



AVRIL 2019

APPUI À LA DÉCISION

ÉVALUATION MÉDICO- ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL / Rapport technique

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL /Rapport technique

Publiée dans la collection « Appui à la décision » de l'INCa, cette étude a pour objectif d'évaluer les stratégies possibles de dépistage du cancer colorectal (stratégie unimodale ou multimodale), en matière de performance diagnostique, d'efficacité, d'efficience et d'impact sur les inégalités de recours au dépistage, et en fonction du risque relatif de cancer colorectal.

Elle comporte 3 annexes incluses dans le rapport technique :

- ANNEXE 1 Résultats détaillés
- ANNEXE 3 Méthodologie de définition des sous-groupes par niveau de risque
- ANNEXE 5 Évaluation médico-économique de la mise en place d'un accompagnement au dépistage dans la population à risque moyen

Et 6 annexes téléchargeables sur e-cancer.fr :

- ANNEXE 2-1 Revue « Épidémiologie »
- ANNEXE 2-2 Revue « Études médico-économiques »
- ANNEXE 2-3 Revue « Études sur le dépistage organisé »
- ANNEXE 2-4 Revue « Performance des tests »
- ANNEXE 2-5 Revue « Études sur les facteurs de risque »
- ANNEXE 2-6 Revue « Scores de risque »
- ANNEXE 2-7 Revue « Études de coûts »
- ANNEXE 2-8 Revue « Utilités »
- ANNEXE 4 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du cancer colorectal et comparaison de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage

Le rapport complet et ses annexes sont téléchargeables sur e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit: © Évaluation médico-économique du dépistage du cancer colorectal /Rapport technique, appui à la décision, INCa, avril 2019.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que: (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

SOMMAIRE

1. PARTICIPANTS	9
1.1 L'EQUIPE	9
1.2 LE COMITE DE PILOTAGE SCIENTIFIQUE	9
2. RESUME	10
3. CONTEXTE	12
3.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE	14
4. SYNTHESE DES DONNEES DISPONIBLES	15
5. RAPPEL METHODOLOGIE SUR L'ANALYSE MEDICO-ECONOMIQUE	15
5.1 COUTS PRIS EN COMPTE	15
5.2 MESURE DES EFFETS SUR LA SANTE	15
6. CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION	18
6.1 L'ANALYSE ECONOMIQUE ET LE CHOIX DU CRITERE DE RESULTAT	18
6.2 LA PERSPECTIVE	18
6.3 L'HORIZON TEMPOREL ET L'ACTUALISATION	18
6.3.1 Choix de l'horizon temporel	18
6.3.2 Choix du taux d'actualisation	18
6.4 LA POPULATION D'ANALYSE	18
6.4.1 Sous-groupe	18
6.5 LES INTERVENTIONS COMPAREES	19
7. MODELISATION	22
7.1 POPULATION SIMULEE	22
7.2 STRUCTURE DU MODELE	22
7.2.1 Module démographie	23
7.2.2 Module histoire naturelle de la maladie	24
7.2.3 Dépistage	28
7.3 INTEGRATION DES DONNEES CLINIQUES DANS LE MODELE	30
7.3.1 Calibration	30
7.3.2 Performance des tests diagnostiques	35
7.3.3 Évènements indésirables graves	36
7.3.4 Taux de participation au dépistage	36
7.4 IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES RESULTATS DE SANTE	38
7.4.1 États de santé	38
7.4.2 Désutilité	38
7.5 IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS (METHODE)	39
7.5.1 Coûts du dépistage	39
7.5.2 Les coûts de prise en charge des tests positifs (coloscopie)	40
7.5.3 Les coûts de prise en charge des évènements indésirables graves associés aux tests	41
7.5.4 Les coûts de prise en charge du CCR (coûts initiaux et suivis)	41
7.6 ANALYSES	42
7.6.1 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR et comparaison de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage 42	42
7.6.2 Comparaisons des stratégies et des scénarios de dépistage	42
7.6.3 Évaluation de l'impact du choix du scénario de dépistage sur les inégalités socio-économiques de santé, et l'évaluation de l'impact de l'accompagnement au dépistage	47
7.7 VALIDATION	47
8. PRESENTATION DES RESULTATS	52
8.1 POPULATION A RISQUE MOYEN	52
8.1.1 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR	52
8.1.2 Comparaisons des stratégies et des scénarios de dépistage	55
8.1.3 Évaluation des stratégies d'augmentation de la participation	75
8.1.4 Évaluation de l'impact du choix du scénario de dépistage sur les inégalités socio-économiques de santé	77

8.2 POPULATION A RISQUE ELEVE	80
8.2.1 Analyse de référence	80
8.2.2 Analyse de scénarios	84
8.2.3 Synthèse des résultats dans la population à risque élevé.....	89
8.3 NIVEAU DE RISQUE DE CCR	90
8.3.1 Incidence	90
8.3.2 Décès liés au CCR.....	90
8.3.3 Efficience	93
8.4 SCENARIO DE DEPISTAGE	95
8.4.1 Résultats épidémiologiques.....	95
8.4.2 Coûts	96
8.4.3 Efficience	97
8.4.4 Synthèse	98
9. DISCUSSION	99
10. BIBLIOGRAPHIE	104
11. ANNEXES	111
11.1 ANNEXES 1 — RESULTATS DETAILLES	111
11.1.1 Population à risque élevé	111
11.2 ANNEXES 2 — RAPPORTS DES REVUES SYSTEMATIQUES DE LA LITTERATURE	114
11.2.1 Synthèse de la littérature épidémiologique.....	114
11.2.2 Synthèse médico-économique	116
11.2.3 Synthèse sur le dépistage organisé en France	116
11.2.4 Synthèse sur la performance des tests diagnostiques	117
11.2.5 Synthèse sur les facteurs de risque	120
11.2.6 Synthèse sur les scores de risque	120
11.2.7 Synthèse sur les coûts liés au dépistage et à la prise en charge du cancer colorectal	120
11.2.8 Synthèse sur les utilités associées au cancer colorectal	122
11.3 ANNEXE 3 — METHODOLOGIE DE DEFINITION DES SOUS-GROUPES PAR NIVEAU DE RISQUE	123
11.4 ANNEXE 4 EVALUATION DE L'IMPACT DU DEPISTAGE ORGANISE DU CCR ET COMPARAISON DE MODALITES D'AMELIORATION DE L'ACCES AU TEST DE DEPISTAGE	126
11.5 ANNEXE 5 EVALUATION MEDICO-ECONOMIQUE DE LA MISE EN PLACE D'UN ACCOMPAGNEMENT AU DEPISTAGE DANS LA POPULATION A RISQUE MOYEN	126

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1	CLASSIFICATION DES PATIENTS EN NIVEAU DE RISQUE DU DEVELOPPER UN CANCER COLORECTAL.....	13
TABLEAU 2	SOUS-GROUPES POUR LA POPULATION PAR NIVEAU DE RISQUE	19
TABLEAU 3	TESTS DE DEPISTAGE INCLUS DANS L'ANALYSE.....	19
TABLEAU 4	STRATEGIE DE DEPISTAGE INCLUSE DANS L'ANALYSE.....	20
TABLEAU 5	PRINCIPAUX PARAMETRES DU MODULE DEMOGRAPHIQUE	23
TABLEAU 6	PART DE LA MORTALITE LIEE AU CRC (CEPIDC)	24
TABLEAU 7	PRINCIPAUX PARAMETRES DU MODULE SIMULANT L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE.....	27
TABLEAU 8	PRINCIPAUX PARAMETRES DU MODULE DEPISTAGE POUR LA PARTICIPATION	28
TABLEAU 9	DESCRIPTION DES ETUDES INCLUSES POUR LA CALIBRATION DE L'INCIDENCE DES ADENOMES.....	30
TABLEAU 10	TESTS DE DEPISTAGE INCLUS DANS L'ANALYSE.....	35
TABLEAU 11	ÉVENEMENTS INDESIRABLES (EI) GRAVES ASSOCIES AUX EXAMENS.....	36
TABLEAU 12	TAUX DE PARTICIPATION UTILISES DANS LE MODELE	37
TABLEAU 13	DESUTILITE LIEE A L'AGE.....	38
TABLEAU 14	ÉVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ASSOCIES AUX EXAMENS	38
TABLEAU 15	ÉVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES ASSOCIES AUX EXAMENS	38
TABLEAU 16	COUTS ASSOCIES AU DEPISTAGE.....	39
TABLEAU 17	COUTS DE PRISE EN CHARGE DES TESTS POSITIFS	40
TABLEAU 18	COUTS DE PRISE EN CHARGE DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES	41
TABLEAU 19	COUTS DE PRISE EN CHARGE DU CCR.....	41
TABLEAU 20	ANALYSES DE SCENARIOS REALISES POUR L'ANALYSE DE REFERENCE	42
TABLEAU 21	PARAMETRES INCLUS DANS L'ANALYSE DETERMINISTE	43
TABLEAU 22	DISTRIBUTION UTILISEE DANS L'ANALYSE PROBABILISTE	47
TABLEAU 23	LESIONS DEPISTEES – ANALYSE DE REFERENCES – POPULATION A RISQUE MOYEN	57
TABLEAU 24	TESTS REALISES – ANALYSE DE REFERENCES – POPULATION A RISQUE MOYEN	58
TABLEAU 25	RDCR ANALYSE DE REFERENCES – POPULATION A RISQUE MOYEN	60
TABLEAU 26	RDCR ANALYSE DE SCENARIO – COUT DU TEST SANGUIN – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	66
TABLEAU 27	ALTERNATIVES DU FIT (POPULATION A RISQUE MOYEN) — TESTS REALISE	70
TABLEAU 28	ALTERNATIVES DU FIT (POPULATION A RISQUE MOYEN) — ANALYSE DE L'EFFICIENCE	71
TABLEAU 29	RDCR ANALYSE DE REFERENCES – POPULATION A RISQUE ELEVE	83
TABLEAU 30	ANALYSE DE L'EFFICIENCE – PAR NIVEAU DE RISQUE – NIVEAU 0	93
TABLEAU 31	ANALYSE DE L'EFFICIENCE – PAR NIVEAU DE RISQUE – NIVEAU 1	93
TABLEAU 32	ANALYSE DE L'EFFICIENCE – PAR NIVEAU DE RISQUE – NIVEAU 2	93
TABLEAU 33	ANALYSE DE L'EFFICIENCE – PAR NIVEAU DE RISQUE – NIVEAU 3	94
TABLEAU 34	ANALYSE DE L'EFFICIENCE – PAR NIVEAU DE RISQUE – NIVEAU 4	94
TABLEAU 35	SYNTHESE DES DONNEES SUR LE COUT DE PRISE EN CHARGE DU CCR EN FRANCE.....	122
TABLEAU 36	NIVEAU DE RISQUE RETENU DANS L'ANALYSE	125
TABLEAU 37	ACCOMPAGNEMENT AU DEPISTAGE (POPULATION A RISQUE MOYEN) — RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES	126
TABLEAU 38	ACCOMPAGNEMENT AU DEPISTAGE (POPULATION A RISQUE MOYEN) — COUTS DU DEPISTAGE.....	126

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	SURVIE NETTE STANDARDISEE A 5 ANS PAR PERIODE (TOUS SEXES)	12
FIGURE 2	LE PLAN COUT-EFFICACITE	16
FIGURE 3	STRUCTURE GENERALE DU MODELE	22
FIGURE 4	ÉTATS ASSOCIES A L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	24
FIGURE 5	RESULTATS DE LA CALIBRATION POUR L'INCIDENCE DES ADENOMES – HOMME.....	31
FIGURE 6	RESULTATS DE LA CALIBRATION POUR L'INCIDENCE DES ADENOMES – FEMME	33
FIGURE 7	RESULTATS DE LA CALIBRATION POUR L'INCIDENCE DU CCR	34
FIGURE 8	COMPARAISON DES RESULTATS OBSERVES AVEC LE GFOBT (INDIVIDUS NAÏFS DE DEPISTAGE).....	48
FIGURE 9	COMPARAISON DES RESULTATS OBSERVES AVEC LE GFOBT (INDIVIDUS AYANT DEJA PARTICIPE AU DEPISTAGE)	49
FIGURE 10	COMPARAISON DES RESULTATS MODELISES POUR LE FIT VS LES RESULTATS OBSERVES (PREMIER DEPISTAGE, CAMPAGNE 2015, SPF 2018).....	50
FIGURE 11	COMPARAISON DES RESULTATS MODELISES POUR LE FIT VERSUS LES RESULTATS OBSERVES (DEPISTAGE SUBSEQUENT, CAMPAGNE 2015, SPF 2018)	51
FIGURE 12	IMPACT INDIVIDUEL DU DEPISTAGE PAR FIT TOUS LES 2 ANS SUR LE RISQUE D'INCIDENCE DE CCR (SUR LA VIE ENTIERE) EN FONCTION DE L'AGE D'ARRET (GAUCHE, A PARTIR DE 50 ANS ET DE L'AGE DE DEBUT ; DROITE, JUSQU'À 74 ANS)	53
FIGURE 13	IMPACT INDIVIDUEL DU DEPISTAGE PAR FIT TOUS LES 2 ANS SUR LE RISQUE DE DECES PAR CCR (SUR LA VIE ENTIERE) EN FONCTION DE L'AGE D'ARRET (GAUCHE, A PARTIR DE 50 ANS ET DE L'AGE DE DEBUT (DROITE, JUSQU'À 74 ANS)	54
FIGURE 14	DIMINUTION DE L'INCIDENCE EN FONCTION DE LA PARTICIPATION.....	55
FIGURE 15	DIMINUTION DE LA MORTALITE EN FONCTION DE LA PARTICIPATION	55
FIGURE 16	ANALYSE DE REFERENCE – POPULATION A RISQUE MOYEN — RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES PAR RAPPORT AU FIT	56
FIGURE 17	ANALYSE DE REFERENCE – POPULATION A RISQUE MOYEN — COUTS	58
FIGURE 18	SYNTHESE POPULATION A RISQUE MOYEN — PLAN COUT EFFICACITE	60
FIGURE 19	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO DE PARTICIPATION A 45 % – POPULATION A RISQUE MOYEN	62
FIGURE 20	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO DE PARTICIPATION A 65 % – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	63
FIGURE 21	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO AVEC ADHESION A 60 % AU SUIVI POST COLOSCOPIE POSITIVE – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	64
FIGURE 22	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO AVEC COLOSCOPIE UNE FOIS DANS LA VIE – POPULATION A RISQUE MOYEN	65
FIGURE 23	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO AVEC UN DELAI DE 3 ANS ENTRE DEUX REALISATIONS DE TESTS – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	67
FIGURE 24	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO AVEC PRISE EN COMPTE DU DEPISTAGE ANTERIEUR – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	68
FIGURE 25	PLAN COUT EFFICACITE – SCENARIO AVEC PRISE EN COMPTE DE LA DESUTILITE LIEE A L'AGE – POPULATION A RISQUE MOYEN.....	69
FIGURE 26	ALTERNATIVES DU FIT (POPULATION A RISQUE MOYEN) — RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES	70
FIGURE 27	ALTERNATIVES DU FIT (POPULATION A RISQUE MOYEN) — VARIATION DES COUTS	71
FIGURE 28	ALTERNATIVES DU FIT (POPULATION A RISQUE MOYEN) — PLAN COUT-EFFICACITE	72
FIGURE 29	ANALYSE DE SENSIBILITE DETERMINISTE – FIT VS ABSENCE DE DEPISTAGE	73
FIGURE 30	SYNTHESE POPULATION A RISQUE MOYEN — ANALYSE DE SENSIBILITE PROBABILISTE.....	74
FIGURE 31	ÉVALUATION DE L'IMPACT DU DO CCR ET MODALITES D'AMELIORATION DE L'ACCES AU TEST DE DEPISTAGE.	75
FIGURE 32	SYNTHESE DES RESULTATS – IMPACT DES STRATEGIES D'AUGMENTATION DE LA PARTICIPATION	76
FIGURE 33	COMPARAISON DES RESULTATS DE L'ANALYSE DE REFERENCE EN FONCTION DU QUINTILE DE DEFAVORISATION	79
FIGURE 34	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES (REF)	81
FIGURE 35	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — COUTS (REF)	82
FIGURE 36	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — PLAN COUT EFFICACITE (REF)	83
FIGURE 37	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES (EN FONCTION DU SEUIL DU FIT).....	85
FIGURE 38	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — PLAN COUT EFFICACITE (SEUILS DU FIT)	86
FIGURE 39	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — PLAN COUT EFFICACITE (PARTICIPATION A 45 %)	87
FIGURE 40	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — PLAN COUT EFFICACITE (PARTICIPATION A 65 %)	88
FIGURE 41	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE — PLAN COUT EFFICACITE (COLOSCOPIE 30 % VERSUS FIT 45 %)	89
FIGURE 42	SYNTHESE PAR NIVEAU DE RISQUE – IMPACT SUR L'INCIDENCE.....	91
FIGURE 43	SYNTHESE PAR NIVEAU DE RISQUE – IMPACT SUR LES DECES.....	92
FIGURE 44	COMPARAISON DES SCENARIOS DE DEPISTAGE - RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES (ANALYSE DE REFERENCE)	96

FIGURE 45	COMPARAISON DES SCENARIOS DE DEPISTAGE — COUTS DE DEPISTAGE UNIQUEMENT (COUTS DE PRISE EN CHARGE DU CCR EXCLUS) (ANALYSE DE REFERENCE)	97
FIGURE 46	COMPARAISON DES SCENARIOS DE DEPISTAGE — PLAN COUT-EFFICACITE (ANALYSE DE REFERENCE)	98
FIGURE 47	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE - PLAN COUT EFFICACITE (SEUILS DU FIT, PARTICIPATION A 45 %)	111
FIGURE 48	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE - PLAN COUT EFFICACITE (SEUILS DU FIT, PARTICIPATION A 65 %)	112
FIGURE 49	SYNTHESE POPULATION A RISQUE ELEVE - PLAN COUT EFFICACITE (COLOSCOPIE UNE FOIS DANS LA VIE)	113
FIGURE 50	ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE STANDARDISEE DU CCR ET DES ADENOMES PAR PERIODE, PAR SOURCE.....	114
FIGURE 51	ÉVOLUTIONS DE LA MORTALITE DU CCR PAR PERIODE, PAR SOURCE	115
FIGURE 52	SURVIE NETTE A 1 (A), 5 (B) ET 10 (C) ANS SELON L'AGE PAR PERIODE DE DIAGNOSTIC.....	115
FIGURE 53	RISQUE D'APPARITION DES ADENOMES COMME VARIABLE LATENTE DES FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIES DANS LES EQUATIONS DE RISQUE.....	124
FIGURE 54	COURBE ROC POUR LES HOMMES ET LES FEMMES DE LA METHODE DE CLASSIFICATION SUR LE RISQUE DE BASE D'ADENOME.....	125

GLOSSAIRE

AA	Adénome avancé
ALD	Affection longue durée
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
CCE	Vidéocapsule
CCR	Cancer colorectal
COLO	Coloscopie
COFIL	Comité de pilotage
CTC	Coloscanner
DO	Dépistage organisé
FIT	Recherche de sang occulte dans les selles par test fécal immunohistochimique
gFOBT	Recherche de sang occulte dans les selles par test au gaïac
IC	Intervalle de confiance
IRIS	Îlots regroupés pour l'information statistique
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
PAF	Polypose adénomateuse familiale
QALY	Années de vie ajustées à la qualité de vie (<i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RDCR	Ratio Coût-Résultat Différentiel
SpF	Santé publique France

1. Participants

1.1 L'équipe

Le travail a été coordonné par Stéphanie Barré, département Dépistage du pôle Santé publique et soins, de l'Institut national du cancer (INCa), sous la direction de Frédéric de Bels (INCa, département Dépistage) et Jérôme Viguière (INCa, pôle Santé publique et soins).

Les analyses et le rapport ont été réalisés par Alexandre Vimont, Henri Leleu et Martin Blachier de la société *Public health expertise*.

1.2 Le comité de pilotage scientifique

Le travail et ses conclusions ont été revus et discutés avec les membres du comité de pilotage :

- Aldis Kaufmanis (structure de gestion Seine-et-Marne)
- Caroline Huas (médecin généraliste)
- Christophe Julien (ARS Auvergne-Rhône-Alpes)
- Chrystelle Gastaldi-Ménager (Caisse nationale de l'Assurance maladie)
- Delphine Lefeuvre (INCa, département Observation, veille, évaluation)
- Emmanuel Ricard (Ligue nationale contre le cancer)
- Emmanuelle Salines (Direction générale de la santé)
- Franck Assogba (Santé publique France)
- Françoise Hamers (Santé publique France)
- Guy Launoy (CHU Caen, Inserm)
- Gwendoline de Guényveau (ARS Pays de la Loire)
- Hélène Vandewalle (INCa, mission Inégalités)
- Isabelle Gendre (structure de gestion Alsace)
- Jean-Christophe Saurin (CHU Lyon)
- Julien Le Breton (médecin généraliste)
- Ken Haguenoer (structure de gestion d'Indre-et-Loire)
- Marie-Christine Quartier (structure de gestion Calvados)
- Michel Robaszekiewicz (CHU Brest)
- Olivier Scemama (Haute Autorité de santé)
- Pauline Chauvin (Université Paris Descartes)
- Robert Benamouzig (Assistance publique – Hôpitaux de Paris)
- Sabrina Taleb (Caisse nationale de l'Assurance maladie)

2. Résumé

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^e cancer le plus fréquent et le 2^e le plus mortel en France. Le dépistage organisé (DO) du CCR en France a été mis en place à partir de 2009. Il s'adresse aux personnes à risque moyen âgées de 50 à 74 ans. Les individus à risque élevé ou très élevé, quant à eux, font l'objet de recommandations de dépistage ou de suivi individuel spécifiques. L'objectif avec l'introduction dans le DO CCR du test immunologique (FIT), en 2015, était d'atteindre un taux de participation d'au moins 45 %, mais il n'est que de 34 % sur la période 2016-2017. Le Plan cancer 2014-2019 fixe des objectifs en termes de taux de couverture et met également en avant la nécessité d'un suivi spécifique pour les personnes à risque aggravé, qui sont aujourd'hui exclues du dépistage organisé. Ce travail a pour objectif d'évaluer en matière de performance diagnostique, d'efficacité, d'efficience et d'impact sur les inégalités de recours au dépistage, les stratégies possibles de dépistage du CCR (stratégie unimodale ou multimodale) en fonction du risque relatif de CCR.

L'ensemble des résultats a été obtenu à l'aide d'un modèle de simulation dont la structure et les principales hypothèses pour l'histoire naturelle de la maladie sont fondées sur la structure du modèle MISCAN. Le modèle a été intégralement reprogrammé et calibré sur les données épidémiologiques françaises. Il inclut l'ensemble de la population française éligible au DO à l'exception des individus présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), une polypose familiale ou un syndrome de Lynch.

Les analyses incluent :

- l'estimation de l'impact actuel du dépistage et de l'amélioration du taux de dépistage ;
- la comparaison des modalités de remise du test de dépistage (FIT), des stratégies de dépistages dans les populations à risque moyen (DO CCR) et élevé (dépistage et suivi) ;
- la comparaison de stratégies de dépistages en fonction du niveau de risque individuel de CCR.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Pour les personnes présentant un risque moyen de CCR, les résultats de l'analyse montrent d'une part que la stratégie actuelle de DO fondée sur le FIT au seuil de 30 µgHb/g tous les 2 ans est à la fois efficiente au niveau de participation actuelle, par rapport à l'absence de dépistage, et la plus efficiente avec un Ratio Coût-Résultat Différentiel (RDCR) de 4 000 €/QALY. Par ailleurs, une augmentation du taux de participation à 45 % ou 65 % permettrait de réduire l'incidence de 3 à 8 %, et les décès de 8 à 22 %, par rapport à la situation actuelle, avec un effet linéaire en fonction de la participation. Les résultats suggèrent donc que la stratégie de DO au taux de participation actuel est d'ores et déjà une stratégie efficiente, les taux cible de participation de 45 % et 65 % ne constituant pas des seuils d'efficience pour le DO mais des taux cible permettant d'en améliorer l'efficacité quant à la réduction de la morbi-mortalité par CCR. Par ailleurs, les analyses montrent que le recul de la borne d'âge supérieur de la population cible du DO à 80 ans n'est pas associé à des gains d'efficacité ou d'efficience.
- D'autre part, la stratégie d'envoi du test à domicile directement à l'invitation permet d'augmenter la participation au DO et constitue une stratégie plus efficiente que de changer de test de dépistage (RDCR associé à l'augmentation de participation inférieur aux RDCR associés aux stratégies alternatives de remise du test). Les autres stratégies ne permettant pas d'obtenir une efficacité et une efficience similaires à la stratégie fondée sur le FIT. Dans cette population à risque moyen, la coloscopie tous les 10 ans est associée à des résultats inférieurs en ce qui concerne l'efficacité et l'efficience.
- Pour les personnes présentant un risque élevé de CCR, l'analyse exploratoire réalisée suggère que la stratégie actuelle fondée sur la coloscopie tous les 5 ans est la plus efficace, mais est associée avec un RDCR supérieur à 150 000 €/QALY, du fait du coût globalement élevé de la stratégie. En effet, la stratégie fondée sur la coloscopie est associée à trois fois plus de coloscopie que celle fondée sur le FIT tous les 2 ans.

- La coloscopie constitue une stratégie onéreuse avec un coût compris entre 700 € et 1 000 € par examen réalisé. Dans cette population, les stratégies fondées sur le FIT tous les deux ans au seuil de 10 µgHb/g (après ou non coloscopie négative) pourraient avoir une efficacité supérieure à la coloscopie seule, dans l'hypothèse où le FIT permettrait une participation supérieure, et présenteraient donc une alternative au suivi actuel. Comme pour les individus à risque moyen, la participation est le facteur le plus important en termes d'efficacité du dépistage.

En effet, l'utilisation d'une équation de risque, permettant de classer les individus en cinq niveaux de risque de lésions avancées à la coloscopie (Kaminiski, 2014), met en évidence des différences d'incidence cumulée au cours de la vie (à partir de 40 ans) ; allant de 10 pour 1 000 à 180 pour 1 000 pour les individus du niveau 0 et 4 respectivement. En ce qui concerne le risque cumulé de mortalité liée au CCR, celui-ci passe de 5 pour 1 000 à 90 pour 1 000 respectivement. Pour les niveaux de risque 0, 1 et 2, le FIT (30 µgHb/g) tous les 2 ans ou la sigmoïdoscopie tous les 5 ans seraient des stratégies efficaces. Pour les niveaux de risques 3 et 4, le FIT tous les deux ans au seuil de 10 µgHb/g, avec ou sans coloscopie initiale, constituerait également une stratégie efficace et plus efficace que le FIT (30 µgHb/g) tous les 2 ans ou la sigmoïdoscopie tous les 5 ans. Les résultats montrent aussi l'hétérogénéité du risque de CCR même chez les individus à risque moyen. Ils suggèrent qu'une stratégie fondée sur le FIT avec une variation du seuil en fonction du niveau de risque pourrait constituer une stratégie efficace et efficiente à proposer à l'ensemble de la population, tout comme une stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie. Celles-ci sont associées à des RDCR inférieurs à 30 000 € / années de vie ajustées à la qualité de vie (QALY), par rapport à l'absence de dépistage, avec une efficacité supérieure au scénario actuel.

Enfin, les résultats montrent que pour les individus les plus défavorisés les tests les plus sensibles, tel que la coloscopie, sont plus efficaces et efficaces que dans l'ensemble de la population. En effet, ces tests sont associés à des RDCR inférieurs, chez les individus les plus défavorisés, par rapport au FIT dans l'ensemble de la population. Ces résultats s'expliquent du fait d'une participation moindre et d'une mortalité liée au CCR plus importante, dans cette population. Ce résultat constitue une première piste pour proposer des alternatives qui permettraient de lutter contre les inégalités sociales de santé.

En conclusion, cette analyse montre que le scénario actuel de dépistage organisé est efficient par rapport à l'absence de dépistage et que les efforts devraient principalement porter sur l'amélioration du taux de participation. À ce titre, les résultats suggèrent que l'envoi du test à domicile dès l'invitation et l'envoi du test après auto-questionnaire représentent les alternatives les plus efficaces pour augmenter la participation. La remise par le pharmacien pourrait également représenter une alternative efficiente si la rémunération de ces professionnels ne dépassait pas une dizaine d'euros par remise du test. À court terme, pour les personnes à haut risque, le passage à une stratégie fondée sur le FIT à un seuil plus faible (ex : 10 µgHb/g) que le FIT actuel (30 µgHb/g), après une coloscopie négative (ou d'emblée si refus de la coloscopie), pourrait être envisagé, et ce d'autant si ce changement permet d'obtenir une participation supérieure. Comme pour le risque moyen, l'envoi du test directement à domicile pour les personnes à risque élevé pourrait permettre d'obtenir une participation plus élevée et d'atteindre les individus ne réalisant pas la coloscopie. En effet, la stratégie fondée sur le FIT présente une efficacité supérieure à la stratégie coloscopie seule lorsqu'elle est associée à une participation plus importante.

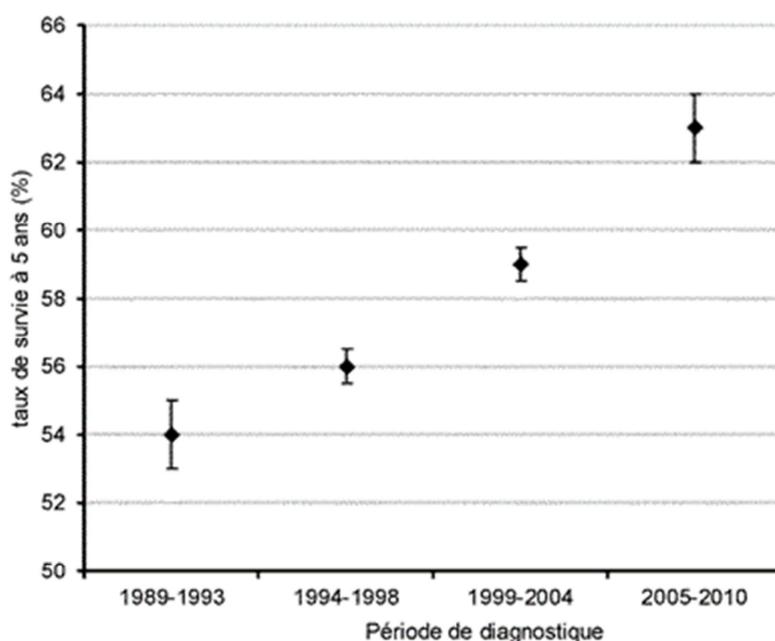
Sous réserve qu'elle soit évaluée en conditions réelles et fasse la preuve de son intérêt, une des perspectives d'évolution du programme de DO CCR pourrait être de se fonder sur l'envoi du FIT directement à domicile, à l'ensemble de la population, et accompagné d'un questionnaire d'évaluation de niveau de risque permettant de faire varier le seuil de positivité du FIT. Une évolution de ce type permettrait à la fois d'atteindre les niveaux de participation attendus et d'intégrer les personnes à risque élevé dans le programme organisé.

3. Contexte

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^e cancer le plus fréquent et le 2^e le plus mortel en France. L'incidence projetée du CCR est de 23 535 cas chez les hommes et 19 533 cas chez les femmes en France pour 2015, soit une incidence standardisée sur la population mondiale de 37,0/100 000 chez les hommes et 23,6/100 000 chez les femmes (1). La mortalité projetée pour 2015 est de 9 337 hommes et 8 496 femmes, soit 12,6/100 000 hommes et 7,6/100 000 femmes (1).

La survie nette du CCR, estimée à partir des données du registre FRANCIM, était de 60 % à 5 ans, sur la période 2005-2010 (2). Celle-ci s'est significativement améliorée entre les périodes 1989-1993, 1994-1998, 1999-2004 et 2005-2010 (2). Par ailleurs, entre 1990 et 2000, les données du registre de la Côte-d'Or montrent que ce cancer est associé à une bien meilleure survie lorsqu'il est diagnostiqué et pris en charge à un stade précoce. La survie relative à 5 et 10 ans est, respectivement de 93,9 % et 83,5 % au stade I et 73,5 % et 66,1 % au stade II. Au stade III, la survie est inférieure à 50 % à 5 ans et à 40 % à 10 ans. Enfin, au stade IV la survie à 5 ans est inférieure à 5 % (3).

Figure 1 Survie nette standardisée à 5 ans par période (tous sexes)



Source : Anne Cowppli-Bony et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie I – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire ; 2016. 274 p.(4)

Les adénocarcinomes représentent plus de 95 % des CCR. Ils se développent en général à partir d'une lésion précancéreuse : la lésion adénomateuse. Celle-ci peut former un polype ou une lésion plane plus difficile à diagnostiquer. Le risque de transformation de l'adénome en cancer dépend de sa taille et de ses caractéristiques histopathologiques. On considère que la durée de cette « séquence adénome - carcinome » est en moyenne de 10 à 15 ans. Le développement d'un carcinome est d'abord superficiel, strictement intraépithélial, puis intramuqueux. Il est, à ce stade, désigné sous le terme d'*in situ*. Le carcinome *in situ* est rarement symptomatique en dehors de la présence de rectorragies, d'une anémie ferriprive, voire de signes fonctionnels aspécifiques tels que des douleurs abdominales, une modification du transit abdominal ou l'amaigrissement. Il passe donc facilement inaperçu. Le carcinome *in situ* s'étend ensuite progressivement dans la paroi colique. Il est alors désigné par le terme de carcinome invasif. À un stade avancé, le carcinome peut se disséminer et former des métastases.

Les principaux facteurs de risque de CCR sont l'âge supérieur à 50 ans, une maladie inflammatoire chronique intestinale (maladie de Crohn colique, rectocolite hémorragique), un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de CCR, une prédisposition génétique (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale, etc.), le mode de vie (consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme, l'obésité, etc.).

À partir des facteurs de risques connus, trois niveaux de risque sont déterminés : moyen, élevé et très élevé (source HAS 2017).

Tableau 1 Classification des patients en niveau de risque du développer un cancer colorectal

Niveau de risque	Facteurs de risques
Risque moyen	> 50 ans
Risque élevé	Antécédent personnel d'adénome ou de CCR Antécédent familial au premier degré de CCR ou d'adénome > 1 cm survenu avant 65 ans Deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de CCR quel que soit l'âge de survenue Une maladie inflammatoire chronique : rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn particulièrement en cas de pancolite.
Risque très élevé	Syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose, HNPCC) Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Compte tenu de l'existence de lésions précancéreuses, et de la bonne survie associée au diagnostic à un stade précoce des adénocarcinomes, le CCR est une pathologie pour laquelle le dépistage présente un intérêt. Les bénéfices issus du dépistage du CCR ont été confirmés par une méta-analyse Cochrane dans laquelle quatre essais cliniques randomisés ont permis de montrer une réduction du risque relatif de mortalité par CCR de 16 % (IC95 % : 10 % - 22 %)(5) par test Hemocult®.

Le dépistage organisé du CCR en France a été mis en place à partir de 2009, après des expérimentations initiées dès 2002 dans des départements pilotes. Le dépistage organisé s'adresse, tous les deux ans, aux personnes asymptomatiques âgées de 50 à 74 ans, et pour lesquelles le risque de cancer est modéré. Il reposait initialement sur la recherche de sang occulte fécal avec le test Hemocult II®. Ce test a été remplacé en 2015, après une évaluation de la Haute Autorité de santé (HAS) (6) et une expérimentation dans le Calvados (7), avec le test immunologique OC-Sensor®, plus sensible, plus fiable et plus simple.

Une recherche de sang occulte positive doit être suivie d'une coloscopie totale chez les individus dépistés pour rechercher un cancer ou un adénome (8).

Lors de la généralisation du dépistage en 2009, l'objectif du Plan cancer 2009-2013 était d'atteindre un taux de participation de 45 %. En effet, il s'agit du taux à partir duquel le dépistage a montré un intérêt en terme de mortalité, dans une expérimentation française réalisée en Bourgogne en 2004 (9). Par ailleurs, le référentiel européen préconise un taux de participation de 45 % pour que le programme soit coût efficace¹. La participation publiée par Santé publique France (SpF) sur la dernière période de dépistage (2016-2017) a montré un taux de participation de 34 %, inférieur aux objectifs (10).

Le programme national de dépistage organisé, actuel, s'adresse aux personnes à risque moyen, âgées de 50 à 74 ans.

¹ European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. European Commission - CIRC 2010 : <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/e1ef52d8-8786-4ac4-9f91-4da2261ee535#>

Les individus à risque élevé ou très élevé font, quant à eux, l'objet de recommandations de dépistage et de suivi individuel spécifiques :

- le dépistage des sujets à risque élevé de CCR ayant des antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal, repose sur la coloscopie réalisée à différents rythmes ;
- les patients à risque élevé de CCR souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn colique ou la rectocolite hémorragique, font l'objet de différents protocoles de surveillance par chromoendoscopie avec biopsie ;
- les sujets à risque très élevés de CCR présentant des prédispositions héréditaires, impliqués dans la polypose adénomateuse familiale ou le syndrome de Lynch, relèvent d'une prise en charge spécialisée en oncogénétique et un dépistage par chromoendoscopie.

Ainsi, le bilan du Plan cancer 2009-2013 pour le dépistage du CCR paraît mitigé. Si le dépistage a été généralisé dès 2009, il ne concerne qu'une partie de la population et exclut les personnes dont le risque est élevé, pour lesquelles les bénéfices du dépistage et d'un meilleur suivi devraient être plus importants. Par ailleurs, l'objectif fixé de 45 % de taux de participation n'a pas été atteint pour que le programme soit coût efficace. Enfin, des inégalités de participations, potentiellement sources d'inégalités socio-économiques de santé, persistent, comme cela a pu être observé en région Basse-Normandie (11).

Dans ce contexte, le Plan cancer 2014-2019 a réaffirmé les objectifs en termes de taux de couverture et met en avant la nécessité de mettre en place un suivi spécifique pour les personnes à risque aggravé qui sont, aujourd'hui, exclues du dépistage organisé. Il réaffirme également l'objectif de réduction des inégalités sociales d'accès à la prévention.

Dans ce Plan, trois actions étaient dédiées au dépistage du CCR :

- l'action 1.5 : proposer, *via* le médecin traitant, à chaque personne la modalité de dépistage et de suivi adaptée à son niveau de risque de CCR, en intégrant les personnes à risque aggravé dans les programmes de dépistages, avec l'appui des structures de gestion et de l'Assurance maladie ;
- l'action 1.6 : accroître l'efficacité des programmes de dépistage organisé du CCR en optimisant les conditions de déploiement des évolutions technologiques dans les programmes de dépistage, en commençant par les tests immunologiques, en accompagnant le développement et l'évaluation des innovations en définissant leurs places et leurs conditions optimales d'utilisation ;
- l'action 1.7 : lutter contre les inégalités d'accès et de recours aux programmes de dépistage.

3.1 Objectifs de l'étude

Ce travail s'inscrit dans les objectifs du Plan cancer 2014 – 2019 relatifs au dépistage du cancer colorectal. L'étude vise à évaluer les stratégies possibles de dépistage du CCR (uni ou multimodale) en fonction du risque relatif de CCR en termes :

- de performance diagnostique ;
- d'efficacité (impact sur la morbi-mortalité, l'incidence et la qualité de vie) ;
- d'efficience (rapport coût-efficacité et coût-utilité) ;
- d'impact sur les inégalités de recours au dépistage.

Par ailleurs, l'étude comprend une étude d'impact du programme de DO CCR dans ses modalités organisationnelles actuelles par rapport à l'absence de dépistage et une évaluation de l'impact de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage (en termes de réduction de l'incidence du CCR et de mortalité par CCR au plan individuel et populationnel).

In fine, il s'agit d'identifier des modalités de dépistage intégrant l'ensemble des personnes à risque dans les programmes de dépistages, d'accroître l'efficacité du programme de dépistage en intégrant des nouvelles formes d'organisation ou des nouvelles technologies, le tout en luttant contre les inégalités d'accès et de recours aux programmes de dépistage.

4. Synthèse des données disponibles

Dans le cadre de cette étude, plusieurs revues systématiques ont été réalisées afin de disposer de l'ensemble des données nécessaires à la réalisation de cette analyse. Ces revues ont fait l'objet de rapports spécifiques qui sont inclus en annexe. Les synthèses de ces revues sont présentées en Annexe 2, cf. 11.2 (études médico-économiques, épidémiologie, dépistage, performances des tests diagnostiques, scores de risques, coûts et utilités).

5. Rappel méthodologie sur l'analyse médico-économique

Dans une analyse coût-efficacité, les coûts et l'efficacité d'une intervention et de ses alternatives sont estimés. Leurs différences de coûts et d'effets sont calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé ou d'effet. (12) On parle de coût différentiel, d'effet différentiel et de ratio différentiel coût-résultat (RDCR).

Dans le cas de deux stratégies de traitement a et b ayant des coûts et effets respectifs $Coût_a$, $Coût_b$, $Effet_a$ et $Effet_b$, on a la formule :

$$RDCR = \frac{Coût_a - Coût_b}{Effet_a - Effet_b} = \frac{Coût\ différentiel}{Effet\ différentiel}$$

5.1 Coûts pris en compte

Les coûts estimés sont divers et dépendent du destinataire de l'étude. Il peut s'agir de coûts médicaux (dépenses médicales telles que les traitements, les soins, les hospitalisations, les consultations, visites, examens, etc.) ou de coûts sociétaux (perte de productivité, de salaire, etc.). Les coûts directement dus aux traitements et ceux indirectement causés par la maladie peuvent être inclus. Les coûts retenus dans cette analyse sont décrits dans la section 7.5.

5.2 Mesure des effets sur la santé

De nombreuses unités de mesure peuvent quantifier les effets des interventions dans différents domaines en santé (nombre de cas détectés pour les tests diagnostiques, réduction de la tension artérielle systolique en mmHg pour les antihypertenseurs, nombre de cas évités pour les vaccins, etc.), des traitements semblables peuvent également être évalués au moyen d'unités différentes. De fait, les agences d'évaluation en santé expriment un besoin pour une mesure de résultats pouvant être utilisée dans toutes les disciplines. L'unité de mesure la plus répandue répondant à ce besoin est l'année de vie ajustée par sa qualité ou QALY (Quality Adjusted Life Year).

Les QALYs visent à capturer, simultanément, les effets des traitements en termes de survie et de qualité de vie liée à la santé (13). Dans les études coût-efficacité exprimant leurs RDCR en coût par QALY, chaque situation du patient (état de santé, hospitalisation, traitement suivi, modalités de traitement, effets secondaires, etc.) est valorisée en termes de qualité de vie par des valeurs d'utilité. De telles études peuvent être appelées « études coût-utilité ». L'utilité est un moyen de quantifier et d'analyser le degré de satisfaction associé aux choix des agents économiques. Dans le champ de la santé, elles sont utilisées pour quantifier le degré de satisfaction associé aux différents états et situations des patients ainsi qu'établir des préférences. Les valeurs d'utilité sont définies sur une échelle allant de 1 (parfaite santé) à 0 (mort). Il peut exister des états dont la valeur associée est inférieure à 0 (états « pires que la mort »), par exemple dans le cas de patients sujets à des douleurs importantes.(14)

La mesure d'utilité peut théoriquement prendre en compte chaque aspect de l'état du patient : son état vis-à-vis de la maladie dont il souffre (malade, en rémission, guéri, rechute, etc.), les symptômes présents, la présence d'effets secondaires, le mode de prise en charge (ambulatoire, hospitalisation), la voie d'administration du traitement, etc.

Dans les études coût-utilité, chaque état est caractérisé par une valeur d'utilité. La durée passée par le patient dans chaque état est estimée et la valeur d'utilité est associée à cette durée afin de produire les années de vie ajustée par leur qualité. De la même façon, des coûts sont associés à chaque état et événement. La somme des coûts permet d'obtenir le coût de la stratégie de traitement. Les différences en termes de QALYs et de coûts des stratégies comparés permettent d'obtenir la survie ajustée par la qualité de vie différentielle et le coût différentiel. Le ratio de ces paramètres constitue le RDCR de deux traitements alternatifs.

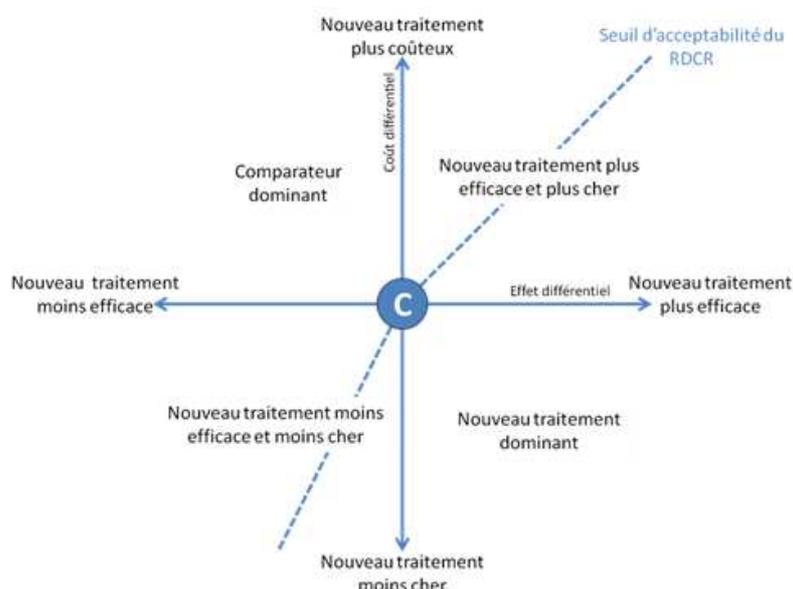
Les études coût-utilité constituent actuellement un standard pour l'évaluation économique en santé pour de nombreuses agences d'évaluation des technologies de santé (15, 16). Une valeur d'utilité pouvant être associée à chaque état de santé, les études coût-utilité permettent d'intégrer simultanément de nombreux paramètres dans le processus d'évaluation et de décision.

La valeur du RDCR reflète le coût additionnel qui doit être consenti pour obtenir une unité de santé (une année de vie ajustée par sa qualité dans les cas des études coût-utilité) supplémentaire. Le plan coût-efficacité est un moyen courant de représenter graphiquement les RDCR des interventions (Figure 2).

Cette approche graphique est utilisée pour représenter les coûts différentiels et les effets différentiels des interventions comparées, souvent le nouveau traitement et son comparateur (un traitement -ou une combinaison de traitements- actuellement utilisé, l'absence de traitement ou toute autre alternative envisageable). L'origine du graphique est le point de comparaison ou de contrôle. L'effet différentiel, relatif au comparateur, est représenté sur l'axe des abscisses, le coût différentiel sur l'axe des ordonnées. L'intervention peut être plus ou moins coûteuse et efficace que son comparateur, définissant quatre situations représentées dans les quatre quadrants de la figure :

- Une nouvelle intervention à la fois moins coûteuse et plus efficace que le comparateur est dite dominante. Une telle intervention génère plus d'effets bénéfiques à moindre coût et est représentée par un point dans le quadrant sud-est de la figure.
- A contrario, une intervention plus coûteuse et moins efficace est dite dominée : elle est moins efficace et coûte plus cher. Les interventions dominées sont représentées dans le quart nord-ouest du plan coût-efficacité.

Figure 2 Le plan coût-efficacité



Ces deux situations sont des cas faciles à traiter pour les décideurs : dans le premier cas, l'intervention évaluée doit être adoptée et dans le second elle doit être rejetée. Les situations représentées dans les autres quadrants du plan correspondent à des situations plus complexes, mais également plus courantes :

- L'intervention peut être moins efficace et moins coûteuse que ses alternatives. De telles situations apparaissent dans le quadrant sud-ouest.
- Des traitements à la fois plus efficaces et plus coûteux que leurs alternatives seront représentés par un RDCR dans le quart nord-est.

La comparaison basée sur les RDCR pose la question du compromis maximum accepté entre efficacité et coûts. Celui-ci peut être représenté par un RDCR maximum ou seuil coût-efficacité au-dehors duquel la société n'est plus encline à payer pour un QALY supplémentaire. Au plan international, un seuil d'efficience de l'ordre de 30 000 euros à 40 000 euros/QALY est communément admis pour considérer qu'une stratégie de santé est efficiente. Aucune valeur de seuil d'efficience n'a été définie en France.

6. Choix structurants de l'évaluation

6.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Compte tenu du fait que le cancer colorectal a un impact significatif sur l'espérance de vie et la qualité de vie, le critère de résultat principal retenu dans cette analyse est l'espérance de vie ajustée à la qualité de vie (QALY).

6.2 La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts générés par les stratégies (comparateurs) est la perspective collective tous payeurs, conformément aux recommandations de la HAS.

Les effets des stratégies de dépistage sont valorisés selon les préférences de la population générale dans l'analyse coût-utilité.

6.3 L'horizon temporel et l'actualisation

6.3.1 Choix de l'horizon temporel

L'impact des stratégies de dépistages du cancer colorectal sur la baisse de la mortalité et de l'incidence est attendu très en aval du dépistage, compte tenu du fait que la durée d'évolution d'un adénome vers le cancer est estimée à 20 ans. Ainsi, un horizon temporel vie entière est justifié.

6.3.2 Choix du taux d'actualisation

Conformément aux recommandations de la HAS pour l'évaluation médico-économique, les coûts et les résultats des différentes stratégies seront actualisés selon un taux annuel de 4 %. Après 30 ans, le taux d'actualisation est réduit à 2 %.

6.4 La population d'analyse

La population éligible au programme actuel de dépistage du CCR correspond à l'ensemble de la population française âgée de 50 à 74 ans. Toutefois, afin de pouvoir intégrer des modalités de dépistages plus précoces que dans le programme actuel, et d'intégrer les individus réalisant une coloscopie avant 50 ans, la population d'analyse a été élargie à l'ensemble de la population française âgée de 40 à 74 ans au 1^{er} janvier 2018. À noter que cette population inclut des individus exposés au dépistage organisé du CCR entre 2009 et 2018. Cette exposition n'est pas prise en compte dans l'analyse de référence, mais fait l'objet d'un scénario spécifique.

Par ailleurs, après discussion avec le COPIL, les personnes atteintes de pathologies inflammatoires de l'intestin, d'une polypose familiale ou d'un syndrome de Lynch ont été exclues de la population d'analyse. En effet, la prise en charge de ces pathologies est spécialisée et sort du cadre du dépistage organisé, d'autant plus que l'histoire de la maladie et la performance des tests sont mal documentées pour ces pathologies.

6.4.1 Sous-groupe

L'analyse de référence est réalisée dans le sous-groupe des individus éligibles ayant un risque moyen de CCR (critère d'éligibilité au DO).

Deux ensembles de sous-groupes ont été inclus en analyse exploratoire :

- population à risque élevé, fondée sur la classification utilisée dans le cadre du programme actuel du dépistage organisé (Tableau 1)² ;
- population en fonction du niveau de risque d'observer une lésion avancée lors de la coloscopie. Cinq sous-groupes ont été retenus et sont présentés dans le tableau suivant. La méthodologie permettant d'obtenir ces sous-groupes est présentée en annexe 3. Elle nécessite la lecture préalable de la méthodologie associée au modèle de simulation utilisée dans cette analyse.

Tableau 2 Sous-groupes pour la population par niveau de risque

Niveau de risque	Risque d'observer une lésion avancée lors de la coloscopie	Score de Kaminski 2014
0	< 5 %	0/1/2
1	5-7.5 %	3
2	7.5-10 %	4
3	10 %-14 %	5/6
4	> 14 %	7/8

6.5 Les interventions comparées

Les interventions comparées incluaient à la fois l'ensemble des tests actuellement disponibles et des modalités de mise en œuvre différentes du dépistage fondé sur ces tests.

Les tests inclus dans l'analyse sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 3 Tests de dépistage inclus dans l'analyse

Tests de dépistage
Recherche de sang dans les selles par un test biochimique (gFOBT) ^a
Recherche de sang dans les selles par un test immunologique (FIT) ^b
Recherche d'ADN dans les selles ^c
Test sanguin ^d
Coloscopie
Coloscanner
Vidéocapsule
Sigmoïdoscopie

a. Fondé sur le test Hemoccult II® utilisé en France avant 2015 dans le cadre du dépistage organisé.

b. Fondé sur le test OC-Censor® au seuil de 30 µg d'hémoglobine / g selles utilisés en France après 2015 dans le cadre du dépistage organisé.

c. Fondé sur le test Cologuard® ayant l'autorisation de la FDA aux États-Unis.

d. Fondé sur le test Septin-9® commercialisé en France.

Les stratégies de dépistage fondé sur ces tests sont présentées dans le tableau suivant.

² Le risque élevé n'inclut toutefois que les individus avec des antécédents familiaux (au moins deux parents du premier degré ou un parent avant l'âge de 65 ans), les autres facteurs de risques étant exclus de la population d'analyse. Le risque moyen inclut les individus entre 45 et 50 ans dans cette analyse afin de pouvoir inclure dans ce sous-groupe les stratégies de dépistage organisé à partir de 45 ans.

Tableau 4 Stratégie de dépistage incluse dans l'analyse

Intitulé	Test	Population	Rythme	Modalité de remise
gFOBT				
gFOBT – Référence	gFOBT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT **				
FIT - Référence	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (50-70)	FIT	Ensemble 50-70 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (50-80)	FIT	Ensemble 50-80 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (Hommes 40-74)	FIT	Hommes 40-74	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (Hommes 45-74)	FIT	Hommes 45-74	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (Femme 55-74)	FIT	Femmes 55-74	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (Femme 60-74)	FIT	Femmes 60-74	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT - Alternatif (Annuel)	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les ans	Médecin généraliste
FIT - Pharmacien	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	MG + Pharmacien
FIT – Envoi à domicile	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	MG + Envoi à domicile
FIT – Autoquestionnaire	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Envoi à domicile après autoquestionnaire
FIT – Accompagnement au dépistage	FIT	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	MG + Accompagnement au dépistage
FIT – 20µgHb/g	FIT 20µgHb/g	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT – 15µgHb/g	FIT 15µgHb/g	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
FIT – 10µgHb/g	FIT 10µgHb/g	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
Test ADN fécal				
Test ADN fécal - Référence	Recherche d'ADN dans les selles	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	Médecin généraliste
Test Sanguin				
Test Sanguin - Référence	Test sanguin	Ensemble 50-74 ans	Tous les 2 ans	-
Coloscopie				
Coloscopie – 10ans/50 ans	Coloscopie	Ensemble 50-74 ans	Tous les 10 ans	-
Coloscopie – 5ans/45 ans	Coloscopie	Ensemble 45-74 ans	Tous les 5 ans	-
Sigmoïdoscopie				
Sigmoïdoscopie – 10ans/50 ans	Sigmoïdoscopie	Ensemble 50-74 ans	Tous les 10 ans	-
Sigmoïdoscopie – 5ans/45 ans	Sigmoïdoscopie	Ensemble 45-74 ans	Tous les 5 ans	-

Intitulé	Test	Population	Rythme	Modalité de remise
Coloscanner				
Coloscanner – 10ans/50 ans	Coloscanner	Ensemble 50-74 ans	Tous les 10 ans	-
Coloscanner – 5ans/45 ans	Coloscanner	Ensemble 45-74 ans	Tous les 5 ans	-
Vidéocapsule				
Vidéocapsule – 10ans/50 ans	Vidéocapsule	Ensemble 50-74 ans	Tous les 10 ans	-
Vidéocapsule – 5ans/45 ans	Vidéocapsule	Ensemble 45-74 ans	Tous les 5 ans	-
Association Coloscopie + FIT **				
Colo + FIT - Référence	Coloscopie puis FIT si coloscopie négative	Population à risque élevé 45-74	Coloscopie* une fois puis FIT tous les 2 ans	Médecin généraliste pour le FIT
Colo + FIT (20µgHb/g) - Référence	Coloscopie puis FIT (20µgHb/g) si coloscopie négative	Population à risque élevé 45-74	Coloscopie* une fois puis FIT tous les 2 ans	Médecin généraliste pour le FIT
Colo + FIT (15µgHb/g) - Référence	Coloscopie puis FIT (15µgHb/g) si coloscopie négative	Population à risque élevé 45-74	Coloscopie* une fois puis FIT tous les 2 ans	Médecin généraliste pour le FIT
Colo + FIT (10µgHb/g) - Référence	Coloscopie puis FIT (10µgHb/g) si coloscopie négative	Population à risque élevé 45-74	Coloscopie * une fois puis FIT tous les 2 ans	Médecin généraliste pour le FIT

* La coloscopie ou la sigmoïdoscopie sont proposées tous les 2 ans pour les individus n'ayant jamais réalisé de dépistage jusqu'à l'âge de fin d'éligibilité. Si l'individu a déjà réalisé une coloscopie dont le résultat était négatif avant la mise en place de cette stratégie, ceux-ci passent directement au FIT.

** Sauf mention, le seuil de positivité du FIT est de 30µgHb/g

7. Modélisation

7.1 Population simulée

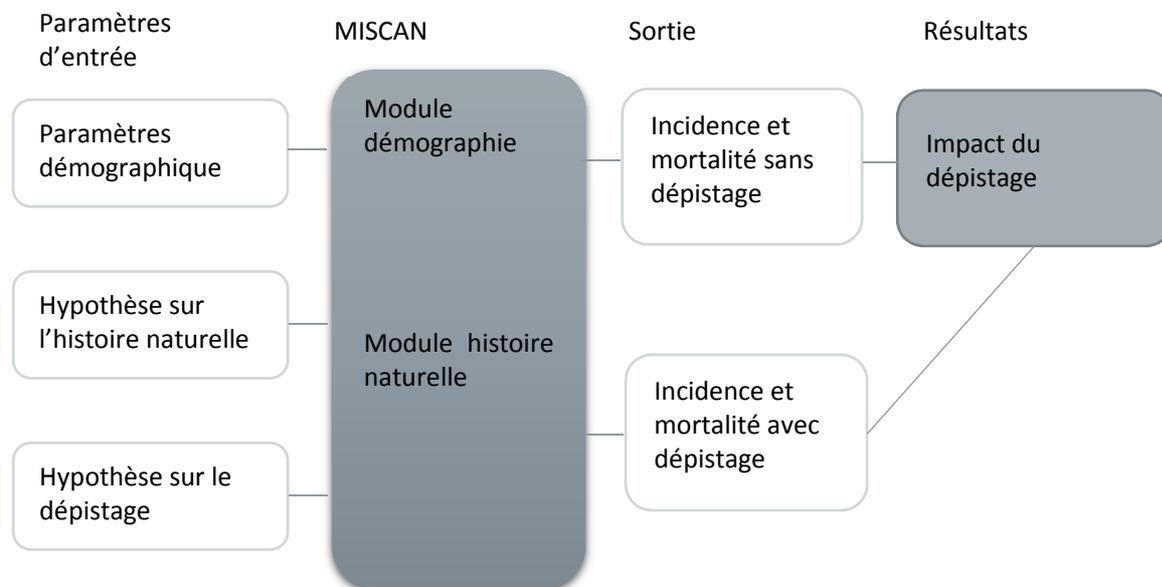
Les individus simulés incluent l'ensemble des individus de 40 à 74 ans en 2018. La population est comparable à la population française en termes de structure d'âge et de sexe (données INSEE 2016), de répartition des facteurs de risques familiaux ou d'antécédents de CCR, du niveau socio-économique de lieu d'habitation et d'exposition au dépistage organisé du CCR. La population simulée inclut les individus ayant une pathologie induisant un risque élevé ou très élevé de CRR. Ces individus ne sont exclus que secondairement pour obtenir la population d'analyse. Cette exclusion secondaire permet d'appliquer directement le taux de participation au dépistage rapporté à la population INSEE.

L'exposition au dépistage est fondée sur le gFOBT (de 2009 à 2015) puis le FIT tous les 2 ans entre 50 et 74 ans pour les individus avec un risque moyen. Le taux de participation et de perdus de vue pour chaque cycle de dépistage est fondé sur les données des indicateurs publiées par Santé publique France. Pour les individus à risque élevé, en l'absence de données et de prises en charge standardisées, l'exposition est fondée sur une coloscopie tous les 5 ans à partir de 50 ans (jusqu'à 80 ans) à un taux de participation de 25 %.

7.2 Structure du modèle

Le modèle utilisé dans cette analyse est un modèle de simulation individuelle fondée sur le modèle MISCAN-Colon (17-22), intégralement reprogrammé et calibré sur les données française disponibles (épidémiologiques, démographiques, relatives au dépistage et aux caractéristiques de la population françaises, etc.). Ainsi, il reproduit à travers trois modules, les caractéristiques de la population simulée, l'histoire naturelle du CCR et le dépistage (Figure 3).

Figure 3 Structure générale du modèle



7.2.1 Module démographie

Le module démographique permet de générer la population simulée telle que décrite dans la section précédente.

À chaque individu simulé sont attribués une date de naissance (permettant de reproduire la structure d'âge en 2018) et un sexe. Le module permet également de projeter la mortalité toutes causes (hors CCR) de la population. Ainsi, à chaque individu est également associé un âge de décès.

Afin de pouvoir prendre en compte les facteurs de risques de CCR, les antécédents et pathologies associés à un niveau de risque élevé ou très élevé³, les caractéristiques suivantes sont également attribuées à chaque individu :

- antécédents familiaux (≥ 1 parent de 1^{er} degré âge de CRC < 65 ans, ≥ 1 parent de 1^{er} degré âge de CRC ≥ 65 ans, ≥ 2 parents de premier degré) ;
- antécédents de MICI, PAF ou syndrome de Lynch ;
- critères socioéconomiques (quintile de déprivation du lieu d'habitation à l'IRIS fondé sur l'EDI).

Les facteurs de risques comportementaux (tabac, alcool, obésité, consommation de viandes et légumes, consommation d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens) ne sont pas pris en compte explicitement en tant que tels dans le modèle. Leurs effets moyens dans la population française sont pris en compte implicitement lors de la calibration des données épidémiologiques pour la France.

Chaque caractéristique est tirée au sort lors de l'initiation du modèle au sein de la distribution dans la population (par sexe et tranche d'âge en 2018) suivant une distribution binomiale. Les tirages au sort sont indépendants (pas de prise en compte de la corrélation entre certaines caractéristiques). Par ailleurs, les caractéristiques sont considérées comme fixes sur l'ensemble de l'horizon temporel du modèle (c'est à dire des critères socio-économiques dans le temps).

Le tableau suivant présente les paramètres utilisés dans le module démographique.

Tableau 5 Principaux paramètres du module démographique

Paramètre	Valeur	Source
Répartition Âge/Sexe des individus	Fonction Âge (par année) et du Sexe	Données INSEE, 2016
Mortalité toutes causes (hors CCR)	Fonction Âge (par année) et du Sexe	Données INSEE, 2016, corrigé par les données CépiDC
Répartition des facteurs de risques familiaux (Parents du 1^{er} degré)	1 Parent, âge au CCR < 60 ans : 1,1 % 1 Parent, âge au CCR ≥ 60 ans : 10,3 % Au moins deux parents : 0,6 %	Castiglione, 2011 (23)
Quintile de défavorisation du lieu d'habitation (EDI à l'IRIS)	1 ^{er} : 15,4 % 2 ^e : 16,0 % 3 ^e : 16,4 % 4 ^e : 19,5 % 5 ^e : 29,8 %	Données INSERM U1086 - EDI Population 2011 (Communication G. Launoy)
Part des MICI ou risque très élevée	0,9 %	Données EGB transmise par l'INCa

Pour la mortalité toutes causes, afin de ne pas comptabiliser deux fois la mortalité liée au CCR, celle-ci a été soustraite au taux de mortalité par âge de l'INSEE à partir des données de causes de mortalité issues du CépiDC. Le tableau suivant présente la part par sexe et tranche d'âge de la mortalité liée au CCR qui a été soustraite.

³ Afin d'exclure les individus correspondants.

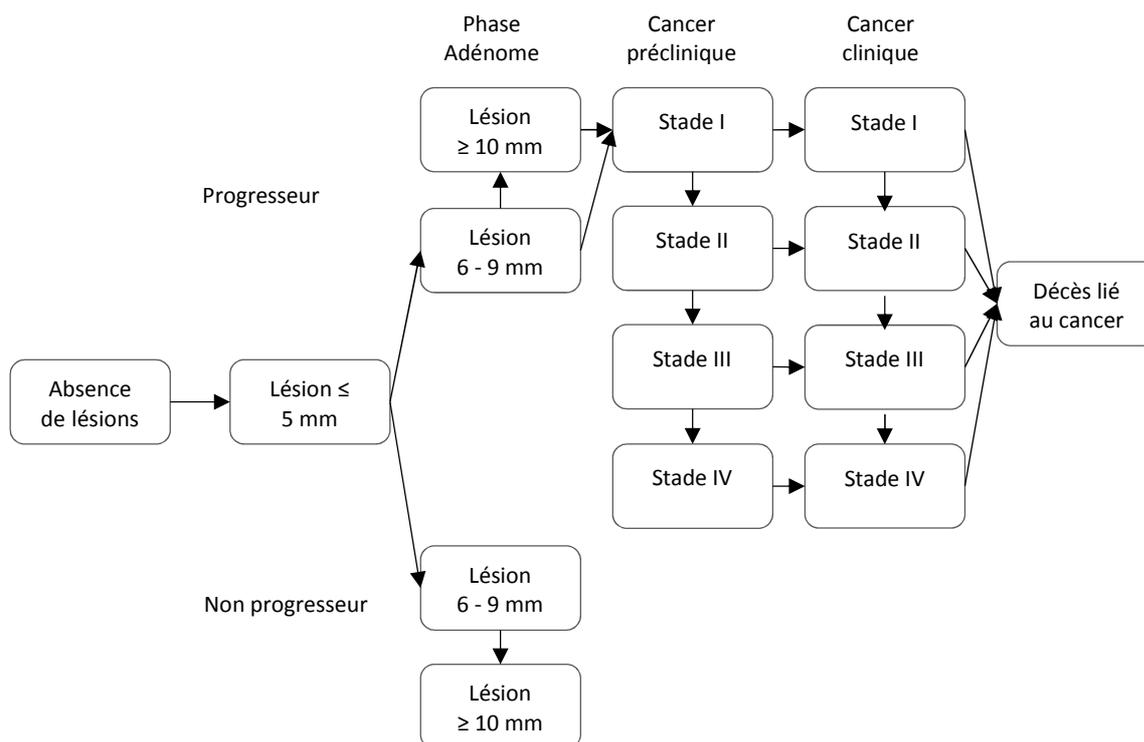
Tableau 6 Part de la mortalité liée au CRC (CépiDC)

Âge	2000-2010		2010-	
	M	F	M	F
15-24	0,4 %	0,7 %	0,0 %	0,2 %
25-34	1,0 %	1,3 %	0,4 %	0,8 %
35-44	1,2 %	2,9 %	0,9 %	2,1 %
45-54	2,5 %	3,8 %	2,2 %	3,3 %
55-64	3,5 %	4,8 %	3,5 %	5,1 %
65-74	4,3 %	4,9 %	4,3 %	4,9 %
75-84	4,0 %	3,6 %	3,5 %	3,5 %
85-94	2,6 %	2,2 %	2,4 %	2,3 %
95+	1,6 %	1,2 %	1,3 %	1,1 %

7.2.2 Module histoire naturelle de la maladie

Le module d'histoire naturelle permet de simuler pour chaque individu de la cohorte l'apparition d'adénomes et la séquence adénome-carcinome selon un processus semi-Markovien (Figure 4).

Figure 4 États associés à l'histoire naturelle de la maladie



Ce modèle n'inclut pas les adénomes festonnés⁴ qui représenteraient 15 à 20 % des CCR (24). Les données histologiques et moléculaires suggèrent une carcinogenèse différente pour ces lésions (25) pour laquelle aucune donnée française n'a été identifiée pour calibrer le modèle.

Les paramètres utilisés dans cette analyse sont présentés dans le Tableau 7.

⁴ Sessile serrated adenoma (SSA).

La simulation de l'histoire naturelle des individus est réalisée pour tous les individus de la naissance au décès, quelle que soit la cause. Cette simulation correspond à l'histoire naturelle hors dépistage.

7.2.2.a Adénome

7.2.2.a.i Incidence

Chaque individu peut ainsi avoir plusieurs adénomes, dont la probabilité d'apparition dépend de l'âge, du sexe et des facteurs de risque. Or, tous les adénomes apparaissent initialement $\leq 5\text{mm}$. Le risque d'apparition est fondé sur une distribution gamma ce qui conduit en pratique à ce que la majorité des individus n'ait aucun adénome et qu'une petite proportion en ait de multiples.

Le processus d'apparition des lésions suit un processus de Poisson non homogène qui dépend :

- du risque de base de l'individu (R),
- de l'incidence des adénomes par âge et par sexe ($I_{a,s}$),
- des facteurs de risques individuels.

Le risque de base de l'individu est estimé aléatoirement à l'initiation du modèle à partir d'une distribution gamma. Ce risque reste constant au cours du temps. Les paramètres de la loi gamma sont obtenus en calibrant le modèle sur les données épidémiologiques du CCR (distribution des lésions au sein de la population dans les séries d'autopsies), et sont estimés séparément pour les hommes et les femmes.

L'incidence des lésions par âge et par sexe est estimée en calibrant le modèle sur les données de prévalence des adénomes dans les séries d'autopsies.

L'effet des facteurs de risques est supposé uniquement sur le risque d'apparition des lésions. La taille d'effet pour chaque facteur de risque est issue de la littérature.

La probabilité d'apparition d'un adénome de 5 mm à l'âge (t) suit une loi de poisson de paramètre λ :

$$\lambda = \alpha_0 * R * \sum_{k=0}^{17} \delta(A_k < \text{age}(t) \leq A_{k+1}) I_{s,r,k}$$

- α_0 est le risque de base qui suit une loi gamma de moyenne 1 et d'écart-type $\sigma_{s,r}$ avec s le sexe et r le vecteur des facteurs de risques.
- R est le vecteur des facteurs de risques
- δ est une variable indicatrice qui vaut 1 si $\delta(x)$ est vrai et 0 sinon
- $\text{age}(t)$ est l'âge de l'individu au temps t
- $A_1=0, A_2= 20, A_3= 25\dots, A_{17}= 85$ et $A_{18}= 100$
- $I_{s,r,k}$ est l'incidence des adénomes à l'âge k pour les personnes de sexe s

7.2.2.a.i.i Incorporation des niveaux de risques

Les niveaux de risque des individus en fonction des scores de risques seront directement calculés à partir de α_0 et R , en prenant en compte la précision du score de risque et la probabilité d'évoluer vers un CCR en l'absence de dépistage. Les scores de risques ne seront pas recalculés à partir des caractéristiques des individus.

7.2.2.a.i.ii Prise en compte de l'évolution dans le temps

Les données épidémiologiques françaises suggèrent une évolution de l'incidence au cours du temps qui résulterait de l'évolution difficile à mesurer du niveau d'exposition aux principaux facteurs de risque identifiés (sédentarité, obésité, alcool, viande rouge, faible consommation de fibres alimentaires, tabac, etc.).

L'analyse principale fera l'hypothèse d'une stabilité de l'incidence au cours du temps. Toutefois, des analyses de sensibilité seront réalisées afin de tester l'impact d'une augmentation ou diminution de l'incidence sur les résultats.

7.2.2.a.II Localisation

Chaque adénome est associé à une localisation dans le colon. La distribution des adénomes dans le colon est supposée identique à la distribution observée des CRC. Celle-ci est fondée sur les données épidémiologiques.

Les localisations retenues sont les suivantes :

- Rectum
- Rectosigmoïde
- Sigmoïde
- Côlon descendant
- Côlon transverse
- Côlon ascendant
- Caecum

7.2.2.a.III Probabilité d'être progresseur

Chaque nouvel adénome a une probabilité d'être « progresseur », c'est-à-dire à risque d'évoluer vers un CCR. Cette probabilité dépend de l'âge d'apparition de l'adénome et du sexe de l'individu.

Cette probabilité est calibrée sur les données de prévalence des adénomes dans les séries d'autopsies et sur les données épidémiologiques du CCR.

Le modèle fera l'hypothèse que la probabilité d'être « progresseur » est indépendante des facteurs de risques (PAF, ou critère socio-économique).

7.2.2.a.IV Temps adénome - adénocarcinome

La durée d'évolution des adénomes à une catégorie de taille donnée (1-5 mm, 6-9 mm, ≥ 10 mm) dépend du temps d'évolution moyen par chaque type de lésion en fonction du caractère progresseur ou non et de la taille estimée à partir des données de coloscopies.

Elle dépend également d'une variable aléatoire tirée au sein d'une distribution uniforme et qui est propre à chaque adénome. Le modèle fait ainsi l'hypothèse que la vitesse d'évolution est constante pour une même lésion et indépendante des facteurs de risque.

7.2.2.a.V Transition vers l'adénocarcinome

Les adénomes progresseurs peuvent également progresser en adénocarcinomes *in situ*, puis la lésion cancéreuse peut progresser jusqu'au stade métastatique.

La probabilité de transition dépend du temps décrit ci-dessus et de la taille de la lésion.

7.2.2.b Cancer colorectal

7.2.2.b.I Durée préclinique

La durée préclinique (telle que définie dans l'étude) dépend de la durée d'évolution moyenne par stade et d'une variable aléatoire tirée au sein d'une distribution uniforme, propre à chaque lésion, permettant de simuler l'agressivité de la tumeur.

Pour les individus avec de multiples lésions, le passage au stade clinique et la prise en charge du CCR dépendront de la lésion la plus avancée.

7.2.2.b.II Mortalité liée au cancer colorectal

La durée de survie est estimée aléatoirement à partir des survies par âge au diagnostic, sexe et stade observés et quintile de défavorisation.

Tableau 7 Principaux paramètres du module simulant l'histoire naturelle de la maladie

Paramètre	Valeur	Source
Incidence des adénomes	Distribution logistique fonction de l'âge (par année) et du sexe	calibré sur les données de prévalence des adénomes (cf. section 6.3.1)
Localisation des adénomes dans le colon	Proximal : 19,4 % Distal : 80,6 %	Données Santé Publique France sur la localisation des CCR (FRANCIM)
Risque relatif d'apparition des adénomes en fonction des facteurs de risque familiaux	Calibré pour avoir un risque relatif de CCR de : 1 Parent, âge au CCR < 60 ans : 1,85 1 Parent, âge au CCR ≥ 60 ans : 1,47 Au moins deux parents : 2,60	Lowery, 2016 (26)
Probabilité qu'un adénome évolue vers le CCR	Distribution logistique fonction de l'âge d'apparition de l'adénome (par année) et du sexe	calibré sur les données d'incidence des adénomes (cf. section 6.3.1)
Temps d'évolution de l'adénome au CCR préclinique	Distribution exponentielle avec une moyenne de 15 ans	Données du modèle MISCAN ⁵ (27)
Temps d'évolution du CCR préclinique à clinique	Distribution exponentielle avec une moyenne de 6,7 ans	Données du modèle MISCAN ¹ (28)
Répartition des stades au diagnostic	Stade I 17 %, Stade II : 31 %, Stade III : 22 %, Stade IV : 30 %	Rapport Stade au diagnostic des cancers Partie I : cancers du sein, du côlon et du rectum, Inca, HCL, SPF, FRANCIM - octobre 2017
Survie nette stade I, âge < 75 ans, localisation non droite	1 an : 98 % 5 ans : 96 % 10 ans : 95 %	Estimé à partir des données du rapport Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, partie I - Tumeurs solides, Inca, HCL, SPF, FRANCIM - février 2016 et de la répartition des stades cliniques au diagnostic et des risques relatifs à 5 ans par stade dans Faivre-Finn 2002 (29)
Risque relatif de décès à 5 ans en fonction du stade, de l'âge au diagnostic et de la localisation	Stade I : 1,0 Stade II : 2,8 Stade III : 8,4 Stade IV : 30,3 Âge > 75 ans : 1,3 Localisation droite : 1,2	Faivre-Finn 2002 (29)
Risque relatif de décès en fonction du quintile de défavorisation	1 : 1,00 2 : 1,07 3 : 1,13 4 : 1,14 5 : 1,22	FRANCIM (données transmises par le Pr Guy Launoy)

⁵ www.cisnet.cancer.gov/projections/colorectal/simulations.

7.2.3 Dépistage

Le module dépistage permet de simuler pour chaque individu les différentes stratégies de dépistages incluses dans cette analyse (cf. section 6.5). Les stratégies sont appliquées à l'ensemble des individus éligible à partir de 2018 jusqu'en 2078.

7.2.3.a Invitation

Quelle que soit la stratégie, les individus éligibles sont invités par courrier à réaliser un test de dépistage. Les individus non participants sont relancés jusqu'à deux fois par courrier. La part de participation à chaque relance est supposée identique, quels que soient la participation ou le test de dépistage. Celle-ci est fondée sur les données du dépistage organisé en France transmises par Santé publique France.

7.2.3.b Exclusion

Par construction, l'invitation est envoyée à l'ensemble des individus éligible, y compris les individus avec un critère d'exclusion du dépistage organisé.

Ces critères incluent les individus avec un risque élevé ou très élevé, les individus ayant réalisé une coloscopie dans les 5 dernières années ou avec une coloscopie positive et les individus avec une contre-indication médicale au dépistage organisé, ou symptomatique :

- Les exclusions pour risque élevé ou très élevé sont fondées sur les caractéristiques des individus pour ces paramètres ;
- Les exclusions pour coloscopie dans les 5 ans ou coloscopie positive sont obtenues directement par le module de dépistage lors de la simulation des cycles de dépistages ;
- seules les exclusions pour contre-indication médicale ou en cas de symptomatologie évocatrice ne sont pas simulées. Le modèle fait l'hypothèse que ces deux exclusions ne changent pas le cours de l'histoire naturelle du CCR, et que ces individus rentrent dans les non-participants au dépistage.

7.2.3.c Participation

La participation d'un individu dépend dans le modèle, du taux de participation cible de la stratégie, de sa participation antérieure, de son âge, son sexe et son quintile de défavorisation.

Ainsi, pour chaque niveau de participation moyen dans la population INSEE (hors exclusion) simulée, des participations de base sont estimées pour les individus hommes âgés de 50 à 54 ans dont le domicile se situe dans le premier quintile de défavorisation, ayant participé ou non au cycle précédent. Cette participation de base est ensuite utilisée pour déterminer la participation de chaque individu en fonction de ses caractéristiques et des probabilités de participations en fonction de ces caractéristiques.

Le tableau suivant présente les paramètres retenus pour la participation.

Tableau 8 Principaux paramètres du module dépistage pour la participation

Paramètre	Valeur	Source
OR Participation en fonction du sexe	Homme 1,0 Femme 0,90	Pornet, 2010 (11)
OR Participation en fonction de l'âge	50 54 1,00 55 59 1,32 60 64 1,58 65 69 1,75 70 74 1,95	Pornet, 2010 (11)
OR Participation en fonction du quintile de défavorisation	Quintile - 1 1,00 Quintile - 2 1,00 Quintile - 3 1,00 Quintile - 4 1,00 Quintile - 5 0,75	Pornet, 2010 (11)

Probabilité de re-participer	45 %	Calibré à partir des données de rang de participation de la campagne 2012-2013
OR reparticipation en fonction du sexe	Homme 1,0 Femme 1,43	Pornet, 2014 (30)
OR reparticipation en fonction de l'âge	50 54 1,00 55 59 1,59 60 64 1,95 65 69 2,17 70 74 1,89	Pornet, 2014 (30)
OR reparticipation en fonction du quintile de défavorisation	Quintile - 1 1,00 Quintile - 2 0,88 Quintile - 3 0,88 Quintile - 4 0,87 Quintile - 5 0,68	Pornet, 2014 (30)
Perdu de vue (tests positifs sans coloscopie)	11,1 %	Perdu de vue (tests positifs sans coloscopie)

La participation de base est estimée en ajustant la participation cible aux caractéristiques moyennes de la population éligible lors du premier cycle de dépistage.

Pour les cycles suivants, pour les individus ayant participé au cycle précédent, la probabilité de participer est issue des données de rang de participation pour la campagne 2012-2013 transmise par Santé publique France. La participation de base pour les individus n'ayant pas participé au cycle précédent est estimée à l'aide d'un modèle de Markov à deux états : « participation », « non-participation », ayant comme probabilité de reparticipation la probabilité précédemment citée. La probabilité de participation pour ces individus est celle associée à la transition de l'état « non-participation » à l'état « participation », permettant d'obtenir une probabilité stationnaire de l'état « participation » égale à la participation cible.

7.2.3.d Résultats du test et prise en charge

Les individus ayant réalisé un test de dépistage et dont le résultat est positif sont orientés vers une coloscopie de confirmation. Or, 11 % de ces individus ne réalisent pas la coloscopie ; soit parce qu'ils ne consultent pas un gastroentérologue (perdus de vue), soit parce que la coloscopie est contre-indiquée. Le pourcentage d'individus ne réalisant pas la coloscopie (11 %) a été obtenu à partir des données de la campagne 2016-2017 transmises par Santé publique France.

Les individus avec une coloscopie négative ne sont plus invités pendant 5 ans pour les tests gFOBT, FIT, ADN fécal ou sanguin. Pour les autres tests, les individus avec une coloscopie négative continuent sur le rythme de dépistage de la stratégie évaluée.

Les adénomes repérés lors d'une coloscopie sont traités (résection des adénomes et examens anatomopathologiques). Ces individus font l'objet d'un suivi particulier, et sont exclus du dépistage, en fonction du nombre d'adénomes diagnostiqué et de la présence de dysplasie de haut grade⁶. Un taux de 4,4 % de lésions de haut grade a été retenu pour les adénomes < 10 mm (31). Le modèle fait l'hypothèse que 31 % des individus respectent le rythme de suivi par coloscopie établi par le gastroentérologue (32).

L'ensemble des individus avec diagnostic de CCR, après la coloscopie, sont traités. La prise en charge et le suivi ne sont pas modélisés de façon détaillée dans le modèle, les coûts de la prise en charge et les années de vie jusqu'au décès lié au CCR sont estimés uniquement en fonction des survies nettes par stade, ou jusqu'au décès lié à une autre cause.

⁶ Protocole de surveillance post-polypectomie (hors contexte génétique), HAS 2013

7.3 Intégration des données cliniques dans le modèle

7.3.1 Calibration

7.3.1.a Méthode

Les paramètres d'incidence et de probabilité de progression des adénomes ont été calibrés pour que les résultats du modèle sans dépistage reflètent l'épidémiologie du CCR observée en France avant la mise en place du dépistage.

La calibration de l'incidence est fondée sur les données suivantes d'incidence des adénomes, la majorité des études étant des séries consécutives d'autopsies dans des hôpitaux excluant les individus avec un antécédent de cancer ou colorectal. Ces études ont été identifiées lors d'une revue systématique de la littérature réalisée lors de la conception du modèle MISCAN-Colon.

Tableau 9 Description des études incluses pour la calibration de l'incidence des adénomes

Référence	Description
Williams, 1982 (33)	Monocentrique (UK) en 1981 incluant 365 individus
Morthen, 1982 (34)	Monocentrique (Norvège), en 1972-3 incluant 100 individus
Rickert, 1979 (35)	Monocentrique (New Jersey, USA), date non précisée (publié en 1976) incluant 518 individus
Johannsen, 1989 (36)	Monocentrique (Danemark), en 1986-7 incluant 355 individus
Jass, 1992 (37)	Monocentrique (Nouvelle Zélande) date non précisée (publié en 1992) incluant 336 individus. Seules les données relatives aux descendants européens (n=303) ont été utilisées.
Blatt, 1961 (38)	Monocentrique (État de New York, USA), en 1960 incluant 556 individus
Arminski, 1964 (39)	Monocentrique (Detroit, USA) date non précisée (publié en 1964) incluant 1 000 individus
Bombi, 1988 (40)	Monocentrique (Barcelone, Espagne) en 1985 incluant 212 individus
Clark, 1985 (41)	Multicentrique (Écosse, Norvège et Finlande) entre 1974 et 1979 incluant 680 individus
Cottet, 2008 (42)	Données du registre de la Côte-d'Or pour les patients ayant réalisé une coloscopie entre 1976 et 1999 incluant 11 027 individus (uniquement la distribution du nombre d'adénomes) Série monocentrique (Normandie), date non précisée, taille échantillon non précisée (estimé à 38 individus à partir des intervalles de confiances présentés) pour la prévalence

La calibration des probabilités de progression des adénomes est fondée sur les données d'incidences des adénomes (ci-dessus) et des données d'incidence du CCR en France. Les données publiées par Santé publique France pour l'année 2012⁷ ont été utilisées en faisant l'hypothèse d'un impact négligeable du dépistage sur l'incidence de 2012.

La méthodologie de calibration est fondée sur une adaptation de la méthode Simplex de Nelder et Mead. (43) et a été effectuée séparément par sexe. L'algorithme cherche à obtenir le minimum du log de la fonction vraisemblance (*log-likelihood*) entre les données modélisées et les données observées, en faisant varier les paramètres à calibrer.

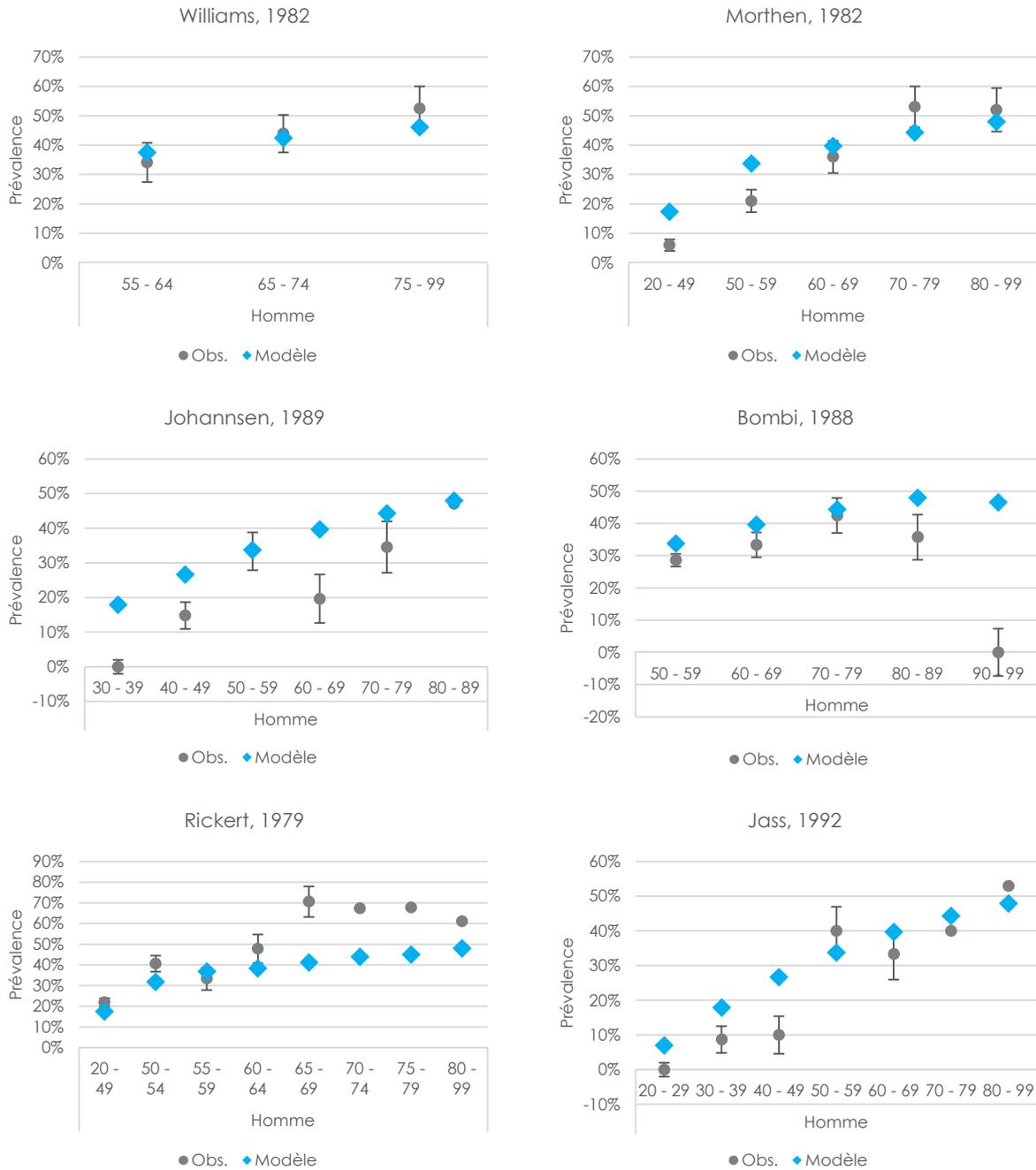
⁷ Évaluation du programme sur la période 2012-2013 (Publié le 20/06/2016), Santé publique France : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-colorectal/Indicateurs-d-evaluation/Evaluation-du-programme-sur-la-période-2012-2013>.

7.3.1.b Résultats

Les résultats de la calibration sont présentés ci-après. Les paramètres ainsi obtenus sont ceux présentés au Tableau 8.

7.3.1.b.I Incidence des adénomes

Figure 5 Résultats de la calibration pour l'incidence des adénomes – Homme



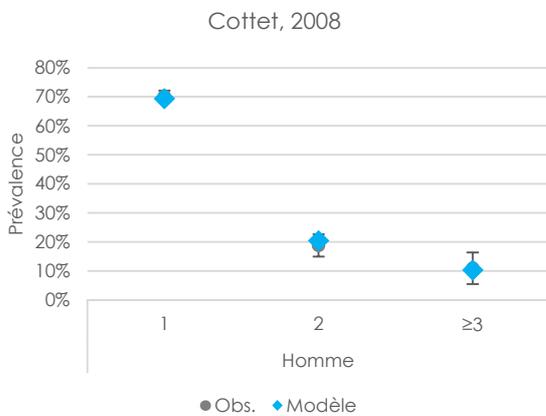
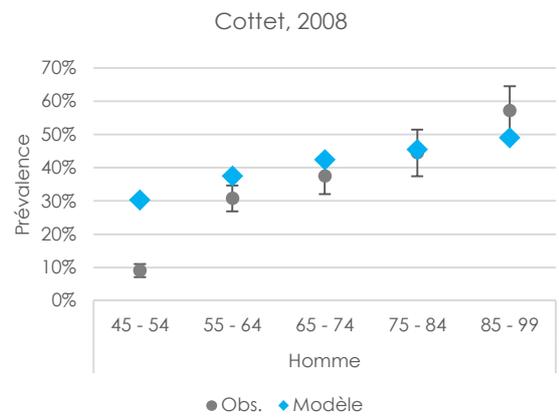
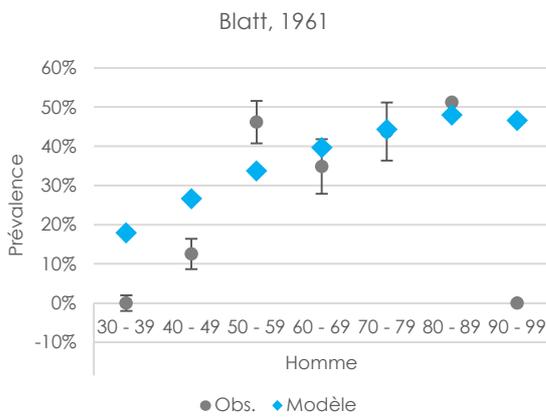
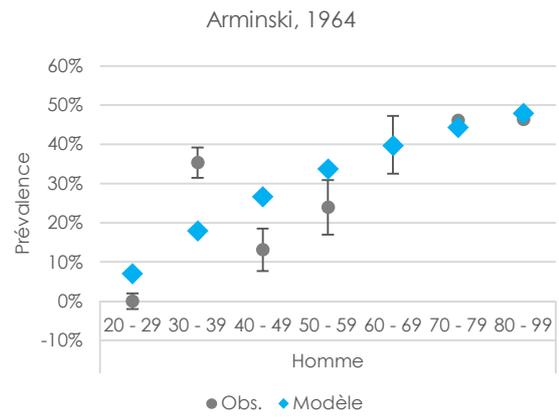
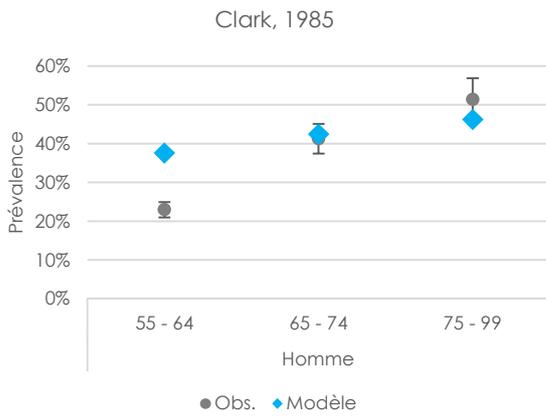
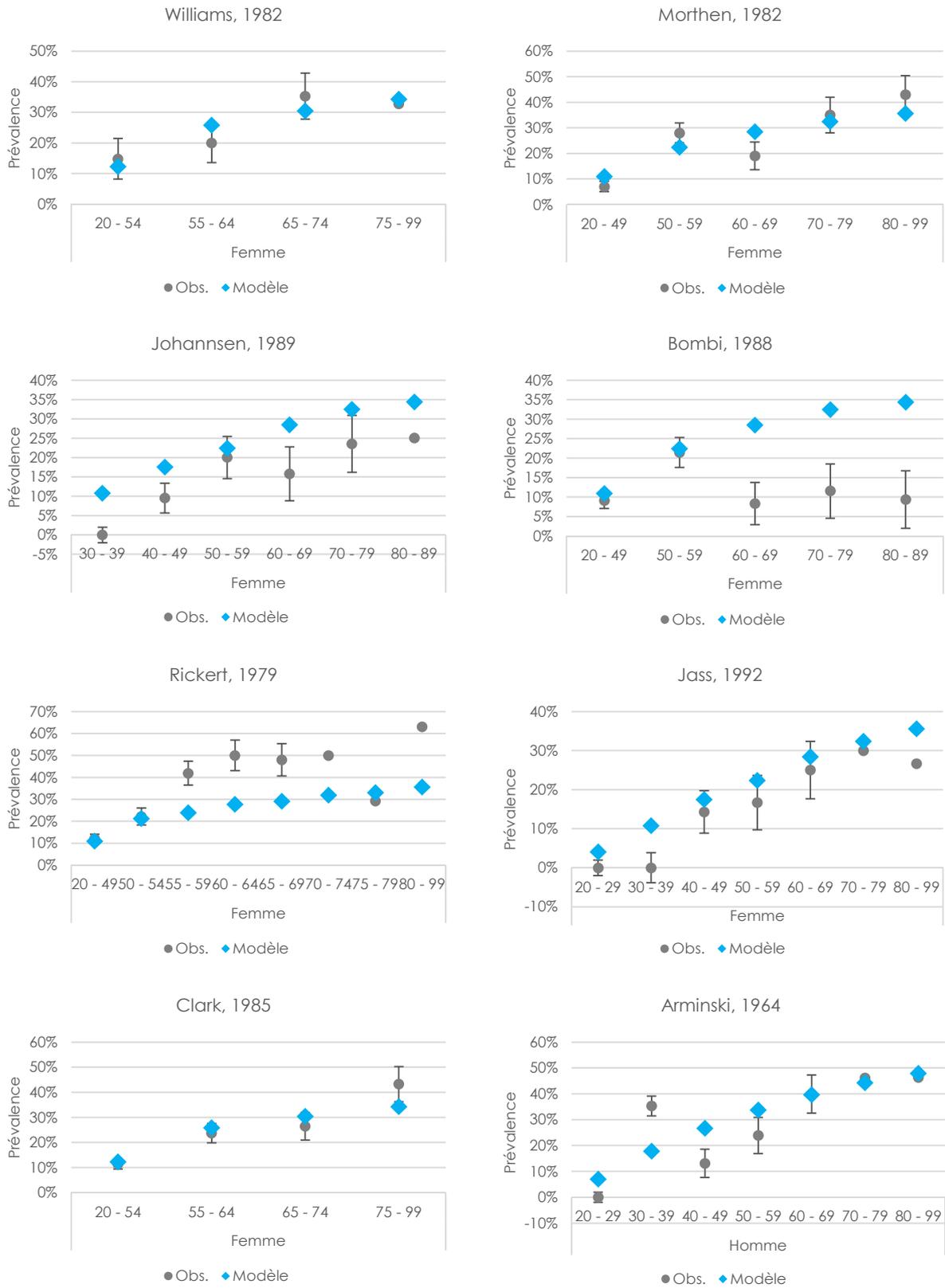
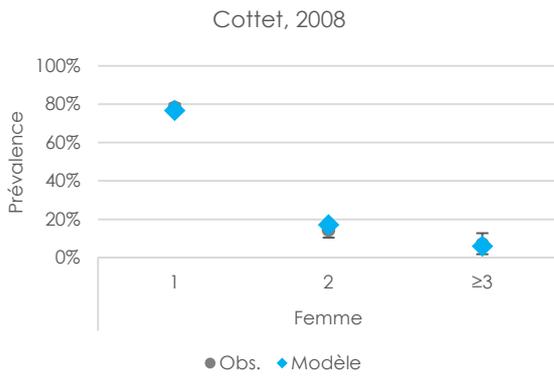
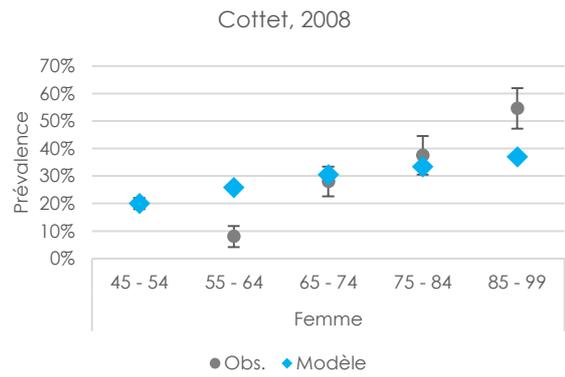
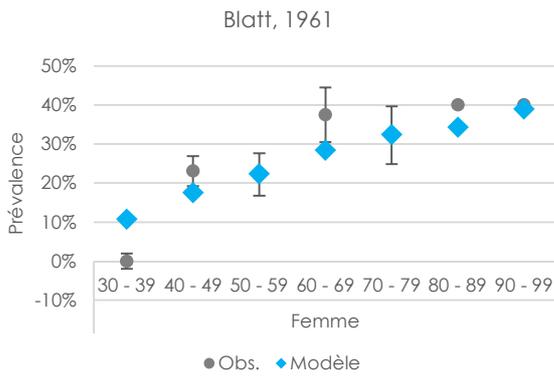


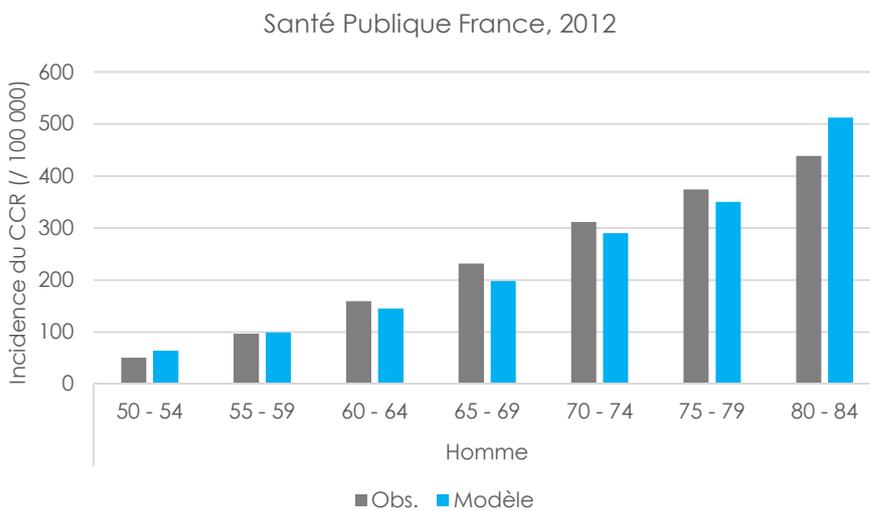
Figure 6 Résultats de la calibration pour l'incidence des adénomes – Femme

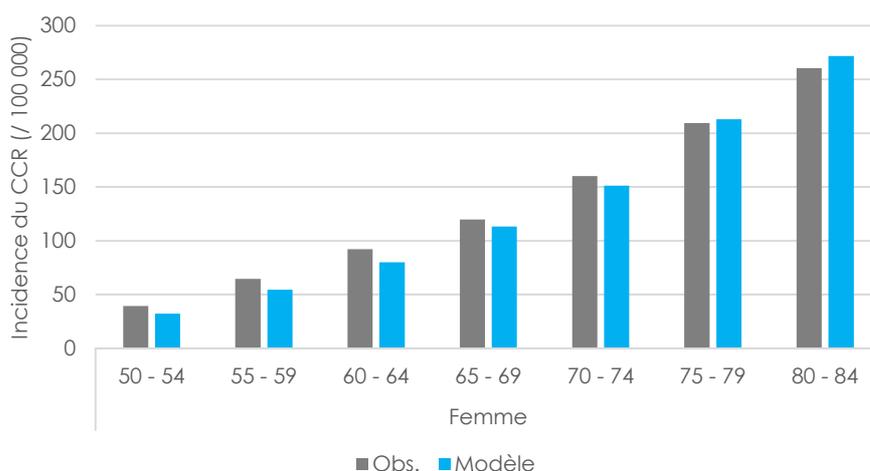




7.3.1.b.II Incidence du cancer colorectal

Figure 7 Résultats de la calibration pour l'incidence du CCR





7.3.2 Performance des tests diagnostiques

Les données de performance des tests diagnostiques sont issues de la revue systématique de la littérature réalisée dans le cadre de cette analyse.

Les tableaux suivants présentent les données retenues pour chaque test ainsi que la source.

Tableau 10 Tests de dépistage inclus dans l'analyse

Tests de dépistage	Sensibilité CCR Proximal	CCR Distal	AA Proximal	AA Distal	Spécificité	Source
gFOBT	45,0 %	45,0 %	13,0 %	13,0 %	97,8 %	Hirai, 2016 (44) Launois, 2014 (45)
FIT (30µgHb/g)	75,0 %	75,0 %	30,0 %	30,0 %	96,6 %	Robertson, 2017 (46)
FIT (20µgHb/g)	80,6 %	80,6 %	31,5 %	31,5 %	95,8 %	Based on 30µgHb/g adjusted with Hoi, 2009
FIT (15µgHb/g)	80,6 %	80,6 %	34,9 %	34,9 %	95,0 %	
FIT (10µgHb/g)	92,3 %	92,3 %	41,6 %	41,6 %	92,9 %	
Recherche d'ADN dans les selles	92,3 %	92,3 %	42,4 %	42,4 %	86,6 %	Imparrial, 2014 (47)
Test sanguin ⁴	66,0 %	66,0 %	-	-	91,0 %	Yan 2016 (48)
Coloscopie	95,0 %	95,0 %	45,0 % / 90,0 % *	45,0 % / 90,0 % *	95,0 %	Estimation d'après HAS 2010 ⁸ (49)
Coloscanner	84,0 %	84,0 %	44,0 % / 76,0 % **	44,0 % / 76,0 % **	89,0 %	Estimation d'après HAS 2010 (50) & Weinberg, 2018 (51)
Vidéocapsule	87,0 %	87,0 %	86,0 % / 87,0 % **	86,0 % / 87,0 % **	92,0 %	Estimation d'après HAS 2010 (50) & Spada, 2016 (52)
Sigmoïdoscopie	-	95,0 %	-	45,0 % / 90,0 % *	95,0 %	Supposé égale à la coloscopie pour les lésions distales

* < 5 mm, et ≥ 5 mm respectivement.

** < 10 mm et ≥ 10 mm respectivement, pas de détection de lésions < 5 mm.

⁸ Coloscopie virtuelle : méta-analyse des performances diagnostiques, indications et conditions de réalisation. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923754/fr/coloscopie-virtuelle-meta-analyse-des-performances-diagnostiques-indications-et-conditions-de-realisation.

En ce qui concerne le FIT, les données de performances ont été estimées pour le seuil de 30 µgHb/g (seuil utilisé en France) à partir de la revue de Robertson et al. (2017) (46), puis ajustées pour les autres seuils à partir de Hoi et al. (2009) (53). Ces derniers présentent les résultats d'un essai clinique randomisé comparant le gFOBT au FIT à plusieurs seuils et permettent donc d'estimer correctement les différences de performance en fonction du seuil. Ces différences ont ensuite été appliquées aux données de 30 µgHb/g.

En ce qui concerne la coloscopie, l'examen étant considéré comme le *gold standard*, les faux positifs correspondent à une résection d'une lésion qui ne correspond pas à un adénome lors de l'examen anatomopathologique. La spécificité affecte donc la probabilité de résection qui est liée à un risque supérieur de complications graves par rapport à l'examen sans résection (cf. section suivante).

Par ailleurs, un taux d'échec de la coloscopie de 2,1 % fondé sur les données de Santé publique France pour la campagne 2015 a été retenu. Les échecs correspondent à des coloscopies n'ayant pas pu être réalisées dans la totalité (soit pour des raisons de préparations, soit pour des raisons anatomiques). Le modèle fait l'hypothèse qu'en cas d'échec, les individus réalisent tous une deuxième coloscopie. Ainsi, le taux d'échec n'affecte que les coûts dans le modèle.

7.3.3 Évènements indésirables graves

La coloscopie, le coloscanner et la vidéocapsule sont également associés à des risques de complications graves à chaque réalisation de l'examen. Cette analyse fait l'hypothèse que le risque d'évènements graves est marginal avec la sigmoïdoscopie.

Le tableau suivant présente les taux associés aux évènements indésirables graves retenus dans l'analyse. Pour la coloscopie le taux d'évènements indésirables diffère selon qu'il y a eu un prélèvement de polype (intervention) ou non. Les données montrant que les coloscopies avec intervention sont beaucoup plus à risque. (54)

Tableau 11 Évènements indésirables (EI) graves associés aux examens

EI grave	Taux	Source
Coloscopie - Saignements - Sans intervention	0,06 %	Reumkens, 2016 (54)
Coloscopie - Perforation - Sans intervention	0,04 %	Reumkens, 2016 (54)
Coloscopie - Autre - Sans intervention	0,04 %	Denis, 2013 (55)
Coloscopie - Saignements - Avec intervention	0,98 %	Reumkens, 2016 (54)
Coloscopie - Perforation - Avec intervention	0,08 %	Reumkens, 2016 (54)
Coloscopie - Autre - Avec intervention	0,10 %	Denis, 2013 (55)
Vidéocapsule - Rétention	0,03 %	ESGE, 2018 (56)
Coloscanner - Perforation	0,04 %	Bellini, 2014 (57)

Pour la coloscopie, le taux d'évènements indésirables graves est fondé sur la méta-analyse de Reumkens et al. (2016) (54) qui incluait 21 études. Les résultats étaient toutefois similaires aux données disponibles pour la France (55).

7.3.4 Taux de participation au dépistage

Le modèle prenant en compte directement les exclusions, les taux de participation aux tests de dépistage utilisés sont les taux rapportés à la population Insee.

Le tableau suivant présente les taux de participation retenus dans le modèle pour l'analyse de référence. Pour la majorité des tests, en l'absence de données de participations dans le contexte français, les analyses ont été réalisées sur un intervalle de participation allant de 5 à 65 % (objectif européen recommandé).

Tableau 12 Taux de participation utilisés dans le modèle

Test	Taux de participation	Source
gFOBT	29,1 %	Hypothèse identique au FIT
FIT	29,1 % (45 %, 65 %)	Santé publique France (Campagne 2016-7), hypothèses alternatives fondées sur les objectifs européens
Test ADN fécal	29,1 % (45 %, 65 %)	Hypothèse identique au FIT
Test sanguin	65 % (25 % - 85 %)	Hypothèse fondée sur une comparabilité de la participation avec le taux de réalisation du test PSA entre 2012-2014 (62 %)
Coloscopie	25 % (5 % - 65 %)	Stoop, 2012 (58)
Sigmoïdoscopie	25 % (5 % - 65 %)	Hypothèse identique à la coloscopie
Vidéocapsule	25 % (5 % - 65 %)	Hypothèse identique à la coloscopie
Coloscanner	25 % (5 % - 65 %)	Stoop, 2012 (58)

7.3.4.a FIT /gFOBT

Pour le FIT et le gFOBT, les taux de participation sont fondés sur les taux observés dans le cadre des campagnes de dépistage organisé du CCR, rapportés par Santé publique France.

7.3.4.b Test ADN fécal

Pour le test ADN fécal, les taux de participation sont supposés identiques au FIT puisqu'il s'agit également d'un test fécal.

7.3.4.c Test sanguin

Le taux de participation pour le test sanguin est fondé sur une hypothèse de participation comparable aux taux de réalisation du test PSA entre 2012-2014⁹ qui était de 62 %.

7.3.4.d Coloscopie et coloscanner

Les taux de participation à ces tests sont fondés sur les taux observés dans une étude réalisée aux Pays-Bas ; comparant la participation à la coloscopie ou au coloscanner chez 8 844 individus âgés de 50-75 ans, invités à participer au dépistage du cancer colorectal. Les participants étaient randomisés 2:1 entre une invitation à réaliser une coloscopie et une invitation à réaliser un coloscanner. Les taux de participations étaient de 22 % pour la coloscopie et 34 % pour le coloscanner (58).

7.3.4.e Sigmoïdoscopie et vidéocapsule

Un taux de participation similaire à la coloscopie a été retenu pour chaque examen. Cette hypothèse est fondée sur l'hypothèse que les contraintes de réalisation de ces examens sont similaires.

⁹Assurance maladie, éléments d'information destinés aux médecins concernant la première prescription du PSA chez l'homme asymptomatique, INCa 2016.

7.4 Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

7.4.1 États de santé

Seuls les états de santé liés au CCR ont été associés à des valeurs d'utilité.

Aucune baisse d'utilité en fonction de l'âge ou pour les individus avec un diagnostic d'adénomes n'a été appliquée dans l'analyse. Cette hypothèse a été retenue afin de ne pas pénaliser les résultats des stratégies de dépistages plus efficaces en l'absence de données robustes sur une éventuelle désutilité du diagnostic d'adénome. Toutefois, une analyse de scénario a été réalisée afin de tester l'hypothèse d'une baisse de l'utilité en fonction de l'âge¹⁰.

Tableau 13 Désutilité liée à l'âge

Groupe d'âge	Valeur
40-49	1
50-59	0,95
60-69	0,94
70-79	0,9
80+	0,88

Les données utilisées sont issues de la revue systématique réalisée pour cette analyse. Le tableau suivant présente les paramètres utilisés.

Tableau 14 Évènements indésirables graves associés aux examens

État	Utilité	Source
Absence de CCR	1,00	
CCR - Stade - I	0,74	Ness, 1999
CCR - Stade - II	0,74	Ness, 1999
CCR - Stade - III	0,67	Ness, 1999
CCR - Stade - IV	0,25	Ness, 1999

7.4.2 Désutilité

Seuls les évènements graves associés à la réalisation des tests ont été associés à une désutilité.

Les données sont issues de la revue systématique réalisée pour cette analyse. Le tableau suivant présente les paramètres utilisés.

Tableau 15 Évènements indésirables graves associés aux examens

	Taux	Source
Saignements	0,128	Andersson, 2013 (59)
Perforation	0,128	Andersson, 2013 (59)
Autres complications de la coloscopie	0,128	Andersson, 2013 (59)
Rétention	0,128	Andersson, 2013 (59)

¹⁰ Perneger, 2010.

7.5 Identification, mesure et valorisation des coûts (méthode)

Les coûts retenus dans l'analyse incluent :

- Les coûts du dépistage (invitation, relance, coûts de remise, coûts des tests),
- Les coûts de prise en charge des tests positifs (coloscopie),
- Les coûts de prise en charge des événements indésirables graves associés aux tests,
- Les coûts de prise en charge du CCR (coûts initiaux et suivis).

7.5.1 Coûts du dépistage

Le tableau suivant présente les coûts et les sources pour les coûts associés au dépistage.

Tableau 16 Coûts associés au dépistage

Poste	Coûts (€)	Source
Invitation ou relance	1,0	Posters DENIS et al. 2016 (Alsace) ^a
gFOBT		
Achat	1,85	Données Cnam
Analyse	4,41	
FIT		
Achat	2,36	Données Cnam
Analyse	6,10	
Recherche d'ADN dans les selles		
Achat	81,00	Coût du Cologuard® Ladabaum, 2016 (60) ^b
Analyse	150,00	
Remise par médecin généraliste *	5,88	Tarifs AMELI d'une consultation MG (25 €) avec l'hypothèse que seulement 23,5 % des remises induisent une consultation dédiée ^c
Remise par le pharmacien *	2,5 – 10,0	Expérimentation ADEC29
Coût d'envoi du test *	0,25	Hypothèse, associé au 1 € de l'invitation ou de la relance
Accompagnement au dépistage (par personnes invitées)	23,37	Évaluation du programme PRADO (Pr. Guy Launoy)
Test sanguin	125,13	Prélèvement en Laboratoire de Biologie par Technicien (TB) : 1,5 TB x 2,52 € / TB = 3,78 € Forfait de sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin : B5 (9105) : 1,35 € Analyse du test : 120 € ^d
Coloscopie	806,44 (ENCC) – 708,9 (GHS)	Deux consultations préexamens (gastroentérologue, anesthésiste) : Gastroentérologue : 28,50 € Anesthésiste : 34,70 € Préparation : 10,24 € (Tarifs Ameli) Actes : 733,00 € (ENCC) ^e ; 645,70 € (GHS)
	96,34	Une consultation préexamens (gastroentérologue) : 28,50 € Préparation : 10,24 € Acte : 57,60 €

Coloscanner	95,41	Préparation : 10,24 € Acte : 50,54 € Forfait technique : 34,63 € (OpenDAMIR 2016)
Vidéocapsule	510,24	Préparation : 10,24 € Examens : 500 € (OpenDAMIR)

* Uniquement pour les tests gFOBT, FIT et recherche d'ADN fécal. Les autres tests ne sont pas associés à des coûts de remises.

a. Ces coûts intègrent les coûts de fonctionnement des structures de gestion. Les coûts fixes de promotions et de mise en place du programme au plan national ne sont pas intégrés dans l'analyse. Ces coûts fixes ne sont pas discriminants entre les stratégies ou modalités évaluées.

b. Le coût total a été réparti entre l'achat et l'analyse de façon similaire au gFOBT ou FIT.

c. Les résultats d'une enquête réalisée par le docteur Solène Goulaouic (61) dans le cadre de sa thèse chez 154 médecins dans les Pyrénées-Orientales montraient que seules 76,5 % des remises étaient réalisées dans le cadre d'une consultation pour un autre motif (soit une consultation dédiée à la remise du test dans un quart des cas), soit environ ¼ de consultations dédiées (23,5 %). Une enquête réalisée auprès de 10 médecins généralistes et 36 patients en 2008 retrouvait des chiffres proches (15 % de consultation dédiée) (62). À noter que la ROSSP n'est pas prise en compte ici.

d. Fondé sur le coût US (300 \$) et le rapport entre le coût du FIT en France (8,46 €) et aux US (21 \$, Ladabaum, 2014).

e. Fondé sur le coût ENCC du GHM 06K04J pour le public (997 €) et le tarif ENCC du GHM 06K04J pour le privé (366,50 €) + tarif de la coloscopie (153,60 €) + tarif de l'anesthésie (50,6 €) + dépassement d'honoraire moyen (ATIH, 2017 : 49,1€). La répartition public/privé observée était de 30 %/70 % en 2017.

7.5.2 Les coûts de prise en charge des tests positifs (coloscopie)

Le tableau suivant présente les coûts et les sources pour les coûts de prise en charge des tests positifs.

Tableau 17 Coûts de prise en charge des tests positifs

Poste	Coûts (€)	Source
Coloscopie avec intervention	1 108,0 (ENCC) 1 004,7 (GHS)	Deux consultations préexamens (gastroentérologue, anesthésiste) : Gastroentérologue : 28,50 € Anesthésiste : 34,7 € Préparation : 10,24 € (Tarifs Ameli) Actes : 1034,6 € (ENCC) 931,3 € (GHS) ¹
Examen anatomopathologique + remise du résultat	83,60	Examen anatomopathologique : 55,10 € Consultation de suivi (gastroentérologue) : 28,5 €

¹ Fondé sur le coût ENCC du GHM 06K02Z pour le public (1 223 €) & le tarif ENCC du GHM 06K02Z pour le privé (473,78 €) + tarif de la coloscopie (153,6 €) + tarif de l'anesthésie (50,6 €) + tarifs de la biopsie (192,00 €) + dépassement d'honoraire moyen (ATIH, 2017 : 81,30 €). La répartition public/privé observé était de 28 %/72 % en 2017.

7.5.3 Les coûts de prise en charge des événements indésirables graves associés aux tests

Le tableau suivant présente les coûts de prise en charge des événements indésirables graves.

Tableau 18 Coûts de prise en charge des événements indésirables graves

Poste	Coûts (€)	Source
Saignements	1 241,09	GHS Interventions mineures sur l'intestin grêle et le côlon
Perforation*	2 810,20	Hypothèse 60 % de prise en charge médicale, 40 % chirurgie
Autre	1 241,09	Hypothèse = Saignements
Rétention	6 621,47	GHS Occlusions intestinales non dues à une hernie

*Hypothèse d'une prise en charge non chirurgicale pour 60 % des patients (hypothèse COPIL) (coloscopie + prise en charge médicale).

7.5.4 Les coûts de prise en charge du CCR (coûts initiaux et suivis)

Tableau 19 Coûts de prise en charge du CCR

Poste	Coûts (€)	Source
Prise en charge initiale CCR - Stade - I	€13 062,00	IRDES 2006
Prise en charge initiale CCR - Stade - II	€16 815,88	IRDES 2006
Prise en charge initiale CCR - Stade - III	€23 609,35	IRDES 2006
Prise en charge initiale CCR - Stade - IV	€28 173,74	IRDES 2006
Suivi *- Stade - I	€-	Hypothèse
Suivi *- Stade - II	€578,76	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale
Suivi *- Stade - III	€812,57	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale
Suivi *- Stade - IV	€969,67	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale

* Par an.

7.6 Analyses

Trois groupes analyses ont été réalisés, afin de répondre aux différents objectifs de cette évaluation :

- évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR et comparaison de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage (cf. Annexe 4) ;
- comparaisons de stratégies de dépistage et de scénarios combinant des stratégies de dépistage pour différentes population ou niveaux de risque ;
- évaluation de l'impact du choix du scénario de dépistage sur les inégalités socio-économiques de santé, et l'évaluation de l'impact de l'accompagnement au dépistage.

7.6.1 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR et comparaison de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage

La méthodologie est détaillée en annexe dans le rapport *ad hoc*.

7.6.2 Comparaisons des stratégies et des scénarios de dépistage

7.6.2.a Analyse de référence

L'analyse de référence porte sur la comparaison des stratégies de dépistage retenue dans l'analyse de la population des individus à risque moyen (population cible actuelle du DO). Les stratégies incluses sont fondées sur :

- L'absence de dépistage,
 - Le gFOBT tous les 2 ans,
 - Le FIT au seuil de 30 µgHb/g tous les 2 ans,
 - Le test sanguin tous les 2 ans,
 - Le test fécal ADN tous les 2 ans,
 - La sigmoïdoscopie tous les 10 ans,
 - La coloscopie tous les 10 ans,
 - Le coloscanner tous les 10 ans,
 - La vidéocapsule tous les 10 ans.

L'ensemble de ces stratégies était appliqué aux individus entre 50 et 74 ans, et toutes étaient suivies d'une coloscopie après un test positif (sauf la stratégie fondée sur la coloscopie en dépistage).

7.6.2.a.I Analyse de scénario

Le tableau suivant présente l'ensemble des scénarios réalisés par rapport à l'analyse de référence.

Tableau 20 Analyses de scénarios réalisés pour l'analyse de référence

Scénario	Motif
Variation de la participation à 45 % et à 65 %	Évaluer l'efficacité des stratégies dans les conditions de participation cible du Plan cancer
Variation du taux de suivi après test positif	Le taux de suivi retenu est fondé sur la littérature, aucune valeur n'étant disponible pour la France. Cette analyse permet de tester l'impact d'un suivi plus favorable sur la comparaison des stratégies.
Variation du coût de la coloscopie	À la demande du COPIL, une analyse incluant le tarif de la coloscopie au lieu du coût de production a été réalisée
Variation du coût du test sanguin	Analyse permettant d'évaluer les résultats si le test sanguin était généralisé à un tarif négocié

Intervalle de 3 ans entre deux tests	Les modalités de relance font qu'en pratique pour les individus participant après la deuxième relance, l'intervalle entre deux tests est de 3 ans au lieu des 2 ans recommandés. Cette analyse teste l'impact de cette hypothèse sur les résultats.
Prise en compte du dépistage actuel	L'analyse est réalisée sur une population naïve de dépistage antérieur afin de faciliter l'interprétation des résultats. Toutefois, la population actuelle éligible au DO n'est pas naïve puisque le DO est déjà en place. Cette analyse teste l'impact de cette hypothèse sur les résultats.
Prise en compte de la baisse de l'utilité avec l'âge	Dans l'analyse de référence, les individus sans CCR ont une utilité de 1, quel que soit leur âge afin de faciliter l'interprétation des résultats. Toutefois, il est possible de considérer qu'en vie réelle, l'utilité d'une année de vie baisse avec l'âge du fait des comorbidités et handicaps qui peuvent apparaître. Cette analyse teste l'impact de cette hypothèse sur les résultats.

7.6.2.a.II Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste ont été réalisées uniquement pour l'analyse de référence.

Dans l'analyse de sensibilité déterministe, des variations des valeurs des paramètres du modèle sont effectuées selon les valeurs de leurs intervalles de confiance. Les résultats obtenus avec les bornes hautes et basses des intervalles de confiance sont représentés relativement aux résultats de base du modèle. Ces analyses permettent d'apprécier l'incertitude des résultats associée à chaque type de donnée.

Des analyses de sensibilité multivariées ont été réalisées. Elles consistent à faire varier les valeurs des paramètres du modèle selon les bornes de leurs intervalles de confiance à 95 % ou selon leur variabilité supposée au sein d'ensembles de paramètres.

Les valeurs hautes et basses attribuées aux paramètres dans les analyses de sensibilité déterministes sont renseignées dans le tableau suivant. Les paramètres liés à la calibration ne sont pas inclus dans l'analyse de sensibilité, car leur variation conduirait à un modèle mal calibré pour lequel il n'est plus possible d'interpréter les résultats.

Tableau 21 Paramètres inclus dans l'analyse déterministe

Paramètre	Référence	Basse	Haute	Source
Complication - Autre - Avec intervention	0,10 %	0,01 %	0,19 %	Denis, 2013
Complication - Autre - Sans intervention	0,04 %	0,00 %	0,09 %	Denis, 2013
Complication - Coloscanner - Perforation	0,04 %	0,03 %	0,05 %	Bellini D, 2014
Complication - Perforation - Avec intervention	0,16 %	0,05 %	0,27 %	Denis, 2013
Complication - Perforation - Sans intervention	0,04 %	0,00 %	0,09 %	Denis, 2013
Complication - Saignements - Avec intervention	0,62 %	0,40 %	0,84 %	Denis, 2013
Complication - Saignements - Sans intervention	0,00 %	0,00 %	0,00 %	Denis, 2013

Coûts - Accompagnement	23,37 €	18,70 €	28,04 €	Launoy
Coûts - Acquisition ADN-Fécal	81,00 €	64,80 €	97,20 €	Fondé sur le ratio de prix entre FIT et Cologuard® (Ladabaum, 2016) et FIT France
Coûts - Analyse - ADN-Fécal	150,00 €	120,00 €	180,00 €	Ladabaum, 2014
Coûts - Coloscopie Confirmation	1 070,56 €	856,45 €	1 284,67 €	Hypothèse = Screening
Coûts - Complication - Autre	1 070,56 €	856,45 €	1 284,67 €	Hypothèse = Perforation
Coûts - Complication - Perforation	1 070,56 €	856,45 €	1 284,67 €	GHM Hémorragies digestives
Coûts - Complication - Rétention	1 070,56 €	856,45 €	1 284,67 €	GHM Occlusions intestinales non dues à une hernie
Coûts - Complication - Saignements	1 070,56 €	856,45 €	1 284,67 €	GHM Interventions mineures sur l'intestin grêle et le côlon
Coûts - Examen anatomopathologique	83,60 €	66,88 €	100,32 €	CCAM
Coûts - Invitation	1,00 €	0,80 €	1,20 €	Posters DENIS et al. 2016 (Alsace)
Coûts - Prise en charge initiale CCR - Stade - I	13 062,00 €	10 449,60 €	15 674,40 €	IRDES 2006
Coûts - Prise en charge initiale CCR - Stade - II	16 815,88 €	13 452,70 €	20 179,06 €	IRDES 2006
Coûts - Prise en charge initiale CCR - Stade - III	23 609,35 €	18 887,48 €	28 331,22 €	IRDES 2006
Coûts - Prise en charge initiale CCR - Stade - IV	28 173,74 €	22 538,99 €	33 808,49 €	IRDES 2006
Coûts - Remise du test par le MG	6,25 €	-€	25,00 €	Tarifs AM
Coûts - Suivi - Stade - II	578,76 €	463,01 €	694,51 €	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale
Coûts - Suivi - Stade - III	812,57 €	650,06 €	975,09 €	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale
Coûts - Suivi - Stade - IV	969,67 €	775,73 €	1 163,60 €	Rapport Charge et Produits 2017 Cnam Cancer Surveillés (hors prestations en espèces) ajusté en fonction de la taille des dépenses de prise en charge initiale
Coûts - Test Sanguin	125,13 €	46,13 €	265,13 €	Fondé sur le ratio de prix entre FIT et Cologuard (Ladabaum, 2016) et FIT France

Coûts - Accompagnement	23,37 €	18,70 €	28,04 €	Launoy
Coûts - Vidéocapsule	510,24 €	408,19 €	612,29 €	Hypothèse (Estimation CEDIT 2001)
Désutilité - Complication - Autre	0,13	0,04	0,22	Andersson, 2013
Désutilité - Complication - Perforation	0,13	0,04	0,22	Andersson, 2013
Désutilité - Complication - Rétention	0,13	0,04	0,22	Andersson, 2013
Désutilité - Complication - Saignements	0,13	0,04	0,22	Andersson, 2013
OR Participation - Âge - 50 54	1,00	1,00	1,00	Pornet, 2009
OR Participation - Âge - 55 59	1,59	1,40	1,81	Pornet, 2009
OR Participation - Âge - 60 64	1,95	1,69	2,25	Pornet, 2009
OR Participation - Âge - 65 69	2,17	1,86	2,49	Pornet, 2009
OR Participation - Âge - 70 74	1,89	1,61	2,14	Pornet, 2009
OR Participation - Femme	1,43	1,37	1,47	Pornet, 2009
OR Participation - Quintile - 5	0,68	0,59	0,79	Pornet, 2009
OR Réparticipation - Âge - 50 54	1,00	1,00	1,00	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Âge - 55 59	1,32	1,23	1,43	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Âge - 60 64	1,58	1,46	1,71	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Âge - 65 69	1,75	1,61	1,90	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Âge - 70 74	1,95	1,79	2,13	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Femme	0,90	0,86	0,94	Pornet, 2014
OR Réparticipation - Quintile - 5	0,75	0,70	0,80	Pornet, 2014
Probabilité Réparticipation	45 %	30 %	60 %	Données SpF, Rang de participation campagne 2012-2013
Sensibilité - Coloscanner - > 10 mm	76,0 %	54,0 %	99,8 %	Weinberg, 2018
Sensibilité - Coloscanner - 6 - 10 mm	44,0 %	30,2 %	57,8 %	Weinberg, 2018
Sensibilité - Coloscanner - CCR	84,0 %	67,2 %	100,0 %	HAS
Sensibilité - Fécale - ADN - AA - Distal	42,4 %	38,9 %	46,0 %	Imparial, 2014 (Cologuard®)
Sensibilité - Fécale - ADN - AA - Distal	42,4 %	38,9 %	46,0 %	Imparial, 2014 (Cologuard®)
Sensibilité - Fécale - ADN - CCR - Distal	92,3 %	83,0 %	97,5 %	Imparial, 2014 (Cologuard®)
Sensibilité - Fécale - ADN - CCR - Prox	92,3 %	83,0 %	97,5 %	Imparial, 2014 (Cologuard®)
Sensibilité - FIT - AA - Distal	30,0 %	28,5 %	31,5 %	Robertson, 2017
Sensibilité - FIT - AA - Distal	30,0 %	28,5 %	31,5 %	Robertson, 2017
Sensibilité - FIT - CCR - Distal	75,0 %	71,3 %	78,8 %	Robertson, 2017
Sensibilité - FIT - CCR - Prox	75,0 %	71,3 %	78,8 %	Robertson, 2017
Sensibilité - gFOBT - AA - Distal	13,0 %	9,2 %	21,1 %	Launois, 2014
Sensibilité - gFOBT - AA - Distal	13,0 %	9,2 %	21,1 %	Launois, 2014
Sensibilité - gFOBT - CCR - Distal	45,0 %	36,9 %	58,2 %	Launois, 2014
Sensibilité - gFOBT - CCR - Prox	45,0 %	36,0 %	54,0 %	Launois, 2014
Sensibilité - Test Sanguin - AA	0,0 %	0,0 %	0,0 %	Yan 2016
Sensibilité - Test Sanguin - CCR	66,0 %	64,0 %	0,7 %	Yan 2016
Sensibilité - Vidéocapsule - > 10 mm	87,0 %	81,0 %	91,0 %	Spada, 2016

Sensibilité - Vidéocapsule - 6 - 10 mm	86,0 %	82,0 %	89,0 %	Spada, 2016
Sensibilité - Vidéocapsule - CCR	87,0 %	81,0 %	91,0 %	Hypothèse = détection polypes > 10 mm
Spécificité - Coloscanner	89,0 %	84,8 %	93,1 %	HAS
Spécificité - Fécale - ADN	86,6 %	85,9 %	87,2 %	Imparialis, 2014 (Cologuard)
Spécificité - FIT	96,6 %	91,8 %	100,0 %	Robertson, 2017
Spécificité - gFOBT	97,8 %	92,9 %	100,0 %	Calibré
Spécificité - Test Sanguin	91,0 %	90,0 %	91,0 %	Yan 2016
Spécificité - Vidéocapsule	92,0 %	90,0 %	94,0 %	HAS
Survie nette - 1 ans	97,6 %	97,5 %	97,7 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 1 ans	97,9 %	97,8 %	98,0 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 1 ans	97,9 %	97,8 %	98,0 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 1 ans	98,1 %	98,0 %	98,2 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 1 ans	98,3 %	98,2 %	98,4 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 10 ans	94,6 %	94,4 %	94,9 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 10 ans	94,9 %	94,7 %	95,2 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 10 ans	95,0 %	94,8 %	95,3 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 10 ans	95,2 %	95,0 %	95,5 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 10 ans	95,4 %	95,2 %	95,7 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 5 ans	95,2 %	95,0 %	95,5 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 5 ans	95,5 %	95,3 %	95,7 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 5 ans	95,7 %	95,5 %	95,9 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 5 ans	96,0 %	95,8 %	96,2 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Survie nette - 5 ans	96,3 %	96,1 %	96,5 %	SpF, ajusté avec Faivre-Finn 2002
Utilité - CCR - Stade - I	0,74	0,69	0,78	Ness, 1999
Utilité - CCR - Stade - II	0,74	0,69	0,78	Ness, 1999
Utilité - CCR - Stade - III	0,67	0,62	0,72	Ness, 1999
Utilité - CCR - Stade - IV	0,25	0,20	0,31	Ness, 1999

Dans l'analyse de sensibilité probabiliste, les valeurs de tous les paramètres varient simultanément et aléatoirement selon leur distribution. Les paramètres de la distribution sont estimés afin d'obtenir un intervalle de distribution à 95 % correspond à l'intervalle de confiance présenté dans le tableau ci-dessus. Ces analyses permettent de caractériser l'incertitude globale existant autour des résultats. Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés dans un graphique d'acceptabilité multioption.

Les paramètres inclus sont les mêmes que ceux retenus dans l'analyse de sensibilité déterministe. Les distributions utilisées sont détaillées dans le tableau suivant.

Tableau 22 Distribution utilisée dans l'analyse probabiliste

Famille de paramètre	Distribution
RR / OR	Log-normal
Probabilité ou taux	Béta
Sensibilité / Spécificité	Béta
Utilité	Normal
Coûts	Gamma

7.6.2.b Analyse exploratoire

Trois analyses exploratoires ont été produites :

1. Une comparaison des stratégies de dépistage dans la population à risque élevé afin d'identifier de possibles alternatives au suivi actuellement recommandé par coloscopie dans cette population. En particulier, l'analyse explore l'utilisation du FIT à différents seuils en combinaison à la coloscopie. Cette analyse répond à l'objectif d'intégrer les personnes à risque élevé dans le DO et d'amélioration de la qualité de leur suivi.
2. Une comparaison des stratégies de dépistage retenues dans l'analyse de référence et dans l'analyse exploratoire, chez les individus à risque élevé, fondée sur un découpage de la population par niveau de risque de CCR (cf. Annexe 3). Cette analyse explore l'utilisation d'un score prédictif de risque pour proposer des stratégies adaptées au risque individuel (stratégies personnalisées) pour l'ensemble de la population des risques moyens et des risques familiaux. Cette analyse répond à l'un des objectifs de l'étude qui permet « de préciser les options et stratégies de dépistage (uni ou multimodale) en fonction des catégories de risque et niveaux de risque relatif de CCR de la population cible. ».
3. Une comparaison de scénarios de dépistage proposant une combinaison de stratégies pour l'ensemble de la population âgé de 50 à 74 ans (hors risques liés au MICI ou très élevé). Cette analyse répond à l'un des objectifs de l'étude qui « vise à aider à la décision et à formuler des propositions d'évolution(s) du programme de dépistage organisé lequel devra inclure à terme les populations à risque élevé et très élevé de CCR. ».

7.6.3 Évaluation de l'impact du choix du scénario de dépistage sur les inégalités socio-économiques de santé, et l'évaluation de l'impact de l'accompagnement au dépistage.

Deux analyses ont été réalisées :

- Une évaluation de l'accompagnement au dépistage par rapport à la stratégie actuelle chez les individus avec un risque moyen. Les résultats présentés incluent la variation de l'incidence du CCR et des décès par rapport à la référence, la variation du coût par rapport à la référence et l'analyse de la frontière d'efficacité (avec le calcul des ratios différentiel coût-résultats ou RDCR).
- Une comparaison des résultats épidémiologiques et des QALYs, entre le dernier quintile de défavorisation et les autres, pour les scénarios évalués dans l'analyse précédente.

7.7 Validation

Le modèle a été validé en comparant les résultats du dépistage estimés avec le modèle pour le gFOBT et le FIT aux résultats observés pour les campagnes de dépistage organisé en France. Les résultats de la première campagne gFOBT (2009) et de la première campagne FIT (2015) publiés par Santé publique France ont été utilisés.

Les figures suivantes présentent les comparaisons entre les résultats observés et les résultats modélisés d'une campagne de dépistage. Elles montrent que le modèle reproduit fidèlement le dépistage (performance du test et distribution des lésions dans la population).

Figure 8 Comparaison des résultats observés avec le gFOBT (individus naïfs de dépistage)

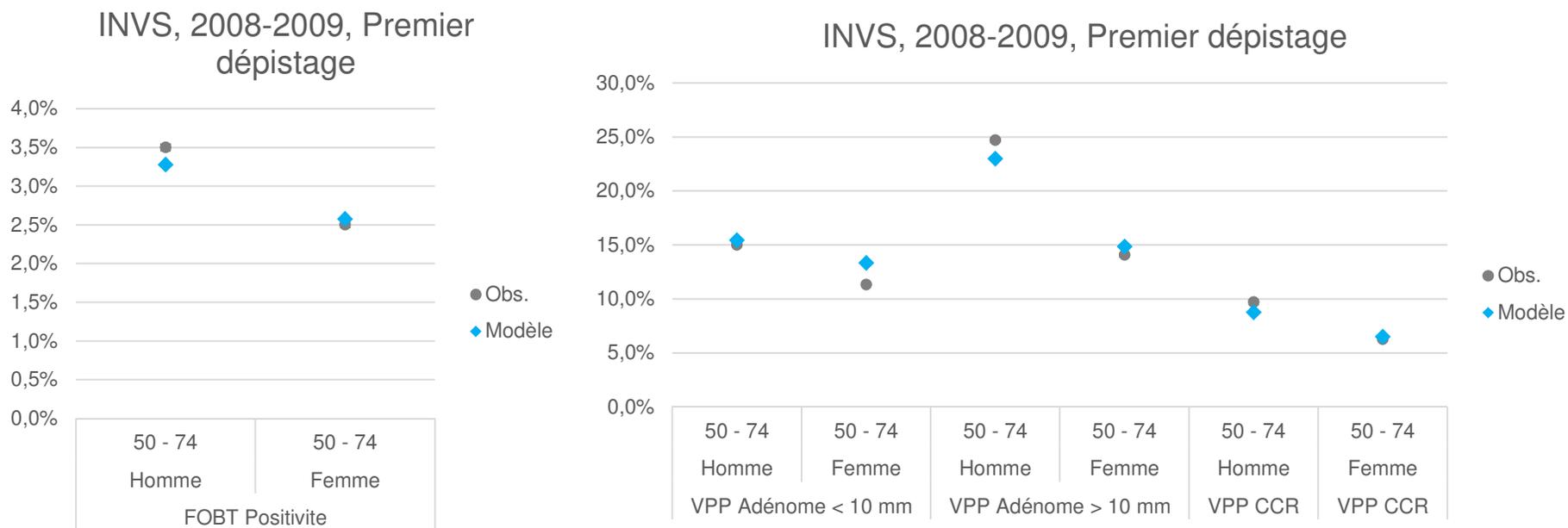


Figure 9 Comparaison des résultats observés avec le gFOBT (individus ayant déjà participé au dépistage)

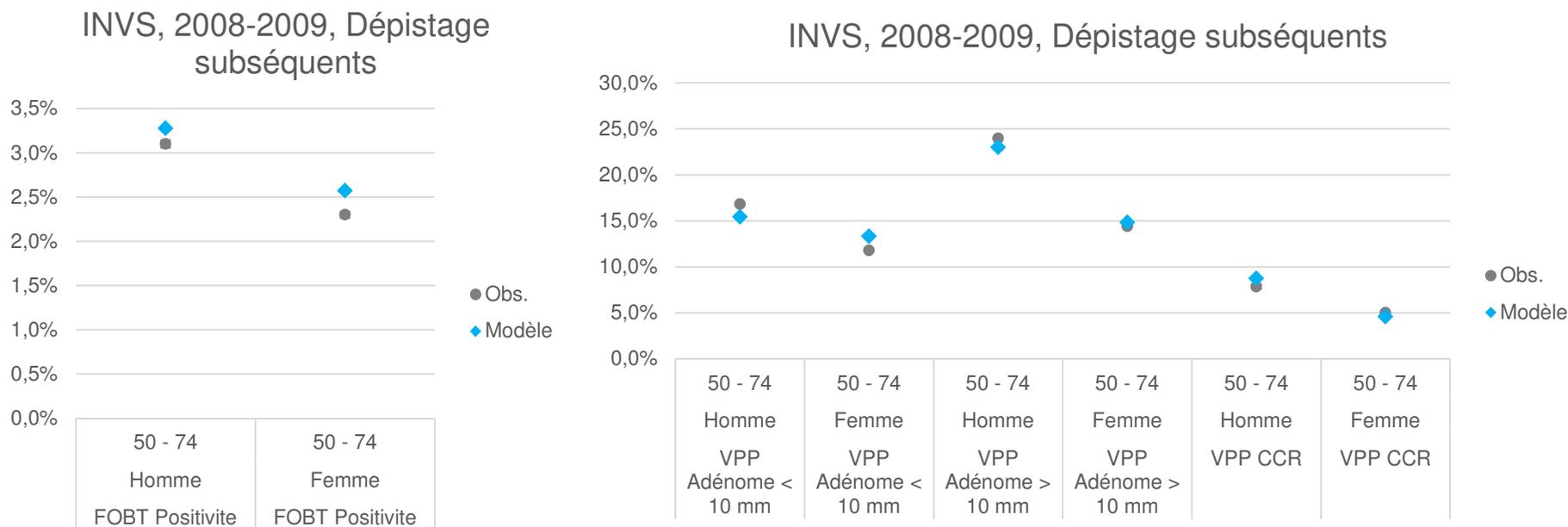


Figure 10 Comparaison des résultats modélisés pour le FIT vs les résultats observés (premier dépistage, campagne 2015, SpF 2018)

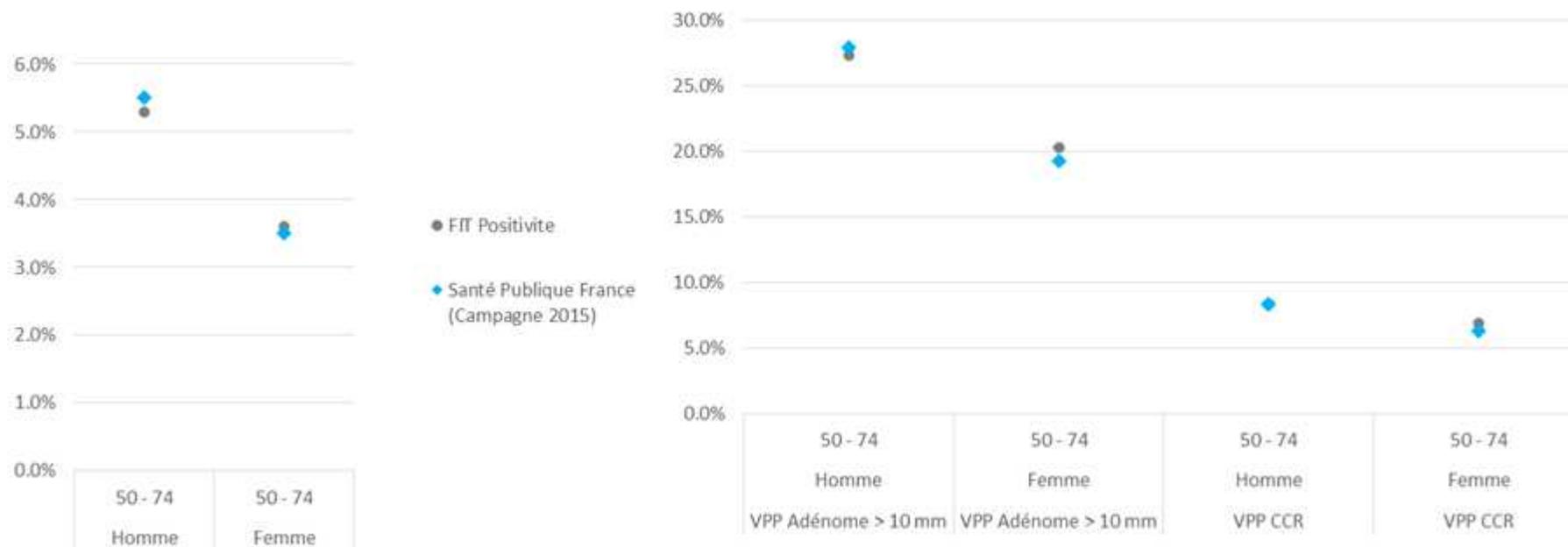
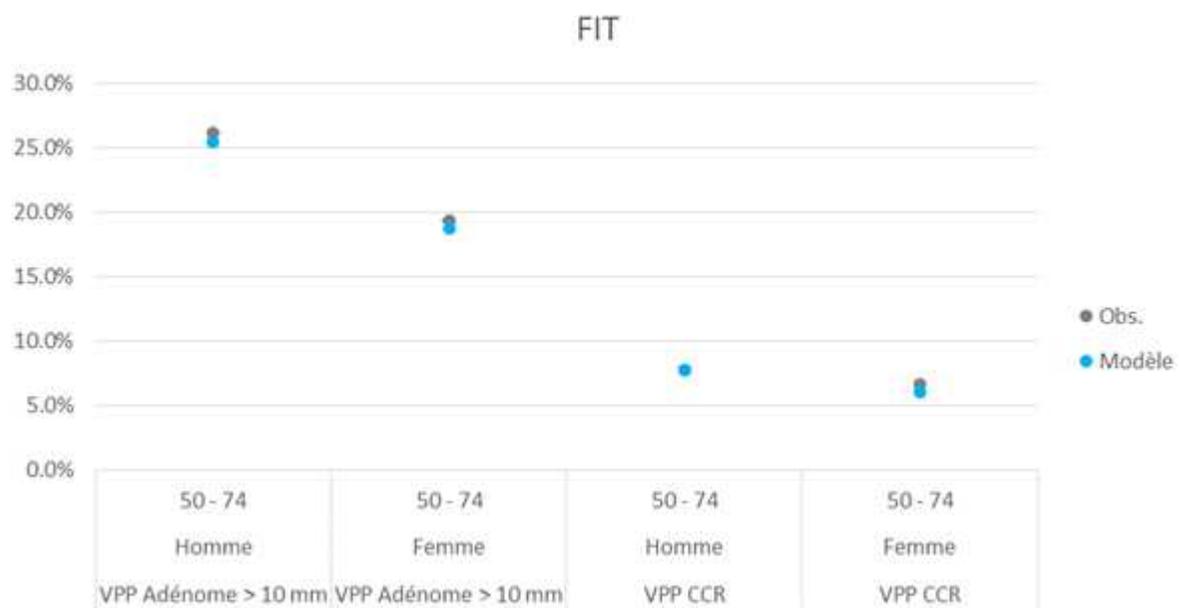


Figure 11 Comparaison des résultats modélisés pour le FIT versus les résultats observés (dépietage subséquent, campagne 2015, SpF 2018)



8. Présentation des résultats

Pour rappel, l'ensemble des résultats sont présentés pour une population représentative de la population française sur un horizon temporel vie entière. Ceci signifie que la stratégie de dépistage est maintenue constante dans le temps, et les individus entrent et sortent de chaque stratégie au fur et à mesure que le temps passe et qu'ils rentrent dans les critères d'éligibilité d'âge. La simulation est poursuivie jusqu'à ce que l'ensemble de la cohorte soit éteinte. Dans le texte, cette population sera abrégée en « population étudiée ». Enfin, comme décrit précédemment, un taux d'actualisation de 4 % a été utilisé.

8.1 Population à risque moyen

8.1.1 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR¹¹

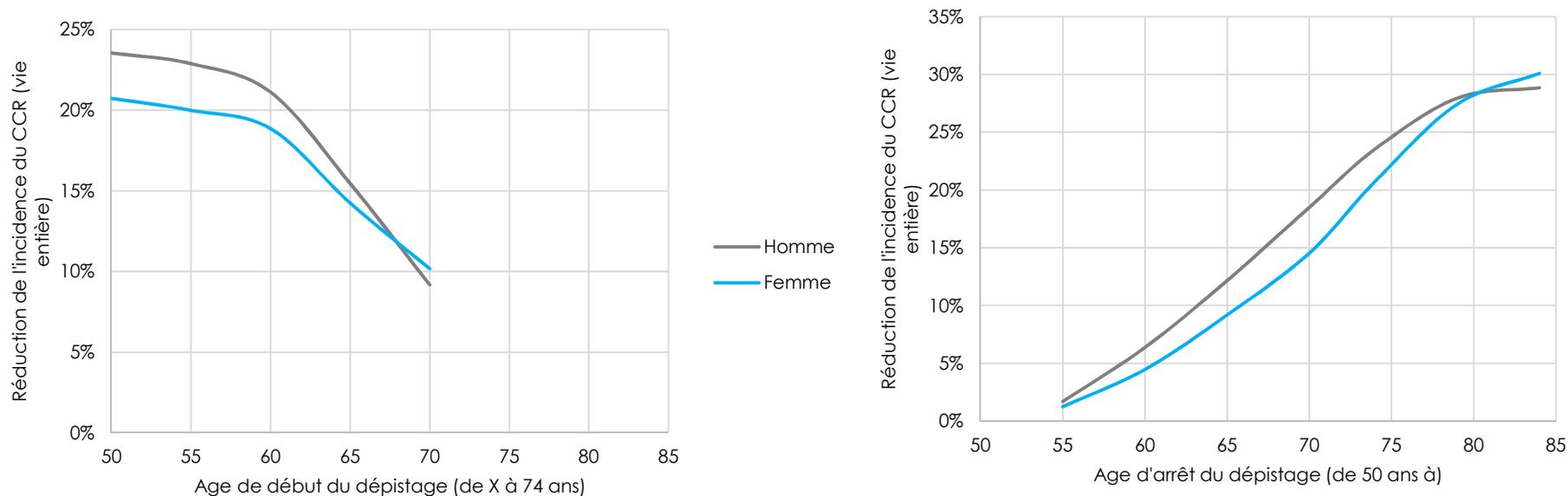
L'objectif était ici d'évaluer, par rapport à l'absence de dépistage, l'impact du programme de DO CCR dans ses modalités organisationnelles actuelles, en tenant compte de la situation française ainsi que l'impact de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage. L'impact a été mesuré en termes de réduction de l'incidence du CCR et de la mortalité par CCR au plan individuel ainsi qu'au plan populationnel.

Au plan individuel, l'impact de la poursuite du dépistage après 74 ans a également été évalué.

La réalisation d'un FIT tous les 2 ans entre 50 et 74 ans permettraient, au niveau individuel, de réduire de 21 à 24 %, en fonction du sexe, le risque de CCR au cours de la vie, et de 43 à 51 % le risque de décéder d'un CCR au cours de la vie. La prolongation du dépistage au-delà de 75 ans, jusqu'à 85 ans, permettrait d'éviter, respectivement, entre 5 % et 10 % de CCR supplémentaires.

¹¹ Ces résultats sont repris de la note sur l'impact du DO CCR (Version mars 2018).

Figure 12 Impact individuel du dépistage par FIT tous les 2 ans sur le risque d'incidence de CCR (sur la vie entière) en fonction de l'âge d'arrêt (gauche, à partir de 50 ans et de l'âge de début ; droite, jusqu'à 74 ans)



La figure de droite montre le bénéfice en termes de réduction du risque individuel de CCR sur la vie entière de réaliser le dépistage à partir de 50 ans, en fonction de l'âge d'arrêt. Un homme réalisant le dépistage de 50 à 65 ans verrait une réduction de son risque individuel de 10 % à 15 % au cours de sa vie. La figure de gauche montre le bénéfice en termes de réduction du risque individuel de CCR sur la vie entière de réaliser le dépistage jusqu'à 74 ans, en fonction de l'âge de début. Une femme initiant le dépistage à 65 ans jusqu'à 74 ans verrait une réduction de son risque individuel de 15 % au cours de sa vie.

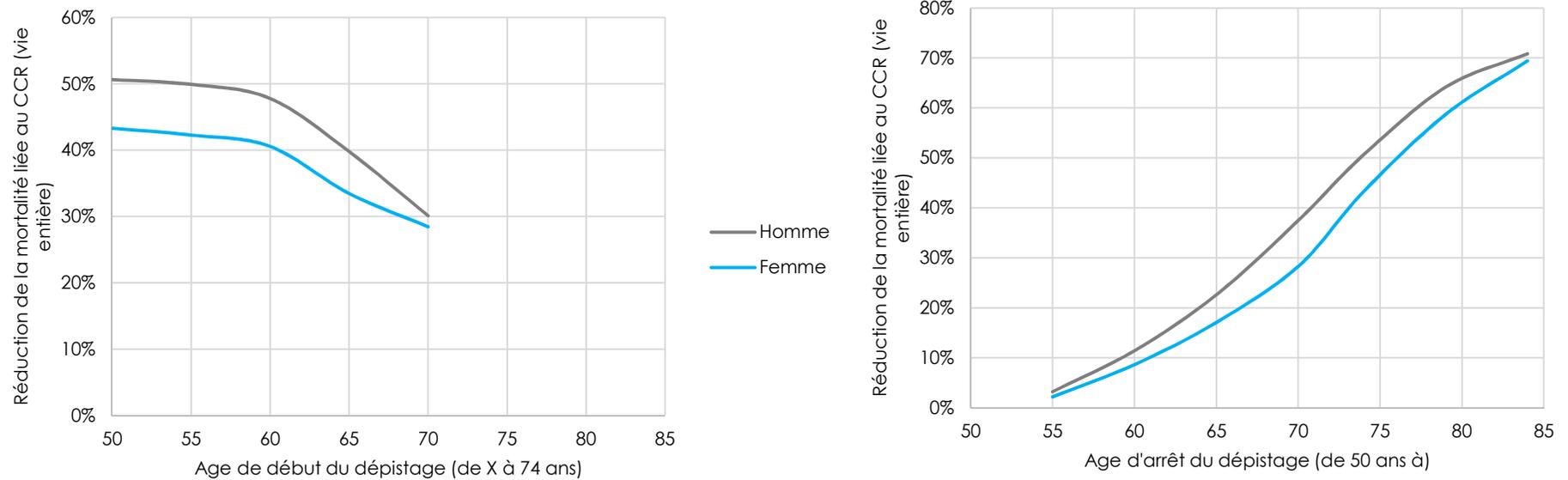


Figure 13 Impact individuel du dépistage par FIT tous les 2 ans sur le risque de décès par CCR (sur la vie entière) en fonction de l'âge d'arrêt (gauche, à partir de 50 ans et de l'âge de début (droite, jusqu'à 74 ans)

La figure de droite montre le bénéfice en termes de réduction du risque individuel de décès par CCR sur la vie entière de réaliser le dépistage à partir de 50 ans, en fonction de l'âge d'arrêt. Un homme réalisant le dépistage de 50 à 65 ans verrait une réduction de son risque individuel de décéder d'un CCR d'environ 25 % au cours de sa vie.

La figure de gauche montre le bénéfice en termes de réduction du risque de décès par CCR sur la vie entière de réaliser le dépistage jusqu'à 74 ans, en fonction de l'âge de début. Une femme initiant le dépistage à 65 ans jusqu'à 74 ans verrait une réduction de son risque de décéder d'un CCR d'environ 35 % au cours de sa vie.

Au niveau populationnel, par rapport à l'absence de dépistage organisé, la couverture actuelle du dépistage (de 29,1 %) conduirait à des réductions de 5 % de l'incidence et de 14 % de la mortalité, soit 2 200 CCR et 2 600 décès par an. Par rapport à la couverture actuelle, l'atteinte du seuil de 45 % ou de 65 %, permettrait de réduire en moyenne de 3 à 8 % l'incidence des CCR, soit une réduction de 1 300 à 3 500 cas supplémentaires annuellement, et de 8 à 22 % la mortalité par CCR soit 1 400 à 4 000 décès supplémentaires évités par an (Figure 14 et Figure 15).

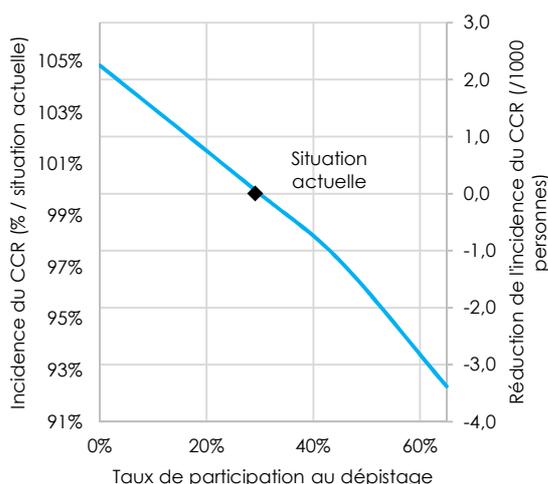


Figure 14 Diminution de l'incidence en fonction de la participation

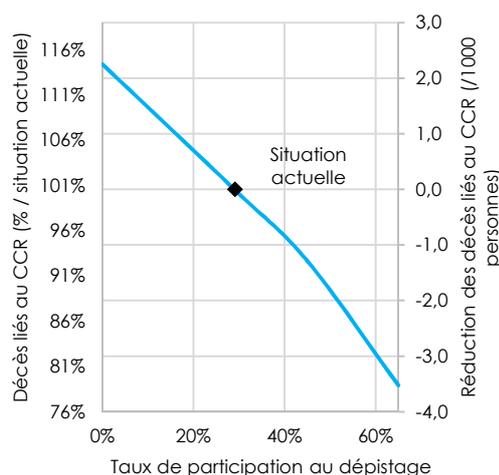


Figure 15 Diminution de la mortalité en fonction de la participation

8.1.2 Comparaisons des stratégies et des scénarios de dépistage

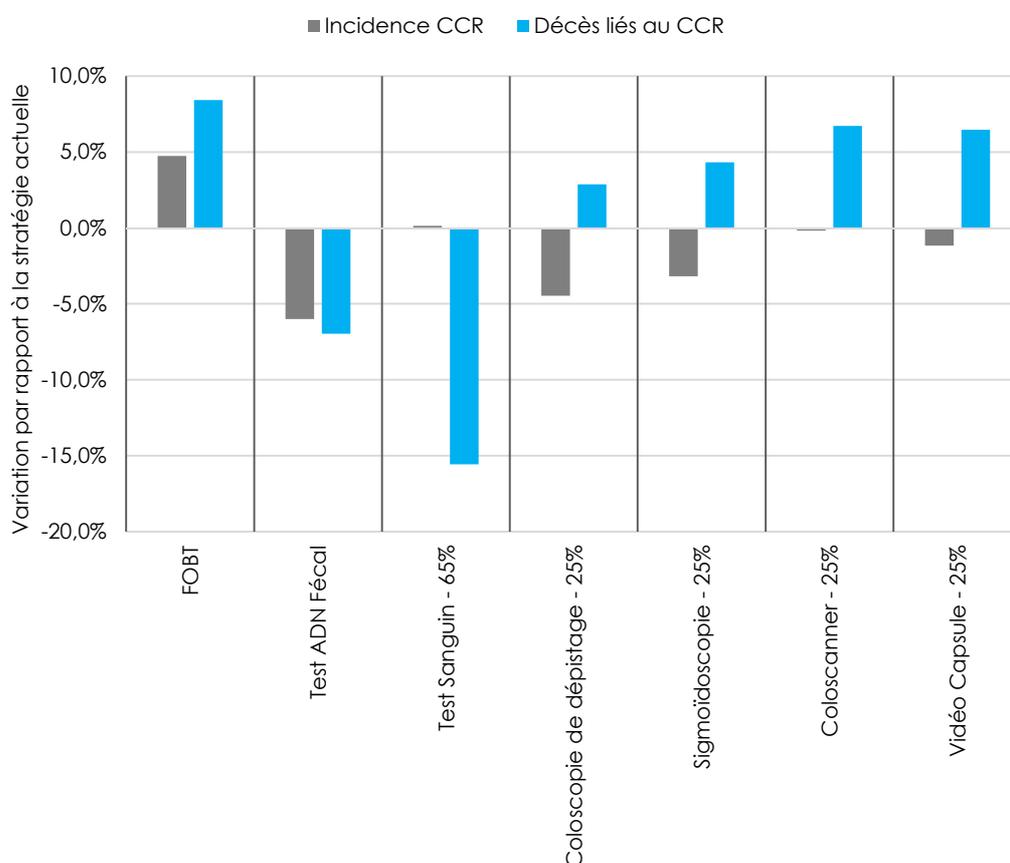
Cette première section présente les résultats des différentes stratégies de dépistages retenues dans l'analyse (cf. section 6.5) dans la population à risque moyen. Dans cette population la stratégie actuellement recommandée est le FIT tous les 2 ans. Cette stratégie sert de référence pour les résultats présentés ci-dessous. Le taux de participation retenu est de 29,1 % pour l'ensemble de la population éligible (hors exclusion). À noter que les résultats de la comparaison sont basés sur ce taux de participation.

8.1.2.a Analyse de référence

Les figures suivantes présentent les résultats de comparaison de l'ensemble des stratégies retenues par rapport au FIT, au niveau de participation actuelle, dans la population à risque moyen. Pour les stratégies pour lesquelles il existe une incertitude sur le taux de participation (coloscopie, sigmoïdoscopie, coloscanner et vidéocapsule), des niveaux de participation fondée sur des hypothèses ont été retenus à partir des données de la littérature. Les données issues des programmes étrangers permettent d'estimer que la participation pour la coloscopie, la sigmoïdoscopie et la vidéocapsule se situerait autour des 25 % de participation (58). Pour le coloscanner, la participation pourrait se situer autour de 35 % (58). Toutefois, il est peu plausible que le coloscanner soit associé à une participation supérieure à celle du FIT. Ainsi, dans l'analyse de référence, le coloscanner est associé à la même participation que le FIT (29,1 %). Pour le test sanguin, un niveau de 65 % a été retenu.

8.1.2.a.I Résultats épidémiologiques

Figure 16 Analyse de référence – Population à risque moyen — Résultats épidémiologiques par rapport au FIT



En termes d'efficacité (Figure 16), considérant les hypothèses de participation décrite ci-dessus :

- Seule la stratégie fondée sur le test ADN fécal tous les 2 ans est associée à une réduction de l'incidence et de la mortalité du CCR, par rapport à la stratégie fondée sur le FIT (-7 % de décès et -6 % d'incidence respectivement),
- La stratégie fondée sur le test sanguin est associée à une réduction des décès de 16 %, mais n'est pas associée à une réduction de l'incidence. Ce résultat est cohérent avec les caractéristiques du test qui ne permettent pas de détecter les adénomes,
- Les stratégies fondées sur la coloscopie et la sigmoïdoscopie, tous les 10 ans, sont associées à une réduction de l'incidence (-5 % et -3 %) sans réduction de la mortalité (+3 % et +4 %),
- Les stratégies fondées sur coloscanner ou la vidéocapsule ou le gFOBT sont associés à une augmentation de l'incidence et de la mortalité par rapport au FIT.

En ce qui concerne le nombre de lésions dépistées (Tableau 23)¹² :

- Seule la stratégie fondée sur le test ADN fécal permet de détecter plus d'AA, et seules les stratégies fondées sur le test ADN et le test sanguin permettent de détecter plus de CCR avec le dépistage par rapport à la stratégie FIT en cohérence avec les résultats épidémiologiques décrits ci-dessus.

¹²Le tableau n'inclut pas les lésions dépistées leur du suivi par coloscopie post coloscopie positive hors DO.

À noter que les stratégies fondées sur la coloscopie et la sigmoïdoscopie détectent moins d'AA par le dépistage que le FIT alors qu'elles sont associées à des résultats épidémiologiques supérieurs. Ceci peut s'expliquer par le fait que la participation moyenne obtenue avec une coloscopie ou la sigmoïdoscopie tous les 10 ans, avec une participation de 25 %, est en réalité bien inférieure à la participation moyenne obtenue par le FIT tous les 2 ans, avec une participation par cycle de 29,1 %. Ces participations moyennes, pour l'ensemble de la population étudiée, sont de 73 % pour le FIT et de 28 % pour la coloscopie/sigmoïdoscopie (25 % tous les 10 ans).

Par ailleurs, cette participation ne concerne que le dépistage et n'inclut pas le suivi des individus par coloscopie en cas de coloscopie positive. Le modèle fait l'hypothèse que les individus avec des polypes détectés lors d'une coloscopie sont ensuite pris en charge hors dépistage, et que le suivi recommandé par coloscopie est effectif dans 31 % des cas. De fait, pour la stratégie fondée sur la coloscopie à un taux de participation de 25 %, bien qu'un nombre plus faible de lésions avancées est détecté, un nombre beaucoup plus important de lésions non avancées est détecté par rapport au FIT (1,6 % versus 7,0 %), ce qui conduit une fraction importante de la population à avoir un suivi spécifique hors DO. Ce résultat conduit, *in fine*, à une efficacité proche du FIT au coût d'une augmentation des individus avec un suivi par coloscopie.

Tableau 23 Lésions dépistées – Analyse de références – Population à risque moyen

	Adénomes Avancés	CCR	Néoplasies avancées
FIT - Référence – 30 %	21,34	2,77	24,11
gFOBT – 30 %	10,99 (-48,5 %)	1,99 (-28,0 %)	12,98 (-46,2 %)
Test ADN Fécal – 30 %	26,12 (+22,4 %)	2,92 (+5,4 %)	29,03 (+20,4 %)
Test Sanguin – 65 %	0,57 (-97,3 %)	7,24 (+161,7 %)	7,80 (-67,6 %)
Coloscopie de dépistage* - 25 %	13,14 (-38,4 %)	0,75 (-73,0 %)	13,89 (-42,4 %)
Sigmoïdoscopie* - 25 %	11,81 (-44,6 %)	0,64 (-76,8 %)	12,46 (-48,3 %)
Coloscanner* - 25 %	13,41 (-37,2 %)	0,85 (-69,4 %)	14,25 (-40,9 %)
Vidéo Capsule* - 25 %	11,46 (-46,3 %)	0,66 (-76,2 %)	12,12 (-49,7 %)

* Tous les 10 ans

8.1.2.a.II Résultats économiques

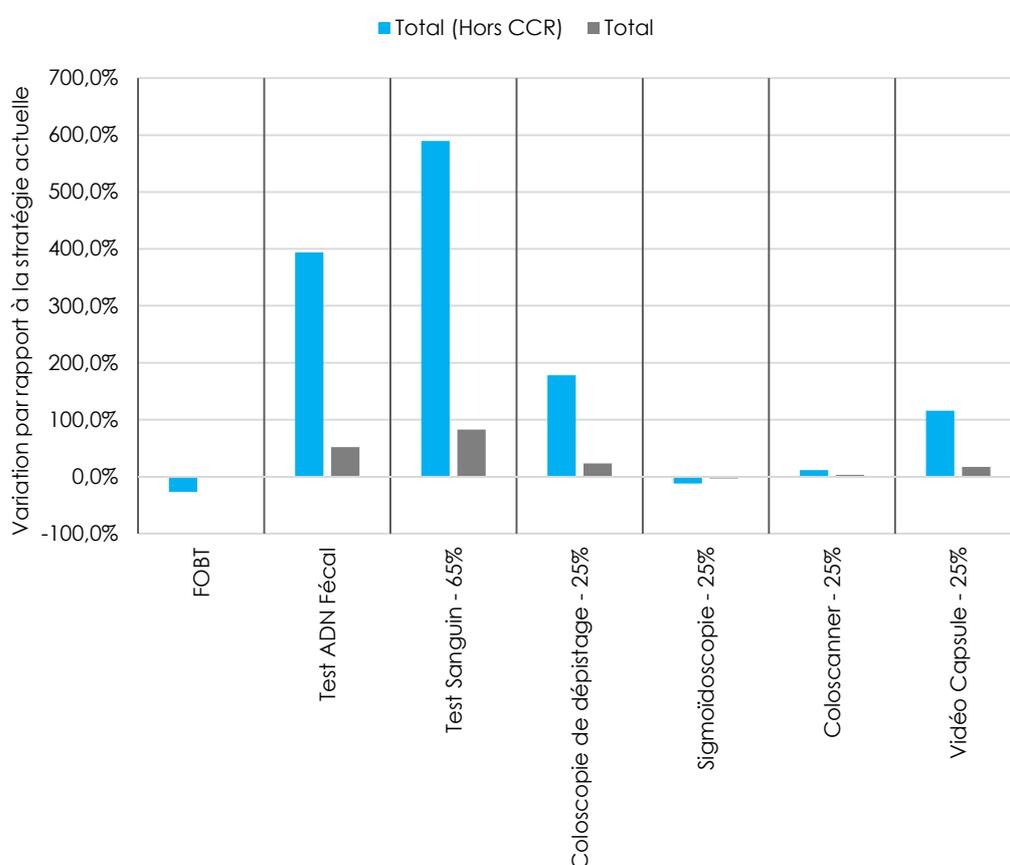
En ce qui concerne les tests réalisés (Tableau 24) :

- Le nombre de tests de dépistage réalisés est proportionnel aux hypothèses de participations. L'hypothèse d'une participation plus élevée avec le test sanguin (65 %) qu'avec le FIT est mécaniquement associée à une augmentation du nombre de tests réalisés. A l'inverse, pour la stratégie fondée sur les tests visuels, l'hypothèse d'une participation inférieure qu'avec le FIT est associée à une diminution du nombre d'exams de dépistage réalisé.
- Les différences de nombre de tests réalisés pour les stratégies fondées sur le gFOBT et le test ADN fécal sont liées à leur performance diagnostique. En effet, le test ADN fécal étant plus sensible que le FIT, il conduit à exclure plus d'individus du DO chez lesquels un adénome a été diagnostiqué suite à la coloscopie de confirmation. Cela a pour effet de diminuer le nombre d'individus éligible au DO par rapport à la stratégie fondée sur le FIT et donc globalement de diminuer le nombre d'exams réalisés. Le même résultat est observé entre les stratégies fondées sur le FIT et le gFOBT.
- Le nombre de coloscopies réalisées augmente fortement pour les stratégies fondées sur l'ADN fécal et le test sanguin du fait de leur plus faible spécificité qui conduit à de nombreux faux positifs.
- Les autres stratégies sont associées à une réduction du nombre de coloscopies de confirmation du fait de la participation plus faible et de leurs meilleures spécificités.

Tableau 24 Tests réalisés – Analyse de références – Population à risque moyen

	Tests de dépistage	Coloscopies	Complications graves
FIT – Référence – 30 %	2 277	113	2,5
gFOBT– 30 %	2 306 (+1,2 %)	71 (-36,6 %)	1,5 (-38,9 %)
Test ADN Fécal – 30 %	2 148 (-5,7 %)	337 (+199,0 %)	7,3 (+195, 8%)
Test Sanguin - 65 %	5 676 (+149,2 %)	502 (+345,5 %)	10,5 (+325,2 %)
Coloscopie de dépistage – 25 %	4 (-99,8 %)	512 (+354,6 %)	10,9 (+342,1 %)
Sigmoïdoscopie – 25 %	450 (-80,2 %)	106 (-5,5 %)	2,2 (-10,1 %)
Coloscanner – 25 %	563 (-75,3 %)	131 (+16,7 %)	3,0 (+23,3 %)
Vidéo Capsule – 25 %	452 (-80,1 %)	129 (+14,3 %)	3,2 (+28,8 %)

Figure 17 Analyse de référence – Population à risque moyen – Coûts



En termes de coûts (Figure 17) :

- Les stratégies fondées sur le gFOBT et la sigmoïdoscopie sont associées à des coûts de réalisation du dépistage inférieurs au FIT (-27 % et -12 % respectivement) et la stratégie fondée sur le coloscanner à une augmentation de 12 % des coûts de dépistage. Ces coûts sont toutefois compensés par une augmentation des coûts moyens de prise en charge du CCR. En effet, les stratégies fondées sur le gFOBT et la sigmoïdoscopie sont associées à une efficacité épidémiologique inférieure (cf. résultats précédent) qui conduit à une augmentation des coûts moyens de prise en charge du CCR (augmentation de l'incidence pour le gFOBT et augmentation du stade au diagnostic pour la sigmoïdoscopie). Ainsi, ces stratégies sont associées à des coûts totaux similaires au FIT (+1 %, -3 % et +3 % respectivement).

- La stratégie fondée sur la vidéocapsule est associée à un doublement des coûts de réalisation par rapport à la stratégie FIT du fait du coût de la capsule et de l'augmentation des coloscopies de confirmation (+15 %), avec un impact modéré sur les coûts totaux (+17 %).
- La stratégie fondée sur la coloscopie d'emblée est associée à une multiplication par 2,8 des coûts de réalisation du dépistage et une augmentation des coûts totaux du CCR de 23 %, du fait de ses coûts importants de réalisation, par rapport à la stratégie fondée sur le FIT puis la coloscopie. En effet, la sélection des individus devant réaliser une coloscopie par le FIT permet de réduire le nombre de coloscopies réalisées. Dans la stratégie fondée sur le FIT puis la coloscopie, le nombre de coloscopies est 3,5 fois inférieur à la stratégie fondée sur la coloscopie d'emblée.
- Enfin, les stratégies fondées sur le test ADN fécal et sur le test sanguin sont associées à une augmentation des coûts de dépistage de 380 % et 570 %, et totaux de +56 % et +90 % respectivement, par rapport à la stratégie fondée sur le FIT, en raison du coût important de ces tests et de l'augmentation très importante des coloscopies réalisées compte tenu de la faible spécificité de ces tests (2 à 3 fois plus par rapport à la stratégie FIT, du même ordre de grandeur que la stratégie fondée sur la coloscopie).

8.1.2.a.III Résultats coût-efficacité

La figure suivante présente le plan coût-efficacité comparant ces stratégies. La stratégie fondée sur l'absence de dépistage a été introduite comme référence du plan coût-efficacité.

La frontière d'efficience inclut les stratégies fondées sur le FIT et le test sanguin. Les autres stratégies sont dominées.

Par rapport à l'absence de dépistage, la stratégie fondée sur le FIT est associée à un RDCR de 3 600 €/QALY. Il est donc possible de considérer la stratégie de DO actuelle comme très efficiente au seuil de 30 000 €/QALY. À noter que le gFOBT est en situation de domination étendue¹³ (ou faible) par rapport au FIT dans cette analyse. De plus, ces coûts n'incluent pas les coûts fixes du dépistage organisé (coût fixe des structures, promotion du programme). Toutefois, ces derniers ne sont pas individualisables pour le DO CCR par rapport aux autres DO. Ce résultat montre que le passage du gFOBT au FIT était un choix pertinent en termes d'efficience.

La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie est un peu moins coûteuse et un peu moins efficace que la stratégie fondée sur le FIT. Elle se place juste au-dessus sur la frontière d'efficience (faiblement dominée par le FIT). Cette stratégie pourrait être une alternative possible du FIT en termes d'efficience et d'efficacité.

La stratégie fondée sur le test sanguin est associée à un RDCR de 154 000 €/QALY. La stratégie fondée sur le test ADN fécal est faiblement dominée par le test sanguin. Elle est plus efficace et plus coûteuse que la stratégie FIT, mais est associée à un RDCR supérieur à la stratégie fondée sur le test sanguin (plus efficiente).

En ce qui concerne les autres stratégies évaluées :

- Les stratégies fondées sur la vidéocapsule ou le coloscanner sont plus coûteuses et moins efficaces que le FIT dans cette population, ces stratégies sont dominées.
- De même, la stratégie fondée sur la coloscopie tous les 10 ans présente une efficacité en termes de QALY inférieur à la stratégie fondée sur le FIT, mais pour un coût supérieur¹⁴. Ces différences d'efficacité par rapport à la stratégie FIT sont en partie dues aux effets indésirables graves

¹³ Situation où la stratégie alternative est plus efficace et plus coûteuse et est associée à un RCDR plus faible. Dans cette situation, il est plus efficient de passer à la stratégie alternative (quel que soit le seuil de RCDR considéré).

¹⁴ Cette stratégie étant moins efficace et plus coûteuse que la stratégie fondée sur le FIT (stratégie dominée), conformément aux standards méthodologiques de la HAS (15), son RDCR n'a pas été calculé. Néanmoins, quand bien même le rapport coût-efficacité de la coloscopie serait calculé versus l'absence de dépistage (ce qui n'est pas correct méthodologiquement), il serait 5,5 fois supérieur à celui du FIT versus l'absence de dépistage (près de 19 000 € versus 3 609 €).

associés avec la coloscopie qui sont 3,4 fois plus nombreux dans cette stratégie, du fait du plus grand nombre de coloscopies réalisées. Ces effets indésirables sont associés à une diminution de 0,8 QALY pour 1 000 individus (non actualisé).

À noter que les résultats suggèrent que l'augmentation de la participation avec la stratégie FIT (ligne pointillée verte) serait une stratégie beaucoup plus efficace que de passer à un test alternatif (ADN fécal ou sanguin).

Figure 18 Synthèse population à risque moyen — Plan coût efficacité

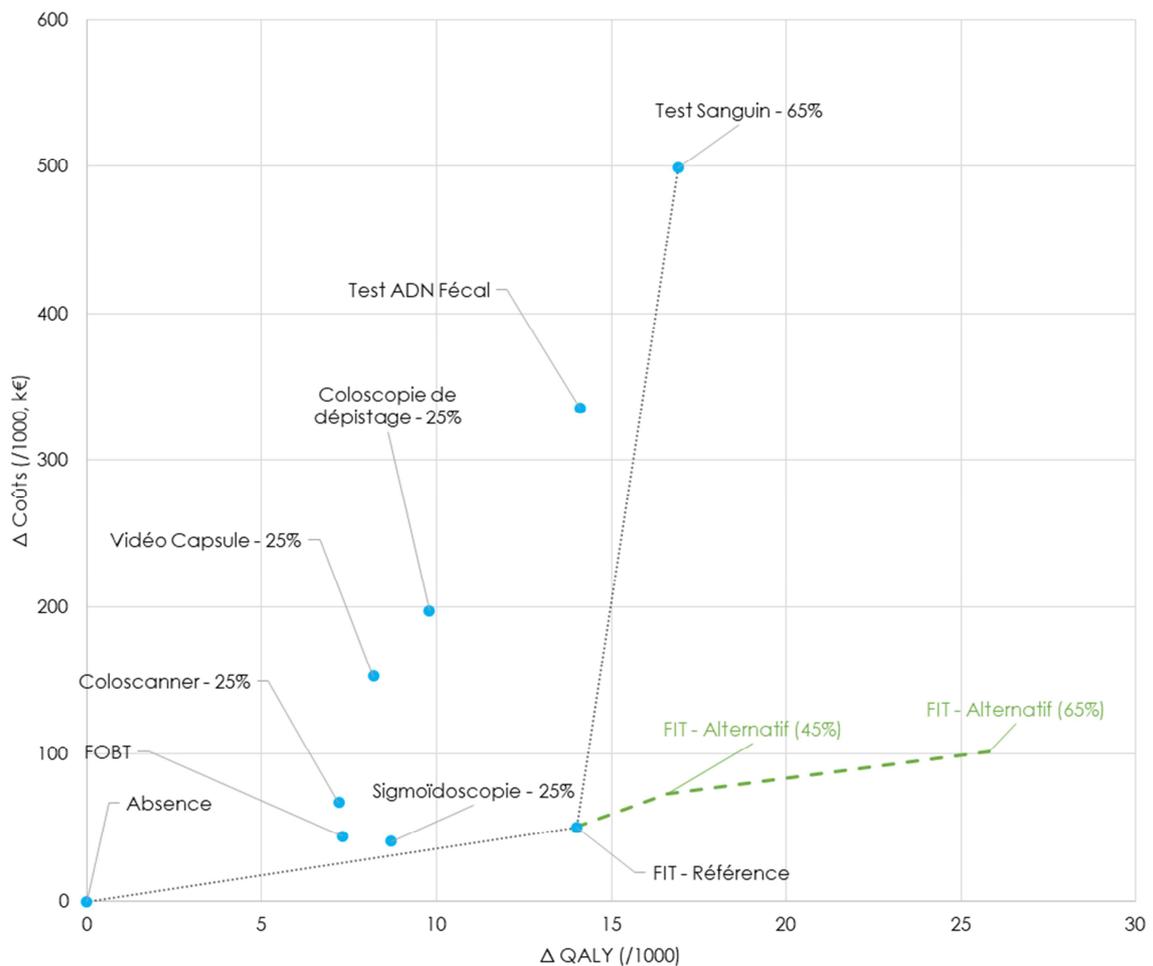


Tableau 25 RDCR Analyse de références – Population à risque moyen

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,368	276	Ref.
gFOBT – 30 % de participation	19,375	343	Dominée
Coloscanner – 25 %	19,375	320	Dominée
Vidéo Capsule – 25 %	19,376	428	Dominée
Sigmoïdoscopie – 25 %	19,377	316	Dominée Faib.
Coloscopie de dépistage – 25 %	19,378	473	Dominée
FIT - Référence – 30 %	19,382	326	3 609
Test ADN Fécal – 30 %	19,382	612	Dominée Faib.
Test Sanguin – 65 %	19,385	775	154 621

8.1.2.b Analyse de scénarios

8.1.2.b.I Participations

Les scénarios suivants explorent l'efficacité des stratégies pour des taux de participation alternatifs de 45 % et de 65 % pour l'ensemble des tests, dans l'hypothèse qu'une amélioration de la participation actuelle permet d'atteindre les objectifs du Plan cancer.

8.1.2.b.I.i Taux de participation de 45 %

La figure ci-après présente les résultats sous l'hypothèse d'une participation à 45 % (quel que soit le test).

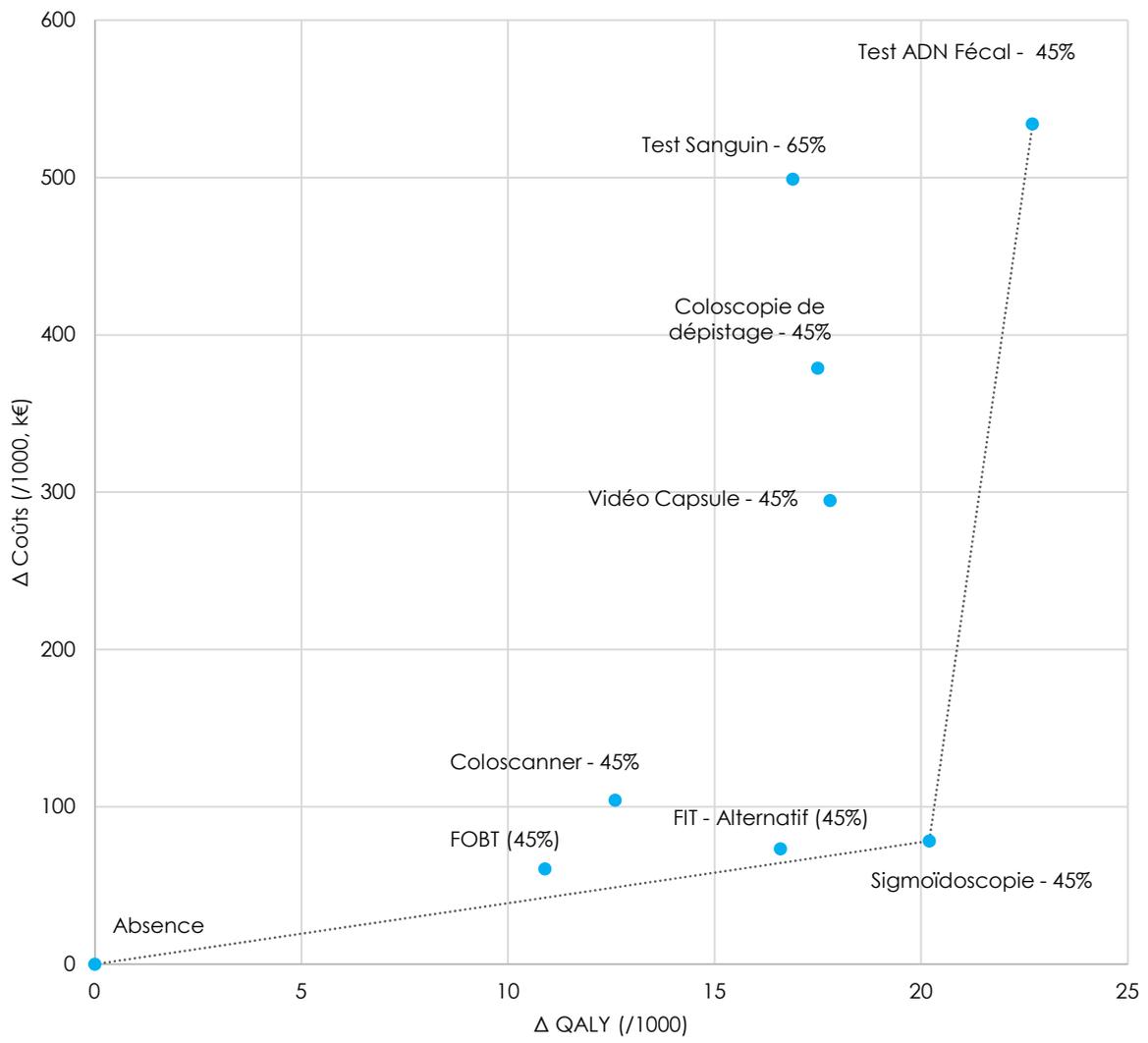
Sous cette hypothèse, la frontière d'efficacité est constituée de la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie avec un RDCR de 4 000 €/QALY et du test ADN fécal avec un RDCR de 182 000 €/QALY.

Les différences principales par rapport à l'analyse de référence sont :

- Une inversion entre la stratégie fondée sur le FIT et la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie, celle-ci devient plus efficace et plus coûteuse que la stratégie fondée sur le FIT. Cette dernière disparaît de la frontière d'efficacité, en étant faiblement dominée par la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie. Elle reste toutefois proche de la frontière.
- La stratégie fondée sur le test sanguin n'apparaît plus sur la frontière d'efficacité, et devient dominée (plus coûteuse et moins efficace) par les stratégies fondées sur la coloscopie, la vidéocapsule et le test ADN fécal.

Figure 19

Plan coût efficacité – Scénario de participation à 45 % – Population à risque moyen

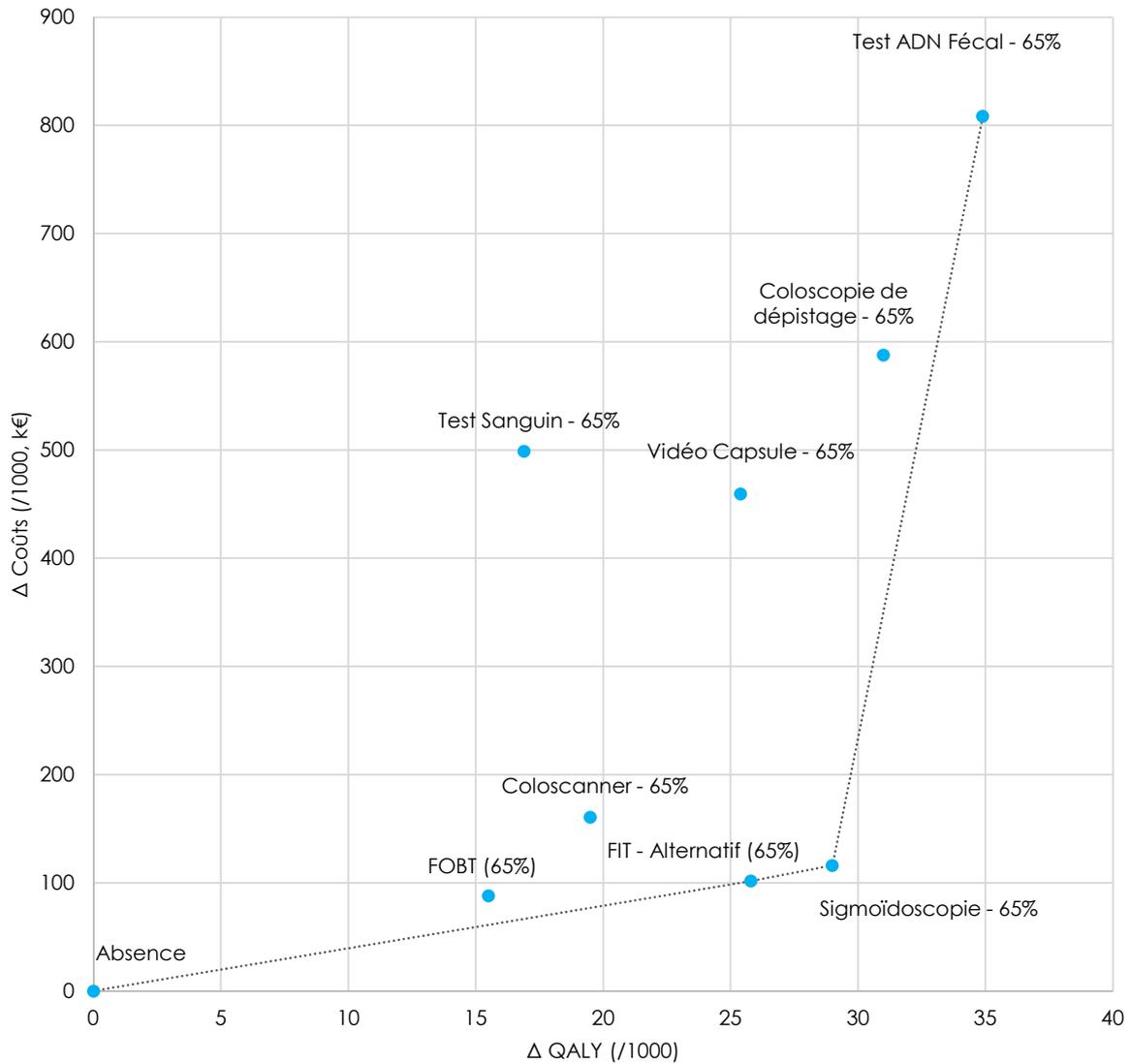


8.1.2.b.i.ii Taux de participation de 65 %

La figure ci-après présente les résultats sous l'hypothèse d'une participation à 65 % (quel que soit le test). Les résultats sont globalement similaires à ceux présentés pour l'hypothèse de participation de référence ou de 45 %.

Néanmoins, la stratégie fondée sur la coloscopie devient la stratégie la plus efficace avec le test ADN fécal, mais est associée à un RDCR très supérieur à 30 000 €/QALY.

Figure 20 Plan coût efficacité – Scénario de participation à 65 % – Population à risque moyen



8.1.2.b.II Participation au suivi après coloscopie positive

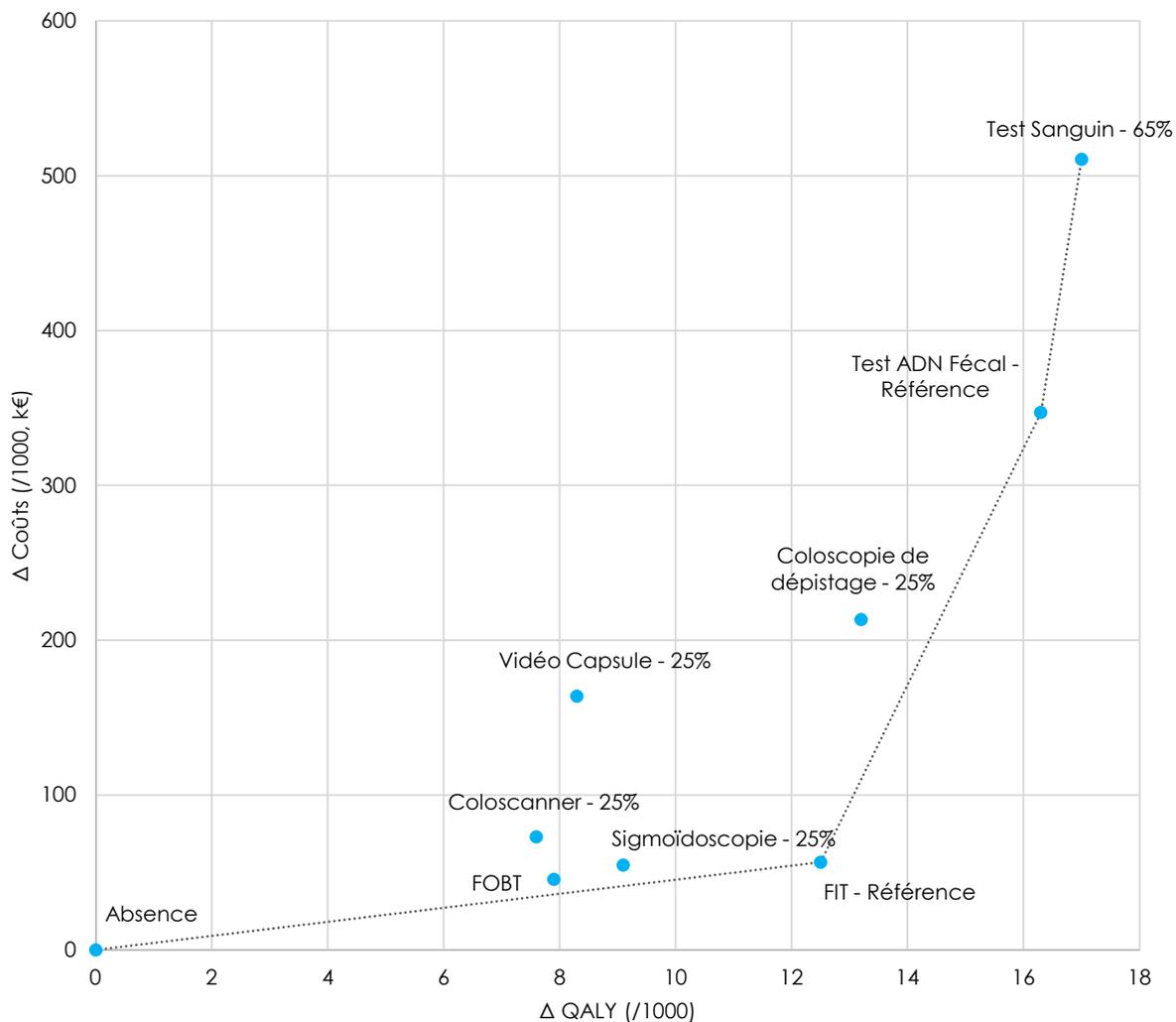
Ce scénario explore l'impact d'une meilleure adhésion aux recommandations de suivi après coloscopie ayant diagnostiqué des adénomes (positive). Dans l'analyse, le taux d'adhésion est de 31 % fondé sur le taux observé chez les personnes avec des risques familiaux (32). Un scénario à 60 % a été testé.

La figure suivante présente les résultats obtenus.

Globalement, ceux-ci sont inchangés par rapport à l'analyse de référence, le test ADN fécal rentre sur la frontière avec un RDCR de 76 000 €/QALY.

À noter que la coloscopie est associée à de meilleurs résultats dans ce scénario du fait du bénéfice lié au suivi plus régulier des individus dépistés avec des adénomes de petite taille (< 6 mm).

Figure 21 Plan coût efficacité – Scénario avec adhésion à 60 % au suivi post coloscopie positive – Population à risque moyen

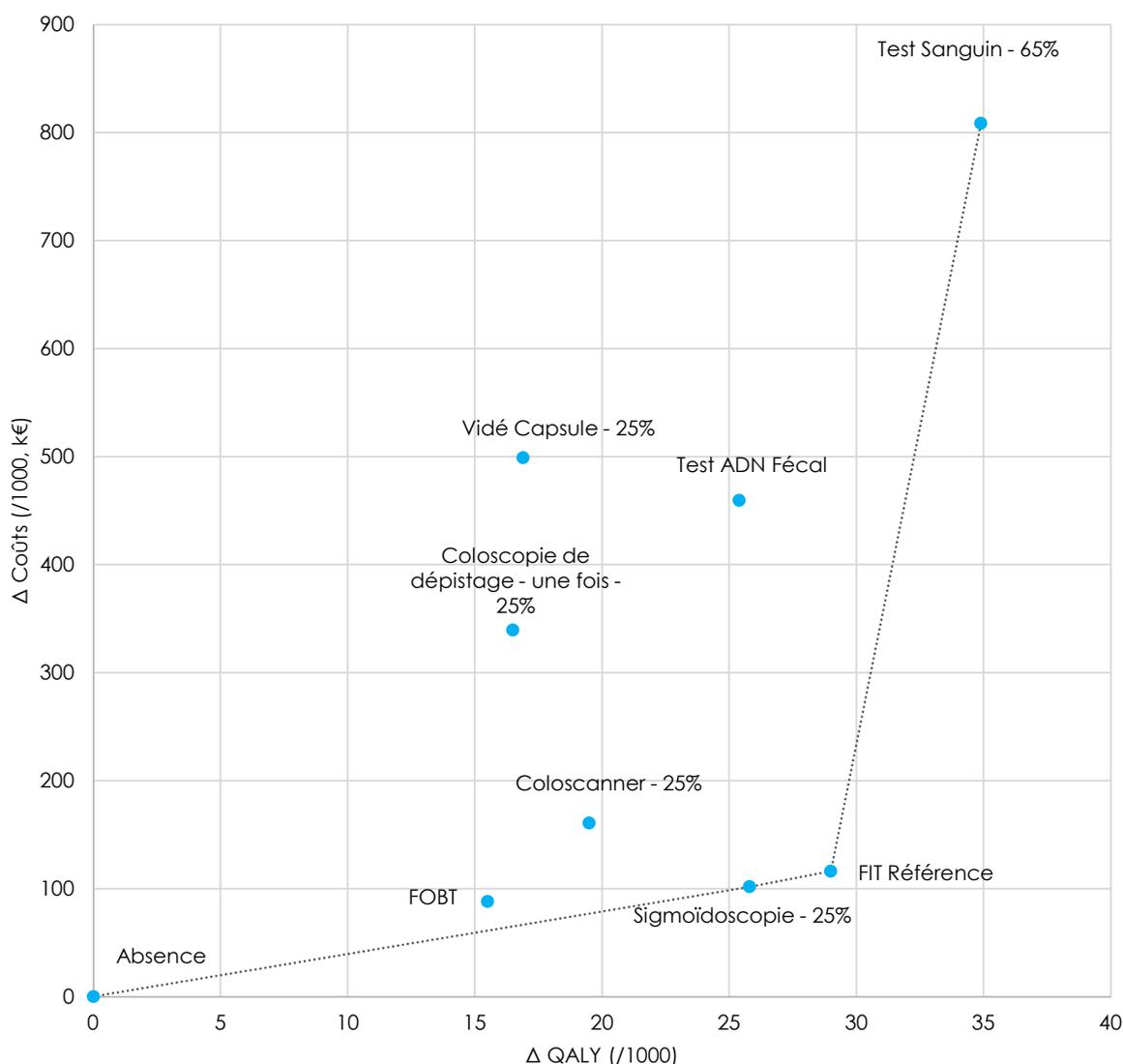


8.1.2.b.III Coloscopie une fois dans la vie à 50 ans

Ce scénario explore l'impact de changer d'hypothèse de fréquence de la coloscopie d'une fois tous les 10 ans à une fois dans la vie à partir de 50 ans.

La figure suivante présente les résultats obtenus.

Figure 22 Plan coût efficacité – Scénario avec coloscopie une fois dans la vie – Population à risque moyen



Les résultats sont inchangés, la coloscopie une fois dans la vie est associée à des coûts inférieurs à la stratégie fondée sur la coloscopie tous les 10 ans, mais pour une perte d'efficacité qui conduit cette stratégie à être la moins efficace parmi les stratégies comparées. La stratégie fondée sur la coloscopie une fois dans la vie est donc dominée dans cette analyse.

À noter que lorsque le taux de participation est plus important (résultats en annexe), la coloscopie une fois dans la vie à une efficacité relativement supérieure, mais reste nettement en dessous des autres stratégies.

8.1.2.b.IV Coût de la coloscopie

Ce scénario explore, à la demande du comité de pilotage scientifique de l'étude, l'impact de retenir le coût GHS et non le coût de production pour la coloscopie¹⁵.

¹⁵ Le coût de production est le coût habituellement retenu selon les recommandations du guide de bonne pratique pour l'analyse coût-efficacité de la HAS.

Par rapport à l'analyse de référence, la prise en compte du tarif GHS au lieu du coût de production pour la coloscopie permet de réduire le coût du dépistage de la stratégie fondée sur la coloscopie. Ce résultat ne modifie toutefois pas la frontière d'efficacité, la stratégie fondée sur la coloscopie restant aussi efficace, mais beaucoup plus coûteuse que la stratégie fondée sur le FIT.

8.1.2.b.V Coût du test sanguin

Ce scénario explore les résultats pour des alternatives de prix pour le test sanguin.

À un tarif de 41 € (hypothèse de tarifs négociés), celui-ci est associé à un RDCR de 82 000 €/QALY qui reste supérieur au seuil des 30 000 €/QALY.

Tableau 26 RDCR Analyse de scénario – Coût du test sanguin – Population à risque moyen

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,368	276	Ref.
gFOBT – 30 %	19,375	343	Dominée
Coloscanner - 25 %	19,375	320	Dominée
Vidéo Capsule - 25 %	19,376	428	Dominée
Sigmoïdoscopie - 25 %	19,377	316	Dominée Faib.
Coloscopie de dépistage - 25 %	19,378	473	Dominée
FIT - Référence – 30 %	19,382	326	3 609
Test ADN Fécal – 30 %	19,382	612	Dominée
Test Sanguin - 65 % - Coût 41 €	19,385	564	81 962

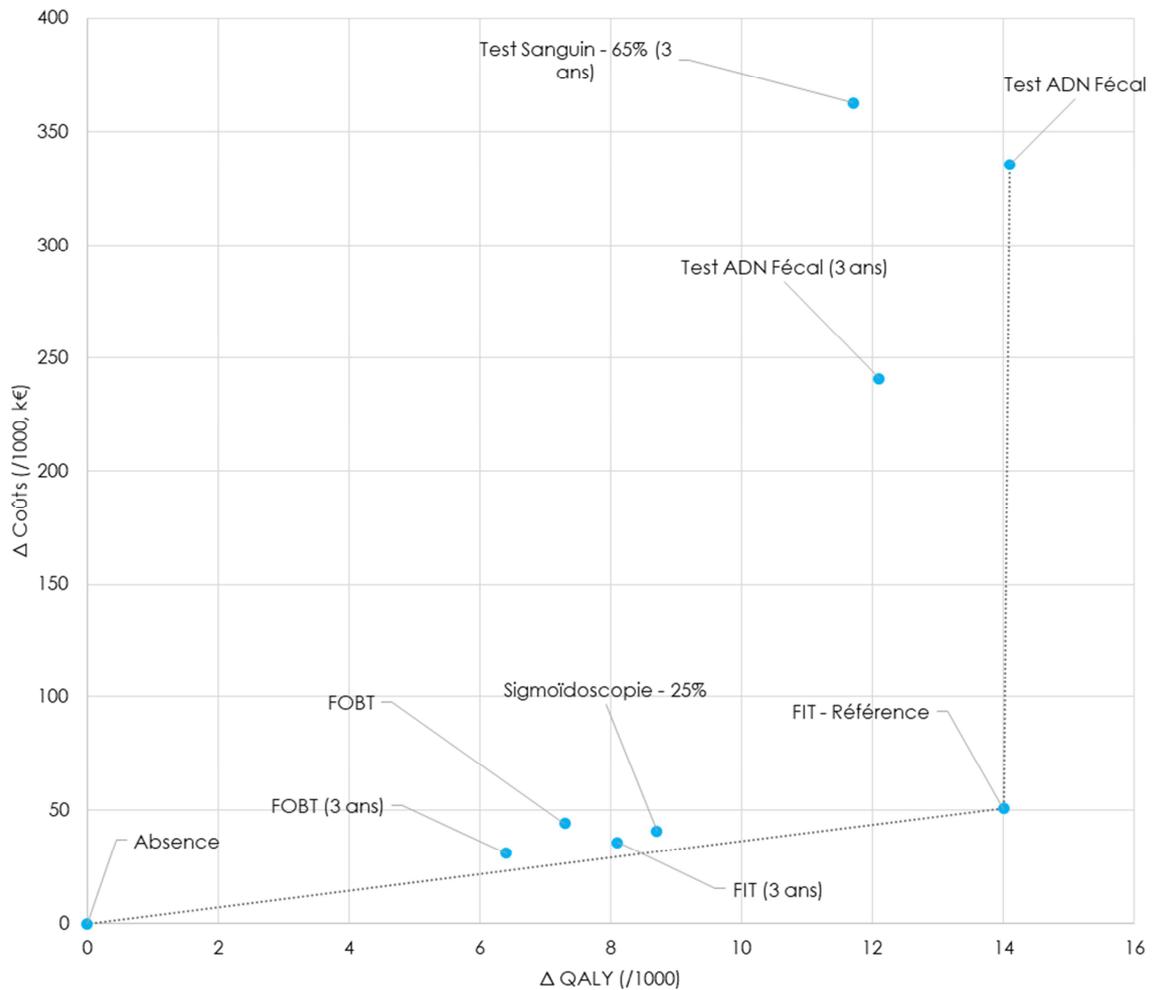
8.1.2.b.VI Intervalle de 3 ans dans la réalisation des tests

Du fait des modalités de relance dans le programme actuel, l'écart réel entre la réalisation de deux tests peut aller jusqu'à 3 ans pour les individus ne participant qu'après deux relances. En effet, les individus sont invités tous les deux ans, mais la seconde relance est reçue par les individus environ 11 mois après l'invitation, soit presque trois ans après la réalisation du test précédents. Ce scénario explore l'impact de cette observation, à travers une fréquence de réalisation des tests triennal et non biennal pour l'ensemble des individus.

La figure suivante présente les résultats associés à ce scénario.

Globalement, les résultats sont similaires. Toutefois, la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie devient plus efficace et mais plus coûteuse que le FIT. A noter que dans cette situation l'efficacité du FIT est réduite d'un tiers (8 QALY tous les 3 ans vs 14 QALY tous les 2 ans) mais avec une efficacité conservée. En pratique, cette hypothèse ne s'appliquerait qu'à environ un tiers à la moitié des individus. En effet, environ 60 % des individus participent dès l'invitation (données SpF).

Figure 23 Plan coût efficacité – Scénario avec un délai de 3 ans entre deux réalisations de tests – Population à risque moyen



8.1.2.b.VII Prise en compte de l'historique du dépistage actuel

Ce scénario explore la prise en compte de l'historique du dépistage actuel dans la comparaison des stratégies de dépistage. Des cycles de DO sont appliqués à l'ensemble des individus éligibles entre 2009 et 2018 avec les tests et les taux de participations observées.

La figure ci-dessus présente les résultats obtenus dans ce scénario.

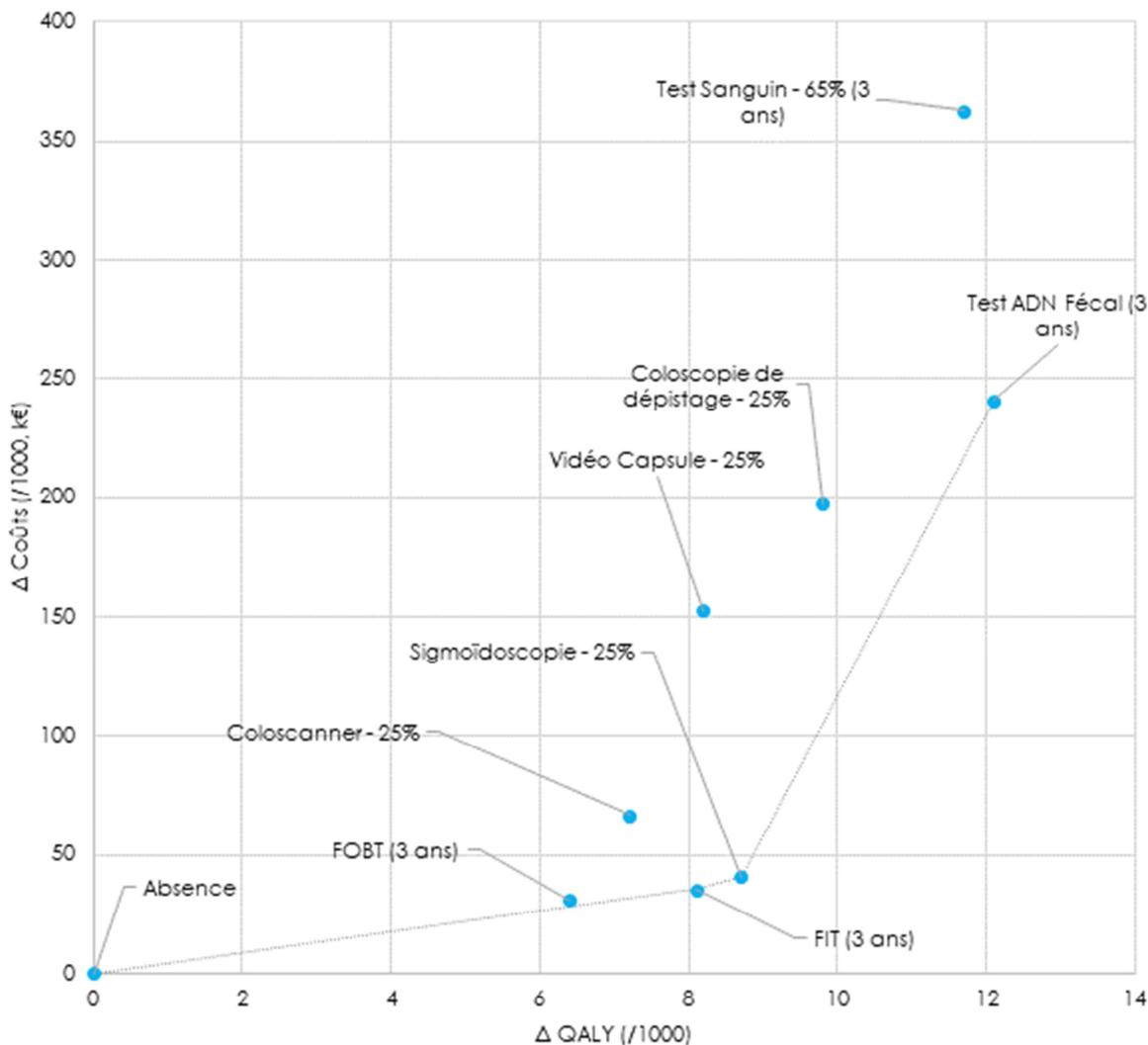
Les résultats sont globalement similaires à l'analyse de référence :

- La stratégie fondée sur FIT reste avec un RDCR autour de 4 400 €/QALY ;
- La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie apparaît sur la frontière comme plus efficace et plus coûteuse que la stratégie fondée sur le FIT, avec un RDCR de 8 500 €/QALY dans cette population. Cette différence est liée à la modification du rapport de prévalence du CCR / adénomes avancé dans la population ayant déjà participé au dépistage. La sigmoïdoscopie est un test plus sensible pour les adénomes avancés que le FIT et donc devient plus intéressante dans cette population avec une prévalence faible du CCR, une grande partie ayant été dépistée par les cycles de DO précédent ;

- La stratégie fondée sur le test sanguin disparaît de la frontière d'efficacité (perte d'efficacité liée au fait que la prévalence d'individus avec des CCR est plus faible dans cette population ayant déjà passé par le dépistage) et est remplacée par la stratégie fondée sur le test fécal avec un RDCR de 59 000 €/QALY.

À noter que la stratégie fondée sur la coloscopie est relativement plus efficace par rapport à la stratégie fondée sur le FIT dans cette population pour les mêmes raisons que celles décrites pour la stratégie fondée sur sigmoïdoscopie.

Figure 24 Plan coût efficacité – Scénario avec prise en compte du dépistage antérieur – Population à risque moyen

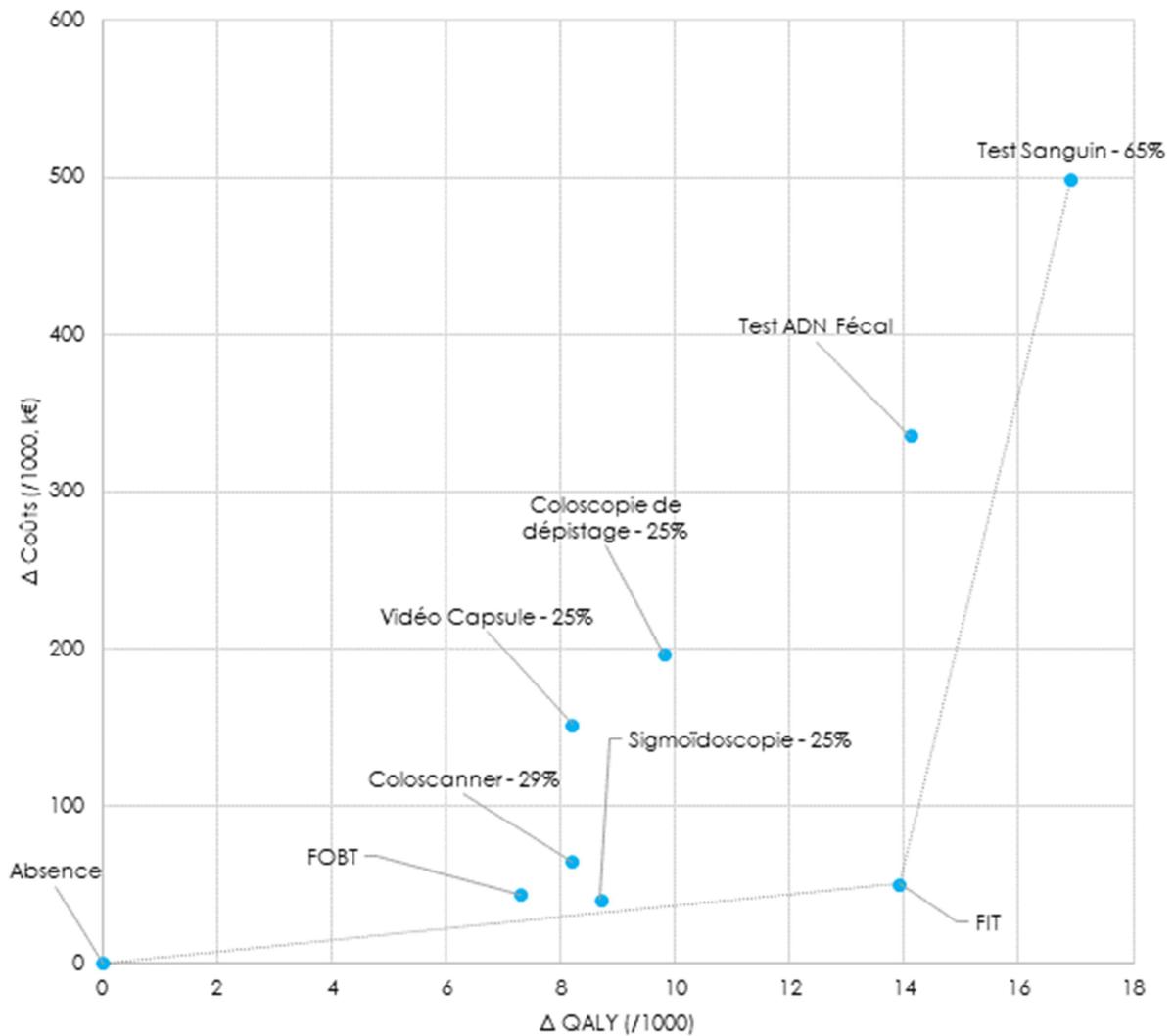


8.1.2.b.VIII Prise en compte de la baisse de l'utilité avec l'âge

Ce scénario explore les résultats obtenus lorsque l'utilité associée à une année de vie sans CCR baisse avec l'âge.

Globalement, les conclusions sont identiques à celles de l'analyse de référence.

Figure 25 Plan coût efficacité – Scénario avec prise en compte de la désutilité liée à l’âge – Population à risque moyen



8.1.2.c Modalités alternatives de mise en œuvre de la stratégie fondée sur le FIT

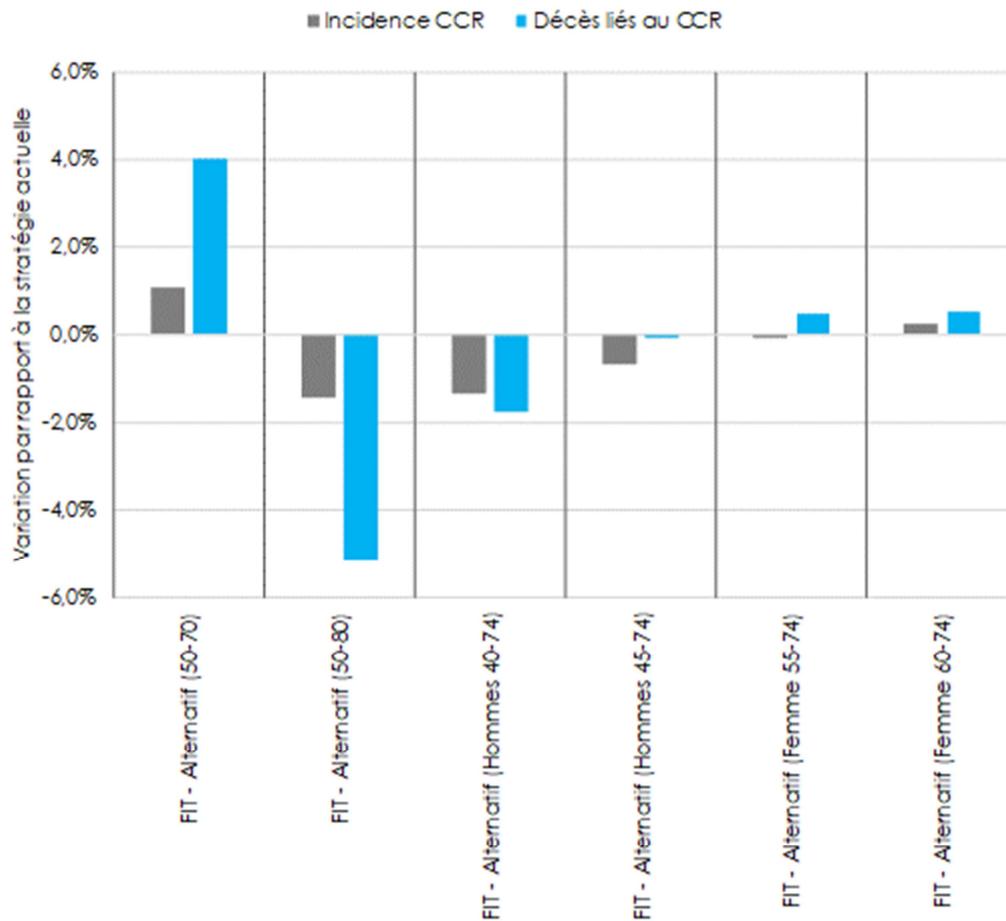
La section suivante présente la comparaison de différentes modalités de mise en place du FIT (variation des âges d'éligibilité et de la fréquence de réalisation du FIT) par rapport à la stratégie de référence actuelle (FIT tous les 2 ans entre 50 et 74 ans).

Les résultats sont présentés pour l'ensemble de la population éligible. Lorsque la stratégie n'est pas précisée pour une sous-population, la stratégie actuelle est appliquée à celle-ci.

En termes d'efficacité (Figure 26) :

- Seul l'avancement de l'âge de fin du DO à 70 ans a un impact négatif sur l'efficacité de la stratégie FIT. L'arrêt à 70 ans est associé à une augmentation de 1 % du risque de CCR et 4 % de décès.
- Le recul à 80 ans est, quant à lui, associé à une réduction de 1 % du risque de CCR et de 5 % de risque de décès.
- L'avancement de l'âge de début pour les hommes à 40 ans a un impact positif modéré avec une diminution de l'incidence et des décès autour de 1,5 %.
- Le recul de l'âge de début pour les femmes (à 55 ou 60 ans) a un impact négatif, mais négligeable sur l'efficacité de la stratégie FIT (< 0,5 % sur les décès ou l'incidence).

Figure 26 Alternatives du FIT (population à risque moyen) — Résultats épidémiologiques

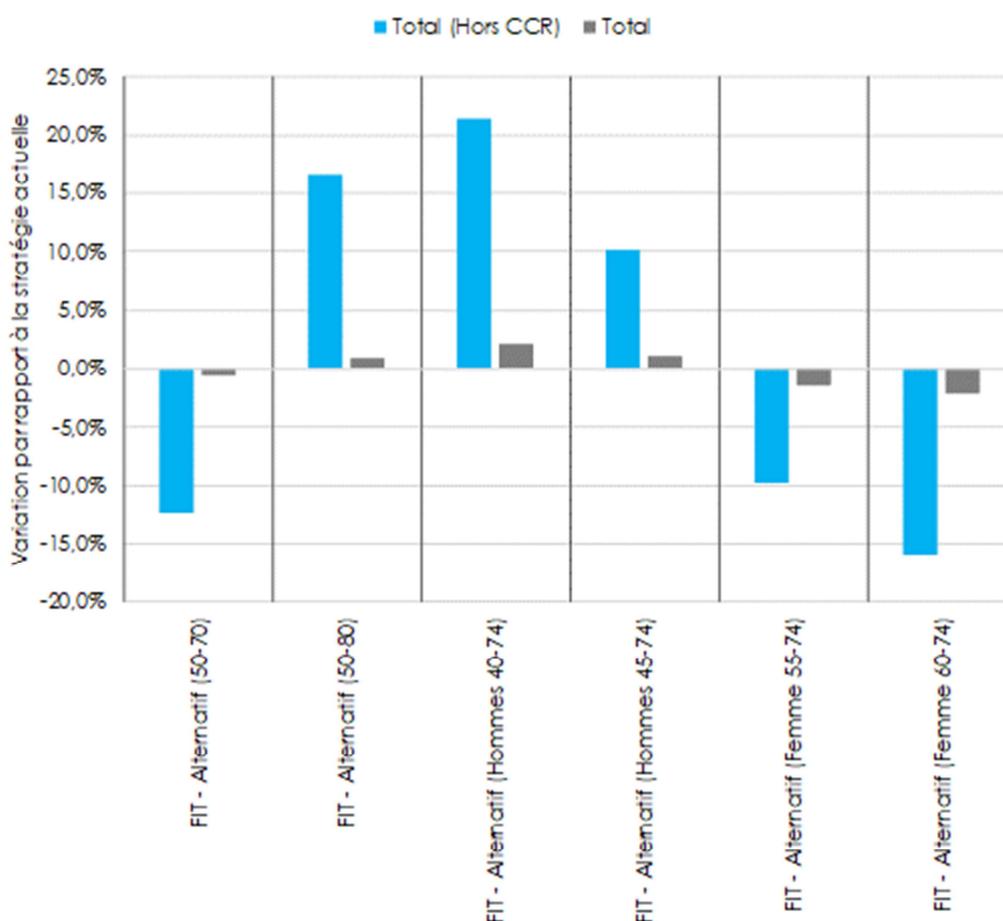


En termes de coûts, les stratégies alternatives fondées sur l'augmentation de l'âge d'éligibilité des femmes sont associées à une réduction des tests réalisés et des coûts de dépistages de 9 à 10 % et de 14 à 15 %, respectivement, pour une perte négligeable d'efficacité.

Tableau 27 Alternatives du FIT (population à risque moyen) — Tests réalisé

	Tests de dépistage	Coloscopies	Complications graves
FIT - Référence	2 277	113	1,5
FIT - Alternatif (50-70)	1 974 (-13,3 %)	100 (-11,5 %)	1,4 (-9,6 %)
FIT - Alternatif (50-80)	2 674 (+17,4 %)	130 (+15,5 %)	1,8 (+14,1 %)
FIT - Alternatif (Hommes 40-74)	2 745 (+20,5 %)	137 (+21,5 %)	1,9 (+21,4 %)
FIT - Alternatif (Hommes 45-74)	2 481 (+9,0 %)	124 (+10,3 %)	1,7 (+8,3 %)
FIT - Alternatif (Femme 55-74)	1999 (-12,2 %)	102 (-9,2 %)	1,4 (-9,5 %)
FIT - Alternatif (Femme 60-74)	1 870 (-17,9 %)	97 (-14,1 %)	1,3 (-13,7 %)

Figure 27 Alternatives du FIT (population à risque moyen) — Variation des coûts



Toutefois, les différences observées restent modestes entre les diverses mises en œuvre de la stratégie fondée sur le test FIT. Lorsque l'actualisation et les utilités sont prises en compte, les différences en termes de QALY deviennent négligeables¹⁶.

Ainsi, la frontière est constituée de la stratégie actuelle, de la stratégie débutant à 60 ans pour les femmes (moins coûteuse et moins efficace que la stratégie actuelle) et de la stratégie débutant à 45 ans pour les hommes (plus coûteuse et efficace que la stratégie actuelle).

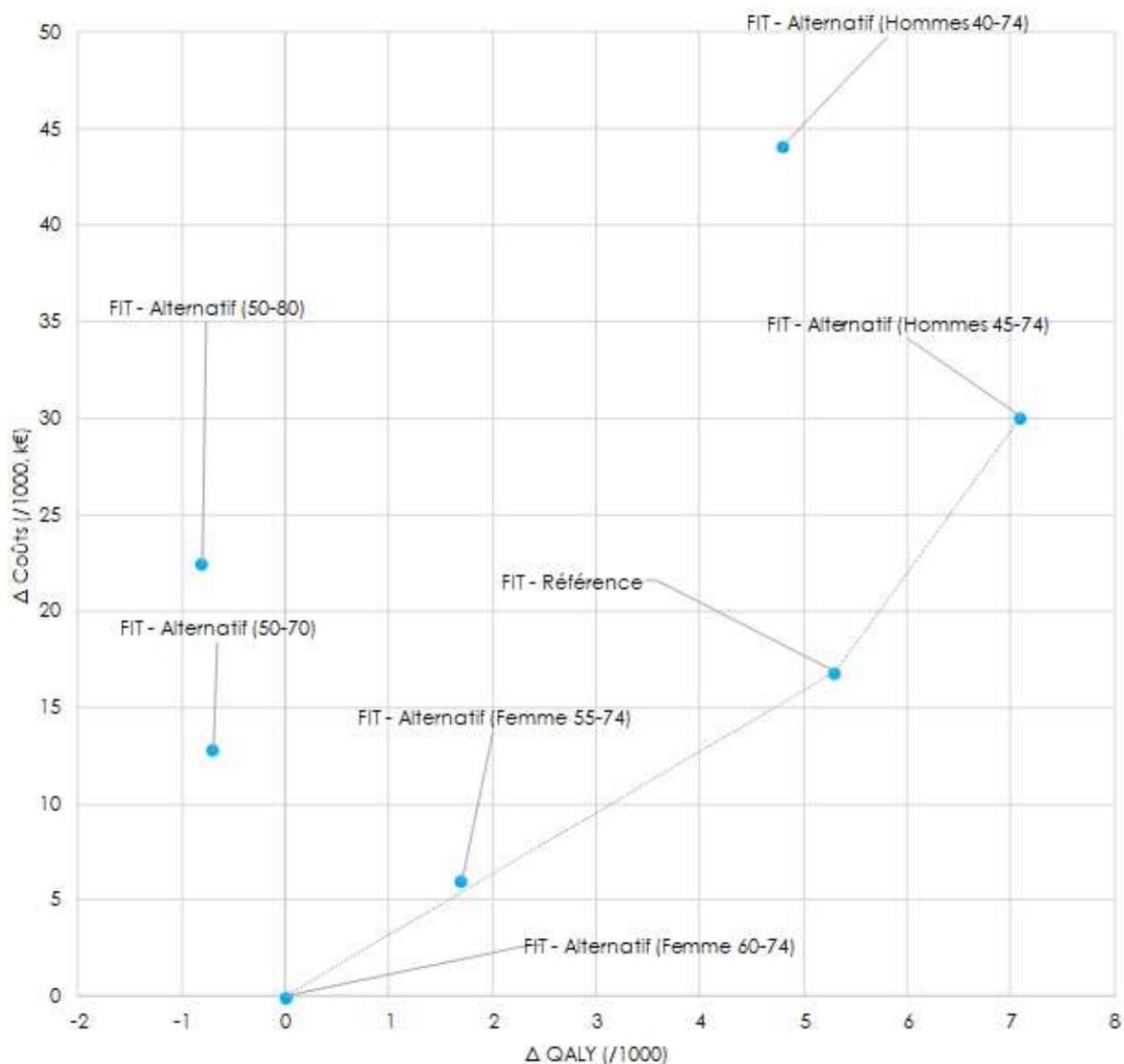
Enfin, la stratégie fondée sur un recul de l'âge de fin à 80 ans est dominée par la stratégie actuelle, car elle est plus coûteuse et moins efficace malgré les résultats épidémiologiques favorables.

Tableau 28 Alternatives du FIT (population à risque moyen) — Analyse de l'efficacité

	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
FIT - Alternatif (50-80)	19,3758	331,39	Dominée
FIT - Alternatif (50-70)	19,3759	322,8	Dominée
FIT - Alternatif (Femme 60-74)	19,3767	311,51	Ref.
FIT - Alternatif (Femme 55-74)	19,3784	316,79	Dominée Ex.
FIT - Alternatif (Hommes 40-74)	19,3814	349,2	Dominée
FIT - Référence	19,382	326,29	2 789
FIT - Alternatif (Hommes 45-74)	19,3838	337,63	6 300

¹⁶ Ce scénario a été calculé sur la base de 10 000 000 d'individus simulés afin d'augmenter la significativité pour les différences de QALY.

Figure 28 Alternatives du FIT (population à risque moyen) — Plan coût-efficacité



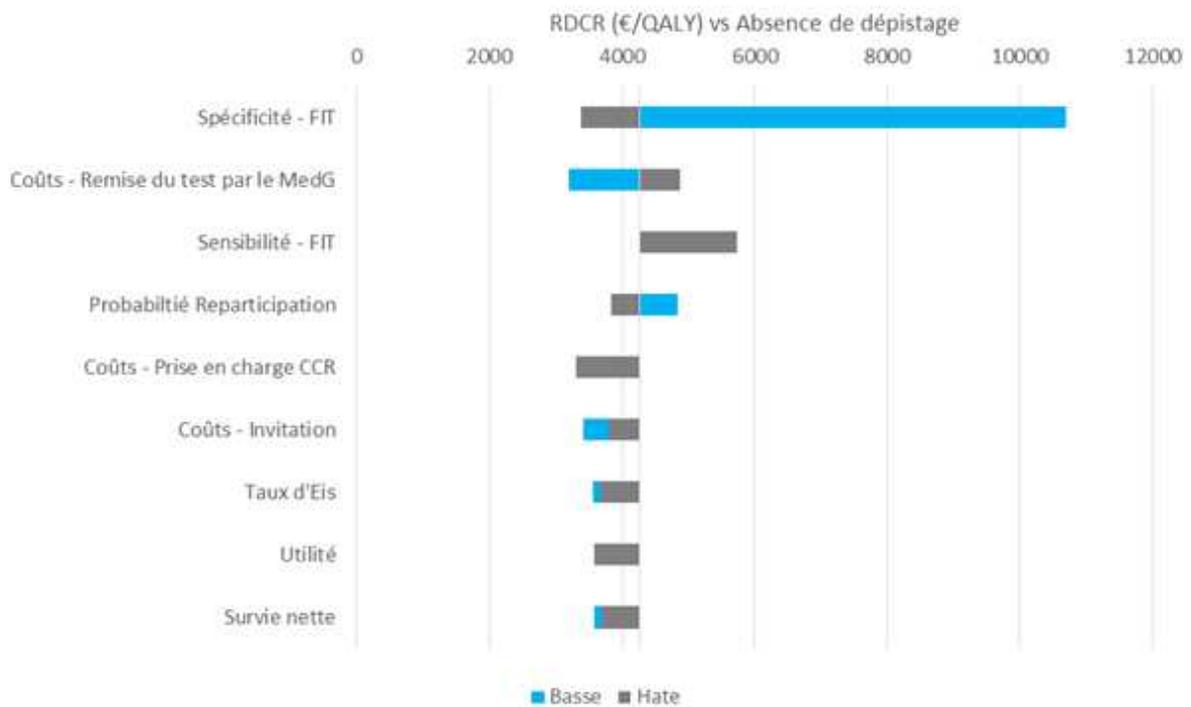
8.1.2.d Analyses de sensibilité

8.1.2.d.I Analyse déterministe

La figure ci-après présente les résultats de l'analyse déterministe pour l'analyse de référence. Seuls sont présentés les résultats pour le FIT puisqu'il s'agit de la seule stratégie efficace sur la frontière d'efficacité.

La figure montre que les paramètres impactant le plus l'efficacité du FIT sont la sensibilité, la spécificité du FIT et la survie nette du CCR. En particulier, une baisse de la sensibilité conduirait à une augmentation importante du RDCR. Toutefois, globalement aucune incertitude autour de paramètres ne change la conclusion de l'analyse de référence.

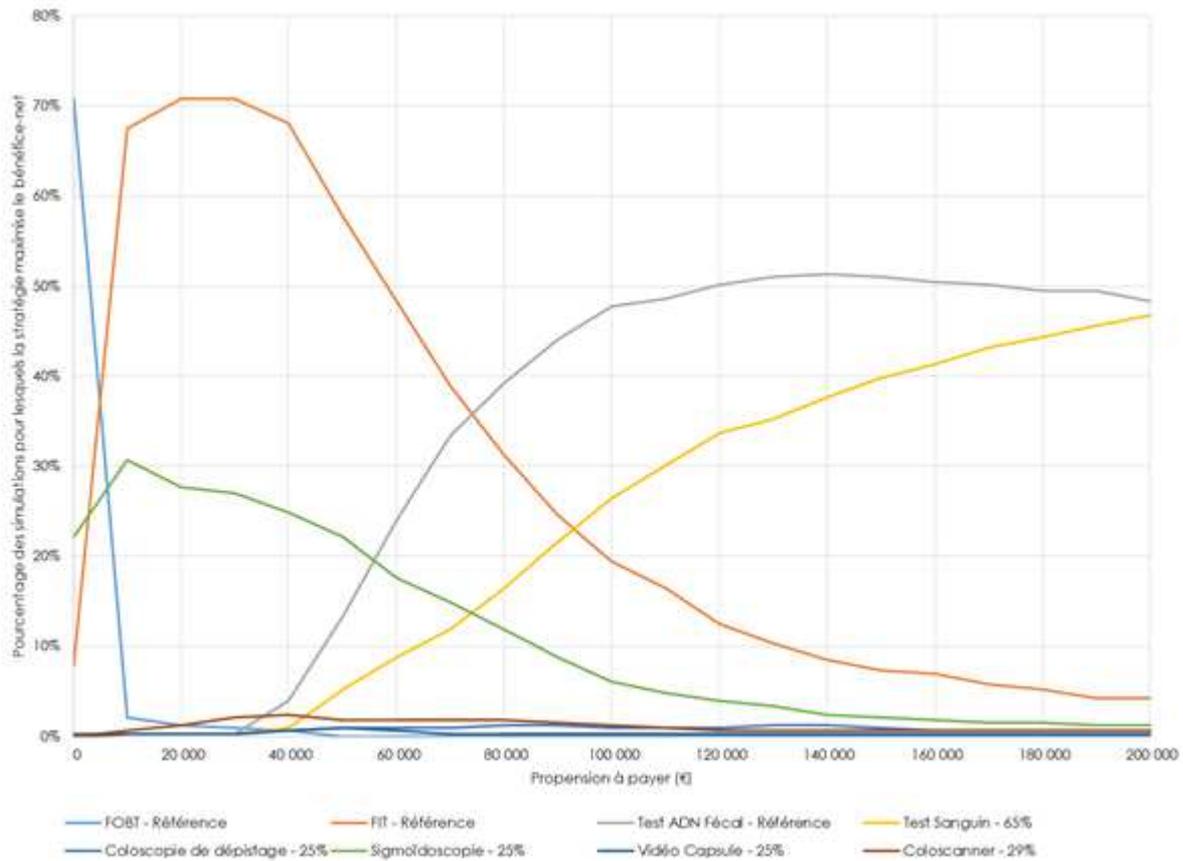
Figure 29 Analyse de sensibilité déterministe – FIT vs Absence de dépistage



8.1.2.d.II Analyse probabiliste

La figure suivante présente le résultat de l'analyse de sensibilité probabiliste, pour l'analyse de référence dans la population à risque moyen, sous la forme d'un graphique multi option en bénéfice net.

Figure 30 Synthèse population à risque moyen — Analyse de sensibilité probabiliste



La figure montre que, pour une propension à payer autour du seuil de 30 000 €/QALY retenu dans cette analyse, la stratégie fondée sur le FIT est la stratégie la plus efficiente dans 70 % des simulations et la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie dans 25 % des situations. Les autres stratégies ne sont que rarement les stratégies les plus efficaces.

Ces résultats confirment la robustesse des résultats de l'analyse de référence et montrent que pour les seuils habituellement acceptés les stratégies les plus efficaces sont les stratégies fondées sur le FIT et dans une moindre mesure celles fondées sur la sigmoïdoscopie. Les autres stratégies ont une probabilité faible d'être efficiente à ces seuils.

8.1.2.e Synthèse des résultats dans la population à risque moyen

En conclusion, dans la population à risque moyen, les résultats suggèrent que le FIT est la stratégie la plus efficiente d'autant plus si la participation au dépistage augmente. Pour cette stratégie, si le recul de l'âge de fin du DO pour l'ensemble des individus induit des gains en termes d'incidence et de mortalité par CCR, il ne permet pas de gain d'efficacité (QALY) ou d'efficience (coût/QALY). Seule l'avancée de l'âge de début, à 40 ans, pour les hommes permet d'améliorer l'efficacité du dépistage. Pour les femmes, le recul de l'âge du début (55 ou 60 ans) permet d'améliorer l'efficience de la stratégie mais avec une diminution négligeable de l'efficacité. Toutefois, des modalités différentielles par sexe pour un programme national paraissent difficiles à mettre en œuvre en pratique pour des gains qui restent marginaux.

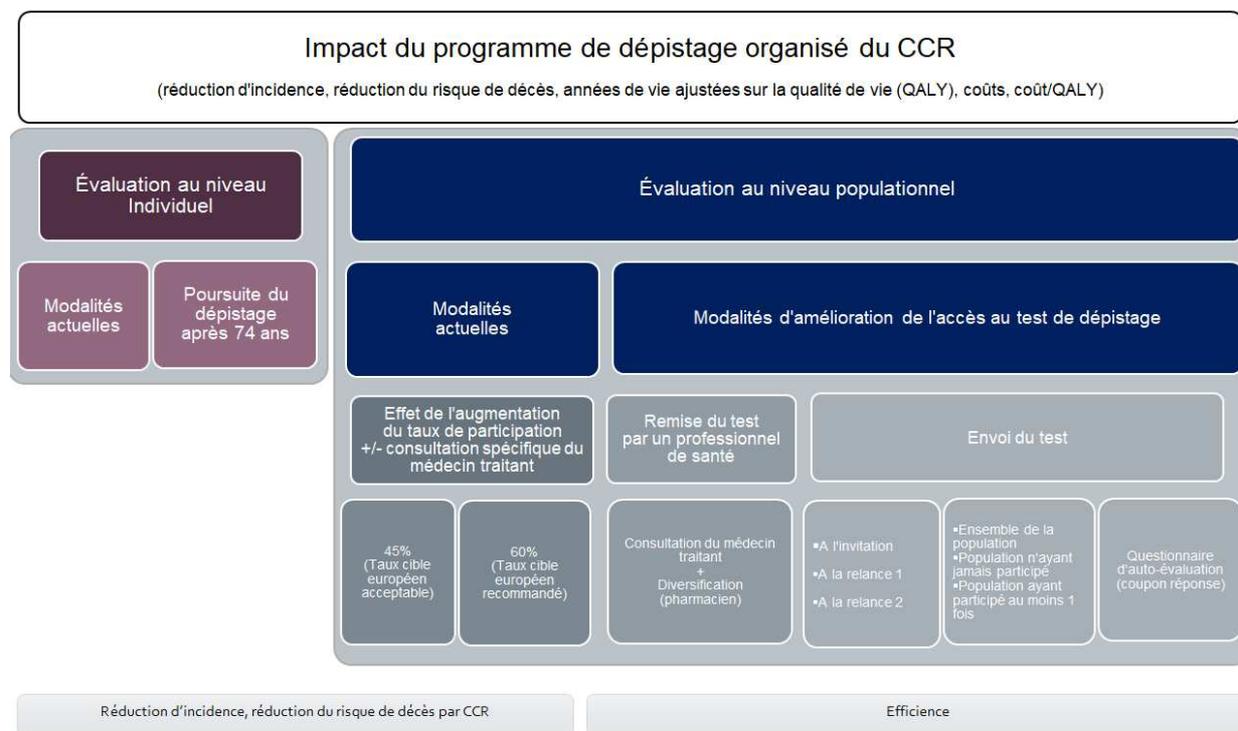
Les autres stratégies n'apparaissent que rarement efficaces. La sigmoïdoscopie pourrait apparaître comme une stratégie alternative efficace ; mais à la condition qu'elle s'appuie sur des niveaux de participation supérieurs à celui du FIT actuellement, ce qui paraît peu probable pour un examen nécessitant une préparation colique et un arrêt de travail, dans une population qui est encore en activité professionnelle à l'entrée dans le dépistage.

Les analyses en scénario et les analyses de sensibilité confirment également ces résultats.

8.1.3 Évaluation des stratégies d'augmentation de la participation¹⁷

L'efficacité des stratégies d'amélioration de l'accès au dépistage a été évaluée dans un travail annexe sur la base du même modèle (cf. Annexe 4). La figure ci-dessous présente les analyses réalisées.

Figure 31 Évaluation de l'impact du DO CCR et modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage.



Les principales conclusions de ces analyses sont reprises ci-après.

Les stratégies d'augmentation de la participation incluses dans cette évaluation étaient :

- la remise du test par le médecin généraliste (MG) ;
- la diversification des acteurs de remise du test (remise par le pharmacien) ;
- l'envoi postal du test (envoi à l'invitation ou lors des relances, à l'ensemble de la population ou aux personnes n'ayant jamais participé ou aux personnes ayant participé au moins une fois, après auto-questionnaire, coupon-réponse).

L'augmentation de la participation à travers le dispositif actuel, de remise par le MG, serait associée à un surcoût de 47 millions d'euros par an pour atteindre 65 % de participation. En effet, la génération de consultations supplémentaires par les MG pour la remise du test, avec l'hypothèse qu'environ une consultation menant au dépistage sur quatre est dédiée au dépistage du cancer colorectal (motif de consultation principal)¹⁸.

La figure suivante présente une synthèse des principaux résultats de la comparaison des différentes stratégies d'augmentation de la participation la remise par le pharmacien (en substitution), l'envoi du test en première ou seconde relance¹⁹, l'envoi du test initialement (à l'invitation) à l'ensemble des participants et l'envoi du test initialement après coupon-réponse.

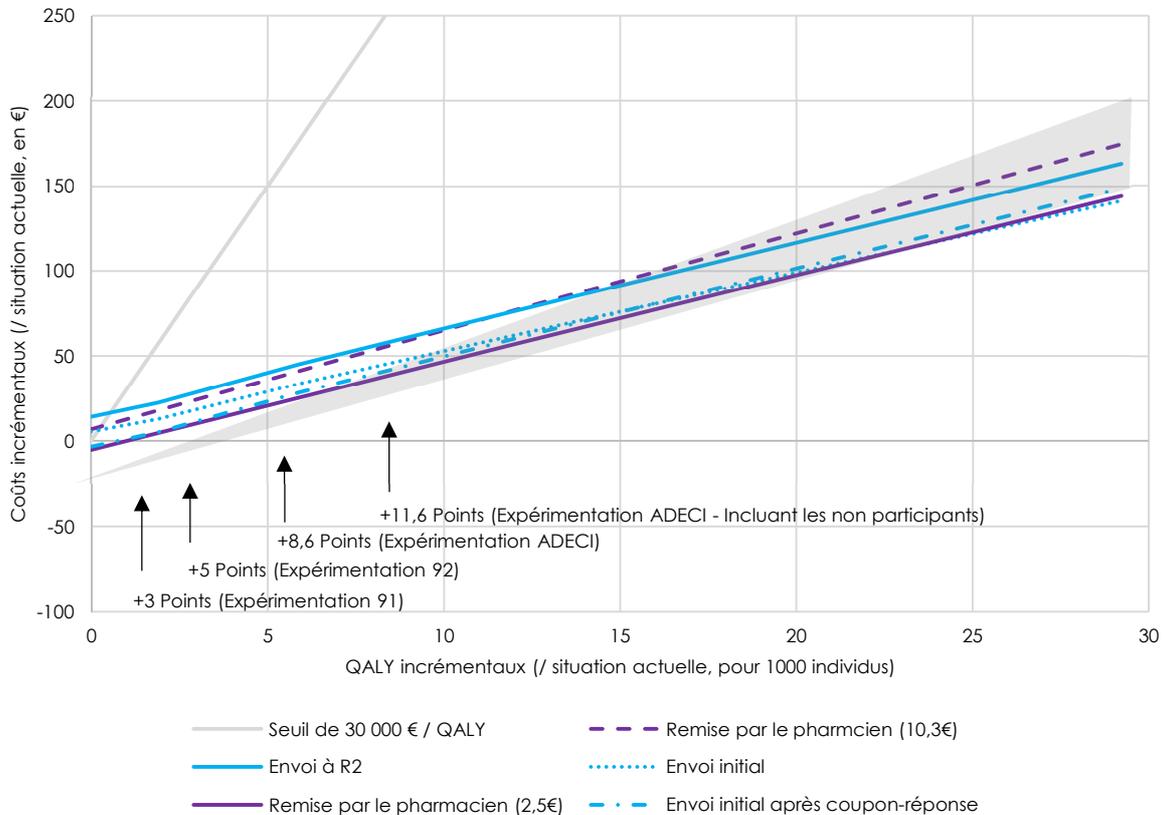
¹⁷ Ces résultats sont repris de la note sur l'impact du DO CCR (Version mars 2018). Les résultats sont détaillés en annexe dans un rapport ad hoc. Seule la synthèse est reprise ci-dessous.

¹⁸ Cf. Annexe 4. D'après les travaux de thèse de Solène Goulaouic « Etat des lieux du dépistage organisé du cancer colorectal en France. Enquête auprès de médecins généralistes des Pyrénées-Orientales » (2013).

¹⁹ Efficacité fondée sur l'envoi de la relance à 2 ans, en pratique, le test est renvoyé plus tardivement, ainsi les résultats pour ce scénario sont conservateurs.

Les stratégies d'envoi ciblé (personnes ayant participé au moins une fois au dépistage ou personnes n'ayant jamais participé) n'apparaissent pas sur la figure, car les résultats montrent qu'elles sont moins efficaces que l'envoi à l'ensemble des individus, quel que soit le niveau de participation.

Figure 32 Synthèse des résultats – Impact des stratégies d'augmentation de la participation²⁰



Toutes les stratégies permettent des gains d'efficacité supplémentaires par rapport aux modalités actuelles de DO prévoyant la remise du test par le médecin généraliste (stratégie d'ores et déjà efficace au taux de participation actuel).

L'efficacité des stratégies retenues dans cette analyse dépend du taux de participation et des conditions d'augmentation de la participation dans le cadre d'une remise par le médecin généraliste (hypothèse de génération de consultations dédiées).

Lorsque la participation dépasse les 45 % (objectif du Plan cancer), certaines stratégies alternatives à la remise par le médecin généraliste sont plus efficaces. L'envoi du test initialement apparaît comme la stratégie la plus efficace. La remise par le pharmacien (en complément ou substitution) peut être une alternative efficace lorsque la rémunération est inférieure à 5,90 €.

²⁰ La figure présente le plan coût-efficacité pour la comparaison des différentes stratégies de remises. Chaque stratégie est représentée par une droite correspondant à l'efficacité de la stratégie pour l'ensemble des participations allant de 30 % à 65 %. Le triangle gris représente l'efficacité de la remise par le MG prenant en compte l'incertitude sur le nombre de consultation générée par l'augmentation de la participation (de ¼ à 1 pour la ligne inférieure et supérieure respectivement). L'efficacité des stratégies ne dépend que de la participation dans cette analyse. Ainsi, il est possible de comparer la différence de coût des stratégies pour une même participation et comparant la hauteur des courbes pour un gain de QALY donnée. Ainsi, quel que soit la participation, la remise par le pharmacien à 2,50 € (courbe violette plane) est moins coûteuse et donc plus efficace pour une participation supérieur ou égale que la remise par le MG car la courbe se situe toujours en dessous. À l'inverse l'envoi initial représente une alternative plus coûteuse que la remise par le MG pour des participations inférieures à 33 % (la courbe est au-dessus du triangle gris), similaire entre 33 % et 41 % (la courbe est comprise dans le triangle gris), et inférieur pour des participations supérieurs à 41 %.

Pour des taux de participations proches de 65 %, même avec une rémunération de 2,50 € du pharmacien, l'envoi du test à l'invitation est la stratégie la plus efficiente.

Les stratégies d'envois du test à la première relance (R1) ou à la seconde relance (R2) ou la remise par le pharmacien, à un niveau de rémunération entre 5,90 € et 10,30 €, ont une efficacité similaire à la remise par le médecin généraliste quel que soit le gain de participation potentiel.

Pour des gains de participation permettant d'atteindre des taux de participations proches des taux actuels et jusqu'à 45 %, les stratégies d'envois du test en R1 ou R2 apparaissent comme des stratégies moins efficaces que la remise par le médecin généraliste. À noter, que les résultats intermédiaires des expérimentations françaises en cours (en Ile-et-Vilaine, Essonne et Hauts-de-Seine) se situent dans cette fourchette de participation²¹. Les stratégies de remise par le pharmacien, à un niveau de rémunération entre 5,90 € et 10,30 €, apparaissent moins efficaces que la remise par le médecin généraliste lorsque le gain de participation est faible ou qu'il existe un désengagement des médecins généralistes.

Aux taux de participation de 45 et 65 %, la remise par le pharmacien à une rémunération inférieure à 5,90 € ou l'envoi du test à l'invitation après coupon-réponse sont les stratégies qui montrent une efficacité supérieure à la remise par le médecin généraliste.

Pour rappel, le détail des résultats concernant les stratégies d'envoi ciblé n'apparaissent pas ici car ces résultats montrent qu'elles sont moins efficaces que l'envoi à l'ensemble des individus, quel que soit le niveau de participation. Les résultats suggèrent que l'efficacité est similaire entre l'envoi initial, en R1 ou R2 ; avec un léger bénéfice pour la R1, pour des participations élevées.

Ainsi, le choix de la stratégie d'augmentation de la participation dépendra fortement de la capacité de cette dernière à augmenter la participation.

Dans l'hypothèse où le taux de participation atteignable avec les stratégies actuelles et les stratégies alternatives reste inférieur à 45 %, l'envoi du test à l'invitation après coupon-réponse apparaît comme la stratégie la plus efficiente, suivie de la remise par le pharmacien à des rémunérations inférieures à 5,90 €. Les autres stratégies auraient une efficacité similaire à la remise par le médecin généraliste.

Dans l'hypothèse où le taux de participation atteignable avec les stratégies actuelles et les stratégies alternatives pourrait être supérieurs à 45 %, l'envoi à l'invitation à l'ensemble des participants, suivi de la remise par le pharmacien à des rémunérations inférieures à 5,90 € sont les stratégies les plus efficaces. Les autres stratégies sont à éviter, car elles auraient une efficacité inférieure à la remise par le médecin généraliste.

À noter que ces conclusions sont fondées sur l'hypothèse qu'une augmentation de la participation est possible, quelle que soit la stratégie. Dans tous les cas, toutes les stratégies sont efficaces par rapport à l'absence d'augmentation du taux de dépistage.

8.1.4 Évaluation de l'impact du choix du scénario de dépistage sur les inégalités socio-économiques de santé

Seule une modalité d'accompagnement au dépistage a été évaluée en France, ce qui ne permet d'évaluer cette stratégie qu'avec des données relativement limitées. En effet, il existe de nombreuses modalités d'accompagnement qui n'ont pas été testées dans cette analyse du fait de l'absence de données françaises. Les résultats pour la stratégie testée en France sont présentés en annexe.

²¹ Données non publiées. Communications personnelles des structures de gestion expérimentatrices (ADECI 35, ADK 92 et ADMC 91) à l'INCa.

8.1.4.a Comparaison de l'efficacité de l'analyse de référence par niveau de défavorisation

La figure ci-dessous présente la comparaison de l'efficacité des stratégies pour l'analyse de référence entre les individus de quintile 1 à 4 et ceux du 5^e quintile de défavorisation.

Globalement les conclusions sont similaires pour les deux groupes. Le FIT apparaît comme la stratégie la plus efficace. Toutefois, pour les individus les plus défavorisés, associés à une plus faible participation et un risque de décès supérieur à stade égal, les stratégies fondées sur la sigmoïdoscopie ou la coloscopie tous les 10 ans apparaissent également comme des stratégies efficaces, contrairement à l'analyse de référence. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'un test plus sensible permet de « compenser » le faible niveau de participation, car les bénéfices de diagnostiquer plus précocement est plus important dans cette population. Ceci conduit à compenser le coût important de la coloscopie.

Ce résultat pourrait permettre de proposer des stratégies alternatives fondées sur un test plus sensible pour les individus à risque d'une faible participation et associée à un sur risque de mortalité lié à au CCR, tel qu'observé pour les individus dont le lieu d'habitation se situe dans le 5^e quintile de défavorisation.

8.2 Population à risque élevé

Cette seconde section présente des résultats exploratoires²² des différentes stratégies de dépistages retenues de l'analyse (cf. section 6.5) dans la population à risque élevée. Pour rappel, la population à risque élevé correspond dans cette analyse aux individus avec un risque familial les classant en risque élevé dans le découpage de risque du programme actuel. Les individus avec un risque élevé lié à une MICI sont exclus.

Dans cette population, la stratégie actuellement recommandée est fondée sur un suivi par coloscopie dont la fréquence est déterminée par le gastroentérologue en fonction des lésions découvertes, du profil et des antécédents de chaque patient. Le taux de participation estimé à partir de la littérature se situerait autour de 30 % (32).

Ainsi, pour ces analyses, la stratégie de référence retenue est la coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans avec un taux de participation de 30 %. Ce même taux et âge de début sont appliqués à l'ensemble des tests pour faciliter la comparaison.

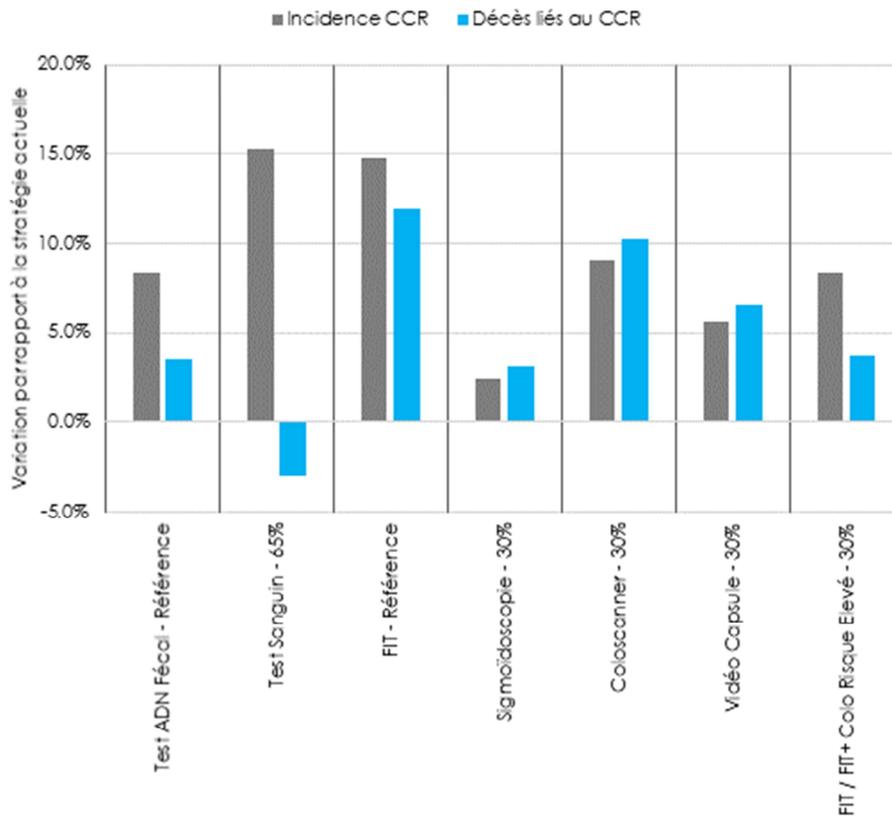
8.2.1 Analyse de référence

En termes d'efficacité, par rapport à la stratégie fondée sur la coloscopie tous les 5 ans :

- Seule la stratégie fondée sur le test sanguin permet de diminuer les décès liés au CCR (-3 %), mais avec une augmentation de 15 % de l'incidence.
- La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie permet d'obtenir des résultats proches de la stratégie fondée sur la coloscopie avec toutefois une augmentation de 3 % de l'incidence et des décès.
- Les autres stratégies sont responsables d'une augmentation comprise en 5 % et 15 % de l'incidence et des décès.

²² Cette analyse est considérée comme exploratoire dans la mesure où pour une partie des tests considérés (FIT, test fécal ADN et test sanguin), il n'existe pas de données d'efficacité spécifiques à cette population.

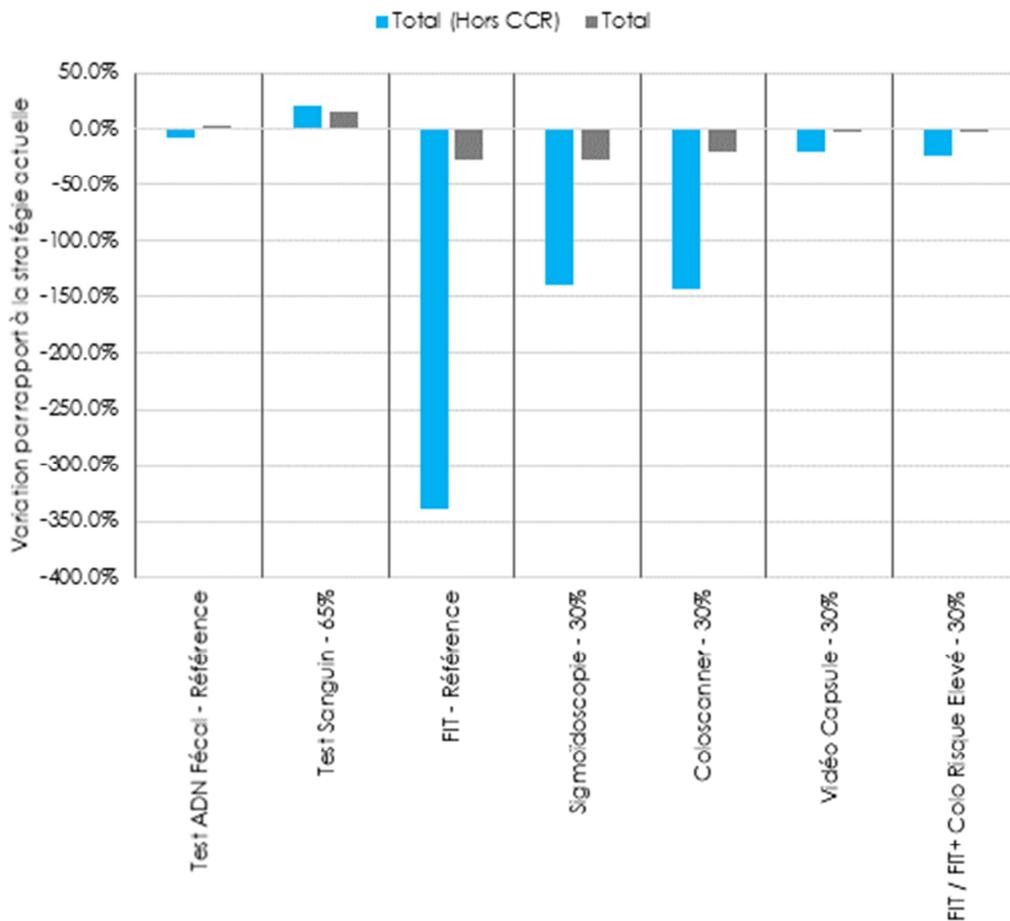
Figure 34 Synthèse population à risque élevé — Résultats épidémiologiques (Ref)



En termes de coûts :

- Seule la stratégie fondée sur le test sanguin a des coûts similaires à la stratégie fondée sur la coloscopie.
- Toutes les autres stratégies sont associées à une diminution des coûts allant jusqu'à 3,4 fois pour les coûts de dépistage avec la stratégie fondée sur le FIT (et 27 % de réduction des coûts liés au CCR).

Figure 35 Synthèse population à risque élevé — Coûts (Ref)



La figure suivante présente le plan coût-efficacité comparant ces stratégies.

Dans la situation de référence, la frontière est constituée des stratégies fondées sur le FIT tous les 2 ans au seuil actuel de 30 µgHb/g (RDCR de 2 600 €/QALY), sur la sigmoïdoscopie (RDCR de 3 100 €/QALY) et sur la coloscopie (RDCR de 150 000 €/QALY)²³.

La stratégie actuelle (coloscopie tous les 5 ans) est la stratégie la plus efficace à la fois en termes épidémiologiques et en ce qui concerne les QALYs. Toutefois, son coût important ne permet pas de la considérer comme une stratégie efficace au seuil de 30 000 €/QALY retenu dans cette analyse. Les autres stratégies comparées sont dominées et ne présentent pas de bénéfice en termes d'efficacité ou d'efficience dans cette population.

²³ La stratégie de dépistage par coloscopie est plus efficace que celle par FIT et un peu plus efficace que celle fondée sur la sigmoïdoscopie mais beaucoup plus coûteuse que ces deux stratégies. Conformément aux standards méthodologiques de la HAS (15), son RDCR est calculé versus la sigmoïdoscopie (150 000 €/QALY). Quand bien même il serait calculé versus l'absence de dépistage (ce qui ne serait pas correct méthodologiquement), il demeurerait élevé, i.e. 4 fois supérieur à celui du FIT versus l'absence de dépistage et 3,8 fois supérieur à celui de la sigmoïdoscopie (10 500 € versus respectivement 2 600 € et 2 800 €).

Figure 36 Synthèse population à risque élevé — Plan coût efficacité (Ref)

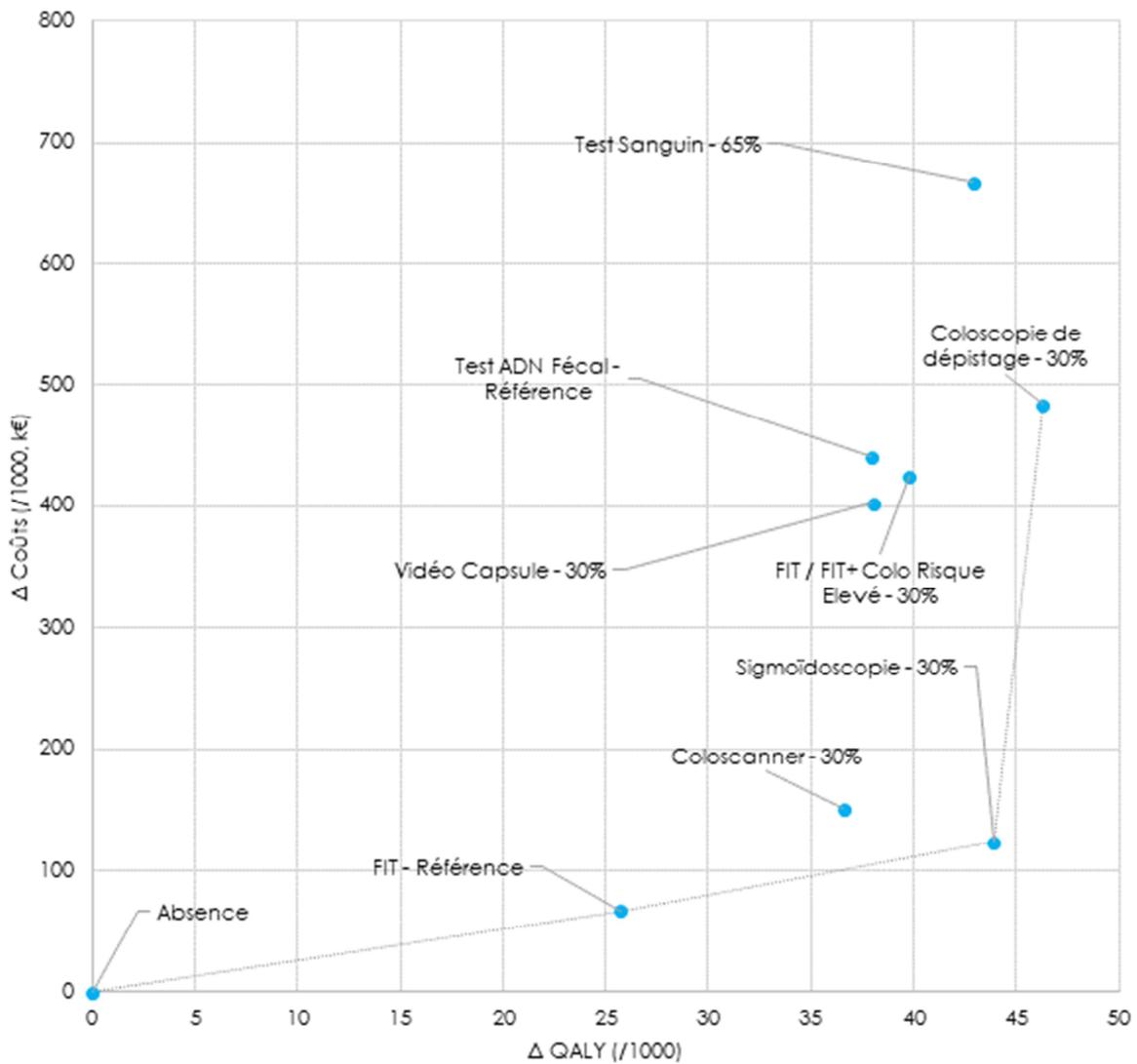


Tableau 29 RDCR Analyse de références – Population à risque élevé

Stratégies	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19.281	563.66	Ref.
FIT - Référence	19.307	630.52	2 602
Coloscanner – 30 %	19.318	714.48	Dominée
Test ADN Fécal - Référence	19.320	1 004,3	Dominée
Vidéo Capsule – 30 %	19.319	965.78	Dominée
FIT / FIT+ Colo Risque Elevé – 30 %	19.321	988.58	Dominée
Test Sanguin – 65 %	19.324	1 230,69	Dominée
Sigmoïdoscopie – 30 %	19.325	687.27	3 118
Coloscopie de dépistage – 30 %	19.327	1 047,75	150 200

8.2.2 Analyse de scénarios

8.2.2.a Seuils alternatifs pour le FIT

Ce scénario évalue les résultats de stratégies s'appuyant sur des seuils de détection différents pour le FIT. Le DO en France (qui s'adresse à la population à risque moyen) est actuellement fondé sur la concentration seuil de 30 microgrammes d'hémoglobine par gramme de selles ($\mu\text{gHb/g}$). Ce seuil est associé à une meilleure spécificité au détriment d'une plus faible sensibilité par rapport à une concentration seuil inférieure. Toutefois, dans la population à risque élevé, l'utilisation d'un seuil plus faible pourrait permettre d'augmenter la sensibilité.

La revue des études médico-économiques (cf. Annexe 2.2) avait identifié quatre études évaluant l'efficacité de stratégies fondées sur le FIT en fonction de différents seuils de détection²⁴.

Les scénarios comparés ici incluent les stratégies fondées sur :

- Le FIT seul au seuil de 30 et 10 $\mu\text{gHb/g}$;
- Le FIT après coloscopie négative, au seuil de 30, 20, 15 et 10 $\mu\text{gHb/g}$.

L'analyse inclut également les stratégies fondées sur la coloscopie tous les 5 ans et la sigmoïdoscopie tous les 5 ans qui constituaient la frontière d'efficacité dans l'analyse de référence. Les résultats des autres stratégies incluent dans l'analyse de références ne sont pas repris ici, celles-ci n'étant pas sur la frontière d'efficacité.

En ce qui concerne les résultats épidémiologiques (Figure 34) :

- Aucune stratégie fondée sur le FIT (seul ou après coloscopie négative), quel que soit le seuil, ne permet de diminuer l'incidence ou la mortalité liée au CCR, par rapport à la stratégie fondée sur la coloscopie. Seule la stratégie fondée sur le FIT tous les 2 ans au seuil de 10 $\mu\text{gHb/g}$ après une coloscopie négative fait exception et permet une réduction de 1 % des décès.

En ce qui concerne les coûts de dépistage, l'ensemble des stratégies fondées sur le FIT sont associées à des coûts inférieurs à la stratégie fondée sur la coloscopie.

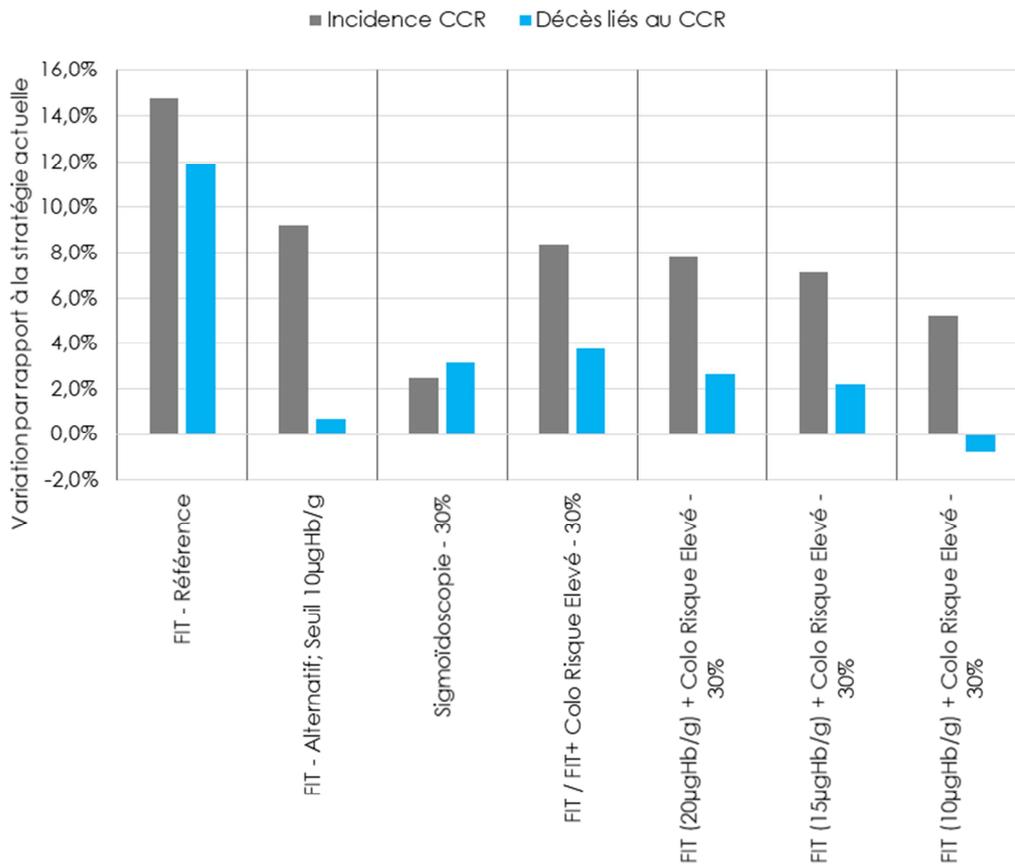
²⁴ Hassan C, Benamouzig R, Spada C, Ponchon T, Zullo A, Saurin J. C. and Costamagna G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy*. 2011; 43.

Berchi C, Bouvier V, Reaud J. M. and Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health economics*. 2004; 13.

Lejeune C, Dancourt V, Arveux P, Bonithon-Kopp C. and Faivre J. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test. *International journal of technology assessment in health care*. 2010; 26.

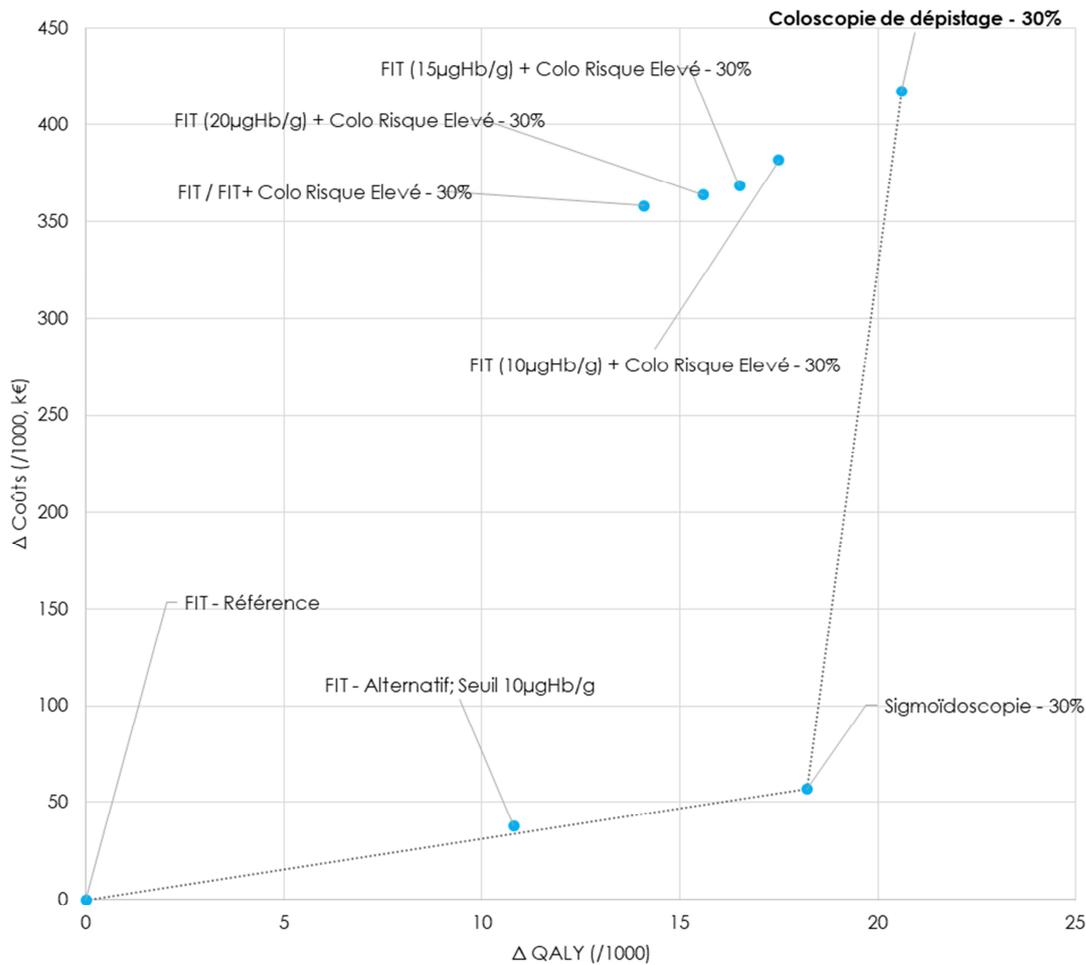
Van Rossum LG, Van Rijn AF, Verbeek AL, et al. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011; 128

Figure 37 Synthèse population à risque élevé — Résultats épidémiologiques (en fonction du seuil du FIT)



La figure suivante présente les résultats des stratégies fondées sur le FIT sans ou avec une coloscopie initiale, par rapport aux stratégies fondées sur la coloscopie et la sigmoidoscopie, pour plusieurs seuils de positivité du FIT.

Figure 38 Synthèse population à risque élevé — Plan coût efficacité (seuils du FIT)



Les résultats montrent que deux stratégies fondées sur le FIT après une coloscopie négative sont associées à une efficacité en termes de QALY qui se rapproche de celle de la sigmoïdoscopie tous les 5 ans mais qui reste inférieure à la coloscopie. Ainsi, la frontière d'efficacité est formée par :

- la stratégie fondée sur le FIT au seuil de 30 µgHb/g (efficacité très inférieure à la stratégie fondée sur la coloscopie).
- la stratégie fondée sur le FIT au seuil de 10 µgHb/g (efficacité intermédiaire avec une efficacité similaire à la sigmoïdoscopie).
- la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie avec une efficacité inférieure à la stratégie fondée sur la coloscopie, mais des coûts très inférieurs associés à un RDCR de 3 000 €/QALY.
- La stratégie fondée sur la coloscopie associée à un RDCR supérieur à 150 000 €/QALY.
- Des résultats similaires sont observés pour des taux de participations supérieurs (Annexe 1).

8.2.2.b Participations

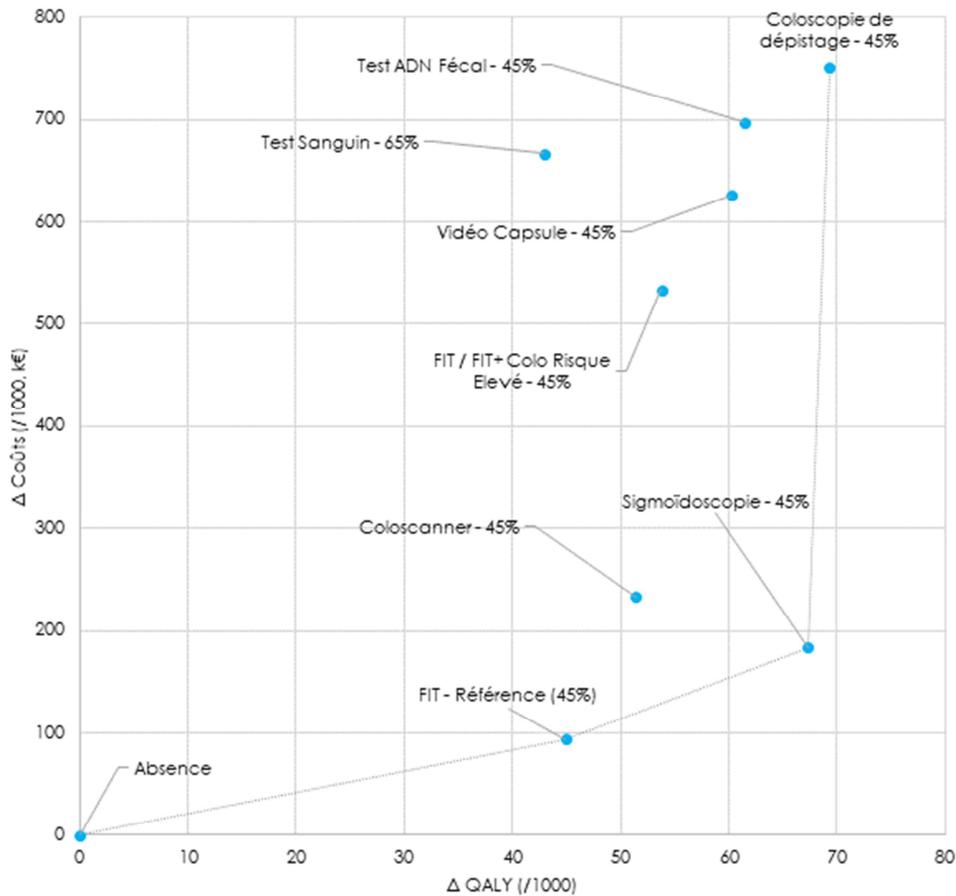
Les scénarios suivants explorent :

- L'efficacité des stratégies pour des taux de participation alternatifs de 45 % et 65 % pour l'ensemble des tests dans l'hypothèse qu'une amélioration de la participation actuelle permet d'atteindre les objectifs du Plan cancer ;
- L'efficacité de la stratégie actuelle versus les stratégies fondées sur le FIT à différents seuils (30, 20, et 10µgHb/g) dans l'hypothèse que le FIT soit associé à une meilleure acceptabilité que la coloscopie ou sigmoïdoscopie et donc une meilleure participation (45 % au lieu de 30 %).

8.2.2.b.I Taux de participation de 45 %

La figure ci-après présente les résultats sous l'hypothèse d'une participation à 45 % (quel que soit le test).

Figure 39 Synthèse population à risque élevé — Plan coût efficacité (participation à 45 %)

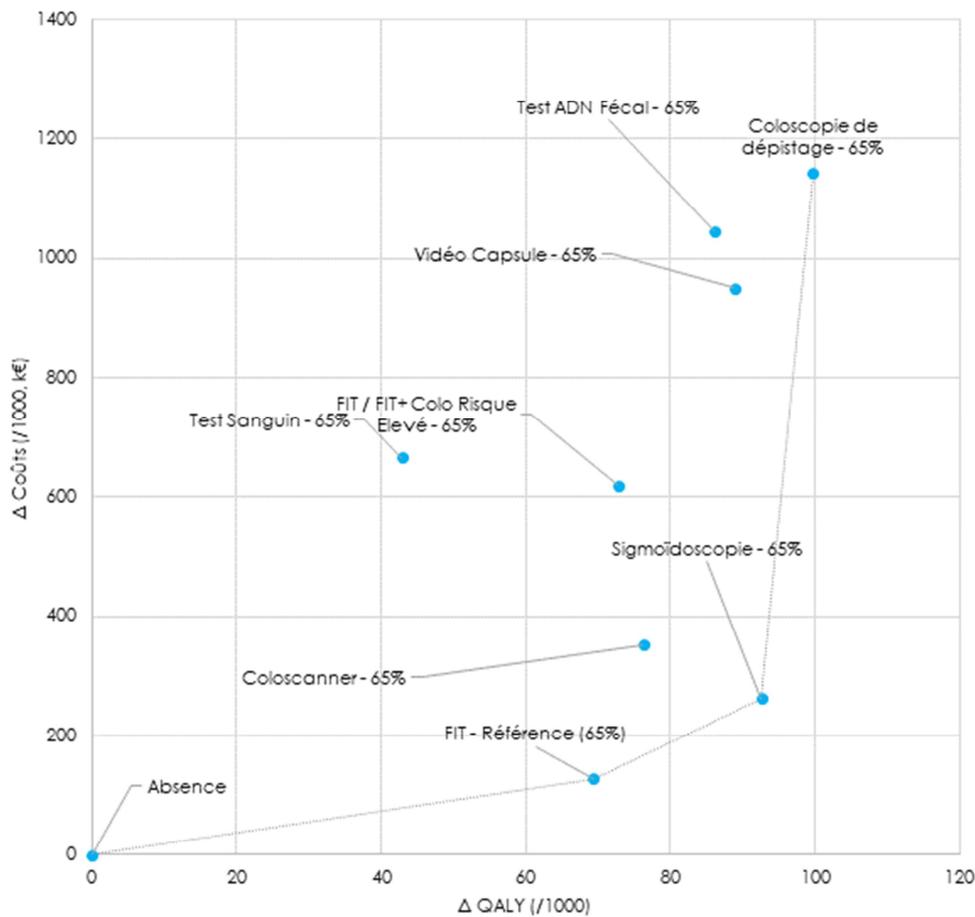


Les conclusions sont inchangées sous cette hypothèse, la stratégie fondée sur la coloscopie reste la stratégie la plus efficace avec un RDCR de 284 000 €/QALY. La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie et le FIT reste sur la frontière d'efficacité avec des RDCR inférieurs à 30 000 €/QALY.

8.2.2.b.II Taux de participation de 65 %

La figure ci-après présente les résultats sous l'hypothèse d'une participation à 65 % (quel que soit le test).

Figure 40 Synthèse population à risque élevé — Plan coût efficacité (participation à 65 %)



Les conclusions sont inchangées sous cette hypothèse, la stratégie fondée sur la coloscopie reste la stratégie la plus efficace avec un RDCR de 124 000 €/QALY. La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie et le FIT reste sur la frontière d'efficacité avec des RDCR inférieurs à 30 000 €/QALY.

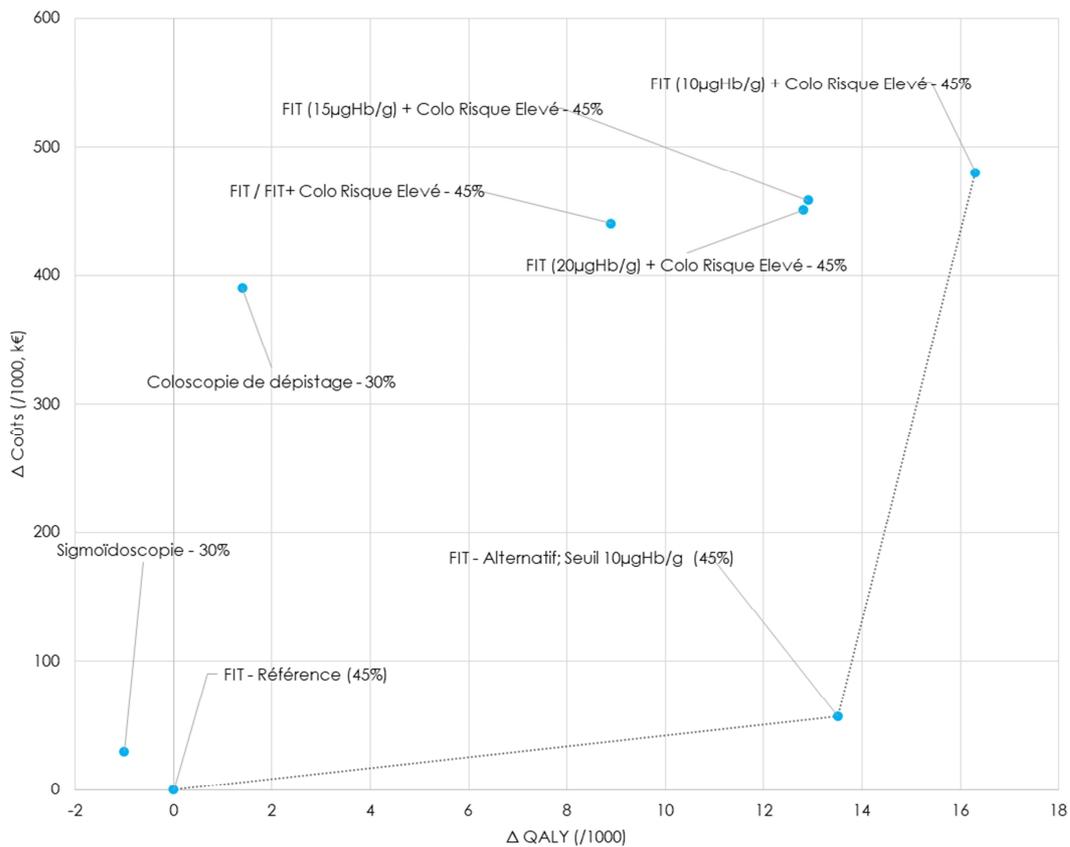
8.2.2.b.III Participation supérieure du FIT

La figure ci-dessous présente la comparaison entre la stratégie fondée sur la coloscopie tous les 5 ans avec une participation de 30 % versus des stratégies fondées sur le FIT avec une participation à 45 % de la population à risque élevé.

La figure montre que sous l'hypothèse d'une meilleure participation avec le FIT qu'avec la coloscopie d'emblée :

- L'ensemble des stratégies FIT (à l'exception de la stratégie FIT à 30 µgHb/g) ont une efficacité similaire ou supérieure à la stratégie fondée sur la coloscopie ;
- La frontière est constituée des stratégies FIT à 30 µgHb/g et 10 µgHb/g, avec un RDCR de 4 240 €/QALY, ainsi que la stratégie FIT 10 µgHb/g après coloscopie négative, avec un RDCR > 150 000 €/QALY. La stratégie fondée sur la coloscopie est dominée (moins efficace et plus coûteuse).

Figure 41 Synthèse population à risque élevé — Plan coût efficacité (Coloscopie 30 % versus FIT 45 %)



8.2.2.c Coût de la coloscopie

Ce scénario explore, à la demande du COPIL, l'impact de retenir le coût GHS (Groupe Homogène de Séjour) et non le coût de production pour la coloscopie (cf. section 6.5.1).

Par rapport à l'analyse de référence, la prise en compte du tarif GHS au lieu du coût de production pour la coloscopie permet de réduire le RDCR associé à cette stratégie de 150 000 €/QALY à 136 000 €/QALY.

8.2.2.d Coût du test sanguin

Ce scénario explore les résultats pour des alternatives de prix pour le test sanguin.

Même au tarif de 41 €, la stratégie reste dominée et n'apparaît pas sur la frontière d'efficacité.

8.2.3 Synthèse des résultats dans la population à risque élevé

Les résultats exploratoires de l'analyse de la population à risque élevé (uniquement les individus avec un risque familial) suggèrent qu'à participation similaire, la stratégie actuelle fondée sur la coloscopie de dépistage serait parmi les stratégies les plus efficaces en termes épidémiologiques et de QALY. Toutefois, son coût important conduit à un RDCR supérieur à 150 000 €/QALY.

Néanmoins, dans l'hypothèse d'une participation supérieure avec les stratégies fondées sur le FIT, par rapport aux stratégies fondées sur la coloscopie ou la sigmoïdoscopie, les stratégies FIT deviennent les stratégies les plus efficaces et efficientes dans cette population. À un taux de participation de 45 %, la stratégie fondée sur le FIT seul tous les 2 ans à un seuil de 10 µgHb/g (avec ou sans coloscopie préalable) devient la stratégie la plus efficace, et efficiente par rapport à la stratégie fondée sur la coloscopie à une participation de 30 %.

8.3 Niveau de risque de CCR

Le programme actuel est fondé sur un découpage de la population en trois niveaux de risque fondés sur les antécédents personnels et familiaux de CCR. Les résultats présentés jusqu'ici étaient fondés sur ce découpage de la population pour les risques moyens et les risques élevés (uniquement pour les antécédents familiaux). Pour rappel, les individus avec des antécédents de maladies inflammatoires de l'intestin, ou avec une polypose familiale ou un syndrome de Lynch sont exclus de la population étudiée.

Une autre approche consiste à découper la population cible du dépistage en fonction du risque individuel de CCR fondé sur une équation de risque. Le paragraphe suivant présente les résultats pour un découpage de ce type sur cinq niveaux de risques (cf. section 11.2.6). Ces niveaux de risque sont associés à des risques de néoplasies avancées de moins de 5 % (niveau 0) à plus de 14 % pour le niveau 4²⁵. Ces niveaux de risque sont fondés sur le risque d'observer une lésion avancée à la coloscopie, et sont adaptés de l'équation de risque de Kaminski et al. (2014) (63). Cette équation inclut l'âge, le sexe, la consommation tabagique, l'IMC et les antécédents familiaux de premier degré de CCR. Le niveau de risque peut donc facilement être évalué par le médecin ou le patient lui-même à partir d'un questionnaire court.

Compte tenu de l'incertitude sur la participation des individus dans les groupes plus à risque, l'ensemble des résultats est fondé sur une participation théorique de 30 %, proche de celles observées dans le cadre du DO actuel et en lien avec les hypothèses retenues dans cette analyse pour la population à risque élevé.

8.3.1 Incidence

Les figures suivantes montrent l'impact des stratégies sur la réduction de l'incidence du CCR par rapport à l'absence de dépistage par niveau de risque.

En termes d'incidence, les résultats de la modélisation montrent les différences importantes de l'incidence cumulée au cours de la vie par niveau de risque, celle-ci passant de 10 pour 1 000 chez les individus à bas risque à 180 pour 1 000 chez les individus à très haut risque.

Les résultats montrent que l'efficacité relative des stratégies sur la réduction de l'incidence (Figure 42) et de la mortalité est globalement conservée par niveau de risque :

- les stratégies fondées sur la coloscopie et sigmoïdoscopie tous les 5 ans sont les stratégies les plus efficaces, quel que soit le niveau de risque ;
- les stratégies fondées sur le FIT tous les 2 ans, le test ADN fécal et le test sanguin tous les 2 ans sont les moins efficaces, quel que soit le niveau de risque.

8.3.2 Décès liés au CCR

Les figures suivantes montrent l'impact des stratégies sur la réduction de décès liés au CCR par rapport à l'absence de dépistage par niveau de risque.

Des résultats similaires à l'impact sur l'incidence sont observés.

²⁵ Cinq coloscopies positives pour 100 réalisées au niveau 0, 14 coloscopies positives pour 100 réalisées au niveau 4.

Figure 42 Synthèse par niveau de risque – Impact sur l'incidence

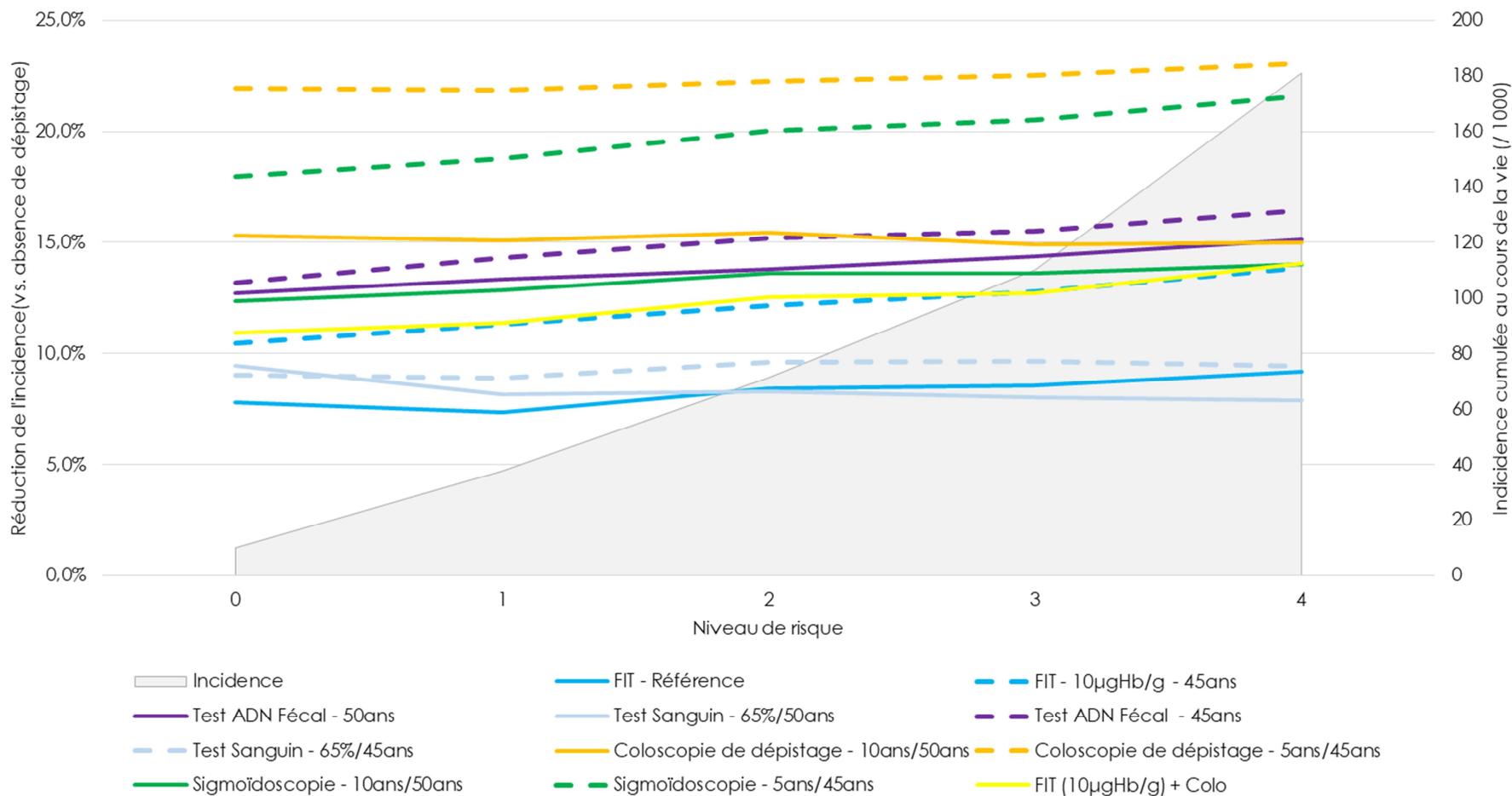
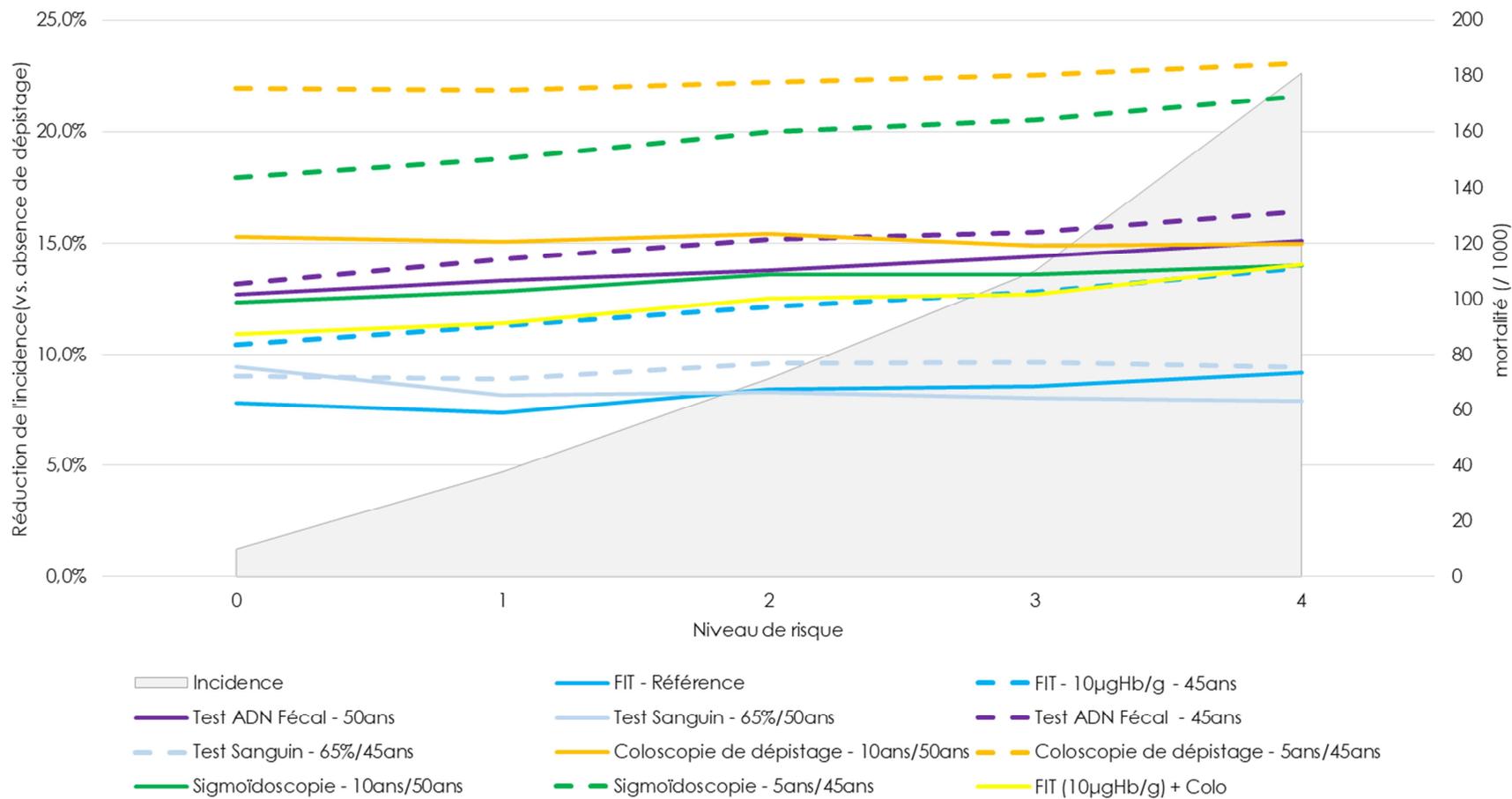


Figure 43 Synthèse par niveau de risque – Impact sur les décès



8.3.3 Efficience

Les tableaux suivants présentent les résultats de l'analyse d'efficience comparant les différentes stratégies de dépistage pour chaque niveau de risque.

Tableau 30 Analyse de l'efficience – Par niveau de risque – Niveau 0

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Coloscopie de dépistage - 10ans/50ans	19,430	304	Dominée
Test Sanguin – 65 %/50ans	19,434	560	Dominée
Absence	19,434	54	Ref.
FIT - 10µgHb/g - 45ans	19,435	164	Dominée
FIT - Référence	19,435	105	Dominée Faib.
FIT (10µgHb/g) + Colo	19,435	167	Dominée
Test ADN Fécal - 50ans	19,436	410	Dominée
Coloscopie de dépistage - 5ans/45ans	19,436	606	Dominée
Sigmoïdoscopie - 5ans/45ans	19,437	132	32 633

Tableau 31 Analyse de l'efficience – Par niveau de risque – Niveau 1

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,390	207	Ref.
FIT - Référence	19,396	260	Dominée Faib.
Coloscopie de dépistage - 10ans/50ans	19,396	452	Dominée
FIT - 10µgHb/g - 45ans	19,398	320	Dominée
Test Sanguin – 65 %/50ans	19,398	711	Dominée
FIT (10µgHb/g) + Colo	19,399	322	Dominée
Test ADN Fécal - 50ans	19,400	557	Dominée
Coloscopie de dépistage - 5ans/45ans	19,403	743	Dominée
Sigmoïdoscopie - 5ans/45ans	19,404	312	8 041

Tableau 32 Analyse de l'efficience – Par niveau de risque – Niveau 2

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,331	400	Ref.
FIT - Référence	19,345	449	3 412
Coloscopie de dépistage - 10ans/50ans	19,349	632	Dominée
Test ADN Fécal - 50ans	19,352	740	Dominée
Test Sanguin – 65 %/50ans	19,353	894	Dominée
FIT (10µgHb/g) + Colo	19,355	511	Dominée
FIT - 10µgHb/g - 45ans	19,355	509	6 274
Sigmoïdoscopie - 5ans/45ans	19,358	526	6 277
Coloscopie de dépistage - 5ans/45ans	19,363	910	69 893

Tableau 33 Analyse de l'efficience – Par niveau de risque – Niveau 3

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,258	625	Ref.
FIT - Référence	19,283	672	1 925
Coloscopie de dépistage - 10ans/50ans	19,290	845	Dominée
Test ADN Fécal - 50ans	19,293	952	Dominée
Test Sanguin – 65 %/50ans	19,294	1 110	Dominée
FIT (10µgHb/g) + Colo	19,296	734	Dominée
FIT - 10µgHb/g - 45ans	19,296	732	Dominée Faib.
Sigmoïdoscopie - 5ans/45ans	19,306	771	4 227
Coloscopie de dépistage - 5ans/45ans	19,309	1 106	145 869

Tableau 34 Analyse de l'efficience – Par niveau de risque – Niveau 4

Stratégie	QALY	Coûts (€)	RDCR (€ / QALY)
Absence	19,100	1 055	Ref.
FIT - Référence	19,147	1 095	830
Coloscopie de dépistage - 10ans/50ans	19,151	1 241	Dominée
Test ADN Fécal - 50ans	19,159	1 347	Dominée
Test Sanguin – 65 %/50ans	19,160	1 515	Dominée
FIT (10µgHb/g) + Colo	19,169	1 146	Dominée
FIT - 10µgHb/g - 45ans	19,169	1 145	2 273
Sigmoïdoscopie - 5ans/45ans	19,184	1 211	4 610
Coloscopie de dépistage - 5ans/45ans	19,189	1 468	45 907

Les résultats montrent que les stratégies présentes sur la frontière d'efficience varient avec le niveau de risque :

- Pour la population à risque très faible (niveau 0), soit environ 41 % de la population, aucune stratégie n'est associée à un RDCR inférieur à 30 000 €/QALY par rapport à l'absence de dépistage. La stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie est la seule à être sur la frontière avec un RDCR de 32 000 €/QALY. La stratégie actuelle est faiblement dominée.
- Pour les risques faibles (niveau 1), soit environ 17 % de la population, la frontière est également constituée, uniquement, de la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie avec un RDCR de 8 000 €/QALY et la stratégie FIT est faiblement dominée.
- Pour les niveaux de risque élevé et très élevé (niveau 2 à 4), soit environ 42 % de la population, la frontière est constituée par les stratégies FIT (30 µgHb/g et 10 µgHb/g) et la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie avec des RDCR inférieurs à 10 000 €/QALY, et la stratégie fondée sur la coloscopie avec des RDCR supérieurs à 30 000 €/QALY.
- La coloscopie (à intervalle de 10 ans ou 5 ans) n'est jamais associée à des RDCR inférieurs à 30 000 €/QALY bien qu'elle soit à intervalle de 5 ans toujours la stratégie la plus efficace.

8.4 Scénario de dépistage

La section suivante présente les résultats comparant plusieurs scénarios de dépistage combinant plusieurs modalités selon les facteurs de risques :

- Classement de la population en risque moyen / élevé (risque très élevé exclu) :
 - sigmoïdoscopie tous les 10 ans pour le risque moyen à partir de 50 ans et tous les 5 ans pour le risque élevé à partir de 45 ans dénommée ci-après « Sigmoïdoscopie » ;
 - FIT tous les 2 ans à partir de 50 ans au seuil de 30 µgHb/g pour le risque moyen et 10 µgHb/g pour le risque élevé dénommée ci-après « Stratégie FIT » ;
 - FIT tous les 2 ans au seuil de 30 µgHb/g à partir de 50 ans pour le risque moyen et 10 µgHb/g à partir de 45 ans pour le risque élevé après une coloscopie négative dénommée ci-après « RM : FIT – RE : FITColo ».

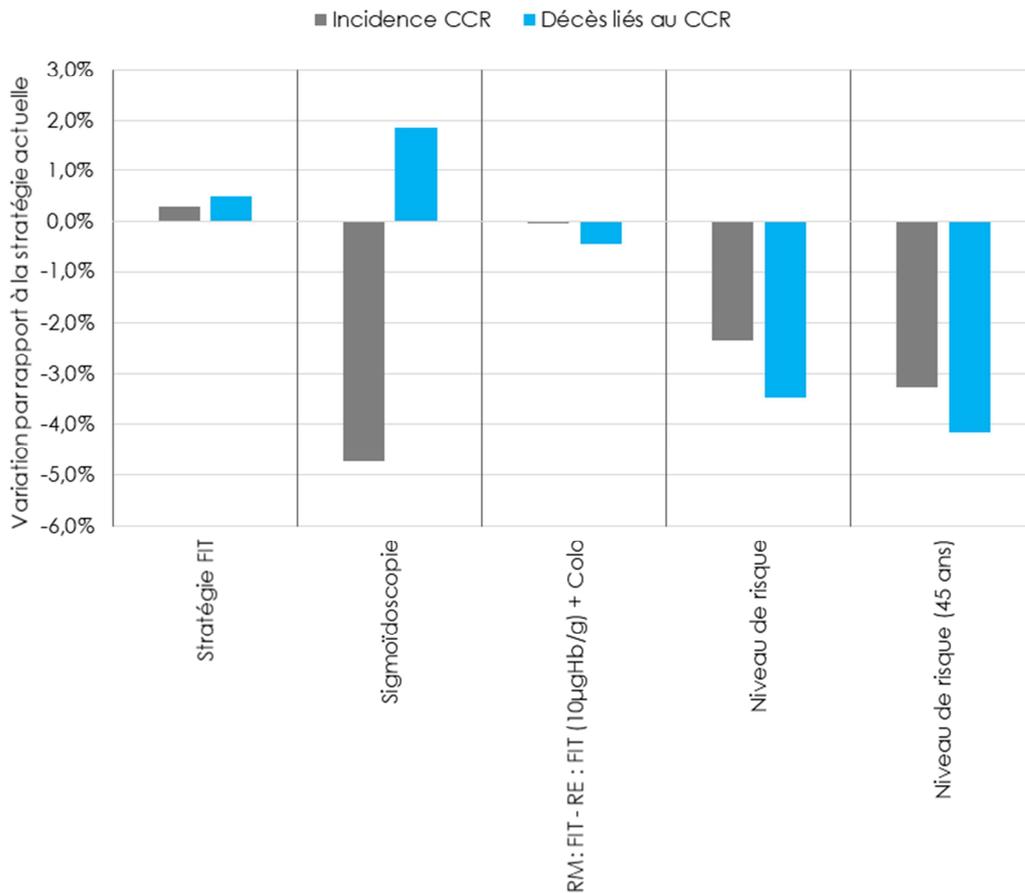
- Classement de la population selon le niveau de risque en 5 classes :
 - FIT tous les 2 ans à partir de 50 ans au seuil de 30 µgHb/g pour les niveaux de risque 0, 1 et 2 et 10 µgHb/g pour les niveaux de risque 3 et 4 dénommée ci-après « Niveau de risque » ;
 - FIT tous les 2 ans à partir de 45 ans au seuil de 30 µgHb/g pour les niveaux de risque 0, 1 et 2 et 10 µgHb/g pour les niveaux de risque 3 et 4 dénommée ci-après « Niveau de risque (45 ans) ».

Ces scénarios sont comparés à la stratégie actuelle fondée sur le FIT à 30µgHb/g tous les 2 ans à partir de 50 ans pour la population à risque moyen et la coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans pour la population à risque élevée. Un niveau de participation de 30 % a été retenu.

8.4.1 Résultats épidémiologiques

La figure suivante présente les résultats épidémiologiques pour l'incidence et les décès liés au CCR pour l'analyse de référence.

Figure 44 Comparaison des scénarios de dépistage - Résultats épidémiologiques (analyse de référence)



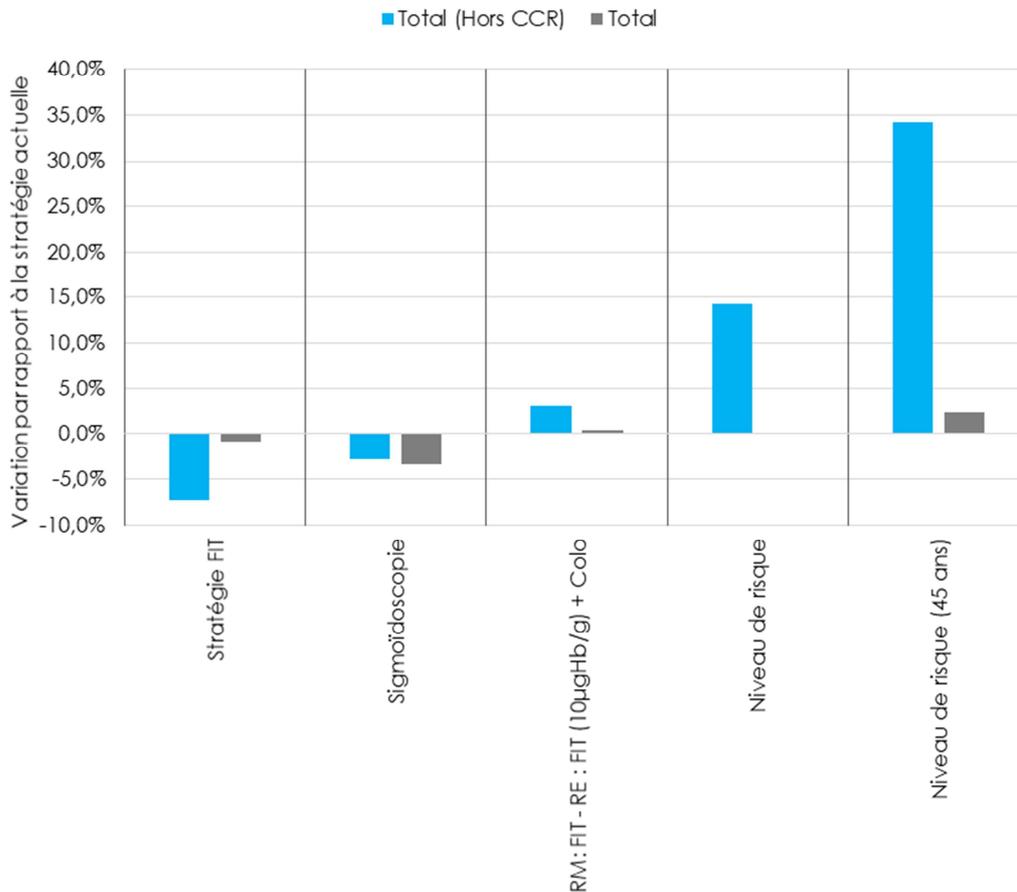
Stratégies fondées sur le classement de la population en risque moyen / élevé (risque très élevé exclu) : Stratégie FIT (= FIT tous les deux ans pour l'ensemble de la population avec seuil différentes pour les risques moyens (RM) et risques élevé (RE)) ; Sigmoidoscopie = Sigmoidoscopie tous les 10 ans (RM) et 5 ans (RE) ; RM : FIT ; RE FIT + Colo (= FIT tous les 2 ans (RE) et FIT tous les deux ans après coloscopie négative (RE)) ; Stratégies fondées sur le classement de la population selon le niveau de risque en 5 classes : Niveau de risque (= FIT seuil variable en fonction du niveau de risque tous les deux à partir de 50 ans ou 45 ans).

Les résultats montrent que les scénarios considérés permettraient d'obtenir une réduction de l'incidence et de la mortalité par rapport au scénario actuel de l'ordre de 2 à 3 %.

8.4.2 Coûts

En ce qui concerne les coûts de dépistage (Figure 45), les scénarios considérés seraient tous plus ou moins coûteux que le scénario actuel, mais avec un impact modéré sur les coûts totaux liés au CCR quelle que soit la stratégie.

Figure 45 Comparaison des scénarios de dépistage – Coûts de dépistage uniquement (coûts de prise en charge du CCR exclus) (analyse de référence)



8.4.3 Efficience

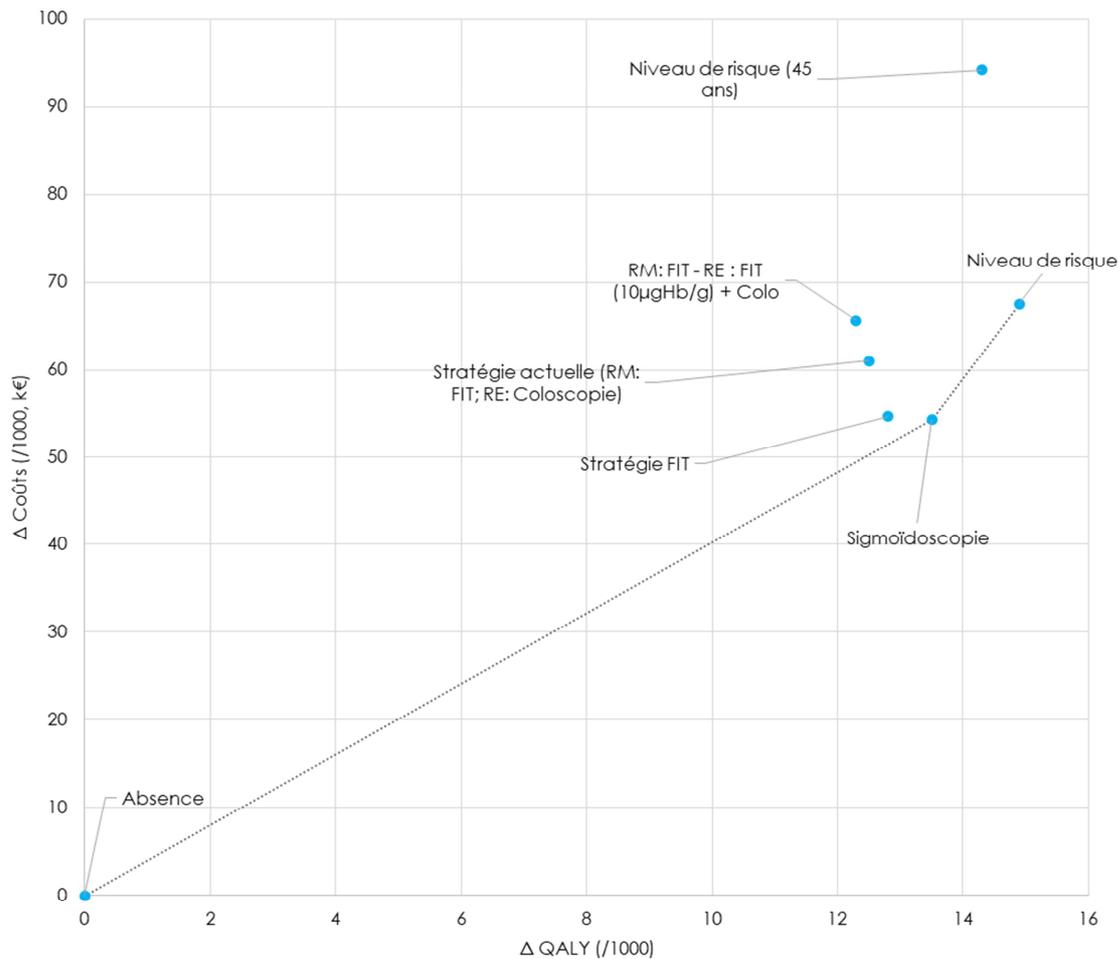
La figure suivante présente le plan coût-efficacité comparant l'ensemble des scénarios inclus dans cette analyse.

Dans cette analyse, le scénario actuel serait dominé. Ce scénario aurait une efficacité similaire à d'autres scénarios fondés sur la distinction risque élevé / risque moyen :

- un scénario fondé sur la sigmoïdoscopie pour tous à partir de 45 ans tous les 5 ans (risque élevé) et à partir de 50 ans tous les 10 ans (risque moyen) (RDCR 4 000 €/QALY) ;
- un scénario fondé sur le FIT tous les 2 ans à partir de 50 ans à 30 µgHb/g pour les risques moyens et 10 µgHb/g pour les risques élevés (avec ou sans coloscopie), dominé également.

Le scénario le plus efficace serait le scénario fondé sur l'utilisation d'un FIT à seuil variable en fonction du niveau de risque individuel. Ce scénario aurait un RDCR de 9 500 € / QALY.

Figure 46 Comparaison des scénarios de dépistage — Plan coût-efficacité (analyse de référence)



Sigmoidoscopie = Sigmoidoscopie tous les 10 ans pour le risque moyen à partir de 50 ans et tous les 5 ans pour le risque élevé à partir de 45 ans ; *Stratégie FIT* = FIT tous les 2 ans à partir de 50 ans au seuil de 30 µgHb/g pour le risque moyen et 10 µgHb/g pour le risque élevé ; *RM : FIT – RE : FIT (10 µgHb/g) Colo* = FIT tous les 2 ans au seuil de 30 µgHb/g à partir de 50 ans pour le risque moyen et 10 µgHb/g à partir de 45 ans pour le risque élevé après une coloscopie négative ; *Niveau de risque* = FIT tous les 2 ans à partir de 50 ans au seuil de 30 µgHb/g pour les niveaux de risque 0, 1 et 2 et 10 µgHb/g pour les niveaux de risque 3 et 4 ; *Niveau de risque (45 ans)* = FIT tous les 2 ans à partir de 45 ans au seuil de 30 µgHb/g pour les niveaux de risque 0, 1 et 2 et 10 µgHb/g pour les niveaux de risque 3 et 4

RM : Risque moyen ; RE = Risque élevé

8.4.4 Synthèse

En conclusion, ces analyses exploratoires suggèrent que dans la population à risque élevé, bien que la stratégie actuelle fondée sur coloscopie représente l'alternative la plus efficace, l'utilisation du FIT tous les 2 ans à un seuil inférieur au seuil utilisé pour les personnes présentant un risque moyen de CCR pourrait représenter une alternative efficace, en particulier lorsque le FIT est associé à une participation plus importante qu'avec la coloscopie. Le recours à une stratégie fondée sur le FIT dans cette population permettrait de proposer une stratégie de DO unifiée pour l'ensemble de la population, avec un risque moyen ou un risque familial, fondée sur le FIT avec une modulation du seuil en fonction du profil de risque.

9. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer en termes de performance diagnostique, d'efficacité (impact sur la morbi-mortalité, l'incidence et la qualité de vie), d'efficience (rapport coût-efficacité et coût-utilité) et d'impact sur les inégalités de recours au dépistage, les stratégies possibles de dépistage du CCR (stratégie uni ou multimodale) en fonction du risque relatif de CCR.

L'analyse porte sur les individus avec un risque moyen de CCR, cible actuelle du DO, et sur les individus à risque élevé, avec des facteurs de risque familiaux, pris en charge hors DO. Les résultats ne s'appliquent pas aux individus à risque élevé du fait d'une MICI et aux individus à risque très élevé. En effet, ces derniers ont été exclus du champ de l'analyse, car ils représentent des situations cliniques particulières en termes d'histoire naturelle et de prise en charge. Ces situations font l'objet de recommandations spécifiques.

Les principaux résultats pour les personnes à risque moyen sont les suivants :

Les résultats de l'analyse de scénario ont montré que la stratégie actuelle de DO, fondée sur le FIT au seuil de 30 µgHb/g tous les 2 ans, est une stratégie efficiente, au taux de participation actuel de 30 %²⁶, par rapport à l'absence de dépistage. C'est également la stratégie la plus efficiente par rapport à l'ensemble des alternatives comparées avec un RDCR de 4 000 €/QALY. En effet, cette stratégie est associée, au taux de participation actuel, à la plus grande efficacité (à l'exception du test sanguin) et aux coûts les plus faibles par rapport aux alternatives qui incluaient les tests biologiques tous les 2 ans (gFOBT, recherche d'ADN dans les selles et test sanguin) et les tests visuels tous les 10 ans (coloscopie, sigmoïdoscopie, vidéocapsule et coloscanner). Aux taux de participation cibles du DO (45 % et 65 %), la stratégie fondée sur le FIT reste parmi les stratégies les plus efficaces. Ces résultats sont cohérents avec l'ensemble des études publiées précédemment, que ce soit dans le contexte français (64-66) ou international (21, 67-73). Ces résultats sont observés pour l'ensemble des analyses de scénarios et leur robustesse a été confirmée dans l'analyse de sensibilité. Areira et al. (2018)²⁷ concluait dans une étude coût-utilité, réalisée dans la population portugaise, que le FIT constituait le choix sociétal le plus approprié pour le dépistage, permettant aussi une exploitation plus rationnelle de la capacité endoscopique qui peut être limitée. Dans cette étude, le FIT était l'option la plus efficiente, avec un RDCR de 6 383 €/QALY (versus 103 633 €/QALY, pour la coloscopie tous les 10 ans)

D'autre part, l'analyse montre qu'il n'existe pas de gains d'efficience à avancer l'âge de fin du dépistage à 80 ans malgré les gains épidémiologiques du fait de l'âge avancé de la population (les décès « autres causes » annulant la baisse des décès par CCR). Néanmoins, il existerait des gains d'efficience d'avancer l'âge de début pour les hommes, à 45 ans, et de reculer l'âge de début pour les femmes, à 55 ou 60 ans, du fait des différences d'incidence de CCR entre les hommes et les femmes.

À des taux de participation de 45 % et plus, les alternatives fondées sur les tests visuels, plus sensibles, permettent d'obtenir de meilleurs résultats de santé. En particulier, la stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie tous les 10 ans qui apparaît comme une alternative plus efficace et aussi efficiente que le FIT dans le cadre du DO, avec un RDCR autour de 5 000 €/QALY. Des résultats similaires ont également été obtenus dans des études publiées (66, 74). De plus, l'efficacité de cette stratégie a été confirmée dans plusieurs essais cliniques (75-78) et est proposée au Royaume-Uni comme stratégie de dépistage. Toutefois, le passage à une stratégie fondée sur la sigmoïdoscopie nécessiterait de nombreuses conditions préalables. Celles-ci incluent l'augmentation du taux de participation à 45 % et le développement de l'offre de sigmoïdoscopie en France.

²⁶ Taux de participation rapporté à l'ensemble de la population éligible à participer au dépistage. Ce taux correspond au taux de 34 % après exclusion des individus avec une contre-indication au DO.

²⁷ Cost-utility analysis of colonoscopy or faecal immunochemical test for population-based organised colorectal cancer screening. M. Areia et al. 2018 United European Gastroenterology Journal 0(0) 1–9.

Ainsi, ces résultats suggèrent que, dans la population à risque moyen, l'enjeu de l'évolution du DO est principalement l'augmentation de la participation, et non le passage à un autre test de dépistage ou une modification des bornes d'âge du DO. En effet, en ce qui concerne l'efficacité, l'augmentation de la participation au FIT, dans le cadre des modalités de remises du test actuelles, est associée à un RDCR de 5 600 €/QALY, ce qui représente une stratégie beaucoup plus efficace que le passage à une des stratégies alternatives, auquel la stratégie FIT a été comparée. Par ailleurs, les analyses ont montré qu'en termes d'impact populationnel, l'augmentation de la participation au FIT, à des taux de 45 % et 65 %, permettrait de réduire l'incidence et les décès de 5 à 8 % et 14 à 20 %, respectivement. À noter que cette réduction est proportionnelle à la participation. Ces résultats remettent en cause l'existence d'un seuil de participation permettant au DO d'être efficace, celui-ci étant d'ores et déjà efficace au niveau de participation actuelle avec un RDCR inférieur à 10 000 €/QALY.

L'augmentation de cette participation pourrait se traduire par une évolution des modalités de remises du test FIT. Les résultats comparant l'efficacité et l'efficacité des stratégies de remises du kit suggèrent que la modalité d'envoi du test initialement, à l'invitation, à l'ensemble des participants constitue l'une des alternatives les plus efficaces²⁸, à condition d'observer une augmentation de la participation. À noter que cette dernière constitue la modalité de remise de plusieurs pays européens (Pays-Bas, Danemark, Espagne, Royaume-Uni) observant des taux de participation proche de 60 %. Cette modalité de remise pourrait donc être expérimentée et constituer une des évolutions du DO actuel. De même, la remise du test par le pharmacien peut représenter une alternative efficace si la rémunération ne dépasse pas environ 10 € par remise. À noter qu'idéalement, cette augmentation de la participation moyenne à chaque cycle ne devrait pas se faire uniquement via l'augmentation de la participation des non ou peu participants. Elle devrait se faire également par l'augmentation de la re-participation pour maximiser l'efficacité de la stratégie FIT. En effet, l'analyse de sensibilité déterministe montre que pour les taux de re-participation plus élevés (c.a.d. toujours les mêmes qui participent), l'efficacité de la stratégie FIT versus l'absence de dépistage augmente. Ceci peut s'expliquer par le fait que la sensibilité de la stratégie FIT augmente avec la répétition des tests.

Pour finir, les résultats montrent que les alternatives telles que le test sanguin et le test fécal n'ont pas de place actuellement dans le DO, du fait de leur faible spécificité et de leurs coûts importants, malgré leur bonne sensibilité. Il est important de rappeler que pour ces tests, leur performance diagnostique pour le dépistage est fondée sur un nombre limité d'essais cliniques. De même, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de place pour les tests visuels (coloscopie, vidéocapsule et coloscanner) à un rythme décennal. Malgré leur bonne performance diagnostique, ceux-ci sont associés à des résultats inférieurs au FIT, au niveau de participation actuelle. À des taux de participation supérieurs, seule la sigmoïdoscopie apparaît comme une stratégie efficace. En effet, la vidéocapsule et le coloscanner sont associés à des résultats inférieurs à la sigmoïdoscopie pour des coûts plus importants et à un rythme décennal, la sigmoïdoscopie est associée à une efficacité similaire à la coloscopie pour une fraction de son coût. L'intérêt de la sigmoïdoscopie pourrait être exploré dans le cadre d'expérimentation dans le contexte français.

Les principaux résultats pour les personnes à risque élevé sont les suivants :

Pour les risques élevés, qui représente environ 15 % de la population éligible au DO, l'analyse exploratoire réalisée suggère que la stratégie actuelle fondée sur la coloscopie tous les 5 ans est la stratégie la plus efficace. Les autres stratégies évaluées, dont le FIT (avec ou sans coloscopie initiale), le test sanguin, le test ADN fécal, la sigmoïdoscopie, le coloscanner ou la vidéocapsule sont associées à des résultats épidémiologiques et une efficacité inférieure. Toutefois, en termes d'efficacité, le coût élevé de la coloscopie conduit à avoir un RDCR très élevé, supérieur à 150 000 €/QALY.

²⁸ Avec l'élargissement des acteurs de la remise si la rémunération n'excède pas 6 € pour les pharmaciens.

Le choix de retenir la stratégie la plus efficace malgré son coût peut se justifier et dépendra de la propension à payer pour cette population, de l'impact budgétaire associé et de la capacité réelle à prendre en charge par coloscopie l'ensemble de cette population.

En ce qui concerne l'efficacité, les résultats montrent que le scénario de dépistage actuel incluant le DO, fondé sur la combinaison FIT tous les deux ans pour les risques moyens et coloscopie tous les cinq ans pour les risques élevés, est globalement associé à un RDCR inférieur à 30 000 €/QALY, par rapport à l'absence de dépistage²⁹. Ces résultats sont similaires à d'autres résultats publiés ailleurs. En Australie (79), le dépistage par la coloscopie tous les 5 ans est également une stratégie efficace avec des RDCR inférieur à AU\$50,000. En Chine (80), le FIT tous les deux ans était également une stratégie efficace avec un RDCR de 4 087 \$/QALY pour l'ensemble des individus de 50 à 75 ans.

Toutefois, l'analyse de l'efficacité des stratégies fondées sur le FIT tous les deux ans, à différents seuils dans la population à risque élevé, montre qu'une stratégie fondée sur le FIT à un seuil de 10 µgHb/g aurait une efficacité supérieure à la coloscopie « seule » pour un coût nettement inférieur. Ce résultat est obtenu sous l'hypothèse que la participation avec le FIT serait supérieure à celle avec la coloscopie. Ceci permet d'obtenir des RDCR inférieur à 30 000 €/QALY pour ces stratégies dans la population à risque élevé. À noter que la stratégie fondée sur le FIT après coloscopie négative présente une efficacité supérieure au FIT seul mais à un coût important conduisant à un RDCR supérieur à 150 000 €/QALY.

Ces résultats se retrouvent dans l'analyse des scénarios de dépistage qui compare des groupes de stratégies pour l'ensemble de la population. En effet, un scénario fondé sur une stratégie FIT (30 µgHb/g) tous les 2 ans pour le risque moyen et une stratégie coloscopie puis FIT (10 µgHb/g) tous les deux ans pour le risque élevé apparaît comme une alternative plus efficace que le scénario actuel, avec un RDCR autour de 10 000 €/QALY.

Ces résultats suggèrent que pour la population à risque élevé une alternative possible à la stratégie actuelle serait un suivi par FIT au seuil de 10µgHb/g tous les 2 ans après ou non une coloscopie négative. Une étude clinique est en cours pour évaluer la stratégie combinée, qui, en fonction des résultats, pourrait être proposée comme stratégie de référence pour cette population. Le FIT pourrait également être proposé par les gastroentérologues aux patients à haut risque refusant la coloscopie afin d'augmenter la participation actuelle au dépistage et suivi du CCR. À noter que le FIT en alternative à la coloscopie chez les individus qui refuseraient la coloscopie, devrait être fondé sur un seuil inférieur au seuil actuel pour avoir une efficacité suffisante.

Les principaux résultats par niveau de risque sont les suivants :

Cette étude a également évalué l'opportunité de proposer une stratégie de DO fondée sur l'évaluation individuelle du risque, au lieu de la dichotomie entre risque moyen et élevé. En pratique, cette évaluation du risque individuelle serait fondée sur une équation de risque telle que celle proposée dans cette analyse (Kaminiski et al. 2014) (63). Ces niveaux de risque sont associés à des risques de néoplasies avancées de moins de 5 % (niveau 0) à plus de 14 % pour le niveau 4. Ces niveaux de risque sont fondés sur le risque d'observer une lésion avancée à la coloscopie et inclut l'âge, le sexe, la consommation tabagique, l'IMC et les antécédents familiaux de premier degré de CCR. L'équation de Kaminski et al., validée sur une population européenne, nécessiterait toutefois d'être validée en France pour être mise en œuvre.

Cette analyse par niveau de risque montre l'hétérogénéité du risque de CCR, même chez les individus à risque moyen. Pour l'ensemble de la population analysée, les risques cumulés d'apparition d'un CCR au cours de la vie, pour des individus de 40 ans, passent de 10 pour 1 000 chez les individus à bas risque à 180 pour 1 000 chez les individus à très haut risque, avec des résultats similaires en termes de décès.

Pour des stratégies différenciées par niveau de risque, la sigmoïdoscopie tous les 5 ans à partir de 45ans, le FIT (30 µgHb/g à partir de 50 ans ou 10 µgHb/g à partir de 45 ans), et la stratégie fondée sur la coloscopie sont les seules stratégies efficaces.

²⁹ Le coût élevé de la stratégie coloscopie pour les hauts risques pèse peu par rapport à l'ensemble des coûts de prise en charge pour la population éligible au DO.

Toutefois, la stratégie fondée sur le FIT, au seuil de 30 µgHb/g tous les 2 ans à partir de 50 ans, pour les niveaux 2, 3 et 4 est, malgré son efficacité, la moins efficace. À l'inverse, la stratégie fondée sur la coloscopie tous les 5 ans est la stratégie la plus efficace mais avec un RDCR supérieur à 70 000 €/QALY. À noter que pour le niveau 0, aucune stratégie de dépistage n'est associée à un RDCR inférieur au seuil de 30 000 €/QALY retenu dans cette analyse.

Ces résultats suggèrent, donc, qu'une stratégie fondée sur le FIT avec une variation du seuil en fonction du niveau de risque pourrait constituer une stratégie efficace et efficiente à proposer à l'ensemble de la population. En effet, dans l'analyse en scénario, celui fondé sur le FIT à partir de 50 ans à l'ensemble de la population avec un seuil à 30 µgHb/g pour les risques 0,1 et 2 et à 10 µgHb/g pour les risques 3 et 4, constitue un scénario plus efficace que les scénarios fondés sur la séparation entre le risque moyen et élevé. Ce scénario est associé à un RDCR de 9 500 €/QALY.

Les principaux résultats par quintile de défavorisation sont les suivants :

L'analyse de l'efficacité des stratégies de dépistage en fonction du quintile de défavorisation (critère permettant d'approcher les inégalités socio-économique de santé), montre que les stratégies plus sensibles sont plus efficaces dans la population du 5^e quintile, par rapport aux autres quintiles. Ainsi, dans cette population la coloscopie est associée à un RDCR inférieur à 30 000 €/QALY versus supérieur à 150 000 €/QALY dans la population des quintiles 1 à 4. Dans cette population défavorisée, le risque supérieur de décès de CCR³⁰ et la faible participation (11, 30) contribuent à favoriser des stratégies plus sensibles. Ce résultat permet d'envisager de proposer des stratégies alternatives en fonction du niveau de risque socioéconomique permettant de lutter contre les inégalités sociales de santé.

L'ensemble de ces résultats ont été obtenus à l'aide d'un modèle de simulation dont la structure et les principales hypothèses pour l'histoire naturelle de la maladie sont fondées sur celles du modèle MISCAN, plusieurs fois publié dans le cadre de l'évaluation de stratégie de dépistage (17-22, 28). Ceci permet de garantir la comparabilité et la robustesse des résultats. Par ailleurs, le modèle a été calibré sur les données épidémiologiques françaises, et montre une bonne prédiction des résultats des campagnes de DO passées en France, ce qui renforce la confiance dans sa validité pour le contexte français.

Les principales limites sont essentiellement liées à l'incertitude autour des paramètres de performances des tests comparés, bien que les analyses de sensibilité réalisées, prenant en compte cette incertitude, présentent des résultats concordants avec l'analyse de référence.

Par ailleurs, le modèle n'inclut pas les adénomes festonnés dans l'histoire naturelle de la maladie, du fait du manque de données à la fois sur l'histoire naturelle, l'épidémiologie et la performance des tests pour ces lésions. L'impact de cette limite est difficile à évaluer en l'absence de données, des études additionnelles seraient nécessaires. La participation des adénomes festonnés dans les cancers d'intervalle (24, 81-83) et les difficultés de détections avec les examens « visuels » (dont la coloscopie) (84, 85) peuvent laisser supposer que leurs inclusions dans le modèle diminueraient l'efficacité des stratégies fondées sur la coloscopie. De même, plusieurs études suggèrent que le FIT aurait des performances inférieures pour ces lésions (86, 87). Seul le test fécal ADN pourrait être inchangé, toutefois peu de données sont disponibles pour le moment pour ce test. De fait, les conclusions du modèle pourraient être inchangées.

En conclusion, cette étude médico-économique montre que, pour la population à risque moyen, le scénario actuel est efficient par rapport à l'absence de dépistage et que les efforts devraient principalement porter sur l'amélioration du taux de participation. Cette amélioration pourrait passer par l'expérimentation de la stratégie d'envoi direct à l'invitation. Cette piste a été confirmée pour la situation française dans une communication récente à partir d'une étude fondée sur le modèle MISCAN-Colon³¹.

³⁰ Données FRANCIM.

³¹ C Osoro (Erasmus MC) Comparative (cost-)effectiveness of mailed-out FIT in invitation letter only in France. World Endoscopy Organisation Colorectal Cancer (CRC) Screening Committee Meeting. Vienne 2018.

Cette stratégie pourrait permettre d'atteindre autour de 60 % de participation. En termes d'évolution du programme à court terme, le passage de la coloscopie à une stratégie fondée sur le FIT à un seuil plus faible (ex. 10 µgHb/g) que le FIT actuel, après ou non une coloscopie négative, pour les personnes à haut risque pourrait être envisagé en fonction des résultats des essais en cours et du « frein » que constitue la réalisation de la coloscopie sur la participation. De même, l'abaissement du seuil du FIT dans les populations défavorisées pourrait être envisagée pour réduire les inégalités sociales de santé.

À moyen terme, le scénario actuel pourrait être remplacé par une stratégie fondée sur le FIT pour tous, envoyé directement à domicile, avec un questionnaire de niveau de risque, permettant de faire varier le seuil de positivité du FIT. Cette stratégie nécessiterait de valider une équation de risque pour la France. Elle permettrait de proposer une stratégie de DO unique à l'ensemble de la population (à l'exception des risques liés au MICI et très élevé qui fait déjà l'objet d'un suivi spécifique). Celle-ci pourrait avoir une efficacité et une efficacité supérieures au scénario actuel, avec une participation de 45 %, sous réserve que l'efficacité de l'envoi direct à domicile soit confirmée pour le risque moyen.

10. Bibliographie

1. Leone N, Voirin N, Roche L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2015.
2. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26: 461-68.
3. Institut National de la Santé et de le Recherche Médicale. *Cancers : pronostics à long terme.* Paris: INSERM, 2006.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides.* Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2016.
5. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult®): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1541-9.
6. Service évaluation économique et santé publique. *Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France Saint-Denis (France): HAS, 2008.*
7. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer.* 2005; 115: 493-6.
8. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colorectal. Adénocarcinome.* Saint-Denis (Fra): Haute Autorité de Santé (HAS), 2012.
9. 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; 126: 1674-80.
10. Santé Publique France. *Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2016-2017.* 2018.
11. Pornet C, Dejardin O, Morlais F, et al. Socioeconomic determinants for compliance to colorectal cancer screening. A multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2010; 64: 318-24.
12. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977; 296: 716-21.
13. Kind P, Lafata JE, Matuszewski K, et al. The use of QALYs in clinical and patient decision-making: issues and prospects. *Value Health.* 2009; 12 Suppl 1: S27-30.
14. Torrance GW. Toward a utility theory foundation for health status index models. *Health Serv Res.* 1976; 11: 349-69.
15. Haute Autorité de santé. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS.* Saint-Denis (fra), 2011.
16. NICE. *Updated guide to the methods of technology appraisal.* 2008.
17. Loeve F, Boer R, van Oortmarssen GJ, et al. The MISCAN-COLON simulation model for the evaluation of colorectal cancer screening. *Comput Biomed Res.* 1999; 32: 13-33.
18. van Ballegooijen M, Habbema JDF, Boer R, et al. 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 (MD), 2003.
19. Cenin DR, St John DJ, Ledger MJ, et al. Optimising the expansion of the National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust.* 2014; 201: 456-61.
20. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al. At what costs will screening with CT colonography be competitive? A cost-effectiveness approach. *Int J Cancer.* 2009; 124: 1161-8.
21. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1648-55 e1.
22. Loeve F, Brown ML, Boer R, et al. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 557-63.

23. Castiglione G, Visioli CB, Zappa M, et al. Familial risk of colorectal cancer in subjects attending an organised screening programme. *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 80-3.
24. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1315-29; quiz 14, 30.
25. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2088-100.
26. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC, 3rd, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: A state-of-the-science review. *Cancer*. 2016; 122: 2633-45.
27. Van Hees F, Habbema, J. D., Meester, R. G., Lansdorp-Vogelaar, I., Van Ballegooijen, M. and Zauber, A. G. Should colorectal cancer screening be considered in elderly persons without previous screening? A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160.
28. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Boer R, et al. A novel hypothesis on the sensitivity of the fecal occult blood test: Results of a joint analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer*. 2009; 115: 2410-9.
29. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche, A. M., Phelip, J. M., Manfredi, S., Dancourt, V. and Faivre, J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut*. 2002; 51.
30. Pernet C, Denis B, Perrin P, et al. Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening program. *Br J Cancer*. 2014; 111: 2152-5.
31. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1990; 98: 371-9.
32. Ait Ouakrim D, Lockett T, Boussioutas A, et al. Screening participation for people at increased risk of colorectal cancer due to family history: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer*. 2013; 12: 459-72.
33. Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut*. 1982; 23: 835-42.
34. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer*. 1982; 49: 819-25.
35. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer*. 1979; 43: 1847-57.
36. Johannsen LG, Momsen O, Jacobsen NO. Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark. An autopsy study. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24: 799-806.
37. Jass JR, Young PJ, Robinson EM. Predictors of presence, multiplicity, size and dysplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand. *Gut*. 1992; 33: 1508-14.
38. Blatt LJ. Polyps of the colon and rectum: Incidence and distribution. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1961; 4: 277-82.
39. Arminski TC, McLean DW. Incidence and Distribution of Adenomatous Polyps of the Colon and Rectum Based on 1,000 Autopsy Examinations. *Dis Colon Rectum*. 1964; 7: 249-61.
40. Bombi JA. Polyps of the colon in Barcelona, Spain. An autopsy study. *Cancer*. 1988; 61: 1472-6.
41. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, et al. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer*. 1985; 36: 179-86.
42. Cottet V, Jooste, V., Bouvier, A. M., Michiels, C., Faivre, J. and Bonithon-Kopp, C. Time trends in first-diagnosis rates of colorectal adenomas: a 24-year population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27.
43. Neddermeijer HG, Piersma N, van Oortmarssen G, et al. Comparison of response surface methodology and the Nelder and Mead simplex method for optimization in microsimulation models. 1999.
44. Hirai HW, Tsoi KK, Chan JY, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal occult blood tests show lower colorectal cancer detection rates in the proximal colon in colonoscopy-verified diagnostic studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43.
45. Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, et al. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemical and

guaiac-based fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 978-89.

46. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2017; 152: 1217-37 e3.
47. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014; 370.
48. Yan L, Zhao W, Yu H, et al. A Comprehensive Meta-Analysis of MicroRNAs for Predicting Colorectal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95.
49. Haute Autorité de santé. Coloscopie virtuelle meta-analyse des performances diagnostiques indications et conditions de realisation. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis (fra), 2010.
50. Haute Autorité de santé. Exploration par capsule colique : utilité clinique, méta-analyse des performances diagnostiques, sécurité. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis (fra), 2016.
51. Weinberg DS, Pickhardt PJ, Bruining DH, et al. Computed Tomography Colonography vs Colonoscopy for Colorectal Cancer Surveillance After Surgery. *Gastroenterology.* 2018; 154: 927-34 e4.
52. Spada C, Pasha SF, Gross SA, et al. Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016.
53. Kim BJ, Yang SK, Kim JS, et al. Trends of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in Korea: A KASID study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24.
54. Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, et al. Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 1092-101.
55. Denis B, Gendre, I., Sauleau, E. A., Lacroute, J. and Perrin, P. Harms of colonoscopy in a colorectal cancer screening programme with

faecal occult blood test: a population-based cohort study. *Dig Liver Dis.* 2013; 45.

56. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47: 352-76.
57. Bellini D, Rengo M, De Cecco CN, et al. Perforation rate in CT colonography: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2014; 24: 1487-96.
58. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 55-64.
59. Andersson J, Angenete, E., Gellerstedt, M., Angeras, U., Jess, P., Rosenberg, J., Furst, A., Bonjer, J. and Haglind, E. Health-related quality of life after laparoscopic and open surgery for rectal cancer in a randomized trial. *Br J Surg.* 2013; 100.
60. Ladabaum UaM, A. Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology.* 2016; 151.
61. Goulaouic S. Etat des lieux du dépistage organisé du cancer colorectal en France. Enquête auprès de médecins généralistes des Pyrénées-orientales. UFR de médecine Montpellier (fra): Université Montpellier 1 2013.
62. Aubin-Auger I, Mercier, A., Le Bel, J., Bombeke, K., Baruch, D., Youssefian, A., Lebeau, J. P., Le Trung, T., Peremans, L. and Van Royen, P. From qualitative data to GP training on CRC screening. *J Cancer Educ.* 2013; 28.
63. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut.* 2014; 63.
64. Lejeune C, Le Gleut, K., Cottet, V., Galimard, C., Durand, G., Dancourt, V. and Faivre, J. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis.* 2014; 46.

65. Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, et al. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum*. 2011; 54: 876-86.
66. Hassan C, Benamouzig, R., Spada, C., Ponchon, T., Zullo, A., Saurin, J. C. and Costamagna, G. Cost effectiveness and projected national impact of colorectal cancer screening in France. *Endoscopy*. 2011; 43.
67. Goede SL, van Roon AH, Reijerink JC, et al. Cost-effectiveness of one versus two sample faecal immunochemical testing for colorectal cancer screening. *Gut*. 2013; 62: 727-34.
68. Wong CK, Lam, C. L., Wan, Y. F. and Fong, D. Y. Cost-effectiveness simulation and analysis of colorectal cancer screening in Hong Kong Chinese population: comparison amongst colonoscopy, guaiac and immunologic fecal occult blood testing. *BMC Cancer*. 2015; 15.
69. Greuter MJ, Berkhof J, Fijneman RJ, et al. The potential of imaging techniques as a screening tool for colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Br J Radiol*. 2016; 89.
70. Sekiguchi M, Igarashi, A., Matsuda, T., Matsumoto, M., Sakamoto, T., Nakajima, T., Kakugawa, Y., Yamamoto, S., Saito, H. and Saito, Y. Optimal use of colonoscopy and fecal immunochemical test for population-based colorectal cancer screening: a cost-effectiveness analysis using Japanese data. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46.
71. Dinh T, Ladabaum, U., Alperin, P., Caldwell, C., Smith, R. and Levin, T. R. Health benefits and cost-effectiveness of a hybrid screening strategy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11.
72. Sharaf RN, U. Comparative effectiveness and cost-effectiveness of screening colonoscopy vs. sigmoidoscopy and alternative strategies. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108.
73. Dan YY, Chuah BY, Koh DCaY, K. G. Screening based on risk for colorectal cancer is the most cost-effective approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10.
74. Sharp L, Tilson, L., Whyte, S., O'ceilleachair, A., Walsh, C., Usher, C., Tappenden, P., Chilcott, J., Staines, A., Barry, M. and Comber, H. Cost-effectiveness of population-based screening for colorectal cancer: a comparison of guaiac-based faecal occult blood testing, faecal immunochemical testing and flexible sigmoidoscopy. *Br J Cancer*. 2012; 106.
75. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013: CD009259. doi: 10.1002/14651858.CD009259.pub2.
76. Atkin W, Wooldrage K, Shah U, et al. Is whole-colon investigation by colonoscopy, computerised tomography colonography or barium enema necessary for all patients with colorectal cancer symptoms, and for which patients would flexible sigmoidoscopy suffice? A retrospective cohort study. *Health Technol Assess*. 2017; 21: 1-80.
77. Senore C, Ederle A, Fantin A, et al. Acceptability and side-effects of colonoscopy and sigmoidoscopy in a screening setting. *J Med Screen*. 2011; 18: 128-34.
78. Shroff J, Thosani N, Batra S, et al. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 18466-76.
79. Ouakrim DA, Boussioutas A, Lockett T, et al. Cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening in Australia. *BMC Cancer*. 2014; 14.
80. Wong CK, Lam CL, Wan YFaF, D. Y. Cost-effectiveness simulation and analysis of colorectal cancer screening in Hong Kong Chinese population: comparison amongst colonoscopy, guaiac and immunologic fecal occult blood testing. *BMC Cancer*. 2015; 15.
81. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93: 1307-13.
82. Edelstein DL, Cruz-Correa M, Soto-Salgado M, et al. Risk of Colorectal and Other Cancers in Patients With Serrated Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1697-9.
83. Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50.

84. Chang YJ, Liang, W. M., Wu, H. C., Lin, H. C., Wang, J. Y., Li, T. C., Yeh, Y. C. and Chang, C. H. Psychometric evaluation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-PR25 for HRQOL assessment in prostate cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012; 10.
85. De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107.
86. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, et al. Fecal Immunochemical Test Detects Sessile Serrated Adenomas and Polyps With a Low Level of Sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 872-79 e1.
87. Anderson JC, Robertson DJ. Serrated Polyp Detection by the Fecal Immunochemical Test: An Imperfect FIT. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 880-82.
88. Gai J, Exbrayat, C., Boussat, B., Poncet, F., Bureau Du Colombier, P., Colonna, M. and Seigneurin, A. Sensitivity of a colorectal cancer screening program based on a guaiac test: a population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014; 38.
89. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire, 2013.
90. Colonna M, Grosclaude, P., Launoy, G., Arveux, P., Buemi, A., Raverdy, N., Schaffer, P., Tretarre, B., Exbrayat, C. and Faivre, J. [Estimate of regional prevalence of colorectal cancer in France]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002; 50.
91. Parra-Blanco A, Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol*. 2010; 45.
92. Wong MC, Ching JY, Chan VC, et al. Diagnostic Accuracy of a Qualitative Fecal Immunochemical Test Varies With Location of Neoplasia But Not Number of Specimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13.
93. Hernandez V, Cubiella J, Gonzalez-Mao MC, et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2014; 20.
94. Shin A, Choi KS, Jun JK, et al. Validity of fecal occult blood test in the national cancer screening program, Korea. *PLoS One*. 2013; 8.
95. Tao SaB, H. Well adjusted qualitative immunochemical faecal occult blood tests could be a promising alternative for inexpensive, high-quality colorectal cancer screening. *Eur J Cancer Prev*. 2013; 22.
96. Omata F, Shintani A, Isozaki M, et al. Diagnostic performance of quantitative fecal immunochemical test and multivariate prediction model for colorectal neoplasms in asymptomatic individuals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23.
97. 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*. 2011; 20.
98. Hundt S, Haug UaB, H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*. 2009; 150.
99. Haug U, Hundt SaB, H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105.
100. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016.
101. Plumb AA, Halligan S, Pendse DA, et al. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014; 24.
102. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, et al. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2009; 80.
103. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review

- and meta-analysis. *Radiology*. 2011; 259: 393-405.
104. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou KaL, S. D. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71.
105. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, et al. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut*. 2013; 62.
106. Porte F, Uppara M, Malietzis G, et al. CT colonography for surveillance of patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of diagnostic efficacy. *Eur Radiol*. 2016.
107. 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*. 2011; 60: 658-65.
108. Chauvin P, Josselin JMaH, D. The influence of waiting times on cost-effectiveness: a case study of colorectal cancer mass screening. *Eur J Health Econ*. 2014; 15.
109. Chauvin P, Josselin JMaH, D. Incremental net benefit and acceptability of alternative health policies: a case study of mass screening for colorectal cancer. *Eur J Health Econ*. 2012; 13.
110. Lejeune C, Dancourt, V., Arveux, P., Bonithon-Kopp, C. and 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*. 2010; 26.
111. Manfredi S, Piette, C., Durand, G., Plihon, G., Mallard, G. and Bretagne, J. F. Colonoscopy results of a French regional FOBT-based colorectal cancer screening program with high compliance. *Endoscopy*. 2008; 40.
112. Goulard H, Boussac-Zarebska, M., Ancelle-Park, R. and Bloch, J. French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round. *J Med Screen*. 2008; 15.
113. 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; 59: 62-8.
114. 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*. 2011; 128.
115. van Rijn AF, Dekker E, Kleibeuker JH. [Screening the population for colorectal cancer: the background to a number of pilot studies in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006; 150: 2739-44.
116. Sacher-Huvelin S, Coron E, Gaudric M, et al. Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32: 1145-53.
117. Jiang JX, Zhang N, Liu ZMaW, Y. Y. Detection of microRNA-21 expression as a potential screening biomarker for colorectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15.
118. Zhou XJ, Dong ZG, Yang YM, et al. Limited diagnostic value of microRNAs for detecting colorectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14.
119. Zhai RL, Xu F, Zhang P, et al. The Diagnostic Performance of Stool DNA Testing for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95.
120. Redwood DG, Asay ED, Blake ID, et al. Stool DNA Testing for Screening Detection of Colorectal Neoplasia in Alaska Native People. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91.
121. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12.
122. Steffen A, Macinnis RJ, Joshy G, et al. Development and validation of a risk score predicting risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23.
123. Heresbach D, Pienkowski P. Follow-up after colonic polypectomy in 2014: is there a French paradox? *Endoscopy*. 2014; 46: 540.
124. Yeoh KG, Ho KY, Chiu HM, et al. The Asia-Pacific Colorectal Screening score: a validated tool that stratifies risk for colorectal advanced neoplasia in asymptomatic Asian subjects. *Gut*. 2011; 60.

125. Cai QC, Yu ED, Xiao Y, et al. Derivation and validation of a prediction rule for estimating advanced colorectal neoplasm risk in average-risk Chinese. *American journal of epidemiology*. 2012; 175: 584-93.
126. Lejeune C, Loge, P., Arveux, P., Velten, M., Jolly, D., Woronoff-Lemsi, M. C. and Guillemin, F. Cost of pretherapeutic staging of patients with colorectal cancer metastases in a French population. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35.
127. Lejeune C, Binquet, C., Bonnetain, F., Mahboubi, A., Abrahamowicz, M., Moreau, T., Raikou, M., Bedenne, L., Quantin, C. and Bonithon-Kopp, C. Estimating the cost related to surveillance of colorectal cancer in a French population. *Eur J Health Econ*. 2009; 10.
128. Borie F, Daures JP, Millat B, et al. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer resected for cure in a French population-based study. *J Gastrointest Surg*. 2004; 8: 552-8.
129. Clerc L, Jooste, V., Lejeune, C., Schmitt, B., Arveux, P., Quantin, C., Faivre, J. and Bouvier, A. M. Cost of care of colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ*. 2008; 9.
130. Bouvier V, Reaud, J. M., Gignoux, M. and Launoy, G. Cost of diagnostic and therapeutic management of colorectal cancer according to stage at diagnosis in the Calvados Departement, France. *Eur J Health Econ*. 2003; 4.
131. Com-Ruelle L, Lucas-Gabrielli V, Renaud T. Le coût du cancer du côlon en Ile-de-France. *Questions d'économie de la santé*. 2005; 98.
132. Riesco-Martinez MC, Berry, S. R., Ko, Y. J., Mittmann, N., Giotis, A., Lien, K., Wong, W. W. and Chan, K. K. Cost-Effectiveness Analysis of Different Sequences of the Use of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Wild-Type KRAS Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016; 12.
133. Dranitsaris G, Truter, I., Lubbe, M. S., Sriramanakoppa, N. N., Mendonca, V. M. and Mahagaonkar, S. B. Improving patient access to cancer drugs in India: Using economic modeling to estimate a more affordable drug cost based on measures of societal value. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011; 27.
134. Miller AR, Cantor SB, Peoples GE, et al. Quality of life and cost effectiveness analysis of therapy for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 1695-701; discussion 701-3.
135. Ness RM, Holmes AM, Klein R, et al. Utility valuations for outcome states of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1650-7.
136. Jeong KaC, J. Systematic review of health state utility values for economic evaluation of colorectal cancer. *Health Econ Rev*. 2016; 6.
137. Ramsey SD, Andersen MR, Etzioni R, et al. Quality of life in survivors of colorectal carcinoma. *Cancer*. 2000; 88: 1294-303.
138. Pickard AS, Jiang, R., Lin, H. W., Rosenbloom, S. and Cella, D. Using Patient-reported Outcomes to Compare Relative Burden of Cancer: EQ-5D and Functional Assessment of Cancer Therapy-General in Eleven Types of Cancer. *Clin Ther*. 2016; 38.

11. Annexes

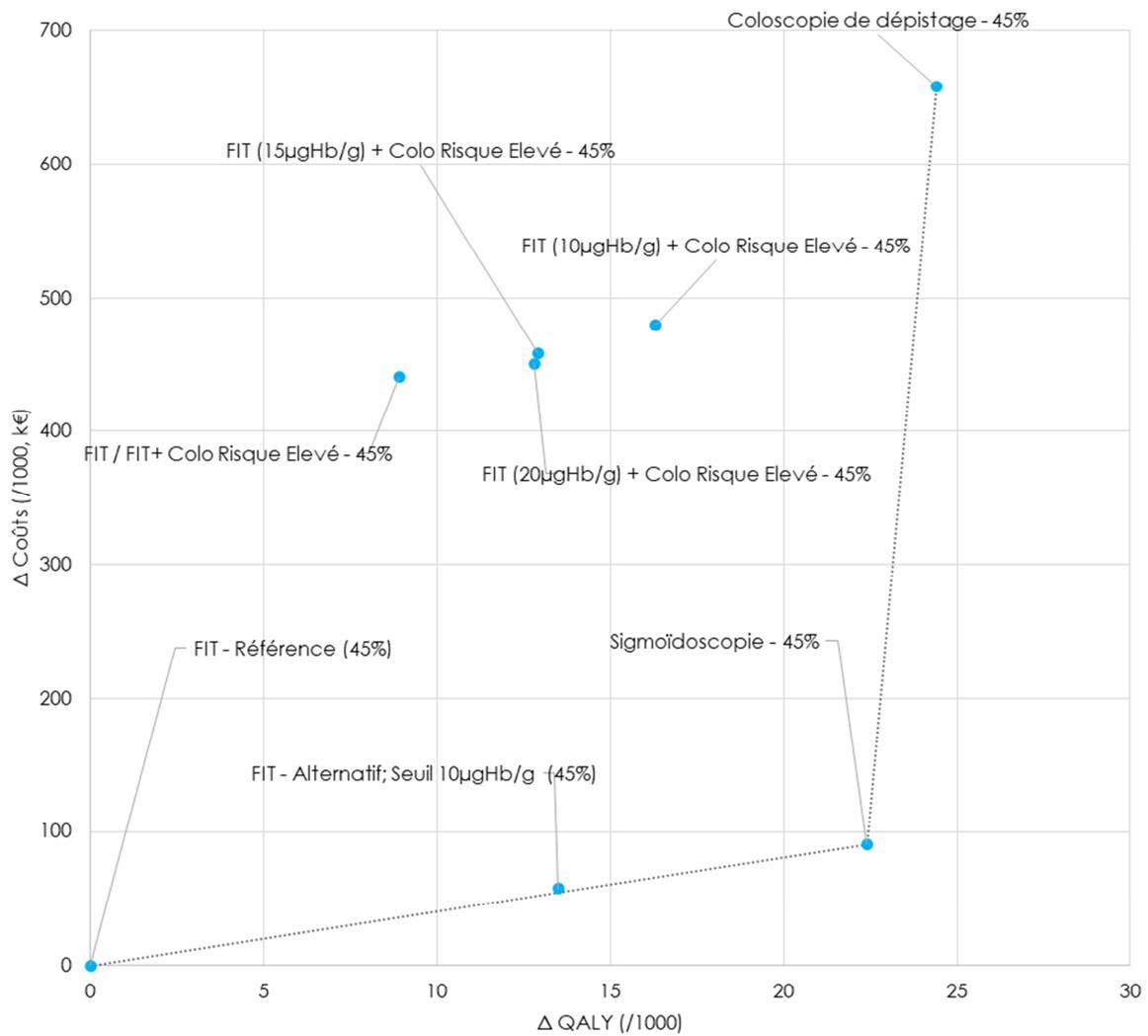
11.1 Annexes 1 — Résultats détaillés

11.1.1 Population à risque élevé

11.1.1.a Scénario en fonction du seuil du FIT

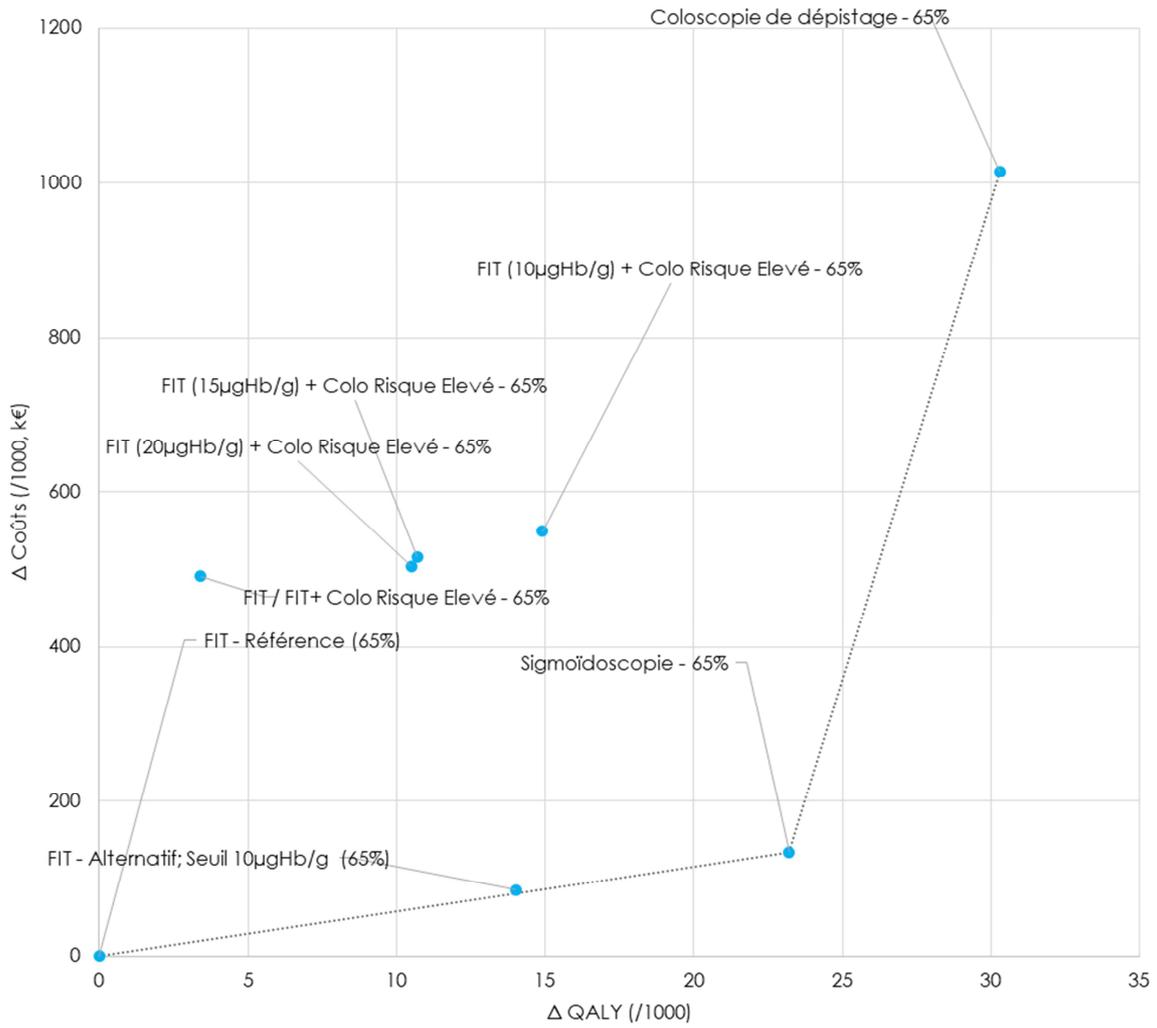
11.1.1.a.I Participation à 45 %

Figure 47 Synthèse population à risque élevé - Plan coût efficacité (seuils du FIT, participation à 45 %)



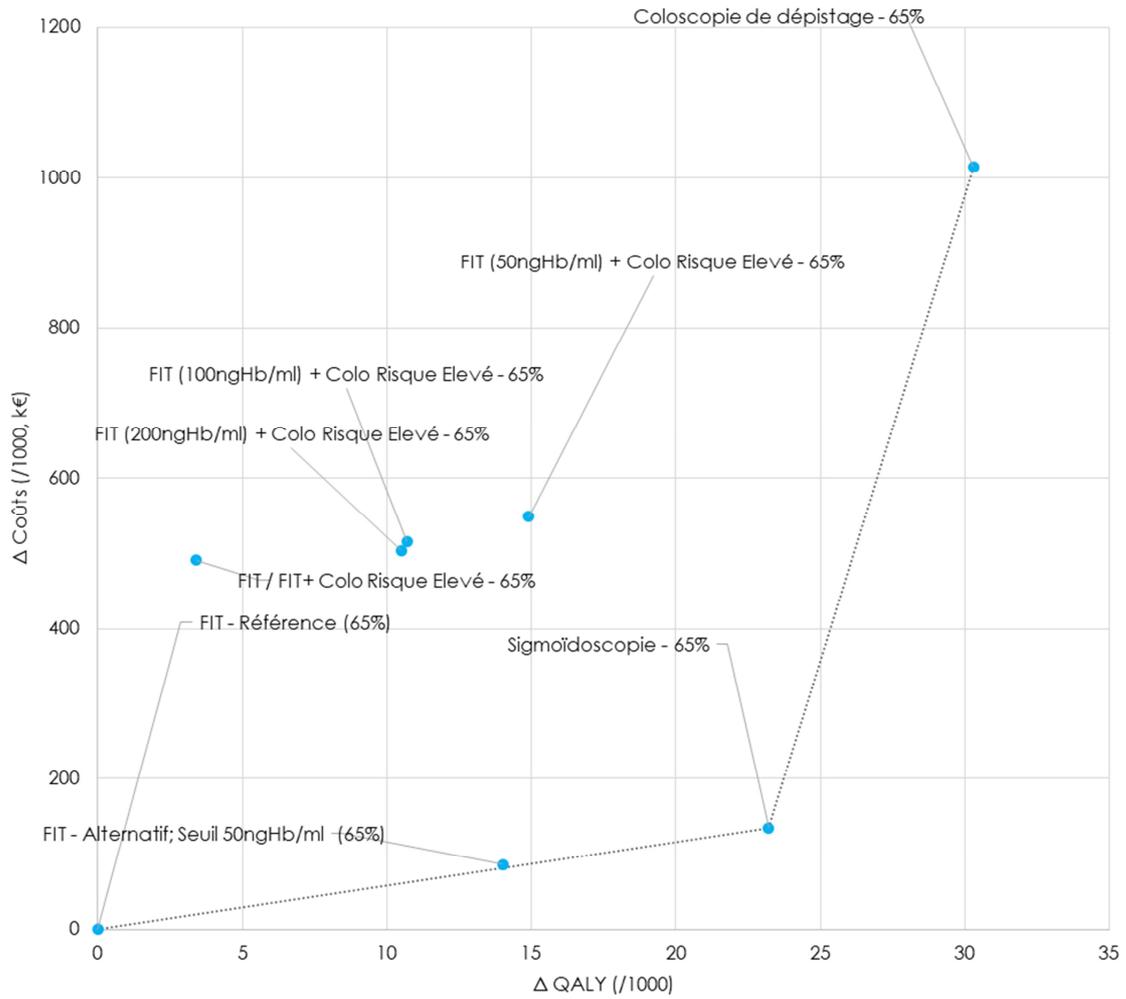
11.1.1.a.II Participation à 65 %

Figure 48 Synthèse population à risque élevé - Plan coût efficacité (seuils du FIT, participation à 65 %)



11.1.1.b Scénario fondé sur la coloscopie une fois à 50 ans

Figure 49 Synthèse population à risque élevé - Plan coût efficacité (coloscopie une fois dans la vie)



11.2 Annexes 2 – Rapports des revues systématiques de la littérature

Six revues systématiques ont été réalisées afin de disposer de l'ensemble des données nécessaires à la réalisation de la modélisation et de l'évaluation économique. Ces revues font l'objet de rapports spécifiques, disponibles sur e-cancer.fr.

Sont présentées ci-dessous les synthèses de ces revues. L'ensemble des références bibliographiques sont accessibles dans les rapports complets.

11.2.1 Synthèse de la littérature épidémiologique

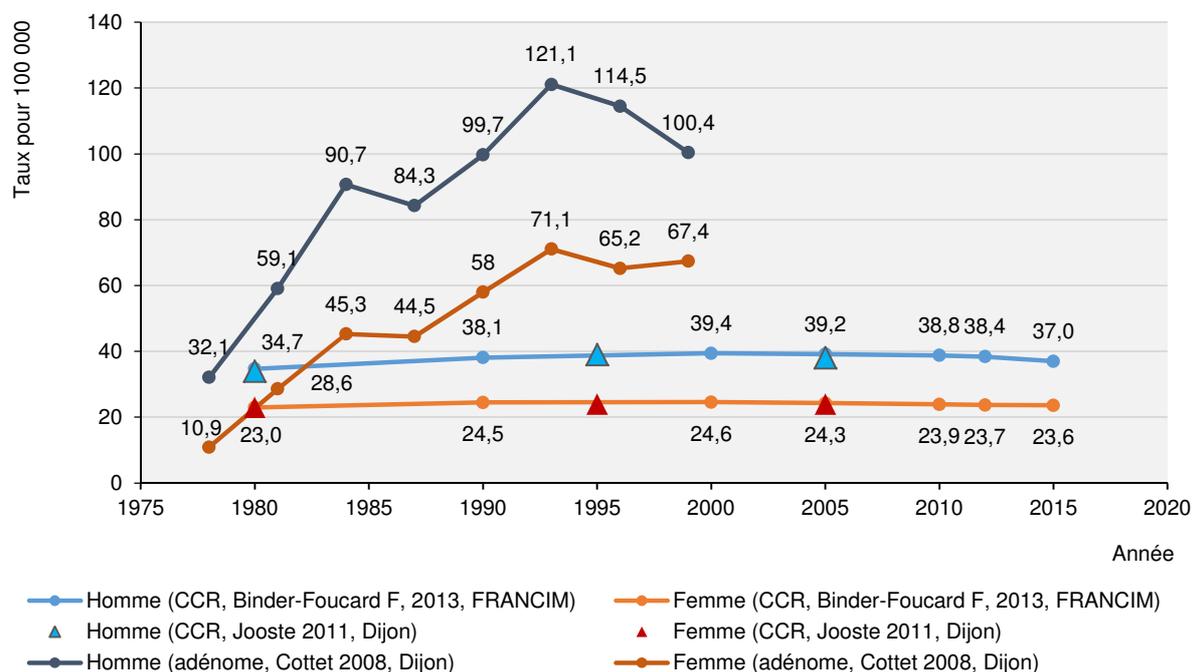
La revue de la littérature a identifié 42 références portant sur des données de prévalence, d'incidence, de mortalité ou de survie, évaluées, majoritairement, en population général. Des références supplémentaires pour des études conduites conjointement avec SpF-Inserm-INCa-HCL-FRANCIM, ont été identifiées de façon non systématisée à partir des références bibliographiques des articles sélectionnés (1, 4, 88, 89, 90).

Les données retenues en référence dans cette revue sont présentées ci-après.

11.2.1.a Incidences standardisées du CCR et des adénomes

Les études du réseau FRANCIM ont, régulièrement, décrit l'incidence du CCR. En 2012, elle a été estimée à 38,4 pour 100 000 hommes et 23,7 pour 100 000 femmes. L'incidence des adénomes estimés à partir du registre Côte-d'Or avait été évaluée à 100,4 pour 100 000 hommes et 67,4 pour 100 000 femmes (89).

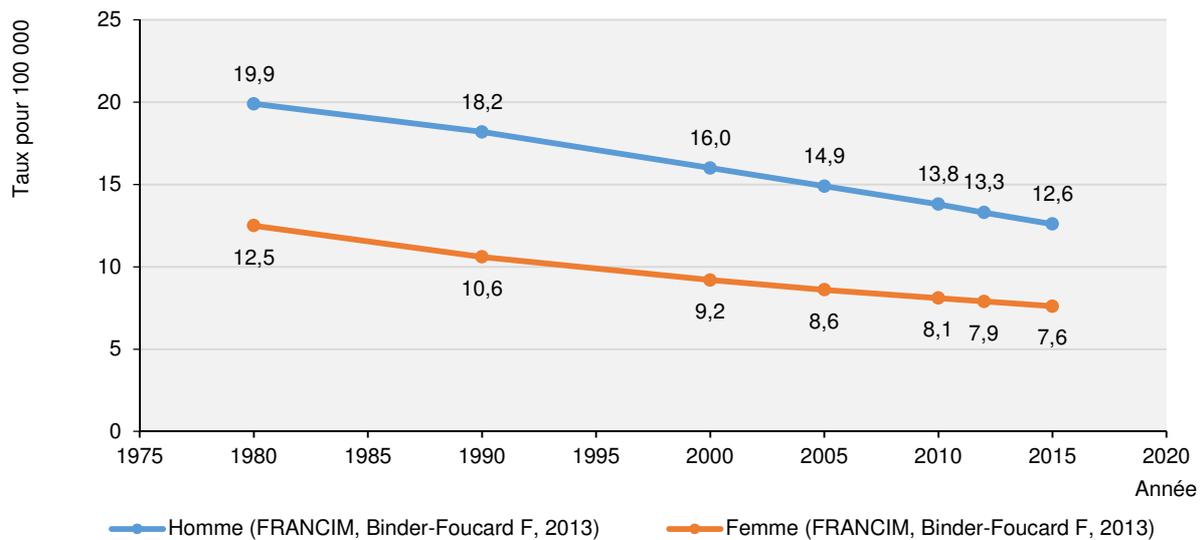
Figure 50 Évolution de l'incidence standardisée du CCR et des adénomes par période, par source



11.2.1.b Mortalité

Les études du réseau FRANCIM ont, régulièrement, décrit la mortalité du CCR (89). En 2012, elle a été estimée à 13,3 pour 100 000 hommes et 7,9 pour 100 000 femmes.

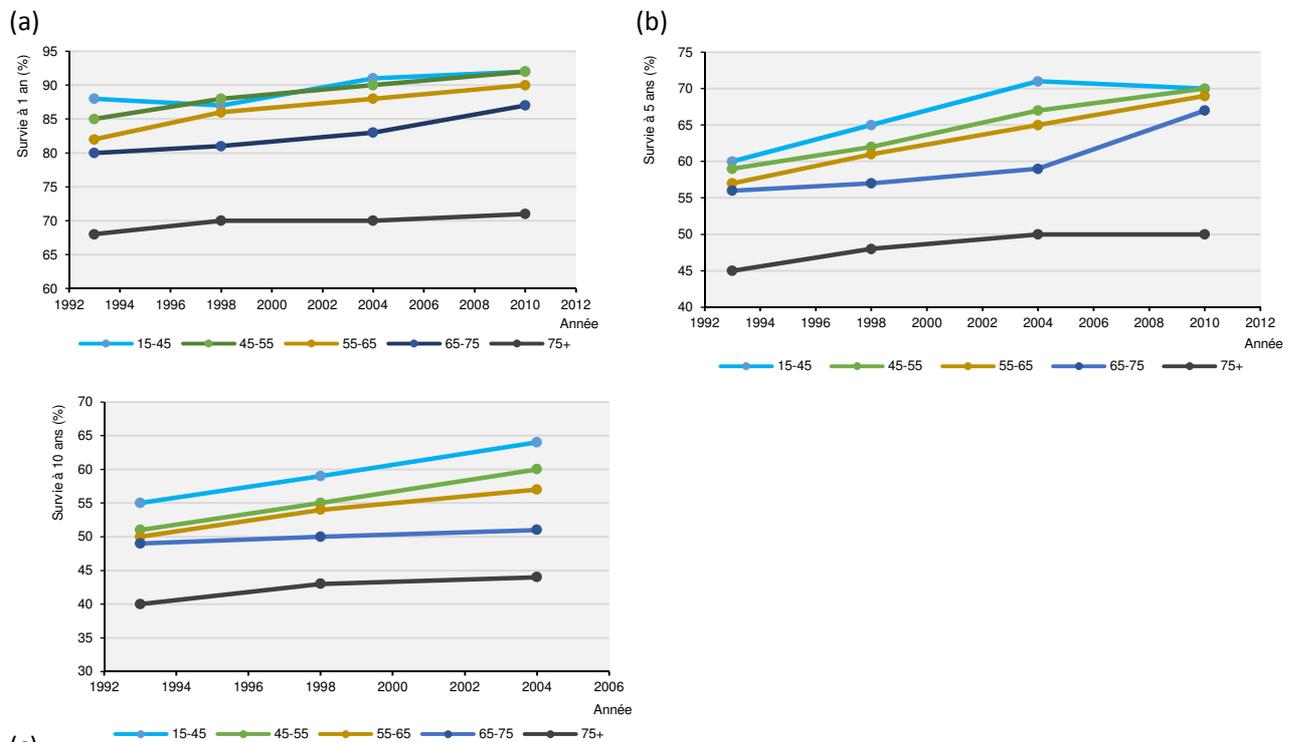
Figure 51 Évolutions de la mortalité du CCR par période, par source



11.2.1.c Survie nette

Dans un rapport récent, publié en février 2016 (4), le partenariat FRANCIM-SpF-HCL-INCa a publié des données de survie et mortalité des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine sur la période 1989-2013.

Figure 52 Survie nette à 1 (a), 5 (b) et 10 (c) ans selon l'âge par période de diagnostic



Source : Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013, FRANCIM-SpF-HCL-INCa, février 2016.

11.2.2 Synthèse médico-économique

Au total, 7 méta-analyses et 41 articles ont été identifiés. Trois articles ont été ajoutés à la demande du comité de pilotage scientifique de l'étude ([bibliographie](#)).

Les résultats des méta-analyses permettent de conclure qu'il existe des preuves de l'efficacité et de l'efficacité des tests de recherche de sang occulte dans les selles pour réduire la mortalité liée à la population à risque moyen. Pour la rectosigmoïdoscopie, les résultats de son utilisation en test de dépistage tous les 5 ou 10 ans sont variables. Ses performances sont améliorées lorsqu'elle est associée à un FIT, annuel ou biennal. Le dépistage fondé sur la coloscopie a également été associé à une diminution de l'incidence et de la mortalité du CCR, mais son coût, ses effets secondaires et son faible taux de participation limitent l'efficacité et l'efficacité de cette option en test de dépistage primaire malgré son efficacité intrinsèque. Concernant le coloscanner et les tests ADN, les données d'efficacité récentes montrent que ces alternatives peuvent être envisageables dans une population à risque plus élevé de CCR que dans la population à risque moyen. Les conclusions des méta-analyses semblent montrer que le FIT biennal est la stratégie de référence du fait de sa faisabilité et de son acceptabilité par les patients. Les trois autres études incluses (et non interrogées dans les méta-analyses) arrivent à des conclusions similaires.

Douze références françaises ont également été identifiées. Toutes les études françaises évaluent les tests de dépistage dans une population à risque moyen de CCR incluant les tests de recherche de sang occulte dans les selles, la coloscopie en dépistage, le coloscanner et la rectosigmoïdoscopie. Dans le cadre du dépistage primaire, les tests de recherche de sang occulte dans les selles effectués tous les deux ans sont, pour/dans l'ensemble des études, associés à un meilleur rapport coût-efficacité que les procédures endoscopiques.

11.2.3 Synthèse sur le dépistage organisé en France

Au total, 34 références ont été incluses portant sur trois thématiques : la participation et ses déterminants, l'évaluation de programme ou de tests en France et la pratique de la coloscopie en France.

Pour la participation et ses déterminants, les données de SpF fournissent des détails sur les taux de participations pour chaque étape du dépistage. La participation pour la période 2013-2014, avec le test au gâïac (gFOBT) était de 27,9 % pour les hommes et 31,5 % pour les femmes, avec une tendance à la baisse comparativement aux périodes précédentes. Les données 2015-2016-2017 n'étaient pas publiées lors de la réalisation de la revue de la littérature. Ces données montrent pour la campagne 2016-2017 une participation de 34 % environ, lorsque les exclusions sont prises en compte, ou 29,1 % hors exclusion (c'est-à-dire rapporté à l'ensemble de la population éligible INSEE). Les références retenues ont identifié l'âge, le sexe, la région, le régime d'assurance maladie, les antécédents personnels ou familiaux et le niveau de défavorisation du lieu d'habitation comme déterminants de la participation (aussi bien au test initial que pour la coloscopie de confirmation). Les raisons de non-participation incluaient principalement le fait de ne pas se sentir concerné.

Plusieurs références évaluaient des stratégies de dépistage, parmi lesquelles la mise en place d'un cours de communication pour les généralistes et l'envoi postal du test lors de la relance, permettant une augmentation du taux de participation (+12,2 points et +23 points respectivement), ou encore l'accompagnement au dépistage permettant également une diminution des inégalités socioéconomiques de dépistage.

Enfin, trois références présentant des résultats sur la pratique de la coloscopie en France ont été identifiées.

Par ailleurs, des données additionnelles (non publiées) ont été identifiées après la réalisation de la revue de la littérature portant sur les expérimentations en cours en France. Ces expérimentations incluaient :

- les expérimentations de remises par le pharmacien dans le Finistère (ADEC29) et le Nord (ADCN59) ;
- les expérimentations sur l'envoi du test à la deuxième relance (ADECI 35) ;
- les expérimentations sur l'envoi du test après auto-questionnaires (ADMC91 et ADK92).

11.2.4 Synthèse sur la performance des tests diagnostiques

La revue de la littérature a évalué plusieurs catégories de tests ou de procédures permettant le dépistage ou la surveillance du CCR :

- les tests de recherche de sang occulte dans les selles : le test au gâïac (gFOBT) et le test immunologique (FIT) ;
- les procédures endoscopiques : coloscopie, dont chromoendoscopie, sigmoïdoscopie et vidéocapsule ;
- les procédures radiologiques : coloscanner ;
- les tests de marqueurs biologiques.

L'évaluation des performances associées à ces tests de diagnostic sont variables dans la littérature scientifique du fait de plusieurs sources d'hétérogénéité dans les études rapportées. Les sources fréquemment relevées dans les méta-analyses identifiées lors de la revue sont présentées ci-dessous :

- Facteurs liés à l'étude (études non randomisées impliquant de potentiels biais de sélection, autre biais : biais de confirmation, biais de reporting).
- Facteurs liés au test et à la stratégie
 - o Pour les tests de recherche de sang occulte dans les selles : le type de test FIT (qualitatif ou quantitatif), le nombre d'échantillons à fournir, le seuil de positivité (taux d'hémoglobine).
 - o Pour les procédures endoscopiques : par de multiples facteurs (préparation intestinale, qualification du spécialiste, caractéristique du patient et de la tumeur) influençant le taux de détection.
- Les facteurs de risque de la population inclus dans l'étude (antécédent familial ou personnel de CCR ou d'adénome, maladie de Crohn, syndrome de Lynch, rectocolite ulcéraire et polyposis adénomateux familial).

11.2.4.a Tests de recherche de sang occulte dans les selles

La recherche bibliographique a identifié cinq méta-analyses évaluant les deux tests de recherche de sang occulte dans les selles dans une population à risque moyen. La revue a également identifié des études supplémentaires, non incluses dans les méta-analyses, principalement non randomisées, évaluant essentiellement le FIT dans une population à risque moyen (n=13) et à risque élevé (n=6) de CCR. Les résultats sont très hétérogènes, mais toutes les études montrent une supériorité du FIT par rapport au gFOBT sur les indicateurs de taux de détection des lésions (adénomes et cancers).

À noter que la synthèse de la littérature de Robertson et al. (46), publiée après la réalisation de la revue de la littérature a également été incluse dans cette analyse pour estimer l'efficacité du FIT en terme de sensibilité.

11.2.4.b Performances dans une population à risque moyen de CCR

11.2.4.b.I Détection des carcinomes colorectaux (CCR)

Concernant le gFOBT, une méta-analyse récente (44) a montré que la sensibilité de ce test, en conditions expérimentales, variait entre 63 et 75 %, en fonction de la localisation de la tumeur dans le côlon (distal ou proximal). Dans une autre méta-analyse (45), les auteurs ont évalué la sensibilité d'Hemoccult® à 47 %. Parra-Blanco et al. (2010) (91) ont, quant à eux, évalué la sensibilité de l'Hemofec à 54 %. Le niveau de spécificité assez élevé du gFOBT variait entre 90 % (44) et 97 % (91).

De la même façon, Hirai et al. (44) évaluaient la sensibilité du FIT entre 71 et 79 % selon la localisation de la tumeur. Launois et al. (45) estimaient la sensibilité du Magstream® à 67 % et celle du OC-Sensor® à 87 %. Parmi les études supplémentaires identifiées, la sensibilité du FIT variait de 50 à 100 % (92-97). Enfin, les données de Robertson et al. (2017) (46), publiées postérieurement à la réalisation de cette revue de littérature suggèrent une sensibilité du FIT de 75 % pour le CCR au seuil utilisé en France.

11.2.4.b.II Détection des adénomes avancés (AA)

Les AA (>10 mm), plus difficiles à détecter, sont associés à une sensibilité plus faible que pour la détection des CCR. Launois et al. (45) évaluaient la sensibilité d'Hemoccult® à 14 %, Parra-Blanco et al. à 20 % (91) et Hundt et al. (98) à 9 %. De la même façon que pour les CCR, la spécificité du gFOBT variait entre 95 % (45) et 97 % (91, 98).

Concernant le FIT, Launois et al. (45) ont estimé la sensibilité du Magstream® à 48 % et de l'OC-Sensor® à 37 %. Parmi les études supplémentaires identifiées, la sensibilité du FIT variait de 20 à 70 % (91, 92, 95, 96, 98, 99). La spécificité du FIT pour ce type de lésions était de 90 à 95 %. Enfin, les données de Robertson et al. (2017) (46), publiées postérieurement à la réalisation de cette revue de littérature suggèrent une sensibilité du FIT

11.2.4.c Procédures endoscopiques et radiologiques

Parmi les références incluses portant sur les procédures endoscopiques et radiologiques, huit méta-analyses ont été identifiées. Quatre d'entre elles portaient sur le coloscanner (100-102), dont une comparait directement le coloscanner (CTC) à la coloscopie (103). Les autres méta-analyses concernaient la coloscopie (29), la vidéocapsule (52, 104) et la méthode « Narrow band Imaging » (NBI) (105). Les études n'ayant pas été incluses dans les méta-analyses, mais identifiées durant la revue, ont été répertoriées. Toutefois, elles n'ont pas fait l'objet d'une analyse critique détaillée compte tenu de la robustesse des résultats de méta-analyse.

11.2.4.c.I Coloscopie et coloscanner

La méta-analyse de référence (103) comparant le CTC à la coloscopie a montré des performances similaires pour ces deux techniques pour la détection des CCR (adénomes exclus), avec une sensibilité aux alentours de 95 %. L'analyse, incluant 50 études, montrait un taux d'hétérogénéité faible. Les auteurs notent également que la plupart des cancers non détectés par le CTC étaient localisés dans le côlon sigmoïde et le rectum, alors qu'ils sont majoritairement situés dans le côlon proximal pour la coloscopie.

Concernant la performance du CTC, la méta-analyse de référence (102) reportait une sensibilité allant de 59 % pour les polypes de 6-9 mm et 76 % pour les polypes > 9 mm, associé à une spécificité d'environ 90 %. Plumb et al. (2014) (101) trouvaient quant à eux une sensibilité à 89 % et une spécificité à 75 % pour la détection des adénomes > 6 mm.

Également une étude médico-économique britannique (2016) (106) a montré qu'en adoptant une stratégie de surveillance fondée sur le CTC réalisé deux fois tous les 5 ans, au lieu de 2 coloscopies tous les 5 ans et 2 scanners tous les 3 ans (standard), diviserait les coûts portés par le NHS par deux.

Une étude française (107) non comparative avait quant à elle estimé la sensibilité du CTC entre 60 et 70 % dans une population à risque moyen et élevé de CCR.

D'autre part, en France, la HAS a conduit en 2010 (mis à jour en 2016) une évaluation du CTC confronté à la coloscopie conventionnelle dans laquelle 24 études ont été incluses (49). Quelle que soit la taille de la lésion cible, la sensibilité et la spécificité du CTC restaient inférieures à celles de la coloscopie. Les effets indésirables de ces deux techniques étaient rares. Les analyses en sous-groupes ont permis de définir des conditions de réalisation du CTC devant lui assurer des performances diagnostiques optimales : lavage colique complet avec marquage des résidus de recherche de sang occulte dans les selles, résolution spatiale élevée et implication d'un lecteur expérimenté associant les modes 2D et 3D. La HAS a ainsi considéré que le CTC constituait un examen de deuxième intention, pouvant être proposé en cas de coloscopie incomplète, de contre-indication, ou en cas de refus d'un patient de se soumettre à la coloscopie.

Aucune étude portant sur les performances de la coloscopie n'a été identifiée. À noter que dans les évaluations médico-économiques publiées récemment dans la littérature (64, 66, 108-110) les performances de la coloscopie étaient fondées sur les performances des programmes pilotes de dépistage (111, 112) ; sur des données internationales (113-115) ou sur l'hypothèse d'une sensibilité optimale (100 %).

11.2.4.c.II Vidéocapsule

Une méta-analyse sur la vidéocapsule (52) a été identifiée, incluant 14 études et représentant environ 2 500 patients. La moitié des études évaluait la capsule de 1^{re} génération (1 128 patients), et l'autre moitié évaluait la capsule de 2^{de} génération (CCE-2). Les résultats ont montré un large progrès pour la CCE-2 avec des sensibilités de 86 % et 87 % pour les polypes ≥ 6 mm et ≥ 10 mm, respectivement, et des sensibilités à 58 % et 54 % pour la CCE-1. La sensibilité au CCR de la CCE-2 était de 100 %. Une étude française (116), incluse dans cette méta-analyse, évaluait la CCE-1 (N=545), et montrait des résultats beaucoup plus conservateurs que les autres études, avec une sensibilité aux polypes ≥ 6 mm de 34 %.

Dans une récente évaluation de la vidéocapsule en 2016, la HAS a réalisé une méta-analyse sur les performances diagnostiques des vidéocapsules de 1^{re} et 2^{de} générations (50). Les performances de la capsule de 2^{de} génération sont incertaines et limitées (cinq études, 1 071 sujets, dont 134 porteurs, d'une lésion ≥ 10 mm). Selon cette méta-analyse menée par la HAS, la capsule omet en moyenne 20 % des sujets porteurs de polypes ≥ 6 mm et une même proportion de ceux présentant un polype ≥ 10 mm. Ces taux sont soumis à une variabilité importante et non maîtrisée qui peut conduire en pratique à des omissions plus nombreuses au niveau d'un centre de soins. Les défauts de préparation colique, de transit de capsule et les discordances de mesure de taille des lésions entre capsule et coloscopie optique sont le plus souvent évoqués pour expliquer ces omissions. Les performances de capsule colique sont également liées à d'autres inconnues : la capacité de détection par cet examen des cancers, des polypes < 6 mm et des autres pathologies coliques n'a en effet pas été évaluée.

11.2.4.c.III Tests de biomarqueurs

Parmi les références incluses portant sur les tests de biomarqueurs, 11 méta-analyses ont été identifiées. Cinq d'entre elles portaient sur des marqueurs multiples, trois concernant le marqueur M2-PK et le reste concernait les marqueurs SEPTIN9, NGAL et IL-8. La revue a également porté sur les études évaluant le test de diagnostic Cologuard®, approuvé par la FDA en août 2014.

Parmi les méta-analyses portant sur les tests de biomarqueurs multiples, la sensibilité variait de 57 % (117) à 85 % (48) pour la détection des CCR et la spécificité variait de 78 % (118) à 93 % (119). Cependant, l'hétérogénéité des résultats était importante ($I^2 > 60$ %).

La commercialisation du test de diagnostic Cologuard® est fondée en partie sur deux études comparatives face au FIT dans des populations à risque moyen de CCR. L'étude conduite par Imperial et al. (2014) (47), incluant 9 989 patients, rapportait une sensibilité au CCR de 92 % pour le Cologuard® et 74 % pour le FIT. Concernant la détection des AA, la sensibilité était de 42,4 % pour le Cologuard® et de 24 % pour le FIT. Le FIT était cependant plus performant à détecter les vrais négatifs (Sp : 87 % vs 95 %).

Ces résultats ont été confirmés par une étude comparative récente (120) conduite sur un plus petit échantillon (N=661).

11.2.5 Synthèse sur les facteurs de risque

Cf. Annexe 2.5, en ligne sur e-cancer.fr.

11.2.6 Synthèse sur les scores de risque

La revue de la littérature a inclus 43 articles publiés dans les dix dernières années portant sur 81 équations de risque. Toutefois, un score de risque doit répondre à un certain nombre d'exigences métrologiques pour être utilisé dans le cadre du dépistage organisé du CCR en France.

Ces exigences incluent des critères de validation et de faisabilité/applicabilité. D'une part, le score doit avoir été validé sur une population similaire à la population française et doit présenter un pouvoir discriminant suffisant pour pouvoir classer correctement les individus selon différents niveaux de risque. D'autre part, le score doit être fondé sur des variables disponibles en routine au sein du cabinet du médecin généraliste qui est dans le cadre actuel la porte d'entrée vers le dépistage du CCR.

De fait, malgré le grand nombre d'équations identifiées, peu parviennent à satisfaire l'ensemble de ces critères.

Au final, seules trois équations pourraient être éligibles à une utilisation dans le cadre du dépistage du CCR. Deux prédisent le risque de lésions avancées ou CCR lors de la coloscopie (63, 121) et l'autre le risque de CCR (122).

Une réflexion similaire a été conduite par la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et publiée par Heresbach et al. (2014) (123). Heresbach et al., confirment l'importance de prendre en compte les facteurs de risques environnementaux dans l'estimation du risque de CCR et le choix de la méthode de dépistage. Ils plaident pour « une évaluation individualisée et « scorée » du risque de néoplasie colorectale » en proposant une coloscopie de prévention en première intention en cas de risque individuel supérieur à 5 %. Les auteurs retiennent trois scores candidats selon les critères suivants :

- Score validé (TRIPOD 3 ou 4),
- Établi dans une cohorte avec un risque moyen sans antécédents familiaux,
- Prédissant à la fois le risque de CCR et adénome.

Les trois équations candidates incluent l'équation de Kaminski et al. (63), Yeoh et al. (124) et Cai et al. (125).

Au vu des résultats de cette revue de littérature et des critères proposés par la SFED, l'équation de Kaminski et al. (54) pourrait être retenue. En effet, si les trois équations ont des résultats similaires, seule l'équation de Kaminski a été validée dans une population européenne.

11.2.7 Synthèse sur les coûts liés au dépistage et à la prise en charge du cancer colorectal

Au total, 20 références ont été retenues dans cette revue, dont neuf études portant directement sur les coûts de prise en charge du CCR. Les autres références étaient des études médico-économiques sur le dépistage du CCR dont les sources ont été répertoriées par ailleurs. Le rapport « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance maladie pour 2017 » de la Caisse nationale de l'Assurance maladie (Cnam) a été inclus dans cette revue.

Globalement, les coûts associés au CCR ont été abordés et analysés sous 3 angles :

- Les coûts préthérapeutiques (avant hospitalisation),
- Les coûts de prise en charge (hospitalisation et suivi),
- Les coûts de suivi postthérapeutique (après hospitalisation).

Toutes les études se plaçaient selon la perspective de l'assurance maladie.

Les coûts préthérapeutiques, un mois avant l'hospitalisation, ont été estimés à 164 € par la Cnam, sur les données 2014. Celles-ci comprenaient, hors médicaments, des dépenses d'actes de kinésithérapie, de soins infirmiers, d'actes de radiologie, d'analyses et prélèvements et de consultations.

Dans une étude chez des patients diagnostiqués avec métastase (N=142), Lejeune et al. (2011) (126) ont étudié les coûts générés entre la date de diagnostic de la tumeur métastatique et la date de la décision d'entreprendre un traitement ou non. Le coût moyen global durant la phase préthérapeutique a été estimé à 1 534 €, (95 % CI : 1 250 € - 1 818 €). Les coûts liés aux hospitalisations représentaient 90 % du coût moyen total. La durée moyenne de la phase préthérapeutique était de 35 jours (se : 31,6 jours). Cette phase durait moins d'un mois pour 60 % des patients et environ 80 % des patients ont été hospitalisés au moins une fois pendant celle-ci.

Deux études ont analysé les coûts postthérapeutiques (après résection) à 3 ans et 5 ans. La plus récente (Lejeune 2009) (127) estimait le coût de suivi du CCR sur les 3 années après la prise en charge thérapeutique et le comparait au coût de suivi attendu si les recommandations étaient strictement respectées sur la période 1992-1997. Le coût moyen par patient était de 713 €, composé à 86 % des interventions médicales recommandées par les guidelines et de 14 % de procédures non recommandées, principalement des analyses pour les marqueurs tumoraux. Dans une autre étude (Borie 2004) (128), le coût de suivi postthérapeutique à 5 ans a été estimé à 842 € par patient, dont 35 % survenaient la 1^{re} année.

Trois études ont évalué le coût direct de la prise en charge du CCR selon les postes de coûts et le stade de la tumeur, et ont identifié les déterminants du coût moyen. Clerc et al. (2008) (129) ont inclus 384 patients diagnostiqués en 2004, en utilisant les trois principales bases de données nationales de l'assurance maladie. Ils ont évalué la somme de toutes les dépenses de santé au cours des 12 mois suivants la date du diagnostic. Le coût moyen de la prise en charge du CCR pour l'année suivant le diagnostic était de 24 966 € (écart-type : 1 195 €). Les coûts augmentaient significativement en fonction du stade de la tumeur, avec un coût moyen de 17 600€ pour un stade I et de 35 060 € pour un stade IV. Cette différence pouvait être attribuée à l'introduction de nouvelles chimiothérapies coûteuses, qui ont été prescrites à 70 % des patients au stade IV. Dans l'étude plus ancienne (Bouvier 2003) (130), les patients étaient traités avec du 5FU et de l'acide folique, un régime peu coûteux.

Dans une récente étude de coût française réalisée par l'IRDES (2005) (131), dans un sous-groupe sélectionné de 1 504 patients en Île-de-France atteints de CCR entre avril 2001 et mars 2002, les coûts selon le stade variaient de 17 000 à 36 000 € entre le stade I et le stade IV et étaient similaires aux coûts reportés par Clerc et al. (2008) (129). La dépense moyenne d'un patient admis en ALD pour cancer du côlon était de 28 900 € en soins médicaux directs durant les 14 mois suivant le diagnostic.

La prédominance des soins hospitaliers dans la composition des coûts était manifeste (85 % du total des coûts). Les coûts ambulatoires (14 % du total) comportaient notamment 3 % d'honoraires de médecins, 6 % de pharmacie et 2 % de transports sanitaires. Les soins hospitaliers se concentraient en tout début de période : 32 % des dépenses hospitalières étaient engagées le premier mois suivant le début de l'ALD, correspondant à la chirurgie initiale de la tumeur.

Tableau 35 Synthèse des données sur le coût de prise en charge du CCR en France³²

Coût de prise en charge	Cnam 2016	Lejeune 2011 N=142	Lejeune 2009 N=385	Clerc 2008 N=384	IRDES 2006 N=1504	Bouvier 2003 N=142	Borie 2004 N=324
Phase préthérapeutique (~35j)	164 € a	1 534 €* [*]	-	-	-	-	-
Suivi postthérapeutique (3 ans)	-	-	713 €	-	-	-	-
Suivi postthérapeutique (5 ans)	-	-	-	-	-	-	842 €
Prise en charge (3 mois)	- b	-	-	-	-	-	-
Consommation	2 216 € c						
Prise en charge (12 mois)	-	-	-	24 966 €	28 900 €* [*]	21 918 €	-
Transport				623 €	586 €	438 €	
Traitement				6 102 €	-	1 096 €	
Ambulatoire				4 447 €	3 473 €	5 260 €	
Hospitalisation				13 795 €	23 994 €	15 123 €	
Par stade							
Stade I				17 596 €	16 970 €	17 579 €	
Stade II				20 472 €	21 847 €	21 858 €	
Stade III				29 013 €	30 673 €	31 110 €	
Stade IV				35 059 €	36 603 €	17 384 €	

11.2.8 Synthèse sur les utilités associées au cancer colorectal

En économie de la santé, les « utilités » sont des mesures unidimensionnelles et synthétiques de la qualité de vie associée des états de santé. Elles sont utilisées dans le cadre des études médico-économiques de type coût-utilité et permettent d'évaluer constitue l'indicateur de résultat recommandé pour l'évaluation économique des technologies médicales, i.e. les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALYs). Le QALY (« quality adjusted life year ») est défini comme « une mesure de l'état de santé d'une personne ou d'un groupe pour lesquels les bénéfices en termes de durée de vie sont ajustés pour refléter la qualité de vie ».

Au total, 44 études ont été identifiées et classées selon quatre catégories. La littérature sur les utilités est abondante pour cette pathologie, recouvrant des états de santé variés, laissant envisageable une évaluation coût-utilité du dépistage organisé du CCR.

Cependant, dans le cadre d'une évaluation médico-économique, il existe une hiérarchie des données d'utilité recommandée par la HAS. Le choix pour des données robustes et compatibles avec le contexte français s'en retrouvera limité. En effet, lorsque les services de santé sont largement payés par les contribuables, l'évaluation économique a besoin des préférences de la population générale pour des états de santé spécifiques liés au CCR.

³² a : Dépenses du mois précédant l'hospitalisation, hors médicaments (dépenses recensées : actes de kinésithérapie, soins infirmiers, actes de radiologie, analyses et prélèvements, consultations, visites).

b : Pour les dépenses de médicament, les écarts étaient extrêmement importants en raison des traitements anticancéreux. Les données n'ont donc pas été incluses en post-hospitalisation. Seules les données de consommation ont été reportées.

c : Périmètre des consommations : actes CCAM, actes en K, actes de kinésithérapie, soins infirmiers, actes de radiologie, analyses et prélèvements, consultations, visites, indemnités journalières, dispositifs médicaux.

d : la classification des stades a été homogénéisée avec la nouvelle classification.

*Chez des patients avec métastases.

**Donnée de suivi sur 14 mois.

Aussi, les données mesurées dans les essais cliniques ne sont pas toujours préférables aux données observationnelles, si ces dernières fournissent un nombre plus important d'observations et sont plus représentatives des patients. De plus, il n'est pas clairement établi qu'une évaluation des états de santé faite par les patients eux-mêmes à un certain stade de la maladie est plus pertinente qu'une évaluation faite par les professionnels de santé.

Globalement, les études identifiées par la revue impliquaient entre 100 et 500 participants. La plupart des études avaient choisi d'éliciter les états de santé par les patients atteints du CCR. Mais quelques études impliquaient directement des professionnels de santé dans la mesure et l'élicitation des utilités (132-134) et la population générale pour l'élicitation uniquement (n=13).

À noter qu'aucune étude française sur les utilités n'a été identifiée. Dans la littérature médico-économique française du dépistage du CCR, une seule étude (65) a adopté une méthodologie coût-utilité, en utilisant une source américaine (135) décrite dans cette revue. Également, une revue systématique récente de la littérature a été identifiée (136) et a permis de compléter cette revue sur les années antérieures à 2006.

Au total, neuf études ont été identifiées qui reportaient des utilités associées aux différents stades de la tumeur (stade 1 à 4) et différentes phases de la maladie telles (rémission, progression, récurrence, phase terminale). Les stades I ou II variaient de 0.74 (135) à 0.86 (137) plus d'un an après diagnostic ou résection. Les stades III ou IV variaient de 0.81 (138) à 0.67 pour le stade III et 0.25 pour le stade IV (135).

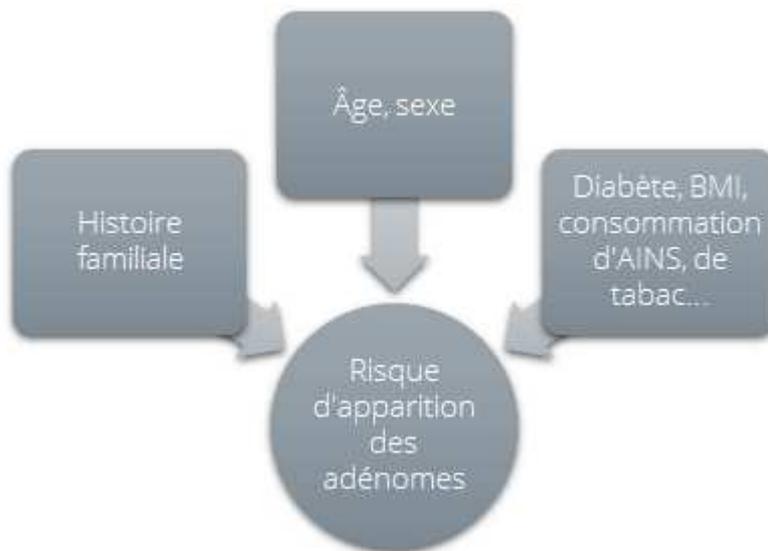
Concernant les effets indésirables, les utilités allaient de 0.17 pour une perforation à 0.52 pour vomissement et nausée (132).

11.3 Annexe 3 – Méthodologie de définition des sous-groupes par niveau de risque

La synthèse sur les scores de risques prédictifs du risque de CCR (section 10.2.6 page 155) met en évidence l'existence de scores prédictifs permettant de classer les individus en fonction de leur niveau de risque. Ces scores sont cependant en partie fondés sur des variables qui ne sont pas directement prises en compte dans le modèle tel que la consommation d'AINS ou de tabac, le diabète ou le BMI. Ainsi, il n'est pas possible de les utiliser directement dans le modèle pour classifier le niveau de risque des individus.

Toutefois, il est possible à partir de quelques hypothèses de simuler l'utilisation de ces scores de risques dans le modèle. En effet, la variabilité du risque individuel d'adénomes et de CCR est intégralement fondée dans le modèle sur le risque de base d'apparition d'un adénome. En faisant l'hypothèse que les variables retenues dans les scores de risques ne sont associées qu'au risque d'apparition des adénomes, il est possible d'en déduire, que le risque de base d'apparition de l'adénome dans le modèle correspond à une variable latente de l'ensemble des risques identifiés dans l'équation de risque (Figure 53).

Figure 53 Risque d'apparition des adénomes comme variable latente des facteurs de risque identifiés dans les équations de risque



Or, la valeur de cette variable latente est disponible pour chaque individu de la simulation. Il est donc possible de classer le risque des individus d'avoir un CCR ou un adénome à partir de la valeur du risque d'apparition des adénomes. Ce faisant, en supposant que les variables retenues dans les scores de risques ne sont associées qu'au risque d'apparition des adénomes, cela permet de classer les individus « comme si » ils étaient classés à l'aide d'une équation de risque.

Dans l'analyse, l'équation proposée par Kaminski et al. (2014) a été retenue (63). En effet, il s'agit de la seule équation identifiée dans la revue systématique de la littérature possédant des critères de validations suffisants et ayant été validé sur une population européenne. Il s'agit également d'une des équations qui a été suggéré comme utilisable par Société Française d'Endoscopie Digestive en 2014 (123).

L'équation proposée par Kaminski et al. (2014) est fondé sur la prédiction du risque de lésions avancées lors de la coloscopie. Elle permet de classer les individus en 8 groupes de risque avec un risque de lésions avancées allant de 1,32 % à 19,12 % pour le niveau 0 à 8 respectivement.

Les items du questionnaire sont simples à recueillir et inclut l'âge, le sexe, le nombre de paquets-années, le poids, la taille et les antécédents familiaux de premier degré de CCR.

Afin de simuler l'utilisation de l'équation proposée par Kaminski et al. (2014) dans le modèle, cinq millions d'individus âgés de 50 à 74 ans en 2018 ont été simulés à l'aide du modèle. Pour chaque individu, la présence ou non d'une lésion avancée ainsi que leur valeur de risque individuel d'apparition d'adénomes ont été récupérées. Ces individus ont ensuite été classés pour les mêmes niveaux de risques de lésions avancées que retenues dans Kaminski et al. (2014) en fonction de leur valeur de risque individuel d'apparition d'adénomes. Cette classification a été réalisée séparément pour les hommes et les femmes, le modèle ayant été calibré séparément pour ces deux populations.

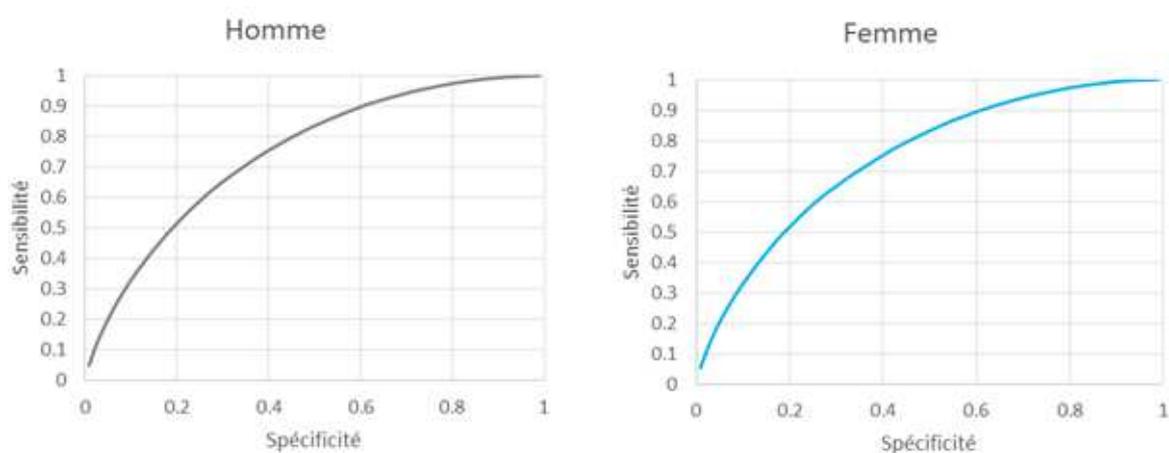
Afin de ne pas complexifier les résultats, les risques retenus dans Kaminski et al. (2014) ont été regroupés en cinq classes (cf. Tableau 36).

Tableau 36 Niveau de risque retenu dans l'analyse

Niveau de risque (modèle)	Risque de néoplasies avancées (modèle)	Score de risque (Kaminski, 2014)	% de la population
0	< 5 %	0/1/2	41%
1	5-7.5 %	3	17%
2	7.5-10%	4	17%
3	10%-14%	5/6	15 %
4	>14%	7/8	10%

À noter que cette méthode de classification ne permet pas de classer parfaitement les individus comme le montrent les courbes ROC ci-dessous. L'indice de concordance obtenu est de 0,742 par rapport à 0,64 (0,63-0,66) pour l'équation de risque, cette méthode classifiant légèrement mieux que l'équation de risque. Cette imprécision est due à la nature stochastique du modèle et signifie que, comme en vie réelle, une partie des individus sera mal classée. Ce résultat est en faveur de la transposabilité des résultats obtenus pour ces groupes à ceux de la vie réelle.

Figure 54 Courbe ROC pour les hommes et les femmes de la méthode de classification sur le risque de base d'adénome



11.4 Annexe 4 Évaluation de l'impact du dépistage organisé du CCR et comparaison de modalités d'amélioration de l'accès au test de dépistage

Cf. Annexe 4 en ligne sur e-cancer.fr.

11.5 Annexe 5 Évaluation médico-économique de la mise en place d'un accompagnement au dépistage dans la population à risque moyen

Les tableaux ci-dessous présentent les résultats de la comparaison entre la stratégie actuelle et la mise en place d'un accompagnement au dépistage pour les individus habitant dans un IRIS associé au 5^e quintile de défavorisation.

Le tableau ci-dessous montre que, par rapport à la stratégie actuelle, la mise en place d'un accompagnement au dépistage associé à une diminution modérée de la mortalité et de l'incidence du CCR dans l'ensemble de la population (-0,1 % et 0,3 % respectivement, à la limite de significativité du modèle).

Tableau 37 Accompagnement au dépistage (population à risque moyen) — Résultats épidémiologiques

	Incidence CCR	Décès liés au CCR
FIT - Référence	44,22	19,35
FIT - Alternatif (accompagnement au dépistage)	44,18 (-0,1 %)	19,41 (+0,3 %)

En termes de coûts, cette stratégie est associée à une augmentation importante des coûts de dépistage (tableau ci-après) de 60 % des coûts d'organisation en moyenne pour l'ensemble des individus. Toutefois, cela ne représente qu'une augmentation de 21 % des coûts totaux de dépistage, et seulement 5 % des coûts totaux lorsque les économies de prise en charge du CCR sont prises en compte.

Tableau 38 Accompagnement au dépistage (population à risque moyen) — Coûts du dépistage

	Depistage Org.	Dépistage Ex.	Dépistage Coloscopie Conf.	Prise en charge Comp.	Prise en charge CCR	Total (Hors CCR)	Total
FIT - Référence	47,57	34,60	83,98	6,34	1018,72	172,49	1191,21
FIT - Alternatif (Accompagnement au dépistage)	118,79 (+149,7 %)	35,03 (+1,2%)	84,33 (+0,4%)	6,25 (-1,4%)	1017,97 (-0,1%)	244,40 (+41,7%)	1262,37 (+6,0%)

En termes d'efficacité, la mise en place de l'accompagnement n'est associée globalement à aucun gain d'efficacité pour une augmentation du coût. Cette stratégie est dominée par la stratégie actuelle.

Dans la population des individus habitant dans un IRIS associé au 5^e quintile de défavorisation, les résultats sont similaires.

ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL
/RAPPORT TECHNIQUE



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut National du Cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa

ISSN 2104-953X

ISBN : 978-2-37219-434-1

ISBN net : 978-2-37219-435-8

DEPÔT LÉGAL AVRIL 2019

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

REF : APDEPCR19

e-cancer.fr

