les adénomes peuvent être classés en deux catégories : les polypes et les adénomes plans.

Un polype est une excroissance de la muqueuse du colon ou du rectum généralement bénigne. Les polypes sont classés en fonction de leur taille en trois catégories :

- Risque faible : ≤ 5 mm
- Risque moyen : 6-9 mm
- Risque élevé : ≥ 10 mm

Cette classification n'est pas rigoureusement standardisée selon les études, soit que le seuil varie (5-9 mm au lieu de 6-9mm), soit que les deux premières catégories n'en forment qu'une seule (< 1 cm).

Les polypes se différencient aussi en fonction de leurs formes. Certains sont rattachés à la muqueuse par un pédicule, d'autres sont directement implantés dans la muqueuse colique (les polypes sessiles).

Les adénomes plans sont non saillants dans la lumière colique et mêmes parfois sont en creux.

95% des cancers colorectaux sont issus d'un adénome⁷

3.1.2. Stadification histologique

Les adénomes sont des lésions précancéreuses définies par l'existence d'une anomalie histologique appelée « dysplasie ». On distingue les dysplasies de haut grade ou carcinome *in situ* et les dysplasies de bas grade. Toute dysplasie de bas grade est par définition bénigne. C'est le passage à l'intra muqueuse c'est à dire le franchissement de la lame basale qui définit le passage de la dysplasie sévère au cancer débutant. Lorsque la dysplasie sévère ne traverse pas la membrane basale, on parle alors d'un carcinome *in situ* et celui-ci est toujours considéré comme un adénome avancé. Le terme « cancer colorectal » s'applique lorsque les cellules malignes traversent la membrane basale et envahissent la sous-muqueuse, puis la musculaire pour finalement percer la paroi externe du colon (on parle alors de carcinome invasif ou infiltrant). Ainsi définis, les adénomes sont divisés en trois catégories : les adénomes villositaires, tubulo-villositaires et les adénomes tubulaires.

Un adénome est dit avancé s'il est de taille supérieure ou égale à 1 cm, s'il présente un contingent villositaire de plus de 20% ou en cas de dysplasie de haut grade.

3.2. **Stadification des cancers colorectaux**

Lorsqu'un cancer colorectal est diagnostiqué, il est nécessaire de le stadifier, afin d'en mesurer l'étendue et son potentiel évolutif. La classification TNM pour "Tumeurs, Ganglions, Métastases" est celle qui est la plus moderne et la plus souvent utilisée. Elle repose sur trois critères : la taille et la profondeur de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques et leur nombre et le développement de métastases.

A partir de cette classification, cinq stades de sévérités du cancer colorectal ont été définis :

- Stade 0 : Tumeur superficielle, pas d'atteinte des ganglions lymphatiques, pas de métastase ;
- Stade I : Atteinte de la 2^{ème} couche de la paroi, pas d'atteinte des ganglions lymphatiques, pas de métastase ;
- Stade II : Plusieurs couches de la paroi sont atteintes, pas d'atteinte des ganglions lymphatiques, pas de métastase ;
- Stade III : Atteinte des ganglions lymphatiques ;
- Stade IV : Développement de métastases.

Une autre classification des cancers colorectaux est couramment utilisée : il s'agit de la classification de Dukes modifiée. La correspondance entre ces deux classifications est présentée⁸ ci-après :

Tableau 1 : Correspondance entre les classifications TNM et de Duke modifiée (Astier et Collier)

TNM	Tumeur	Ganglions lymphatiques	Métastases	Duke modifiée
Stade 0	Tis	N0	M0	A
Stade I	T1	N0	M0	A1
	T2	N0	M0	B1
Stade II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B2
Stade III				
A	Tous T	N1	M0	C1/C2
B	Tous T	N2-N3	M0	C1/C2
Stade IV	Tous T	Tous N	M1	D

Légende : T : importance de l'atteinte de la muqueuse colique. Tis intra-épithéliale ou chorion ou membrane basale le cancer est localisé sur la paroi interne du colon / cancer in situ ; T1 atteinte de la sous-muqueuse ; T2 atteinte de la musculature sans dépassement ; T3 le cancer à passer la barrière musculaire et envahit la sous-séreuse ou et les tissus péricoliques non péritonéalisés ; T4 perforation de la paroi externe du colon ; N0 pas de métastase ganglionnaire ; N1 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux ; N2 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus ; N3 ganglions centraux ; M0 pas de métastase ; M1 métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)

La prévalence de chacun des stades, ainsi que la survie à 5 ans qui leur est associée, sont résumées dans la figure ci-dessous⁹ :

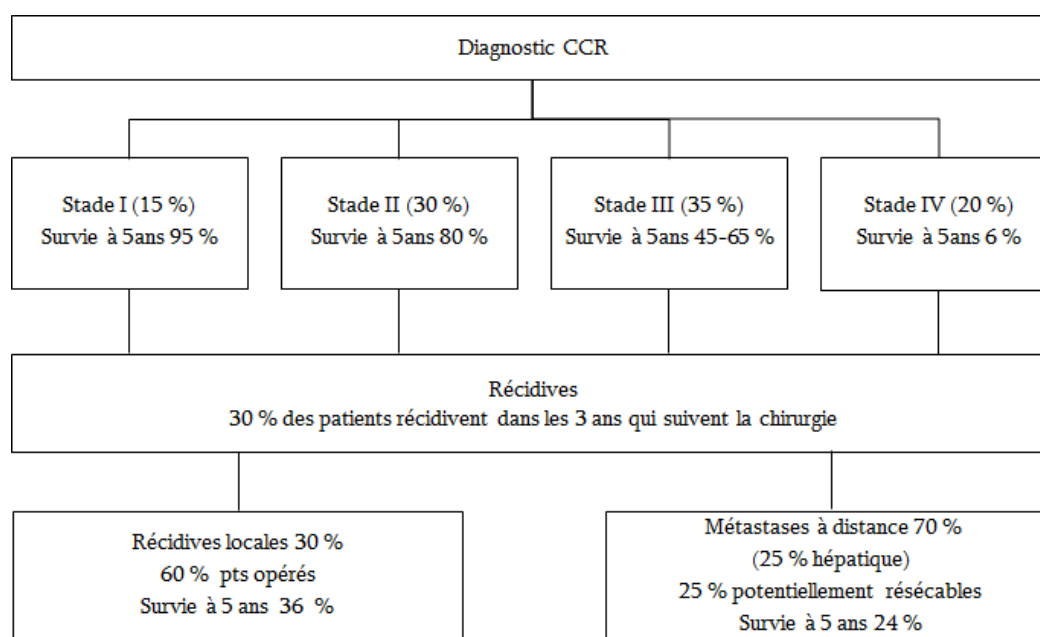


Figure 1: Prévalence, survie et récidives associées au cancer colorectal

4. Protocole de la recherche documentaire

4.1. *Revue systématique de la littérature*

De nombreux articles et recommandations ont spécifié le protocole qu'il convient de respecter pour faire une revue systématique de la littérature. La mise en œuvre de ces techniques obéit à des règles strictes pour rechercher, sélectionner, évaluer et critiquer l'ensemble des études, publiées ou non, qui rendent le résultat de la recherche transparent et crédible (Systematic reviews : CRD's Guidance for undertaking reviews in health care, 2009), (Cochrane Handbook for systematic review, 2008). Ces règles comportent sept étapes.

1. Structuration de la question clinique sur la base des critères PICOS. Un acronyme dont les composantes désignent: les caractéristiques des patients (P), auxquelles on s'intéresse tels que le volume de l'adénome, le stade du CCR ; la nature de l'intervention « I » ; le comparateur choisi, « C » ; les « outcomes » (O) retenus comme critères de jugement autrement dit la mesure quantitative mise en œuvre pour estimer l'efficacité ; les schémas d'étude (S) à privilégier.
2. Formulation ex ante des critères d'éligibilité et de non-éligibilité des études au regard des critères choisis. Ont été retenues les études prospectives et rétrospectives comparant les performances diagnostiques des différentes modalités de dépistage, bénéficiant d'un gold standard de référence grâce auquel la construction d'un tableau de contingence 2X2 sera toujours réalisable à la fois pour les différents types d'adénomes et pour l'ensemble des cancers, (tout stade confondu).
3. Choix des *bases* documentaires à interroger (*deux* au moins) et délimitation de la période d'analyse.. Ont été interrogées en première intention les bases de données électroniques MEDLINE, EMBASE et The Cochrane Central Register of Controlled Trials.
4. Identification des descripteurs correspondants (CISMef, EMTREE, MESH ou autres) et écriture des équations de recherche
5. Sélection sous END Notes, des articles qui répondent aux critères d'éligibilité, fusion, élimination des doublons, sélection sur titres et abstracts ; double lecture intégrale des articles présélectionnés pour vérification des critères d'éligibilité ; construction du diagramme de flux
6. Evaluation de la qualité des études (validité interne-externe) à la lumière des critères QUADAS

7. Extraction des données selon une grille standardisée définie à priori. Relevé sous EXCEL des paramètres qui permettent d'évaluer les performances des tests de dépistages retenus. A partir du nombre de VP, VN, FN, FP, chez les patients porteurs ou non d'un adénome ou d'un cancer, ont été calculés pour chaque étude les indices de performances diagnostiques classiques : sensibilité, spécificité en fonction du ou des seuils de positivité proposés ou envisageable(s). Le but de la recherche documentaire était donc d'identifier dans la littérature, les études ayant été conduites entre 1980¹ et 2012 dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer colorectal, qui se proposaient d'évaluer les performances d'un des tests suivants : tests fécaux au gâïac (gFOBT), tests fécaux immunologiques (iFOBT), tests fécaux ADN, tests sanguins, vidéo-coloscopie, recto-sigmoïdoscopie, coloscopie virtuelle, et capsule colique

La recherche bibliographique a été réalisée en trois temps: une première interrogation des bases Pubmed, Embase et Cochrane (Central Register of Controlled Trials) a été conduite en avril-mai 2012 en utilisant les descripteurs Emtree et Mesh pour construire les équations de recherche. Une seconde interrogation Embase a été réalisée le 25 mai 2012 en intégrant les notions de sensibilité d'épisode, de sensibilité de programme et de mass screening dans les mots clés donnant lieu à recherches. Une troisième interrogation Embase, été lancée le 15 juin 2012, pour extraire les articles consacrés à la sigmoïdoscopie.

4.2. Sélection des articles

4.2.1. Critères d'inclusion

Les références ont été réparties en trois catégories : tests diagnostiques (catégorie 1), programme de dépistage (catégorie 2), méthodologie et évaluation économique (catégorie 3). Pour être inclus dans la liste des articles éligibles, au titre de la catégorie 1, les 8 types de tests en examen devaient avoir été évalués versus coloscopie, au décours de leur administration. Pour être listés dans la catégorie 2, les examens étudiés devaient faire partie d'un programme de dépistage organisé et avoir fait l'objet d'un suivi d'au moins un an depuis la date de leur mise en œuvre. La catégorie 3 est plus disparate puisqu'elle regroupe à la fois des articles méthodologiques et des analyses médico-économiques.

¹ Ce point correspond à une extension du protocole de recherche. A l'origine, la période de référence était 2002-2012, cependant, en raison d'un manque de données concernant certains tests diagnostiques moins récents, la période a été élargie.

4.2.2. Critères d'exclusion

Ont été éliminés de cette liste, les articles qui présentaient l'un des critères d'exclusions suivants : CCR symptomatique, patients à haut risque ; articles d'intérêt secondaire (éditoriaux, etc.) ; études FOBT de moins de 500 patients ; études sur les autres tests de moins de 50 patients ; études dont les données ne permettaient pas de documenter les tableaux de contingence à quatre cases, les études dépourvues de test de référence ; ou n'ayant pas un suivi minimum d'au moins 12 mois ; les doublons. Ont été éliminés après lecture intégrale, les articles qui ne permettaient pas d'évaluer les marques de tests retenus, les articles dont les données étaient insuffisantes pour documenter le nombre de vrais positifs, de faux positifs, de vrais négatifs et de faux négatifs, les articles indisponibles qui n'ayant pas pu être mobilisés.

Il est important de noter que, sur la base de ces critères (en particulier les deux derniers), certains articles « clés », bien que présentant des résultats fondamentaux, peuvent ne pas avoir été sélectionnés. En effet dans certains essais, les patients ayant obtenu un résultat négatif au test de dépistage ne font l'objet d'aucun test de confirmation ni d'aucun suivi. Pour ces essais, déterminer le nombre de vrais et faux négatifs n'est alors pas possible, ou cela supposerait que l'on adopte des hypothèses fortes que nous avons choisi de ne pas faire nôtres (différence entre incidence observée et incidence estimée, hypothèse des maladies rares...).

4.3. ***Description des étapes du processus de sélection des articles à inclure dans la méta-analyse par un diagramme de cheminement***

L'étude des bases bibliographiques a permis de répertorier 858 références. 91 références appartenant à la catégorie 3 ont été immédiatement écartées, puisqu'elles ne se rapportaient pas aux performances des tests.

Parmi les 767 références restantes, 79 ont été exclues comme doublons intra-catégories (61 doublons dans la catégorie 1, 18 dans la catégorie 2).

Les processus de sélection des articles est représenté dans la figure suivante, sous la forme d'un diagramme de flux, en accord avec les règles PRISMA^{10,11} et QUORUM¹².

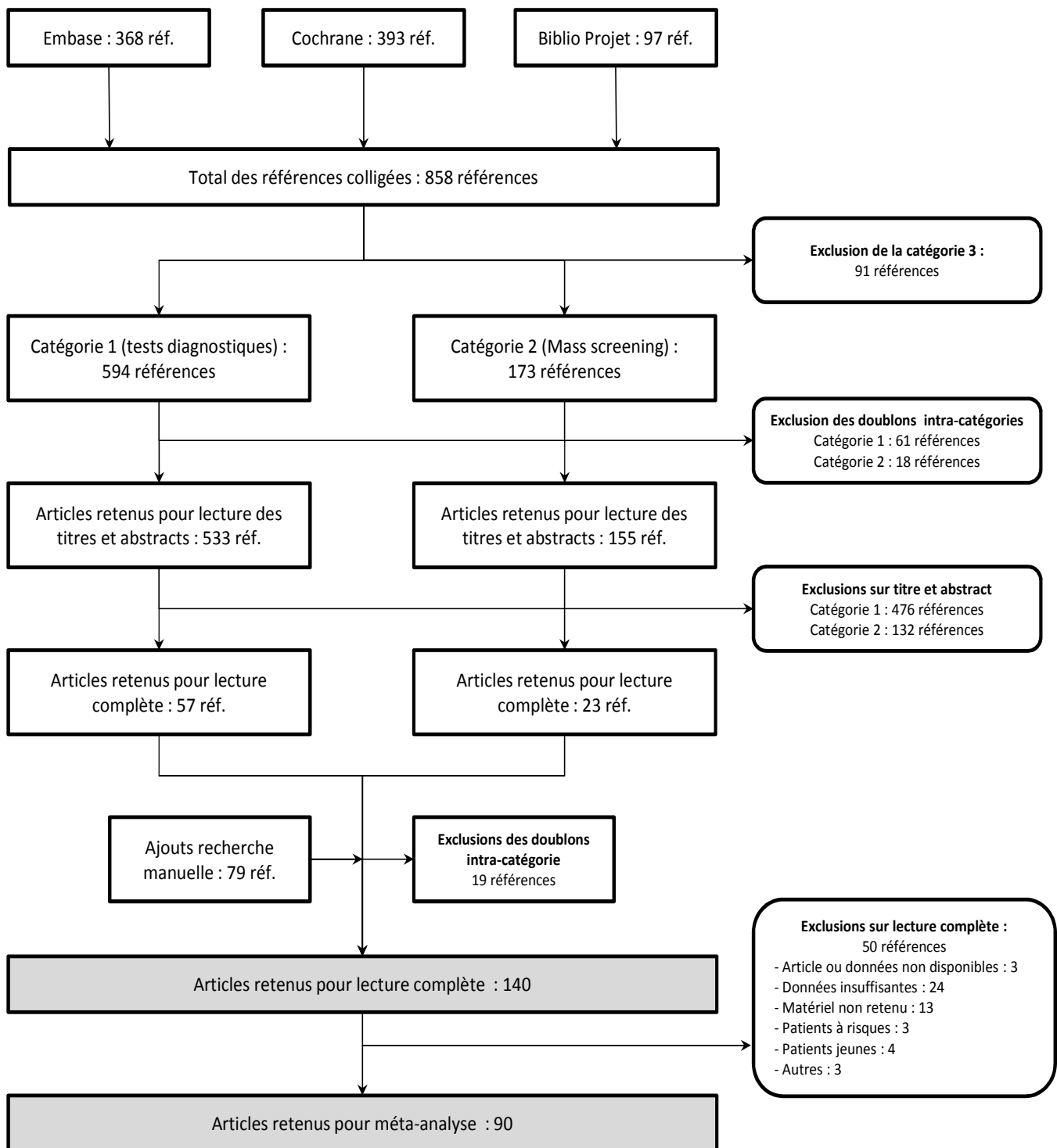


Figure 2 : Diagramme décrivant le cheminement ayant conduit à la sélection des articles (juin 2012)

Sur les 140 études sélectionnées pour être lues intégralement, 50 n'ont pas été retenues pour la méta-analyse. La plupart d'entre elles (24) ont été écartées en raison des données insuffisantes, c'est-à-dire que les informations présentées dans l'article ne permettaient pas de dénombrer les vrais positifs, les

faux positifs, les vrais négatifs et les faux négatifs. On notera qu'environ un quart des études éliminées à ce stade évaluaient les performances d'un test diagnostique d'une marque différente de celles que nous avons retenues pour analyse.

Tableau 2 : Liste des articles exclus de la méta-analyse en fonction du critère de non éligibilité mis en œuvre

Motifs d'exclusion	Nombre de références exclues
Article ou données indisponibles	3
Données insuffisantes	24
Marques non retenues	13
Patients à haut risque	3
Patients jeunes	4
Autres	3

Le tableau suivant résume le nombre d'articles par type de test analysé (un article peut évaluer les performances de plusieurs tests).

Tableau 3 : Nombre de références retenues par type de test

Technique de dépistage	Nombre d'études retenues
gFOBT	33
iFOBT	39
ADN fécal	8
Test sanguin	3
Vidéo coloscopie	4
Recto-sigmoïdoscopie	2
Coloscopie virtuelle	18
Capsule colique	3
Total	110 (90 références uniques)

Au terme de ce processus, 90 références ont été sélectionnées pour être incluses dans la méta-analyse.

5. Résumés des articles retenus

5.1. *Extraction des données sources*

Pour chaque étude, nous disposons du nombre de vrais positifs, de faux positifs, de vrais négatifs et de faux négatifs. A partir de ces données nous avons pu calculer la sensibilité et la spécificité du test, ainsi que les intervalles de confiance associés à ces paramètres. Des informations complémentaires concernant le type de matériel, la marque, le type de lésion d'intérêt, le seuil retenu pour fixer le critère de positivité ou le nombre de prélèvements ont été colligées.

Les fiches de lecture des articles inclus sont présentées en annexe D.

Encadré 2 : Différence entre les effectifs utilisés et les effectifs publiés

Pour certaines publications, les effectifs présentés ici peuvent être différents de ceux publiés. Cela s'explique par une différence de catégorisation des patients.

A titre d'exemple, considérons la publication d'Allison parue en 1996 dans le NEJM. Les 8065 patients testés par Hemocult II peuvent être classés en trois catégories, selon le type de lésion présenté : carcinome, polypes ≥ 1 cm, ou pas de lésion. A la lumière de la coloscopie, les auteurs ont constaté 35 patients avec carcinomes, 107 patients avec polypes de 1 cm ou plus, et 7923 patients sans lésions (8065-35-107). Un tableau présente les résultats détaillés de l'Héomucult II page 157.

TEST AND FINDING	NEOPLASMS DETECTED	TRUE POSITIVE TEST	FALSE POSITIVE TEST	TRUE NEGATIVE TEST	FALSE NEGATIVE TEST
	<i>no.</i>	<i>no. of patients (%)*</i>			
Hemocult II (8065 screened, 198 [2.5%] positive)					
Carcinoma	35	13 (0.2)	185 (2.3)	7845 (97.3)	22 (0.3)
Polyp ≥ 1 cm	107	33 (0.4)	152 (1.9)	7771 (96.8)	74 (0.9)
Combined	142	46 (0.6)	152 (1.9)	7771 (96.4)	96 (1.2)

Nous n'avons pas repris cette classification en trois groupes et avons choisi de dichotomiser les situations : les patients qui présentent un carcinome et ceux qui n'en présentent pas ; de même les patients qui présentent un polype ≥ 1 cm et ceux qui n'en présentent pas. On notera alors qu'un patient qui présente un carcinome ne présente pas de polype, et inversement. Cette classification a l'avantage de raisonner sur un nombre de patient constant, quelle que soit la lésion d'intérêt.

5.2. *Lecture rapide sur forest plots des caractéristiques intrinsèques des tests.*

Les forest plots univariés ont été construits, en ayant à l'esprit, trois objectifs:

- Appréhender visuellement si les résultats étaient ou non hétérogènes,
- Apprécier dans le cadre d'un modèle à effet fixe l'ampleur de la variabilité de la sensibilité et de la spécificité de chaque étude,
- Eventuellement identifier le signe et la force de la corrélation qui était susceptible de les lier.

Aucune sensibilité ou spécificité globale n'a été estimée, car leurs calculs auraient implicitement supposés que les deux paramètres étaient indépendants, ce qui n'est pas le cas. Un pooling « naïf » qui additionnerait le nombre de vrais positifs des différentes études et les rapporterait à l'effectif total des sujets malades de toutes les études pour calculer la sensibilité globale serait une hérésie. Il en va de même pour la spécificité.

5.2.1. Tests fécaux gFOBT

5.2.1.1. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes tous stades confondus

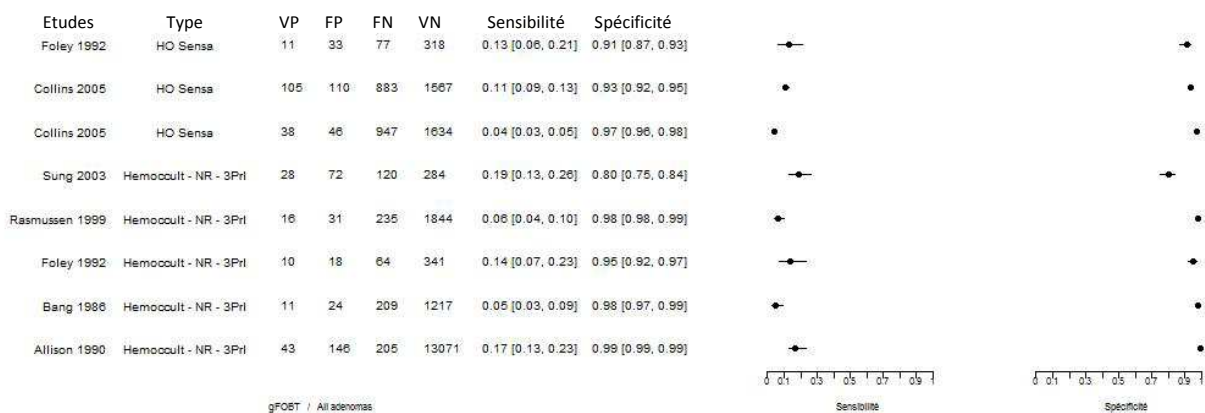


Figure 3 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes

5.2.1.2. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes de moins d'un centimètre

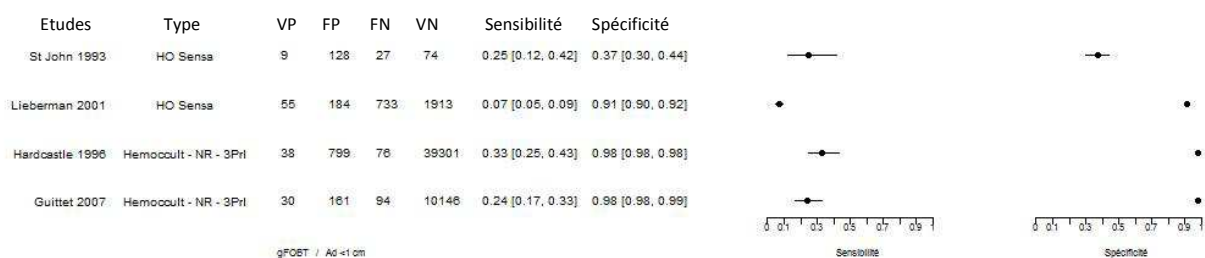


Figure 4 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes inférieurs à 1cm

5.2.1.3. gFOBT : Sensibilité et spécificité des adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

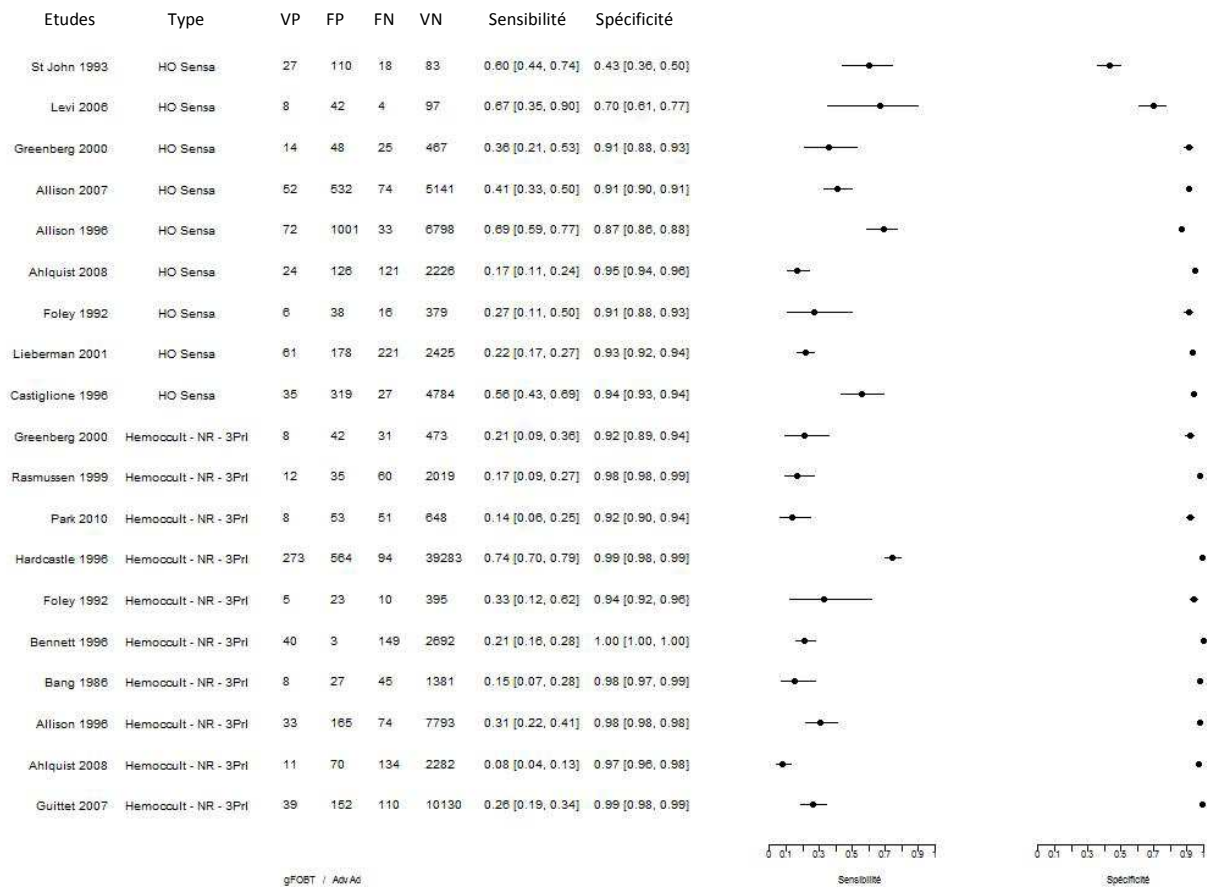


Figure 5 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les adénomes avancés

5.2.1.4. gFOBT : Sensibilité et spécificité des néoplasies colorectales

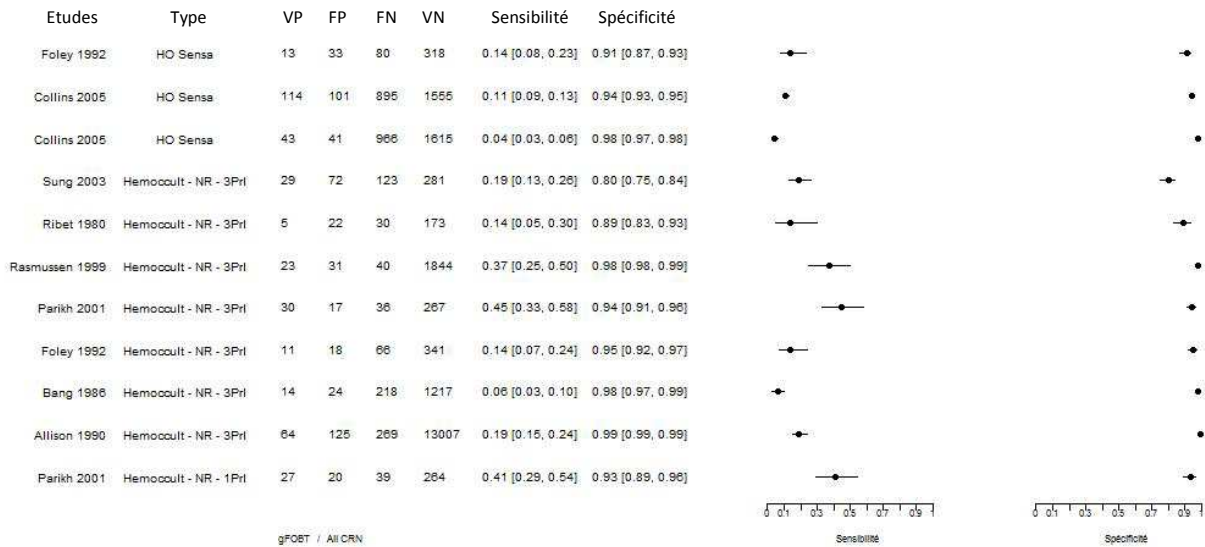


Figure 6 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les néoplasies colorectales

5.2.1.5.

gFOBT : Sensibilité et spécificité des néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal)

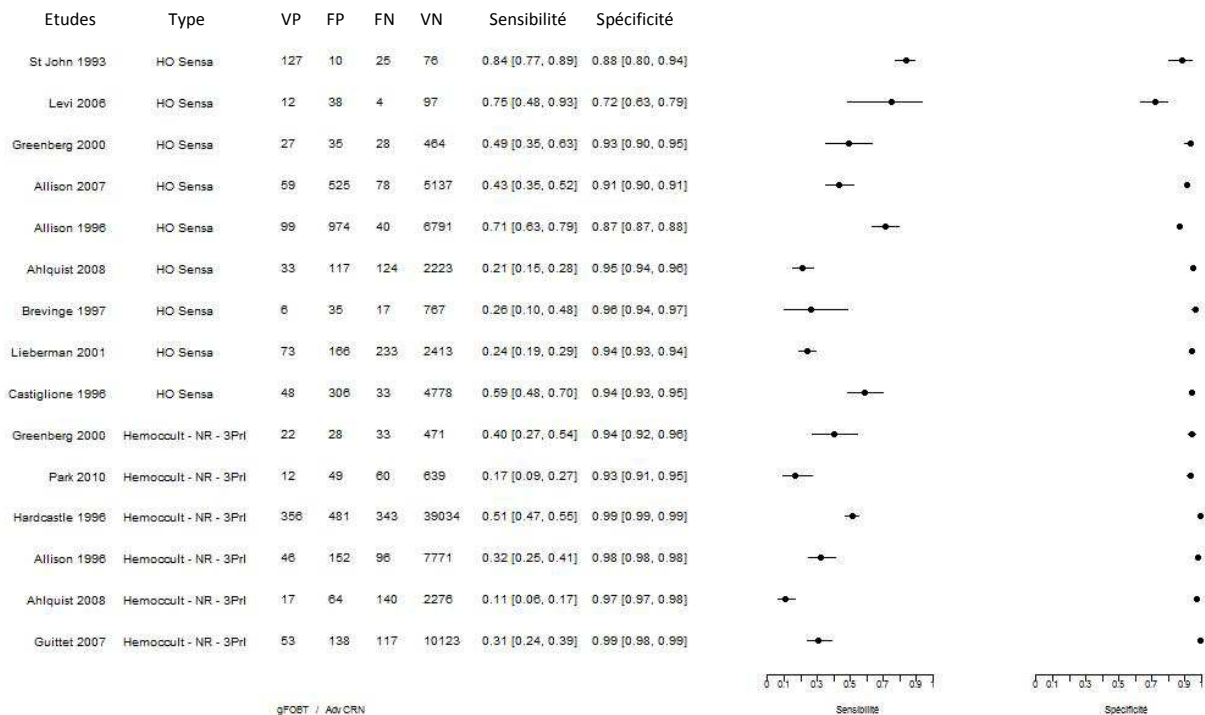


Figure 7 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les néoplasies colorectales avancées

5.2.1.6. gFOBT : Sensibilité et spécificité des cancers colorectaux

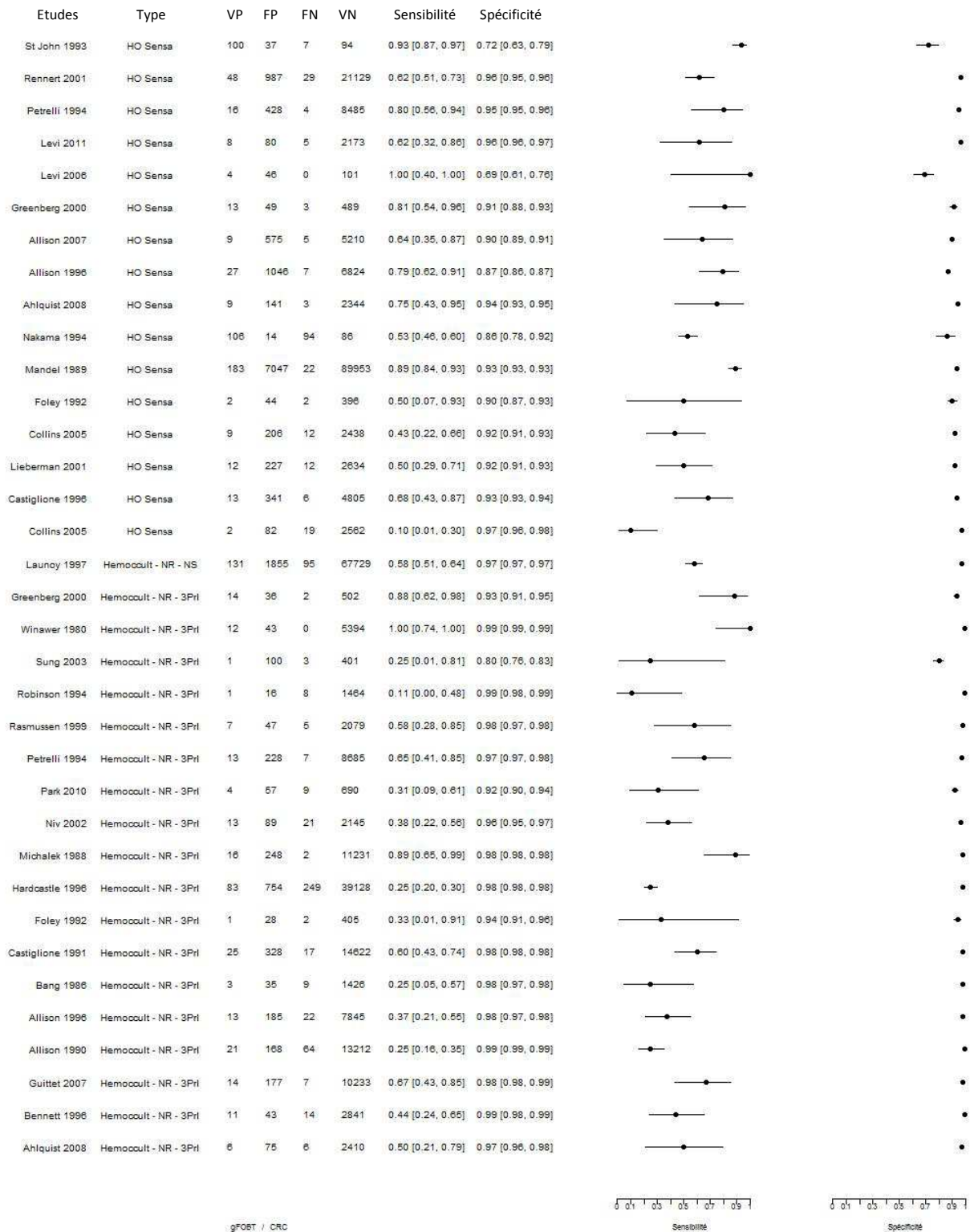


Figure 8 : Sensibilités et spécificités des tests gFOBT pour les cancers colorectaux

5.2.2. Tests fécaux iFOBT

5.2.2.1. iFOBT : Sensibilité et spécificité tous stades adénomateux confondus

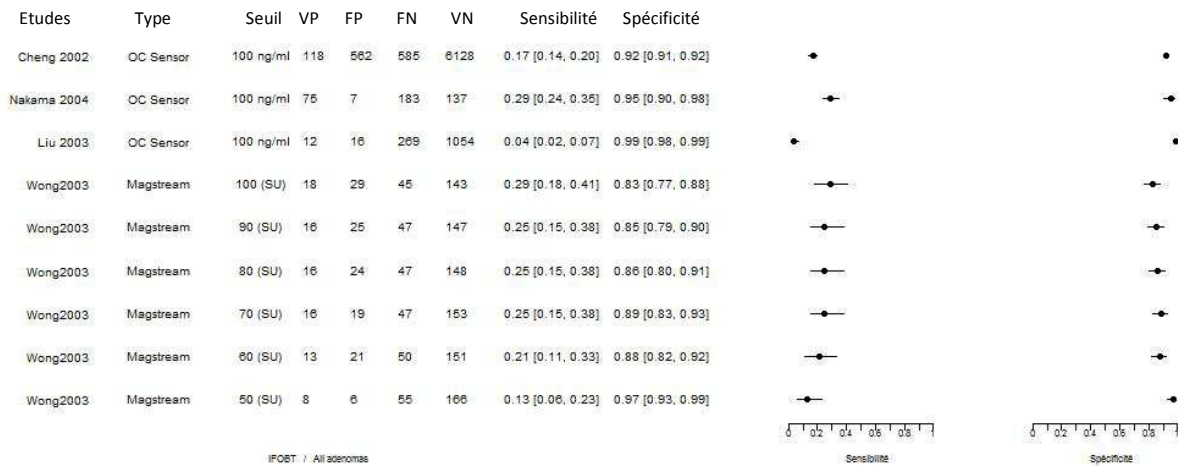


Figure 9 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes

5.2.2.2. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les adénomes inférieurs à un centimètre

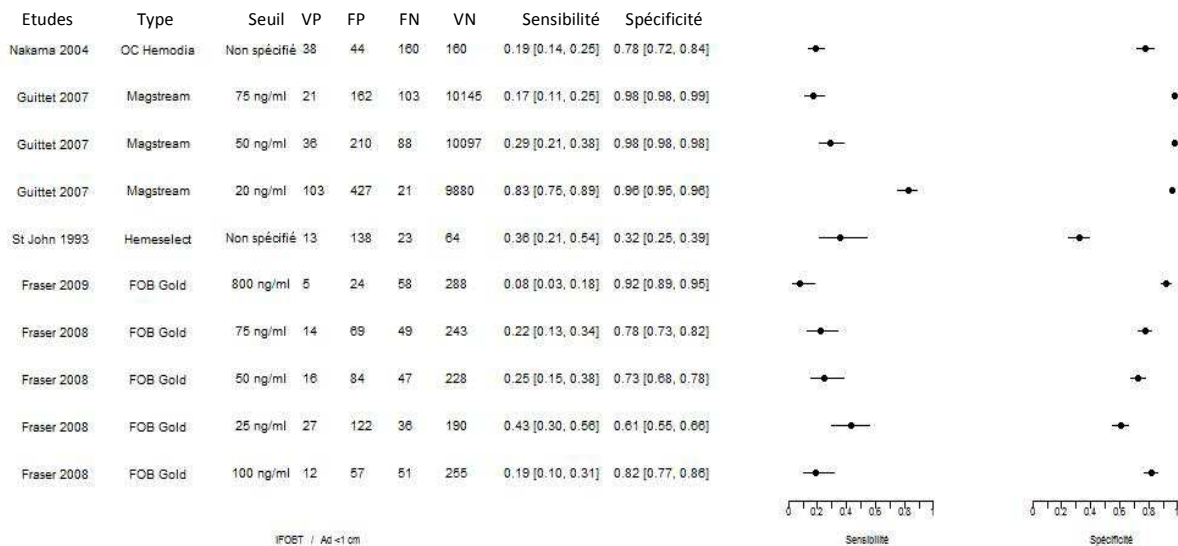


Figure 10 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes inférieurs à 1cm

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des tests iFOBT pour les adénomes compris entre 5 et 9 mm

Auteur	Matériel	Seuil	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Liu 2003	OC Hemodia	Non spécifié	6	25	98	1258	0.06 [0.02, 0.12]	0.98 [0.97, 0.99]

5.2.2.3. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

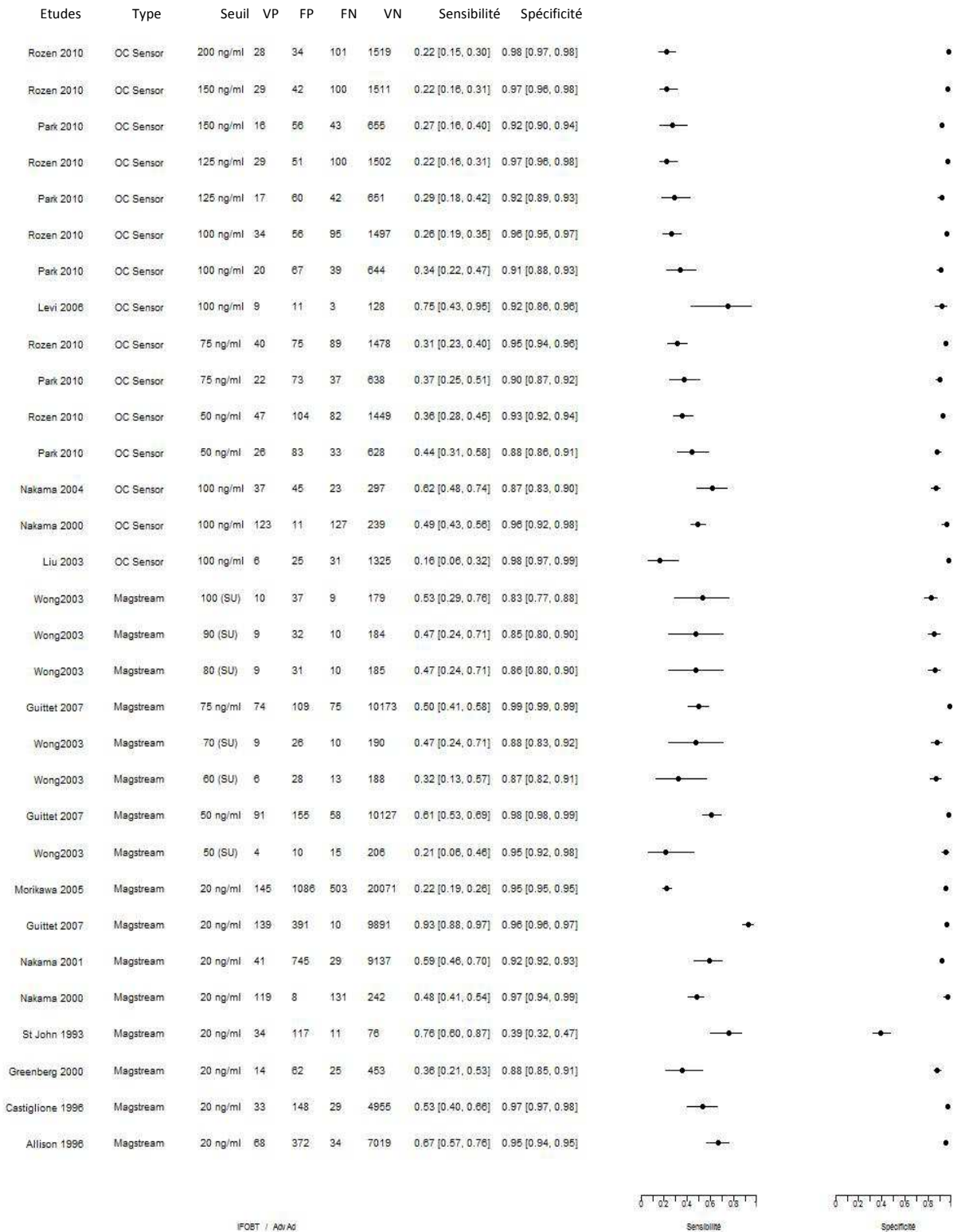


Figure 11 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les adénomes avancés

5.2.2.4. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les néoplasies colorectales

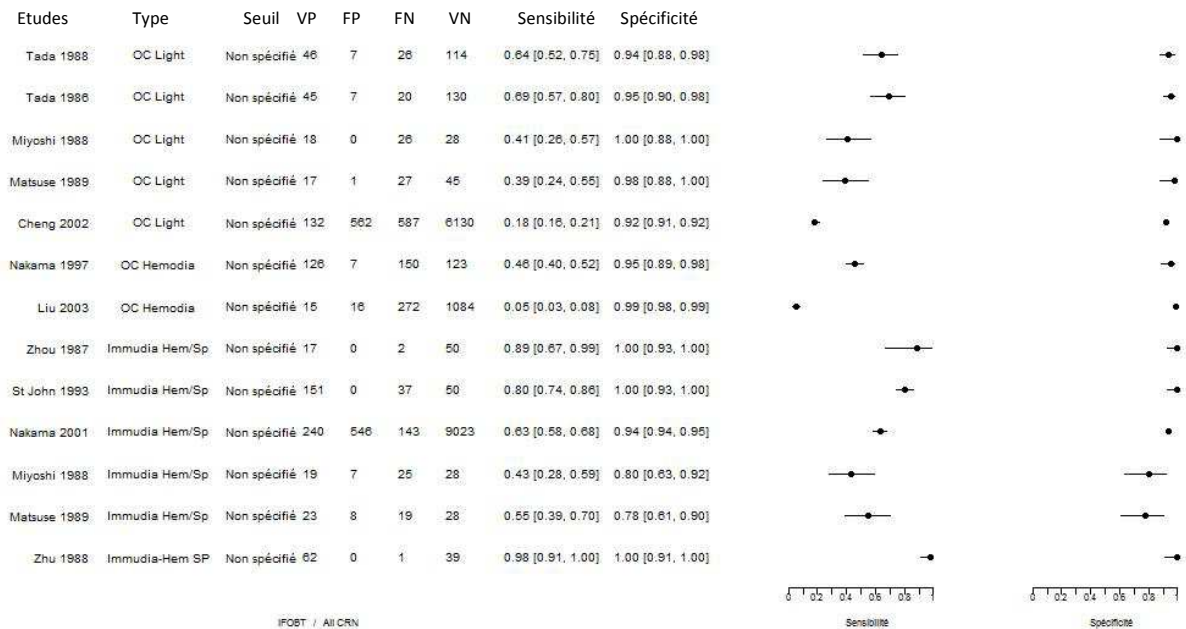


Figure 12 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les néoplasies colorectales

5.2.2.5. iFOBT : Sensibilité et spécificité dans les néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal)

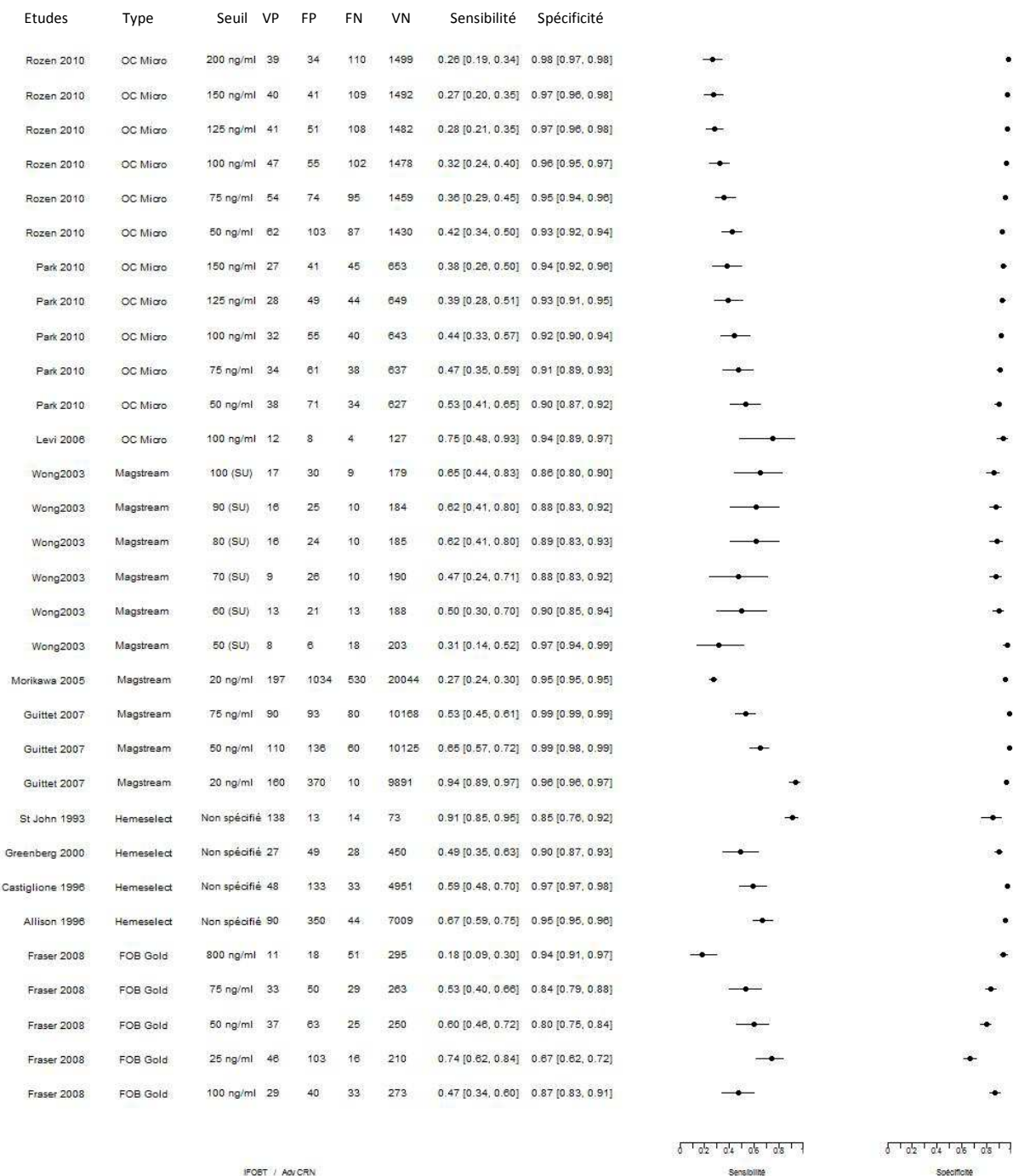


Figure 13 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les néoplasies colorectales avancées

5.2.2.6. iFOBT : Sensibilité et spécificité sur les cancers colorectaux

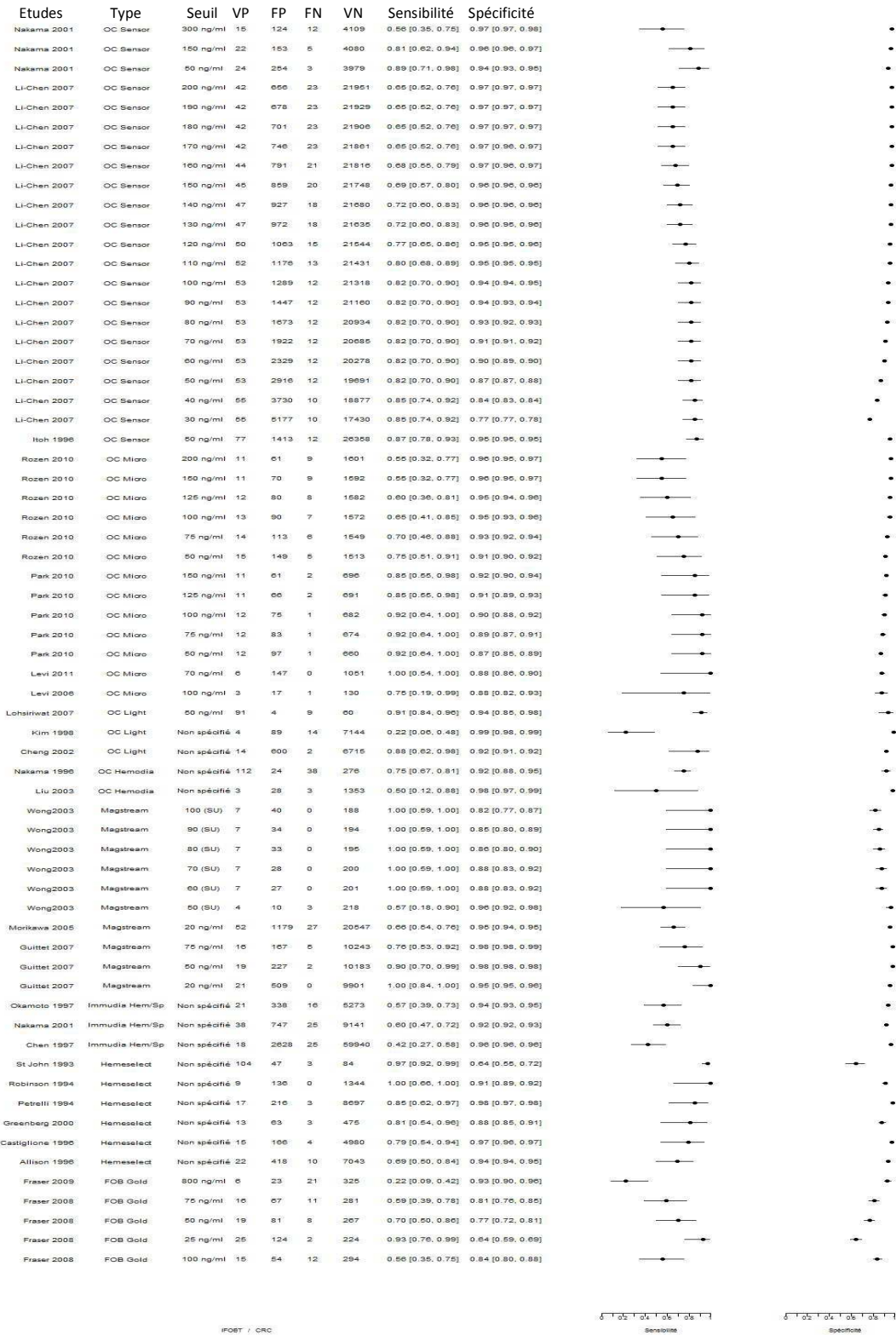


Figure 14 : Sensibilités et spécificités des tests iFOBT pour les cancers colorectaux

5.2.3. Tests fécaux de l'altération de l'ADN

5.2.3.1. Sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

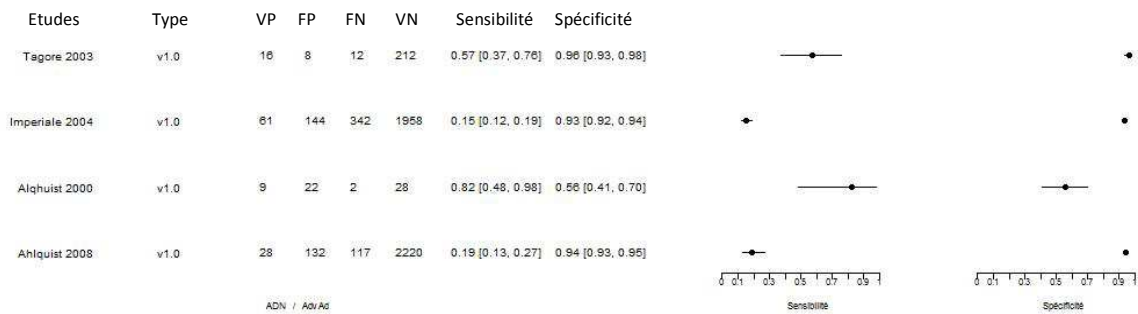


Figure 15 : Sensibilités et spécificités des tests ADN pour les adénomes avancés

5.2.3.2. Sensibilité et spécificité néoplasies colorectales avancées (adénomes avancés ou cancer colorectal)

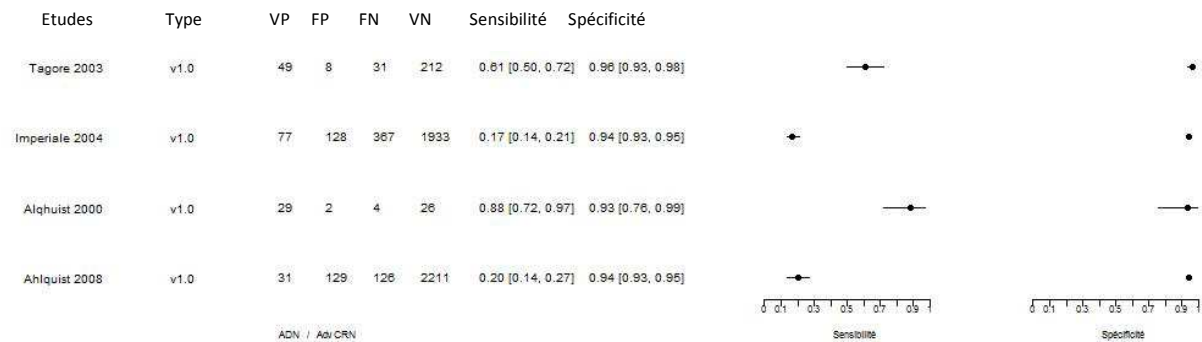


Figure 16 : Sensibilités et spécificités des ADN pour les néoplasies colorectales avancées

5.2.3.3. Sensibilité et spécificité cancer colorectal

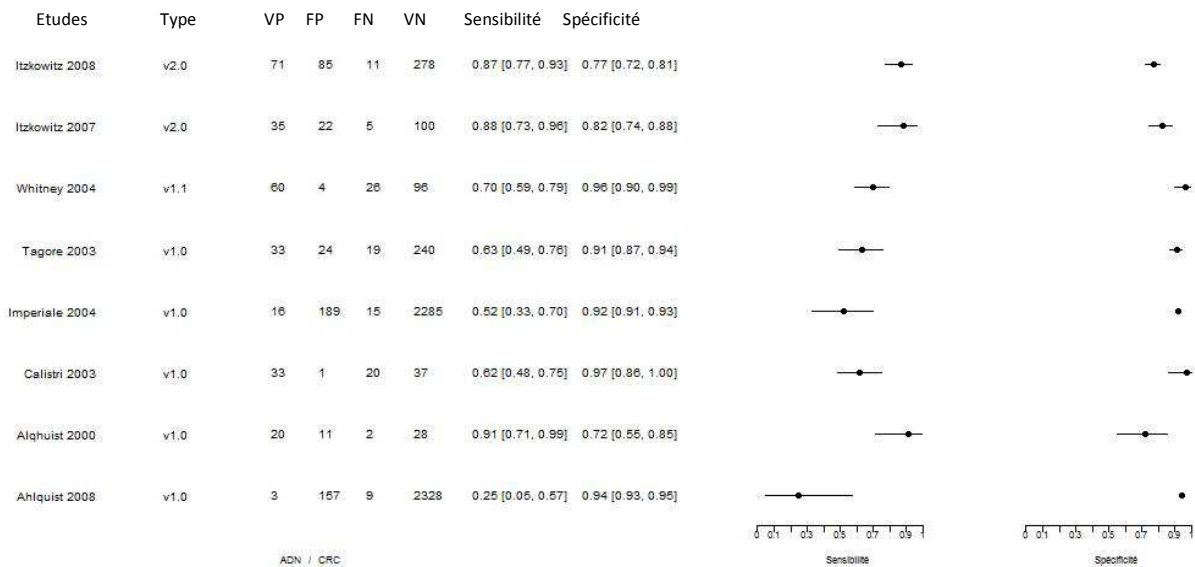


Figure 17 : Sensibilités et spécificités des tests ADN pour les cancers colorectaux

5.2.4. Tests sanguins de l'altération de l'ADN

5.2.4.1. Sensibilité et spécificité adénomes inférieurs à 1 cm

Tableau 5 : Sensibilité et spécificité des tests sanguin pour les adénomes inférieurs à 1 cm

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Warren 2011	Septin 9	7	4	62	39	0.10 [0.04, 0.20]	0.91 [0.78, 0.97]

5.2.4.2. Sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

Tableau 6 : Sensibilité et spécificité des tests sanguin pour les adénomes avancés

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Warren 2011	Septin 9	1	10	8	93	0.11 [0.00, 0.48]	0.90 [0.83, 0.95]

5.2.4.3. Sensibilité et spécificité cancer colorectal

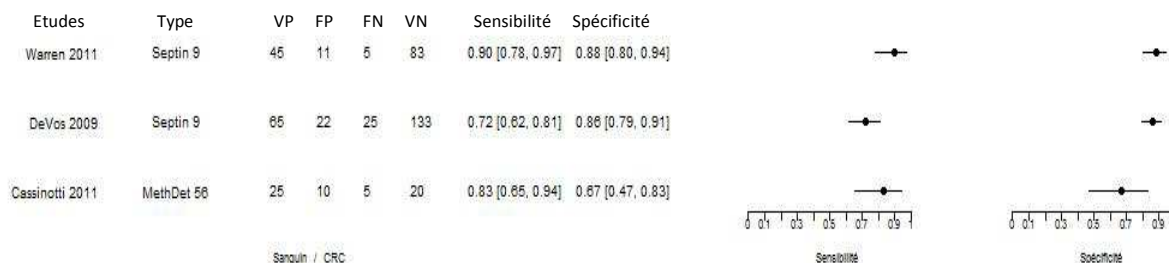


Figure 18 : Sensibilités et spécificités des tests sanguins pour les cancers colorectaux

5.2.5. Vidéo-coloscopie : sensibilité et spécificité sur les adénomes avancés (> 1cm ou dysplasie de haut grade)

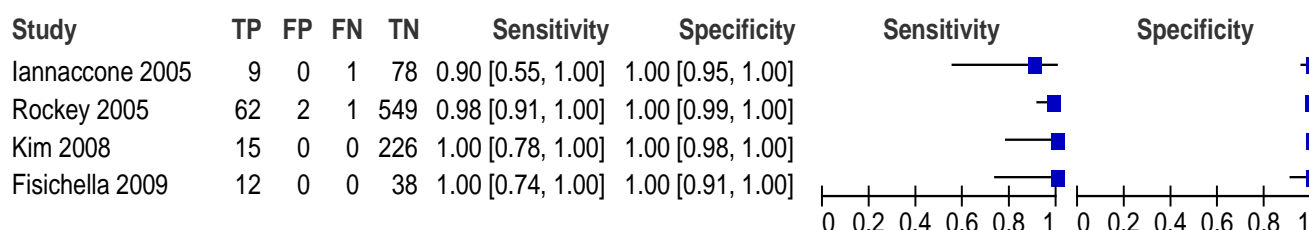


Figure 19 : Sensibilités et spécificités de la vidéo-coloscopie pour les adénomes avancés

5.2.6. Recto-sigmoïdoscopie flexible

5.2.6.1. Recto-sigmoïdoscopie flexible : sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1 cm ou dysplasie de haut grade)

Tableau 7 : Sensibilité et spécificité de la sigmoïdoscopie pour les adénomes avancés

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Lieberman 2001	Sigmoïdoscopie	215	351	91	2794	0.70 [0.65, 0.75]	0.89 [0.88, 0.90]

5.2.6.2. Recto-sigmoïdoscopie flexible : sensibilité et spécificité néoplasies colorectales avancées (adénome avancé ou cancer colorectal)

Tableau 8 : Sensibilité et spécificité de la sigmoïdoscopie pour les néoplasies colorectales avancées

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Sung 2003	Sigmoïdoscopie	49	71	14	371	0.78 [0.66, 0.87]	0.84 [0.80, 0.87]

5.2.7. Coloscopie virtuelle

5.2.7.1. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes compris entre 5 et 9 mm

Tableau 9 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les polypes compris entre 5 et 9 mm

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Johnson 2003	CTC	45	92	24	542	0.65 [0.53, 0.76]	0.85 [0.83, 0.88]

5.2.7.2. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes entre 6 et 9 mm

Tableau 10 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 6 et 9 mm

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Heresbach 2011	CTC	139	13	114	240	0.55 [0.49, 0.61]	0.95 [0.91, 0.97]

5.2.7.3. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité polypes supérieurs à 1 cm

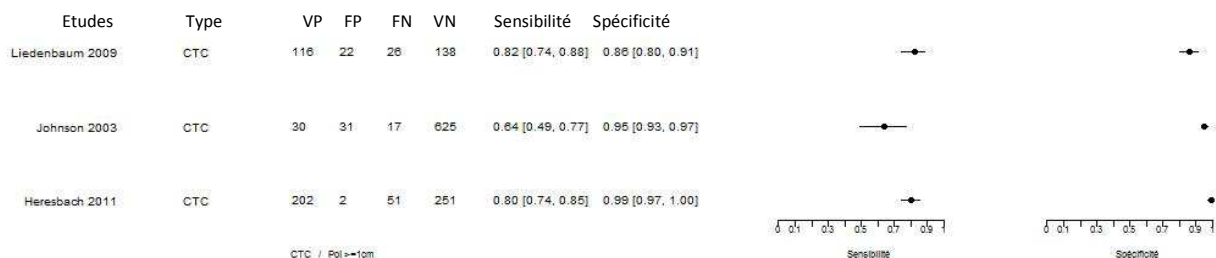


Figure 20 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les polypes supérieurs à 1cm

5.2.7.4. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes compris entre 5 et 9 mm

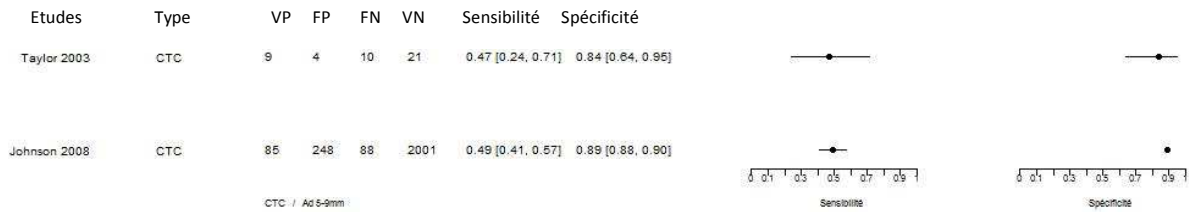


Figure 21 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 5mm et 9mm

5.2.7.5. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes compris entre 6 et 9 mm

Tableau 11 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes compris entre 6 et 9 mm

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Heresbach 2011	CTC	157	13	96	240	0.62 [0.56, 0.68]	0.95 [0.91, 0.97]

5.2.7.6. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

Tableau 12 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les adénomes avancés

Auteur	Matériel	TP	FP	FN	TN	Sensibilité	Spécificité
Heresbach 2011	CTC	197	8	56	245	0.78 [0.72, 0.83]	0.97 [0.94, 0.99]

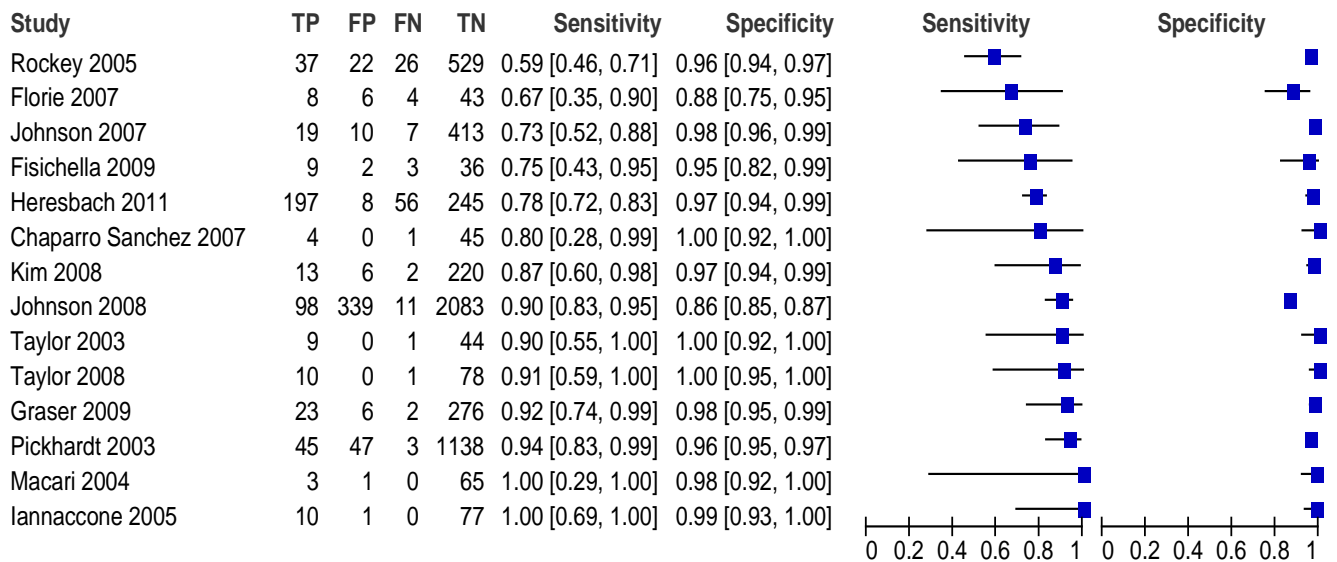


Figure 22 : Sensibilités et spécificités de la coloscopie virtuelle pour les adénomes avancés

5.2.7.7. Coloscopie virtuelle : sensibilité et spécificité cancer colorectal

Tableau 13 : Sensibilité et spécificité de la coloscopie virtuelle pour les cancers colorectaux

<i>Auteur</i>	<i>Matériel</i>	<i>TP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>TN</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Duff 2006	CTC	7	3	1	101	0.88 [0.47, 1.00]	0.97 [0.92, 0.99]

5.2.8. Capsule colique

5.2.8.1. Capsule colique : Sensibilité et spécificité ensemble des polypes

Tableau 14 : Sensibilité et spécificité de la capsule colique pour l'ensemble des polypes

<i>Auteur</i>	<i>Matériel</i>	<i>TP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>TN</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Gay 2008	Pillcam	51	14	16	45	0.76 [0.64, 0.86]	0.76 [0.63, 0.86]

5.2.8.2. Capsule colique : Sensibilité et spécificité ensemble des lésions

Tableau 14 : Sensibilité et spécificité de la capsule colique pour l'ensemble des lésions

<i>Auteur</i>	<i>Matériel</i>	<i>TP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>TN</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Eliakim 2006	Pillcam	25	9	11	39	0.69 [0.52, 0.84]	0.81 [0.67, 0.91]

5.2.8.3. Capsule colique ; Sensibilité et spécificité cancer colorectal

Tableau 15 : Sensibilité et spécificité de la capsule colique pour les cancers colorectaux

<i>Auteur</i>	<i>Matériel</i>	<i>TP</i>	<i>FP</i>	<i>FN</i>	<i>TN</i>	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>
Sacher-Huvelin 2010	Pillcam	3	2	2	538	0.60 [0.15, 0.95]	1.00 [0.99, 1.00]

5.3. Vérification de l'hétérogénéité des études stratifiées par type de test, par marque et par lésion d'intérêt

La recherche de l'hétérogénéité constitue un préalable à toute méta-analyse. On cherche à détecter, parmi les études qui respectent les critères d'inclusions choisis a priori, les spécificités qui peuvent expliquer le caractère atypique de certains des résultats observés. Ces facteurs d'hétérogénéité peuvent être d'origine statistique, clinique, ou méthodologique sans qu'aucune de ces catégories ne soit exclusive l'une de l'autre.

Au niveau statistique, les résultats obtenus dans certaines études peuvent s'écarter très sensiblement de ceux qui sont en général relevés pour le même test sur des populations semblables, il convient alors de s'interroger sur le bien-fondé de leur maintien dans la synthèse quantitative que l'on se propose de réaliser.

Sur le plan clinique, il peut s'agir d'études présentant des caractéristiques particulières au regard des populations recrutées, des seuils de positivité retenus. Enfin d'un point de vue méthodologique, il peut s'agir d'études faites à des moments différents du temps avec des niveaux d'exigences évolutifs dans l'appréciation du nombre de réponses véritablement obtenus.

La façon la plus intuitive de détecter une hétérogénéité est de visualiser la représentation graphique du résultat des études, notamment de leurs odds ratio et de leurs intervalles de confiance sous forme de forest plot. En complément, deux indicateurs ont été utilisés pour évaluer numériquement l'hétérogénéité : le test du Q de Cochrane et l' I^2 de Higgins^{13,14}.

Le test du Q de Cochrane est un test d'hypothèse classique qui évalue l'hypothèse H_0 « il existe de l'hétérogénéité entre les études ». Si la p-value obtenue est inférieure à 0.05, alors on conclue à la présence d'hétérogénéité, sinon, on la rejette.

L' I^2 de Higgins permet une interprétation plus détaillée de l'hétérogénéité. Cet indicateur mesure le pourcentage d'hétérogénéité entre les études qui ne peut s'expliquer par des fluctuations d'échantillonnage. Un I^2 inférieur ou égal à 25% indique une hétérogénéité faible ; un I^2 autour de 50% montre une hétérogénéité modérée ; enfin, un I^2 supérieur ou égal à 75% indique une hétérogénéité forte. La portée de ces tests doit cependant être relativisée, ces derniers ne prenant de véritable valeur qu'en présence d'un nombre important d'études.

Le tableau ci-après représente la valeur et la p-value de la statistique de Higgins ainsi que le i^2 pour chaque type de test, matériel et lésion.

Le nombre d'études utilisées est égale aux degrés de libertés plus 1.

Tableau 16 : Q et i^2 des sous-groupes constitués selon des critères macroscopiques

Test	Lésion d'intérêt	Marque	Seuil	Q	ddl	p-value	i^2
gFOBT							
Tout adénome		Hémocult - NR - 3PrI		70,73	4	<0,001	94,34%
		HO Sensa		0,098	2	0,9521	0,00%
Ad <1 cm		Hémocult - NR - 3PrI		1,24	1	0,265	19,63%
		HO Sensa		1,34	1	0,247	25,15%
Ad avancé		Hémocult - NR - 3PrI		77,37	9	<0,001	88,37%
		HO Sensa		25,52	8	0,001	68,64%
CCR		Hémocult - NR - 3PrI		28,74	17	0,037	40,85%
		HO Sensa		26,82	15	0,03	44,08%
iFOBT							
Tout adénome		OC Sensor - Hemodia - Light - Micro	100 ng/ml	16,5	1	<0,001	93,94%
Ad <1 cm		OC Sensor - Hemodia - Light - Micro	100 ng/ml	5,9	1	0,015	83,04%
		Immudia - Hemeselect - Magstream	20 ng/ml	112,58	1	<0,001	99,11%
Ad avancé			50 ng/ml	1,31	1	0,252	23,51%
			75 ng/ml	2,65	1	0,104	62,29%
		OC Sensor - Hemodia - Light – Micro	100 ng/ml	16,22	5	0,006	69,17%
			125 ng/ml	3,83	1	0,05	73,91%
			150 ng/ml	4,37	1	0,037	77,10%
		Immudia - Hemeselect - Magstream	20 ng/ml	699,8	6	<0,001	99,14%
			50 ng/ml	9,53	5	0,09	47,51%
			70 ng/ml	0,04	1	0,841	0,00%
CCR			75 ng/ml	0,06	1	0,806	0,00%
		OC Sensor - Hemodia - Light – Micro	100 ng/ml	21,2	8	0,006	62,26%
			125 ng/ml	0,13	1	0,718	0,00%
			150 ng/ml	3,21	3	0,36	6,68%
			200 ng/ml	1,5	1	0,221	33,40%
		Immudia - Hemeselect - Magstream	20 ng/ml	93,38	10	<0,001	89,29%
	FOB Gold	100 ng/ml	0,02	1	0,887	0,00%	

ADN Fécal						
	Ad avancé	v1.0	9,47	3	0,024	68,34%
	CCR	v1.0	15,69	4	0,003	74,50%
		v2.0	0,27	1	0,603	0,00%
Tests Sanguins						
	CCR	Septin 9	0,22	1	0,639	0,00%
Capsule						
	Pol >=6mm	Pillcam	11,6	1	0,001	91,38%
	Pol >=1cm	CCT	36,09	2	>0,001	94,46%
	Pol >=5mm	CCT	16,82	1	>0,001	94,06%
CCT	Ad 5-9mm	CCT	0,17	1	0,68	0,00%
	Ad avancé	CCT	5,42	12	0,942	0,00%

CCR : Cancer Colorectal ; Ad : Adénome ; Pol : Polype ; ddl = degrés de libertés = nombre d'études - 1

L'analyse des résultats observés dans les études sélectionnées montre une forte présence d'hétérogénéité entre les essais. Celle-ci ne peut être entièrement expliquée par les fluctuations d'échantillonnage.

Tableau 17 : Q et i² des sous-groupes constitués sur une base histologique

Test	Lésion d'intérêt	Marque	Seuil	Q	ddl	p-value	i ²
gFOBT							
	Toutes néoplasies	Hémocult - NR - 3PrI		145,22	6	<0,001	95,87%
		HO Sensa		0,2651	2	0,876	0,00%
	Néoplasies avancées	Hémocult - NR - 3PrI		64,28	5	<0,001	92,22%
		HO Sensa		7,38	8	0,497	0,00%
iFOBT							
	Toutes néoplasies	OC Sensor - Hemodia - Light - Micro	100 ng/ml	35,79	6	<0,001	83,23%
		Immudia - Hemeselect - Magstream	20 ng/ml	7,76	5	0,17	35,56%
		OC Sensor - Hemodia - Light - Micro	50 ng/ml	0,2	1	0,655	0,00%
	Néoplasies avancées		75 ng/ml	1,19	1	0,275	16,15%
		OC Sensor - Hemodia - Light - Micro	100 ng/ml	6,77	2	0,034	70,44%
			125 ng/ml	2,47	1	0,116	59,48%
			150 ng/ml	1,04	1	0,308	4,06%
		Immudia - Hemeselect - Magstream	20 ng/ml	302,19	5	<0,001	98,35%
ADN							
	Néoplasies avancées	v1.0		12,6	3	0,006	76,19%

6. Protocole de la synthèse quantitative de la revue de littérature

L'évaluation quantitative des performances des tests de dépistage du cancer colorectal est un élément clé de la mise en place de tels programmes. Bien sûr il ne saurait être question de réduire l'évaluation de celles-ci à leurs caractéristiques nosologiques puisque l'efficacité des tests de dépistage est conditionnée par le taux de participation de la population aux campagnes qui lui sont offertes et que leurs performances sont affectées par la proportion de tests non analysables. Il n'en demeure pas moins impératif de faire une synthèse des données qui ont été publiées sur ce sujet. Les méta-analyses permettent d'estimer de manière fine un paramètre, à partir de plusieurs études, au lieu d'une seule. Le caractère généralisable des résultats issus d'une méta-analyse est supérieur à celui des résultats issus d'une seule étude, puisque cette technique mixe des études réalisées sur des populations différentes et avec des protocoles différents. Mais les méta-analyses dans le domaine du diagnostic sont beaucoup plus complexes à réaliser qu'elles ne le sont dans le cadre des essais randomisés traditionnels pour une raison simple, c'est qu'il s'agit d'évaluer leur efficacité non plus par rapport à un critère de jugement principal, mais par rapport à deux paramètres : la sensibilité et la spécificité. Enfin il importe de distinguer soigneusement la sensibilité du test, celle d'un « épisode de dépistage » c'est à dire d'une campagne qui peut se dérouler suivant un rythme annuel ou biennal et qui se clôt toujours par le bilan diagnostic de confirmation et la sensibilité de l'ensemble du programme qui peut être appréhendée, dans le cadre d'un modèle de Markov, par le taux de détection cumulé sur la durée de sa mise en oeuvre

Divers modèles (à effets fixes ou à effets aléatoires) et plusieurs paradigmes (fréquentiste ou bayésien) peuvent être envisagés pour une méta-analyse. Les différentes méthodologies sont présentées ci-dessous.

6.1. *Modèle à effets fixes versus modèle à effets aléatoires*

Supposons que nous disposions de k études mesurant un paramètre d'intérêt, l'effet d'un traitement par exemple. Dans un modèle à effets fixes, nous supposons que chaque étude estime le même paramètre sous-jacent (θ) de la population des études dont elle est issue. Autrement dit, la variabilité observée entre les effets estimés sur chaque étude ne provient que de la précision avec laquelle les effets sont mesurés. Dans ce cas, l'effet global (ou « poolé ») du traitement correspond à la moyenne pondérée des effets estimés dans chaque étude, les poids associés étant égaux à la précision avec laquelle les effets sont mesurés. Si l'on note respectivement E_i et σ_i^2 l'estimateur de l'effet du traitement et sa variance

dans l'étude i et θ l'estimateur « poolé » de l'effet du traitement, et si on fait l'hypothèse que l'effet du traitement suit une loi normale d'espérance θ et de variance σ_i^2 : nous pouvons représenter un modèle à effets fixes comme suit,

$$E_i \sim N(\theta, \sigma_i^2), i = 1, \dots, k$$

De nombreux auteurs ont montré que l'hypothèse soutenant les modèles à effets fixes n'est pas réaliste. En effet, les études portant sur le même sujet ne sont pas des répliques les unes des autres, elles ne suivent pas forcément le même schéma d'étude et sont conduites différemment. Cela a donc des conséquences sur la mesure du critère d'efficacité du traitement.

Les modèles à effets aléatoires permettent de tenir compte de cette variabilité inter-études. Dans ces modèles, on abandonne l'hypothèse selon laquelle chaque étude estime exactement le même effet. En revanche, on suppose que chaque étude estime un effet différent (θ_i), mais que tous ces effets sont issus d'une même distribution d'effets. Il suffit alors d'estimer les valeurs d'un petit nombre de paramètres pour définir toute la distribution de probabilité. On fait l'hypothèse que les effets issus de chaque étude (θ_i) sont normalement distribués, et on note $\theta_i \sim N(\mu, \tau^2)$, le vecteur paramètre à spécifier où μ désigne l'effet « poolé » du traitement, et τ^2 sa variance théorique. Ce qui revient à écrire le modèle de la manière suivante :

$$E_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2) \text{ et } \theta_i \sim N(\mu, \tau^2), i = 1, \dots, k$$

L'effet « poolé » issu d'un modèle à effets aléatoires est en général assez proche de celui issu d'un modèle à effets fixes. Le principal changement entre les deux modèles se situe au niveau de la précision de l'estimateur « poolé » : la prise en compte de la variabilité inter-études produit des intervalles de confiance plus larges dans les modèles à effets aléatoires. Ce dernier type de modèle est donc à privilégier.

6.2. *Modèle fréquentiste versus modèle bayésien*

La description ci-dessus des modèles à effets fixes et à effets aléatoires se place dans un contexte classique, fréquentiste, c'est-à-dire que les paramètres sont supposés fixes et inconnus (θ et μ par exemple). Dans un paradigme bayésien, au contraire, les paramètres sont supposés aléatoires, ce qui permet d'associer une distribution de probabilité sur chacun d'entre eux. Alors que l'école classique fonde le jugement sur une succession d'échantillons virtuels dont la loi statistique est conditionnelle à

des paramètres fixes mais inconnus, l'école bayésienne considère que les paramètres sont des variables aléatoires. Il y a donc un sens à considérer leur distribution probabiliste et à les revoir à la lumière des nouvelles informations. Cette propriété ouvre des possibilités supplémentaires en termes de modélisation. Il devient possible de spécifier des distributions a priori pour chaque paramètre, fondées sur des connaissances antérieures. En effet, avant de conduire une étude, un chercheur peut avoir formé une intuition a priori concernant l'option thérapeutique étudiée. Cette intuition peut être fondée sur sa propre expérience ou sur des études antérieures menées sur le même thème. Les modèles bayésiens permettent de combiner ces intuitions ou connaissances a priori avec les données issues de l'étude menée (grâce au théorème de Bayes). Les résultats reflètent alors l'actualisation de l'état des connaissances sur l'effet de la stratégie considérée.

Si l'on reprend les notations précédentes du modèle à effets aléatoires, le modèle bayésien est représenté ainsi :

$$E_i \sim N(\theta_i, \sigma_i^2) \text{ et } \theta_i \sim N(\mu, \tau^2), i = 1, \dots, k$$

$$\text{avec } \mu \sim [-, -] \text{ et } \tau^2 \sim [-, -]$$

Nous retrouvons exactement le même modèle que précédemment, à cette différence près que l'analyste transforme ses connaissances à priori sous la forme de deux paramètres μ et τ^2 indépendants des données observables. Ce sont des opinions qui sont formulées avant toute considération des résultats des plans d'expérience mis en place.

Plusieurs types de lois a priori peuvent être utilisées. Lorsque aucune intuition a priori sur les paramètres n'est possible, des lois a priori dites non informatives sont employées.

6.3. Modèle bivarié à effets aléatoires

L'objectif de la méta-analyse des tests de dépistage est de rassembler les données colligées lors de la revue de la littérature pour en faire la synthèse en estimant la sensibilité globale et de la spécificité globale de chacun des tests, voire de chacune des marques de test, en fonction des stades de l'évolution de la maladie qu'ils se proposent de dépister et des seuils qui ont été retenus pour fixer le critère de positivité.

La méta-analyse des tests diagnostiques peut être construite à partir d'un des 4 modèles

statistiques^{15,16} suivant :

- Le simple pooling des sensibilités et des spécificités¹⁷ ;
- Le modèle ROC sommative (ROCS) de Littenberg et Moss¹⁸ ;
- Le modèle HsROC de Rutter et Gatsonis (Hierarchical summary ROC)¹⁹
- Le modèle bivarié à effet aléatoire de Reitsma²⁰.

Intuitivement la méthode qui paraîtrait la plus simple serait de calculer la moyenne pondérée des sensibilités et spécificités relevées dans chacune des études en les pondérant par l'inverse de leurs variances comme dans une méta-analyse classique. Dans le cadre de données diagnostiques, cette démarche ne serait pas valide puisqu'il existe une corrélation inverse entre la sensibilité et la spécificité dont la méthode ne tient aucunement compte. Deux raisons peuvent en être à l'origine : En premier lieu les valeurs seuils explicitement adoptées dans les différentes études peuvent être différentes. Par ailleurs les interprétations des différents investigateurs sur les résultats obtenus peuvent diverger, introduisant de ce fait, des valeurs seuils implicites. Quelle qu'en soient les causes, les conséquences sont les mêmes : la sensibilité varie en fonction de la spécificité, la sensibilité et la spécificité sont des grandeurs interdépendantes., ces deux quantités sont reliées par une courbe ROC; L'effet commun est une courbe ROC sous-jacente aux études. L'estimation de cette courbe, que nous avons appelée courbe ROC sommative (ROCS for summary ROC), a été l'objet de la plupart des méta-analyses qui ont été conduites dans le monde entre 1993 et 2005 sur les études de dépistage et les études diagnostiques. La méthode repose sur une approche en 3 étapes qui utilise un modèle non pondéré (Moses, Shapiro, et Littenberg 1993 Littenberg et Moses 1993) et une régression linéaire pour combiner les données provenant d'études indépendantes.

Dans un premier temps, pour chaque étude, la sensibilité et la spécificité sont calculées à partir d'un tableau de contingence 2x2. Sensibilité et spécificité étant interdépendantes, le rapport de cotes diagnostiques (DOR) est utilisé comme indicateur composite regroupant ces deux paramètres:.

Le log du rapport de cotes diagnostiques est dans un second temps chiffré dans chaque étude pour réécrire le DOR soit comme une différence (D) de log de cotes soit comme une somme (S) de log de cotes :

$$D = \log[\text{TVP}/(1-\text{TVP})] - \log[\text{TFP}/(1-\text{TFP})], S = \log[\text{TVP}/(1-\text{TVP}) + \log[\text{TFP}/(1-\text{TFP})] \quad (T=\text{taux})$$

Une courbe ROC sommative est construite dans un troisième temps à partir d'un modèle de régression linéaire entre les valeurs individuelles de D_i (variable dépendante) et S_i (une variable prédictive représentative du seuil qui a été choisi dans chaque étude dont la valeur est égale à 0 si la sensibilité est égale à la spécificité ; supérieure à 0 dans les études où la sensibilité est supérieure à la spécificité et inférieure à 0 dans le cas contraire : $D = a+b*S$). L'ordonnée à l'origine (a) est le logarithme estimé du DOR global lorsque l'on suppose que la sensibilité est égale à la spécificité dans toutes les études. La forme de la courbe ROC sommative est alors symétrique par rapport à la première diagonale quelque soit la valeur du seuil de positivité¹⁵. La pente (b) est difficile à interpréter lorsque b est différent de 0. Tout ce que l'on sait c'est qu'elle a une influence considérable sur la forme de la courbe ROCS. La courbe de régression ajustée est finalement rétro-transformée en ses axes conventionnels (TVP et TFP) pour décrire la courbe ROCS correspondant à la combinaison des diverses études. La trace de cette courbe définit en elle-même le résultat de la méta analyse. Le nom de meta-courbe de performances diagnostiques serait probablement plus approprié pour la désigner que celui de courbe ROC sommative. Pour nous conformer à l'usage, nous utiliserons indifféremment l'une ou l'autre de ces expressions.

Compte-tenu des lacunes des deux premiers modèles (indépendance de la sensibilité et de la spécificité ; hypothèse de constance du DOR lorsque la forme de la courbe ROC sommative est symétrique par rapport à la première diagonale quelle que soit la valeur du seuil de positivité¹⁵) et de l'équivalence démontrée²¹ (en l'absence de covariables) qui existe entre le modèle hiérarchique et le modèle bivarié, nous avons choisi de mettre en oeuvre le second qui permet d'appréhender directement les caractéristiques de chaque étude en termes de sensibilité et de spécificité individuelles et qui en donne une estimation globale de ces mêmes paramètres sur l'ensemble des études appartenant au sous-groupe analysé.

Le modèle bivarié est le modèle le plus complet et le plus pertinent lorsque les résultats des études publiées peuvent être présentés sous la forme d'un tableau de contingence à quatre cases.

Le modèle bivarié est le seul qui prenne explicitement en compte la relation inverse existante entre la sensibilité et la spécificité d'un test.

Il s'écrit :

$$VP_i \sim \text{Bin}(\pi_{Ai}, (VP_i + FN_i))$$

$$VN_i \sim \text{Bin}(\pi_{Bi}, (VN_i + FP_i))$$

Le nombre de vrais positifs de l'étude i , VP_i , suit une loi binomiale de paramètres π_{Ai} et $VP_i + FN_i$. Cela signifie que pour chaque patient malade, le résultat du test diagnostique est soit positif (vrai positif), soit négatif (faux négatif), dans une proportion π_{Ai} . De la même manière, le nombre de vrais négatifs VN_i suit une loi binomiale de paramètres π_{Bi} et $VN_i + FP_i$.

VP_i , FN_i , VN_i , FP_i , désignent respectivement les vrais positifs, les faux négatifs, les vrais négatifs et les faux positifs, de chaque étude i et la somme des deux premiers termes et des deux derniers correspond respectivement aux effectifs de malades et de non malades. π_{Ai} et π_{Bi} désignent la sensibilité et la spécificité observées du test dans chaque étude i .

L'effet aléatoire du modèle est introduit à ce niveau. Appellons μ_{Ai} et μ_{Bi} les transformations logit de π_{Ai} et π_{Bi} (avec $\text{logit}(x) = \log(x/(1-x))$).

$$\mu_{Ai} = \text{logit}(\pi_{Ai})$$

$$\mu_{Bi} = \text{logit}(\pi_{Bi})$$

: μ_{Ai} et μ_{Bi} de l'étude i obéissent à une loi normale N de moyenne $\begin{pmatrix} \mu_A \\ \mu_B \end{pmatrix}$ et de variance Σ_{AB} :

$$\begin{pmatrix} \mu_{Ai} \\ \mu_{Bi} \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{pmatrix} \mu_A \\ \mu_B \end{pmatrix}, \Sigma_{AB}\right) \text{ avec } \Sigma_{AB} = \begin{pmatrix} \sigma_A^2 & \sigma_{AB} \\ \sigma_{AB} & \sigma_B^2 \end{pmatrix}$$

μ_A et μ_B correspondent respectivement à la sensibilité globale et la spécificité globale du test, toujours exprimées sous une forme logit. Il s'agit de la sensibilité et de la spécificité globale du test dans la population de l'ensemble des études appartenant au sous-groupe constitué. Le modèle tient compte de la relation entre la sensibilité et la spécificité du test, Σ_{AB} correspondant à la matrice de corrélation entre les deux paramètres (σ_A^2 désigne la variance de μ_A , σ_B^2 désigne la variance de μ_B , et σ_{AB} désigne la covariance entre μ_A et μ_B).

A partir de ces estimations ont été construites la région de prédictibilité. Celle-ci indique dans quelle zone, les résultats individuels des nouvelles études pourraient éventuellement se situer. Elle est définie à

partir des équations suivantes :

$$\mu_A = \hat{\mu}_A + \hat{s}_A \times c \times \cos(t)$$

$$\mu_B = \hat{\mu}_B + \hat{s}_B \times c \times \cos(t + \arccos(\hat{r}))$$

Avec $\hat{\mu}_A$ et $\hat{\mu}_B$ les estimations a posteriori de μ_A et μ_B , et \hat{s}_A et \hat{s}_B leurs erreurs standards respectives. \hat{r} est le coefficient de corrélation entre $\hat{\mu}_A$ et $\hat{\mu}_B$. c désigne « la constante de limite » et est égale à $\sqrt{\chi_{2,1-\alpha}^2}$, $1-\alpha$ est ici le degré de crédibilité de la région (pour nous 95%)¹. Enfin t prend ses valeurs entre 0 et 2π .

La méta-analyse a été réalisée en utilisant les logiciels WinBUGS (v1.43) et R (v2.15.0). La procédure de simulation utilisée est celle du Monte Carlo par Chaîne de Markov (méthode MCMC) qui utilise l'échantillonneur de *Gibbs*. Cette méthode permet d'obtenir les tirages d'une loi jointe de plusieurs paramètres à partir des lois de chacune de ses composantes conditionnellement à celles de toutes les autres. A chaque itération i , il y a k tirages successifs des lois conditionnelles et la procédure est répétée N fois pour obtenir une distribution stationnaire. Autrement dit la simulation d'une variable aléatoire de dimension N est réduit à la simulation de N variables unidimensionnelles. Une fois vérifié que les valeurs obtenues sont indépendantes des valeurs initiales choisies (diagnostic de convergence de la chaîne de Markov construite), alors chaque paramètre de la loi multidimensionnelle peut être considéré comme extrait de la loi *a posteriori* conjointe des paramètres approximée par simulation.

7. Résultats des méta-analyses bivariées à effets aléatoires par sous-groupes

Les résultats des méta-analyses se présentent sous forme de graphiques à ellipses (puisque'il s'agit d'analyses bivariées, les intervalles de crédibilité à 95% s'expriment naturellement par des surfaces). Les analyses ont été faites par type de test, par seuil et par lésion d'intérêt. Sur ces graphiques sont représentés : la sensibilité globale et la spécificité globale de toutes les études retenues dans le sous-groupe faisant l'objet de la méta-analyse, l'intervalle de crédibilité associé à ces estimations, la zone de prédictibilité, et les résultats spécifiques à chacune des études prises en compte.

¹ c correspond à la racine carrée du quantiles d'ordre $1-\alpha$ (ici 95%) d'une distribution χ^2 de k degrés de liberté (ici $k=2$)

7.1. Adénomes avancés

7.1.1. Tests fécaux gFOBT

7.1.1.1. Adénomes avancés :Hemocult

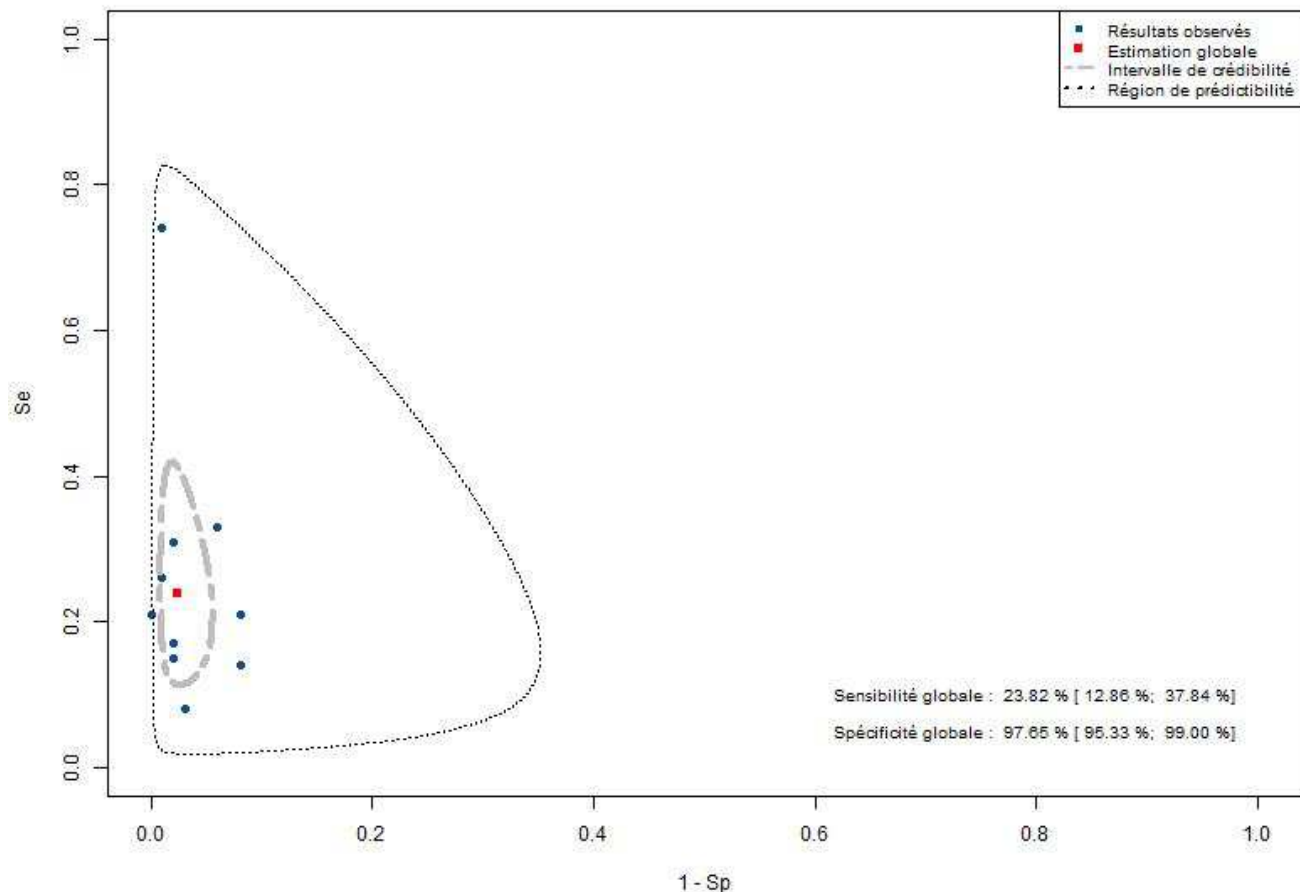


Figure 23 - Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Pr1 pour la détection des adénomes avancés

Références : voir Figure 5 page 34 (Greenberg 2000 → Guittet 2007)

Légende : les losanges ont pour coordonnées la sensibilité et la spécificité de l'Hémocult non réhydraté dans chacune des études qui en étudient les performances tout stade d'adénome confondu. Le carré représente la sensibilité et la spécificité globale des tests poolés. L'ellipse en traits pleins interrompus mesure en deux dimensions la surface de confiance autour du carré exprimant la sensibilité et à la spécificité globale. L'ellipse en pointillés indique les valeurs possibles de sensibilité et de spécificité qui pourraient être associées à de nouvelles études au cas par cas, compte tenu de la variance inter études observée. La surface de confiance s'étire vers le haut : l'estimation de la sensibilité globale souffre d'un manque de précision ; en revanche la plage de variation de la proportion de faux positifs est étroite : la spécificité du test est à la fois élevée et précise. La corrélation négative entre spécificité et sensibilité est faible.

7.1.1.2. Adénomes avancés : Hemocult Sensa

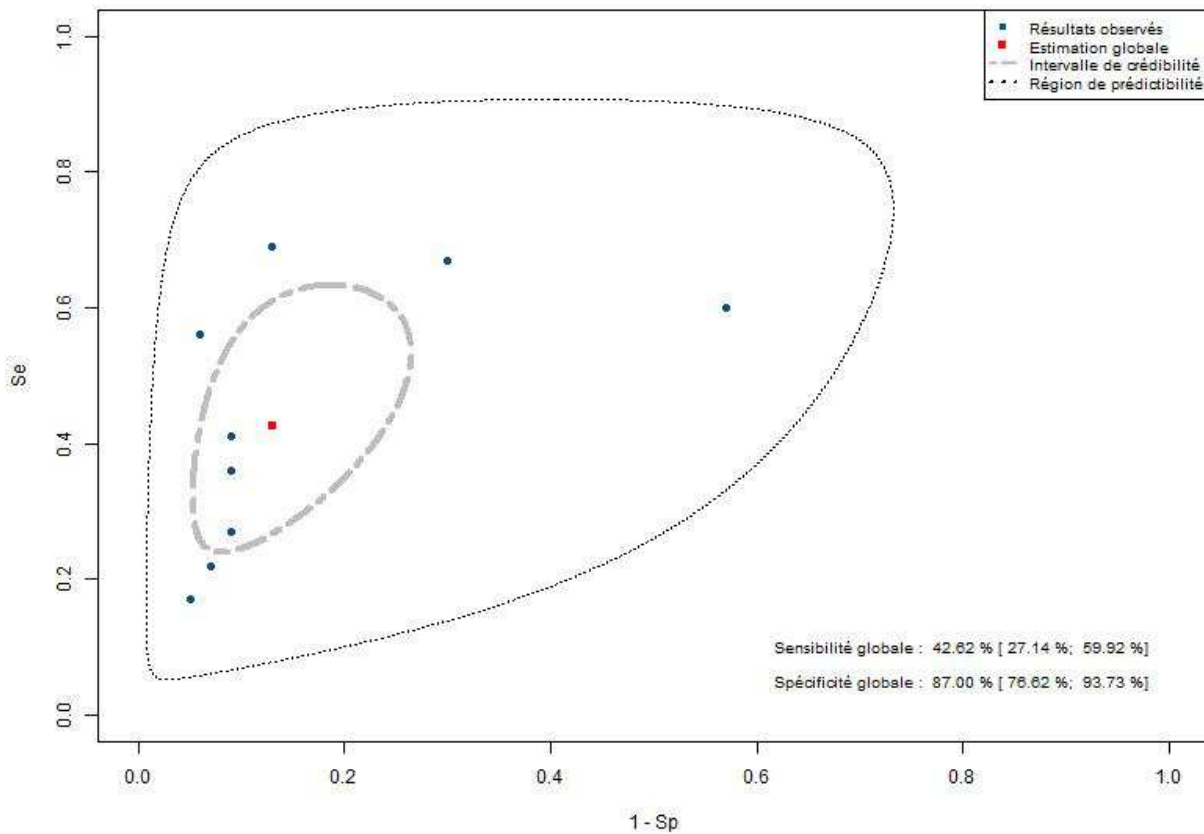


Figure 24 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult Sensa pour la détection des adénomes avancés
Références : voir Figure 5 page 34 (St John 1993 → Castiglione 1996)

7.1.2. Tests fécaux iFOBT

7.1.2.1. Adénomes avancés : OC Sensor

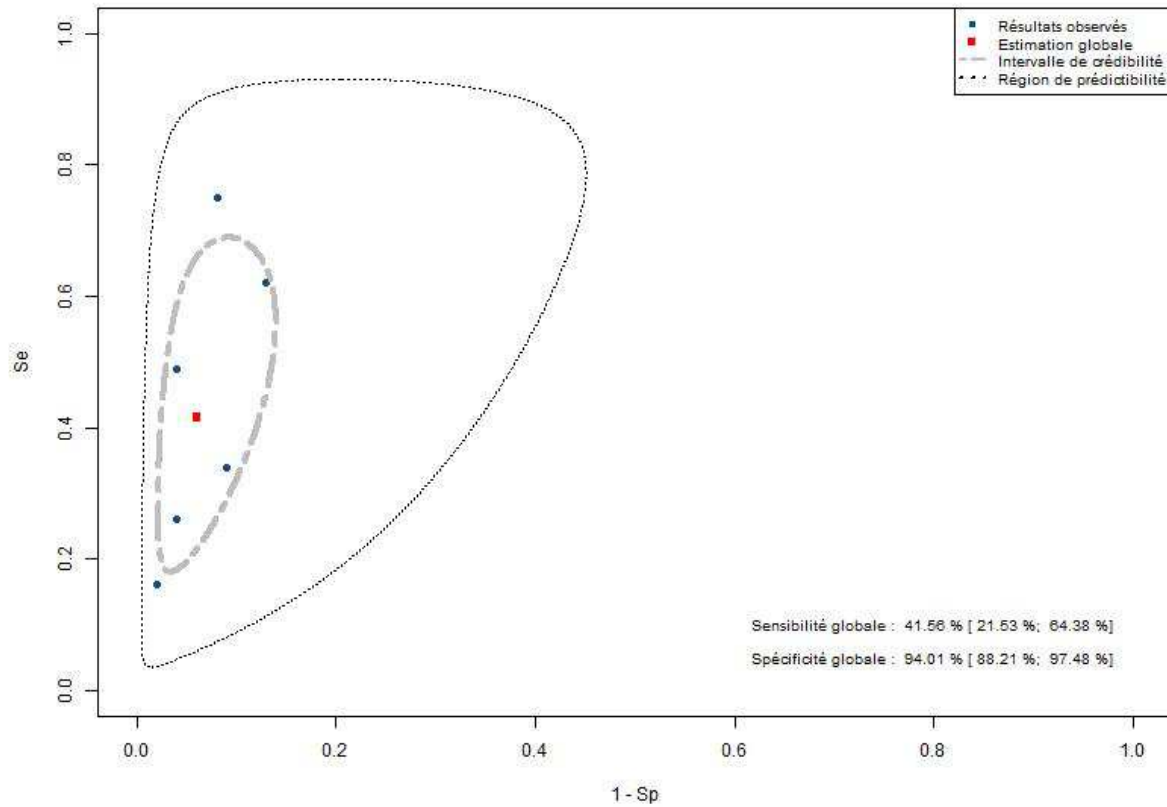


Figure 25 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des adénomes avancés

Références : voir Figure 11 page 38

7.1.2.2. Adénomes avancés : Magstream

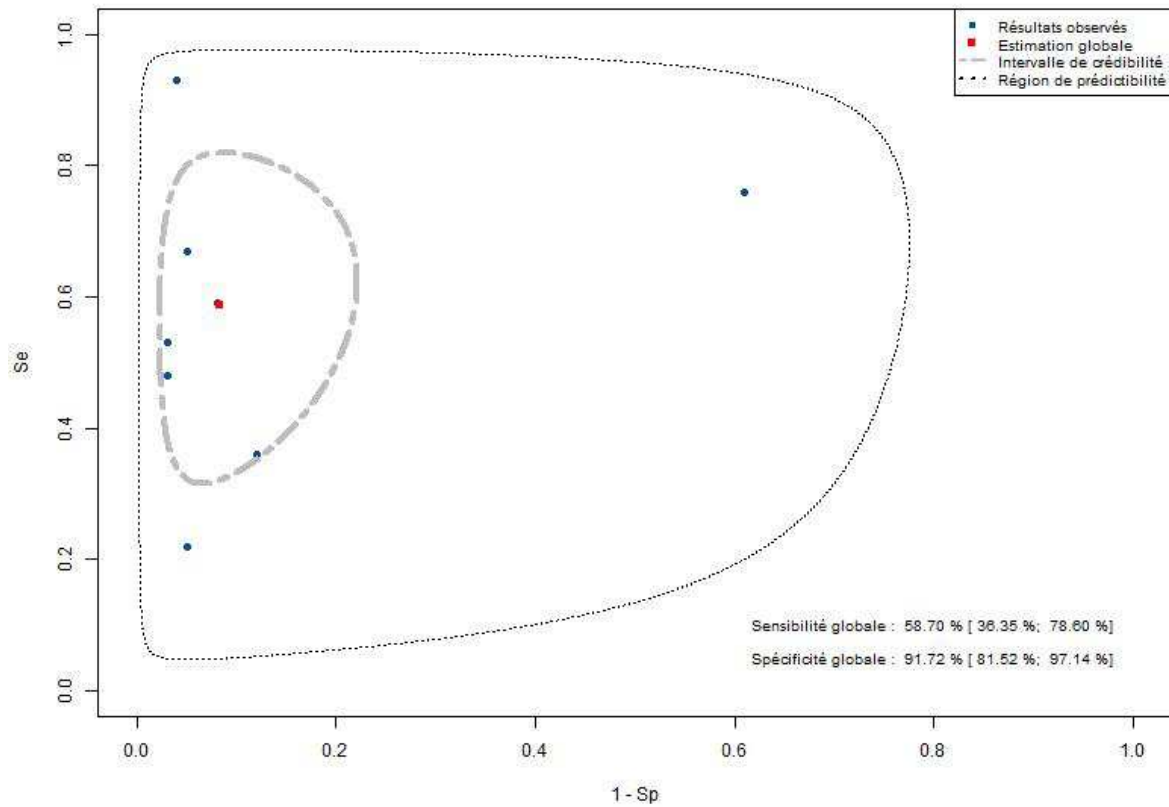


Figure 26 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des adénomes avancés

Références : voir Figure 11 page 38

7.1.3. Adénomes avancés : tests fécaux de l'altération de l'ADN

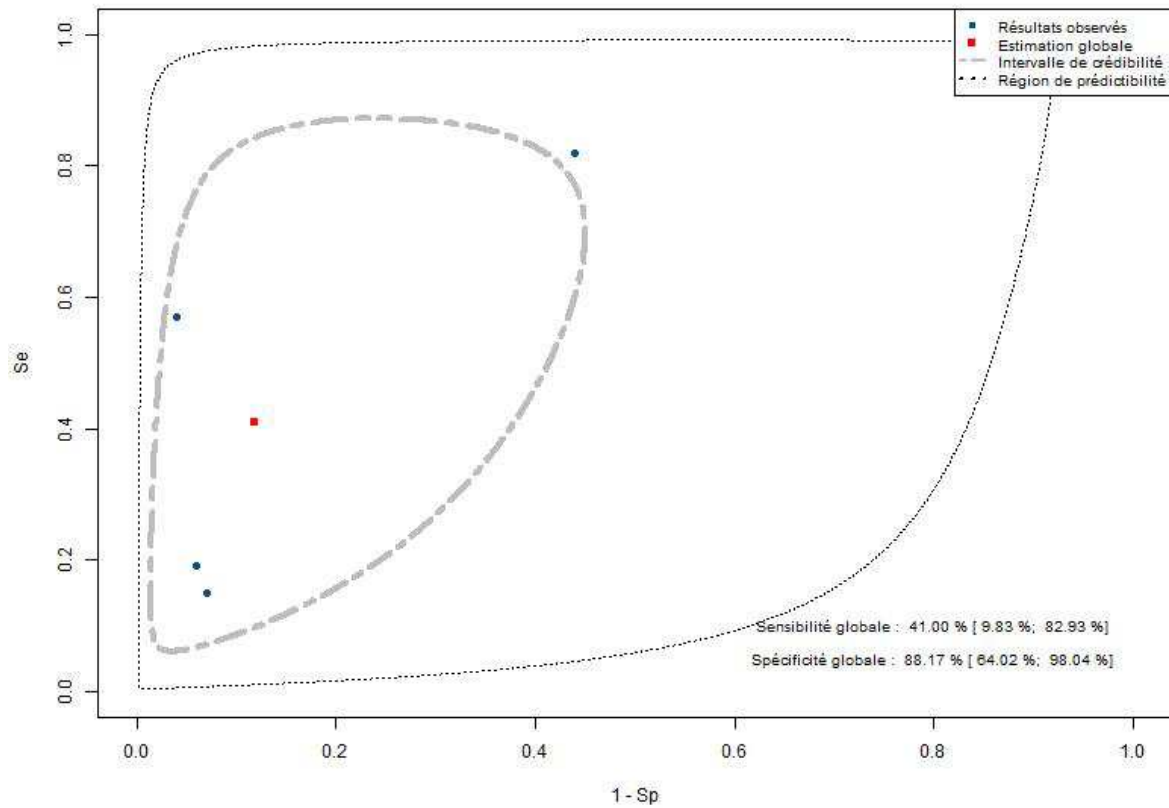


Figure 27 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des adénomes avancés

Références : voir Figure 15 page 42

7.1.4. Adénomes avancés : vidéo-coloscopie

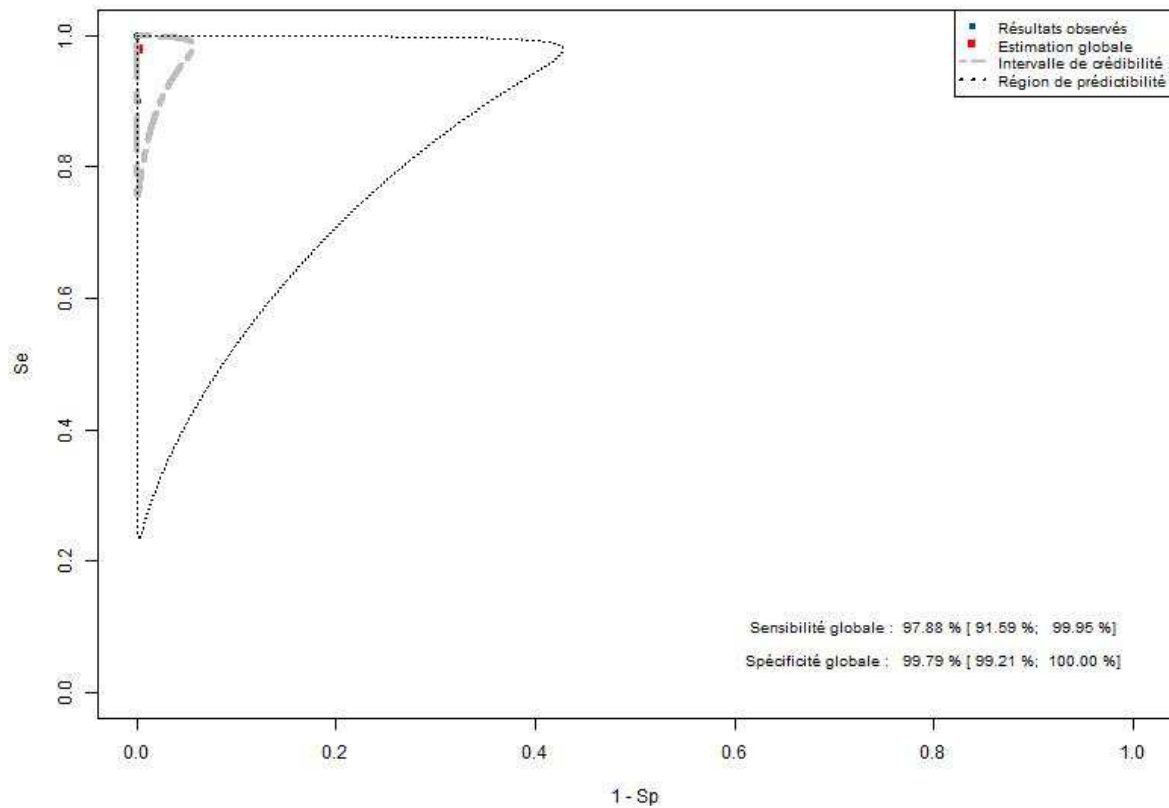


Figure 28 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la vidéo-coloscopie pour la détection des adénomes avancés

Références : voir Figure 19 page 43

7.1.5. Adénomes avancés : coloscopie virtuelle

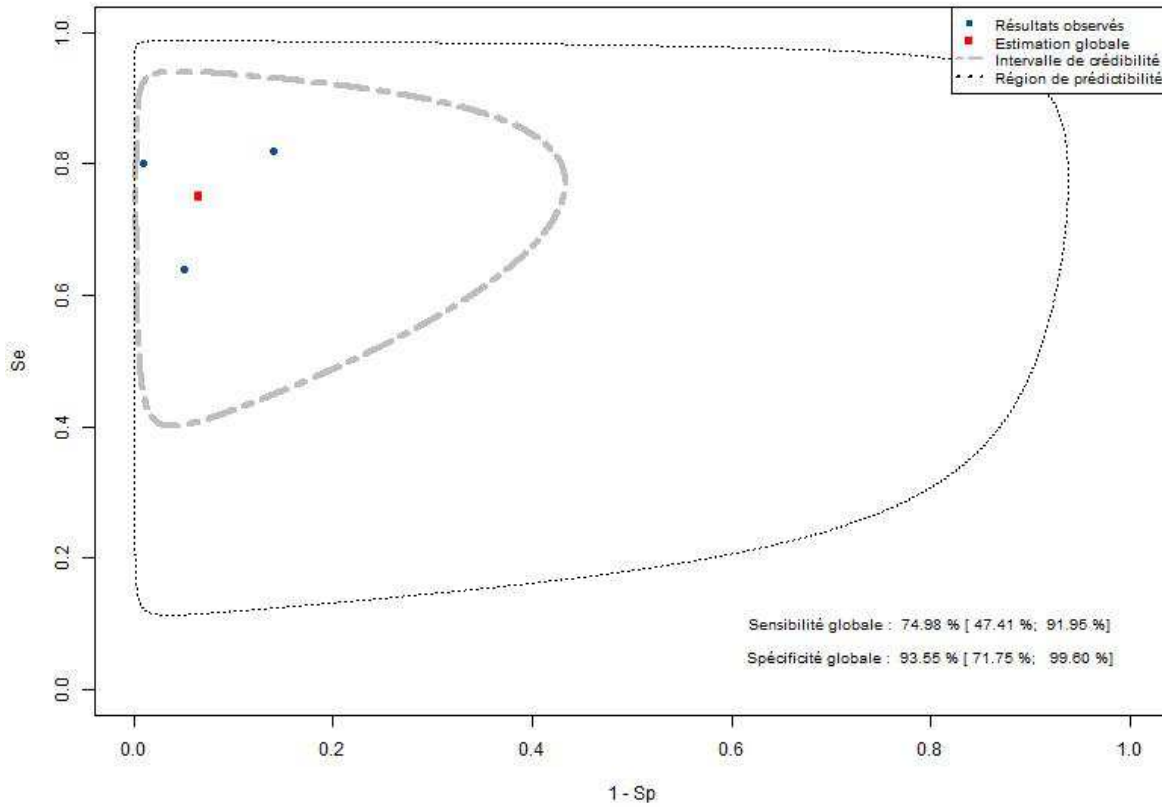


Figure 29 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes supérieurs à 1 cm

Références : voir Figure 20 page 44

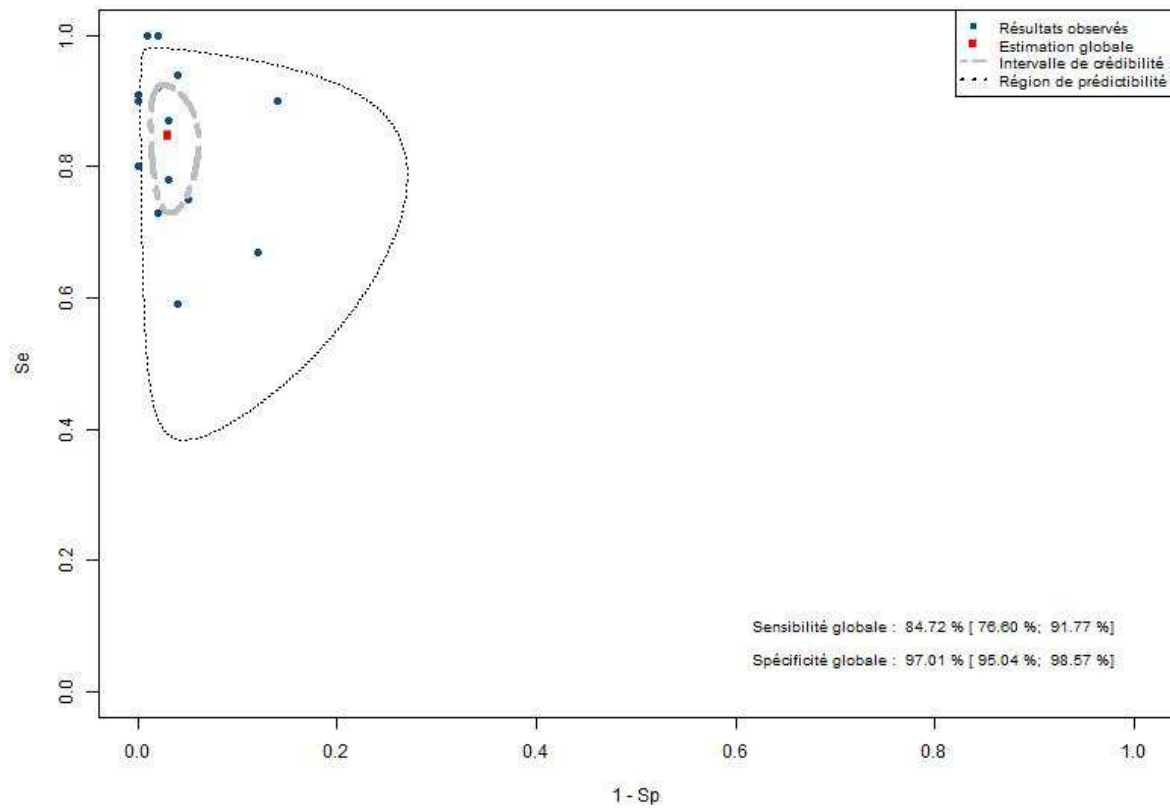


Figure 30 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des adénomes avancés (>1cm ou dysplasies de haut grade)

Références : voir Figure 22 page 45

7.2. Néoplasies colorectales

7.2.1. Tests fécaux gFOBT

7.2.1.1. Néoplasies colorectales : Hemocult

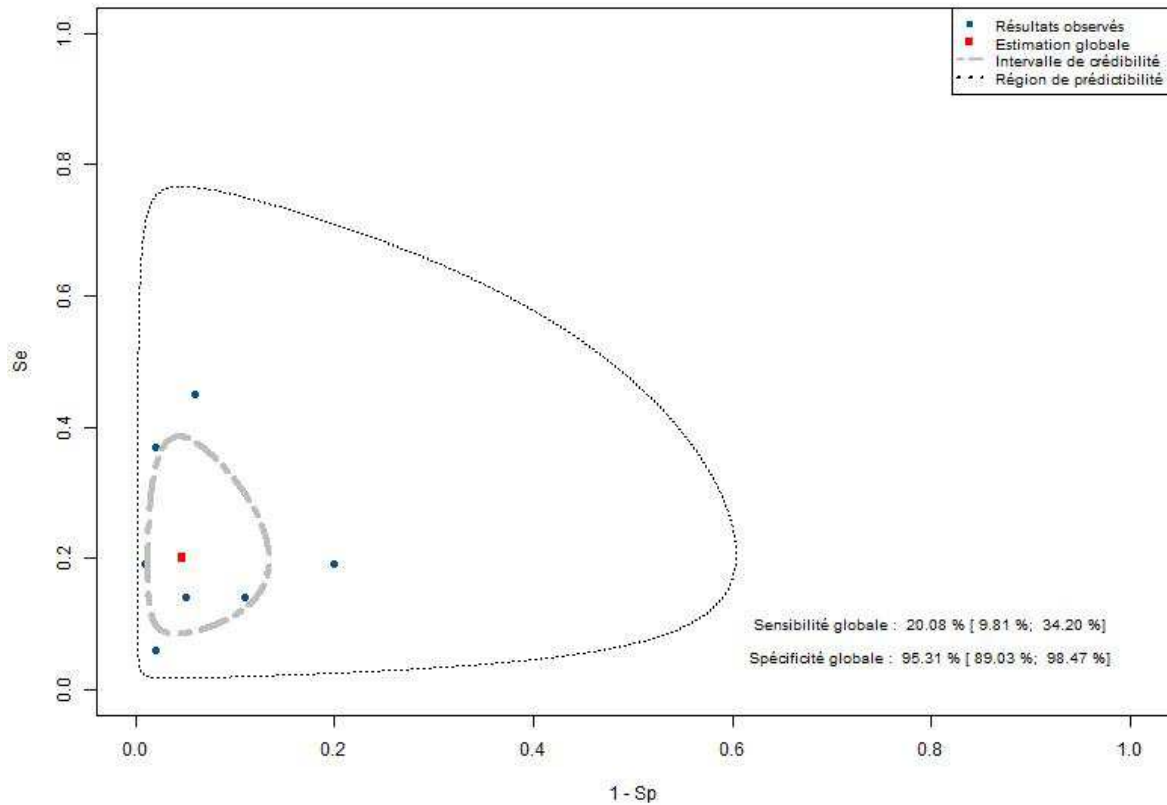


Figure 31 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Prl pour la détection de tous types de néoplasies colorectales

Références : voir Figure 6 page 34 (Sung 2003 → Parish 2001)

7.2.1.2. Néoplasies colorectales : Hemoccult Sensa

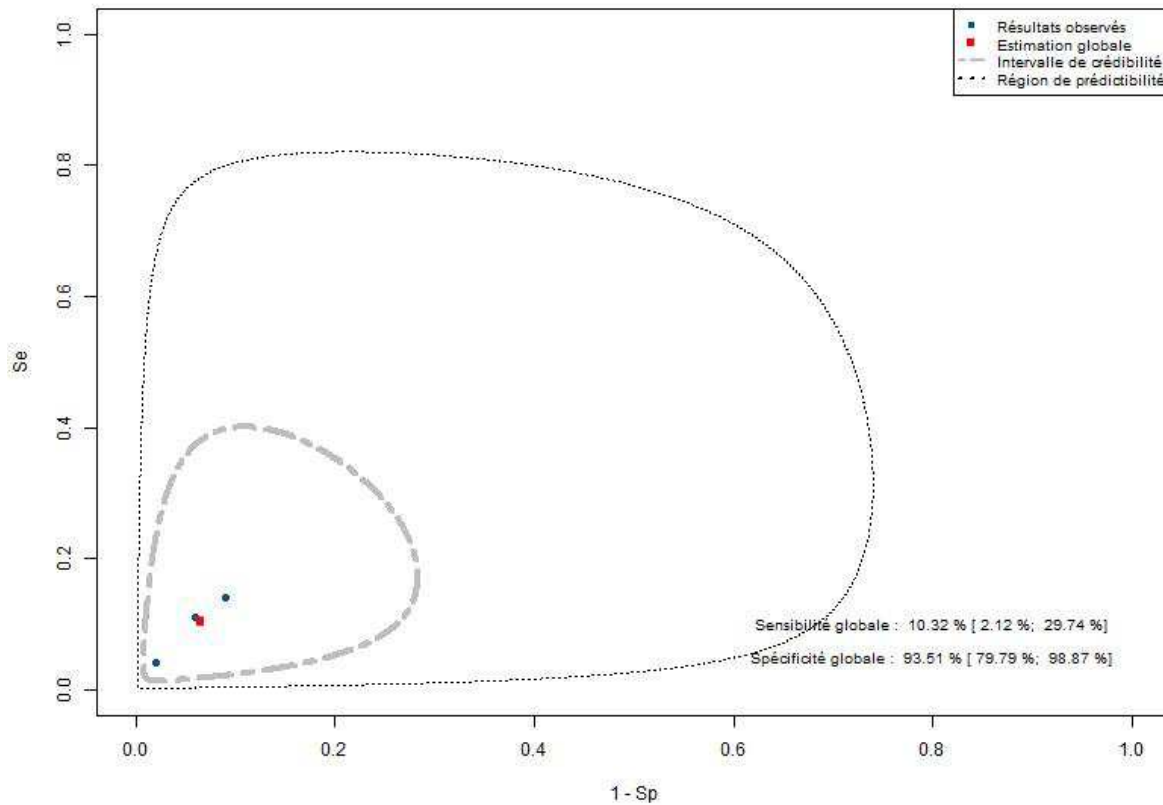


Figure 32 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult Sensa pour la détection des néoplasies colorectales

Références : voir Figure 6 page 34 (Foley 1992 → Collins 2005)

7.2.2. Tests fécaux iFOBT

7.2.2.1. Néoplasies colorectales : OC Sensor

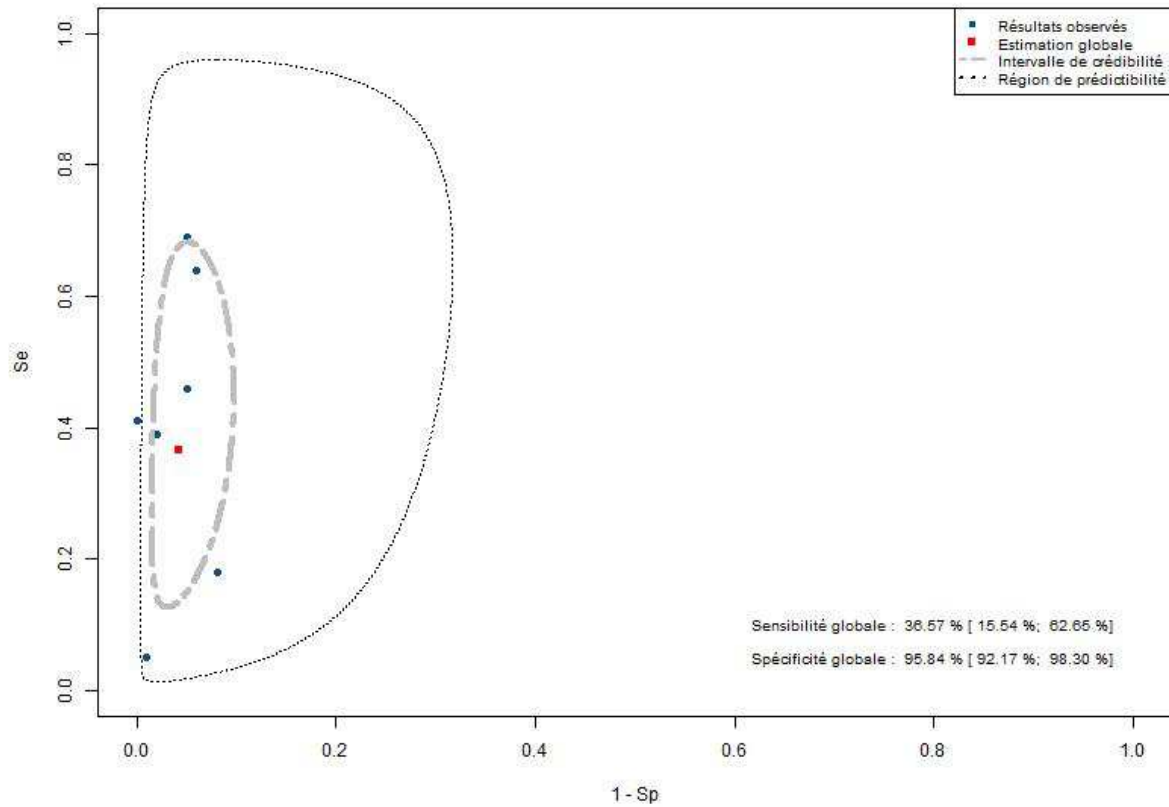


Figure 33 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection de tout type de néoplasies colorectales

Références : voir Figure 12 page 39

7.2.2.2. Néoplasies colorectales : Magstream

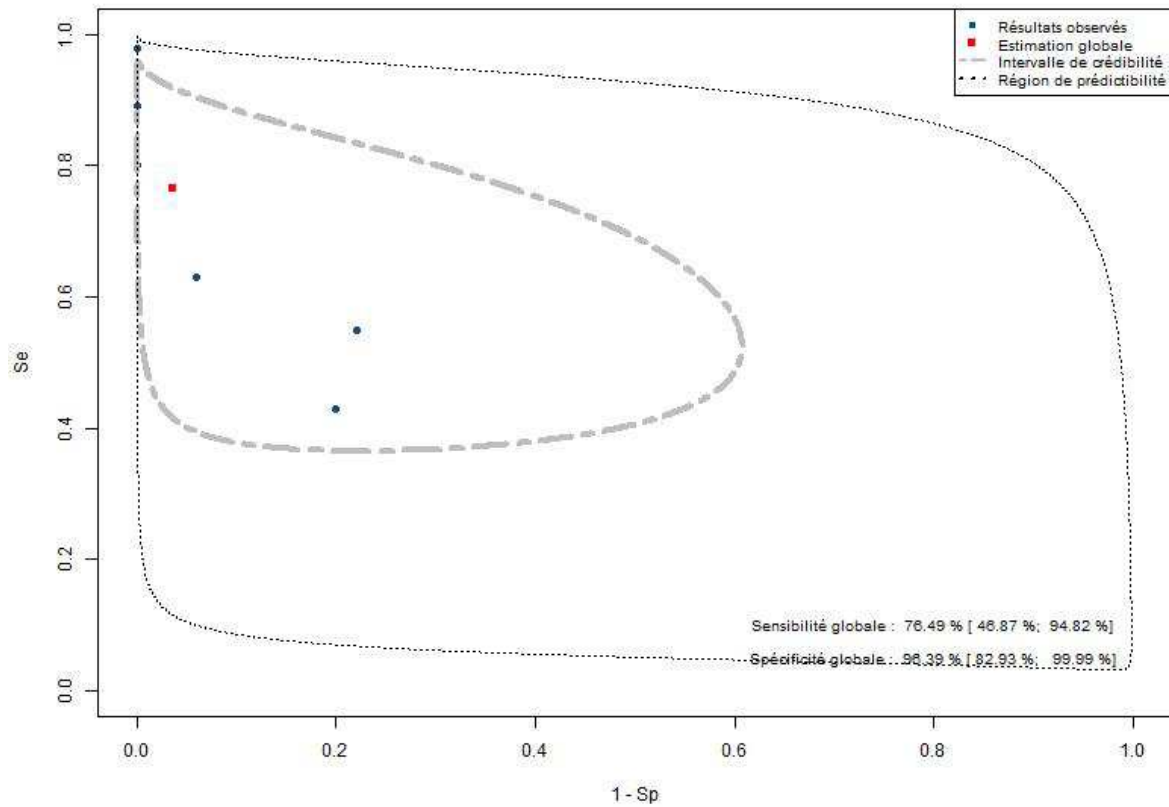


Figure 34 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection de tous types de néoplasies colorectales

Références : voir Figure 12 page 39

7.3. Néoplasies colorectales avancées

7.3.1. Tests fécaux gFOBT

7.3.1.1. Néoplasies colorectales avancées : Hemoccult

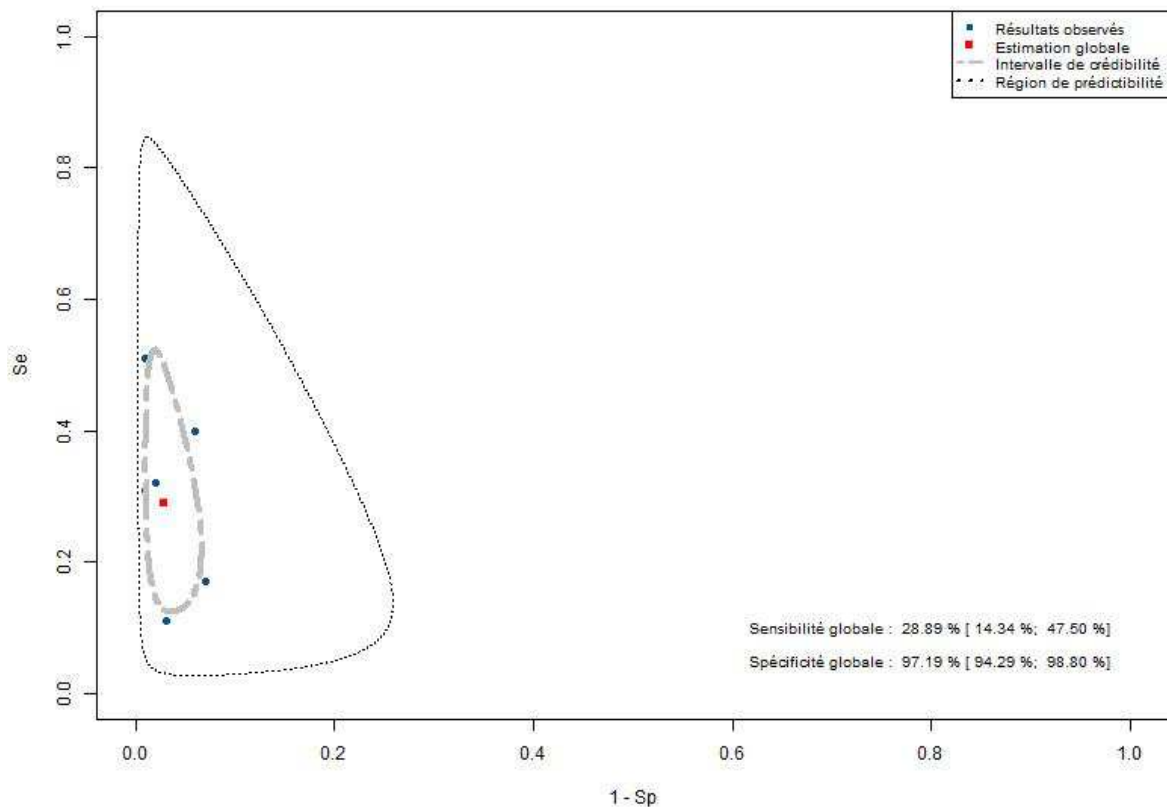


Figure 35 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult – NR – 3Prl pour la détection des Néoplasies colorectales avancées

Références : voir Figure 7 page 35 (Greenberg 2000 → Guittet 2007)

7.3.1.2. Néoplasies colorectales avancées : Hemoccult Sensa

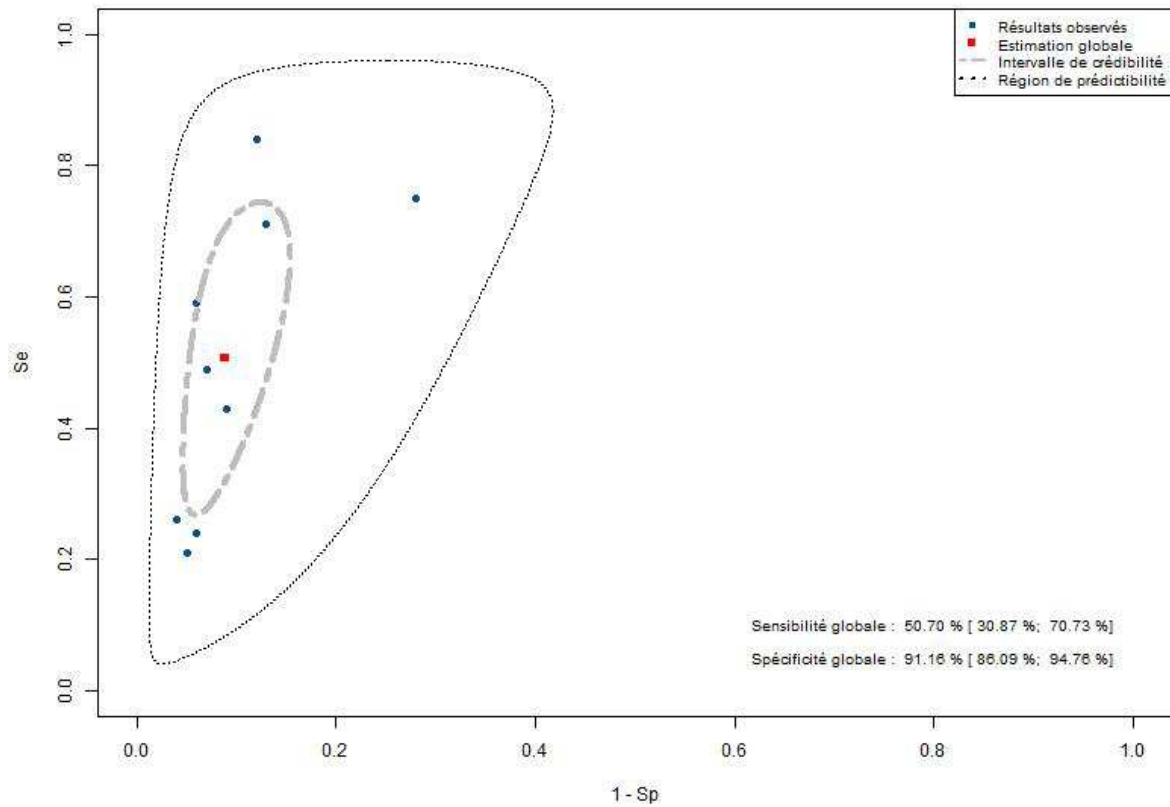


Figure 36 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult Sensa pour la détection des néoplasies colorectales avancées

Références : voir Figure 7 page 35 (St John 1993 → Castiglione 1996)

7.3.2. Tests fécaux iFOBT

7.3.2.1. Néoplasies colorectales avancées : OC Sensor

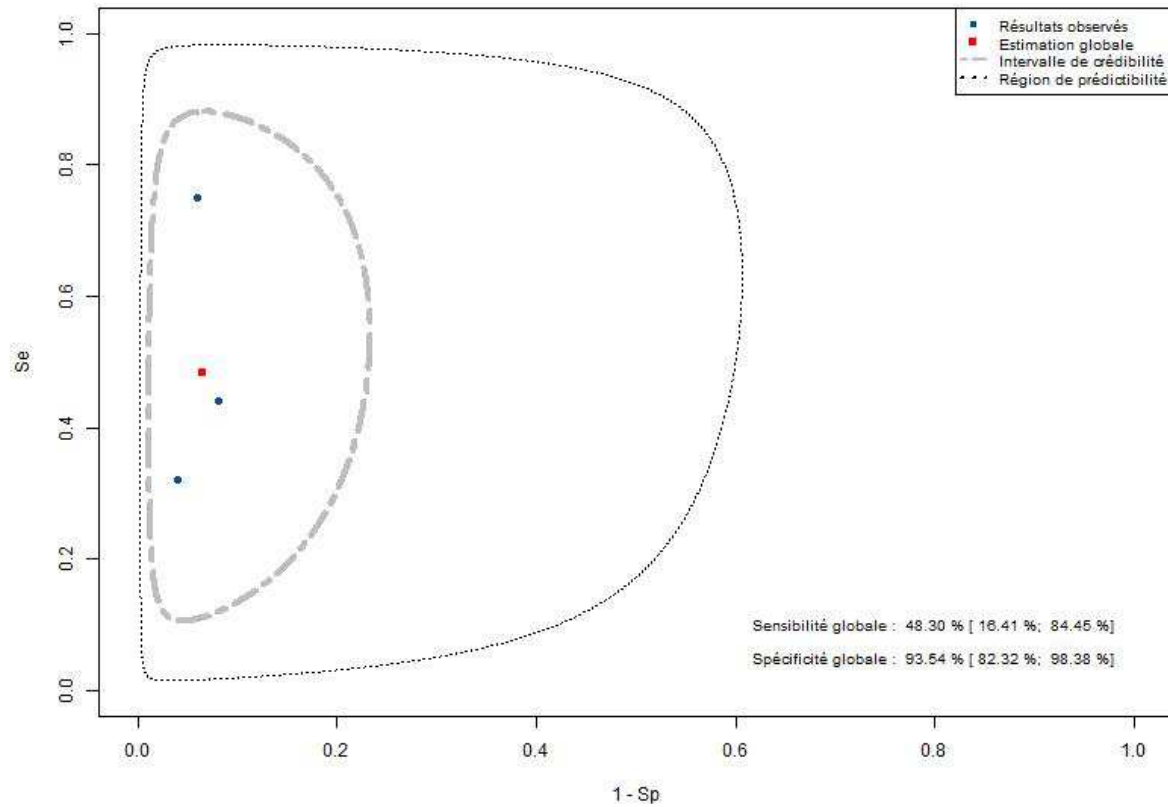


Figure 37 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

Références : voir Figure 13 page 40

7.3.2.2. Néoplasies colorectales avancées : Magstream

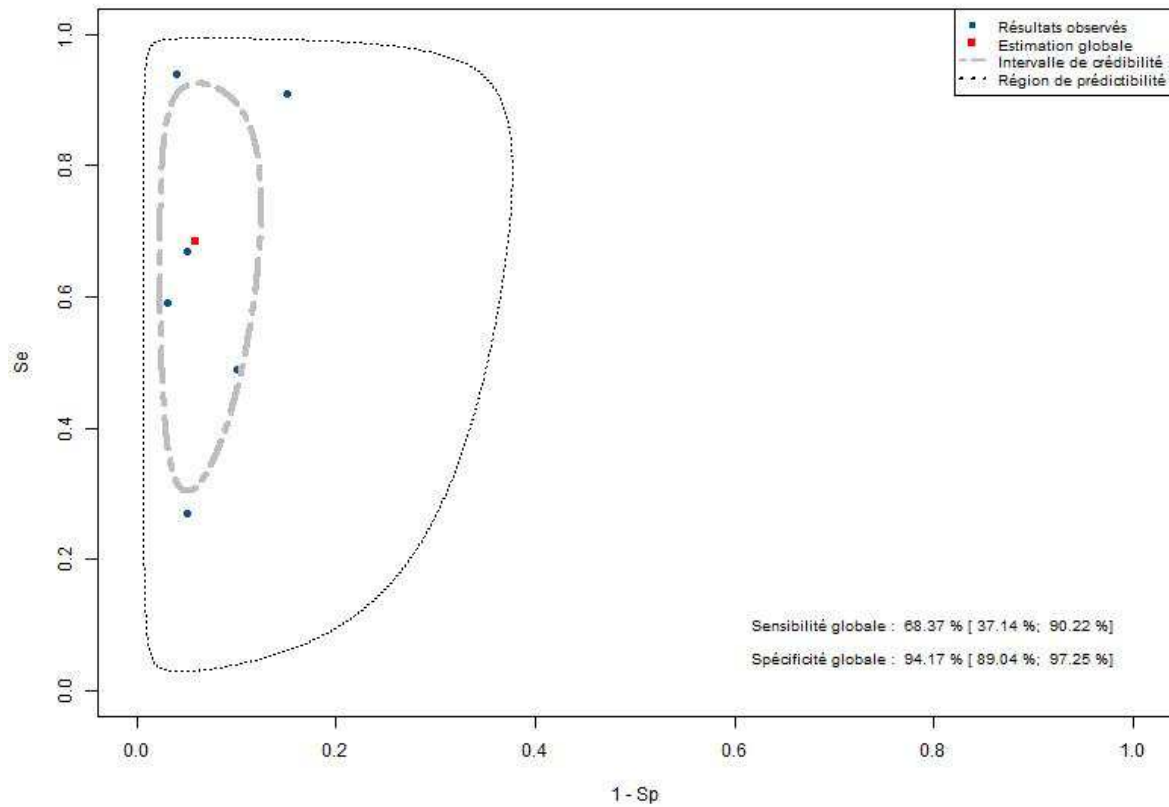


Figure 38 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

Références : voir Figure 13 page 40

7.3.3. Néoplasies colorectales avancées : Tests fécaux de l'altération de l'ADN

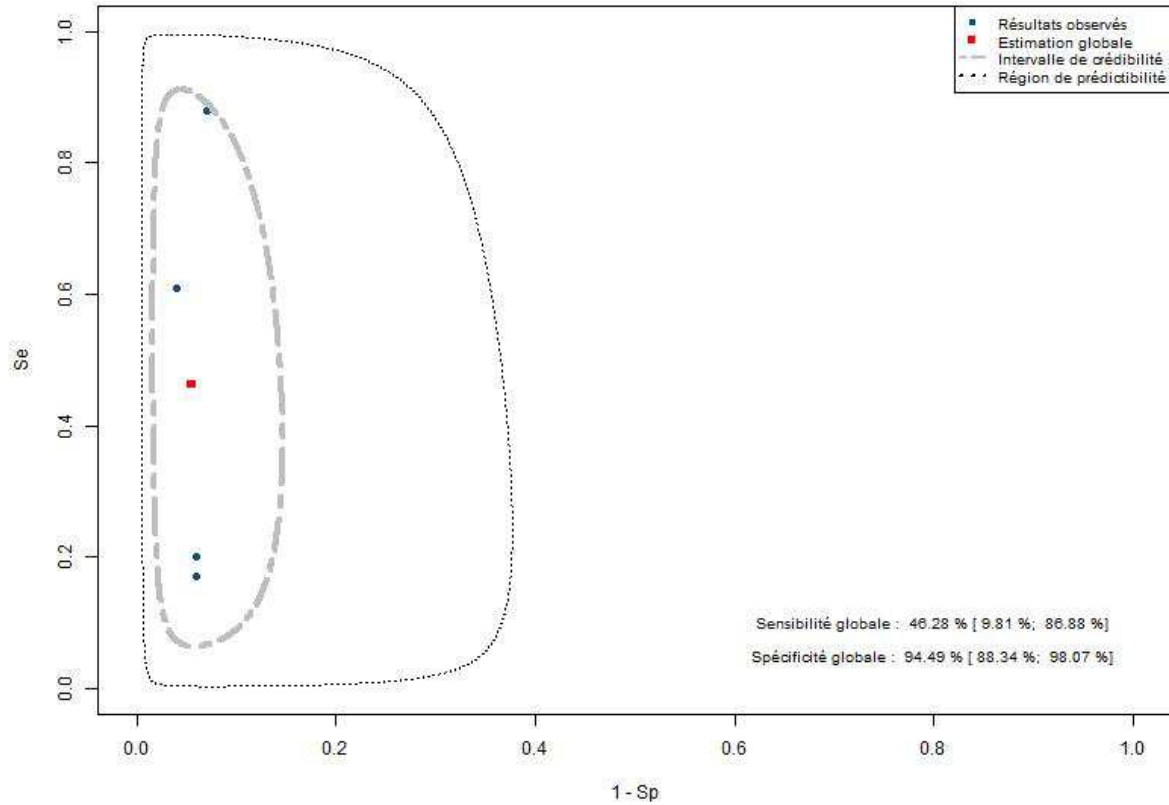


Figure 39 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des Néoplasies colorectales avancées

Références : voir Figure 16 page 42

7.4. Cancer colorectal

7.4.1. Tests fécaux gFOBT

7.4.1.1. Cancer colorectal :Hemocult

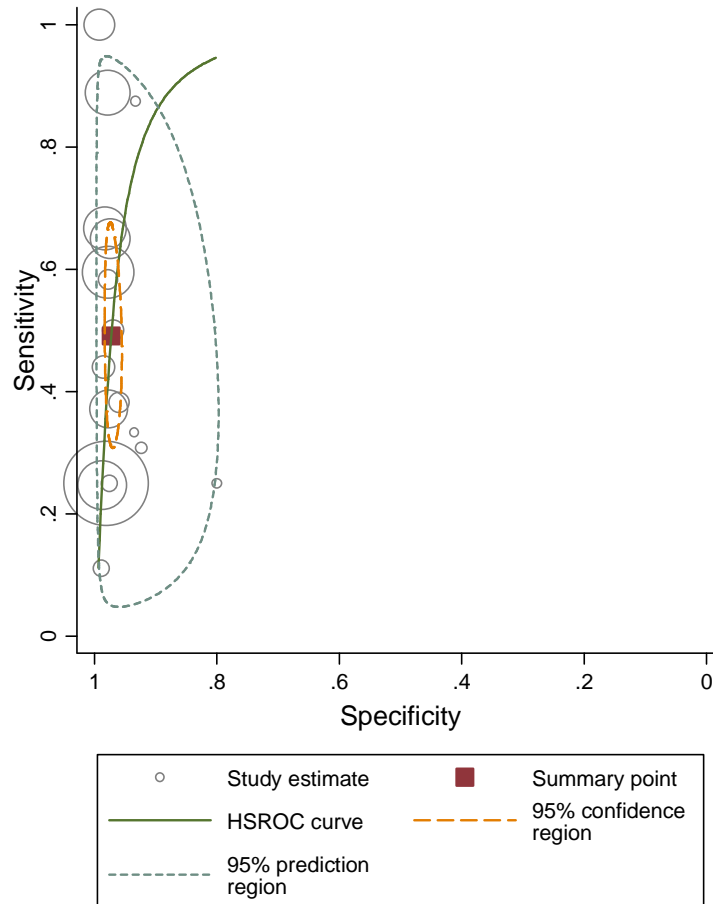


Figure 40 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3PrI pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 8 page 36 (Launoy 1997 → Ahlquist 2008)

7.4.1.2. Cancer colorectal :Hemoccult Sensa

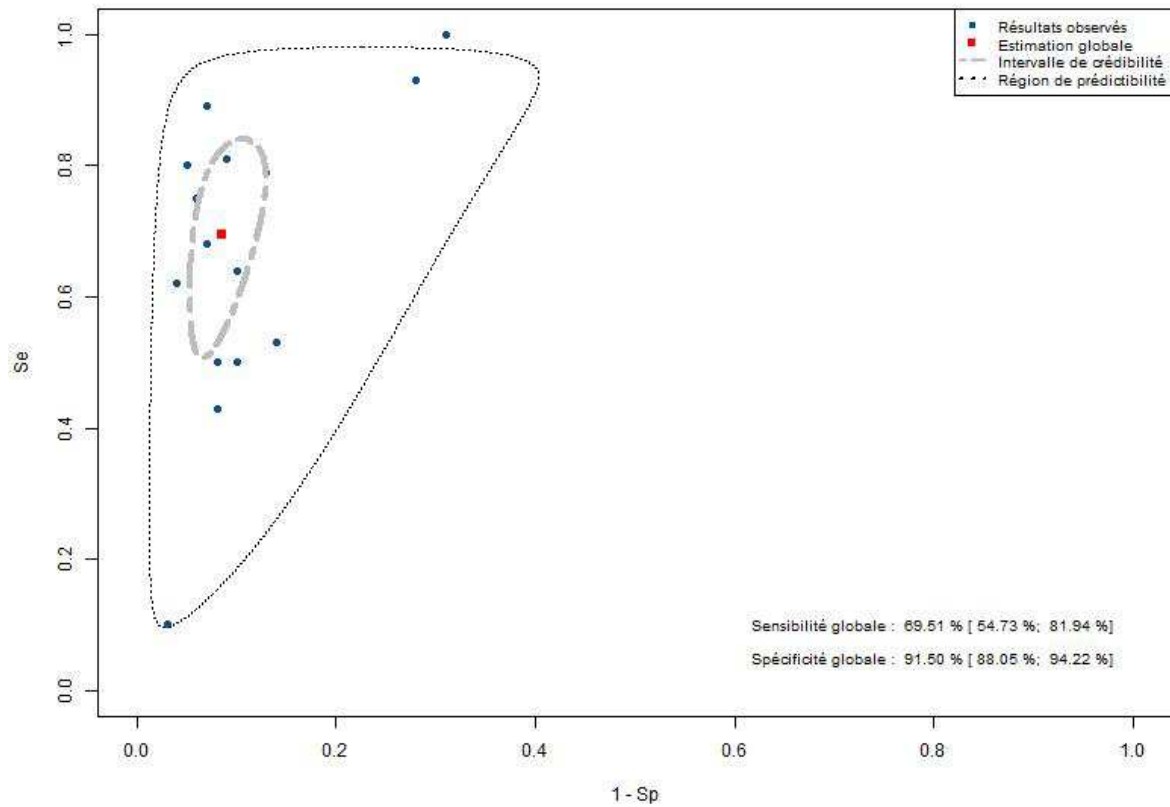


Figure 41 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémoccult Sensa pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 8 page 36 (St John 1993 → Collins 2005)

7.4.2. Tests fécaux iFOBT

7.4.2.1. Cancer colorectal :OC Sensor

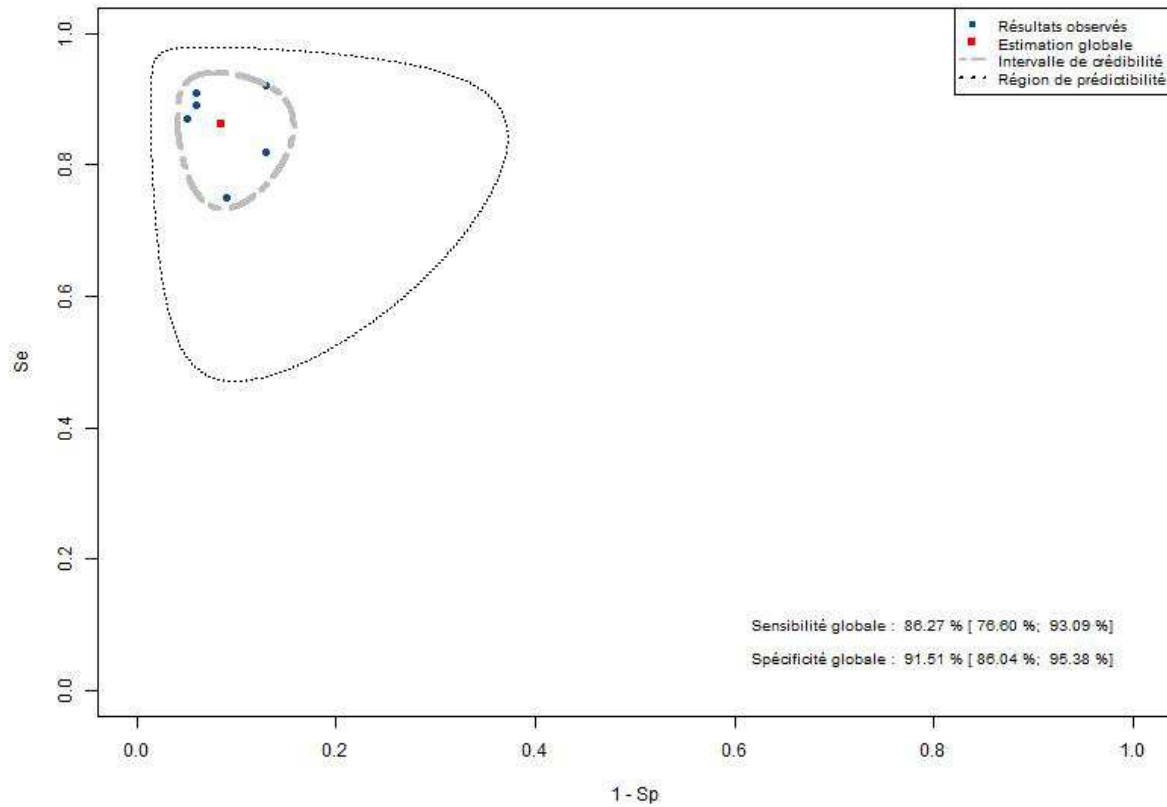


Figure 42 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 14 page 41

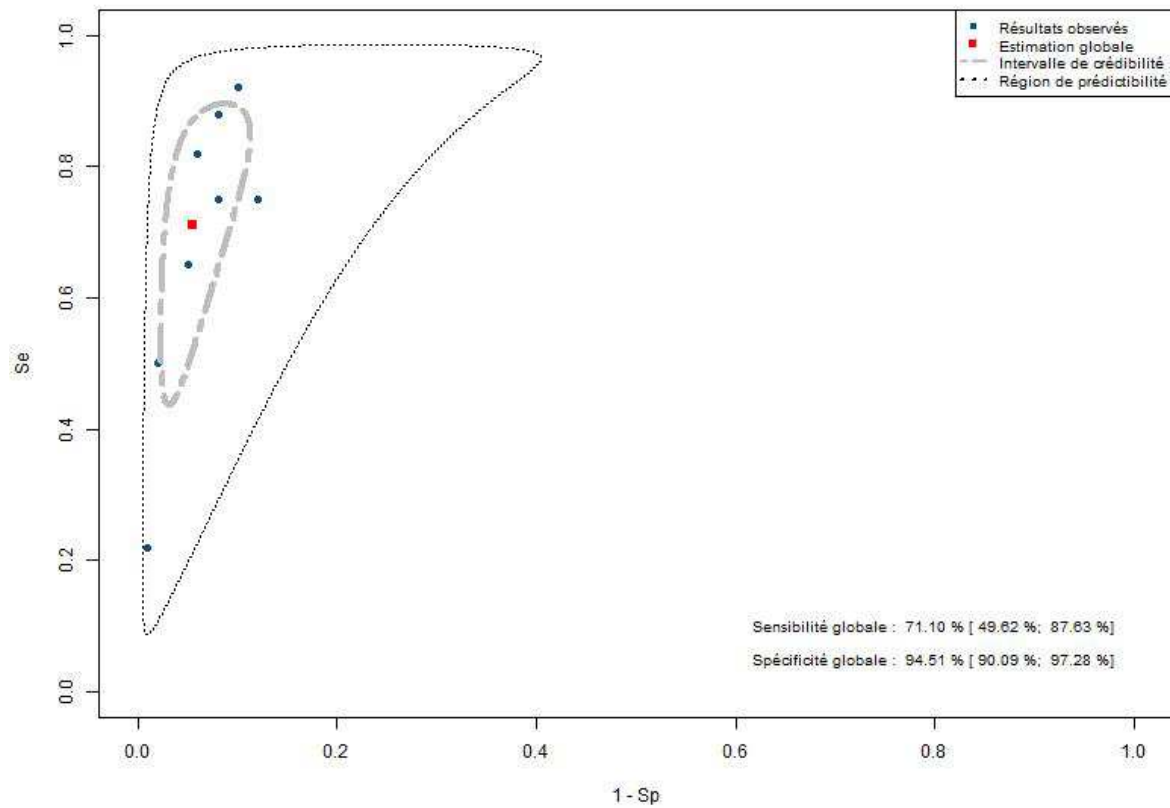


Figure 43 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des cancers colorectaux¹

Références : voir Figure 14 page 41

¹ Une étude (Kim 1998) a été enlevée de cette analyse

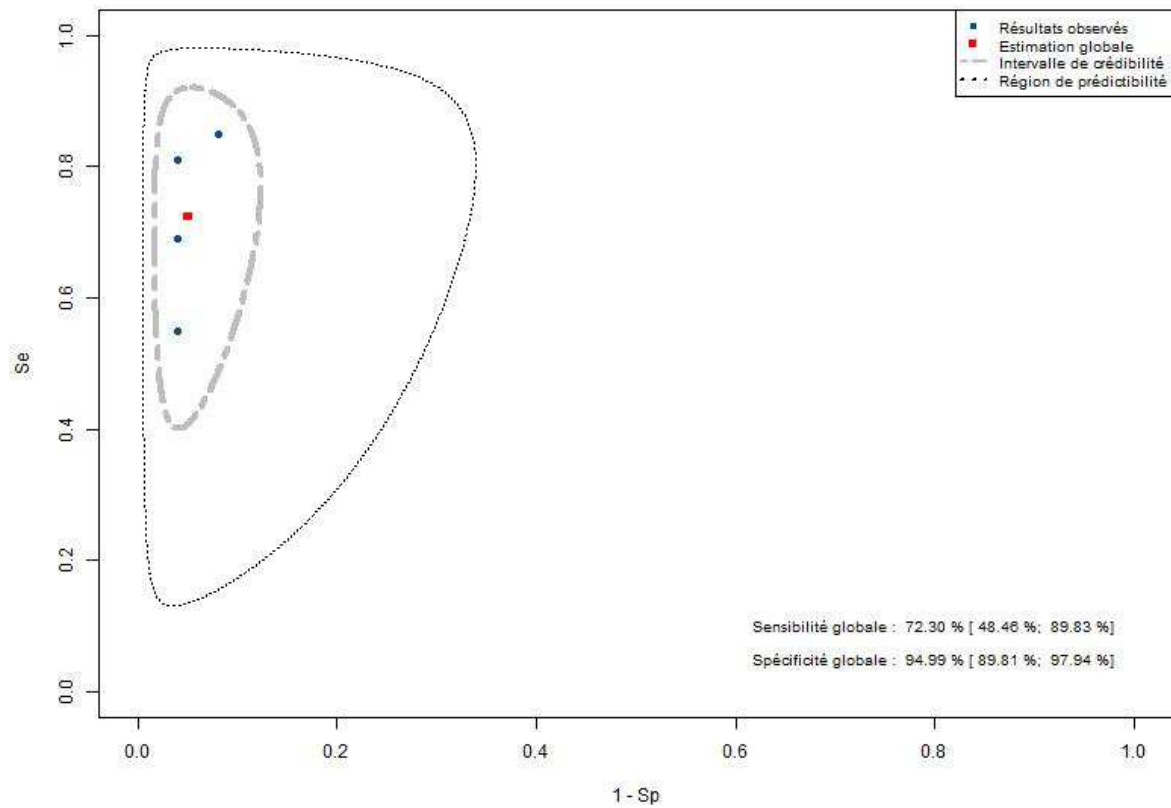


Figure 44 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 14 page 41

7.4.2.2. Cancer colorectal : Magstream

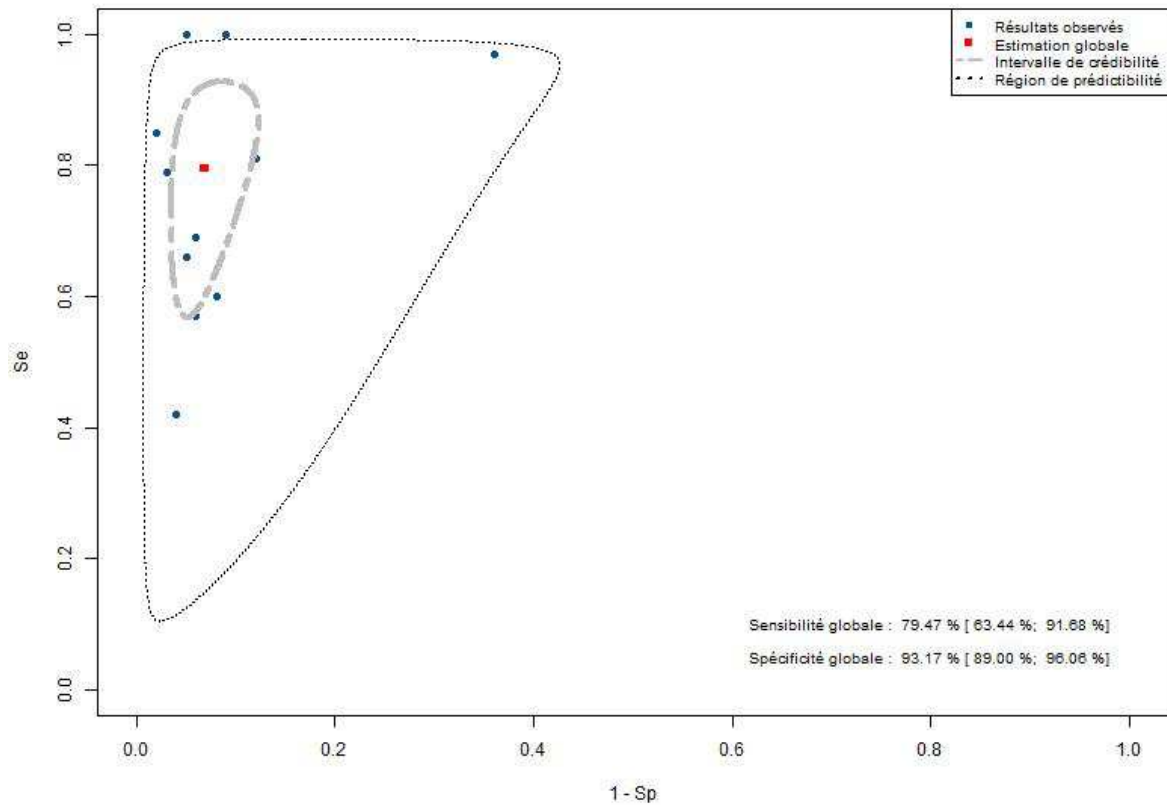


Figure 45 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 20ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 14 page 41

7.4.3. Cancer colorectal : Tests fécaux de l'altération de l'ADN

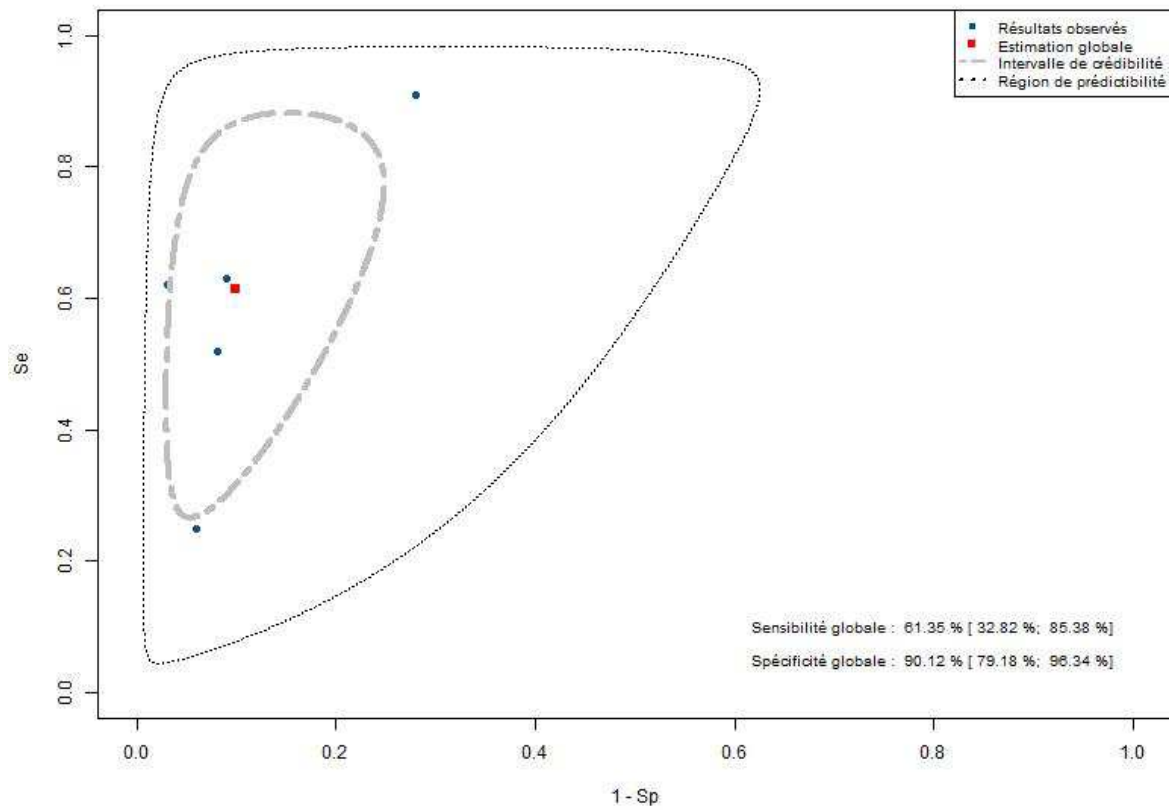


Figure 46 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 17 page 42

7.4.4. Cancer colorectal : Tests ADN sanguin

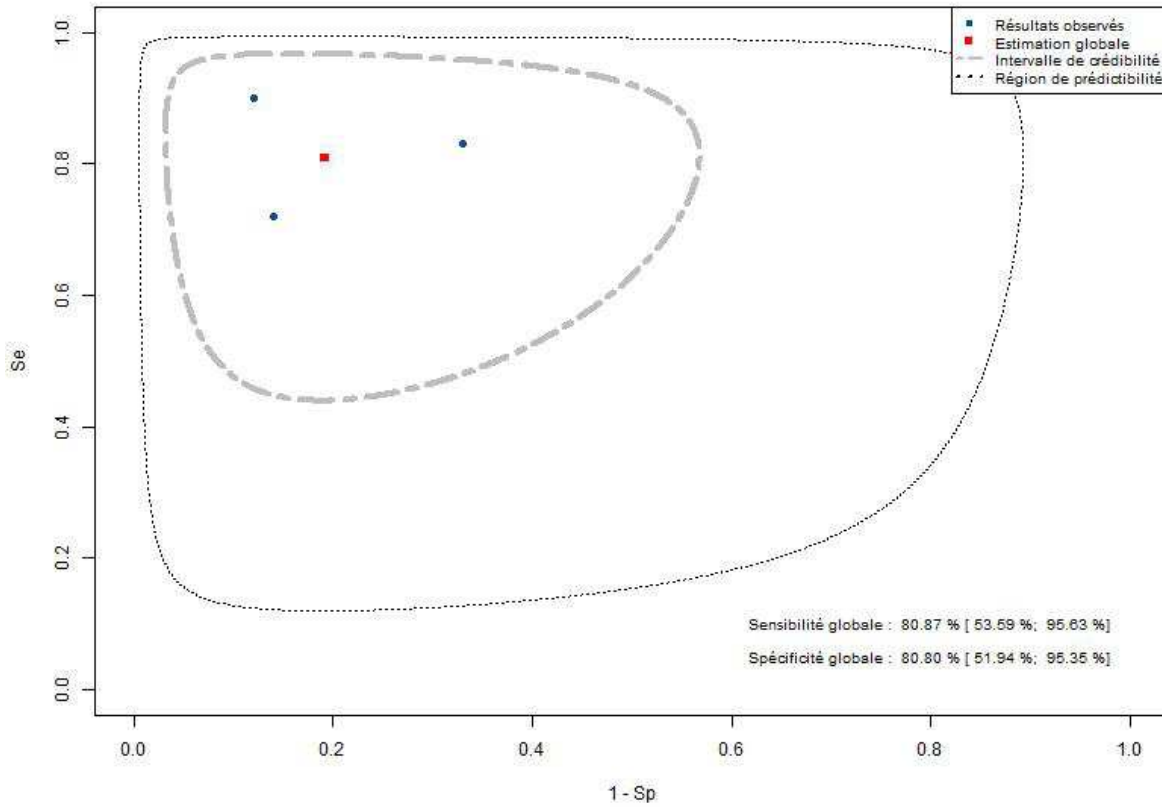


Figure 47 : Meta-Analyse Bivariée : performances des tests ADN sanguins pour la détection des cancers colorectaux

Références : voir Figure 18 page 43

7.5. Tout type d'adénome

7.5.1. Tests fécaux gFOBT

7.5.1.1. Tout type d'adénome : Hemocult

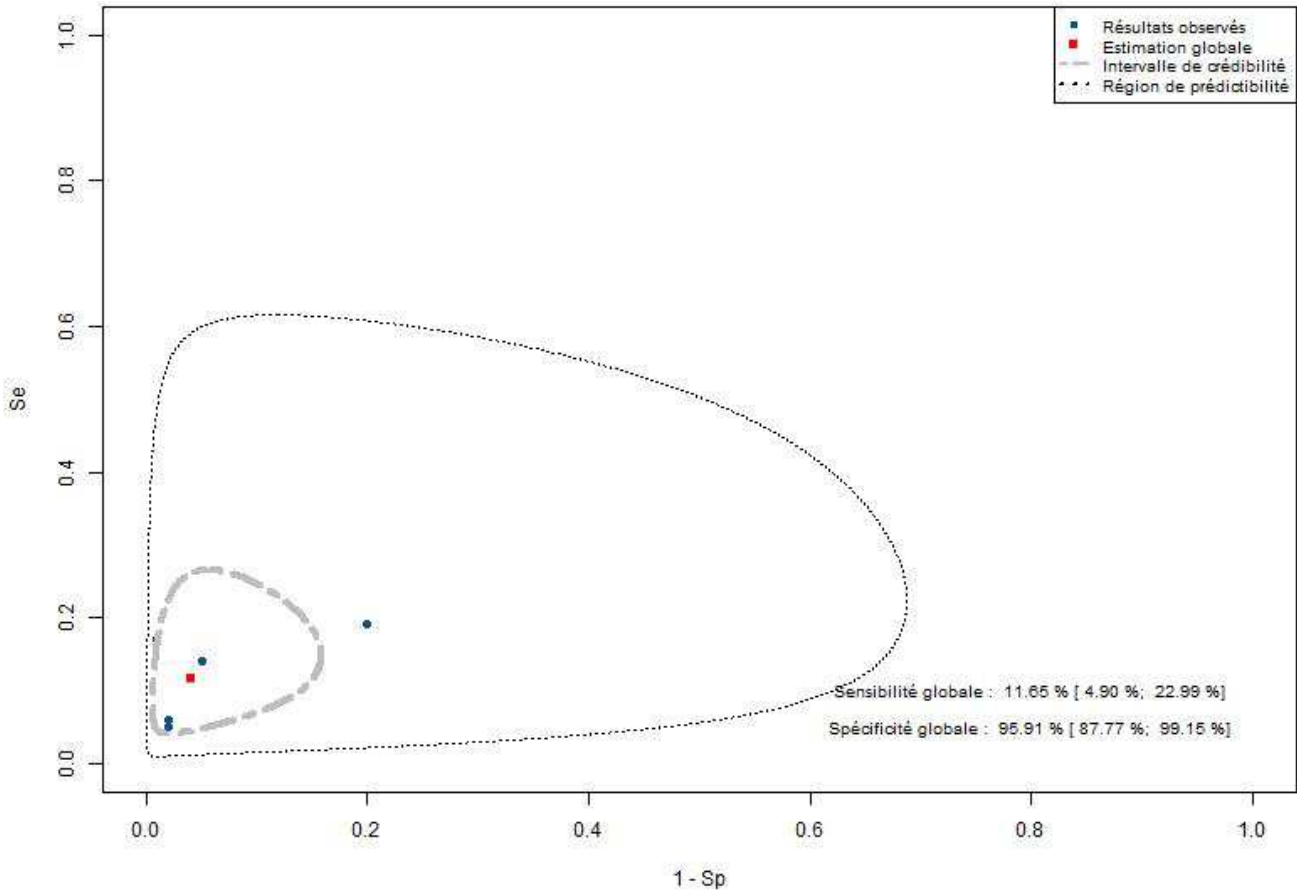


Figure 48 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult – NR – 3Prl pour la détection de tous types d'adénomes

Références : voir Figure 9 page 39 (Allison 1990 → Sung 2003)

7.5.1.2. Tout type d'adénome : Hemocult Sensa

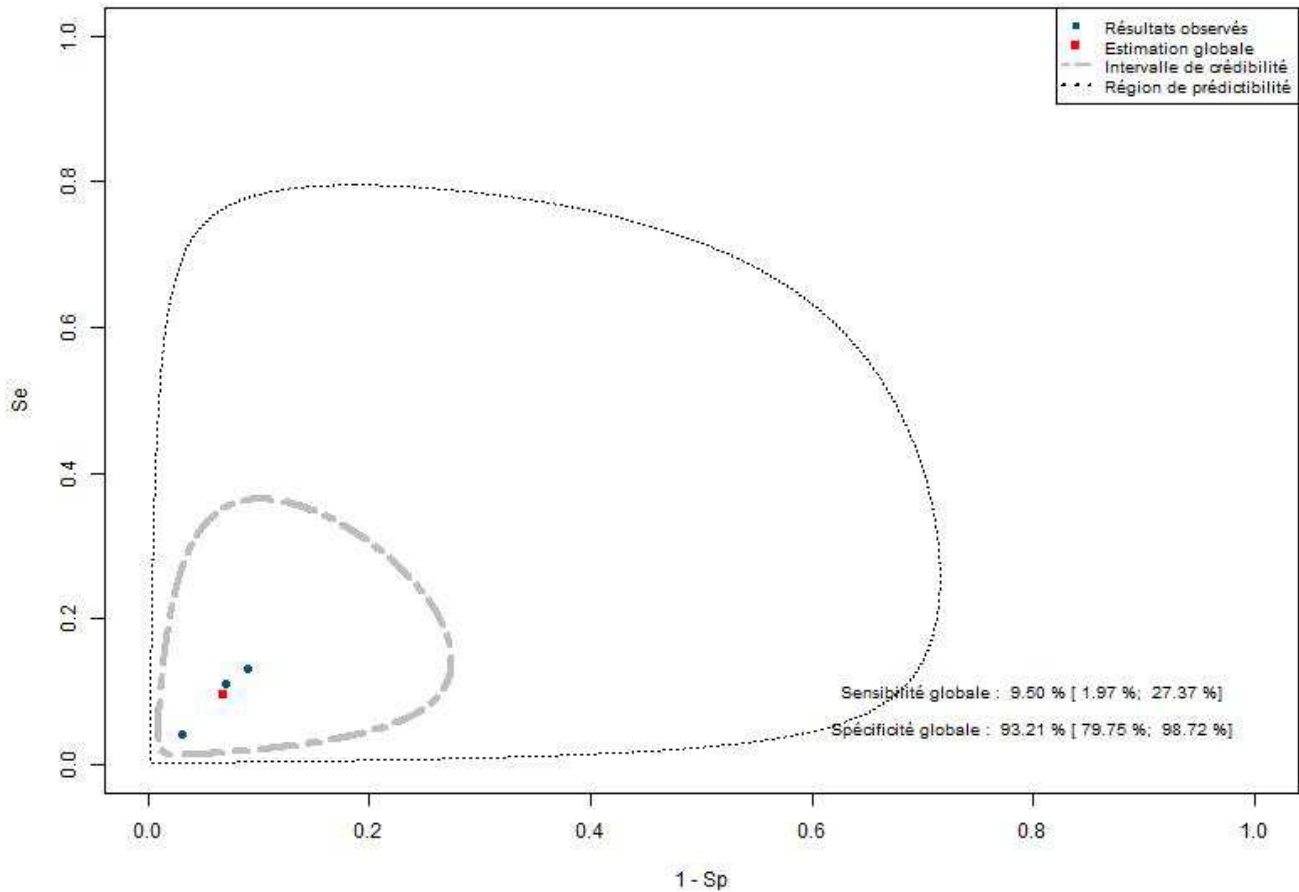


Figure 49 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hémocult Sensa pour la détection de tous types d'adénomes
Références : voir Figure 3 page 33 (Foley 1992 → Collins 2005)

7.5.2. Tests fécaux iFOBT

7.5.2.1. Tout type d'adénome : OC Sensor

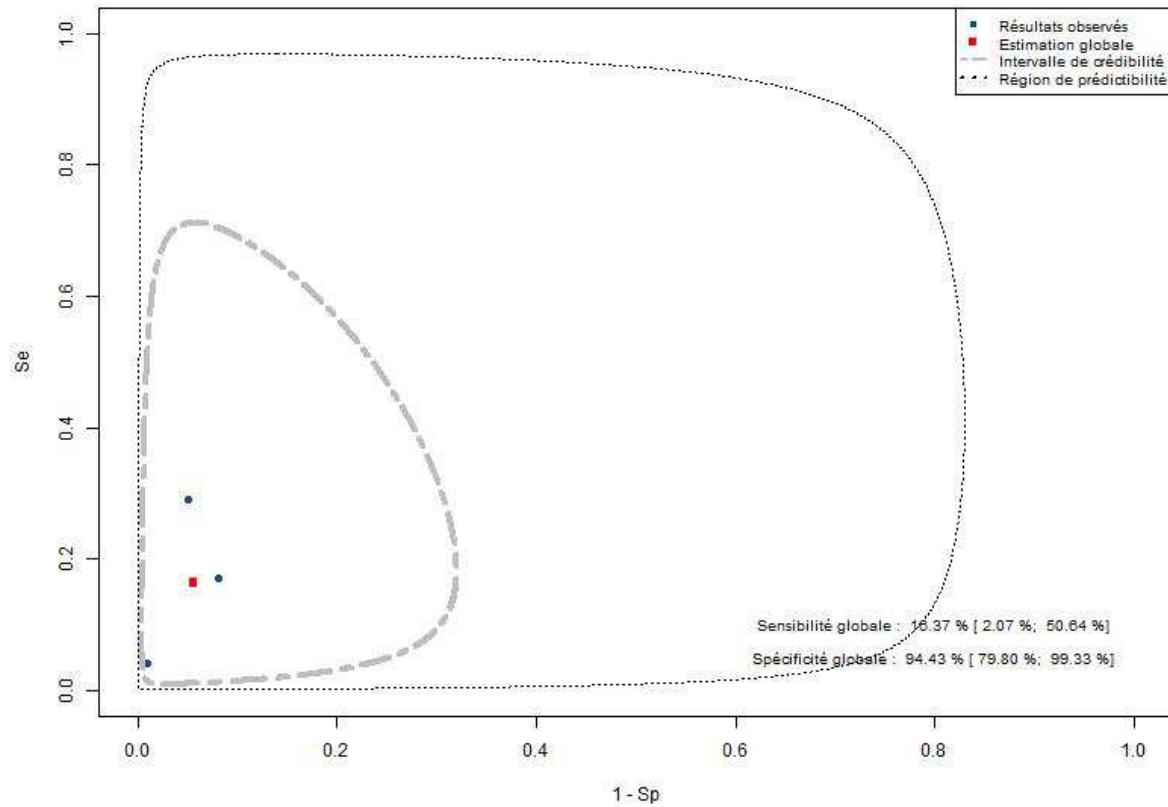


Figure 50: Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection de tous types d'adénomes

Références : voir Figure 9 page 37

7.6. Récapitulatif des résultats de la méta-analyse

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus à partir de la méta-analyse bivariée. Deux types de lésion sont représentés : les adénomes à hauts risques et les cancers colorectaux. Les autres résultats, tels qu'avancés dans le paragraphe précédent n'ont pas été repris car ils ne seront pas mobilisés dans la modélisation médico-économique.

Les performances diagnostiques non renseignées, seront complétées en reprenant directement les données publiées dans les essais cliniques les plus pertinents (essais pivots, essais français...).

Tableau 18 : Récapitulatif des résultats de la méta-analyse bivariée en termes de sensibilité

Type de test, Seuil	Sensibilité (IC)	
	Adénomes à haut risques	Cancer colorectal
Tests fécaux		
Hémocult ^{1,2}	23,82% (13% - 38%)	49,68% (36% - 64%)
Hémocult Sensa	42,62% (27% - 60%)	69,51% (55% - 82%)
Magstream 20 ng/ml	58,70% (36% - 79%)	79,47% (63% - 92%)
OC Sensor 50 ng/ml	-	86,27% (77% - 93%)
OC Sensor 100 ng/ml	41,56% (22% - 64%)	71,10% (50% - 88%)
OC Sensor 150 ng/ml	-	72,30% (48% - 90%)
ADN Fécal	41,00% (10% - 83%)	61,35% (33% - 85%)
Test sanguin		
ADN Sanguin	-	80,87% (54% - 96%)
Exploration colique		
Vidéo-coloscopie	97,88% (92% - 100%)	-
Sigmoidoscopie	-	-
Imagerie		
Coloscopie Virtuelle	84,72% ³ (77% - 92%)	-
Capsule colique	-	-

¹ Le rapport des sensibilités d'Hémocult et de Magstream 20ng/ml (58.70%/23.82%) est très proche du taux de sensibilité relative publié par Guittet et al en 2007 : 2,46 vs 2,6. Il en est de même pour la sensibilité relative des deux tests par rapport au cancer : 79.47%/49.68% = 1,6 contre 1,5 chez Guittet et al 2007.

² Cette convergence des résultats se retrouve en valeur absolue lorsque l'on raisonne sur l'hémocult (23,82% de sensibilité sur les adénomes à hauts risques dans la méta-analyse vs 26% chez Guittet et al 2007). En revanche, on observe, pour le même type de lésion, une différence de 35 points pour les adénomes à hauts risques entre les deux estimations (58,70% vs 93%). Notons que la méta-analyse rassemble les résultats de 8 études ayant recruté 56 138 patients, tandis que ceux de l'équipe de Caen sont issus d'une étude monocentrique sur 10 431 patients. Le poids (21 805 patients) de l'étude de Morikawa 2005 dans la méta-analyse contribue à abaisser les valeurs de la sensibilité globale puisque ses résultats font état d'une sensibilité qui ne dépasse pas 22% sur l'adénome à haut risque.

³ Les résultats de la coloscopie virtuelle en termes de sensibilité aux adénomes à hauts risques (84,72%) sont similaires à ceux de la méta-analyse de la HAS publié en 2010 (82%, voir p71). En termes de spécificité, nos résultats sont également similaires : 97% vs 92% pour la HAS.

Les résultats de la méta-analyse montrent que la vidéo-coloscopie est l'examen le plus sensible dans la détection des adénomes à hauts risques : en moyenne, celle-ci détecte 97,88% de ce type d'adénome. La coloscopie virtuelle est le seul autre examen à présenter un taux moyen de détection supérieur à 80% pour les adénomes à hauts risques (84.72% des lésions sont détectées). Les tests Magstream et OC Sensor sont les tests fécaux les plus sensibles dans la détection des cancers colorectaux, avec, en moyenne, plus de 70% des lésions détectées. Un seuil de détection de 50 ng/ml pour OC Sensor permet d'atteindre une sensibilité de 86,27%, supérieure à celle de Magstream (79.47% pour un seuil de 20 ng/ml, différence non significative). On notera également la sensibilité élevée du test ADN sanguin (80,87%) pour la détection des cancers colorectaux. Pour ce type de lésion, une méta-analyse n'a pu être réalisée pour la vidéo-coloscopie, ni pour la coloscopie virtuelle.

Tableau 19 : Récapitulatif des résultats de la méta-analyse bivariée en termes de spécificité

Type de test, Seuil	Spécificité (IC)	
	Adénomes à haut risque	Cancer colorectal
Tests fécaux		
Hémocult	97,65% (95% - 99%)	97,24% (96% - 98%)
Hémocult Sensa	87,00% (77% - 94%)	91,50% (88% - 94%)
Magstream 20 ng/ml	91,72% (82% - 97%)	93,17% (89% - 96%)
OC Sensor 50 ng/ml	-	91,51% (86% - 95%)
OC Sensor 100 ng/ml	94,01% (88% - 97%)	94,51% (90% - 97%)
OC Sensor 150 ng/ml	-	94,99% (90% - 98%)
ADN Fécal	88,17% (64% - 98%)	90,12% (79% - 96%)
Test sanguin		
ADN Sanguin	-	80,80% (52% - 95%)
Exploration colique		
Vidéo-coloscopie	99,79% (99% - 100%)	-
Sigmoidoscopie	-	-
Imagerie		
Coloscopie Virtuelle	97,01% (95% - 99%)	-
Capsule colique	-	-

Les résultats en termes de spécificité aux adénomes à hauts risques montrent à nouveau l'efficacité de la vidéo-coloscopie (99.79% des vrais négatifs sont correctement identifiés) et de la coloscopie virtuelle (97.01%). Les tests fécaux présentent une spécificité supérieure à 90%, à l'exception de l'Hémocult Sensa et du test ADN fécal (spécificités respectives de 87% et 88.17%). Pour la détection des cancers colorectaux, les spécificités estimées par la méta-analyse sont également supérieures à 90%, à la seule exception du test ADN sanguin (80.80%). Pour ces deux types de lésion, l'analyse montre un avantage en faveur du test OC Sensor (au seuil 100 ng/ml et 150 ng/ml) par rapport à Magstream (20 ng/ml), sans

pour autant observer de différences significatives entre ces deux tests.

7.7. Méta-analyses réalisées mais non exploitables

La synthèse quantitative des résultats s'appuie sur un principe simple plus le nombre des études incluses dans la méta-analyse est élevé, plus leur résultats sont précis. Pour cette raison, certaines des méta-analyses réalisées n'ont pas pu être exploitées.

Deux situations peuvent conduire à une telle impasse :

- Une seule étude est disponible pour un matériel, une lésion et un seuil donné : il n'y a alors pas d'éléments à synthétiser. Dans ce cas, l'unique résultat disponible pourra être mobilisé tel quel pour la modélisation médico-économique.
- Seules deux études sont disponibles pour la méta-analyse : il est dans ce cas possible de réaliser la méta-analyse, cependant le niveau d'incertitude autour de l'estimation globale de la sensibilité et de la spécificité est trop important pour que celle-ci puisse être mobilisée. Nous jugeons préférable de ne retenir que la plus pertinente des deux études (essai pivot, essai français...). Les résultats des méta-analyses n'incluant que deux essais sont présentés dans l'annexe E.

8. Protocole de l'étude coût-efficacité

8.1. Cadre d'analyse

Chacune des stratégies de dépistage sera analysée par un modèle de Markov²²⁻²⁶. Ce type d'analyse décisionnelle permet de comptabiliser les événements qui sont susceptibles de se produire sur le laps de temps retenu. Il enregistre, à intervalle régulier, la répartition d'une cohorte de patients entre différents états de santé associés à l'évolution de la pathologie sous traitement. Chaque patient sera suivi à partir de 50 ans pendant 30 ans. Cet espace-temps de 30 années sera subdivisé en cycles de 12 mois (30 cycles).

- La population cible sera celle des personnes âgées de 50 ans à 74 ans au début de l'étude et présentant un risque de cancer colorectal moyen
- Le cadre géographique retenu sera celui de la France métropolitaine
- Le critère principal de jugement de l'étude que nous proposons est le coût par année de vie gagnée. L'efficacité des processus de production, le bénéfice additionnel net de santé pour la population et la frontière d'efficacité socialement acceptable seront retenus à titre de critères secondaires.

- Les coûts escomptés seront égaux à la somme des frais engagés sur 30 ans dans le cadre de chacune des stratégies de dépistages envisageables.
- Les coûts et les années de vie seront actualisés au taux annuel de 4%.

8.2. Mise en œuvre d'une modélisation Markovienne

La construction d'un modèle de Markov nécessite une recherche bibliographique importante, une formulation d'hypothèses précises sur le parcours des patients, ainsi que les choix argumentés des paramètres cliniques et économiques à inclure dans le modèle, et enfin une présentation des résultats qui respecte un certain nombre de règles très bien codifiées.

8.2.1. Principes des modèles de Markov

Les modèles de Markov permettent de simuler le devenir d'une cohorte. La cohorte étudiée est caractérisée par des états de santé bien définis, exhaustifs et exclusifs. Les patients ont la possibilité de passer d'un état de santé à un autre, en un intervalle de temps déterminé appelé « pas de la simulation », c'est la durée d'un cycle de Markov. Lorsque l'individu ne peut plus évoluer vers un autre état de santé, l'état dans lequel il se trouve est définitif, il est dit absorbant. D'un cycle au suivant, les individus évoluent d'un état à un autre selon les probabilités dites de transition.

L'ingénieuse présentation de Hollender permet de maîtriser la complexité des cheminements en suivant leurs traces sur l'arbre de probabilités qui peut être attaché à chaque état de Markov. Les modèles de Markov, qui se présentent sous cette forme, sont habituellement désignés sous le nom de « processus de Markov à arborescence cyclique ».

Quatre éléments les caractérisent :

1. L'ensemble des branches qui se greffent directement sur le nœud de Markov symbolise les états de santé mutuellement exclusifs dans lesquels le malade peut se trouver.
2. A chaque état de santé est attachée une arborescence dont les ramifications reflètent la survenue d'événements qui vont infléchir l'évolution de la maladie dans un sens favorable ou fâcheux.

3. Les ramifications de l'arborescence aboutissent à des nœuds terminaux. Le libellé de ces nœuds indique l'état de santé dans lequel se trouvera le malade au début du cycle suivant. Sa valeur est égale au produit des probabilités relevées sur le chemin qui y mène (procédure du chaînage avant). En aucun cas, il ne s'agit d'utilité ou de coût comme dans les arbres de décision classiques.
4. Les différences de coût et d'efficacité qu'entraîne le passage d'un état de santé à un autre, sont explicitement rattachées (m.uINCR) à chacun des états de santé qui définissent la trajectoire des sujets dépistés. L'efficacité totale par cycle (m.CYCSUM) traversé est égale à la somme des efficacités attachées à chaque état, multipliée par la probabilité de s'y trouver. L'espérance totale d'efficacité liée au traitement (m.CUMSUM) résulte du cumul des efficacités enregistrées à chaque cycle sur l'horizon de vie qui a été choisi en fonction du critère d'arrêt retenu (nombre maximum de cycles ou effectif de survivants inférieur à 1 % de la population initiale).

Des corrections dites du demi-cycle sont enfin mises en place pour améliorer la précision de la mesure : la probabilité de passage d'un état de santé à un autre est évaluée en milieu de cycle. L'efficacité et les coûts associés sont alors comptés à la moitié de leur valeur. En pratique, cette correction concerne le premier et le dernier cycle de Markov effectué par le patient.

8.2.2. Calcul des probabilités de transition

La littérature fournit les probabilités de survenue des différents évènements modélisés, sous formes d'incidences cumulatives ou de taux d'incidence. La durée d'observation concorde rarement avec la durée d'un cycle du modèle. Il est alors nécessaire de rétropoler les données des essais sur des périodes plus courtes. Quant aux taux d'incidence, ils doivent subir une transformation pour obtenir des probabilités comprises entre 0 et 1²².

Les formules utilisées habituellement dans les modèles de Markov sont simplifiées. Elles reposent sur l'hypothèse d'une probabilité P de survenue des évènements, égale sur chaque intervalle de temps. L'incidence cumulative depuis le début de l'observation t_0 jusqu'au temps $t_j, j > i$ s'écrit alors :

$$P(t_0, t_j) = 1 - (1 - P_i)^j$$

Il s'agit là d'une extrapolation, à laquelle on évite de recourir à partir des données d'essais cliniques, compte tenu des risques d'erreurs importants. En revanche, l'opération inverse est une étape essentielle dans la construction des modèles de Markov. La probabilité ponctuelle pour un intervalle de temps est

estimée par :

$$P_i = 1 - [1 - P(t_0, t)]^{1/j}$$

où $j = \frac{(t_j - t_0)}{\Delta_i}$ est le nombre de périodes Δ_i comprises dans l'intervalle de temps considéré.

La méthode DEALE^{23,24} permet de calculer la probabilité de survenue d'un évènement dans une période (t_0, t) en supposant le taux d'incidence μ constant au cours du temps. Elle suppose que le nombre d'individus affectés par la survenue d'un évènement à la date t est une fonction exponentielle décroissante du nombre de sujets à risque au début de la période.

On retrouve alors la probabilité correspondante par la formule :

$$P(t_0, t) = 1 - \text{Exp}(-\mu(t - t_0))$$

8.3. **Choix du point de vue de l'assurance maladie pour estimer les coûts**

Les calculs de coûts seront faits en décomposant les coûts par financeurs. On distinguera d'une part : les dépenses de prévention financées par l'assurance maladie (dans le cadre du fonds national de prévention, d'éducation, et d'information sanitaire : FNPEIS) ou par Etat et d'autre part les dépenses de soins reconnues et remboursées par l'assurance maladie dans le cadre de ses prestations en nature au titre de la prise en charge du cancer colorectal métastatique

Les différentes charges associées à la mise en œuvre des programmes de dépistage peuvent être regroupées sous deux rubriques : les coûts directs et indirects, la somme des deux définissant le coût complet. Les coûts directs sont ceux qui sont imputables sans ambiguïté, ni convention, à l'un des deux programmes de dépistage étudiés. Par opposition, sont considérées comme indirectes les charges qui imposent le recours à des clés de répartition pour opérer leur ventilation entre les différents programmes, clés dont la valeur est toujours arbitraire. Chacune de ces deux catégories de coûts peut être subdivisée en coûts variables et coûts fixes en fonction des besoins de l'étude.

Les gestionnaires de structures seront intéressés au premier chef par la structure des prix de revient, variable entre les centres de dépistage. Les autorités de tutelle seront amenées à comparer dans une optique de contrôle les mérites respectifs d'une gestion intégrée des opérations et leur délégation à des

prestataires extérieurs de services dans le cadre d'un raisonnement en coût direct intégrant le coût des personnels dédiés. Les besoins de financement, quant à eux, ne pourront être estimés que dans le cadre d'un raisonnement en coût complet. Lui seul permettra d'estimer si les résultats obtenus en termes de taux de participation justifient l'ampleur des efforts déployés.

Dans notre étude, les coûts indirects représenteront les coûts de structure et d'organisation (locaux, ressources humaines, charges de structure et outils de travail). Les coûts promotionnels discrétionnaires non rattachables à l'un des deux dépistages sont également comptabilisés dans un poste à part

Les coûts directement rattachables au dépistage du cancer colorectal seront divisés en 5 postes :

- Coût d'acquisition, de stockage et de mise à disposition des tests
 - coût d'achat des tests
 - coût de stockage des tests
 - coût d'approvisionnement des médecins généralistes
- Coût des invitations
 - coût d'envoi initial des invitations
- Coût technique du dépistage
 - paiement des tests au CLH
 - coût d'envoi des résultats directement aux femmes dépistées et/ou aux médecins traitants
 - coût d'envoi des résultats du CLH à la SG
- Coût des relances pour le dépistage du cancer colorectal
 - coût de relance sans test
 - coût de relance avec envoi du test
- Coût d'informatique et de formations dédiés au dépistage du cancer colorectal
 - coût informatique
 - coût de formations (médecins coordonnateurs, personnel et gastro-entérologues)
- Coûts d'initiatives locales
 - coût de réponses aux questions
 - coût de traitement des résultats (ce point est obligatoire, mais dans la mesure où il y a seulement 16 SG qui ont un tel coût, nous préférons le laisser dans ce poste)
 - coût de communication auprès des professionnels de santé et de la population cible
 - autres dépenses. Il s'agit d'initiatives locales de la SG

Le périmètre retenu pour calculer le coût des soins se limitera à l'évaluation des dépenses reconnues et remboursées par l'assurance maladie. Seront exclus du champ d'analyse les autres consommations de soins non liées au cancer métastatique, les coûts médicaux et non médicaux directement mis à la charge des budgets familiaux : (tickets modérateurs de droit et de fait, transport non sanitaires), les prestations en espèces de l'assurance maladie (IJ) et les pertes de production pour la société. Conformément aux recommandations de la HAS, un taux d'actualisation de 4% sera utilisé pour calculer la valeur actuelle des coûts. Le même taux sera appliqué pour l'actualisation des résultats mesurés en termes de décès évités.

8.4. Benchmarking c'est la santé : scénarii types

8 Dimensions d'analyses ont été proposées dans l'appel d'offre avec un total de modalités possibles égal à 16. Au total, 289 cas de figures sont envisageables ($2 \times 3 \times 2 \times 3 \times 2 \times 2 \times 2 \times 2 + 1$) Compte tenu des contraintes imposées sur le nombre de scénarii : 10 au maximum, il convient de faire des choix à la fois sur les seuils de dépistage et sur les modalités de son organisation.

Sur les seuils, pour chaque test, le seuil fabricant à un seul prélèvement est systématiquement proposé. Les autres propositions 3 seuils avec un seul prélèvement sont issues des publications de Hol²⁷, van Rossum²⁸ et Grazzini²⁹ pour le test OC Sensor, et des publications de Guittet³⁰⁻³² pour le test Magstream. Les seuils proposés pour le FOB Gold ont été obtenus par conversion des seuils proposés pour le test OC Sensor, sous l'hypothèse que, du fait des modalités de lecture identiques pour ces deux tests, un même seuil dans la selle conduirait à des performances proches. Les seuils proposés sont associés à des performances supérieures à celles de l'Hémocult II (meilleure valeur prédictive positive), pour des taux de positivité qui restent raisonnables. Qu'elles que soient les modalités de l'organisation du dépistage, il a été démontré qu'il était souhaitable de placer le médecin généraliste au cœur du dispositif³³⁻³⁹. C'est donc autour de ce scénario de base que seront construites les variantes :

- avec lecture inter-régionale (cinq centres en France) ou régionale
- envoi des invitations au niveau départemental ou régional et
- envoi des relances sans test et avec test au niveau départemental ou régional
- Le choix d'une intervention des régimes au niveau national a été écarté.

Les modalités d'organisation du dépistage sont à estimer pour les 6 nouvelles stratégies de dépistage

dont l'évaluation nous a été confiée à l'issue de la réunion de mise en place du 4 avril 2012 : deux examens indirects : les tests fécaux ADN, et les tests sanguins ADN, deux explorations endoscopiques : la vidéo-coloscopie et la recto-sigmoïdoscopie flexible et deux examens d'imagerie : la coloscopie virtuelle, et la capsule colique. Au total, si l'on combine les options répertoriées dans le cahier des charges et sélectionnées par nos soins (parmi les huit critères proposés, quatre variantes ont été retenues : envoi des invitations au niveau départemental ou régional, et organisation de la lecture au niveau régional ou inter-régional) avec les six nouveaux protocoles de dépistage à évaluer (voir ci-dessus), 56 scénarios d'organisation feront l'objet de l'analyse (1 stratégie *2 modalités d'envoi *2 modalités de lecture +3 stratégies*3 seuils *2 modalités d'envoi *2 modalités de lecture + 2 stratégies*2 modalités d'envoi*2 modalités de lecture +4 stratégies*2 modalités d'envoi, voir Tableau 20).

Les scénarios retenus parmi cette liste seront sélectionnés sur la base d'un critère d'efficience qu'il est impossible de définir a priori sans avoir chiffré les coûts associés à chacun d'entre eux.

Tableau 20 : Scénarii types envisagés

Stratégies	Test de dépistage	Seuil de positivité	Nombre de Prélèvements	Nombre d'invitations	Modalités d'envoi	Remise du test	Organisation de la lecture	Confirmation diagnostic
1	Test au Gaïac	Pas de seuil	3 prélèvements	Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
2	Test Magstream	<i>(1 prélèvement ; choix de trois seuils entre 20ng/ml, et 30 ng/ml)</i>		Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional <i>(2 à 5 centres de lecture au niveau national)</i>	Coloscopie
3				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
4				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
5				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
6	Test OC Sensor	<i>(1 prélèvement ; choix de trois seuils inférieur à 100ng/ml, égale à 100 ng/ml, > à 100 ng/ml)</i>		Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
7				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
8				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
9	Test FOB Gold	<i>(1 prélèvement ; choix de trois seuils : < à 100 ng/ml, égale à 100 ng/ml ; > à 100ng/ml)</i>		Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
10				Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
11	Test ADN Fécal			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
12	Test ADN Sanguin			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste	Centre interrégional / Régional	Coloscopie
13	Sigmoidoscopie			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste		Coloscopie
14	Vidéo-coloscopie			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste		
15	Coloscopie virtuelle			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste		Coloscopie
16	Capsule colique			Une invitation et 2 relances	Régional / Départemental	Médecin généraliste		Coloscopie

8.5. **Plan d'analyse des résultats**

Les quatre outils d'analyse de décision dont nous disposons pour juger des performances d'une stratégie seront successivement mis en œuvre :

- Le ratio coût-efficacité différentiel (RDCE).
- L'efficacité du processus de production (EPP)
- L'intérêt de santé publique net (ISPn)
- La courbe d'acceptabilité sociale (CAS)

Chacun de ces outils, qui répondent somme toute à la même question (la stratégie de dépistage que l'on évalue est-elle plus efficace que les stratégies de dépistage concurrentes ?), ont leurs avantages et désavantages propres⁴⁰.

8.5.1. **Ratio différentiel coût efficacité (RDCE)**

Selon les recommandations actuelles (HAS CEESP 2011), les résultats seront présentés en terme de ratio coût-efficacité différentiel ($RDCE = \Delta C / \Delta E$). En effet, le remplacement d'une stratégie par une autre entraîne à la fois une différence de coût et une différence d'efficacité. C'est le quotient de ces différences qui définit le rapport coût-efficacité différentiel. Ce ratio mesure les ressources supplémentaires qu'il faudra engager pour obtenir un gain d'une unité d'efficacité supplémentaire. Les unités d'efficacité seront mesurées en termes de cancers colorectaux évités.

Le classement des stratégies étudiées, les unes par rapport aux autres, sera obtenu par application des algorithmes de dominance forte et faible.

8.5.2. **Efficacité du processus de production (EPP)**

Notre travail consistera dans un premier temps à isoler les stratégies efficaces. Si l'on porte en ordonnée l'efficacité cumulée, c'est-à-dire les nombres de décès pour cancer colorectal évités dans le cadre de la stratégie de dépistage mise en œuvre, et si l'on porte en abscisse les coûts correspondant aux moyens de dépistage et de soins mobilisés, on obtient une série de points représentatifs de ces deux paramètres.

Chacun des points correspond aux coordonnées efficacité/coût, et le déplacement d'un point à un autre exprime le rapport entre le surcroît d'efficacité et le surcoût. Pour classer les différentes stratégies les

unes par rapport aux autres, on utilisera deux critères d'efficacité. Le premier critère consiste à dire qu'une stratégie est fortement dominée, ce qui implique qu'elle doit être éliminée du champ de choix, dès lors que son efficacité additionnelle est moindre pour une dépense supplémentaire équivalente ou qu'elle coûte plus cher pour un surcroît d'efficacité identique. Ce critère permet d'éliminer un certain nombre de stratégies de dépistage inefficaces. Cependant, il subsiste un grand nombre de stratégies qui ne sont pas dominées au sens de la définition précédente. Un second critère, dit de dominance faible, peut alors être utilisé. On dit qu'une stratégie en domine faiblement une autre, si, et seulement si, l'accroissement relatif de son efficacité par euro supplémentaire dépensé qui est associée à sa mise en œuvre est supérieur à celui induit par le choix de la stratégie de dépistage immédiatement précédente. Cette dernière est alors dite faiblement dominée puisqu'il est possible de faire autant avec moins ou de faire plus avec autant, elle est donc exclue du champ des choix possibles. Auquel cas il convient de recalculer les différences d'efficacité et de coût qu'entraîne le nouveau choix d'une stratégie de dépistage par rapport à la dernière stratégie de dépistage non dominée.

8.5.3. Intérêt de santé publique net (ISPn)

Le RDCE est simple à calculer et apparemment simple à interpréter, mais il faudra se méfier de l'ambiguïté induite par le signe de ce ratio; l'intervalle de confiance d'un ratio contenant des valeurs négatives est malaisé d'interprétation.

Pour éviter les problèmes de discontinuités qui peuvent survenir dans le calcul du ratio, on raisonnera dans un second temps, en termes d'Intérêt de Santé Publique Net (ISPn) en mesurant l'état de santé $[E_1]$ qui est associée à la mise en œuvre des différentes stratégies de dépistage, déduction faite des sacrifices sanitaires auxquels il faut consentir pour en assurer le financement $[C_1/ V_{EFSA}]$, V_{EFSA} désignant la valeur de l'effort socialement acceptable autrement dit la valeur tutélaire de l'unité de résultat.

$$ISPn_1 = E_1 - C_1 / V_{EFSA} \quad ISPn_2 = E_2 - C_2 / V_{EFSA}$$

L'Intérêt de Santé Publique Additionnel Net (ISPan) d'un programme par rapport à un autre est égale à la différence entre le surcroît de santé redonnée $[\Delta E]$ et le manque à gagner en santé $[\Delta C / V_{EFSA}]$, qui découle, quelque part ailleurs dans le système, de l'intensification des efforts déployés : $ISPan = \Delta E - [\Delta C / V_{EFSA}]$

L'ISPan pour la population permet ainsi de tout mesurer dans la même unité : $[\Delta E]$ est mesuré en unités d'efficacité (dans notre modèle, il s'agira de décès colorectaux évités), le coût $[\Delta C]$ mesuré en unités

monétaires divisées par la valeur tutélaire de l'unité de résultat $\Delta C/V_{EFS}$ nous donne donc le nombre d'unités de santé perdues du fait des efforts déployés. Ce nombre peut être directement soustrait de ΔE .

L'ISPan s'interprète comme le bénéfice net (mesuré en unités de santé) de la décision d'investir des ressources dans la stratégie de dépistage 2 plutôt que d'investir sur la stratégie de dépistage 1

- Si ISPan > 0 , la stratégie de dépistage sera jugé coût-efficace ;
- Si ISPan < 0 , la stratégie de dépistage sera jugé coût-inefficace ;
- Si ISPan = 0, il y aura indifférence entre l'adoption la stratégie de dépistage et son rejet.

8.5.4. Tracé de la courbe d'acceptabilité sociale (CAS)

L'utilisation de l'ISPan suppose la connaissance V_{EFS} . Le choix d'une stratégie par rapport à une autre est donc conditionné par trois inconnues : ΔE , ΔC et V_{EFS} . Les valeurs des deux premiers paramètres dépendent du modèle élaboré et de sa fiabilité. L'effort jugé socialement acceptable par la société peut être considéré comme une donnée exogène, sur laquelle l'évaluateur n'a pas à se prononcer. Afin de rendre compte de la valeur de ses conclusions, on présentera dans un troisième temps la courbe d'acceptabilité sociale; Cette courbe donne en fonction de V_{EFS} la probabilité pour que la stratégie de dépistage évaluée soit jugée coût-efficace. Le nombre de stratégies de dépistage efficaces retenues, ayant toutes les chances d'être supérieur à deux, ce n'est pas une courbe d'efficacité socialement acceptable qu'il faudra calculer mais une frontière d'acceptabilité qu'il conviendra de définir⁴¹.

9. Structure du modèle et justification de ses composantes

Le modèle médico-économique construit pour simuler la mise en place du dépistage du cancer colorectal est un modèle de Markov articulé autour de quatre modules : l'histoire naturelle de la maladie, le dépistage du cancer colorectal, la surveillance coloscopique du patient dépisté et le traitement du cancer. La figure suivante montre le modèle de Markov, pour une stratégie, une fois tous les modules unifiés. On notera la symétrie qui apparaît à l'intérieur de chaque module.

Ce modèle sera utilisé pour chaque stratégie étudiée.

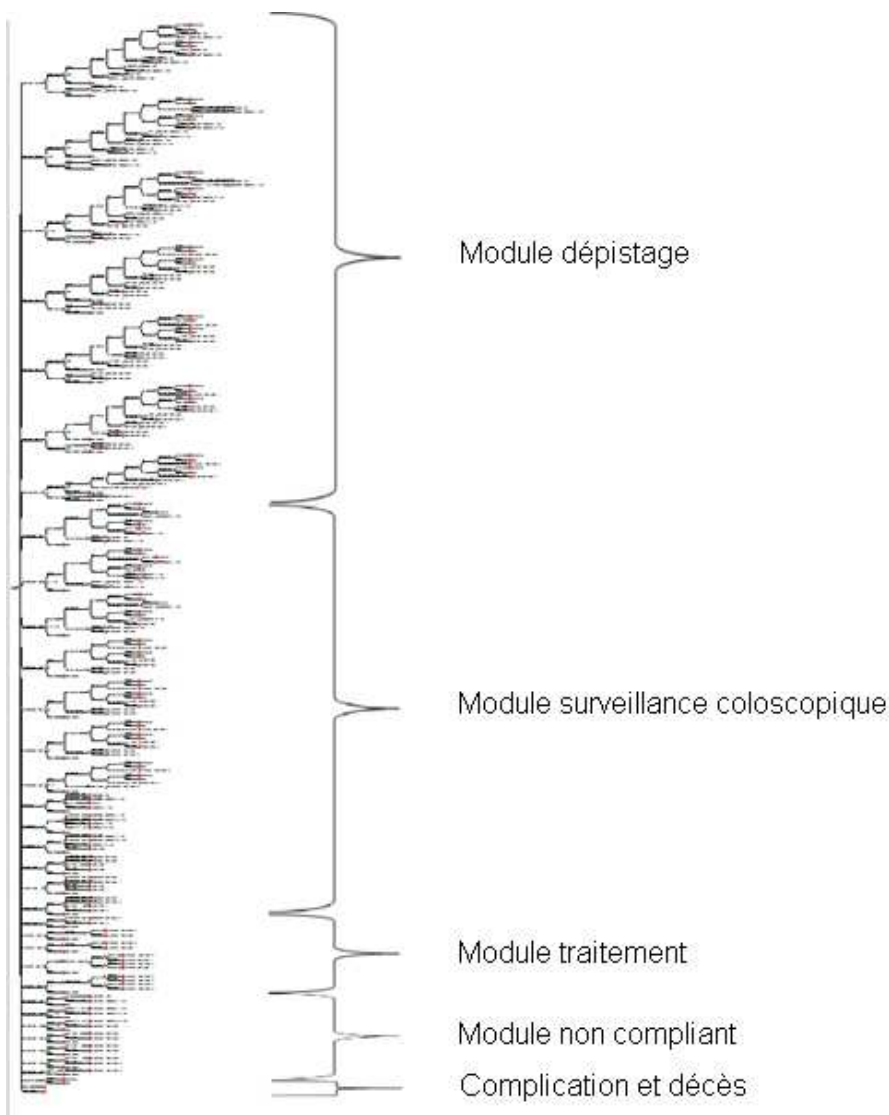


Figure 51 : Modèle de Markov pour une stratégie

9.1. **Module histoire naturelle de la maladie**

Le module de l'histoire naturelle de la maladie simule le développement du cancer colorectal depuis le développement de l'adénome jusqu'à son évolution en carcinome. Ce module est construit autour de trois éléments : l'incidence d'adénome, l'évolution du stade d'adénome vers le cancer colorectal, et la survie conditionnelle liée au cancer colorectal selon stade.

L'histoire naturelle de la maladie peut être présentée de la façon suivante :

éventuellement, en cas de résultat positif, l'examen de confirmation. Les patients invités à participer au programme de dépistage peuvent choisir d'y prendre part ou décider de s'en abstenir. Ces deux possibilités sont symbolisées par un nœud de chance. Les deux branches maîtresses qui en sont issues portent respectivement les probabilités de participation et de non-participation au programme.

Les sujets dépistés négatifs seront convoqués dans le cadre de la prochaine campagne biennale de dépistage, tandis que ceux dont le résultat du test est positif seront adressés au gastro-entérologue pour confirmer ou infirmer le résultat du test de dépistage par un examen coloscopique.

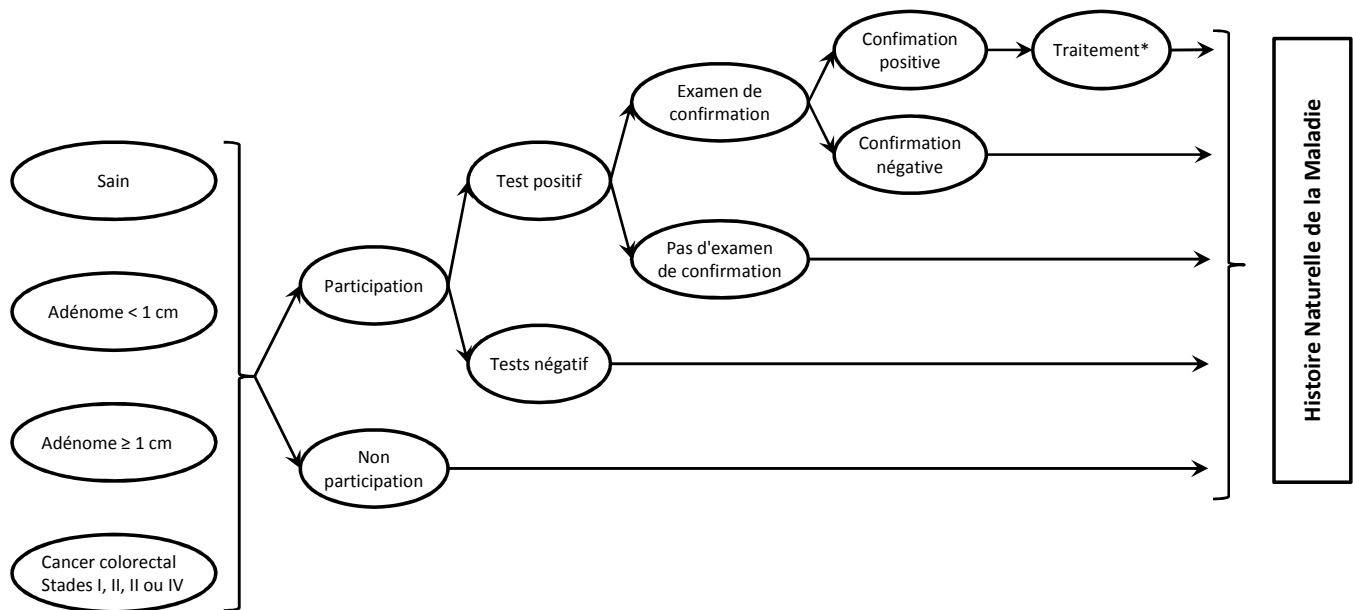


Figure 53 : Module Dépistage

* : Polypectomie ou traitement en fonction de la sévérité de la lésion découverte.

Lorsque l'examen de confirmation est positif, le patient fait l'objet d'une polypectomie immédiate s'il s'agit d'un adénome, ou il est orienté vers un chirurgien ou un oncologue s'il s'agit d'un cancer. Nous avons postulé que tout cancer détecté était traité.

L'arborescence « évolution naturelle de la maladie » se greffe sur l'extrémité des rameaux du « module dépistage » quel que soit le parcours des sujets qui l'ont emprunté, de telle façon que la maladie puisse évoluer de manière insidieuse et à bas bruits pour ceux d'entre eux qui ont refusé d'y participer.

Les paramètres clés du module dépistage sont :

- La prévalence par stade d'adénome ou de cancer en t0, indispensable pour répartir les patients en fonction de leur état de santé à l'initiation du modèle ;
- Le taux de participation au dépistage, qui est dépendant de certains paramètres organisationnels ;
- Le taux de participation à l'examen de référence après un dépistage positif ;

- La sensibilité et la spécificité du test de dépistage et du test de confirmation ;
- La fréquence des complications associées à la technique de dépistage mise en œuvre.

Encadré 2 : Méta-analyse des proportions

(Utilisable notamment pour les taux de participation)

Plusieurs éléments clés qui vont être intégrés dans le modèle correspondent à une proportion. C'est par exemple le cas pour le taux de participation à l'examen de confirmation. De nombreuses publications présentent des résultats concernant le taux de participation à l'examen de confirmation. Plutôt que de ne choisir qu'une seule publication dont le résultat sera intégré dans le modèle, il est plus intéressant de considérer l'ensemble des informations disponibles et de les synthétiser à l'aide d'une méta-analyse. Pour réaliser cette méta-analyse, nous allons utiliser le modèle bayésien béta-binomiale-uniforme.

Nous disposons d'un nombre N d'étude avec résultats sur le taux de participation à l'examen de confirmation. Pour chacune des études, le nombre de patient participant à l'examen de confirmation suit une loi binomiale de paramètres p et n (respectivement le taux de participation observé et le nombre de patient), c'est-à-dire :

$$x_i \sim \text{binomiale}(p_i, n_i)$$

On postule alors que chacun des taux de participation observés dans les études sont issus d'une distribution commune, une distribution beta (qui présente l'avantage d'être comprise entre 0 et 1) ayant pour paramètres α et β :

$$p_i \sim \text{beta}(\alpha, \beta)$$

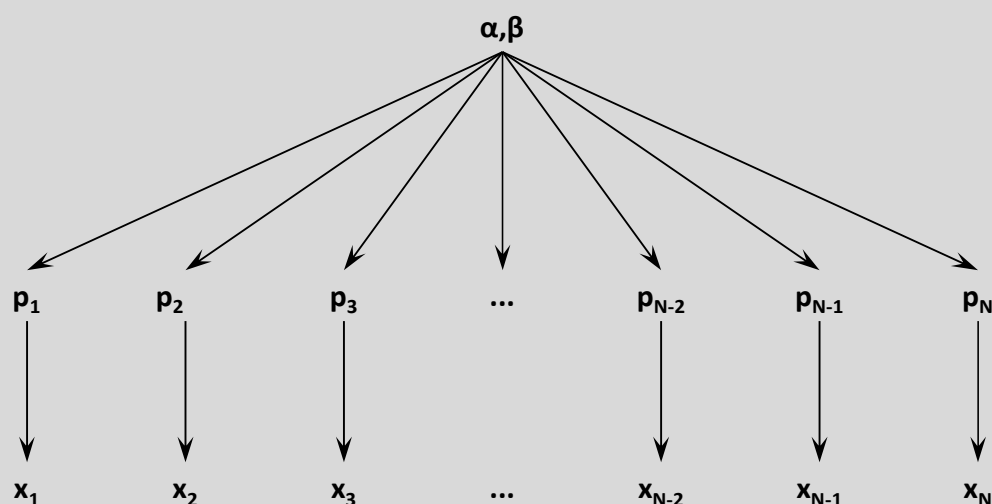


Figure 54 : Structure du modèle hiérarchique

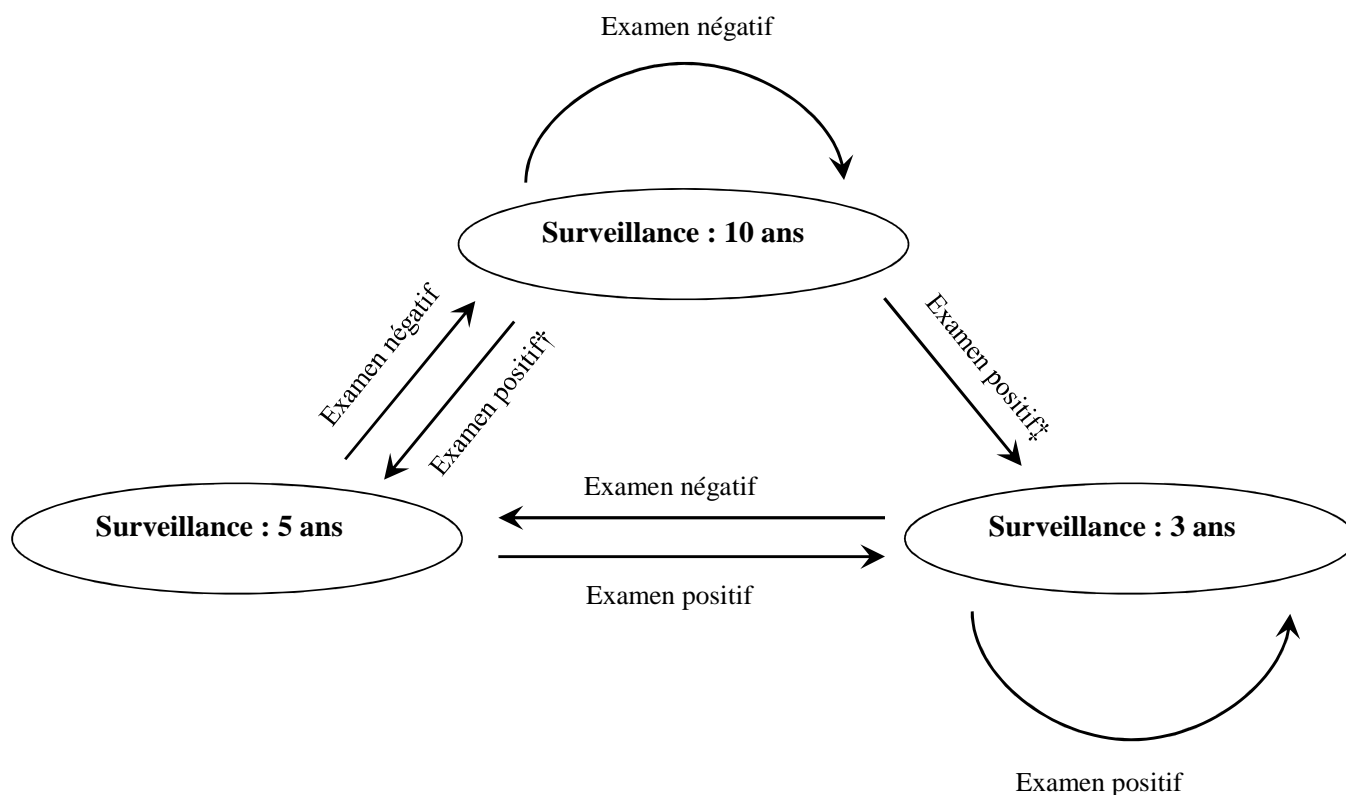
Nous n'avons pas, a priori, d'informations sur ces paramètres α et β . Aussi nous choisissons de leur assigner une distribution a priori non-informative, de façon à donner le maximum de poids aux données observées. On utilisera une loi uniforme :

$\alpha \sim \text{uniforme}[0; 10]$

$\beta \sim \text{uniforme}[0; 10]$

9.3. Module surveillance coloscopique

Au départ, une vidéo-coloscopie est réalisée chez tous les patients adressés pour confirmation. Le rythme de surveillance recommandé dépend des résultats de cet examen initial⁷. Les patients dont le colon est normal à l'endoscopie entrent dans un intervalle de surveillance périodique à 10 ans ; ceux dont la vidéo-coloscopie révèle la présence d'un petit adénome entrent dans un cycle de surveillance tous les 5 ans ; ceux présentant un adénome avancé entrent dans un cycle de surveillance de 3 ans. Tout nouvel examen positif maintient le patient dans le groupe de surveillance à 3 ans. A l'issue de ces 3 ans, la périodicité passe à 5 ans en cas d'examen négatif ou reste de 3 ans si un adénome est décelé. Enfin, si aucune lésion n'est découverte après 5 ans, l'intervalle ultérieur de surveillance peut être de 10 ans.



† : Découverte d'un adénome non-avancé ; ‡ : Découverte d'un adénome avancé

Figure 55 : Module de surveillance coloscopique

Le module prend en compte l'évolution de l'état de santé du patient au fil du temps.

Les éléments clés du fonctionnement de ce module sont :

- La sensibilité et la spécificité associée à la vidéo-coloscopie ;
- Le taux de participation à l'examen.

9.4. **Module traitement**

Le module traitement simule la prise en charge du patient chez qui un cancer colorectal vient d'être diagnostiqué. La prise en charge du cancer colorectal est fonction du stade de sévérité (TNM) qui lui est associé. Le module a été construit en suivant les recommandations de prise en charge des patients présentant un cancer colorectal publié en janvier 2012 par la Haute Autorité de Santé⁴².

Pour les cancers de stade I, II ou III, la chirurgie, accompagnée ou non de radiothérapie (en fonction de la localisation du cancer), est le traitement de référence. Elle peut être suivie d'une chimiothérapie. Pour les cancers de stade IV, la chimiothérapie est, sauf contre-indication, le traitement référence.

Les protocoles utilisés pour la chimiothérapie sont fonction du caractère métastatique ou non des cancers pris en charge. Il s'agit essentiellement, pour les cancers colorectaux métastatiques, des protocoles FOLFIRI et FOLFOX, utilisés alternativement en 1^{ère} et 2^{nde} ligne de traitement.

Tableau 21 : Essais clés de la prise en charge du cancer colorectal en 1^{ère} et 2^{nde} ligne de traitement

Investigateur	Année	Traitements	Bénéfice de Survie (mois)
1ère ligne L1			
Saltz ⁴³	2000	IFL vs LV5 FU bolus vs CPT11	14,8 vs 12,6 vs 12
Douillard/Rougier ⁴⁴	2000	Folfiri vs LV5 FU2 perfusion	17,4 vs 14,1
De Grammont ⁴⁵	2000	Folfox4 vs LV5 FU2 perfusion	16,2 vs 14,7
Van Cutsem ⁴⁶	2001	Capecitabine vs LV5 FU bolus	13,2 vs 12,1
Goldberg ⁴⁷ N9741	2004	Folfox4 vs IFL vs IROX	19,5 vs 15 vs 17,4
Tournigand ⁴⁸ L1 + L2 GERCOR V308	2004	Folfiri /Folfox6 vs Folfox6/Folfiri	21,5 vs 20,6
Hurtwitz ⁴⁹ AVF2107	2004	(2)IFL+ BEVA vs (3) IFL	20,3 vs 15,6
Cassidy ⁵⁰ N016966	2007	Folfox4 + BEVA vs Folfox4 +Placebo vs Xelox+ BEVA vs Xelox +Placebo	ND
Van Cutsem ⁵¹ CRISTAL	2008	Folfiri+ Irinotécan vs Folfiri	K-ras sauvage 24,9 vs 21NS
2ème ligne L2			
Cunningham ⁵²	1998	CPT11 vs BSC	9,2 vs 6,5

Rougier ⁵³	1998	CPT11 vs LV5 FU2	10,8 vs 8,5
Saltz ⁵⁴	2004	CPT11 + cetuximab après CPT11	6,4 grade 1 et 2
Giantonio ⁵⁵ ECOG E3200	2005	Folfox4 + BEV vs Folfox4 vs BEVA	12,9 vs 10,8 vs 10,2

Les paramètres clés de ce module sont :

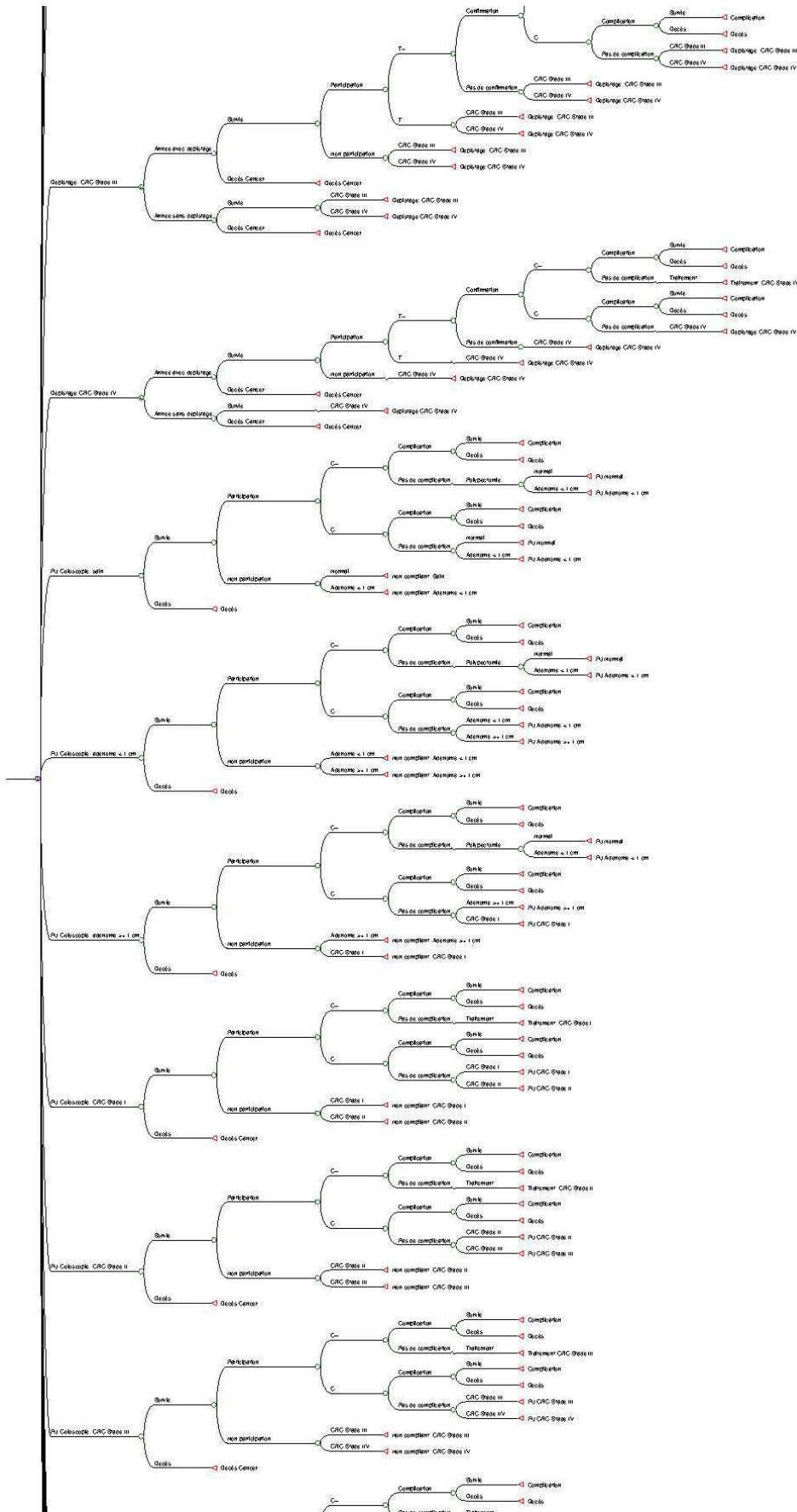
- Le taux de succès de la chirurgie ;
- La survie globale ;
- La survie sans progression ;

9.5. ***Arborescence complète du modèle REES France du dépistage du cancer colorectal***

Pour chaque test de dépistage, sont respectivement indiqués les taux de participation et de non participation, pour les participants les taux de positivité et de négativité calculés après intégration de la prévalence et de la non-prévalence des lésions d'intérêt. L'ensemble des résultats positifs sont adressés aux gastro-entérologues pour coloscopie diagnostique. De nouveau cette recommandation peut être suivie ou non d'effets. Une fois la coloscopie effectuée, on pose l'hypothèse que la sensibilité est de 100% pour le cancer. Les traitements correspondant à ces cancers identifiés sont alors fonction de leur classification TNM. Pour les adénomes, après polypectomie, les patients entrent dans un cycle de surveillance qui dépend du stade auquel ils ont été découverts. Sur cette histoire naturelle de la maladie se greffe le coût des investigations et des traitements, et celui de l'organisation du dépistage lui-même.

Toutes les variables intégrées dans le modèle doivent faire l'objet d'une analyse de sensibilité. les intervalles de confiance qui ont été calculés dans le cadre de la synthèse quantitative des données globales en définissent ipso facto les bornes. Pour les autres variables, les valeurs à documenter feront l'objet de la recherche prévue à la phase 2.

Dans ce processus l'évaluation du coût d'organisation est une somme pondérée de coûts partiels qui intervient dans la modélisation à travers le passage dans les différents états de Markov, auxquels les vignettes de coût sont associées, ce qui suppose que le modèle soit déjà pleinement finalisé (phase 2) et pleinement opérationnel (phase 3). Dans un modèle décrivant l'évolutivité de la maladie, l'analyse des coûts sur coupe transversale se greffe sur une analyse longitudinale préalable.



10. Bibliographie générale

1. INVS. *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010*. Paris: Insitut de Veille Sanitaire;2010.
2. Von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. *Cancer screening in the European Union - Report on the implementation of the council recommandation on cancer screening*. Luxembourg: European Commission;2007.
3. Soares KV, Burch JA, Duffy S, et al. *Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Faecal Occult Blood Tests Used in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review*. London: Center for Research Dissemination;2007.
4. Whitlock E, Lin J, Liles E, et al. *Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2008.
5. Hamza TH, Arends LR, van Houwelingen HC, Stijnen T. Multivariate random effects meta-analysis of diagnostic tests with multiple thresholds. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:73.
6. Brecht JG, Robra BP. A graphic method of estimating the specificity of screening programmes from incomplete follow-up data. *Methods Inf Med*. Jan 1987;26(1):53-58.
7. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. Nov 2000;95(11):3053-3063.
8. Benseddik N. *Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux*. Fès: Service d'Hépatogastroentéologie, CHU Hassan II, Université de Fès; 2008.
9. Kanavos P, Schurer W, Owusu-Apenten C, R. S. *Colorectal cancer in Europe and Australia : challenges and opportunities for the future*. London: London School of Economics;2008.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
12. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the Quality of Reports of Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials: The QUOROM Statement. *Onkologie*. Dec 2000;23(6):597-602.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. Sep 6 2003;327(7414):557-560.
14. Higgins JP, Thompson SG, Spiegelhalter DJ. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc*. Jan 2009;172(1):137-159.
15. Sutton AJ, Cooper NJ, Goodacre S, Stevenson M. Integration of meta-analysis and economic decision modeling for evaluating diagnostic tests. *Med Decis Making*. Sep-Oct 2008;28(5):650-667.
16. Novielli N, Cooper NJ, Abrams KR, Sutton AJ. How is evidence on test performance synthesized for economic decision models of diagnostic tests? A systematic appraisal of Health Technology Assessments in the UK since 1997. *Value Health*. Dec 2010;13(8):952-957.
17. Deeks JJ. Systematic reviews in health care: Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. Jul 21 2001;323(7305):157-162.
18. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making*. Oct-Dec 1993;13(4):313-321.
19. Rutter CM, Gatsonis CA. A hierarchical regression approach to meta-analysis of diagnostic test accuracy evaluations. *Stat Med*. Oct 15 2001;20(19):2865-2884.

20. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. Oct 2005;58(10):982-990.
21. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. Apr 2007;8(2):239-251.
22. Launois R, Croutsche JJ, Menigbeto A, Le Lay K. L'apport indispensable de l'épidémiologie clinique aux modèles de Markov. *Journal d'Economie Médicale*. 1999;17(5):343-361.
23. Beck JR, Kassirer JP, Pauker SG. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). I. Validation of the method. *Am J Med*. Dec 1982;73(6):883-888.
24. Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med*. Dec 1982;73(6):889-897.
25. Beck JR, Pauker SG. Does DEALE-ing stack the deck? *Med Decis Making*. Oct-Dec 1999;19(4):503-504.
26. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. Oct-Dec 1993;13(4):322-338.
27. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. Jan 2010;59(1):62-68.
28. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. Jul 2008;135(1):82-90.
29. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. Jan 27 2009;100(2):259-265.
30. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. Feb 2007;56(2):210-214.
31. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer*. Sep 1 2009;125(5):1127-1133.
32. Guittet L, Launoy G. Diagnostic accuracy of immunochemical faecal occult blood tests according to number of samples and positivity threshold. *J Med Screen*. 2008;15(1):48-49.
33. Costanza ME, Luckmann R, Stoddard AM, et al. Using tailored telephone counseling to accelerate the adoption of colorectal cancer screening. *Cancer Detect Prev*. 2007;31(3):191-198.
34. Harris MA, Byles JE, Cockburn J, D'Este C. A general practice-based recruitment strategy for colorectal cancer screening. *Aust N Z J Public Health*. Aug 2000;24(4):441-443.
35. Cole SR, Smith A, Wilson C, Turnbull D, Esterman A, Young GP. An advance notification letter increases participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen*. 2007;14(2):73-75.
36. Segnan N, Patrick JW, von Karsa L. *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis*. Luxembourg: European Commission;2010.
37. Levin TR, Jamieson L, Burley DA, Reyes J, Oehrli M, Caldwell C. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev*. Jul 2011;33(1):101-110.
38. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. Dec 21 2009;15(47):5907-5915.
39. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. Mar 15 2008;122(6):1357-1367.

40. O'Hagan A, Stevens JW. The probability of cost-effectiveness. *BMC Med Res Methodol.* 2002;2:5.
41. Briggs AH, O'Brien BJ, Blackhouse G. Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health.* 2002;23:377-401.
42. HAS. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, Cancer colorectal, Adénocarcinome.* Paris: Haute Autorité de Santé;2012.
43. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* Sep 28 2000;343(13):905-914.
44. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* Mar 25 2000;355(9209):1041-1047.
45. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* Aug 2000;18(16):2938-2947.
46. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* Nov 1 2001;19(21):4097-4106.
47. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* Jan 1 2004;22(1):23-30.
48. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* Jan 15 2004;22(2):229-237.
49. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* Jun 3 2004;350(23):2335-2342.
50. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs. FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC).2007.
51. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* Apr 2 2009;360(14):1408-1417.
52. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* Oct 31 1998;352(9138):1413-1418.
53. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* Oct 31 1998;352(9138):1407-1412.
54. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* Apr 1 2004;22(7):1201-1208.
55. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* Apr 20 2007;25(12):1539-1544.

Annexe A : Equations de recherche

Embase, Medline :

- Interrogation du 12 mai 2012 :

No.	Query Results	Results
#20.	'ifobt' OR 'gfobt' OR 'dna test' OR 'methylated dna'/exp OR 'dna assay'/exp OR 'plasma'/exp OR 'septin 9' OR 'colon capsule' OR 'computed tomographic colonography'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colorectal cancer'/exp AND 'colonoscopy'/exp AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py	188

- Interrogation du 25 mai 2012

No.	Query	Results
#19	'ifobt' OR 'gfobt' OR 'dna test' OR 'methylated dna'/exp OR 'dna assay'/exp OR 'plasma'/exp OR 'septin 9' OR 'colon capsule' OR 'computed tomographic colonography'/exp AND 'mass screening'/exp AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colorectal cancer'/exp/mj NOT 'editorial' AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py	131

- Interrogation du 15 juin 2012 :

'colorectal cancer'/exp/mj AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'colonoscopy'/exp AND 'flexible sigmoidoscopy' AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py 21

'colorectal cancer'/exp/mj AND 'sensitivity and specificity'/exp AND 'mass screening'/exp AND 'flexible sigmoidoscopy' AND ([english]/lim OR [french]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2012]/py 28

Cochrane :

- Interrogation du 25 avril 2012 :

Colorectal cancer (dans le titre) AND screening (dans le titre) de 2002 à 2012 dans les 4 dimensions de la base : Clinical Trials, Cochrane Review, HTA, Economics

Annexe B : Références des articles retenus après lecture complète par type de tests

Tests fécaux au guaiac

1. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Annals of Internal Medicine*. 7 2008;149(7):441-450.
2. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann Intern Med*. Mar 1 1990;112(5):328-333.
3. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. Jan 18 1996;334(3):155-159.
4. Allison JE, Levin T, Sakoda LC, Tucker J, Tekawa IS, Pauly M. The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects. *Gastroenterology*. 2002;122:A592-A593.
5. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. Oct 3 2007;99(19):1462-1470.
6. Bang KM, Tillett S, Hoar SK, Blair A, McDougall V. Sensitivity of fecal hemoccult testing and flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening. *J Occup Med*. Aug 1986;28(8):709-713.
7. Bennett DH, Hardcastle JD, Moshakis V, Rubin R, Berry D, Vellacott K. A comparison of screening for colorectal cancer by flexible sigmoidoscopy and faecal occult blood testing (FOBT) with FOBT alone. *Gastroenterology*. 1996;110:A491.
8. Brevinge H, Lindholm E, Buntzen S, Kewenter J. Screening for colorectal neoplasia with faecal occult blood testing compared with flexible sigmoidoscopy directly in a 55-56 years' old population. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12(5):291-295.
9. Castiglione G, Grazzini G, Poli A, Bonardi R, Ciatto S. Hemoccult sensitivity estimate in a screening program for colorectal cancer in the Province of Florence. *Tumori*. Jun 30 1991;77(3):243-245.
10. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer*. Jul 1996;74(1):141-144.
11. Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE, Weiss DG. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med*. Jan 18 2005;142(2):81-85.
12. Foley DP, Dunne P, Dervan PJ, Callaghan TW, Crowe J, Lennon JR. Leftsided colonoscopy and haemoccult screening for colorectal neoplasia. *Eur J Gastroenterol* 1992;4:925-936.
13. Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. May 2000;95(5):1331-1338.
14. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*. Feb 2007;56(2):210-214.
15. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. Nov 30 1996;348(9040):1472-1477.

16. Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening: estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer*. Oct 9 1997;73(2):220-224.
17. Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther*. May 1 2006;23(9):1359-1364.
18. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2011(10):2415-2424.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/977/CN-00787977/frame.html>.
19. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. Aug 23 2001;345(8):555-560.
20. Mandel JS, Bond JH, Bradley M, et al. Sensitivity, specificity, and positive predictivity of the Hemoccult test in screening for colorectal cancers. The University of Minnesota's Colon Cancer Control Study. *Gastroenterology*. Sep 1989;97(3):597-600.
21. Michalek AM, Cummings KM, Gamble D. The use of a cancer registry in a mass screening program for colorectal cancer. *Cancer Detect Prev*. 1988;11(3-6):353-357.
22. Nakama H, Kamijo N. Accuracy of immunological fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med*. May 1994;23(3):309-313.
23. Niv Y, Lev-El M, Fraser G, Abuksis G, Tamir A. Protective effect of faecal occult blood test screening for colorectal cancer: worse prognosis for screening refusers. *Gut*. Jan 2002;50(1):33-37.
24. Parikh A, Ramamoorthy R, Kim KH, Holland BK, Houghton J. Fecal occult blood testing in a noncompliant inner city minority population: increased compliance and adherence to screening procedures without loss of test sensitivity using stool obtained at the time of in-office rectal examination. *Am J Gastroenterol*. Jun 2001;96(6):1908-1913.
25. Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. Sep 2010;105(9):2017-2025.
26. Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, Baroni M, Mink I, Rodriguez-Bigas M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program. *Surg Oncol*. Feb 1994;3(1):27-36.
27. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. Jan 1999;34(1):73-78.
28. Rennert G, Rennert HS, Miron E, Peterburg Y. Population colorectal cancer screening with fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Nov 2001;10(11):1165-1168.
29. Ribet A, Frexinos J, Escourrou J, Delpu J. Occult blood tests and colorectal tumours. *Lancet*. Feb 23 1980;1(8165):417.
30. Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg*. Mar 1994;81(3):448-451.
31. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. Jun 1993;104(6):1661-1668.
32. Sung JJ, Chan FK, Leung WK, et al. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology*. Mar 2003;124(3):608-614.

33. Winawer SJ, Schottenfeld D, Miller D, Sherlock P, Deschner E, Stearns M. Detection of early colon cancer and colonic polyps. In: Nieburgs HE, ed. Prevention and detection of cancer: Proceedings of the Third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer, New York, 1976. Vol 2. New York: Marcel Dekker; 1980:2103-2110.

Tests fécaux immunologiques

1. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* Jan 18 1996;334(3):155-159.
2. Allison JE, Levin T, Sakoda LC, Tucker J, Tekawa IS, Pauly M. The new fecal occult blood tests have poor application sensitivity for significant polyps in average risk subjects. *Gastroenterology.* 2002;122:A592-A593.
3. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* Oct 3 2007;99(19):1462-1470.
4. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, et al. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer.* Jul 1996;74(1):141-144.
5. Chen K, Jiao DA, Zheng S, et al. Diagnostic value of fecal occult blood testing for screening colorectal cancer. *China Natl J New Gastroenterol.* 1997;3:166-168.
6. Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen.* 2007;14(4):191-199.
7. Cheng TI, Wong JM, Hong CF, et al. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc.* Oct 2002;101(10):685-690.
8. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncol.* Feb 2006;7(2):127-131.
9. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NAG, Wilson JA, Carey FA, Steele RJC. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut.* October 2007;56(10):1415-1418.
10. Fraser CG, Mathew CM, McKay K, Carey FA, Steele RJC. Automated immunochemical quantitation of haemoglobin in faeces collected on cards for screening for colorectal cancer. *Gut.* September 2008;57(9):1256-1260.
11. Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, et al. A prospective multicenter evaluation of new fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* May 2000;95(5):1331-1338.
12. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut.* Feb 2007;56(2):210-214.
13. Itoh M, Takahashi K, Nishida H, Sakagami K, Okubo T. Estimation of the optimal cut off point in a new immunological faecal occult blood test in a corporate colorectal cancer screening programme. *J Med Screen.* 1996;3(2):66-71.
14. Kim YH, Kim JJ, Son HJ, Rhee PL, Koh KC, Paik SW. Immunochemical fecal occult blood test for detection of rectosigmoid cancer in asymptomatic adults. *Gastroenterology.* 1998;114:A625.
15. Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther.* May 1 2006;23(9):1359-1364.

16. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *International journal of cancer. Journal international du cancer.* 2011(10):2415-2424.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/977/CN-00787977/frame.html>.
17. Liu HH, Huang TW, Chen HL, Wang TH, Lin JT. Clinicopathologic significance of immunohistochemical fecal occult blood test in subjects receiving bidirectional endoscopy. *Hepatogastroenterology.* Sep-Oct 2003;50(53):1390-1392.
18. Lohsiriwat V, Thavichaigarn P, Awapittaya B. A multicenter prospective study of immunochemical fecal occult blood testing for colorectal cancer detection. *Journal of the Medical Association of Thailand.* November 2007;90(11):2291-2295.
19. Matsuse R, Uchida A, Miyachi N, Okuda J, Tomita S, Miyoshi H. Immunochemical detection of fecal occult blood by latex-agglutination reaction for hemoglobin and transferrin. *Latest Medical Science.* 1989;44:2636-2641.
20. Miyoshi H, Shimamoto C, Hirata I, Tsumoto S, Amatsu T, Oshiba S. [The clinical study of the new immunological detection test (stick EIA) for faecal occult blood: first report]. *Prog Med.* 1988;8:1510-1512.
21. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* Aug 2005;129(2):422-428.
22. Nakama H, Kamijo N. Accuracy of immunological fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med.* May 1994;23(3):309-313.
23. Nakama H, Kamijo N, Fujimori K, Fattah AS, Zhang B. Diagnostic accuracy of immunochemical faecal occult blood test for gastric cancer. *J Med Screen.* 1996;3(3):113-114.
24. Nakama H, Abdul Fattah AS, Zhang B, Kamijo N, Fujimori K, Miyata K. Detection rate of immunochemical fecal occult blood test for colorectal adenomatous polyps with severe dysplasia. *J Gastroenterol.* Aug 1997;32(4):492-495.
25. Nakama H, Fattah A, Zhang B, Uehara Y, Wang C. A comparative study of immunochemical fecal tests for detection of colorectal adenomatous polyps. *Hepatogastroenterology.* Mar-Apr 2000;47(32):386-389.
26. Nakama H, Zhang B, Fattah AA, Kamijo N, Zhang X. Characteristics of colorectal cancer that produce positive immunochemical occult blood test results on stool obtained by digital rectal examination. *Can J Gastroenterol.* Apr 2001;15(4):227-230.
27. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer.* Feb 2001;37(3):398-401.
28. Nakama H, Zhang B, Kamijo N. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test for colorectal flat adenomas. *Hepatogastroenterology.* Sep-Oct 2004;51(59):1333-1336.
29. Okamoto M, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M, Maeda Y, Yamaji H. Risk for colorectal cancer in patients with positive fecal occult blood test: analysis on 5648 asymptomatic patients performed total colonoscopy. *Gastroenterology* 1997;112:A632.
30. Park DI, Ryu S, Kim YH, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* Sep 2010;105(9):2017-2025.
31. Petrelli N, Michalek AM, Freedman A, Baroni M, Mink I, Rodriguez-Bigas M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program. *Surg Oncol.* Feb 1994;3(1):27-36.

32. Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg*. Mar 1994;81(3):448-451.
33. Rozen P, Comaneshter D, Levi Z, et al. Cumulative evaluation of a quantitative immunochemical fecal occult blood test to determine its optimal clinical use. *Cancer*. 1 2010;116(9):2115-2125.
34. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology*. Jun 1993;104(6):1661-1668.
35. Tada M, Hosokawa N, Shimizu S. Evaluation of a new fecal occult blood test. *J Kyoto Prefectural University of Medicine*. 1986;95:1331-1337.
36. Tada M. [New immunological fecal occult blood test applying latex inhibition method]. *Medical Science and Pharmaceuticals*. 1988;20:1271-1277.
37. Wong WM, Lam SK, Cheung KL, et al. Evaluation of an automated immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia detection in a Chinese population. *Cancer*. May 15 2003;97(10):2420-2424.
38. Zhou PH, Zhang WZ. [Experimental study on reverse passive hemagglutination for the detection of human fecal occult blood]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Dec 1987;67(12):671-672.
39. Zhu WX, Lin JJ. Reverse passive hemagglutination for detection of fecal occult blood. A comparison with Japanese Immudia-Hem SP Kit. *Chin Med J (Engl)*. Jul 1988;101(7):519-522.

Test fécaux de l'altération de l'ADN

1. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology*. Nov 2000;119(5):1219-1227.
2. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Annals of Internal Medicine*. 7 2008;149(7):441-450.
3. Calistri D, Rengucci C, Bocchini R, Saragoni L, Zoli W, Amadori D. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Sep 2003;1(5):377-383.
4. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med*. Dec 23 2004;351(26):2704-2714.
5. Itzkowitz SH, Jandorf L, Brand R, et al. Improved fecal DNA test for colorectal cancer screening. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007(1):111-117.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/254/CN-00577254/frame.html>.
6. Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, et al. A simplified, noninvasive Stool DNA test for colorectal cancer detection. *American Journal of Gastroenterology*. November 2008;103(11):2862-2870.
7. Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clinical Colorectal Cancer*. May 2003;3(1):47-53.
8. Whitney D, Skoletsky J, Moore K, et al. Enhanced retrieval of DNA from human fecal samples results in improved performance of colorectal cancer screening test. *J Mol Diagn*. Nov 2004;6(4):386-395.

Test sanguin de l'altération de l'ADN

1. Cassinotti E, Melson J, Liggett T, et al. DNA methylation patterns in blood of patients with colorectal cancer and adenomatous colorectal polyps. [Article in Press] *International Journal of Cancer*. 2011;7(Article in Press):6.
2. DeVos T, Tetzner R, Model F, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clinical Chemistry*. 1 2009;55(7):1337-1346.
3. Warren JD, Xiong W, Bunker AM, et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Medicine*. 2011;9(133):Article in Press/In process.

Vidéo coloscopie

1. Fisichella VA, Jaderling F, Horvath S, Stotzer PO, Kilander A, Hellstrom M. Primary three-dimensional analysis with perspective-filet view versus primary two-dimensional analysis: evaluation of lesion detection by inexperienced readers at computed tomographic colonography in symptomatic patients. *Acta Radiol*. Apr 2009;50(3):244-255.
2. Iannaccone R, Catalano C, Mangiapane F, et al. Colorectal polyps: detection with low-dose multi-detector row helical CT colonography versus two sequential colonoscopies. *Radiology*. Dec 2005;237(3):927-937.
3. Kim YS, Kim N, Kim SH, et al. The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-row multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in an asymptomatic population in Korea. *J Clin Gastroenterol*. Aug 2008;42(7):791-798.
4. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet*. Jan 22-28 2005;365(9456):305-311.

Sigmoïdoscopie

1. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. Aug 23 2001;345(8):555-560.
2. Sung JJ, Chan FK, Leung WK, et al. Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology*. Mar 2003;124(3):608-614.

Coloscopie virtuelle

1. Chaparro Sanchez M, del Campo Val L, Mate Jimenez J, et al. Computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterol Hepatol*. Aug-Sep 2007;30(7):375-380.
2. Duff SE, Murray D, Rate AJ, Richards DM, Kumar NAM. Computed tomographic colonography (CTC) performance: one-year clinical follow-up. *Clinical Radiology*. November 2006;61(11):932-936.
3. Fisichella VA, Jaderling F, Horvath S, Stotzer PO, Kilander A, Hellstrom M. Primary three-dimensional analysis with perspective-filet view versus primary two-dimensional analysis: evaluation of

- lesion detection by inexperienced readers at computed tomographic colonography in symptomatic patients. *Acta Radiol.* Apr 2009;50(3):244-255.
4. Florie J, van Gelder RE, Schutter MP, et al. Feasibility study of computed tomography colonography using limited bowel preparation at normal and low-dose levels study. *Eur Radiol.* Dec 2007;17(12):3112-3122.
 5. Graser A, Stieber P, Nagel D, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* Feb 2009;58(2):241-248.
 6. Heresbach D, Djabbari M, Riou F, et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. *Gut.* May 2011;60(5):658-665.
 7. Iannaccone R, Catalano C, Mangiapane F, et al. Colorectal polyps: detection with low-dose multi-detector row helical CT colonography versus two sequential colonoscopies. *Radiology.* Dec 2005;237(3):927-937.
 8. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, et al. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 1 2003;125(2):311-319.
 9. Johnson CD, Fletcher JG, MacCarty RL, et al. Effect of slice thickness and primary 2D versus 3D virtual dissection on colorectal lesion detection at CT colonography in 452 asymptomatic adults. *AJR Am J Roentgenol.* Sep 2007;189(3):672-680.
 10. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *New England Journal of Medicine.* 18 2008;359(12):1207-1217.
 11. Kim YS, Kim N, Kim SH, et al. The efficacy of intravenous contrast-enhanced 16-row multidetector CT colonography for detecting patients with colorectal polyps in an asymptomatic population in Korea. *J Clin Gastroenterol.* Aug 2008;42(7):791-798.
 12. Kwan WH, Chau WK, Yeung WH, et al. Computed tomography colonoscopy with faecal tagging in the detection of colorectal tumours: Report of local experience. *Journal of the Hong Kong College of Radiologists.* 2004 2004;7(4):199-205.
 13. Liedenbaum MH, van Rijn AF, de Vries AH, et al. Using CT colonography as a triage technique after a positive faecal occult blood test in colorectal cancer screening. *Gut.* Sep 2009;58(9):1242-1249.
 14. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL, et al. Significance of missed polyps at CT colonography. *AJR Am J Roentgenol.* Jul 2004;183(1):127-134.
 15. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med.* Dec 4 2003;349(23):2191-2200.
 16. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* Jan 22-28 2005;365(9456):305-311.
 17. Taylor SA, Halligan S, Saunders BP, et al. Use of multidetector-row CT colonography for detection of colorectal neoplasia in patients referred via the Department of Health "2-week-wait" initiative. *Clinical Radiology.* November 2003;58(11):855-861.
 18. Taylor SA, Slater A, Burling DN, et al. CT colonography: optimisation, diagnostic performance and patient acceptability of reduced-laxative regimens using barium-based faecal tagging. *Eur Radiol.* Jan 2008;18(1):32-42.

Capsule colique

1. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: Results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*. October 2006;38(10):963-970.
2. Gay G, Delvaux M, Frederic M, Fassler I. Could the colonic capsule pillcam colon be clinically useful for selecting patients who deserve a complete colonoscopy?: Results of clinical comparison with colonoscopy in the perspective of colorectal cancer screening. *American Journal of Gastroenterology*. May 2010;105(5):1076-1086.
3. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, et al. Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. November 2010;32(9):1145-1153.

Annexe C : Références des articles exclus après lecture complète en fonction du motif d'exclusion

Article ou données indisponibles

1. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *Journal of the American Medical Association*. 2003(1):41-48.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/933/CN-00474933/frame.html>.
2. Tao S, Haug U, Kuhn K, Brenner H. Comparison and combination of blood-based inflammatory markers with faecal occult blood tests for non-invasive colorectal cancer screening. *British Journal of Cancer*. 10 2012;106(8):1424-1430.
3. Zauber AG, O'Brien MJ, Winawer SJ. On finding flat adenomas: is the search worth the gain? *Gastroenterology*. Mar 2002;122(3):839-840.

Données insuffisantes

1. Atkin WS, Cook CF, Cuzick J, et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002(9314):1291-1300. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/661/CN-00379661/frame.html>.
2. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010(9726):1624-1633. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/032/CN-00752032/frame.html>.
3. Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, et al. Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer*. Jun 4 2007;96(11):1750-1754.
4. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004(7):1674-1680.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/938/CN-00559938/frame.html>.
5. Fenocchi E, Martinez L, Tolve J, et al. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev*. Oct 2006;15(5):384-390.
6. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. The Norwegian Colorectal Cancer Prevention (NORCCAP) screening study: baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50-64 years. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2003(6):635-642.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/713/CN-00438713/frame.html>.
7. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *British Journal of Cancer*. 2009(7):1103-1110.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/625/CN-00683625/frame.html>.
8. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible

- sigmoidoscopy. *Gut*. 2010(1):62-68.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/346/CN-00734346/frame.html>.
9. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, et al. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Australian & New Zealand Journal of Public Health*. 2005(4):358-364. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/376/CN-00575376/frame.html>.
 10. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*. 2002(1):29-32. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/741/CN-00376741/frame.html>.
 11. Jouve JL, Remontet L, Dancourt V, et al. Estimation of screening test (Hemoccult) sensitivity in colorectal cancer mass screening. *Br J Cancer*. Jun 1 2001;84(11):1477-1481.
 12. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. Nov 30 1996;348(9040):1467-1471.
 13. Lai C, Sammour T, Roadley G, Wilton G, Hill AG. CT colonography in a rural New Zealand hospital. *New Zealand Medical Journal*. 8 2009;122(1294):67-73.
 14. Lam TYT, Luk A, Hirai HW, et al. Comparison immunochemical fecal occult blood tests for the detection of colorectal cancer: A prospective case-control study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. October 2011;26 SUPPL. 5(Full record):119.
 15. Loktionov A, Bandaletova T, Llewelyn AH, et al. Colorectal cancer detection by measuring DNA from exfoliated colonocytes obtained by direct contact with rectal mucosa. *International Journal of Oncology*. 2009 2009;34(2):301-311.
 16. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. May 13 1993;328(19):1365-1371.
 17. 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*. Jun 1999;28(3):386-390.
 18. Munikrishnan V, Gillams AR, Lees WR, Vaizey CJ, Boulos PB. Prospective study comparing multislice CT colonography with colonoscopy in the detection of colorectal cancer and polyps. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1 2003;46(10):1384-1390.
 19. Paimela H, Malila N, Palva T, Hakulinen T, Vertio H, Järvinen H. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *The British journal of surgery*. 2010(10):1567-1571. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/648/CN-00761648/frame.html>.
 20. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *The New England journal of medicine*. 2012(8):697-706. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/976/CN-00813976/frame.html>.
 21. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005(5):347-357. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/794/CN-00505794/frame.html>.
 22. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008(1):82-90. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/658/CN-00639658/frame.html>.
 23. Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *Journal of the*

National Cancer Institute. 2005(13):989-997.

<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/405/CN-00514405/frame.html>.

24. Yang H, Ge Z, Dai J, Li X, Gao Y. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population. *Digestive Diseases and Sciences*. January 2011;56(1):203-207.

Marques de matériel non retenus

1. Bhattacharya I SE. Screening colonoscopy is an effective as colonoscopy for a positive fecal occult blood test (FOBT) for the detection of colorectal neoplasia in average risk asymptomatic patients 60-75 years old. *Gastroenterology*. 1997;112 ((4 Suppl)):A538.
2. Brenner H, Haug U, Hundt S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *American Journal of Gastroenterology*. November 2010;105(11):2457-2464.
3. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, Bretthauer M, Gondal G, Vatn MH. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occult blood (FlexSure OBT). *Gut*. 2004(9):1329-1333. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/709/CN-00490709/frame.html>.
4. Kalimutho M, Del Vecchio Blanco G, Cretella M, et al. A simplified, non-invasive fecal-based DNA integrity assay and iFOBT for colorectal cancer detection. *International Journal of Colorectal Disease*. May 2011;26(5):583-592.
5. Malila N, Oivanen T, Malminiemi O, Hakama M. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *BMJ*. 2008;337:a2261.
6. Miyoshi H, Ohshiba S, Asada S, Hirata I, Uchida K. Immunological determination of fecal hemoglobin and transferrin levels: a comparison with other fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol*. Jan 1992;87(1):67-73.
7. Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, et al. Colonoscopic evaluation of immunochemical fecal occult blood test for detection of colorectal neoplasia. *Hepatogastroenterology*. Jan-Feb 1999;46(25):228-231.
8. Nakama H, Fattah AS, Zhang B, Kamijo N. Digital rectal examination sampling of stool is less predictive of significant colorectal pathology than stool passed spontaneously. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Nov 2000;12(11):1235-1238.
9. Nakama H, Zhang B, Abdul Fattah AS, Kamijo N, Fukazawa K. Relationships between a sign of rectal bleeding and the results of an immunochemical occult blood test, and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*. Oct 2000;9(5):325-328.
10. Nakazato M, Yamano HO, Matsushita HO, et al. Immunologic fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *Japan Medical Association Journal*. May 2006;49(5 6):203-207.
11. Shastri YM, Loitsch S, Hoepffner N, et al. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: Prospective multicenter study. *American Journal of Gastroenterology*. June 2008;103(6):1496-1504.
12. St John DJ, Young GP, McHutchison JG, Deacon MC, Alexeyeff MA. Comparison of the specificity and sensitivity of Hemoccult and HemoQuant in screening for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. Sep 1 1992;117(5):376-382.
13. Young GP, St John DJ, Cole SR, et al. Prescreening evaluation of a brush-based faecal immunochemical test for haemoglobin. *J Med Screen*. 2003;10(3):123-128.

Patients à haut risque

1. Badiani S, Hernandez ST, Karandikar S, Roy-Choudhury S. CT Colonography to exclude colorectal cancer in symptomatic patients. *European Radiology*. October 2011;21(10):2029-2038.
2. Hoppe H, Netzer P, Spreng A, Quattropani C, Mattich J, Dinkel HP. Prospective comparison of contrast enhanced CT colonography and conventional colonoscopy for detection of colorectal neoplasms in a single institutional study using second-look colonoscopy with discrepant results. *Am J Gastroenterol*. Oct 2004;99(10):1924-1935.
3. Neri E, Turini F, Cerri F, et al. Comparison of CT colonography vs. conventional colonoscopy in mapping the segmental location of colon cancer before surgery. *Abdominal Imaging*. October 2010;35(5):589-595.

Patients jeunes

1. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009 2009;41(12):1026-1031.
2. Kato J, Morikawa T, Kuriyama M, et al. Combination of Sigmoidoscopy and a Fecal Immunochemical Test to Detect Proximal Colon Neoplasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. December 2009;7(12):1341-1346.
3. Ozel B, Pickhardt PJ, Kim DH, Schumacher C, Bhargava N, Winter TC. Accuracy of routine nontargeted CT without colonography technique for the detection of large colorectal polyps and cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. June 2010;53(6):911-918.
4. van Gelder RE, Florie J, Nio CY, et al. A comparison of primary two- and three-dimensional methods to review CT colonography. *European Radiology*. May 2007;17(5):1181-1192.

Autres motifs

1. Fludger S, Turner AM, Harvey RF, Haslam N. Controlled prospective study of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Bury, black pudding capital of the world. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2002(7378):1444-1445.
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/335/CN-00412335/frame.html>.
2. Herrerias-Gutierrez JM, Arguelles-Arias F, Caunedo-Alvarez A, et al. PillCam((copyright)) colon capsule for the study of colonic pathology in clinical practice. Study of agreement with colonoscopy. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. feb. 2011;103(2):69-75.
3. Vogt C, Cohnen M, Beck A, et al. Detection of colorectal polyps by multislice CT colonography with ultra-low-dose technique: Comparison with high-resolution videocolonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. August 2004;60(2):201-209.

Annexe D : Résumés standardisés des données extraites des études incluses dans la méta-analyse

Tableau 22 : Tests gFOBT

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Hemoccult, non réhydraté à 1 Prélèvement										
Parikh 2001	gFOBT	Hemoccult - NR - 1Prl	NA	All CRN	27	20	39	264	0.41 [0.29, 0.54]	0.93 [0.89, 0.96]
Hemoccult, non réhydraté à 3 Prélèvements										
Allison 1990	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	All adenomas	43	146	205	13071	0.17 [0.13, 0.23]	0.99 [0.99, 0.99]
Bang 1986	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	All adenomas	11	24	209	1217	0.05 [0.03, 0.09]	0.98 [0.97, 0.99]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	All adenomas	10	18	64	341	0.14 [0.07, 0.23]	0.95 [0.92, 0.97]
Rasmussen 1999	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	All adenomas	16	31	235	1844	0.06 [0.04, 0.10]	0.98 [0.98, 0.99]
Sung 2003	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	All adenomas	28	72	120	284	0.19 [0.13, 0.26]	0.80 [0.75, 0.84]
Guittet 2007	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	Ad <1 cm	30	161	94	10146	0.24 [0.17, 0.33]	0.98 [0.98, 0.99]
Hardcastle 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	Ad <1 cm	38	799	76	39301	0.33 [0.25, 0.43]	0.98 [0.98, 0.98]
Ahlquist 2008	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	Adv Ad	11	70	134	2282	0.08 [0.04, 0.13]	0.97 [0.96, 0.98]
Allison 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	Adv Ad	33	165	74	7793	0.31 [0.22, 0.41]	0.98 [0.98, 0.98]
Bang 1986	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	Adv Ad	8	27	45	1381	0.15 [0.07, 0.28]	0.98 [0.97, 0.99]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Bennett 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	40	3	149	2692	0.21 [0.16, 0.28]	1.00 [1.00, 1.00]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	5	23	10	395	0.33 [0.12, 0.62]	0.94 [0.92, 0.96]
Guittet 2007	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	39	152	110	10130	0.26 [0.19, 0.34]	0.99 [0.98, 0.99]
Hardcastle 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	273	564	94	39283	0.74 [0.70, 0.79]	0.99 [0.98, 0.99]
Park 2010	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	8	53	51	648	0.14 [0.06, 0.25]	0.92 [0.90, 0.94]
Rasmussen 1999	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv Ad	12	35	60	2019	0.17 [0.09, 0.27]	0.98 [0.98, 0.99]
Ahlquist 2008	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv CRN	17	64	140	2276	0.11 [0.06, 0.17]	0.97 [0.97, 0.98]
Allison 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv CRN	46	152	96	7771	0.32 [0.25, 0.41]	0.98 [0.98, 0.98]
Guittet 2007	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv CRN	53	138	117	10123	0.31 [0.24, 0.39]	0.99 [0.98, 0.99]
Hardcastle 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv CRN	356	481	343	39034	0.51 [0.47, 0.55]	0.99 [0.99, 0.99]
Park 2010	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	Adv CRN	12	49	60	639	0.17 [0.09, 0.27]	0.93 [0.91, 0.95]
Allison 1990	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	64	125	269	13007	0.19 [0.15, 0.24]	0.99 [0.99, 0.99]
Bang 1986	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	14	24	218	1217	0.06 [0.03, 0.10]	0.98 [0.97, 0.99]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	11	18	66	341	0.14 [0.07, 0.24]	0.95 [0.92, 0.97]
Parikh 2001	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	30	17	36	267	0.45 [0.33, 0.58]	0.94 [0.91, 0.96]
Rasmussen 1999	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	23	31	40	1844	0.37 [0.25, 0.50]	0.98 [0.98, 0.99]
Ribet 1980	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	5	22	30	173	0.14 [0.05, 0.30]	0.89 [0.83, 0.93]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Sung 2003	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	All CRN	29	72	123	281	0.19 [0.13, 0.26]	0.80 [0.75, 0.84]
Ahlquist 2008	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	6	75	6	2410	0.50 [0.21, 0.79]	0.97 [0.96, 0.98]
Allison 1990	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	21	168	64	13212	0.25 [0.16, 0.35]	0.99 [0.99, 0.99]
Allison 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	13	185	22	7845	0.37 [0.21, 0.55]	0.98 [0.97, 0.98]
Bang 1986	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	3	35	9	1426	0.25 [0.05, 0.57]	0.98 [0.97, 0.98]
Bennett 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	11	43	14	2841	0.44 [0.24, 0.65]	0.99 [0.98, 0.99]
Castiglione 1991	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	25	328	17	14622	0.60 [0.43, 0.74]	0.98 [0.98, 0.98]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	1	28	2	405	0.33 [0.01, 0.91]	0.94 [0.91, 0.96]
Guittet 2007	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	14	177	7	10233	0.67 [0.43, 0.85]	0.98 [0.98, 0.99]
Hardcastle 1996	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	83	754	249	39128	0.25 [0.20, 0.30]	0.98 [0.98, 0.98]
Michalek 1988	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	16	248	2	11231	0.89 [0.65, 0.99]	0.98 [0.98, 0.98]
Niv 2002	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	13	89	21	2145	0.38 [0.22, 0.56]	0.96 [0.95, 0.97]
Park 2010	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	4	57	9	690	0.31 [0.09, 0.61]	0.92 [0.90, 0.94]
Petrelli 1994	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	13	228	7	8685	0.65 [0.41, 0.85]	0.97 [0.97, 0.98]
Rasmussen 1999	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	7	47	5	2079	0.58 [0.28, 0.85]	0.98 [0.97, 0.98]
Robinson 1994	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	1	16	8	1464	0.11 [0.00, 0.48]	0.99 [0.98, 0.99]
Sung 2003	gFOBT	Hemoccult - NR - 3PrI	NA	CRC	1	100	3	401	0.25 [0.01, 0.81]	0.80 [0.76, 0.83]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Winawer 1980	gFOBT	Hemoccult - NR - 3Prl	NA	CRC	12	43	0	5394	1.00 [0.74, 1.00]	0.99 [0.99, 0.99]
Launoy 1997	gFOBT	Hemoccult - NR - NS	NA	CRC	131	1855	95	67729	0.58 [0.51, 0.64]	0.97 [0.97, 0.97]
Hemoccult, non spécifié										
St John 1993	gFOBT	Hemoccult - NS - 3Prl	NA	Ad <1 cm	6	115	30	87	0.17 [0.06, 0.33]	0.43 [0.36, 0.50]
St John 1993	gFOBT	Hemoccult - NS - 3Prl	NA	Adv Ad	19	102	26	91	0.42 [0.28, 0.58]	0.47 [0.40, 0.54]
St John 1993	gFOBT	Hemoccult - NS - 3Prl	NA	Adv CRN	114	7	38	79	0.75 [0.67, 0.82]	0.92 [0.84, 0.97]
St John 1993	gFOBT	Hemoccult - NS - 3Prl	NA	CRC	95	26	12	105	0.89 [0.81, 0.94]	0.80 [0.72, 0.87]
Hemoccult, réhydraté à 1 Prélèvement										
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 1Prl	NA	All adenomas	38	46	947	1634	0.04 [0.03, 0.05]	0.97 [0.96, 0.98]
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 1Prl	NA	All CRN	43	41	966	1615	0.04 [0.03, 0.06]	0.98 [0.97, 0.98]
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 1Prl	NA	CRC	2	82	19	2562	0.10 [0.01, 0.30]	0.97 [0.96, 0.98]
Hemoccult, réhydraté à 3 Prélèvements										
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	All adenomas	105	110	883	1567	0.11 [0.09, 0.13]	0.93 [0.92, 0.95]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	All adenomas	11	33	77	318	0.13 [0.06, 0.21]	0.91 [0.87, 0.93]
Lieberman 2001	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Ad <1 cm	55	184	733	1913	0.07 [0.05, 0.09]	0.91 [0.90, 0.92]
Castiglione 1996	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv Ad	35	319	27	4784	0.56 [0.43, 0.69]	0.94 [0.93, 0.94]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv Ad	6	38	16	379	0.27 [0.11, 0.50]	0.91 [0.88, 0.93]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Greenberg 2000	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv Ad	8	42	31	473	0.21 [0.09, 0.36]	0.92 [0.89, 0.94]
Lieberman 2001	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv Ad	61	178	221	2425	0.22 [0.17, 0.27]	0.93 [0.92, 0.94]
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	All CRN	114	101	895	1555	0.11 [0.09, 0.13]	0.94 [0.93, 0.95]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	All CRN	13	33	80	318	0.14 [0.08, 0.23]	0.91 [0.87, 0.93]
Brevinge 1997	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv CRN	6	35	17	767	0.26 [0.10, 0.48]	0.96 [0.94, 0.97]
Castiglione 1996	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv CRN	48	306	33	4778	0.59 [0.48, 0.70]	0.94 [0.93, 0.95]
Greenberg 2000	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv CRN	22	28	33	471	0.40 [0.27, 0.54]	0.94 [0.92, 0.96]
Lieberman 2001	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	Adv CRN	73	166	233	2413	0.24 [0.19, 0.29]	0.94 [0.93, 0.94]
Castiglione 1996	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	13	341	6	4805	0.68 [0.43, 0.87]	0.93 [0.93, 0.94]
Collins 2005	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	9	206	12	2438	0.43 [0.22, 0.66]	0.92 [0.91, 0.93]
Foley 1992	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	2	44	2	396	0.50 [0.07, 0.93]	0.90 [0.87, 0.93]
Greenberg 2000	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	14	36	2	502	0.88 [0.62, 0.98]	0.93 [0.91, 0.95]
Lieberman 2001	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	12	227	12	2634	0.50 [0.29, 0.71]	0.92 [0.91, 0.93]
Mandel 1989	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	183	7047	22	89953	0.89 [0.84, 0.93]	0.93 [0.93, 0.93]
Nakama 1994	gFOBT	Hemoccult - R - 3Prl	NA	CRC	106	14	94	86	0.53 [0.46, 0.60]	0.86 [0.78, 0.92]
Hemoccult Sensa										
St John 1993	gFOBT	HO Sensa	NA	Ad <1 cm	9	128	27	74	0.25 [0.12, 0.42]	0.37 [0.30, 0.44]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Ahlquist 2008	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	24	126	121	2226	0.17 [0.11, 0.24]	0.95 [0.94, 0.96]
Allison 1996	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	72	1001	33	6798	0.69 [0.59, 0.77]	0.87 [0.86, 0.88]
Allison 2007	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	52	532	74	5141	0.41 [0.33, 0.50]	0.91 [0.90, 0.91]
Greenberg 2000	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	14	48	25	467	0.36 [0.21, 0.53]	0.91 [0.88, 0.93]
Levi 2006	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	8	42	4	97	0.67 [0.35, 0.90]	0.70 [0.61, 0.77]
St John 1993	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv Ad	27	110	18	83	0.60 [0.44, 0.74]	0.43 [0.36, 0.50]
Ahlquist 2008	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	33	117	124	2223	0.21 [0.15, 0.28]	0.95 [0.94, 0.96]
Allison 1996	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	99	974	40	6791	0.71 [0.63, 0.79]	0.87 [0.87, 0.88]
Allison 2007	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	59	525	78	5137	0.43 [0.35, 0.52]	0.91 [0.90, 0.91]
Greenberg 2000	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	27	35	28	464	0.49 [0.35, 0.63]	0.93 [0.90, 0.95]
Levi 2006	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	12	38	4	97	0.75 [0.48, 0.93]	0.72 [0.63, 0.79]
St John 1993	gFOBT	HO Sensa	NA	Adv CRN	127	10	25	76	0.84 [0.77, 0.89]	0.88 [0.80, 0.94]
Ahlquist 2008	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	9	141	3	2344	0.75 [0.43, 0.95]	0.94 [0.93, 0.95]
Allison 1996	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	27	1046	7	6824	0.79 [0.62, 0.91]	0.87 [0.86, 0.87]
Allison 2007	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	9	575	5	5210	0.64 [0.35, 0.87]	0.90 [0.89, 0.91]
Greenberg 2000	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	13	49	3	489	0.81 [0.54, 0.96]	0.91 [0.88, 0.93]
Levi 2006	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	4	46	0	101	1.00 [0.40, 1.00]	0.69 [0.61, 0.76]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Levi 2011	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	8	80	5	2173	0.62 [0.32, 0.86]	0.96 [0.96, 0.97]
Petrelli 1994	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	16	428	4	8485	0.80 [0.56, 0.94]	0.95 [0.95, 0.96]
Rennert 2001	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	48	987	29	21129	0.62 [0.51, 0.73]	0.96 [0.95, 0.96]
St John 1993	gFOBT	HO Sensa	NA	CRC	100	37	7	94	0.93 [0.87, 0.97]	0.72 [0.63, 0.79]

CRC : Cancer Colorectal ; CRN : Néoplasie Colorectale ; Adv CRN : Néoplasie Colorectale avancée ; Adv Ad : Adénome avancé ; Ad : Adénome

Tableau 23 : Tests iFOBT

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
FOB Gold										
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	25 ng/ml	Ad < 1cm	27	122	36	190	0.43 [0.30, 0.56]	0.61 [0.55, 0.66]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	25 ng/ml	Adv Ad	21	128	14	212	0.60 [0.42, 0.76]	0.62 [0.57, 0.68]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	25 ng/ml	CRC	25	124	2	224	0.93 [0.76, 0.99]	0.64 [0.59, 0.69]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	25 ng/ml	Adv CRN	46	103	16	210	0.74 [0.62, 0.84]	0.67 [0.62, 0.72]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	50 ng/ml	Ad < 1cm	16	84	47	228	0.25 [0.15, 0.38]	0.73 [0.68, 0.78]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	50 ng/ml	Adv Ad	18	82	17	258	0.51 [0.34, 0.69]	0.76 [0.71, 0.80]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	50 ng/ml	CRC	19	81	8	267	0.70 [0.50, 0.86]	0.77 [0.72, 0.81]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	50 ng/ml	Adv CRN	37	63	25	250	0.60 [0.46, 0.72]	0.80 [0.75, 0.84]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	75 ng/ml	Ad < 1cm	14	69	49	243	0.22 [0.13, 0.34]	0.78 [0.73, 0.82]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	75 ng/ml	Adv Ad	17	66	18	274	0.49 [0.31, 0.66]	0.81 [0.76, 0.85]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	75 ng/ml	CRC	16	67	11	281	0.59 [0.39, 0.78]	0.81 [0.76, 0.85]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	75 ng/ml	Adv CRN	33	50	29	263	0.53 [0.40, 0.66]	0.84 [0.79, 0.88]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	100 ng/ml	Ad < 1cm	12	57	51	255	0.19 [0.10, 0.31]	0.82 [0.77, 0.86]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	100 ng/ml	Adv Ad	14	55	21	285	0.40 [0.24, 0.58]	0.84 [0.79, 0.88]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	100 ng/ml	CRC	15	54	12	294	0.56 [0.35, 0.75]	0.84 [0.80, 0.88]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	100 ng/ml	Adv CRN	29	40	33	273	0.47 [0.34, 0.60]	0.87 [0.83, 0.91]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	800 ng/ml	Ad < 1cm	5	24	58	288	0.08 [0.03, 0.18]	0.92 [0.89, 0.95]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	800 ng/ml	Adv Ad	5	24	30	316	0.14 [0.05, 0.30]	0.93 [0.90, 0.95]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	800 ng/ml	CRC	6	23	21	325	0.22 [0.09, 0.42]	0.93 [0.90, 0.96]
Fraser 2008	iFOBT	FOB Gold	800 ng/ml	Adv CRN	11	18	51	295	0.18 [0.09, 0.30]	0.94 [0.91, 0.97]
Hemeselect										
St John 1993	iFOBT	Hemeselect	NA	Ad <1 cm	13	138	23	64	0.36 [0.21, 0.54]	0.32 [0.25, 0.39]
Allison 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv Ad	68	372	34	7019	0.67 [0.57, 0.76]	0.95 [0.94, 0.95]
Castiglione 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv Ad	33	148	29	4955	0.53 [0.40, 0.66]	0.97 [0.97, 0.98]
Greenberg 2000	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv Ad	14	62	25	453	0.36 [0.21, 0.53]	0.88 [0.85, 0.91]
St John 1993	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv Ad	34	117	11	76	0.76 [0.60, 0.87]	0.39 [0.32, 0.47]
Allison 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv CRN	90	350	44	7009	0.67 [0.59, 0.75]	0.95 [0.95, 0.96]
Castiglione 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv CRN	48	133	33	4951	0.59 [0.48, 0.70]	0.97 [0.97, 0.98]
Greenberg 2000	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv CRN	27	49	28	450	0.49 [0.35, 0.63]	0.90 [0.87, 0.93]
St John 1993	iFOBT	Hemeselect	NA	Adv CRN	138	13	14	73	0.91 [0.85, 0.95]	0.85 [0.76, 0.92]
Allison 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	22	418	10	7043	0.69 [0.50, 0.84]	0.94 [0.94, 0.95]
Castiglione 1996	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	15	166	4	4980	0.79 [0.54, 0.94]	0.97 [0.96, 0.97]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Greenberg 2000	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	13	63	3	475	0.81 [0.54, 0.96]	0.88 [0.85, 0.91]
Petrelli 1994	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	17	216	3	8697	0.85 [0.62, 0.97]	0.98 [0.97, 0.98]
Robinson 1994	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	9	136	0	1344	1.00 [0.66, 1.00]	0.91 [0.89, 0.92]
St John 1993	iFOBT	Hemeselect	NA	CRC	104	47	3	84	0.97 [0.92, 0.99]	0.64 [0.55, 0.72]
Immudia Hem/Sp										
Nakama 2000	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	Adv Ad	119	8	131	242	0.48 [0.41, 0.54]	0.97 [0.94, 0.99]
Nakama 2001	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	Adv Ad	41	677	29	9141	0.59 [0.46, 0.70]	0.93 [0.93, 0.94]
Matsuse 1989	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRN	23	8	19	28	0.55 [0.39, 0.70]	0.78 [0.61, 0.90]
Miyoshi 1988	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRN	19	7	25	28	0.43 [0.28, 0.59]	0.80 [0.63, 0.92]
Nakama 2001	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRN	240	546	143	9023	0.63 [0.58, 0.68]	0.94 [0.94, 0.95]
St John 1993	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRN	151	0	37	50	0.80 [0.74, 0.86]	1.00 [0.93, 1.00]
Zhou 1987	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRN	17	0	2	50	0.89 [0.67, 0.99]	1.00 [0.93, 1.00]
Zhu 1988	iFOBT	Immudia-Hem SP	NA	CRN	62	0	1	39	0.98 [0.91, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]
Chen 1997	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRC	18	2628	25	59940	0.42 [0.27, 0.58]	0.96 [0.96, 0.96]
Nakama 2001	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRC	38	747	25	9141	0.60 [0.47, 0.72]	0.92 [0.92, 0.93]
Okamoto 1997	iFOBT	Immudia Hem/Sp	NA	CRC	21	338	16	5273	0.57 [0.39, 0.73]	0.94 [0.93, 0.95]
Magstream										

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	Ad <1 cm	103	427	21	9880	0.83 [0.75, 0.89]	0.96 [0.95, 0.96]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	Adv Ad	139	391	10	9891	0.93 [0.88, 0.97]	0.96 [0.96, 0.97]
Morikawa 2005	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	Adv Ad	145	1086	503	20071	0.22 [0.19, 0.26]	0.95 [0.95, 0.95]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	Adv CRN	160	370	10	9891	0.94 [0.89, 0.97]	0.96 [0.96, 0.97]
Morikawa 2005	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	Adv CRN	197	1034	530	20044	0.27 [0.24, 0.30]	0.95 [0.95, 0.95]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	CRC	21	509	0	9901	1.00 [0.84, 1.00]	0.95 [0.95, 0.96]
Morikawa 2005	iFOBT	Magstream	20 ng/ml	CRC	52	1179	27	20547	0.66 [0.54, 0.76]	0.95 [0.94, 0.95]
Wong2003	iFOBT	Magstream	50 (SU)	All Adenomas	8	6	55	166	0.13 [0.06, 0.23]	0.97 [0.93, 0.99]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	50 ng/ml	Ad <1 cm	36	210	88	10097	0.29 [0.21, 0.38]	0.98 [0.98, 0.98]
Wong2003	iFOBT	Magstream	50 (SU)	Adv Ad	4	10	15	206	0.21 [0.06, 0.46]	0.95 [0.92, 0.98]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	50 ng/ml	Adv Ad	91	155	58	10127	0.61 [0.53, 0.69]	0.98 [0.98, 0.99]
Wong2003	iFOBT	Magstream	50 (SU)	Adv CRN	8	6	18	203	0.31 [0.14, 0.52]	0.97 [0.94, 0.99]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	50 ng/ml	Adv CRN	110	136	60	10125	0.65 [0.57, 0.72]	0.99 [0.98, 0.99]
Wong2003	iFOBT	Magstream	50 (SU)	CRC	4	10	3	218	0.57 [0.18, 0.90]	0.96 [0.92, 0.98]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	50 ng/ml	CRC	19	227	2	10183	0.90 [0.70, 0.99]	0.98 [0.98, 0.98]
Wong2003	iFOBT	Magstream	60 (SU)	All Adenomas	13	21	50	151	0.21 [0.11, 0.33]	0.88 [0.82, 0.92]
Wong2003	iFOBT	Magstream	60 (SU)	Adv Ad	6	28	13	188	0.32 [0.13, 0.57]	0.87 [0.82, 0.91]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Wong2003	iFOBT	Magstream	60 (SU)	Adv CRN	13	21	13	188	0.50 [0.30, 0.70]	0.90 [0.85, 0.94]
Wong2003	iFOBT	Magstream	60 (SU)	CRC	7	27	0	201	1.00 [0.59, 1.00]	0.88 [0.83, 0.92]
Wong2003	iFOBT	Magstream	70 (SU)	All Adenomas	16	19	47	153	0.25 [0.15, 0.38]	0.89 [0.83, 0.93]
Wong2003	iFOBT	Magstream	70 (SU)	Adv Ad	9	26	10	190	0.47 [0.24, 0.71]	0.88 [0.83, 0.92]
Wong2003	iFOBT	Magstream	70 (SU)	Adv CRN	9	26	10	190	0.47 [0.24, 0.71]	0.88 [0.83, 0.92]
Wong2003	iFOBT	Magstream	70 (SU)	CRC	7	28	0	200	1.00 [0.59, 1.00]	0.88 [0.83, 0.92]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	75 ng/ml	Ad <1 cm	21	162	103	10145	0.17 [0.11, 0.25]	0.98 [0.98, 0.99]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	75 ng/ml	Adv Ad	74	109	75	10173	0.50 [0.41, 0.58]	0.99 [0.99, 0.99]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	75 ng/ml	Adv CRN	90	93	80	10168	0.53 [0.45, 0.61]	0.99 [0.99, 0.99]
Guittet 2007	iFOBT	Magstream	75 ng/ml	CRC	16	167	5	10243	0.76 [0.53, 0.92]	0.98 [0.98, 0.99]
Wong2003	iFOBT	Magstream	80 (SU)	All Adenomas	16	24	47	148	0.25 [0.15, 0.38]	0.86 [0.80, 0.91]
Wong2003	iFOBT	Magstream	80 (SU)	Adv Ad	9	31	10	185	0.47 [0.24, 0.71]	0.86 [0.80, 0.90]
Wong2003	iFOBT	Magstream	80 (SU)	Adv CRN	16	24	10	185	0.62 [0.41, 0.80]	0.89 [0.83, 0.93]
Wong2003	iFOBT	Magstream	80 (SU)	CRC	7	33	0	195	1.00 [0.59, 1.00]	0.86 [0.80, 0.90]
Wong2003	iFOBT	Magstream	90 (SU)	All Adenomas	16	25	47	147	0.25 [0.15, 0.38]	0.85 [0.79, 0.90]
Wong2003	iFOBT	Magstream	90 (SU)	Adv Ad	9	32	10	184	0.47 [0.24, 0.71]	0.85 [0.80, 0.90]
Wong2003	iFOBT	Magstream	90 (SU)	Adv CRN	16	25	10	184	0.62 [0.41, 0.80]	0.88 [0.83, 0.92]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Wong2003	iFOBT	Magstream	90 (SU)	CRC	7	34	0	194	1.00 [0.59, 1.00]	0.85 [0.80, 0.89]
Wong2003	iFOBT	Magstream	100 (SU)	All Adenomas	18	29	45	143	0.29 [0.18, 0.41]	0.83 [0.77, 0.88]
Wong2003	iFOBT	Magstream	100 (SU)	Adv Ad	10	37	9	179	0.53 [0.29, 0.76]	0.83 [0.77, 0.88]
Wong2003	iFOBT	Magstream	100 (SU)	Adv CRN	17	30	9	179	0.65 [0.44, 0.83]	0.86 [0.80, 0.90]
Wong2003	iFOBT	Magstream	100 (SU)	CRC	7	40	0	188	1.00 [0.59, 1.00]	0.82 [0.77, 0.87]
OC Hemodia										
Liu 2003	iFOBT	OC Hemodia	NA	All adenomas	12	16	269	1054	0.04 [0.02, 0.07]	0.99 [0.98, 0.99]
Nakama 2004	iFOBT	OC Hemodia	NA	All Adenomas	75	7	183	137	0.29 [0.24, 0.35]	0.95 [0.90, 0.98]
Nakama 2004	iFOBT	OC Hemodia	NA	Ad <1 cm	38	44	160	160	0.19 [0.14, 0.25]	0.78 [0.72, 0.84]
Liu 2003	iFOBT	OC Hemodia	NA	Ad 5-9 mm	6	25	98	1258	0.06 [0.02, 0.12]	0.98 [0.97, 0.99]
Liu 2003	iFOBT	OC Hemodia	NA	Adv Ad	6	25	31	1325	0.16 [0.06, 0.32]	0.98 [0.97, 0.99]
Nakama 2000	iFOBT	OC Hemodia	NA	Adv Ad	123	11	127	239	0.49 [0.43, 0.56]	0.96 [0.92, 0.98]
Nakama 2004	iFOBT	OC Hemodia	NA	Adv Ad	37	45	23	297	0.62 [0.48, 0.74]	0.87 [0.83, 0.90]
Liu 2003	iFOBT	OC Hemodia	NA	All CRN	15	16	272	1084	0.05 [0.03, 0.08]	0.99 [0.98, 0.99]
Nakama 1997	iFOBT	OC Hemodia	NA	All CRN	126	7	150	123	0.46 [0.40, 0.52]	0.95 [0.89, 0.98]
Liu 2003	iFOBT	OC Hemodia	NA	CRC	3	28	3	1353	0.50 [0.12, 0.88]	0.98 [0.97, 0.99]
Nakama 1996	iFOBT	OC Hemodia	NA	CRC	112	24	38	276	0.75 [0.67, 0.81]	0.92 [0.88, 0.95]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
OC Light										
Lohsiriwat 2007	iFOBT	OC Light	50 ng/ml	CRC	91	4	9	60	0.91 [0.84, 0.96]	0.94 [0.85, 0.98]
Cheng 2002	iFOBT	OC Light	NA	All adenomas	118	562	585	6128	0.17 [0.14, 0.20]	0.92 [0.91, 0.92]
Cheng 2002	iFOBT	OC Light	NA	All CRN	132	562	587	6130	0.18 [0.16, 0.21]	0.92 [0.91, 0.92]
Matsuse 1989	iFOBT	OC Light	NA	All CRN	17	1	27	45	0.39 [0.24, 0.55]	0.98 [0.88, 1.00]
Miyoshi 1988	iFOBT	OC Light	NA	All CRN	18	0	26	28	0.41 [0.26, 0.57]	1.00 [0.88, 1.00]
Tada 1986	iFOBT	OC Light	NA	All CRN	45	7	20	130	0.69 [0.57, 0.80]	0.95 [0.90, 0.98]
Tada 1988	iFOBT	OC Light	NA	All CRN	46	7	26	114	0.64 [0.52, 0.75]	0.94 [0.88, 0.98]
Cheng 2002	iFOBT	OC Light	NA	CRC	14	600	2	6715	0.88 [0.62, 0.98]	0.92 [0.91, 0.92]
Kim 1998	iFOBT	OC Light	NA	CRC	4	89	14	7144	0.22 [0.06, 0.48]	0.99 [0.98, 0.99]
OC Micro										
Park 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	Adv Ad	26	83	33	628	0.44 [0.31, 0.58]	0.88 [0.86, 0.91]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	Adv Ad	47	104	82	1449	0.36 [0.28, 0.45]	0.93 [0.92, 0.94]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	Adv CRN	38	71	34	627	0.53 [0.41, 0.65]	0.90 [0.87, 0.92]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	Adv CRN	62	103	87	1430	0.42 [0.34, 0.50]	0.93 [0.92, 0.94]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	CRC	12	97	1	660	0.92 [0.64, 1.00]	0.87 [0.85, 0.89]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	50 ng/ml	CRC	15	149	5	1513	0.75 [0.51, 0.91]	0.91 [0.90, 0.92]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Levi 2011	iFOBT	OC Micro	70 ng/ml	CRC	6	147	0	1051	1.00 [0.54, 1.00]	0.88 [0.86, 0.90]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	Adv Ad	22	73	37	638	0.37 [0.25, 0.51]	0.90 [0.87, 0.92]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	Adv Ad	40	75	89	1478	0.31 [0.23, 0.40]	0.95 [0.94, 0.96]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	Adv CRN	34	61	38	637	0.47 [0.35, 0.59]	0.91 [0.89, 0.93]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	Adv CRN	54	74	95	1459	0.36 [0.29, 0.45]	0.95 [0.94, 0.96]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	CRC	12	83	1	674	0.92 [0.64, 1.00]	0.89 [0.87, 0.91]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	75 ng/ml	CRC	14	113	6	1549	0.70 [0.46, 0.88]	0.93 [0.92, 0.94]
Levi 2006	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv Ad	9	11	3	128	0.75 [0.43, 0.95]	0.92 [0.86, 0.96]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv Ad	20	67	39	644	0.34 [0.22, 0.47]	0.91 [0.88, 0.93]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv Ad	34	56	95	1497	0.26 [0.19, 0.35]	0.96 [0.95, 0.97]
Levi 2006	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv CRN	12	8	4	127	0.75 [0.48, 0.93]	0.94 [0.89, 0.97]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv CRN	32	55	40	643	0.44 [0.33, 0.57]	0.92 [0.90, 0.94]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	Adv CRN	47	55	102	1478	0.32 [0.24, 0.40]	0.96 [0.95, 0.97]
Levi 2006	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	CRC	3	17	1	130	0.75 [0.19, 0.99]	0.88 [0.82, 0.93]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	CRC	12	75	1	682	0.92 [0.64, 1.00]	0.90 [0.88, 0.92]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	100 ng/ml	CRC	13	90	7	1572	0.65 [0.41, 0.85]	0.95 [0.93, 0.96]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	Adv Ad	17	60	42	651	0.29 [0.18, 0.42]	0.92 [0.89, 0.93]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	Adv Ad	29	51	100	1502	0.22 [0.16, 0.31]	0.97 [0.96, 0.98]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	Adv CRN	28	49	44	649	0.39 [0.28, 0.51]	0.93 [0.91, 0.95]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	Adv CRN	41	51	108	1482	0.28 [0.21, 0.35]	0.97 [0.96, 0.98]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	CRC	11	66	2	691	0.85 [0.55, 0.98]	0.91 [0.89, 0.93]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	125 ng/ml	CRC	12	80	8	1582	0.60 [0.36, 0.81]	0.95 [0.94, 0.96]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	Adv Ad	16	56	43	655	0.27 [0.16, 0.40]	0.92 [0.90, 0.94]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	Adv Ad	29	42	100	1511	0.22 [0.16, 0.31]	0.97 [0.96, 0.98]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	Adv CRN	27	41	45	653	0.38 [0.26, 0.50]	0.94 [0.92, 0.96]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	Adv CRN	40	41	109	1492	0.27 [0.20, 0.35]	0.97 [0.96, 0.98]
Park 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	CRC	11	61	2	696	0.85 [0.55, 0.98]	0.92 [0.90, 0.94]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	150 ng/ml	CRC	11	70	9	1592	0.55 [0.32, 0.77]	0.96 [0.95, 0.97]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	200 ng/ml	Adv Ad	28	34	101	1519	0.22 [0.15, 0.30]	0.98 [0.97, 0.98]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	200 ng/ml	Adv CRN	39	34	110	1499	0.26 [0.19, 0.34]	0.98 [0.97, 0.98]
Rozen 2010	iFOBT	OC Micro	200 ng/ml	CRC	11	61	9	1601	0.55 [0.32, 0.77]	0.96 [0.95, 0.97]
OC Sensor										
Itoh 1996	iFOBT	OC Sensor	50 ng/ml	CRC	77	1413	12	26358	0.87 [0.78, 0.93]	0.95 [0.95, 0.95]
Nakama 2001	iFOBT	OC Sensor	50 ng/ml	CRC	24	254	3	3979	0.89 [0.71, 0.98]	0.94 [0.93, 0.95]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Nakama 2001	iFOBT	OC Sensor	150 ng/ml	CRC	22	153	5	4080	0.81 [0.62, 0.94]	0.96 [0.96, 0.97]
Nakama 2001	iFOBT	OC Sensor	300 ng/ml	CRC	15	124	12	4109	0.56 [0.35, 0.75]	0.97 [0.97, 0.98]

CRC : Cancer Colorectal ; CRN : Néoplasie Colorectale ; Adv CRN : Néoplasie Colorectale avancée ; Adv Ad : Adénome avancé ; Ad : Adénome ; HRA : High Risk Adenoma

Tableau 24 : Tests fécaux ADN

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
NA										
Kalimutho 2011	ADN	NA	NA	Adv Ad	6	48	28	110	0.18 [0.07, 0.35]	0.70 [0.62, 0.77]
Kalimutho 2011	ADN	NA	NA	Adv CRN	30	24	32	106	0.48 [0.35, 0.61]	0.82 [0.74, 0.88]
Kalimutho 2011	ADN	NA	NA	CRC	25	30	3	134	0.89 [0.72, 0.98]	0.82 [0.75, 0.87]
Kalimutho 2011	ADN	NA	NA	Overall	36	18	61	77	0.37 [0.28, 0.48]	0.81 [0.72, 0.88]
v1.0										
Ahlquist 2008	ADN	v1.0	NA	Adv Ad	28	132	117	2220	0.19 [0.13, 0.27]	0.94 [0.93, 0.95]
Alqhuist 2000	ADN	v1.0	NA	Adv Ad	9	22	2	28	0.82 [0.48, 0.98]	0.56 [0.41, 0.70]
Imperiale 2004	ADN	v1.0	NA	Adv Ad	61	144	342	1958	0.15 [0.12, 0.19]	0.93 [0.92, 0.94]
Tagore 2003	ADN	v1.0	NA	Adv Ad	16	8	12	212	0.57 [0.37, 0.76]	0.96 [0.93, 0.98]
Ahlquist 2008	ADN	v1.0	NA	Adv CRN	31	129	126	2211	0.20 [0.14, 0.27]	0.94 [0.93, 0.95]
Alqhuist 2000	ADN	v1.0	NA	Adv CRN	29	2	4	26	0.88 [0.72, 0.97]	0.93 [0.76, 0.99]
Imperiale 2004	ADN	v1.0	NA	Adv CRN	77	128	367	1933	0.17 [0.14, 0.21]	0.94 [0.93, 0.95]
Tagore 2003	ADN	v1.0	NA	Adv CRN	49	8	31	212	0.61 [0.50, 0.72]	0.96 [0.93, 0.98]
Ahlquist 2008	ADN	v1.0	NA	CRC	3	157	9	2328	0.25 [0.05, 0.57]	0.94 [0.93, 0.95]
Alqhuist 2000	ADN	v1.0	NA	CRC	20	11	2	28	0.91 [0.71, 0.99]	0.72 [0.55, 0.85]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Calistri 2003	ADN	v1.0	NA	CRC	33	1	20	37	0.62 [0.48, 0.75]	0.97 [0.86, 1.00]
Imperiale 2004	ADN	v1.0	NA	CRC	16	189	15	2285	0.52 [0.33, 0.70]	0.92 [0.91, 0.93]
Tagore 2003	ADN	v1.0	NA	CRC	33	24	19	240	0.63 [0.49, 0.76]	0.91 [0.87, 0.94]
v1.1										
Whitney 2004	ADN	v1.1	NA	CRC	60	4	26	96	0.70 [0.59, 0.79]	0.96 [0.90, 0.99]
v2.0										
Itzkowitz 2007	ADN	v2.0	NA	CRC	35	22	5	100	0.88 [0.73, 0.96]	0.82 [0.74, 0.88]
Itzkowitz 2008	ADN	v2.0	NA	CRC	71	85	11	278	0.87 [0.77, 0.93]	0.77 [0.72, 0.81]

CRC : Cancer Colorectal ; CRN : Néoplasie Colorectale ; Adv CRN : Néoplasie Colorectale avancée ; Adv Ad : Adénome avancé ; Ad : Adénome

Tableau 25 : Tests Sanguins

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
MethDet 56										
Cassinotti 2011	Sanguin	MethDet 56	NA	CRC	25	10	5	20	0.83 [0.65, 0.94]	0.67 [0.47, 0.83]
Septin 9										
Warren 2011	Sanguin	Septin 9	NA	Ad < 1 cm	7	4	62	39	0.10 [0.04, 0.20]	0.91 [0.78, 0.97]
Warren 2011	Sanguin	Septin 9	NA	Adv Ad	1	10	8	93	0.11 [0.00, 0.48]	0.90 [0.83, 0.95]
DeVos 2009	Sanguin	Septin 9	NA	CRC	65	22	25	133	0.72 [0.62, 0.81]	0.86 [0.79, 0.91]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Warren 2011	Sanguin	Septin 9	NA	CRC	45	11	5	83	0.90 [0.78, 0.97]	0.88 [0.80, 0.94]

CRC : Cancer Colorectal

Tableau 26 : Vidéo-Coloscopie

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Coloscopie										
Kim 2008	Coloscopie	NA	NA	Adv Ad	15	0	0	226	1.00 [0.78, 1.00]	1.00 [0.98, 1.00]
Iannaccone 2005	Coloscopie	NA	NA	Adv Ad	9	0	1	78	0.90 [0.55, 1.00]	1.00 [0.95, 1.00]
Rockey 2005	Coloscopie	NA	NA	Adv Ad	62	2	1	549	0.98 [0.91, 1.00]	1.00 [0.99, 1.00]
Fisichella 2009	Coloscopie	NA	NA	Adv Ad	12	0	0	38	1.00 [0.74, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]

Adv Ad : Adénome avancé

Tableau 27 : Recto-sigmoïdoscopie

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Sigmoïdoscopie										
Lieberman 2001	Sigmoïdoscopie	NA	NA	Adv Ad	215	351	91	2794	0.70 [0.65, 0.75]	0.89 [0.88, 0.90]
Sung 2003	Sigmoïdoscopie	NA	NA	Adv CRN	49	71	14	371	0.78 [0.66, 0.87]	0.84 [0.80, 0.87]

Adv Ad : Adénome avancé ; Adv CRN : Néoplasie Colorectale avancée

Tableau 28 : Coloscopie virtuelle

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lesion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
CTC										
Johnson 2003	CTC	NA	NA	Pol 5-9mm	45	92	24	542	0.65 [0.53, 0.76]	0.85 [0.83, 0.88]
Heresbach 2011	CTC	NA	NA	Pol 6-9mm	139	13	114	240	0.55 [0.49, 0.61]	0.95 [0.91, 0.97]
Heresbach 2011	CTC	NA	NA	Pol >=1cm	202	2	51	251	0.80 [0.74, 0.85]	0.99 [0.97, 1.00]
Johnson 2003	CTC	NA	NA	Pol >=1cm	30	31	17	625	0.64 [0.49, 0.77]	0.95 [0.93, 0.97]
Liedenbaum 2009	CTC	NA	NA	Pol >=1cm	116	22	26	138	0.82 [0.74, 0.88]	0.86 [0.80, 0.91]
Kwan 2004	CTC	NA	NA	Pol >=5mm	8	2	0	41	1.00 [0.63,1.00]	0.95 [0.84,0.99]
Liedenbaum 2009	CTC	NA	NA	Pol >=5mm	192	28	19	63	0.91 [0.86,0.94]	0.69 [0.59, 0.78]
Heresbach 2011	CTC	NA	NA	Ad 6-9mm	157	13	96	240	0.62 [0.56, 0.68]	0.95 [0.91, 0.97]
Heresbach 2011	CTC	NA	NA	Ad >=1cm	197	8	56	245	0.78 [0.72, 0.83]	0.97 [0.94, 0.99]
Johnson 2008	CTC	NA	NA	Ad 5-9mm	85	248	88	2001	0.49 [0.41, 0.57]	0.89 [0.88, 0.90]
Taylor 2003	CTC	NA	NA	Ad 5-9mm	9	4	10	21	0.47 [0.24, 0.71]	0.84 [0.64, 0.95]
Fisichella 2009	CTC	NA	NA	Adv Ad	9	2	3	36	0.75 [0.43, 0.95]	0.95 [0.82, 0.99]
Florie 2007	CTC	NA	NA	Adv Ad	8	6	4	43	0.67 [0.35, 0.90]	0.88 [0.75, 0.95]
Graser 2008	CTC	NA	NA	Adv Ad	23	6	2	276	0.92 [0.74, 0.99]	0.98 [0.95, 0.99]
Iannaccone 2005	CTC	NA	NA	Adv Ad	10	1	0	77	1.00 [0.69, 1.00]	0.99 [0.93, 1.00]
Johnson 2007	CTC	NA	NA	Adv Ad	19	10	7	413	0.73 [0.52, 0.88]	0.98 [0.96, 0.99]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lesion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Johnson 2008	CTC	NA	NA	Adv Ad	98	339	11	2083	0.90 [0.83, 0.95]	0.86 [0.85, 0.87]
Kim 2008	CTC	NA	NA	Adv Ad	13	6	2	220	0.87 [0.60, 0.98]	0.97 [0.94, 0.99]
Macari 2004	CTC	NA	NA	Adv Ad	3	1	0	65	1.00 [0.29, 1.00]	0.98 [0.92, 1.00]
Pickhardt 2003	CTC	NA	NA	Adv Ad	45	47	3	1138	0.94 [0.83, 0.99]	0.96 [0.95, 0.97]
Rockey 2005	CTC	NA	NA	Adv Ad	37	22	26	529	0.59 [0.46, 0.71]	0.96 [0.94, 0.97]
Sanchez 2007	CTC	NA	NA	Adv Ad	4	0	1	45	0.80 [0.28, 0.99]	1.00 [0.92, 1.00]
Taylor 2003	CTC	NA	NA	Adv Ad	9	0	1	44	0.90 [0.55, 1.00]	1.00 [0.92, 1.00]
Taylor 2008	CTC	NA	NA	Adv Ad	10	0	1	78	0.91 [0.59, 1.00]	1.00 [0.95, 1.00]
Duff 2006	CTC	NA	NA	CRC	7	3	1	101	0.88 [0.47, 1.00]	0.97 [0.92, 0.99]

CRC : Cancer Colorectal ; Adv Ad : Adénome avancé ; Ad : Adénome ; Pol : Polypes

Tableau 29 : Capsule colique

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Pillcam										
Sacher-Huvelin 2010	Capsule	Pillcam	NA	Pol >=1cm	15	15	28	487	0.35 [0.21, 0.51]	0.97 [0.95, 0.98]
Eliakim 2006	Capsule	Pillcam	NA	Pol >=6mm	10	4	6	64	0.63 [0.35, 0.85]	0.94 [0.86, 0.98]
Sacher-Huvelin 2010	Capsule	Pillcam	NA	Pol >=6mm	44	52	68	381	0.39 [0.30, 0.49]	0.88 [0.85, 0.91]
Gay 2008	Capsule	Pillcam	NA	Tous polypes	51	14	16	45	0.76 [0.64, 0.86]	0.76 [0.63, 0.86]

Auteur, Année	Test	Marque	Seuil	Lésion	TP	FP	FN	TN	Se	Sp
Sacher-Huvelin 2010	Capsule	Pillcam	NA	Ad >=1cm	14	15	22	494	0.39 [0.23, 0.57]	0.97 [0.95, 0.98]
Sacher-Huvelin 2010	Capsule	Pillcam	NA	Ad >=6mm	35	60	45	405	0.44 [0.33, 0.55]	0.87 [0.84, 0.90]
Sacher-Huvelin 2010	Capsule	Pillcam	NA	CRC	3	2	2	538	0.60 [0.15, 0.95]	1.00 [0.99, 1.00]
Eliakim 2006	Capsule	Pillcam	NA	Overall	25	9	11	39	0.69 [0.52, 0.84]	0.81 [0.67, 0.91]

CRC : Cancer Colorectal ; Pol : Polypes ; Ad : Adénome ;

Annexe F : Rapports HTA publiés (2002-2012)

1. Australia and New-Zealand Horizon Scanning Network. Flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening. Canberra: Australia and New-Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN);2010.
2. Bishop J, Glass P, Tracey E, et al. Health Economics Review of Bowel Cancer Screening in Australia. Alexandria: Cancer Institute NSW;2008.
3. Canadian Agency for Drugs Technologies in Health. Colonoscopy versus Sigmoidoscopy and CT Colonography: A Clinical and Cost Effectiveness Review. Ottawa: Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH);2008.
4. Canadian Agency for Drugs Technologies in Health. Next-generation fecal DNA test : an evolving technology. Ottawa: Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH);2010.
5. De Laet C, Neyt M, Vinck I, Lona M, Cleemput I, van de Sande S. Health Technology Assessment Dépistage du cancer colorectal : connaissances scientifiques actuelles et impact budgétaire pour la Belgique. Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE);2006.
6. Drolet M, Candas B. Revue systématique des études cliniques randomisées évaluant l'efficacité du dépistage populationnel du cancer colorectal de la population à risque moyen. Montréal: Institut national de santé publique du Québec;2007.
7. Gosselin C. Place de la coloscopie virtuelle dans un programme organisé de dépistage du cancer colorectal. Montréal: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS);2008.
8. Harris DM, Borsky AE. Health Care Systems for Tracking Colorectal Cancer Screening Tests: Final Report on the System Approach to Tracking and Increasing Screening for Public Health Improvement of Colorectal Cancer (SATIS-PHI/CRC) Intervention. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2010.
9. Haute Autorité de Santé. Exploration de la lumière du tube digestif par vidéocapsule ingérée. Paris: Haute Autorité de Santé (HAS);2006.
10. Haute Autorité de Santé. Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Paris: Haute Autorité de Santé (HAS);2008.
11. Haute Autorité de Santé. Coloscopie virtuelle. Meta-analyse des performances diagnostiques Indications et conditions de réalisation. Rapport d'évaluation technologique. Paris: Haute Autorité de Santé (HAS);2010.
12. Haute Autorité de Santé. Coloscopie virtuelle : Meta-analyse des performances diagnostiques et conditions de réalisation. Annexes. Paris: Haute Autorité de Santé (HAS);2010.
13. Health Council of the Netherlands. A national colorectal cancer screening programme. The Hague: Health Council of the Netherlands;2009.
14. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority (HIQA);2009.
15. Hébert-Croteaux N, Théberge I, Langlois A, Major D, Brisson J. Cancer d'intervalle chez les femmes avec première mammographie de dépistage normale dans le cadre du programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) en 1998-2000. Montréal: Institut National de Santé Publique du Québec;2005.
16. Heitman S, Au F, Hilsden R, Manns B. Fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening of average risk individuals : Economic evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs Technologies in Health (CADTH);2009.

17. Institut national de santé publique du Québec. Pertinence et faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal au Québec. Montréal: Institut national de santé publique du Québec;2008.
18. Kerr J, Broadstock M, Day P, Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer. A systematic review of the literature. Christchurch: New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA);2007.
19. Lin JS, Webber EM, Beil TL, Goddard KA, Whitlock EP. Fecal DNA Testing in Screening for Colorectal Cancer in Average-Risk Adults. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2012.
20. Ministry of Health Malaysia. Immunochemical faecal occult blood test (iFOBT) for colorectal cancer (CRC) screening. Putrajaya: Health Technology Assessment Section (MaHTAS) Ministry of Health Malaysia;2011.
21. Partenariat canadien contre le cancer. Surveillance générale de la sigmoïdoscopie flexible: Partenariat canadien contre le cancer;2010.
22. Patera N. Screening for Colorectal Cancer Part 1: Screening-Tests and Program Design. Vienna: Ludwig Boltzman Institut Health Technology Assessment;2010.
23. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt JS. Cost-effectiveness Analyses of Colorectal Cancer Screening: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2002.
24. Potvin E, Gosselin C. Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles. Détermination d'un seuil de positivité pour démarrer les projets de démonstration du PQDCCR. Québec: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS);2012.
25. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, et al. Fecal Immunochemical Tests Compared With Guaiac Fecal Occult Blood Tests for Population-Based Colorectal Cancer Screening. Toronto: Cancer Care Ontario;2011.
26. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: European Commission;2010.
27. Soares KV, Burch JA, Duffy S, et al. Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Faecal Occult Blood Tests Used in Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review. London: Center for Research Dissemination;2007.
28. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H, Karnon J. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. Gut. May 2007;56(5):677-684.
29. Tappenden P, Eggington S, Nixon R, Chilcott J, Sakai H, Karnon J. Colorectal cancer screening options appraisal : Cost-effectiveness, cost-utility and resource impact of alternative screening options for colorectal cancer. Report to the English Bowel Cancer Screening Working Group. Sheffield: School of Health and related research (SCHARR);2004.
30. Trikalinos TA, Balion CM, Coleman CI, et al. Meta-Analysis of Test Performance When There Is a "Gold Standard". Methods Guide for Medical Test Reviews. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012.
31. Van Ballegooijen M, Habbema DJ, Boer R, Zauber AG, Brown ML. Report to the Agency for Healthcare Research and Quality : A Comparison of the Cost-Effectiveness of Fecal Occult Blood Tests with Different Test Characteristics in the Context of Annual Screening in the Medicare Population. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2003.
32. von Karsa L, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. First report. Luxembourg: European Commission;2007.
33. Whitlock E, Lin J, Liles E, et al. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2008.

34. Whyte S, Chilcott J, Cooper C, et al. Re-appraisal of the options for colorectal cancer screening. Report for the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Sheffield: School of Health and related research (SCHARR);2011.
35. Winawer S, Classen M, Lambert R, et al. Recommandations pratiques: Dépistage du cancer colorectal: World Gastroenterology Organisation (WGO) / International Digestive Cancer Alliance (ICDA);2007.
36. Zauber AG, Knudsen AB, Rutter C, et al. Cost-effectiveness of CT colonography to screen for colorectal cancer. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2009.
37. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Nov 4 2008;149(9):659-669.
38. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, Van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening— Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2009.
39. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut JA, Knudsen AB, Van Ballegooijen M, Kuntz KM. Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer. Report to AHRQ and CMS from the Cancer Intervention and Surveillance Modelling Network (CISNET) for MISCAN and SimCRC models. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ);2007.

Annexe G : Modèles medico-économiques publiés (1999-2012)

1. Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ, van Ballegooijen M, Habbema JD. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res.* Feb 1999;32(1):13-33.
2. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA.* Oct 18 2000;284(15):1954-1961.
3. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med.* Dec 1 2001;111(8):593-601.
4. Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Jul 16 2002;137(2):96-104.
5. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ.* Mar 2004;13(3):227-238.
6. Tappenden P, Eggington S, Nixon R, Chilcott J, Sakai H, Karnon J. Colorectal cancer screening options appraisal : Cost-effectiveness, cost-utility and resource impact of alternative screening options for colorectal cancer. Report to the English Bowel Cancer Screening Working Group. Sheffield: Scool of Health and related research (SCHARR);2004.
7. Heitman SJ, Manns BJ, Hilsden RJ, Fong A, Dean S, Romagnuolo J. Cost-effectiveness of computerized tomographic colonography versus colonoscopy for colorectal cancer screening. *CMAJ.* Oct 11 2005;173(8):877-881.
8. Pignone M, Russell L, Wagner J. Economic Models of Colorectal Cancer Screening in Average-Risk Adults: Workshop Summary: Institute of Medicine;2005.
9. Wu GH, Wang YM, Yen AM, et al. Cost-effectiveness analysis of colorectal cancer screening with stool DNA testing in intermediate-incidence countries. *BMC Cancer.* 2006;6:136.
10. Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen TH. Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16). *J Med Screen.* 2007;14(4):191-199.
11. Lee YC, Lin JT, Wu HM, et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* May 2007;16(5):875-885.
12. Pickhardt PJ. Colonic preparation for computed tomographic colonography: understanding the relative advantages and disadvantages of a noncathartic approach. *Mayo Clin Proc.* Jun 2007;82(6):659-661.
13. Tappenden P, Chilcott J, Eggington S, Patnick J, Sakai H, Karnon J. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England. *Gut.* May 2007;56(5):677-684.
14. Bishop J, Glass P, Tracey E, et al. Health Economics Review of Bowel Cancer Screening in Australia. Alexandria: Cancer Institute NSW;2008.
15. Zauber AG, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Nov 4 2008;149(9):659-669.
16. Health Information and Quality Authority. Health technology assessment (HTA) of a population-based colorectal cancer screening programme in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority (HIQA);2009.
17. Ginsberg GM, Lim SS, Lauer JA, Johns BP, Sepulveda CR. Prevention, screening and treatment of colorectal cancer: a global and regional generalized cost effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2010;8:2.

18. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ. Colorectal cancer screening for average-risk North Americans: an economic evaluation. *PLoS Med.* 2010;7(11):e1000370.
19. Hol L. Population-based screening for colorectal cancer. Rotterdam, Erasmus University Rotterdam; 2010.
20. Knudsen AB, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. Cost-effectiveness of computed tomographic colonography screening for colorectal cancer in the medicare population. *J Natl Cancer Inst.* Aug 18 2010;102(16):1238-1252.
21. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening - an overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Aug 2010;24(4):439-449.
22. Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. *Int J Technol Assess Health Care.* Jan 2010;26(1):40-47.
23. Partenariat canadien contre le cancer. Surveillance générale de la sigmoïdoscopie flexible: Partenariat canadien contre le cancer;2010.
24. Rutter CM, Savarino JE. An evidence-based microsimulation model for colorectal cancer: validation and application. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Aug 2010;19(8):1992-2002.
25. Telford JJ, Levy AR, Sambrook JC, Zou D, Enns RA. The cost-effectiveness of screening for colorectal cancer. *CMAJ.* Sep 7 2010;182(12):1307-1313.
26. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev.* Jul 2011;33(1):88-100.
27. Rutter CM, Zaslavsky AM, Feuer EJ. Dynamic microsimulation models for health outcomes: a review. *Med Decis Making.* Jan-Feb 2011;31(1):10-18.
28. Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, Charles DJ, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum.* Jul 2011;54(7):876-886.
29. Terhaar sive Droste JS, Oort FA, van der Hulst RW, et al. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* Feb 2011;20(2):272-280.
30. van Rossum LG, van Rijn AF, Verbeek AL, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer.* Apr 15 2011;128(8):1908-1917.
31. Whyte S, Chilcott J, Headay J. Health economics of Colonix: A new diagnostic test in colorectal cancer. Sheffield: School of Health and Related Research;2011.
32. Whyte S, Chilcott J, Cooper C, et al. Re-appraisal of the options for colorectal cancer screening. Report for the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Sheffield: School of Health and related research (SCHARR);2011.
33. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* Nov 2011;141(5):1648-1655 e1641.
34. Dan YY, Chuah BY, Koh DC, Yeoh KG. Screening based on risk for colorectal cancer is the most cost-effective approach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Mar 2012;10(3):266-271 e261-266.
35. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut.* Apr 5 2012.
36. Hassan C, Rex DK, Cooper GS, Zullo A, Launois R, Benamouzig R. Primary prevention of colorectal cancer with low-dose aspirin in combination with endoscopy: a cost-effectiveness analysis. *Gut.* Aug 2012;61(8):1172-1179.
37. Tappenden P. Conceptual Modelling For Health Economic Model Development. Sheffield: School of Health and Related Research;2012.

38. Tappenden P, Jones G, Shorthouse A, Youssef J, Squires H, Chilcott J. Colorectal cancer and its detection, diagnosis, treatment and follow-up : disease and treatment pathways. Sheffield: School of Health and Related Research;2012.
39. Wilschut JA. Health Effects and Costs of Colorectal Cancer Screening. Rotterdam, Erasmus University Rotterdam; 2012.

Annexe H : Analyses bivariées non retenues

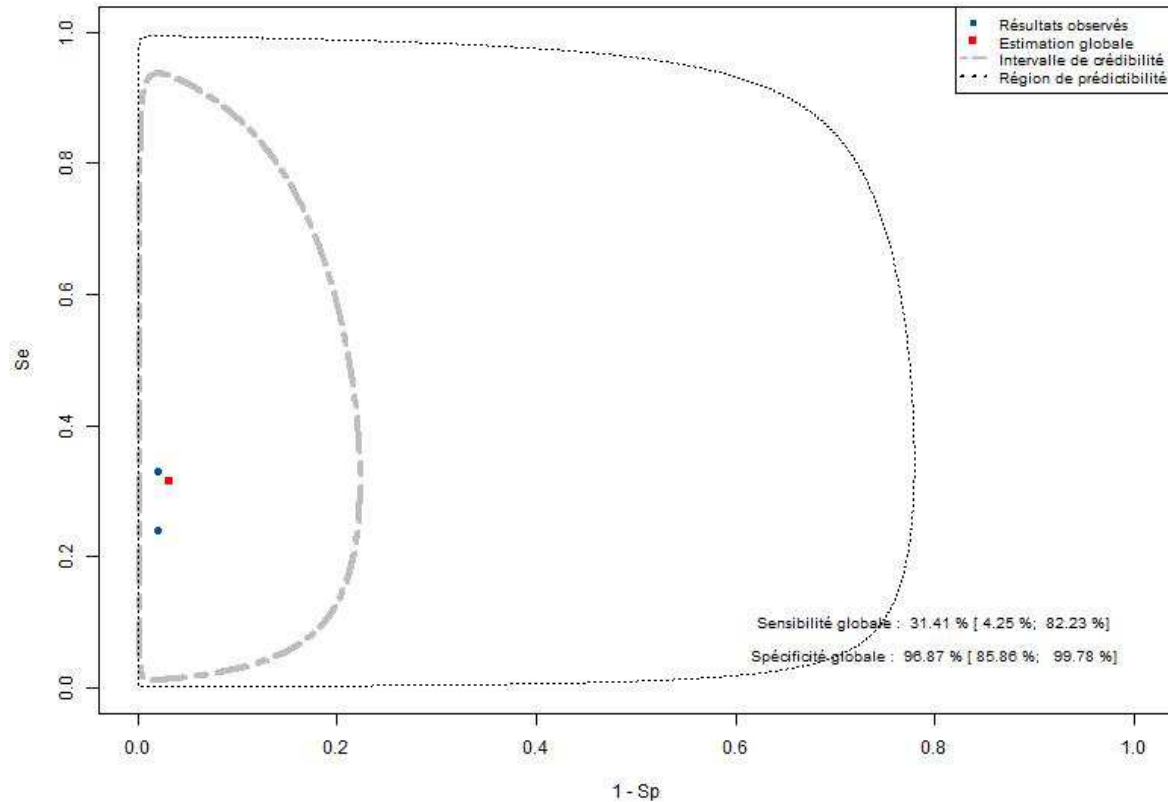


Figure 56 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hemocult – NR – 3Pr1 pour la détection des adénomes inférieurs à 1 cm

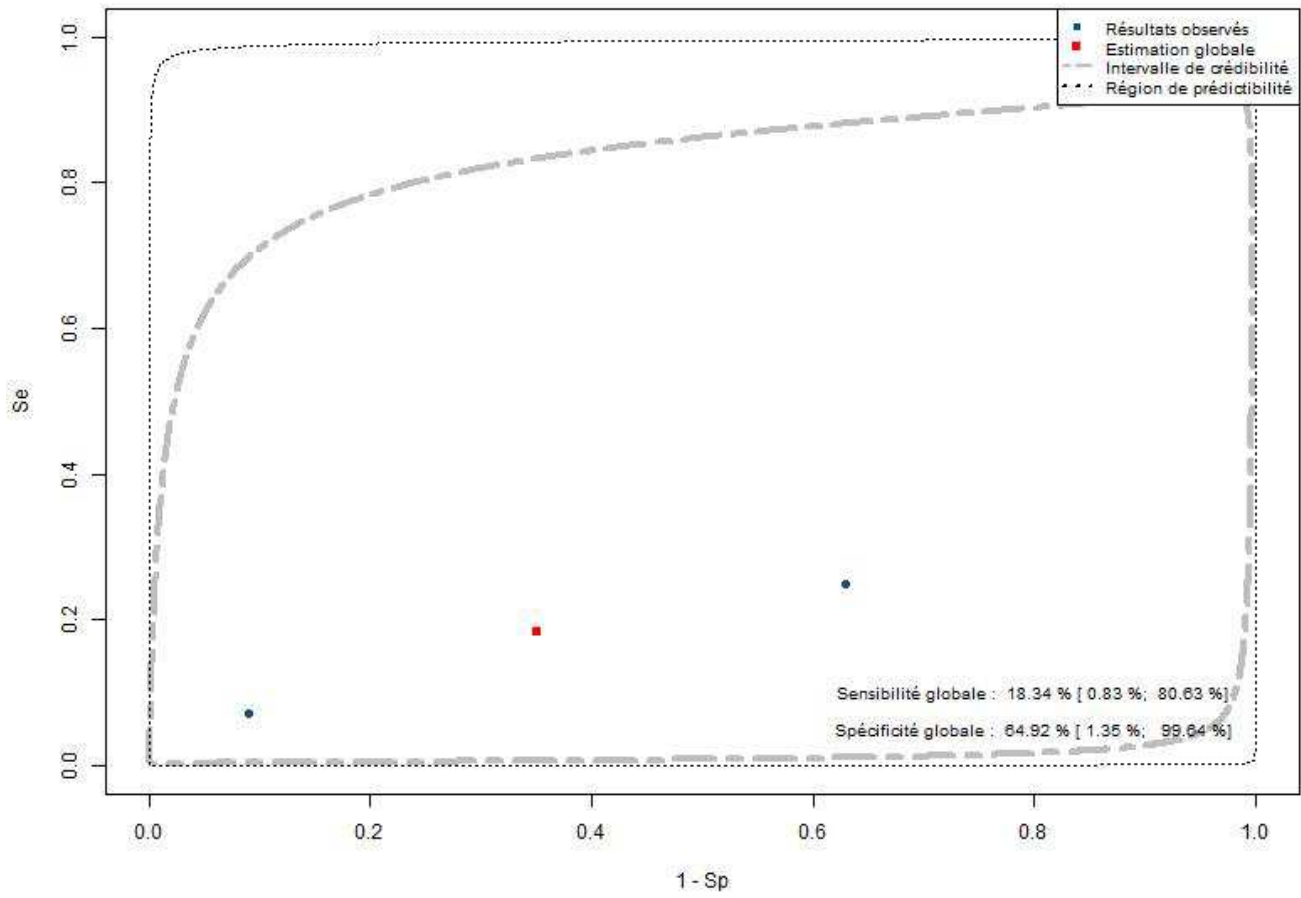


Figure 57 : Meta-Analyse Bivariée : performances de l'Hemocult Sensa pour la détection des adénomes inférieurs à 1 cm

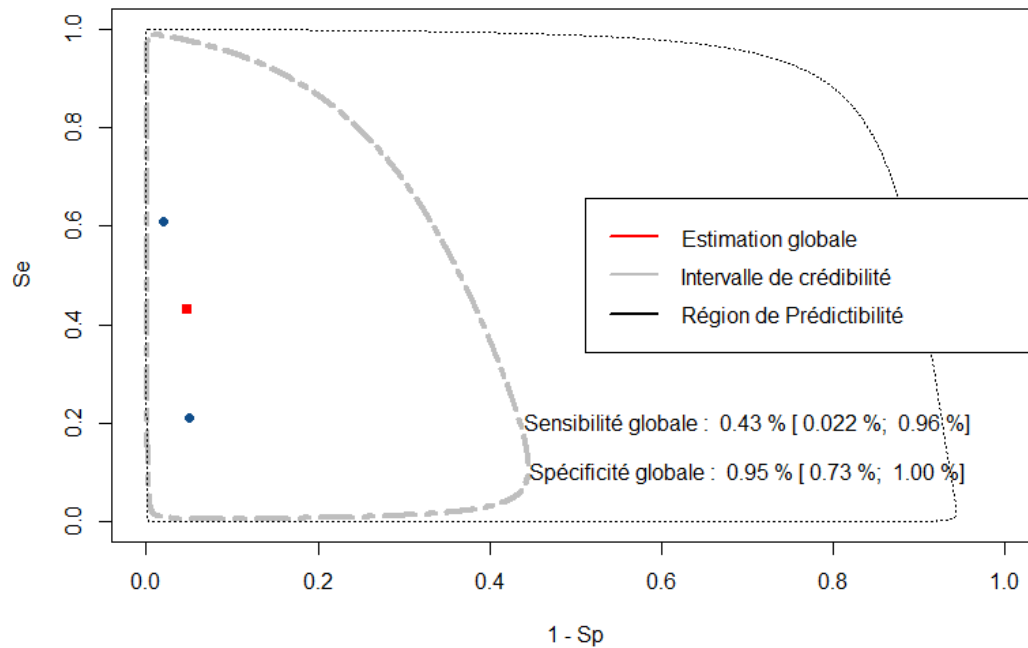


Figure 58 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des adénomes avancés

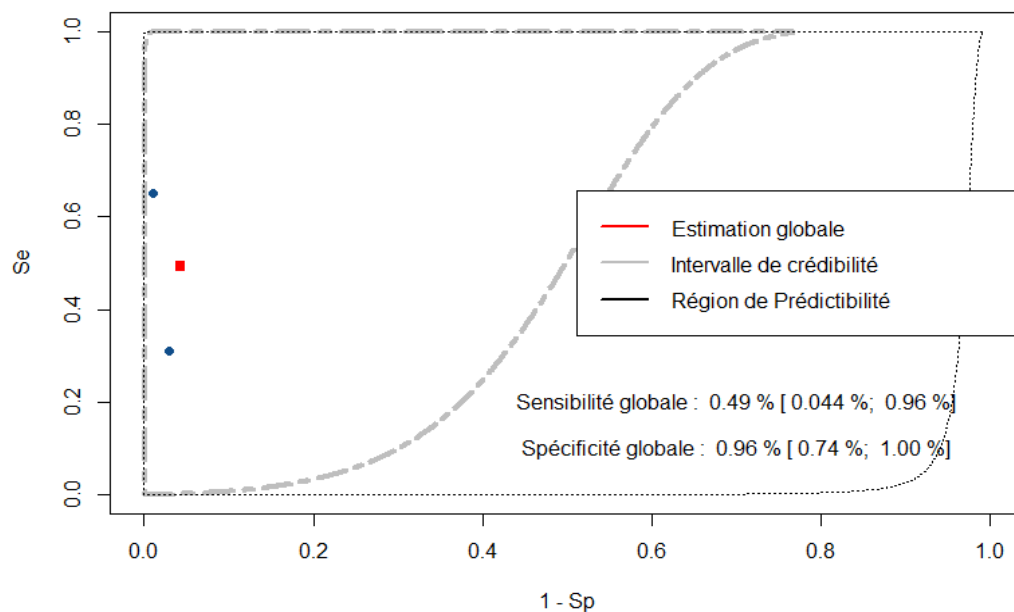


Figure 59 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

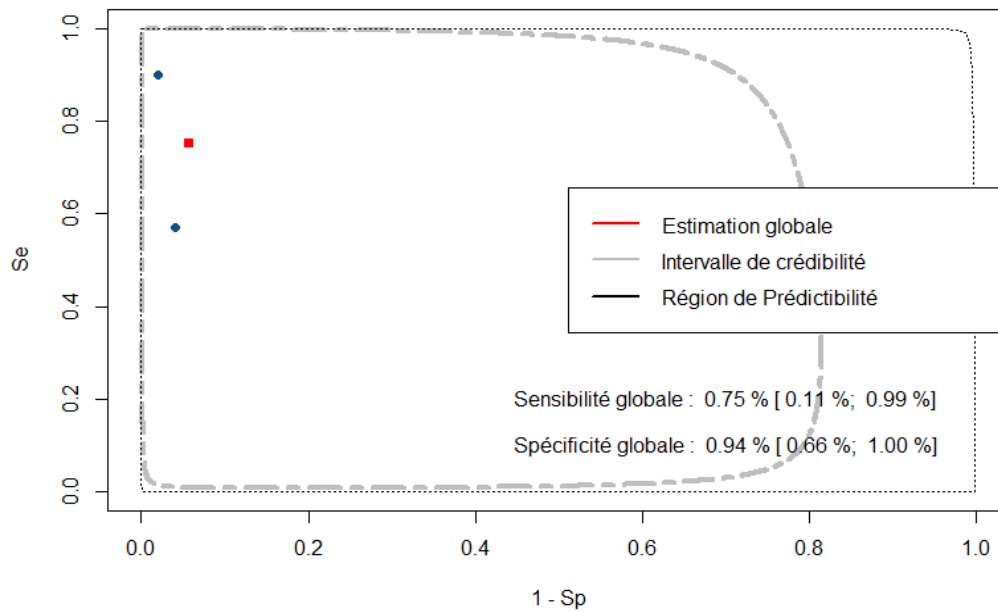


Figure 60 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’Immudia, Hemeselect et Magstream à 50ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

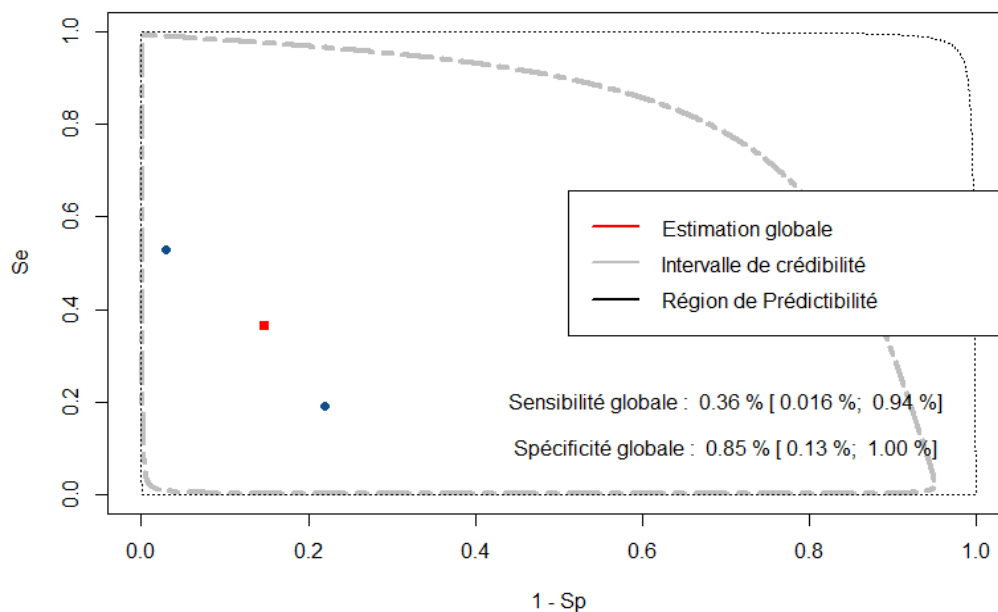


Figure 61 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 100ng/ml pour la détection des adénomes supérieurs à 1 cm

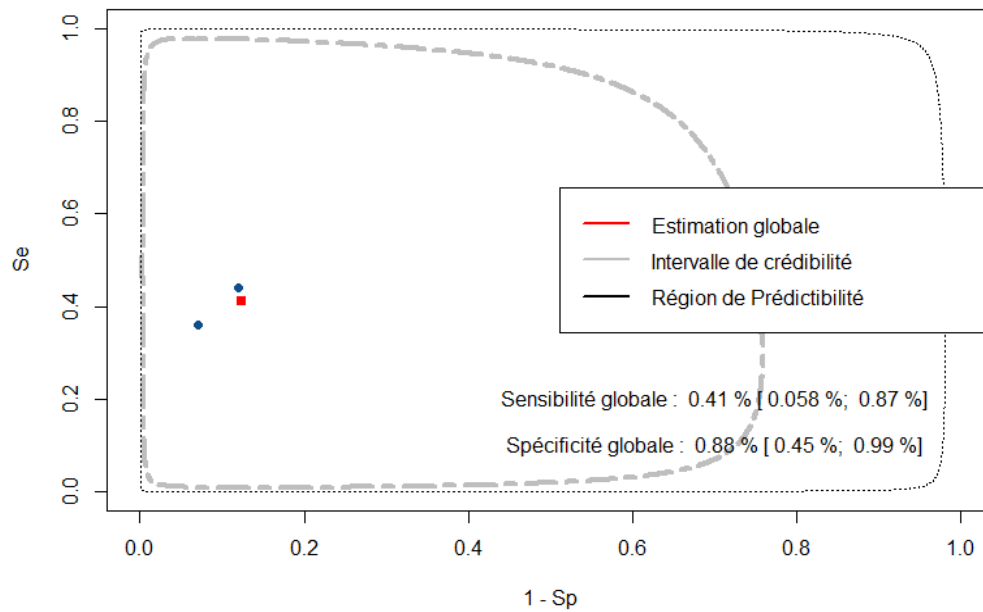


Figure 62 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des adénomes avancés

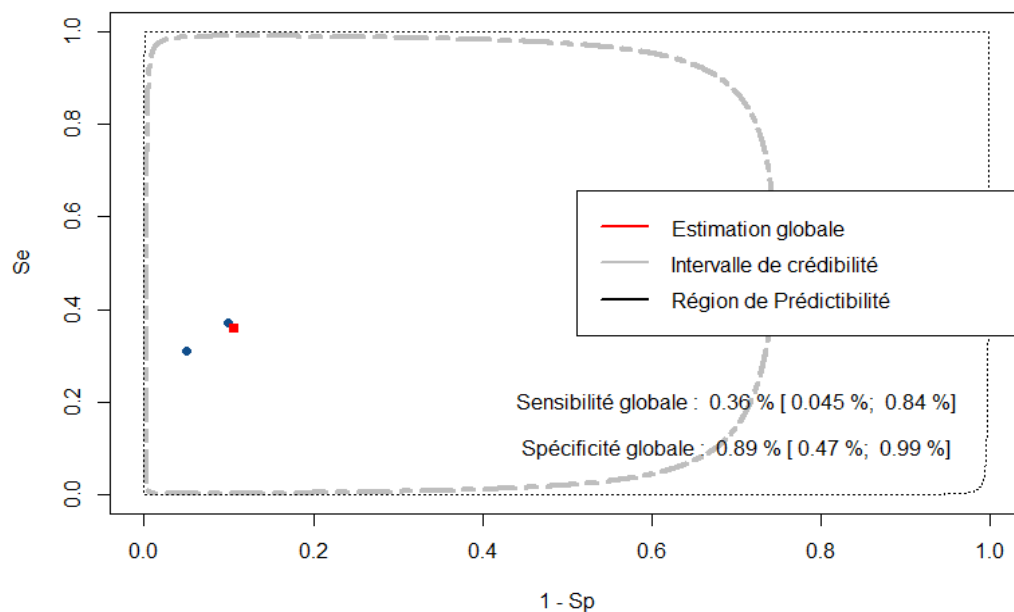


Figure 63 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des adénomes avancés

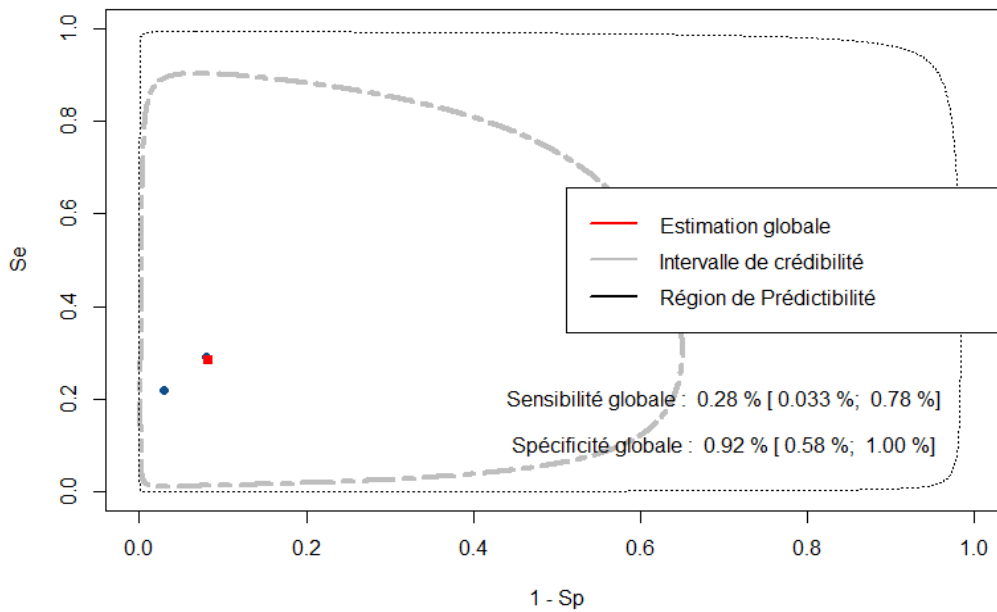


Figure 64 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des adénomes avancés

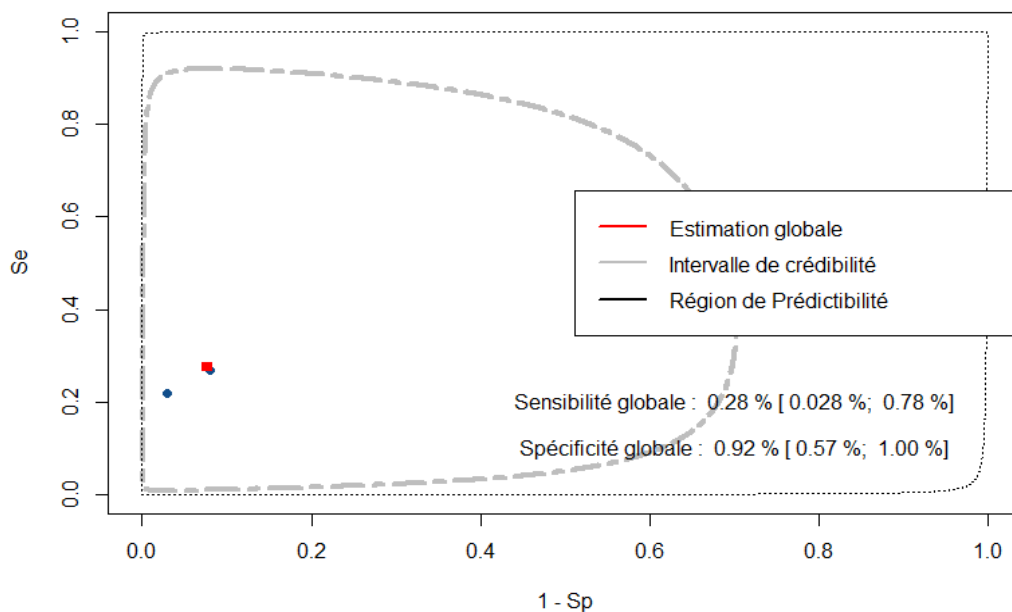


Figure 65 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des adénomes avancés

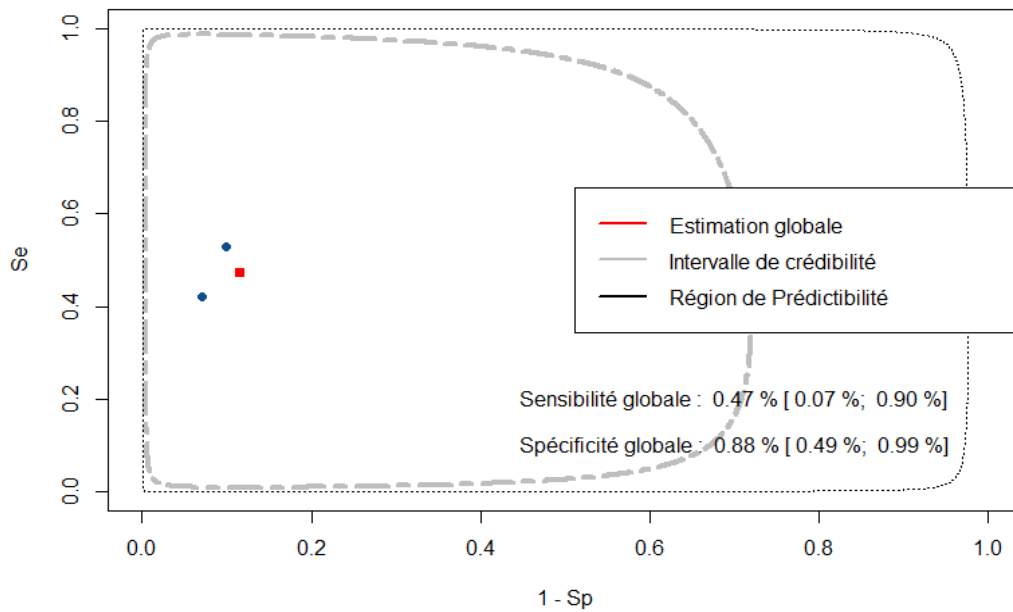


Figure 66 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 50ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

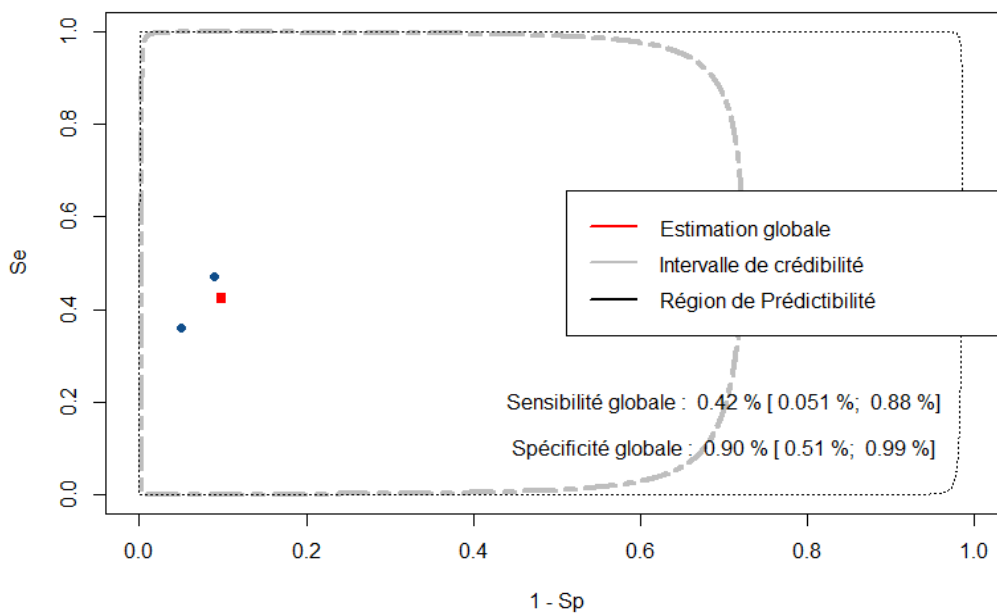


Figure 67 : Meta-Analyse Bivariée : performances d’OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

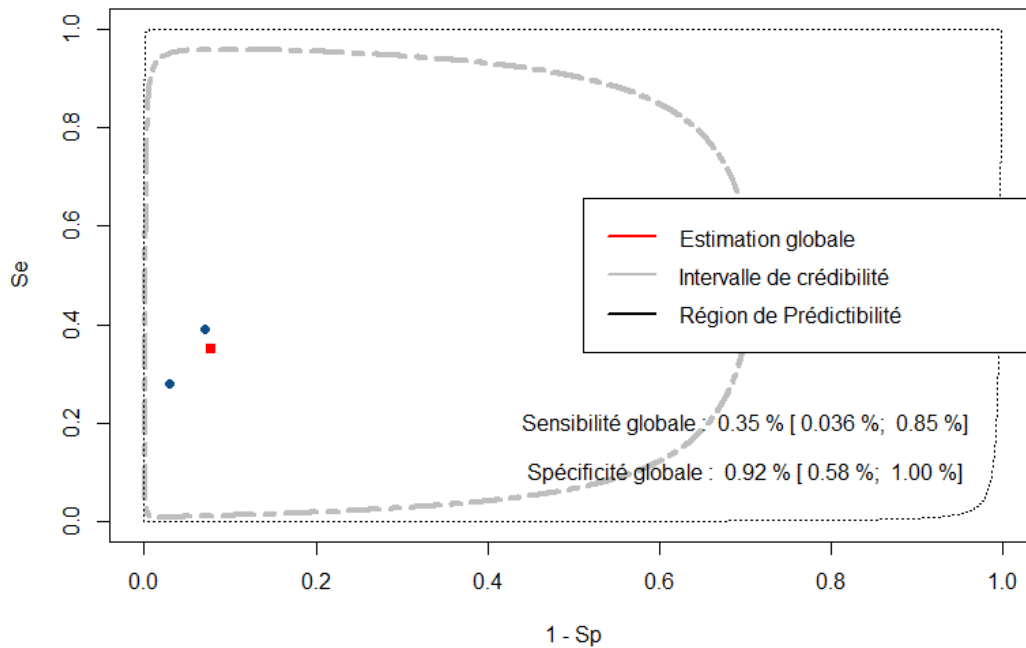


Figure 68 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

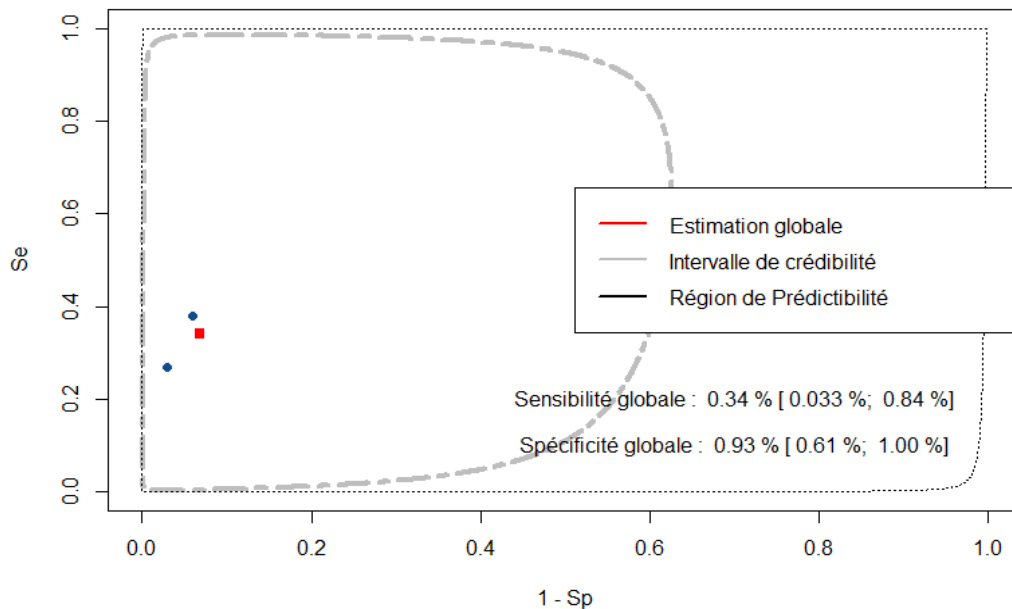


Figure 69 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 150ng/ml pour la détection des néoplasies colorectales avancées

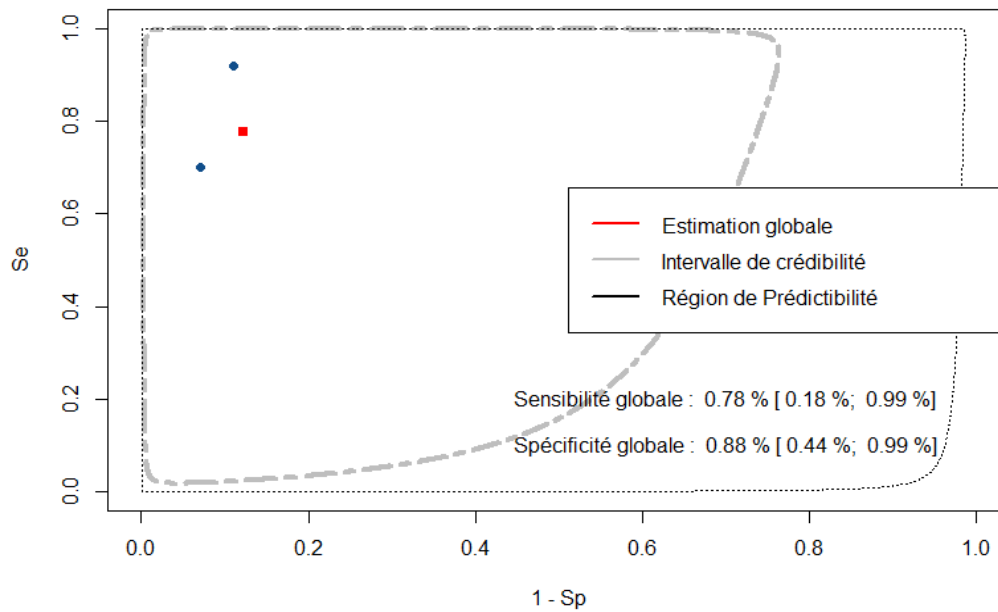


Figure 70 : Meta-Analyse Bivariée : performance d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 75ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

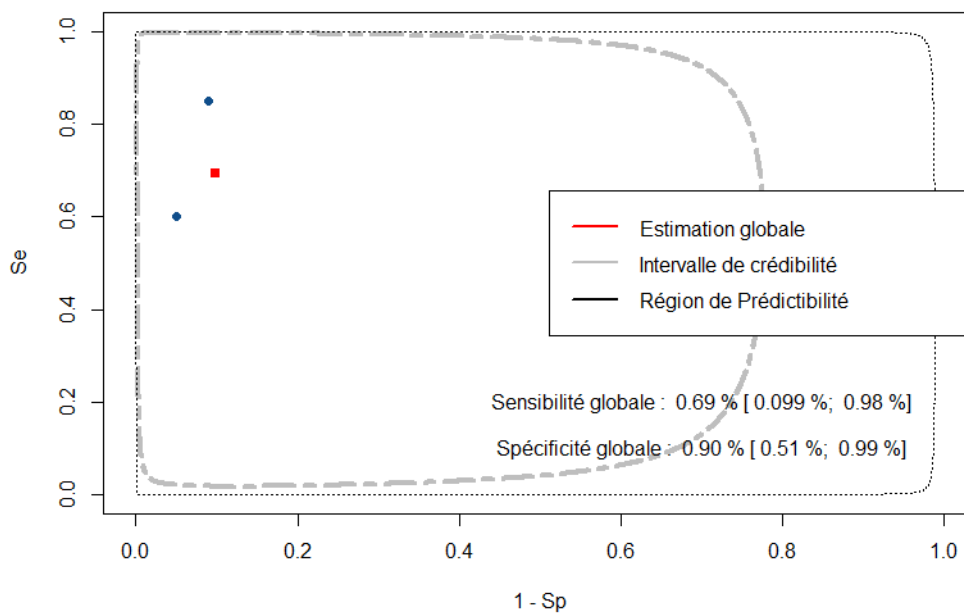


Figure 71 : Meta-Analyse Bivariée : performances d'OC Hemodia, OC Light, OC Micro et OC Sensor à 125ng/ml pour la détection des cancers colorectaux

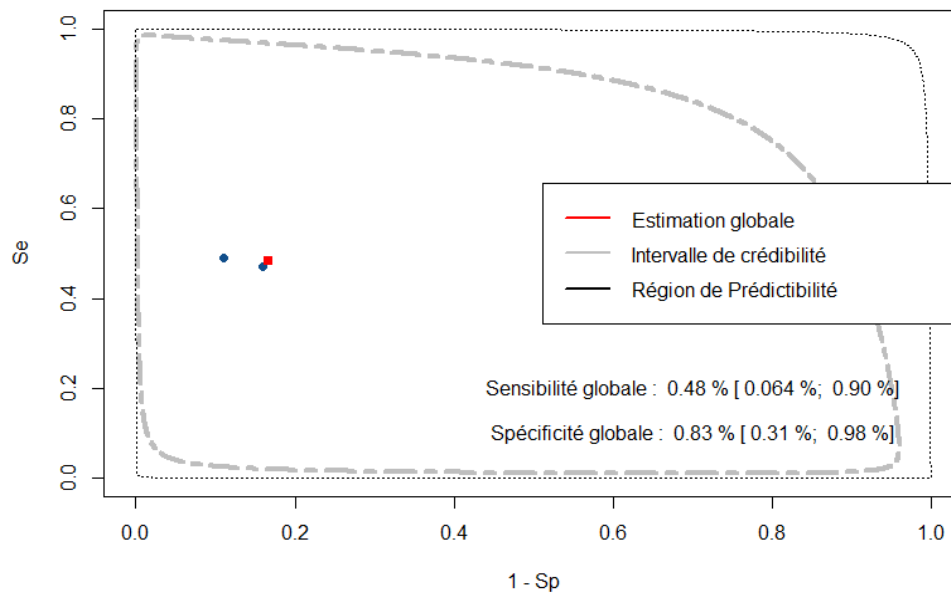


Figure 72 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des adénomes de 5 à 9 mm

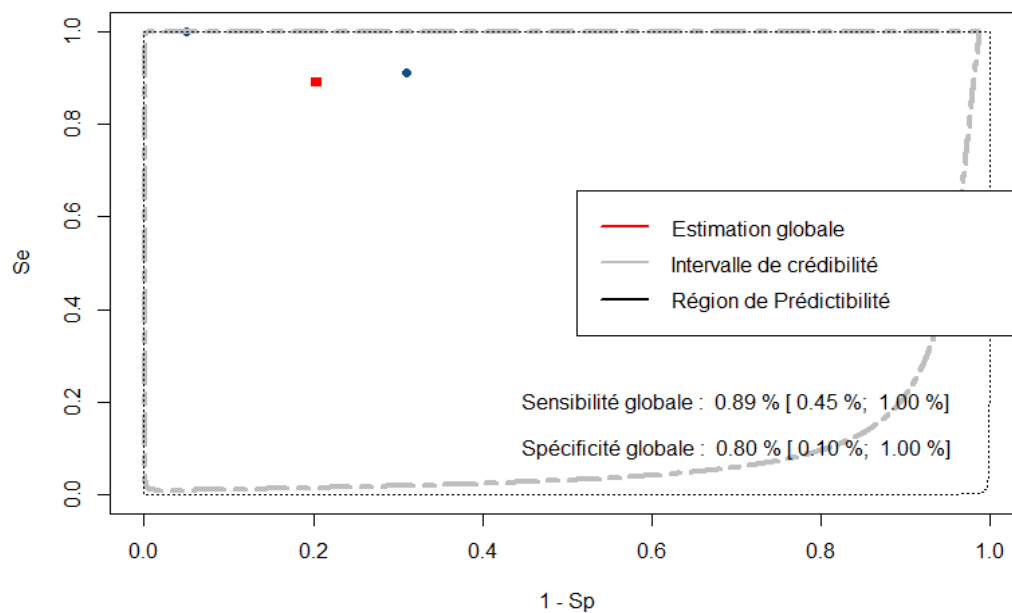


Figure 73 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes inférieurs à 5mm

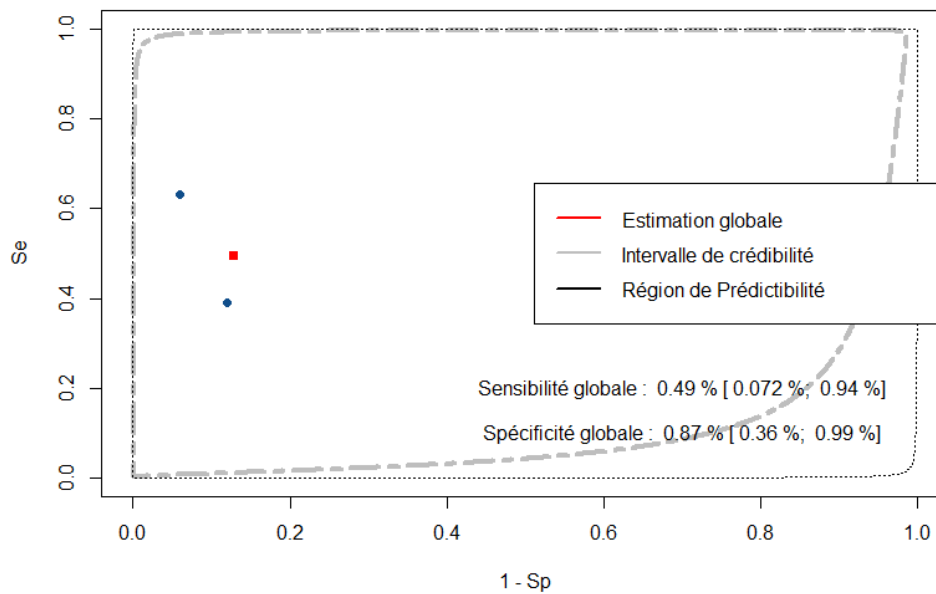


Figure 74 : Meta-Analyse Bivariée : performances de la capsule colique pour la détection des polypes inférieurs ou égaux à 6mm

Annexe I : Cahier des charges

Descriptif général des prestations attendues :

La mission confiée au titulaire comprend :

- L'élaboration de méthodologies de travail
- La conduite de l'étude, selon les méthodologies validées par l'INCa
- La rédaction de rapports intermédiaires et le cas échéant de synthèses afférentes à ces rapports
- La rédaction des rapports de visite sur site en cas d'étude de micro-costing
- La rédaction d'un rapport final et complet, ainsi que d'une synthèse
- La présentation des conclusions de chaque phase à l'INCa et aux membres du comité de pilotage
- La production d'un tableau de synthèse au format compatible « excel » présentant l'ensemble des valeurs de paramètres d'entrée, bornes, intervalles
- La rédaction des comptes-rendus et relevés de décision de chaque réunion avec l'INCa et le comité de pilotage. Ces comptes rendus sont rédigés dans un délai maximal de dix (10) jours calendaires à compter de la tenue de la réunion ou du comité concerné. Ils sont ensuite transmis à l'INCa qui les valide dans un délai maximum de quinze (15) jours calendaires à compter de leur réception. Dans le silence de l'INCa, ces comptes rendus sont réputés valides.
- La participation à la rédaction d'un article scientifique en anglais

25-2-b Objectif général de l'étude objet du marché correspondant au lot 2 : réalisation d'une étude médico-économique sur le dépistage organisé du cancer colorectal et ses scénarii d'évolutions possibles.

Prestations relatives à l'étude : réalisation des 5 phases

Phase 1 Revue de la littérature et élaboration d'un protocole d'étude

1.1 Description des prestations attendues au titre de la phase 1

L'objectif de la phase 1 est d'élaborer un protocole d'étude permettant la mise en œuvre d'une étude médico-économique du dépistage organisé du cancer colorectal. Il doit permettre de déterminer le périmètre de l'étude.

1.1.1 Revue et analyse de la littérature

En amont, le titulaire doit réaliser une revue de la littérature des principales bases disponibles, en incluant la littérature nationale et internationale appropriée à l'objet du marché, pour rédiger une synthèse des études les plus pertinentes en les référençant et classant par ordre de pertinence. La revue effectuée par le titulaire doit être précisément référencée.

Les résultats des prestations relatives à la revue de la littérature et à son analyse fournis à l'INCa sont présentés sous la forme des différents livrables définis au paragraphe 1.2 ci-dessous.

Le titulaire doit effectuer la revue et l'analyse de la littérature en sélectionnant les références les plus pertinentes pour la réalisation des résultats décrits en phase 3.

1.1.2 Elaboration du protocole d'étude

A partir du travail préliminaire effectué, le titulaire doit définir la méthodologie utilisée pour la construction du modèle, notamment :

- La définition des paramètres d'entrée de la modélisation (les paramètres d'entrées doivent être épidémiologiques, cliniques, économiques)
- La description des paramètres de sortie de la modélisation
- La description de l'arbre décisionnel relatif au modèle
- La justification de l'horizon temporel retenu (15 ans, 25 ans, vie entière, ...)
- La détermination de la perspective adoptée (sociétale, Assurance Maladie)
- La détermination d'un périmètre géographique (France métropolitaine, DOM)

Le titulaire identifie l'ensemble de ces éléments et indique pour chacun d'entre eux leur niveau d'importance et leur accessibilité au regard de la thématique du dépistage organisé du cancer colorectal.

Il doit également définir pour chaque paramètre d'entrée la pertinence d'une analyse de sensibilité.

Pour l'élaboration du protocole, le titulaire doit justifier des propositions retenues vis-à-vis de chaque élément du protocole et synthétiser l'ensemble de sa démarche sous forme d'un tableau de synthèse (Cf. tableau 2 ci-dessous)

Le titulaire doit ensuite proposer 5 à 10 stratégies globales en tenant compte a minima des différentes étapes de l'organisation du dépistage à comparer à la situation basale (actuelle) décrite dans le tableau ci-dessous. Le titulaire peut faire des propositions d'éléments de stratégie sur les différentes étapes du dépistage mis en évidence au travers de la revue de la littérature. Le titulaire doit argumenter ses propositions en expliquant sous forme de note le choix de ces stratégies à partir d'éléments objectifs. Les propositions établies pour ces stratégies doivent donc être motivées et argumentées de manière pertinente eu égard aux objectifs de l'étude. En ce sens, elles doivent permettre d'apporter un éclairage aux décideurs sur les scénarii d'évolution possible du dépistage organisé dans la perspective d'en mesurer et d'en augmenter son efficacité.

La rédaction du protocole effectuée par le titulaire doit intégrer :

- le contexte et le justificatif de l'étude
- les objectifs de l'étude
- la méthodologie du modèle
- la définition et la proposition de 5 à 10 stratégies différentes (scenarii fictifs) à comparer à la stratégie de référence (situation actuelle et résumée dans le « Tableau 2 » présenté ci-après), incluant également les analyses de sensibilité.

L'ensemble des prestations décrites au 1.1 font l'objet de livrables remis à l'INCa et décrits au point 1.2.

Le titulaire doit présenter au comité de pilotage, le protocole d'étude, les choix et propositions. Au cours de celle-ci, tous les éléments du protocole d'étude seront discutés. Le protocole est validé par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

1.2 Résultat des prestations attendues : livrables remis par le titulaire pour l'exécution de la première phase :

Chacun des 3 livrables identifiés ci-dessous est transmis à l'INCa dès sa production. Les livrables remis intègrent tous les paramètres de réalisation des prestations indiqués au 1.1 ci-dessus.

Chronologiquement, le titulaire remet :

- La revue et l'analyse de la littérature, comprenant :
 - o une note expliquant les modalités de réalisation de la revue de la littérature, les mots clés utilisés et les explications concernant la pertinence de chaque article,
 - o la liste des articles retenus avec leur résumé et indication de leur niveau de pertinence,
 - o la bibliographie.
- Un document de travail intermédiaire présentant :
 - o l'ensemble des éléments du modèle d'analyse médico-économique,
 - o pour chacun des éléments du modèle, le choix argumenté du titulaire concernant leur intégration dans le modèle.

Le livrable est nécessairement validé par l'INCa de manière préalable aux prestations de collecte et avant la remise du rapport de fin de phase.

- Un rapport de fin de phase (reprenant et détaillant l'ensemble des travaux réalisés dans cette première phase) intégrant **a minima** :
 - o La synthèse de la revue de la littérature pour chaque élément du modèle d'analyse médico-économique,
 - o Le protocole d'étude tel que défini et l'argumentaire relatif aux propositions du titulaire,
 - o Un tableau de synthèse présentant l'ensemble des éléments du modèle d'analyse médico-économique indiquant pour chacun leur niveau d'importance au regard de la thématique du dépistage organisé du cancer colorectal,
 - o Un document de présentation (format power point) associé reprenant :
 - le rationnel de l'étude,
 - les objectifs,
 - la méthodologie générale de l'étude,
 - la description des différentes stratégies de dépistage à comparer,
 - les analyses envisagées.

Le rapport de fin de phase reprend l'ensemble des travaux réalisés dans le cadre de cette phase. La restitution de ce travail réalisé par le titulaire a lieu lors de la réunion du comité de pilotage de fin de phase afin de permettre à l'INCa de discuter des éléments et de valider la phase.

Le titulaire présente l'ensemble du travail lors du comité de pilotage, et assure le compte rendu de la réunion.

Le rapport de fin de phase est validé par l'INCa et constitue l'élément permettant la certification du service fait (Cf. Article « Vérifications et réception » des clauses administratives).

Outre les livrables remis, le titulaire doit communiquer à l'INCa, sur sa demande, tout document ayant permis l'établissement des critères, leur mesure ainsi que la variabilité entre les critères (document de travail, tableau de recueil de donnée etc...) et de manière générale tous les éléments d'informations ayant permis au titulaire de réaliser les livrables.

Tableau 2 : stratégies à comparer et impacts à prendre en compte dans l'étude médico-économique du dépistage du cancer colorectal

Stratégies :	Population cible	Etapas de l'organisation				Prise en charge traitement
		Invitation (remise du test et relance)	Test de dépistage	Organisation de la lecture	Confirmation	
Situation actuelle (cahier des charges publié au Journal Officiel le 21 décembre 2006)	Hommes et femmes de 50 - 74 ans à risque moyen ou non suivi par coloscopie	Invitation ciblée Une première invitation et deux relances	Test de recherche de sang dans les selles au gaïac tous les deux ans	Lecture visuelle du test colorimétrique dans les centres de gestion agréés	Coloscopie si test positif	Pas de différentes stratégies de prise en charge
Evolution du dispositif et des technologies		Remise par le pharmacien (1 ^e instance ou 2 ^e niveau) Développement Remise du test par d'autres professionnels Absence d'envoi postal du test Troisième relance Envoi à partir d'un fichier non centralisé Centralisation de l'envoi des courriers Invitation départementale, régionale, nationale par régime	Test immunologique Choix du seuil de positivité Choix du nombre de prélèvements	Centralisation de la lecture Ouverture de la lecture au laboratoire privé Automate	Coloscopie Coloscanner	

Phase 2 - Collecte et détermination des valeurs des paramètres d'entrée de la modélisation

1.1 Description des prestations attendues au titre de la phase 2

Pour la réalisation de cette phase, le titulaire doit collecter et déterminer l'ensemble des valeurs des paramètres d'entrée de l'étude médico-économique liés au dépistage.

1.1.1 Opérations préalables à la collecte des données

Préalablement aux opérations de collecte effectuées par le titulaire, ce dernier doit, pour chacune des stratégies de dépistage vues en Phase 1 :

- élaborer une méthodologie détaillée de collecte des valeurs (incluse la méthodologie des enquêtes par micro-costing réalisées si certaines données n'étaient pas disponibles),
- élaborer une méthodologie détaillée d'analyse critique des valeurs,
- communiquer à l'INCa les sources de données médicales, épidémiologiques, organisationnelles et économiques utilisées.

Ces prestations sont traduites dans l'élaboration de livrable(s) remis à l'INCa. Ce(s) livrable(s) est (sont) nécessairement validé(s) par l'INCa avant la réalisation des prestations de collecte.

1.1.2 Collecte et détermination des valeurs

➤ Sources de données

Les valeurs des paramètres d'entrée sont définies à partir d'une analyse de la littérature, des données existantes et des enquêtes de terrain (voir « Prestations et livrables attendus pour cette première phase » document de travail intermédiaire).

Le titulaire peut se baser sur les données qui lui sont directement accessibles : budget des structures de gestion, données InVS, données provenant d'autres travaux menés par ou pour l'INCa.

Toute autre source de données potentiellement proposée par le titulaire doit être validée par l'INCa.

L'INCa met à disposition du titulaire les données dont il dispose et qui sont utiles à l'avancée du projet (voir annexe « documents existants et bilan informationnel »).

Pour la réalisation de ces prestations, le titulaire se doit de différencier les coûts par poste et par financeur (Assurance Maladie, Etat, individu) en fonction de la perspective adoptée.

S'il s'avère que les valeurs des coûts ne sont pas disponibles, le titulaire doit mesurer les coûts manquants par enquête par micro-costing. La méthodologie des enquêtes par micro-costing aura été validée par l'INCa avant que le titulaire ne commence sa phase d'enquête.

➤ Détermination des valeurs

Le titulaire doit déterminer pour certains paramètres d'entrée clef, des intervalles, dont les valeurs de bornes seront entrées dans les analyses de sensibilité.

Le titulaire doit constituer un récapitulatif de l'ensemble des valeurs de paramètres d'entrée du modèle, réaliser une analyse critique des résultats et faire une proposition de valeurs (et bornes d'intervalles le cas échéant) les plus pertinentes à intégrer dans la modélisation médico-économique réalisée en phase 3.

Le titulaire doit présenter un document de travail intermédiaire au comité de pilotage afin qu'il se positionne sur les valeurs des paramètres d'entrée du modèle y compris les valeurs des bornes. Ces valeurs sont validées par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

Ce travail sera discuté en comité de pilotage et validé par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

Le rapport de fin de phase reprend l'ensemble des travaux réalisés pour la Phase 2.

L'ensemble des prestations décrites au 1.1 font l'objet de livrables remis à l'INCa et décrits au point 1.2.

1.2 Résultat des prestations attendues : livrables remis par le titulaire pour l'exécution de la deuxième phase :

Chacun des 3 livrables identifiés ci-dessous est transmis à l'INCa dès sa production. Les livrables remis intègrent tous les paramètres de réalisation des prestations indiqués au 1.1 ci-dessus.

Chronologiquement, le titulaire remet :

- Les méthodologies détaillées pour l'ensemble des stratégies de dépistage : de collecte des valeurs et d'analyse critique des valeurs, les sources de données médicales, épidémiologiques, organisationnelles et économiques utilisées),
- Un document de travail intermédiaire comprenant :
 - o un récapitulatif de l'ensemble des valeurs de paramètres d'entrée du modèle,
 - o une analyse critique des résultats,
 - o une proposition de valeurs (et bornes d'intervalles le cas échéant) les plus pertinentes,
 - o la méthodologie inhérente et utilisée pour la réalisation de ce livrable

Ce travail est présenté en comité de pilotage.

- Un rapport de fin de phase comprenant a minima :
 - o La méthodologie utilisée pour la réalisation de la Phase 2
 - o Les résultats de la collecte des valeurs des paramètres d'entrée de la modélisation médico-économique liés au dépistage et de l'analyse critique des résultats
 - o Les résultats de la collecte des valeurs des paramètres d'entrée de la modélisation médico-économique liés au dépistage et de l'analyse critique des résultats
 - o Les bornes des données d'entrée du modèle qui seront prises en compte dans les analyses de sensibilité
 - o Les sources de données médicales, épidémiologiques, organisationnelles et économiques

- Un tableau de synthèse (tableau Excel) présentant l'ensemble des valeurs de paramètres d'entrée, bornes, intervalles par poste et par financeur retenus
- Une synthèse du rapport et une présentation (sous format Power point) associées ainsi que les fichiers numériques.

Le rapport de fin de phase reprend l'ensemble des travaux réalisés dans le cadre de cette phase. La restitution de ce travail réalisé par le titulaire a lieu lors de la réunion du comité de pilotage de fin de phase afin de permettre à l'INCa de discuter des éléments et de valider la phase.

Le titulaire présente l'ensemble du travail lors du comité de pilotage, et assure le compte rendu de la réunion.

Le rapport de fin de phase est validé par l'INCa et constitue l'élément permettant la certification du service fait (Cf. Article « Vérifications et réception » des clauses administratives).

De manière générale, outre les livrables remis, le titulaire doit communiquer à l'INCa, sur sa demande, tous les éléments d'informations, données etc... ayant permis au titulaire de réaliser les livrables.

Phase 3 - Modélisation médico-économique déterminant le ratio coût efficacité des différentes stratégies

1.1 Description des prestations attendues au titre de la phase 3

Cette phase consiste à produire les résultats issus de la modélisation des différentes stratégies définies en phase 1. Ces résultats sont de nature clinique et économique (coût, efficacité, ratio coût-efficacité). Des analyses de sensibilité sont conduites en tenant compte des bornes définies en phase 2.

Le titulaire devra élaborer un classement de toutes les stratégies retenues en phase 1 sur la base du critère d'efficacité retenu.

L'INCa valide la méthodologie employée avant que le titulaire ne commence son travail d'analyse.

Le titulaire doit présenter au comité de pilotage, la méthodologie, les choix, les propositions, la modélisation ainsi qu'une analyse critique de ses choix. Au cours de celle-ci, tous ces éléments seront discutés et sera par la suite validé par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

Le titulaire doit différencier la modélisation par poste et par financeur (Assurance Maladie, Etat, Individu) en fonction de la perspective adoptée. Le titulaire devra identifier les variables qui ont le plus d'impact sur les coûts et les avantages associés aux différentes stratégies de dépistage organisé du cancer colorectal. Le titulaire doit proposer une analyse critique de ces résultats pour que cette modélisation soit une aide à la décision pour l'INCa.

Le titulaire doit analyser les résultats obtenus et produire une synthèse détaillée. Pour cela, le titulaire doit comparer les résultats obtenus avec ceux observés dans les études nationales et internationales, à partir de la revue de la littérature réalisée en Phase 1 et qui aura été précisément référencée.

L'ensemble des prestations décrites au 1.1 font l'objet de livrables remis à l'INCa et décrits au point 1.2.

Ces résultats doivent permettre à l'INCa d'apprécier les ressources à engager selon les différents scénarii formulés et ainsi éclairer l'INCa sur la qualité et l'efficacité des types de protocole de dépistage à mettre en place.

1.2 Résultat des prestations attendues : livrables remis par le titulaire pour l'exécution de la troisième phase :

Chacun des 3 livrables identifiés ci-dessous est transmis à l'INCa dès sa production. Les livrables remis intègrent tous les paramètres de réalisation des prestations indiqués au 1.1 ci-dessus.

Chronologiquement, le titulaire remet :

- La méthodologie employée pour la réalisation de la phase

L'INCa valide le livrable avant que le titulaire ne commence son travail d'analyse.

- Un document de travail intermédiaire constitutif de l'analyse qui présente le modèle médico-économique comprenant :
 - o Un rappel du type de modèle utilisé,
 - o Les résultats de l'étude coût-efficacité relatifs aux différentes stratégies,
 - o Les résultats des différentes analyses de sensibilité.

Ce travail est présenté en comité de pilotage.

- Un rapport de fin de phase intégrant a minima :
 - o la méthodologie employée pour la réalisation de la phase,
 - o les principaux résultats de la modélisation médico-économique liés au dépistage organisé du cancer colorectal,
 - o l'analyse critique des résultats,
 - o Une synthèse du rapport et une présentation (sous format Power point) associées ainsi que les fichiers numériques.

Le rapport de fin de phase reprend l'ensemble des travaux réalisés dans le cadre de cette phase. La restitution de ce travail réalisé par le titulaire a lieu lors de la réunion du comité de pilotage de fin de phase afin de permettre à l'INCa de discuter des éléments et de valider la phase.

Le titulaire présente l'ensemble du travail lors du comité de pilotage, et assure le compte rendu de la réunion.

Le rapport de fin de phase est validé par l'INCa et constitue l'élément permettant la certification du service fait (Cf. Article « Vérifications et réception » des clauses administratives).

De manière générale, outre les livrables remis, le titulaire doit communiquer à l'INCa, sur sa demande, tous les éléments d'informations ayant permis au titulaire de réaliser les livrables.

Phase 4 - Modèle d'impact budgétaire des stratégies les plus efficaces par rapport à la situation basale en fonction des critères de coût et d'efficacité

1.1 Description des prestations attendues

Cette phase consiste à réaliser une analyse d'impact budgétaire des stratégies les plus efficaces par rapport à la situation basale, identifiées en phase 3. Cette phase a pour but d'éclairer la décision publique en terme budgétaire afin de déterminer l'effort financier que la société devra consentir pour mettre cette stratégie à disposition de la population.

Le titulaire doit présenter la méthodologie requise pour l'analyse d'impact budgétaire en précisant le descriptif du modèle d'impact budgétaire et les analyses envisagées. Pour cela, le titulaire doit se baser sur les étapes des stratégies relatives à l'organisation du dépistage organisé du cancer colorectal en identifiant l'impact budgétaire par financeur.

Le titulaire réalisera en outre des analyses de sensibilité, dans le cadre de ce modèle d'impact budgétaire.

Le titulaire doit présenter au comité de pilotage, la méthodologie, les choix, les propositions, et la modélisation d'impact budgétaire des stratégies les plus efficaces. Tous ces éléments seront discutés. Le protocole est validé par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

Concernant la modélisation, il est demandé au titulaire de différencier les coûts par poste et par financeur (Assurance Maladie, Etat, individu) en fonction de la perspective adoptée.

L'ensemble des prestations décrites au 1.1 font l'objet de livrables remis à l'INCa et décrits au point 1.2.

Il est indiqué au titulaire que les résultats obtenus seront discutés en comité de pilotage et validés par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

1.2 Résultat des prestations attendues : livrable remis par le titulaire pour l'exécution de la quatrième phase :

Le titulaire remet à l'INCa un rapport de phase comprenant la présentation :

- de la méthodologie,
- les recommandations du titulaire sur la modélisation à retenir dans cette phase,
- les analyses de sensibilité envisagées.

Le titulaire devra effectuer une présentation orale au comité de pilotage des résultats.

Ces derniers feront l'objet de discussion en comité de pilotage et d'une validation par l'INCa.

Le rapport est validé par l'INCa et constitue l'élément permettant la certification du service fait (Cf. Article « Vérifications et réception » des clauses administratives).

De manière générale, outre le livrable remis, le titulaire doit communiquer à l'INCa tous les éléments d'informations, données ayant permis au titulaire de réaliser le livrable.

Phase finale : Analyse globale des résultats et perspectives

1.1 Objet

L'objectif de cette phase est de définir, à partir de l'analyse globale des résultats, les perspectives en matière de dépistage du cancer colorectal.

Pour cela, le titulaire doit dans un premier temps, effectuer à partir de l'ensemble des travaux menés dans le cadre des phases précédentes, un benchmark international et dans un second temps de présenter les perspectives possibles du programmes de dépistage organisé du cancer colorectal.

A l'issue de ce travail, le titulaire doit rédiger un rapport final intégrant : une partie « méthodologique », une partie « analyse » et une partie « Présentation des résultats » ainsi qu'une conclusion mettant en évidence les résultats significatifs de cette modélisation et des perspectives envisagées, accompagné d'une synthèse de ce rapport.

Il est indiqué au titulaire que ce rapport final est discuté en comité de pilotage et validé par l'INCa, après avis du comité de pilotage.

Pour finir, le titulaire doit participer à la rédaction d'un projet d'article, dont les axes de communication seront définis par le Comité de pilotage. Cet article doit permettre de valoriser l'ensemble des prestations réalisées sur les cinq phases de l'étude et des résultats qui en sont issus et ciblera une publication dans une revue internationale à comité de lecture.

1.2 Résultat des prestations attendues : livrables remis par le titulaire pour l'exécution de la cinquième phase :

Le titulaire remet à l'INCa :

- Une note de synthèse (6 à 8 pages a minima) comprenant les principaux résultats de l'étude
- Un rapport complet et final de fin d'étude comportant :
 - o Les sources de données économiques, médicales et épidémiologiques,
 - o Un rappel de la modélisation médico-économique et de ses principaux résultats
 - o La présentation détaillée du modèle d'impact budgétaire
 - o Les résultats détaillés de l'analyse d'impact budgétaire des stratégies identifiées comme les plus efficaces
 - o Des conclusions argumentées sur l'ensemble des résultats.

Le titulaire devra effectuer une présentation orale de ces résultats au comité de pilotage. Ces derniers feront l'objet de discussion en comité de pilotage et d'une validation par l'INCa.

- Le modèle médico-économique,
- Le projet d'article sur la réalisation et les résultats de l'étude (Phase 1 à 5)

Article 26 : Planning prévisionnel et comité de pilotage

26-1 Estimation des délais d'exécution des rapports finaux sur 10 mois :

- livrables de la phase 1 : délai de 2 mois à compter de la date de notification du marché
- livrables de la phase 2 : délai de 4 mois

- livrables de la phase 3 : délai de 2 mois
- livrables de la phase 4 : délai de 1 mois
- livrables de la phase 5 : délai de 1 mois

26- 2 Comité de pilotage

Le comité de pilotage est réuni à l'initiative de l'INCa à la mise en place de l'étude, et au minimum à chaque fois que son avis est requis.

Ce comité de pilotage est constitué au minimum d'un représentant de l'INCa. Le titulaire n'en est pas membre.