



HAL
open science

[Techniques and methods in public health applied in
oncology]

Françoise May-Levin, Françoise Clavel, Joseph Monsonego, Henri Tristant,
Laurent Levy

► **To cite this version:**

Françoise May-Levin, Françoise Clavel, Joseph Monsonego, Henri Tristant, Laurent Levy. [Techniques and methods in public health applied in oncology]. Bulletin du Cancer, 2001, 88 (1), pp.23-34. inserm-00171943

HAL Id: inserm-00171943

<https://inserm.hal.science/inserm-00171943>

Submitted on 18 Sep 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Techniques et méthodes nouvelles en santé publique appliquées en oncologie

Françoise May-Levin¹, Françoise Clavel², Joseph Monsonogo³, Henri Tristant⁴, Laurent Levy⁵

¹Ligue nationale contre le cancer, 1, avenue Stephen-Pichon, 75013 Paris.

²INSERM U.521, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif.

³Institut Alfred Fournier, 25, boulevard Saint-Jacques, 75005 Paris.

⁴Centre de radiologie, 9, avenue Frédéric-Le-Play, 75007 Paris.

⁵Institut de radiologie, 31, avenue Hoche, 75008 Paris.

Résumé : Tout médecin cancérologue est également acteur de la santé publique. Il se doit de connaître les avancées en ce domaine, tant dans les méthodes de recherche épidémiologique que dans la transmission informatique des données, et dans les méthodes de dépistage ou de diagnostic précoce des cancers, ces deux problèmes étant liés. C'est à l'illustration de quelques-uns de ces sujets, sans aucune prétention à l'exhaustivité, que sera consacré cet article auquel ont contribué plusieurs experts en chacun d'entre eux.

Protection et sécurité des données à caractère personnel

Importance des fichiers dans la santé publique

Les organismes participant à des activités de santé publique sont des plus divers : Institut national des statistiques et des études économiques (Insee), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), universités et centres hospitaliers, société savantes, associations de formation médicale continue (FMC), etc., et la multiplicité de leurs interactions donne naissance à la notion de réseaux. L'éventail des applications nécessitant le recours à des fichiers personnels dans le domaine de la santé publique se déploie largement : recherches épidémiologiques, essais cliniques, pharmacovigilance, économie de la santé, registres du cancer, systèmes d'information médico-administratifs hospitaliers tel le Programme de médicalisation du système d'information.

L'exploitation des fichiers nécessite diverses opérations, d'une grande complexité :

- le recueil de données peut être effectué par les établissements de santé, les divers professionnels de santé ou certains usagers ;
- le traitement de ces données se décompose en de multiples opérations effectuées totalement ou partiellement à l'aide de procédés automatisés : enregistrement, conservation, modification, extraction, communication, consultation et interconnexion, mais aussi effacement ou même destruction ;
- les données peuvent être transférées à divers organismes de santé, de protection sociale : Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), ou encore à l'Insee, au ministère de la Santé, etc.

On entend par « données à caractère nominatif » toute information, sous quelque forme qu'elle soit, concernant une personne physique identifiée ou identifiable. Lorsqu'une personne physique n'est pas identifiable, les données sont dites anonymes.

L'expression « données d'identification » recouvre les données à caractère personnel qui permettent l'identification directe de la personne concernée, et qui sont nécessaires à la collecte, au contrôle et à l'appariement des données, mais qui ne seront pas utilisées par la suite pour établir des résultats statistiques (Recommandation R-97 du conseil des ministres du Conseil de l'Europe, 30 septembre 1997).

En France, le régime juridique de la protection des données médicales nominatives résulte de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 (*Journal officiel* du 23 juillet 1978) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, assurant le droit à l'identité, le respect de la vie privée et des libertés individuelles, et cela quels que soient la nature et les objectifs des fichiers. Cette loi précise les formalités préalables à la mise en œuvre des traitements automatisés, ainsi qu'à leur collecte, enregistrement et conservation. Le contrôle de conformité à la loi « informatique et libertés » est obligatoire, sauf si l'étude ne comporte pas de traitement automatisé de données nominatives ni de fichier manuel nominatif. Ainsi, tout organisme, public ou privé, mettant en œuvre une telle étude doit soumettre le projet pour autorisation à la Commission nationale informatique et libertés (Cnil).

La loi de 1978 a été actualisée en juillet 1999 (loi n° 99-641 et son décret du 27 octobre 1999) ; elle prévoit des possibilités de dérogation permettant la transmission de données de santé indirectement nominatives (ne comportant ni le nom, ni le prénom, ni le numéro de sécurité sociale des patients) sous réserve qu'une telle

communication fasse l'objet d'une autorisation spécifique de la Cnil. Les professionnels de santé s'engagent vis-à-vis des patients à prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations et d'empêcher qu'elles ne soient communiquées à des tiers non autorisés : l'article 226-13 du Nouveau Code pénal prévoit des sanctions pénales en cas « *d'atteintes aux droits de la personne résultant des fichiers ou des traitements informatiques* ». Il est donc essentiel que toute personne ordonnant ou mettant en œuvre un traitement automatisé prenne toutes les précautions afin d'empêcher la divulgation des données nominatives.

Droits des personnes

Ces droits ont fait l'objet, en 1997, d'une recommandation de la Cnil (Délibération n° 97-008 du 4 février 1997, *Journal officiel* du 12 avril 1997).

Toute personne faisant l'objet d'un enregistrement dans un fichier, qu'il soit manuel ou informatisé, doit en être personnellement informée et donner son consentement. Les responsables de l'étude doivent l'informer de la nature des données transmises, des objectifs de l'étude et de l'utilisation prévue des données, de leurs destinataires, de son droit d'accès et de rectification, ainsi que de son droit d'opposition (art. 4 du décret n° 95-682 du 9 mai 1995) [1]. Le consentement éclairé des personnes participantes est requis sous forme écrite lorsque l'étude nécessite le recueil de prélèvements biologiquement identifiants ou si elle relève de la loi Huriet-Serusclet.

Dans le cas des personnes mineures, ou faisant l'objet de mesures légales, ces droits seront exercés par leurs représentants légaux [2].

Les données dites « sensibles », c'est-à-dire portant sur les origines raciales ou ethniques, les croyances religieuses, ou les données concernant la vie sexuelle doivent être exclues des informations contenues dans les fichiers.

Selon la demande de la Cnil, il serait question d'inclure les données génétiques dans les données sensibles nécessitant le recueil de consentement, compte tenu des répercussions possibles sur la vie privée, sociale ou professionnelle des personnes. La personne a droit au refus de participer à l'étude, en l'exprimant par tout moyen, auprès du responsable de la recherche, de l'établissement ou du professionnel de santé détenteur de ces données. Elle a un droit d'accès aux données à caractère personnel la concernant, ainsi que le droit de demander la rectification des données qui seraient inexacts.

Pour les études faisant appel à des collectes d'information par voie de questionnaire, ce dernier doit être accompagné d'un document explicitant la finalité de l'étude et les modalités d'utilisation des données. De ce fait, la Cnil a estimé que, si les personnes concernées renvoient à l'organisme de recherche leur questionnaire rempli, elles expriment ainsi implicitement leur consentement. Toutes ces mesures sont en accord avec la Convention européenne de 1981 et avec la directive du Parlement européen du 24 octobre 1995.

Traitement automatisé des données nominatives ayant pour fin la recherche

Sa régulation a été définie par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 [3], dite « bioéthique », qui modifie le chapitre V bis de la loi du 6 janvier 1978. Le traitement de données directement ou indirectement nominatives dans le cadre de la recherche est autorisé, sous couvert de formalités définies par la loi de 1995 (décret d'application n° 95-682 du 9 mai 1995, art. 2).

L'organisme public ou privé qui met en œuvre l'étude doit soumettre le projet pour avis au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche, institué auprès du ministre chargé de la Recherche, qui dispose d'un mois pour transmettre sa réponse, ce délai pouvant être ramené à 15 jours en cas d'urgence. La mise en œuvre des données nominatives sera ensuite soumise à la Cnil pour autorisation.

Le protocole de recherche doit inclure tous les éléments nécessaires à la compréhension et à la réalisation de l'étude, ainsi que les renseignements techniques et administratifs concernant les divers intervenants, tant de l'équipe de recherche que les éventuels sous-traitants.

Les membres de l'équipe chargée de l'étude ainsi que les éventuels sous-traitants doivent posséder les compétences requises, et être suivis tout au long de l'étude de manière à assurer qu'ils remplissent correctement la fonction qui leur est assignée. C'est le responsable de l'étude qui assume la responsabilité d'ensemble. On entend par « maître du fichier » la personne physique ou morale, l'autorité publique, le service ou tout autre organisme qui est compétent pour décider de la finalité du fichier automatisé, ainsi que des catégories de données à caractère personnel devant être enregistrées [3].

Les mesures de sécurité

La Cnil a préconisé un certain nombre de mesures afin d'éviter tout risque de divulgation des données à des personnes autres que les chercheurs habilités et les médecins en charge des patients : séparation des renseignements médicaux et des données d'identification, mise en place de procédures d'identification des

utilisateurs (mot de passe) permettant de contrôler l'accès, transcodage des données d'identification et cryptage des données afin d'empêcher leur accès, sur site ou à distance, et lors de la transmission par réseaux informatiques ouverts. Par ailleurs, la communication des données doit s'effectuer sous forme codée, sans identité des personnes. La présentation des résultats des traitements ne doit pas permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

Toutes mesures doivent être prises pour éviter que les informations ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés. La protection du système d'information doit être assurée : contrôle des accès aux locaux, dispositifs anti-intrusion, etc.

La liste des personnes autorisées doit être établie avant que ne commence la collecte de données, et être tenue régulièrement à jour au cours de l'étude. Toute personne ayant accès à des données nominatives doit préalablement signer un document par lequel elle s'engage à ne révéler aucune donnée directement ou indirectement nominative à un tiers ou à un membre de l'équipe non habilité. L'accès des personnes autorisées doit faire l'objet d'un contrôle d'identification.

Dans sa recommandation du 4 février 1997, la Cnil précise que, si les professionnels de santé ne peuvent transmettre à des tiers les données de santé relatives à leurs patients sans les avoir rendues anonymes, ils peuvent transmettre, à des fins statistiques, dans les conditions prévues par la loi du 1^{er} juillet 1994, des données médicales nominatives issues de leur activité à des organismes autorisés à mettre en œuvre, à des fins de recherche médicale, des traitements de données de santé à caractère personnel.

Il est important que les patients soient clairement informés de l'identité des organismes juridiquement responsables du système, de la nature des informations transmises, des finalités de la recherche, des destinataires des informations transmises et de leurs modalités d'exercice. Ils doivent également connaître leur droit d'accès à ces fichiers, de rectification et de suppression. Enfin, conformément à l'article 45 du Code de déontologie, le médecin, à la demande du patient ou avec son consentement, peut transmettre aux médecins qui participent à la prise en charge de ce patient ou à ceux qu'il entend consulter les informations et documents utiles à la continuité des soins.

Toutefois, ces informations peuvent ne pas être délivrées si, pour des raisons légitimes que le médecin traitant apprécie en conscience, le malade est laissé dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave.

Dans le cas des mineurs ou des personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale, l'information sera délivrée aux titulaires de l'autorité parentale ou au tuteur.

Les registres des cancers

En 1999, il existait 21 registres qualifiés appartenant au réseau Francim, parmi lesquels 13 registres généraux et 8 spécialisés. La préservation de la confidentialité exige une grande rigueur dans les procédures. Les informations sont recueillies par des enquêteurs, liés par le secret professionnel, auprès des laboratoires d'anatomopathologie, puis complétées et vérifiées auprès des établissements de soins ayant assuré la prise en charge des patients.

Les données sont enregistrées, informatisées avec un nom de code non identifiable et traitées par deux logiciels indépendants, non reliés logiquement l'un à l'autre : un fichier nominatif, ne contenant aucune donnée médicale et un fichier anonyme concernant la pathologie. Les seules rubriques communes aux deux fichiers sont le numéro du dossier, la date d'incidence, le sexe, l'âge, la commune et l'arrondissement du domicile. Le décryptage de l'un et de l'autre fichier n'est accessible qu'à un utilisateur autorisé par un mot de passe valide.

La télémédecine

Cette méthode est en pleine expansion et nécessite la garantie de confidentialité concernant non seulement des données nominatives, mais également de tout identifiant possible, y compris les données de l'imagerie. Le transfert sur internet d'images entre l'hôpital et le médecin exige une sécurité dans les échanges avec cryptage de l'identité du patient ainsi que du médecin traitant. Le malade doit avoir été informé, être consentant, avoir le droit de refuser et avoir accès s'il le souhaite à l'information qui le concerne.

La responsabilité de l'acte médical n'est pas diminuée pour le médecin traitant du fait qu'elle est partagée. Tout au plus, pourra-t-on, en cas d'erreur ou de contestation, lui reconnaître qu'il a souscrit à ses obligations déontologiques de demander un avis lorsque ses connaissances sont insuffisantes.

Le développement de la participation de la cancérologie dans le domaine de la santé publique, conjugué à l'évolution permanente des techniques de communication, impose donc une extrême rigueur dans le respect des règles tant juridiques que déontologiques concernant la pratique des techniques récentes de communication.

Intérêt des études de cohorte

L'épidémiologie est, selon la définition de l'OMS, l'étude, dans les populations humaines, de la distribution des maladies ainsi que des facteurs pouvant intervenir dans celle-ci. Deux types d'enquêtes sont généralement utilisés pour mettre en évidence une éventuelle relation entre une exposition et une maladie : les enquêtes cas-témoins et les enquêtes de cohorte. Dans les enquêtes cas-témoins, les sujets malades sont comparés à des sujets non atteints de la maladie étudiée (témoins) et ayant les mêmes caractéristiques (âge, sexe, région...). Ces études sont privilégiées pour les maladies de faible fréquence. Une enquête de cohorte prospective consiste à assembler un groupe d'individus (cohorte) théoriquement indemnes de la maladie étudiée, dont on suit l'état de santé au cours du temps. Les enquêtes de cohorte offrent à la fois de multiples avantages, mais également des inconvénients.

Différents types de cohortes peuvent être l'objet de telles analyses ; il peut s'agir :

- de groupes professionnels, tels que les médecins anglais, qui ont répondu, en 1951, à un questionnaire sur le tabac dont les résultats découlant des quarante années de surveillance de leur état de santé ont été publiés récemment [4] ; on peut également citer les infirmières nord-américaines suivies depuis 1976 [5] ou encore, en France, les adhérentes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN), suivies dans l'étude E3N depuis 1990 [6] ;
- de sujets ayant subi une exposition particulière dont on souhaite étudier les effets : citons l'exemple des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki [7] ;
- d'habitants d'une même localité : le meilleur exemple est vraisemblablement celui de Framingham, aux États-Unis, dont tous les hommes ont été recrutés, dans les années 1950, pour étudier les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires [8].

Une étude de cohorte prospective a plusieurs avantages :

- L'information sur divers facteurs de risque est recueillie au moment de l'inclusion, garantissant ainsi une similarité des conditions de réponse entre ceux qui, ultérieurement, développeront la maladie et les autres, et minimisant ainsi les biais d'erreur de mesure. En effet, théoriquement, s'il y a erreur de mesure, elle est la même pour tous les sujets, qu'ils développent ou non ultérieurement la maladie.
- Il n'y a pas de biais de sélection à l'entrée ; on rencontre un tel biais, par exemple, lorsque des sujets refusent de participer, ou lorsque l'on sélectionne des témoins hospitaliers qui peuvent ainsi avoir des caractéristiques particulières vis-à-vis de l'exposition que l'on veut mesurer. Cet aspect est différent du problème de la représentativité de la cohorte : en effet, comme elles portent sur des populations volontaires à la participation, la plupart des enquêtes de cohorte longitudinales ne sont pas représentatives de la population générale ; il ne sera donc pas possible d'en tirer des mesures de fréquence (d'exposition ou de maladie) ; en revanche, les résultats des comparaisons internes faites sur les sujets de la cohorte, visant à mettre en évidence une relation entre une exposition et une pathologie, sont, normalement, extrapolables à la population générale.
- Elle permet la mise à jour ou le rajout d'informations au cours du suivi ; ainsi, par exemple, dans l'étude E3N, les femmes qui avaient répondu avoir été traitées pour infertilité ont reçu un questionnaire spécifique permettant de compléter cette information, en particulier sur les types et dates des traitements.
- Elle offre la possibilité de recueil simultané, sur la cohorte, de plusieurs pathologies.
- Elle permet d'étudier des phénomènes liés au temps : chronologie de la séquence exposition-maladie, effet génération, effet période.
- Enfin, elle permet le recueil de matériel biologique ; généralement, les échantillons sont, dans un premier temps, stockés, pour faire l'objet d'analyses après plusieurs années chez des sujets ayant développé une pathologie particulière et chez des sujets témoins. Cela permet également de tenir compte, lors des analyses, des dernières avancées scientifiques et techniques et des nouvelles hypothèses.

Les inconvénients de ce type d'étude sont :

- La durée doit être suffisante pour permettre l'observation d'un nombre adéquat (au regard de la puissance statistique) d'événements ; ces enquêtes sont donc généralement longues, et l'implication de chercheurs et de partenaires sur une longue période dans un projet unique n'est pas toujours acquise.
- Lorsque le taux d'incidence de la maladie étudiée est faible, la cohorte doit inclure un grand nombre de sujets de façon à observer un nombre suffisant d'événements au cours du suivi.
- En corollaire, le coût de ces études est élevé, ce qui accroît la difficulté de trouver des financements sur le long terme, d'autant que ces études ne sont pas productives en termes de résultats dans les premières années.
- Le suivi est le point déterminant de la réussite d'une enquête de cohorte ; en dehors des pays dans lesquels la totalité de la population est couverte par des registres de maladies permettant d'observer l'état de santé de la population étudiée, la plupart des investigateurs se heurtent à des difficultés de suivi ; des biais

surviennent si celui-ci favorise des groupes particuliers d'exposition (on crée un biais de sélection au cours du suivi), ou si la cohorte comporte un trop grand nombre de perdus de vue (un biais apparaît si les causes de maladie diffèrent parmi les perdus de vue et les répondants).

L'exemple de l'étude E3N

Objectif

L'étude dite « E3N » est la partie française de l'enquête européenne Epic (European Prospective Investigation in Cancer and Nutrition) qui porte sur plus de 450 000 sujets répartis dans neuf pays européens. Elle a été initiée en 1990 pour étudier les facteurs de risque des cancers les plus fréquents chez la femme. Les volontaires sont des adhérentes à la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, âgées de 40 à 65 ans lors de l'inclusion, et résidant en France continentale. L'invitation à participer indiquait que le suivi serait d'au moins dix ans ; 20 % des sujets sollicités ont accepté de participer en renvoyant, avec le premier questionnaire rempli, leur accord de participation signé. Au terme de ces dix ans, l'étude a pu inclure près de 100 000 participantes.

Données épidémiologiques

Les questionnaires envoyés jusqu'à présent ont recueilli des données sur les facteurs reproductifs (le passé gynécologique, les grossesses, la stérilité), l'alimentation et la prise de traitements hormonaux. Des données sur de nombreux autres facteurs ont été collectées : consommation de tabac, caractéristiques staturo-pondérales à différentes périodes, activité physique, antécédents médicaux et chirurgicaux, antécédents familiaux de cancer...

Le questionnaire portant sur la prise de traitements hormonaux est accompagné d'un dépliant de photographies représentant les conditionnement et aspect de chaque médicament afin de faciliter l'effort de mémoire. Le questionnaire alimentaire porte sur l'alimentation de l'année précédant l'interrogatoire ; structuré par repas, il enregistre la consommation de 238 items différents. Il était accompagné d'un livret de photographies d'aliments et de boissons permettant d'estimer au plus juste les quantités ingérées. Livret-photo et questionnaire ont été validés [9, 10]. Chaque questionnaire comporte en outre une partie consacrée à l'évolution de l'état de santé.

Sans réponse au premier envoi, jusqu'à trois relances sont envoyées. Le taux de réponses est très satisfaisant puisqu'il dépasse 92 % après sept ans de suivi.

Données biologiques

Le but de ce recueil est de permettre l'étude de paramètres biochimiques et/ou génétiques dans une population pour laquelle des données épidémiologiques sont également disponibles. Une telle banque permet de rechercher la présence d'éventuels marqueurs biologiques de risque d'une pathologie donnée avant sa survenue. Dans l'étude E3N, un prélèvement auprès de près de 25 000 femmes a été obtenu, soit un taux de participation parmi les femmes invitées d'environ 40 %.

Parallèlement ont été enregistrées diverses mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanche) et hémodynamiques (pression artérielle et pouls).

Les fractions sanguines (sérum, plasma, globules rouges et couche leuco-plaquettaire) sont conservées sous forme de paillettes de 500 µl (28 par sujet) et stockées en azote liquide dans deux bibliothèques différentes. Les analyses biologiques ne seront effectuées que dans quelques années sur un sous-groupe de femmes ayant développé certaines maladies. Leurs résultats seront comparés à ceux de femmes témoins appariées indemnes de la maladie.

Suivi

Deux procédures différentes, active et passive, sont utilisées :

- **Active**, auprès des participantes qui, dans les questionnaires, nous informent de leur état de santé. Ces volontaires de l'étude E3N, majoritairement des enseignantes, représentent une population particulièrement adéquate pour une telle étude car sensibilisée aux problèmes de santé et de prévention. Néanmoins, afin de les fidéliser, nous leur faisons parvenir régulièrement un journal d'information comprenant des comptes rendus de l'état d'avancement de l'étude et des articles d'ordre général.

- **Passive** : afin de minimiser le taux de pertes de vue, le fichier MGEN est interrogé, ce qui permet de repérer, parmi les non-répondantes, les femmes qui ont été hospitalisées. Leur médecin traitant (ou le médecin de l'établissement d'hospitalisation) est alors contacté. Il faut rappeler que, lors de son entrée dans l'étude, chaque femme a signé un consentement stipulant qu'une telle démarche serait envisagée dans le cas

où nous n'aurions plus de contact direct avec elle. Grâce à cette procédure, le taux de pertues de vue est très faible (< 6 %), essentiellement réduit aux abandons et aux sorties de la MGEN.

Une autre partie du suivi « passif » est réalisée par la recherche du statut vital de la femme non répondante et des causes de son décès.

Éthique et confidentialité

Les protocoles, tant épidémiologique que biologique, ont reçu l'accord de la Cnil. Le Comité consultatif des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (CCPPRB) a émis un avis favorable à la constitution de la banque biologique ainsi qu'à son protocole de déroulement. Le conseil de l'Ordre des médecins est également tenu informé régulièrement de cette étude. Un consentement spécifique pour l'utilisation des prélèvements sanguins a été signé par chaque volontaire pour cette partie de l'étude. Afin d'éviter, à toute personne étrangère à l'équipe E3N, tout recoupement possible entre données biologiques et données épidémiologiques, chaque femme détient deux numéros d'anonymat.

État d'avancement

Dix ans après le lancement de l'étude, les données sur les facteurs de risque ont été enregistrées, leur cohérence a été vérifiée ; un grand nombre d'entre elles ont fait l'objet d'études de validation. Les données longitudinales ont été homogénéisées et le suivi est de grande qualité, avec un taux minimal de pertues de vue. Les cas de cancer ont été documentés et enregistrés, et la base de données est désormais exploitable.

Deux localisations cancéreuses ont été étudiées en priorité du fait de leur forte incidence : le cancer du sein et celui du côlon-rectum.

Notre objectif concernant le cancer colorectal est, en premier lieu, l'étude des facteurs alimentaires. Nous nous intéressons en particulier à la consommation des graisses, des fibres et d'alcool et recherchons des mécanismes explicatifs : effet du mode de cuisson des viandes pouvant générer des amines hétérocycliques, étude de l'alcool en fonction du statut en folates, rôle du phénomène oxydatif. Le caractère prospectif de notre étude nous permet d'analyser la séquence adénome-cancer. Ainsi, ces hypothèses sont, en premier lieu, testées sur les adénomes (1 500 polypes déclarés) et seront ensuite étudiées sur les cas de cancer (2 500 environ).

Plus de 2 000 cas de cancer du sein ont été, à ce jour, enregistrés. L'analyse de certains facteurs de la vie reproductive, encore peu ou pas décrits, est en cours (caractéristiques des menstruations, stérilité, moment de survenue du cancer par rapport à la ménopause). Nous étudions aussi le rôle de la prise de traitements hormonaux substitutifs ; hormis E3N, aucune étude ne dispose de données sur les traitements prescrits en France (différents des traitements utilisés à l'étranger). Nous débutons l'analyse de la relation alimentation-cancer du sein. En premier lieu, nous nous intéressons à la consommation des graisses. L'absence de concordance entre données épidémiologiques (cohorte et cas-témoins) et géographiques pose en effet question. Notre intérêt se porte sur des types particuliers d'acides gras, sur l'interaction acides gras polyinsaturés-anti-oxydants et sur l'influence des erreurs de mesure. En dernier lieu, nous étudions la consommation d'alcool (interaction alcool-statut hormonal, consommation à différents âges).

À moyen terme, de multiples études sont prévues avec des chercheurs d'autres équipes (cancer de la thyroïde, infarctus du myocarde entre autres).

Dépistage et diagnostic précoce

Cancer du col utérin : récents progrès

Le cancer du col utérin est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde. Dans les pays développés, le risque pour une femme de développer un cancer du col est évalué actuellement à 1 % comparé aux 5 % observés dans les pays en voie de développement qui ne disposent pas de structures de dépistage, suggérant ainsi le rôle prépondérant de celui-ci dans la prévention de la maladie. En effet, il est bien démontré que la prise en charge adaptée des lésions précancéreuses du col utérin, basée sur un protocole impliquant un dépistage cytologique, la pratique d'une colposcopie après un frottis anormal, le traitement et le suivi adéquats des lésions précancéreuses, permet d'éviter la maladie. Le diagnostic précoce le plus performant possible demeure le défi à relever par tous les praticiens impliqués dans ce domaine [11].

• Performance du frottis en suspension liquide

Les limites du frottis conventionnel sont souvent dues à la qualité médiocre des échantillons. On admet en effet que :

- 80 % des cellules collectées, demeurant dans le matériel de prélèvement, ne sont pas analysées ;

- 50 à 70 % des faux négatifs sont dus à des échantillons sous-optimaux ;
- plus de 40 % des frottis sont compromis par du sang, du mucus ou l'inflammation.

Ainsi les frottis inadéquats justifient de répéter le test. Les frottis en milieu liquide (ou *Thin Prep*) peuvent être une des réponses à ces difficultés. Par une meilleure préparation des lames, le frottis en couche mince améliore la qualité des échantillons. Les études récentes montrent une augmentation de la détection des lésions intraépithéliales de plus de 50 % dans la population de dépistage par rapport au frottis conventionnel et une diminution significative des frottis inadéquats de l'ordre de 50 % [12].

Dans une étude multicentrique française récente [13] comparant la méthode Thin Prep aux frottis conventionnels par la méthode du prélèvement partagé, conduite chez 5 428 femmes en dépistage, il a été démontré que le frottis *Thin Prep* améliore la détection de 39 % des lésions intraépithéliales de bas grade et plus : 50 % des lésions de bas grade et 18 % des lésions de haut grade sont fréquemment dépistées par ce frottis comparé au frottis conventionnel. La relecture des lames par l'expert et le panel des investigateurs a montré que la sensibilité relative du frottis conventionnel à détecter des lésions dysplasiques était de 59 % comparée à 69 % pour le frottis Thin Prep, correspondant ainsi à une augmentation de la sensibilité relative de 18 %. Les études publiées par ailleurs montrent qu'en utilisant le procédé de prélèvement directement immergé dans la suspension liquide, le frottis Thin Prep génère une augmentation significative de la sensibilité et une spécificité équivalente pour la détection des lésions intraépithéliales. En augmentant la qualité des échantillons, la technologie a un impact sur les faux négatifs, réduit le recours au frottis de contrôle et, dans le même temps, semble avoir un rapport coût/bénéfice positif. La technique a également l'avantage de conserver les cellules dans le liquide, lesquelles peuvent ultérieurement être utilisées pour la détection des papillomavirus ou d'autres bactéries comme le *Chlamydia* et le gonocoque.

- *Dépistage et contrôle de qualité automatisé en cytologie*

Les appareils automatisés, comme l'Auto Pap QC 300, apportent, semble-t-il, la garantie d'une lecture fiable. Ils sélectionnent les lames ayant une forte probabilité d'être des faux négatifs pour une relecture manuelle. Il est démontré que le système améliore la détection des faux négatifs, comparé à la sélection non ciblée, de 10 % des frottis dits normaux (contrôle de qualité manuel).

Comparée à la lecture manuelle, la machine a une capacité supérieure à reconnaître les lames anormales pour les atypies cellulaires malphigiennes de signification indéterminée (Ascus), les *squamous intraepithelial lesions* (SIL) de bas grade et haut grade en sélectionnant 75 % des lames à forte probabilité d'anomalies. Celles-ci sont alors revues manuellement en même temps qu'est réalisé le contrôle de qualité. En effet, la machine permet d'écarter 25 % des lames normales ayant une forte probabilité de ne pas être des faux négatifs. Le rapport coût/bénéfice de l'utilisation de la machine en routine est en cours d'évaluation [14].

- *Identification des femmes à risque de cancer du col utérin et rationalisation de la prise en charge des patientes par le test HPV*

Le cancer du col est reconnu comme le premier cancer viro-induit de la femme. À propos de l'infection à HPV (*human papillomavirus*) et de ses connexions avec le cancer du col, les points suivants ont été démontrés [15] :

- les précancers et cancers du col sont presque toujours associés aux HPV à risque ;
- les HPV à risque sont des agents étiologiques et indépendants du cancer du col ;
- la valeur prédictive positive de la détection de l'ADN viral augmente significativement après 35 ans ;
- la charge virale et la persistance de l'infection avec les types oncogènes sont des indicateurs prédictifs de CIN sous-jacentes.

Pour toutes ces raisons, le test HPV a été proposé pour optimiser le dépistage conventionnel. Les techniques utilisées à large échelle sont la PCR et récemment la dernière version de l'Hybride Capture (HCII), plus sensible que la première.

Dans le dépistage secondaire, le test HPV a été rapporté comme utile pour la prise en charge des patientes. Les frottis Ascus et SIL de bas grade, qui représentent 4 à 5 % des frottis, sont un groupe hétérogène de modifications cellulaires pas très simples à prendre en charge.

Le frottis de contrôle est une approche simple et peu coûteuse, mais sa sensibilité n'est pas absolue puisque 25 à 30 % des CIN de haut grade (HG) « silencieuses » au frottis demeurent méconnues [16]. Cette approche ne résout pas le problème des faux positifs.

La colposcopie-biopsie(s), même si elle constitue la méthode de choix pour détecter les lésions sous-jacentes de haut grade, est une technique dont la performance dépend de la compétence du médecin rompu ou non à cette pratique. De fait, les variations inter- et intra-observateurs demeurent élevées. Même si cette approche est à faible coût dans notre pays, l'examen histologique après frottis Ascus et SIL de bas grade est marqué

par une forte subjectivité diagnostique [17]. Cette subjectivité entraîne des diagnostics souvent surévalués, des traitements parfois inutiles, un stress pour la patiente et, en définitive, l'approche traditionnelle n'est pas coût/bénéfice une fois sur deux.

Après frottis Ascus, le test HPV peut parfois clarifier la confusion générée par la variabilité de diagnostic et de classification histologique des lésions. Par sa valeur prédictive négative, l'absence d'ADN du HPV dans ce type d'anomalie permet d'exclure 8 à 9 fois sur 10 une pathologie réelle du col [16], réalisant ainsi l'assurance qualité des échantillons analysés. En même temps, la détection de l'ADN des HPV à risque, en particulier après l'âge de 35 ans, signe une lésion sous-jacente réelle 7 fois sur 10. Dans les autres cas, on considère que les porteurs sains d'HPV sont à risque de lésions futures. En diminuant les colposcopies-biopsies et les traitements inutiles, il a été démontré que cette approche réduit le coût/bénéfice [16]. Le typage HPV réalisé sur le premier frottis Ascus en phase liquide a l'avantage d'un maximum de sensibilité sans perte en spécificité. En même temps, cette procédure évite une nouvelle consultation pour cet examen.

Récemment, il a été démontré que l'usage du test HPV dans la pratique colposcopique augmente de façon significative la spécificité de cette méthode chez les patientes présentant un frottis Ascus ou SIL de bas grade [18]. Pratiquer la colposcopie chez les seules patientes Ascus/L.SIL et HPV à haut risque positif double la fréquence de détection des CIN-HG confirmées histologiquement, alors que l'absence d'HPV chez ces patientes exclut des lésions significatives sous-jacentes dans 98 % des cas. Le test HPV rend la colposcopie plus performante en termes de spécificité et de valeur prédictive positive [18]. Une étude récente démontre l'intérêt du test HPV dans les modalités de prise en charge des frottis Ascus et de bas grade lorsque cette recherche est effectuée sur le frottis en phase liquide (Thin Prep) et la dernière génération du test HPV par la capture hybride [10]. Le test HPV réflexe, pratiqué en phase liquide sur le frottis initial, permet de détecter la majorité des CIN de haut grade et démontre sa forte spécificité à détecter différents grades de CIN, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans ou présentant des frottis Ascus. L'étude de Manos *et al.* [16] portant sur 7 500 femmes avec frottis Ascus ou de bas grade indique une sensibilité maximale à détecter 176 SIL chez les femmes de moins de 30 ans ayant des frottis Ascus. Cela représente 56 % d'augmentation du taux de détections, comparé au frottis conventionnel qui ne détecte que 64 % des SIL de haut grade sous-jacentes. Le test HPV permet de détecter 100 % des CIN de haut grade chez les femmes de moins de 30 ans ayant un frottis Ascus et chez celles ayant un frottis avec une atypie cellulaire glandulaire de signification indéterminée (Agus), alors que le frottis de contrôle ne détecte que 57 % des lésions de haut grade.

Dans le dépistage primaire, le test HPV, seul ou combiné au frottis, est actuellement en cours d'évaluation. Les scénarios consistant à déterminer l'intervalle des frottis basé sur le risque en fonction du type de papillomavirus sont en cours d'étude en termes de rythme des frottis chez les femmes de plus de 35 ans. Le test combiné (frottis + HPV) semble être un instrument de dépistage plus efficace, augmentant la détection des lésions précancéreuses, réduisant les colposcopies systématiques et augmentant l'intervalle des frottis chez les femmes HPV-négatives [19, 20]. Au-delà de 35 ans, la forte valeur prédictive positive permet de sélectionner les femmes à risque et de concentrer les efforts de dépistage, en termes de prise en charge et de coût, sur cette population la plus exposée. Cependant, cette forte sensibilité de détection et cette protection maximale, conférées par les tests combinés cytologiques et HPV, doivent encore être évaluées en termes de spécificité et de coût/bénéfice dans les programmes de dépistage.

Dans une étude récemment publiée, menée au Costa Rica sur 8 554 femmes utilisant le test Hybride Capture comme test de dépistage primaire, il a été montré que la méthode permet la détection des lésions de haut grade dans 88,4 % des cas *versus* 77,7 % pour le frottis, avec une spécificité acceptable de 89 % pour l'Hybride Capture *versus* 94,2 % pour le frottis [21].

Dans les pays en voie de développement, l'autoprélèvement est proposé comme une alternative à la réalisation du test.

- *Dépistage instantané en temps réel*

Le dépistage du cancer du col utérin basé sur une méthode électronique appelée Polarprobe consiste à appliquer une sonde sur le col et à analyser les propriétés électriques et optiques des cellules. Cela permet de faire la distinction entre col normal, précancer et cancer. Cette méthode de dépistage est encore en cours d'évaluation. Elle est prévue pour être utilisée par les médecins généralistes comme première approche de dépistage. Les avantages potentiels sont le diagnostic instantané, sa bonne acceptabilité, l'objectivité des résultats et le faible coût pour les patientes. Le matériel est facilement transportable et pourra être utilisé dans le futur dans les pays en voie de développement. Les études sont en cours d'évaluation mais les résultats préliminaires confirment son intérêt.

En conclusion, l'approche traditionnelle du dépistage et des stratégies de prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin est efficace pour une prévention gagnante du cancer du col, en particulier

lorsque la couverture de la population dépistée est importante et lorsqu'un protocole d'assurance de qualité fait partie intégrante du programme. Toutefois, l'histoire du dépistage de ces vingt dernières années montre les difficultés d'arriver à ces fins. Le succès du dépistage du cancer du col requiert de l'expertise en cytologie et en colposcopie, mais aussi une bonne qualité des programmes et de leur évaluation, ainsi qu'une prise en charge adéquate des lésions détectées au frottis. Avant de disposer d'un vaccin papillomavirus de type prophylactique aux résultats prometteurs mais dont la mesure des effets demeure encore lointaine, l'introduction de nouvelles technologies pourrait contribuer à rendre plus opérationnel le développement de ces programmes de dépistage et à rationaliser les stratégies de prise en charge des femmes présentant des frottis anormaux. Elle pourrait s'inscrire dans une suite logique d'optimisation des modalités de dépistage. Il est légitime de penser aujourd'hui que, grâce aux derniers développements technologiques, le cancer du col est une maladie qui a toutes les chances d'être un jour éradiquée.

Imagerie nouvelle du sein

Malgré les progrès des thérapeutiques, la réduction de la mortalité par cancer du sein repose encore avant tout sur son dépistage précoce par la mammographie. Près de quarante ans après que l'efficacité de celle-ci a été pour la première fois prouvée par un programme contrôlé, elle reste l'examen de base en imagerie du sein.

Les techniques d'imagerie mammaire ont notablement évolué ces dernières années. La mammographie bénéficie de progrès constants, et de nouvelles techniques beaucoup plus complémentaires que concurrentes améliorent sans cesse la qualité des investigations. Ce sont la mammographie numérique, l'échographie mammaire, complétée éventuellement par le doppler couleur, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et, plus accessoirement, le scanner.

• *Nouvelles techniques en mammographie*

La mammographie classique, sur film argentique, reste l'examen de base du dépistage de masse ou individuel du cancer du sein. Les progrès récents relèvent en majorité d'un contrôle de qualité systématique, dont les radiologues ont été les premiers médecins à admettre l'importance. Ce contrôle porte sur l'ensemble de la chaîne de production de l'image, c'est-à-dire sur la qualité des matériels (mammographes) et des incidences mammographiques, ainsi que sur celle des films et des conditions de développement et d'interprétation de ces derniers. La mammographie de dépistage doit comporter systématiquement deux incidences, l'une de face et l'autre en oblique externe. La périodicité de l'examen est en principe de deux ans pour les femmes âgées de 50 à 75 ans. Des programmes d'essais contrôlés récents ont montré que le dépistage est également efficace dès l'âge de 40 ans, sous réserve d'une périodicité plus courte des examens (12 à 18 mois) [22]. Chez la femme jeune, le sein est en effet un peu plus dense qu'après la ménopause et certains cancers évoluent plus rapidement.

Les deux systèmes de numérisation directe actuellement disponibles en mammographie sont les écrans radio-luminescents à mémoire (ERLM) et les mammographes de la toute dernière génération où un récepteur numérique remplace le film traditionnel [23]. Grâce à leurs propriétés « dynamiques », c'est-à-dire à leur gamme de contrastes très étendue, ces supports numériques fournissent des images satisfaisantes de structures de densités très différentes. De plus, il est possible de traiter l'image en modifiant secondairement sa densité et son contraste ou en l'agrandissant.

Les dimensions des ERLM permettent de les placer dans des cassettes dont la forme est identique à celle des cassettes mammographiques de format habituel (18 x 24 cm). D'autres formats existent pour les examens de radiologie générale. Le support de l'image numérique peut donc être utilisé directement dans tous les mammographes classiques et, plus généralement, dans tous les matériels radiologiques qui acceptent le couple film-écran argentique traditionnel. Cette facilité d'utilisation, particulièrement utile pour l'étude des seins reconstruits ou dont le volume a été modifié par l'implantation d'une prothèse, rend possible la réalisation d'incidences particulières, comme le profil costal. Cependant, le meilleur étalement du contraste des ERLM est partiellement contrebalancé par leur moins bonne définition. La finesse des images des films argentiques classiques est supérieure pour la mise en évidence de certaines microcalcifications et anomalies architecturales. Les indications des ERLM se limitent donc à l'étude des prothèses et des seins très denses ou incompressibles, après certaines radiothérapies.

Les mammographes numériques modernes, dont le détecteur photosensible ne couvrait qu'un champ très limité sur les machines de la première génération (5 x 6 cm environ), sont maintenant équipés de détecteurs plein champ (18 x 24 cm), capables de donner en temps réel des images de l'ensemble de l'aire mammaire. On peut rendre visibles des détails inapparents sur les films traditionnels, grâce au traitement secondaire de

l'image et la qualité de celle-ci est équivalente à celle du film argentique pour l'analyse des tissus mammaires.

Un intérêt majeur des images numériques est la facilité avec laquelle elles peuvent être transmises à distance par les réseaux câblés et être stockées dans la mémoire d'un ordinateur ou d'un support informatique individuel. De plus, dans un proche avenir, on pourra avoir recours au diagnostic assisté par ordinateur, dès la prise du cliché. Cette double lecture des mammographies est susceptible de réduire les faux diagnostics négatifs (cancers visibles sur les mammographies mais non vus par le lecteur) [24].

- *Prélèvements dirigés et repérage préopératoire des anomalies non palpables*

Les mammographes numériques facilitent le repérage et les ponctions à l'aiguille fine ou les microbiopsies des anomalies non palpables. Les deux types de matériels disponibles pour les prélèvements à l'aiguille sont les mammographes numériques équipés d'un récepteur photosensible de petites dimensions et les appareils dédiés, où le prélèvement s'effectue sur la patiente en procubitus.

L'utilité de la mammographie classique sur film argentique, indiscutable pour le dépistage et le diagnostic des anomalies tissulaires avant la mise en œuvre des mammographes numériques, est menacée à terme par la polyvalence de ces nouvelles technologies.

- *Échographie mammaire*

L'échographie occupe une place privilégiée en imagerie mammaire mais, pour le dépistage du cancer du sein, il s'agit d'un examen de seconde intention. La découverte d'un cancer réellement infraclinique et invisible en mammographie est possible [25] et la caractérisation des anomalies palpables ou non est facilitée par leur analyse par les ultrasons. On dispose actuellement de sondes de très haute définition et l'échographie est spécialement utile pour l'étude des seins denses et chez les femmes jeunes. Les masses solides d'échostructure hétérogène à contour irrégulier sont hautement suspectes et leur découverte nécessite des investigations complémentaires. Les masses liquidiennes sont en grande majorité des kystes banals.

Il est possible d'effectuer des prélèvements échoguidés. La méthode est particulièrement bien adaptée aux cytoponctions à l'aiguille fine des masses solides. La réalisation des microbiopsies sous contrôle échographique, également très utile, nécessite une grande sûreté technique.

- *Le doppler couleur* a un intérêt d'appoint pour le diagnostic des masses anormales. La présence d'un signal vasculaire suffit à affirmer qu'une lésion est solide. La découverte d'une masse hypervascularisée est une indication d'un diagnostic tissulaire, notamment dans les seins reconstruits.

- *L'imagerie par résonance magnétique* est une technique polyvalente et fiable dont les deux inconvénients majeurs sont la faible disponibilité des matériels et le coût élevé des examens. Elle ne dispense pas des techniques classiques d'imagerie, mais elle est particulièrement utile en cas d'hésitation diagnostique sur la bénignité d'une anomalie et pour le diagnostic des lésions multifocales. Elle jouera peut-être un rôle dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à très haut risque familial [26]. En raison de sa grande sensibilité, une lésion dont l'image n'est pas renforcée par l'injection de gadolinium est quasi certainement bénigne.

- *La tomодensitométrie mammaire.* Le scanner donne de bonnes images comparables à celles de l'IRM, mais la technique est irradiante, ce qui limite considérablement ses indications qui se résument pratiquement à la détection des métastases thoraciques pariétales.

Cancer du côlon : quelle place pour le scanner tridimensionnel ?

Le cancer du côlon est le plus fréquent des cancers digestifs et pose un problème de santé publique. Il représente près de 15 % de tous les cancers et la deuxième cause de décès par cancer. En France, il y a environ 30 000 nouveaux cas et 15 000 décès par an. Le risque de développer un cancer colorectal au cours de la vie est estimé à 6 % et le risque de mourir d'un cancer colorectal est de 2,6 %. Le dépistage du cancer du côlon suscite un intérêt croissant compte tenu des possibilités diagnostiques actuelles et de la prise de conscience de la gravité de cette affection [27]. Plusieurs essais randomisés de dépistage par recherche de sang occulte dans les selles ont montré que le dépistage du cancer du côlon peut réduire la mortalité de cette affection. Aux États-Unis entre 1973 et 1995, l'incidence du cancer colorectal a diminué de 7 % et la mortalité de 21 %. Ces progrès sont vraisemblablement liés à l'augmentation du dépistage et à l'ablation plus

HAL author manuscript inserm-00171943, version 1

systématique des polypes ainsi qu'à l'amélioration des thérapeutiques. Dans la National Polyp Study, comportant une coloscopie à l'entrée dans l'étude avec résection des polypes puis une surveillance régulière, l'incidence du cancer a diminué de 76-90 % par rapport à ce qui était attendu théoriquement, suggérant une corrélation étroite entre polypectomie et réduction du nombre de cancers [28]. La détection et l'ablation des polypes adénomateux de sujets asymptomatiques pourraient sauver plusieurs milliers de vies chaque année. Cependant bien que ces éléments plaident en faveur d'un dépistage, la pertinence des différentes stratégies possibles est incertaine et la compliance aux différents tests existants reste faible. Il n'y a pas encore de consensus quant à la meilleure technique de dépistage parmi toutes celles existant : recherche de sang occulte dans les selles, lavement baryté en double contraste, coloscopie, rectosigmoïdoscopie et, récemment, coloscopie virtuelle par scanner. Depuis le début des années 1990, la coloscopie a remplacé le lavement baryté en double contraste pour le diagnostic des affections coliques. Mais ni la coloscopie ni le lavement baryté en double contraste n'ont été évalués en situation de dépistage, dans le cadre d'études prospectives randomisées. Des études récentes montrent que la coloscopie par scanner (coloscopie virtuelle) pourrait être une technique efficace de dépistage des lésions tumorales coliques [29, 30].

- *Rappel histopathologique*

Plus de 90 % des cancers colorectaux sont issus de polypes préexistants, dont la détection et l'ablation préalables interrompent la séquence polype-cancer. On estime que près de 30 % des adultes de plus de 50 ans sont porteurs de polypes, dont 90 % ont une taille inférieure à 10 mm. Moins de la moitié de ces polypes sont adénomateux, et le reste est constitué de polypes hyperplasiques dont la détection et l'exérèse sont de faible bénéfice pour les patients. Le polype adénomateux constitue un état précancéreux. Le risque de dégénérescence augmente progressivement des formes tubuleuses (8 %) aux formes villosités (50 %). Le risque de transformation maligne est surtout corrélé à leur taille : il est estimé à moins de 1 % pour les adénomes infracentimétriques et à près de 30 % pour ceux de plus de 20 mm. Le plus souvent, les polypes sont isolés ou en petit nombre. Parfois, des lésions multiples peuvent réaliser une polyposose dans le cadre d'affections génétiquement transmises. Ces polypes sont le plus souvent asymptomatiques. Ainsi, leur dépistage et leur traitement (polypectomie) sont actuellement la clé de la prévention du cancer colique.

- *Facteurs de risque*

Le cancer colorectal est un cancer sporadique sans antécédents dans environ 60 à 70 % des cas. Il existe des antécédents familiaux de cancer au premier degré ou de polypes adénomateux dans 20 à 30 % des cas. Dans 5 à 10 % des cas, il s'agit d'un contexte d'agrégation familiale surtout si le patient a moins de 50 ans, s'il présente des antécédents familiaux de cancer colorectal, si la tumeur est atypique (côlon droit, colloïde). Deux groupes de maladies sont associés à un gène majeur de susceptibilité au cancer colorectal : la polyposose adénomateuse familiale et les syndromes apparentés, responsables de 1 % des cancers colorectaux, le cancer colorectal héréditaire sans polyposose ou HNPCC (*hereditary non polyposis colorectal cancer*) responsable de 1 à 3 % des cancers colorectaux. Certaines colopathies chroniques constituent un facteur de risque : la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

- *La coloscopie virtuelle par scanner*

La coloscopie virtuelle par scanner a été décrite par Vining *et al.* en 1994 [31]. Elle nécessite une préparation colique identique à celle d'une coloscopie conventionnelle. Juste avant, sont réalisées une insufflation d'air et, pour certains auteurs, une injection intraveineuse de glucagon (pour optimiser la distension, minimiser le péristaltisme, lever les spasmes). L'examen réalisé grâce à un scanner hélicoïdal comporte une acquisition abdomino-pelvienne au cours d'une apnée, si possible tenue jusqu'à la fin ou sinon suivie d'une expiration lente. Cette acquisition est faite en décubitus puis en procubitus et dure environ 1 à 2 minutes de chaque côté. Les nouveaux scanners hélicoïdaux multidétecteurs apportent une amélioration dans l'acquisition des images (temps et qualité) et dans la réduction de la dose. Les données sont transférées sur une station de travail et de revue des images comportant un programme spécifique de coloscopie virtuelle.

La plupart des équipes associent la lecture des images 2D axiales (parfois reconstruites dans d'autres plans) à celle de la coloscopie virtuelle 3D. La lecture des images 2D se fait, au niveau de chaque coupe, en suivant le trajet des segments coliques. Les images 2D reconstruites dans les plans axial, sagittal et coronal permettent une analyse globale, multiplanaire, exhaustive du côlon. Les coupes 2D permettent de préciser la topographie des lésions trouvées par rapport à des repères anatomiques osseux précis, ce qui peut être utile au chirurgien. En 3D, la technique de rendu de volume permet d'obtenir une perspective simulant l'aspect d'une endoscopie. La lecture des vues en 3D est faite du rectum vers le cæcum, puis en sens inverse, afin de réduire au minimum la zone aveugle entre deux haustrations, grâce à une caméra virtuelle ayant un angle de vue de 60°.

Le temps de traitement des images de coloscopie virtuelle 3D peut atteindre 1 heure. Plusieurs modes de visualisation du côlon peuvent être affichés simultanément sur les écrans de lecture : reconstruction 2D axiale, sagittale, coronale, coloscopie 3D, vue panoramique de la paroi colique « mise à plat ». Le temps moyen de lecture est de 20 à 30 minutes par patient. Des techniques combinant 2D et 3D permettent une visualisation en relief d'une partie de la lumière colique en coupe frontale ou axiale.

Les résultats présentés en octobre 1998 lors du premier symposium international consacré à cet examen portent sur près de 1 000 coloscopies virtuelles et indiquent que cette technique présente une précision diagnostique proche de celle de la coloscopie conventionnelle et supérieure à celle du lavement baryté en double contraste. Les plus grandes séries présentées par la Mayo Clinic et l'université de Boston montrent une sensibilité de 75 à 100 % pour les polypes de plus de 10 mm et de 70 à 95 % pour les polypes de 6 à 9 mm. La valeur prédictive positive est de 69 à 100 % pour les polypes de plus de 10 mm [32].

L'aspect des polypes en coloscopie virtuelle (*figure*) est identique à leur aspect en coloscopie conventionnelle. Les polypes peuvent parfois être difficiles à différencier des haustrations. Le cancer colique se présente comme un segment colique non distendu avec un épaississement partiel asymétrique ou circonférentiel. Il peut se présenter aussi comme une masse polypoïde. L'épaississement pariétal est souvent associé à des contours anguleux, à une déformation des haustrations adjacentes et parfois à une infiltration de la graisse péricolique, à des adénopathies ou à des métastases hépatiques. Parfois, la coloscopie 3D ne permet pas de différencier un segment colique collabé d'une tumeur sténosante et les reconstructions 2D y parviennent. Certaines tumeurs villosités peuvent simuler l'aspect hétérogène des résidus du fait de leur structure irrégulière. L'étude des images en procubitus est utile si l'étude en décubitus est gênée dans certains segments par des résidus stercoraux ou du liquide, si la distension en décubitus de certains segments est insuffisante, s'il est difficile de trancher entre lésion végétante (polype ou cancer) ou résidu.

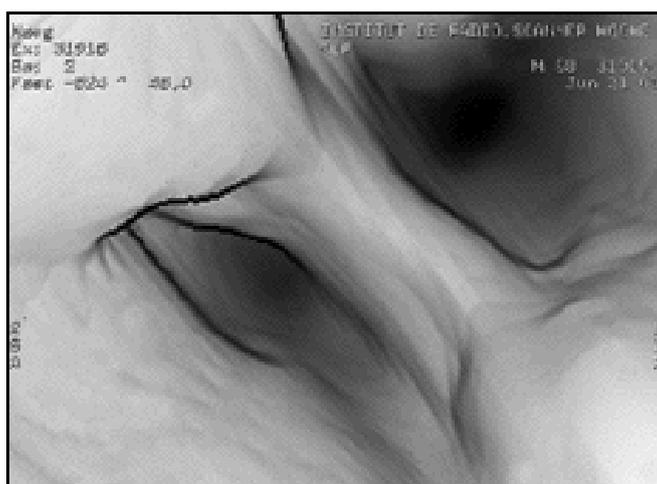


Figure. **Coloscopie virtuelle 3D.** La technique de rendu de volume permet de recréer artificiellement une perspective identique à celle d'une endoscopie (aspect normal d'une haustration colique).

Cette technique nécessite un équipement onéreux, avec des impératifs de mise à jour logicielle et des capacités très importantes de stockage des données informatiques. Le temps-médecin pour l'interprétation est long, surtout si, en dépistage de masse organisé, une deuxième lecture est envisagée.

Les auteurs divergent sur la valeur comparée des différentes méthodes de visualisation : pour certains, l'analyse 2D des coupes scanner est suffisante, pour d'autres, l'apport des reconstructions 3D est nécessaire. Il est certain que l'association des deux est plus performante que chaque mode de lecture séparé. Mais une étude comparative des différents modes de visualisation est importante car il faut déterminer quelle serait la meilleure technique en situation de dépistage. En effet, le temps de traitement et le temps de lecture sont, à l'heure actuelle, totalement différents pour les images 2D et 3D. Il est important de savoir si le surcroît de temps de traitement et de lecture nécessaire pour les images 3D est justifié par une amélioration significative de la sensibilité en dépistage. Actuellement, la plupart des équipes utilisant la technique réservent la navigation virtuelle 3D aux seuls segments coliques posant des problèmes diagnostiques. Il semble néanmoins qu'avec les progrès constants de l'informatique (amélioration matérielle et logicielle) la navigation virtuelle puisse se faire dans le futur en temps réel ou quasi réel. Il est possible qu'en matière de dépistage, une première lecture puisse être faite d'abord en 2D (plutôt qu'en 3D). Une deuxième étude

focalisée sur des zones suspectes ou ambiguës pourrait être faite par d'autres modes de visualisation pour décider *in fine* si le patient nécessite ou non une coloscopie [33].

L'étude dans une seule position ne permet une vision satisfaisante de tous les segments coliques que dans 60% des cas tandis que, dans les deux positions, elle donne une image complète dans plus de 80 % des cas. L'acquisition et la revue des images en décubitus et procubitus améliorent de façon significative la sensibilité de détection des lésions de plus de 5 mm et peuvent diminuer de plus de 50 % le nombre des faux négatifs. Elles ont pour inconvénient d'augmenter l'irradiation X. L'administration orale de produit de contraste iodé n'améliore pas la détection des polypes. L'injection IV de glucagon se révèle inutile en pratique [34].

Il est parfois difficile de différencier en 3D un segment collabé d'un cancer sténosant (valeur du 2D en procubitus et en décubitus). Les haustrations et les diverticules peuvent en imposer pour des polypes quand seules les images axiales 2D sont lues. Les aspects complexes de plis et les plis asymétriques sont fréquents près des angles et peuvent être confondus avec des lésions polypoïdes. Les résidus stercoraux sont une cause fréquente d'erreur. Sur les coupes axiales 2D, ils peuvent être identifiés par la présence d'air intrinsèque et/ou par l'absence d'attache à la paroi et/ou par leur changement de position lors du passage du décubitus au procubitus [35].

Certains cancers miment des segments collabés ou des plis complexes : il faut prêter une attention particulière à ce qui semble être un segment collabé, surtout s'il le reste en procubitus et en décubitus. Les tumeurs pariétales non circonférentielles ne doivent pas être confondues avec des plis complexes. Les rétentions liquidiennes et les segments non distendus peuvent faire méconnaître des polypes (intérêt d'un examen en procubitus et en décubitus). La valve iléo-cæcale peut parfois apparaître polypoïde. Les petits polypes et les polypes plats peuvent être méconnus en 2D mais détectés en 3D.

Les artefacts d'apnée liés à des superpositions de segments coliques lors d'acquisitions en plusieurs apnées peuvent simuler des polypes. Les prothèses métalliques (hanche ++) altèrent l'analyse des structures coliques dans les plans adjacents en 2D et en 3D.

- *Comparaison avec les autres méthodes d'exploration du côlon*

Le toucher rectal est utile uniquement pour le cancer du canal anal et le cancer du rectum distal.

La recherche de sang occulte dans les selles est la technique la plus simple, la plus inoffensive, la moins chère (en coût direct), mais elle est peu performante. Sa sensibilité varie selon les tests et les études de 40 à 90 % pour la détection des cancers et de 10 à 30 % pour la détection des polypes. Moins de 10 % des gros polypes adénomateux sont détectés car ils saignent rarement. Ce test permet surtout de détecter des cancers. Il obtient un faible taux de positivité dans la population générale : 1-3 %. Il est très peu spécifique : près de 90 % des patients dépistés ayant un test positif n'ont pas de cancer. Les nombreux faux positifs entraînent des examens supplémentaires (au premier rang desquels la coloscopie conventionnelle) avec leur coût et leurs risques. Plus de 50 % des tests positifs trouvent leur cause dans le haut appareil digestif (estomac, duodénum). Cette méthode ne localise pas la tumeur et ne permet pas de biopsie. Un test négatif ne permet pas d'éliminer un polype ou un cancer.

Le lavement baryté en double contraste permet une exploration complète du côlon dans 90 à 95 % des cas. Les différentes séries publiées montrent une sensibilité de 70 à 90 % pour la détection des polypes, de 70 à 95 % pour le diagnostic de cancer. La valeur prédictive négative pour les polypes de plus de 10 mm est supérieure à 90 %. Les inconvénients sont la nécessité d'une préparation, d'une insufflation et de l'injection quasi systématique d'un antispasmodique. Actuellement, en France, cet examen est préconisé s'il existe une sténose infranchissable par coloscopie ou si la coloscopie est incomplète, contre-indiquée ou refusée. Ses limites sont les problèmes d'interprétation liés aux résidus, une mauvaise adhérence de la baryte, une insufflation insuffisante, un inconfort variable, une difficulté à garder le produit de contraste et/ou l'air. Ses risques sont la perforation (1/25 000), le décès par perforation (1/250 000). L'irradiation X est faible et estimée à 3-5 mGy.

La rectosigmoïdoscopie est surtout utilisée dans les pays anglo-saxons. Elle ne permet pas d'explorer au-delà de l'angle gauche et, de ce fait, n'atteint que les polypes et les cancers présents dans cette partie du côlon. Elle en précise la localisation, permet les biopsies et la recherche d'autres lésions dans le rectosigmoïde. Sa sensibilité est de 75 à 81 % pour la détection des polypes de plus de 10 mm. Le risque de perforation est de 1/10 000.

La coloscopie conventionnelle est la méthode de référence, diagnostique et thérapeutique (polypes). Elle permet d'explorer la totalité du côlon dans 85 à 95 % des cas et de réaliser des biopsies des anomalies retrouvées. Ses inconvénients sont la nécessité d'une préparation soignée et d'une anesthésie, son coût, son caractère opérateur-dépendant, sa durée (examen et hospitalisation de jour). Elle est incomplète dans 5 à 15 % des cas. Le risque de perforation est au moins 25 fois supérieur à celui du lavement baryté en double

contraste (1 perforation/1 000 coloscopies diagnostiques et 1/500 après polypectomie). Le taux de mortalité est de 1-3/10 000 examens. La prévention des infections nécessite une asepsie du matériel endoscopique de plus en plus contraignante (transmission bactérienne et virale). Des études ont montré que, malgré une désinfection soignée, près de 25 % des endoscopes présentaient une contamination bactérienne ou virale résiduelle [36]. La coloscopie est préconisée en France, pour le dépistage, chez les sujets à haut risque de cancer ou de polype et les patients présentant un test Hémocult® positif. La sensibilité précise de la coloscopie pour la détection des polypes et des cancers est difficile à établir car la technique a été acceptée comme référence. Des études montrent une sensibilité de 90-95 % pour les cancers et de 76-90 % pour les polypes de plus de 10 mm, de 75 % pour les polypes de moins de 10 mm. Elle peut méconnaître des lésions de moins de 5 mm dans plus de 20 % des cas [37]. Plus de 95 % des patients examinés n'ont ni cancer ni polype adénomateux de plus de 10 mm. Dans une étude récente, un tiers des polypes réséqués sous coloscopie étaient hyperplasiques, sans bénéfice en termes de prévention du cancer pour le patient. La coloscopie virtuelle par scanner permet une étude complète du cadre colique particulièrement utile quand une coloscopie préopératoire s'est révélée incomplète. La coloscopie conventionnelle préopératoire d'un cancer parvient à explorer la totalité du côlon dans seulement 42 à 60 % des cas. La coloscopie virtuelle peut, dans les cas d'échecs de la coloscopie conventionnelle, révéler d'autres localisations tumorales et des polypes associés et modifier la technique opératoire [38]. Elle permet une localisation plus précise de la tumeur par rapport à des repères osseux ou des parties molles, comparativement à la coloscopie conventionnelle.

• *Place potentielle de la coloscopie virtuelle en dépistage*

En règle, un dépistage est justifié si la maladie est fréquente et grave associée à une mortalité importante, si les tests de dépistage sont disponibles, simples et bien tolérés, avec un coût raisonnable, s'ils permettent une détection à un stade précoce avec des taux de faux positifs et de faux négatifs acceptables, et si le traitement à un stade précoce ainsi dépisté réduit la mortalité. Le cancer colorectal remplit ces conditions. Le dépistage du cancer colorectal pourrait être recommandé, organisé et non pas optionnel, individuel. La majorité des cancers colorectaux sont découverts à un stade avancé et la survie globale moyenne n'est que de 50 % à 5 ans. Un dépistage de formes plus précoces améliorerait sans doute le pronostic mais nécessite l'identification de groupes à risque et une stratégie à définir pour chacun d'entre eux. Actuellement, on peut distinguer trois types de groupes :

- un groupe à risque majeur constitué de sujets issus de familles à cancers colorectaux héréditaires (PAF et syndrome HNPCC) et pour lesquels on préconise une coloscopie annuelle dès l'adolescence : le problème essentiel est surtout d'identifier, au sein de la population générale, ces familles à risque afin de les faire bénéficier de ce dépistage par coloscopie ;
- un groupe à risque élevé : il s'agit des sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal ou des antécédents personnels d'exérèse de polypes supérieurs à 1 cm (surtout si contingent vilieux) ou une rectocolite hémorragique dépassant l'angle gauche et/ou évoluant depuis plus de 10 ans ; il est préconisé habituellement une coloscopie dès 35-40 ans, puis tous les 3 à 5 ans ;
- un groupe à risque moyen : il s'agit du groupe le plus important, constitué des hommes et femmes de plus de 50 ans, sans facteur de risque identifié. Pour ce groupe, en dépistage, la coloscopie conventionnelle est exclue. La recherche de sang occulte dans les selles (Hémocult®) est insuffisante. La coloscopie virtuelle par scanner pourrait être l'examen de choix. Dans une population asymptomatique, peu de personnes ont des lésions de plus de 1 cm. Le risque pour un adénome de moins de 10 mm de dégénérer est de 1 %. Les polypes de plus de 10 mm ont 10 % de risque de contenir des cellules cancéreuses et 30 % d'évoluer vers un cancer. Le temps de doublement d'un polype est estimé à 15-18 ans. Le coût global d'un dépistage qui viserait à diagnostiquer tous les polypes quelle que soit leur taille et à les retirer serait considérable, du fait de ce type d'intervention et de la surveillance ultérieure, alors que l'on sait que la plupart des petits polypes ne dégèrent pas. Une stratégie visant à distinguer les petits et gros polypes pourrait être plus efficace en termes de rapport coût/bénéfice. C'est pour ce groupe de patients que les critères de haute sensibilité et spécificité doivent être le plus attentivement évalués. Il semble probable qu'une stratégie basée sur la détection et la prise en charge des lésions de 10 mm et plus serait optimale en termes de coût, tout en préservant une haute efficacité [39]. Les études les plus récentes montrent que la sensibilité de la « coloscopie par scanner » peut être supérieure ou égale à 90 %, permettant d'envisager son rôle dans le dépistage ambulatoire non invasif des lésions coliques. La sensibilité pour la détection des polypes de plus de 1 cm est proche de 100 % et pour les polypes de 5 à 9 mm de 71 à 90 %. La diffusion de la technique nécessite une standardisation des pratiques, une validation et une diffusion. Elle impose des actions de formation continue des radiologues, des programmes d'assurance qualité et une évaluation des performances. Sur le plan technique, il s'agit de définir un protocole d'examen standard, simple, rapide, reproductible pour améliorer la

compliance des patients au test. Il s'agit aussi de maîtriser l'irradiation X par l'utilisation de paramètres adéquats. Les scanners multidétecteurs offrent la possibilité, à qualité égale, de réduire l'irradiation, par rapport aux scanners hélicoïdaux monodétecteurs. La coloscopie par scanner nécessite une préparation, cela reste son seul inconvénient. Cet aspect non invasif, rapide, de l'examen peut être un élément promoteur de l'adhésion des patients à un programme de dépistage. Le dépistage doit se faire à un coût acceptable pour les patients, les professionnels et les organismes payeurs. Il pourrait être inscrit comme un acte spécifique à la nomenclature des actes professionnels afin de bien le distinguer des scanners abdomino-pelviens diagnostiques.

• Perspectives futures

Des recherches sont en cours concernant l'amélioration des produits de préparation colique, et la mise au point de marqueurs des résidus stercoraux et de nouveaux produits de contraste colique.

Les progrès dans l'acquisition des images, le post-traitement des données et l'analyse sur station de revue permettront d'améliorer les performances diagnostiques tout en réduisant le temps nécessaire à la réalisation et à l'interprétation des examens.

Près d'une heure de traitement informatique est nécessaire à la création d'une vue en 3D virtuelle antérograde et rétrograde en boucle. La navigation pourrait se faire dans le futur en quasi-temps réel. De nouvelles techniques de visualisation, associées aux procédés actuels, permettront de diminuer le nombre de faux négatifs.

Des logiciels de détection automatique des polypes sont en cours de développement.

Des séquences 2D très courtes (*snapshot*) permettent d'obtenir des images proches de celles d'un lavement. Une séquence en apnée et écho de gradient permet des reconstructions en coloscopie virtuelle. Les premières séries publiées font état d'une sensibilité de 90 % pour les lésions de plus de 5 mm. L'IRM a pour avantage l'absence d'irradiation X. Ses inconvénients sont la faible disponibilité des appareils en France, le coût supérieur au scanner, la nécessité d'un lavement au produit de contraste et de l'injection IV d'un antispasmodique [40].

En conclusion, la coloscopie virtuelle constitue une avancée dans le diagnostic non invasif de la pathologie tumorale colique. Les premières études suggèrent une excellente sensibilité, une haute valeur prédictive négative et un taux acceptable de faux positifs pour les lésions de 10 mm et plus.

Le développement de la coloscopie virtuelle et son intégration dans une éventuelle politique de dépistage de masse des cancers colorectaux des sujets à risque moyen nécessitent une validation par l'étude de larges séries. Cette perspective souligne l'importance d'une collaboration multidisciplinaire étroite entre gastroentérologues, radiologues, chirurgiens, oncologues et ingénieurs spécialistes de l'imagerie médicale.

Références

1. Fichiers de recherche en santé publique. In : *Dictionnaire permanent bioéthique et biotechnologies*. Éditions législatives, 1999 ; 951-72.
2. *Les lois de bioéthique*. Les études du Conseil d'État. La Documentation française, Paris 1999.
3. Guilhot J. *Recommandations de l'Adelf pour la déontologie et les bonnes pratiques en épidémiologie*. Kiosque de la Santé, 1998.
4. Doll R, Peto R, Wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking : 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994 ; 309 : 901-11.
5. Colditz GA. The Nurses' Health Study : a cohort of US women followed since 1976. *J Am Med Women's Assoc* 1995 ; 50 : 40-4.
6. Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C, et l'équipe E3N. E3N, étude des facteurs de risque de cancer auprès des femmes adhérentes de la MGEN : description du protocole, des principales caractéristiques et de la population. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 1008-13.
7. Cancer incidence in atomic bomb survivors. *Rad Res* 1994 ; 137 : n° 2 (suppl.). (Le volume entier est consacré à cette étude.)
8. Feinleib M. The Framingham study : sample selection, follow-up and methods of analyses. *NCI Monographs* 1985 ; 67 : 59-64.
9. van Liere M, Lucas F, Clavel F, Slimali N, Villemainot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 : S128-36.
10. Lucas F, Niravong M, Vuilleminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs : relative validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Hum Nutr Diet* 1995 ; 8 : 65-74.
11. Monsonego J. Spontaneous screening : benefits and limitations. In : *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Ed. E. Franco & J. Monsonego. Blackwell Science, Oxford 1997 ; 220-40.

12. Papillo JL, Zarca MA, St John TK. Evaluation of the Thinprep Pap test in clinical practice : a seven-month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 203-8.
13. Monsonego J, Autillo-Touati A, Bergeron C, *et al.* A multicentric evaluation of liquid based cytology for primary cervical cancer screening (sous presse).
14. Wilbur D, Bonfiglio T, Rutkowski M, Richart R, Lee YM, Patten SF. Sensitivity of the AutoPap 300 QC system for cervical cytologic abnormalities. *Acta Cytol* 1996 ; 40 : 127-32.
15. Monsonego J. Papillomavirus et cancer du col. *Médecine Sciences* 1996 ; 6-7 : 733-44.
16. Manos MM, Kinney WK, Hurley LH, *et al.* Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999 ; 281 : 1605.
17. Ishmail SM, Colcough AB, Dinnen JS, *et al.* Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1989 ; 298 : 707-10.
18. Monsonego J. Role of HPV testing in secondary screening of cervical neoplasia. *CME Journal Gyn Oncol* 2000 ; 4 : 64-8.
19. Clavel C, Bory JC, Rihet S, *et al.* Comparative analysis of human papillomavirus detection by hybrid capture assay and routine cytologic screening to detect high-grade cervical lesions. *Int J Cancer* 1998 ; 75 : 525-8.
20. Nobbenhuis M, Walboomers J, Hellmerhorst T, *et al.* Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening : a prospective study. *Lancet* 1999 ; 354 : 20-5.
21. Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, *et al.* HPV DNA testing in cervical cancer screening. *JAMA* 2000 ; 283 : 87-93.
22. Bjurstam N, Bjoeneld L, Duffy FW, *et al.* The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial : preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997 ; 22 : 53-5.
23. Muller S. Full-field digital mammography designed as a complete system. *Eur J Radiol* 1999 ; 31 : 25-34.
24. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, *et al.* Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000 ; 215 : 554-62.
25. Zonderland HM, *et al.* Diagnosis of breast cancer : contribution of US an adjunct to mammography. *Radiology* 1999 ; 213 : 413-22.
26. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, *et al.* Breast MR Imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene : preliminary results. *Radiology* 2000 ; 215 : 267-79.
27. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, *et al.* Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996 ; 348 : 1472-7.
28. Winaver SJ, Zauger AG, Ho MN, *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-81.
29. Johnson CD, Ahlquist DA. Computed tomography colonography (virtual colonoscopy) : a new method for colorectal screening. *Gut* 1999 ; 44 : 301-5.
30. Fenlon HM, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy : a feasibility study. *Gut* 1998 ; 43 : 806-11.
31. Vining DJ, Gelfand DW, Bechtold RE, Scharling ES, Grishaw EK, Shifrin RY. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *Am J Roentgenol* 1994 ; 162 (suppl.) : 104.
32. Fenlon HM, Ferrucci JT. First International Symposium on Virtual Colonoscopy : meeting summary. *Am J Roentgenol* 1999 ; 173 : 565-9.
33. Macari M, Milano A, Lavelle M, Berman P, Megibow AJ. Comparison of time efficient CT colonography with two and three dimensional colonic evaluation for detecting colorectal polyps. *Am J Roentgenol* 2000 ; 174 : 1543-9.
34. Fletcher JG, Johnson CD, Xelch TJ, *et al.* Optimization of CT colonography technique : prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000 ; 216 : 704-11.
35. Fletcher JG, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, Reed JE, Hara AK. CT colonography : potential pitfalls and problem solving techniques. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 1271-8.
36. Deva AK, Vickery K, Zou J, *et al.* Detection of persistent vegetative bacteria and amplified viral nucleic acid from in-use testing of gastrointestinal endoscopes. *J Hosp Infect* 1998 ; 39 : 149-57.
37. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back to back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 24-8.
38. Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 913-8.
39. Johnson CD, Dachman AH. CT colonography : the next colon screening examination ? *Radiology* 2000 ; 216 : 331-41.
40. Luboldt W, Bauerfiend P, Wildermuth S, Marincek B, Fried M, Debatin JF. Colonic masses : detection with MR colonography. *Radiology* 2000 ; 216 : 383-8.