

élevé., aucun décès n'a été enregistré dans une étude sur quatre départements français (Ille-et-Vilaine, Haut-Rhin, Côte d'Or et Saône-et-Loire). Sur 11 études (méta-analyse de 27 704 sujets), trois décès dans les 30 jours suivant la coloscopie et non liés au geste ont été observés. Le taux de perforation a été de 0,075 % (quatre départements) et d'hémorragie de 0,18 % (1 département). Les données généralement recueillies sont le type de complication, la cause et le retentissement. Des informations plus détaillées nécessiteraient la participation des différents acteurs (chirurgiens, anesthésistes...) et une meilleure définition de la sévérité des complications.

Responsabilité de l'opérateur, information du patient

Le cadre du dépistage organisé ne décharge pas l'hépatogastroentérologue de ses responsabilités. Le fait que la coloscopie soit la suite logique pratiquement imposée d'un test positif, test

proposé par les autorités de santé, ne désresponsabilise pas l'hépatogastroentérologue. Outre une pratique conforme aux données scientifiques, l'hépatogastroentérologue doit fournir les prestations suivantes : 1) confirmer l'indication de coloscopie, quelques rares cas de contre-indication pouvant être liés au terrain et aux médicaments ; 2) informer impérativement le patient lors d'une consultation préalable, celle-ci étant recommandée par la Sfed [9].

Références

- [1] Lapalus MG, Saurin JC. Complications de l'endoscopie digestive: gastroscopie et coloscopie. *Gastroentérol Clin Biol.* 2003; 27: 909-21.
- [2] Heldwein W, Dollhopf M, Rosch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, *et al.* The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37:1116-1122.
- [3] Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, Saunders MD, Lee SD, Tung BY, Kuver R, *et al.* Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveil-

lance colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65:648-56.

[4] Arrowsmith JB, Gerstman BB, Fleischer DE, Benjamin SB. Results from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy/U.S. Food and Drug Administration collaborative study on complication rates and drug use during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37:421-7.

[5] Barthet M, Napoleon B, Gay G, Ponchon T, Sautereau D, Société française d'endoscopie Digestive *et al.* Antibiotic prophylaxis for digestive endoscopy. *Endoscopy.* 2004; 36:1123-5.

[6] Spach DH, Silverstein FE, Stamm WE. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Int Med.* 1993; 118:117-28.

[7] Systchenko R, Marchetti B, Canard JM, Palazzo L, Ponchon T, Rey JF, *et al.* Recommendations for cleaning and disinfection procedures in digestive tract endoscopy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24:520-9.

[8] Niv Y, Hazazi R, Levi R, Fraser G. Screening colonoscopy for colorectal cancer in asymptomatic people: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(12):3049-54.

[9] Napoleon B, Ponchon T, Lefebvre RR, Heresbach D, Canard JM, members of the SFED board, *et al.* SFED guidelines on performing a colonoscopy. *Endoscopy.* 2006; 38:1152-55.

L'intérêt des tests immunologiques à lecture automatisée dans la recherche de sang dans les selles

Guy Launoy (guy.launoy@unicaen.fr)

ERI 3 Inserm, EA 3936, Centre hospitalier universitaire de Caen, France

Résumé / Abstract

Bien que les tests au gâïac aient permis de montrer l'efficacité de la recherche biennale de sang dans les selles sur la baisse de la mortalité par cancer colorectal, leur faible sensibilité représente un frein à la généralisation et au succès du dépistage du cancer colorectal. Depuis longtemps, les études de laboratoire ont montré que les tests immunologiques pouvaient être plus sensibles et plus spécifiques que les tests au gâïac dans la révélation d'un saignement colique. Par ailleurs, ils n'entraînent aucune restriction alimentaire. L'automatisation de la lecture de ces tests, qui rend leur coût de révélation comparable à ceux des tests au gâïac, permet désormais d'envisager leur utilisation sur de grandes populations asymptomatiques. Cette automatisation permet une meilleure standardisation de la lecture et diminue fortement le pourcentage de tests non analysables par rapport aux tests au gâïac. Enfin et surtout, la lecture quantitative du test permet de choisir le seuil de positivité correspondant au meilleur équilibre sensibilité/spécificité. Les études comparatives conduites en population générale montrent que grâce à un choix judicieux du seuil de positivité, l'utilisation de ces tests dans les programmes de dépistage permettrait d'offrir dès à présent à la population, un dépistage à la fois plus sensible et plus spécifique qu'avec les tests au gâïac, pour un coût raisonnable pour la société.

The value of automated reading immunological tests for identification of blood in stools

Although guaiac tests contributed to demonstrate the effectiveness of biennial testing for blood in stools on the decline of mortality due to colorectal cancer, their low sensitivity represents a barrier to the generalization and success of colorectal cancer screening. For a long time, laboratory studies have shown that immunological tests could be more sensitive and more specific than guaiac tests, when a bleeding colon is discovered. In addition, they cause no dietary restrictions. Automatic reading of these tests, which makes their cost of revelation comparable to those of guaiac tests, can now be considered on large asymptomatic populations. This automation allows greater standardization of reading and reduces considerably the percentage of tests impossible to analyze in comparison with guaiac tests. Last but not least, the quantitative reading of tests contributes to select the positivity threshold which best corresponds to the sensitivity / specificity balance. Comparative studies conducted in the general population show that thanks to the judicious choice of the positivity threshold, the use of these tests in screening programmes could now offer to the population a more sensitive and specific screening than with guaiac tests, and for a reasonable cost to society.

Mots clés / Key words

Cancer colorectal, dépistage organisé, tests au gâïac, tests immunologiques / Colorectal cancer, mass screening, guaiac tests, immunological tests

Problématique générale

Parmi les tests éligibles pour le dépistage de masse des individus à risque moyen de cancer colorectal (âgés entre 50 et 74 ans et n'ayant ni antécédent, ni symptomatologie justifiant la pratique directe d'une coloscopie), les techniques de recherche de saignement occulte dans les selles possèdent les qualités nécessaires à son utilisation dans l'organisation d'un dépistage de masse, notamment l'innocuité, la simplicité et le faible coût. Parmi ceux-ci, le test le plus largement utilisé en France, en Europe et aux États-Unis est le test Hémocult II®. L'efficacité de sa pratique régulière, annuelle ou biennale, sur la baisse de la mortalité par cancer colorectal a été démontrée dans des essais randomisés conduits dans le Minnesota (États-Unis), au Danemark et en Angleterre et plus récemment dans une étude non-randomisée en France [1]. Malgré ces résultats, le dépistage du cancer colorectal a tardé à se généraliser en France, où médecins et décideurs en santé publique demeurent partagés sur l'appréciation des performances du test Hémocult II®. En effet, sa sensibilité est de l'ordre de 50 % pour les cancers et de 20 % à 30 % pour les adénomes à haut risque. Sa révélation repose sur une lecture visuelle non automatisable. Enfin, une proportion non négligeable de tests (2 à 3 %) n'est pas analysable du fait principalement d'un excès de dépôt de selles. Ces limites entament la confiance des médecins généralistes, alors même que les médecins impliqués dans la réalisation quotidienne des actes de dépistage doivent être convaincus de leur utilité pour en convaincre à leur tour leurs patients. Selon la dernière revue « Cochrane » [1] la modestie du gain espéré en termes de baisse de la mortalité, les effets délétères potentiels chez les faux positifs et les limites du test Hémocult II® ne favorisent pas l'élaboration d'un consensus. Des travaux de plus en plus nombreux soulignent l'intérêt d'améliorer la sensibilité des techniques de recherche de sang occulte dans les selles [2]. Pour autant, s'agissant du dépistage destiné à la population générale, cette augmentation de la sensibilité doit s'accompagner d'une maîtrise de la spécificité et des coûts. Cet article vise à dresser l'état actuel des connaissances sur les tests immunologiques de recherche de sang dans les selles avec lecture automatisée, et sur leur intérêt dans l'amélioration du dépistage du cancer colorectal en population générale.

Principes et techniques des tests immunochimiques

Le principe des tests immunochimiques repose sur la révélation spécifique de la présence d'hémoglobine humaine, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux reconnaissant la partie globine de l'hémoglobine. Dans les études conduites en laboratoire, ces tests sont plus spéci-

fiques que les tests basés sur la mise en évidence de l'activité pseudo-péroxydasiq. Par ailleurs, ils n'entraînent aucune restriction alimentaire. Leur capacité de détection d'un saignement occulte (à partir d'une perte de sang colique de 0,25 ml par jour) est supérieure à celle des tests au gaïac (à partir d'une perte de sang colique de 0,5 ml par jour). Enfin, la globine étant rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle, les tests immunologiques sont, dans leur principe, plus spécifiques d'un saignement colorectal. Pour autant, les coûts élevés de révélation en laboratoire des premiers tests immunologiques étaient jusqu'aux années récentes incompatibles avec leur utilisation sur de larges populations. La fabrication d'automates de lecture a radicalement effondré les coûts de révélation de ces tests et considérablement amélioré la fiabilité et la technicité des procédures de révélation des tests de recherche de sang dans les selles en laboratoire. La technique de lecture des tests immunologiques est désormais automatisée. Plusieurs firmes ont développé des automates de lecture, les plus utilisés étant ceux fabriqués par les firmes japonaises Eiken Chemical (automates OC-Sensor®) et Fujirebio (automates Magstream®). Les techniques de lecture diffèrent selon les machines et se sont améliorées au cours du temps pour être désormais entièrement automatisées. La réaction immunologique est mesurée de manière précise par des techniques d'analyse optique ou d'analyse d'images selon les machines. Le résultat de cette mesure est ainsi exprimé sous une forme quantitative qui permet d'évaluer la concentration en hémoglobine des selles analysées. Dans les publications, cette concentration est celle mesurée dans le tampon du test. Elle dépend en particulier de la quantité moyenne de selles prélevées et de la quantité de tampon. Exprimés sous cette forme, les résultats ne sont donc pas comparables d'un test à un autre. À titre d'exemple, pour une même quantité d'hémoglobine dans les selles, la concentration d'hémoglobine dans le tampon du test OC Sensor® sera plus de 15 fois plus élevée que dans celui du test Magstream 1000®. Le taux de positivité fixé pour le Japon (entre 6 et 8 %), qui correspond à la présence d'environ 70 nanogrammes d'hémoglobine par gramme de selles, et qui a servi de base à l'étalonnage de ces machines est sans doute trop élevé pour le système de soins français en raison du nombre trop élevé de coloscopies qu'il générerait dans une population asymptomatique. Plusieurs études conduites en France et à l'étranger sont désormais disponibles, qui permettent de proposer un seuil de positivité associé à un taux de positivité moins élevé, les inconvénients et les avantages de différents seuils de positivité étant discutés dans la suite de cet article.

Acceptabilité des tests immunologiques de recherche de sang dans les selles

D'un point de vue théorique, les tests immunologiques peuvent améliorer la participation au dépistage selon trois mécanismes différents : tout d'abord, du fait de l'absence de restriction alimentaire ; par ailleurs, la technique de prélèvement utilisée limite au maximum le contact avec la selle et la longueur de la manipulation sans phase d'étalement du prélèvement. Enfin, si le test est connu pour être plus efficace, il augmentera la confiance du médecin comme montré dans une récente étude française [3], ainsi que le bénéfice attendu par le patient, composant important du « Health Belief Model ». Une acceptabilité plus grande des tests immunologiques a été rapportée dans plusieurs études. Cole *et al.* [4] ont mis en place une étude randomisée comparant l'acceptabilité de trois tests : l'Hémocult Sensa®, le Flexsure OBT® et l'InSure®. Les taux de participation étaient respectivement de 23,4 %, 30,5 % et 39,6 %, ces différences étant indépendantes de l'âge et du sexe. En Italie du Nord, Federici *et al.* [5] ont mis en place une étude randomisée par *cluster* impliquant 130 médecins généralistes. Dans cette étude, les tests immunologiques avaient une acceptabilité plus grande que les tests au gaïac (35,8 % vs. 30,4 % ($p < 0,05$)).

Performances des tests immunologiques en population générale

Contrairement au test au gaïac, aucune étude randomisée n'a été conduite pour démontrer l'efficacité de la pratique régulière d'un test immunologique sur la réduction de la mortalité par cancer colorectal. Dix à 15 ans seraient nécessaires pour disposer des résultats d'un tel essai. Aussi, il existe un consensus, auquel se rallient d'ailleurs les auteurs des premiers essais randomisés [2], pour considérer que la comparaison au test de référence au gaïac des performances des tests immunologiques candidats peut apporter un niveau de preuves suffisant pour orienter des décisions de santé publique, à condition bien entendu que les études conduites correspondent à une méthodologie irréprochable. Trois études comparatives particulièrement intéressantes ont été publiées récemment, une japonaise, une hollandaise et une française.

L'étude de Morikawa *et al.* [6] a rapproché les résultats du test immunologique Magstream® (avec un seul échantillon de selles) des résultats de la coloscopie chez 21 805 Japonais asymptomatiques. En utilisant un seul échantillon au seuil de 20 ng d'hémoglobine/ml dans le tampon (soit environ 70 ng hémoglobine par gramme de selles), la sensibilité était de 66 % pour les cancers et d'environ 20 % pour les adénomes de plus de 1 cm. Bien

qu'un seul prélèvement ait été utilisé et bien que la population ait été plus jeune que celle habituellement concernée par le dépistage (moyenne d'âge : 48,2 ans), la proportion de patients ayant un test positif était relativement élevée (5,6 %).

Dans l'étude hollandaise [7], plus de 20 000 personnes ont reçu de manière aléatoire une proposition de dépistage avec le test Hémocult® (10 301 personnes) ou le test OC-Sensor® (10 322 personnes). Le test OC-Sensor® était utilisé avec le seuil de positivité « fabricant », à savoir 100 ng d'hémoglobine par ml de tampon. L'acceptabilité du test immunologique était significativement meilleure que celle du test au gâiâc (59,6 % vs. 46,9 % ; $p < 0,01$). Le taux de positivité était de 2,4 % avec le test Hémocult® et de 5,5 % avec le test OC-Sensor®. Malgré cette différence, les valeurs prédictives positives des deux tests pour les cancers et les adénomes à haut risque étaient comparables. Ainsi, le taux de détection des lésions utiles (cancers et adénomes à haut risque) était deux fois supérieur avec le test immunologique (2,4 % [2,0-2,7]) qu'avec le test au gâiâc (1,2 % [0,9-1,5]). Cette étude ne fournissait pas d'estimation de la sensibilité des tests. De plus, du fait que les deux tests n'étaient pas réalisés par les mêmes patients, cette étude ne permettait pas une comparaison directe des tests par l'estimation des rapports de sensibilité et de faux positifs.

L'étude française a été réalisée dans la population générale du département du Calvados entre juin 2004 et juin 2006, où 30 000 personnes âgées entre 50 et 74 ans ont effectué les deux tests Hémocult II® (gâiâc) et Magstream® (immunologique). Les résultats actuellement publiés portent sur les 10 804 premières personnes ayant réalisé les deux tests pendant la première année de l'étude [8]. Les caractéristiques des deux tests ont été comparées en calculant le ratio des sensibilités (RS) et le ratio des faux positifs (RFP). La comparaison entre les deux tests a été faite pour trois seuils de positivité du test immunologique : le seuil du fabricant (20 ng/ml) et deux seuils théoriques (50 et 75 ng/ml). En utilisant pour le test immunologique le seuil de 20 ng/ml, le gain de sensibilité du test immunologique (+ 50 % pour le cancer, + 256 % pour les adénomes à haut risque) était associé à une perte de spécificité. Le nombre excédentaire

de faux positifs associé à la détection d'un cancer invasif supplémentaire était de 47,43 [22,32-100,80]. Le nombre excédentaire de faux positifs associé à la détection d'une néoplasie avancée supplémentaire était de 2,17 [1,65-2,85]. Avec un seuil à 50 ng/ml, le test immunologique détectait plus de deux fois plus de cancers et de gros adénomes que le test au gâiâc (RS=2,33) sans perte de spécificité (RFP=0,99). Avec un seuil de 75 ng/ml, la sensibilité et la spécificité du test immunologique étaient toutes deux supérieures à celles du test au gâiâc à la fois pour les cancers invasifs et les néoplasies avancées ; le taux de positivité était identique pour les deux tests (2,4 %), l'utilisation du test immunologique permettant un gain de sensibilité de 90 % et une diminution du taux de faux positifs de 33 % pour les néoplasies avancées.

Perspectives à court et moyen termes

Devant cette accumulation de nouvelles données, la Haute autorité de santé a décidé, en réponse à une double saisine de l'Institut national du cancer et de la Direction de la sécurité sociale, de produire un rapport d'orientation sur le thème de la « Place des tests immunologiques de recherche de sang dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France »*. Les auteurs de ce rapport se sont efforcés de construire des indicateurs d'efficacité potentielle, de sécurité et d'impact (quantité d'effets négatifs consentis par lésion cible dépistée) à partir des données disponibles et d'évaluer les conséquences organisationnelles générées par la substitution du test au gâiâc par le test immunologique. Ce rapport, qui sera publié avant la fin de l'année 2008, orientera la politique de dépistage pour les années à venir.

En conclusion, les tests immunologiques sont supérieurs aux tests au gâiâc pour plusieurs raisons. Leur utilisation n'est soumise à aucune restriction alimentaire, leur capacité de détection des cancers et des adénomes colorectaux est supérieure et leur réalisation par le patient n'est pas plus difficile. Certaines études suggèrent que leur acceptabilité est meilleure que celle du test au gâiâc. L'utilisation de la lecture automatisée permet une meilleure standardisation de la lecture. En utilisant ces tests à des seuils de positivité adéquats, on permet à la population de bénéficier d'un dépistage à la fois

plus sensible et plus spécifique qu'avec le test Hémocult II®. Les évaluations économiques réalisées en France suggèrent que le gain en efficacité apporté par les tests immunologiques pourrait être obtenu pour un coût raisonnable pour la société, le coût pour une année de vie gagnée étant comparable à celui des autres dépistages [9].

L'organisation rapide de la substitution progressive du test au gâiâc par les tests immunologiques disponibles permettrait de rattraper des retards accumulés [10] et d'améliorer l'efficacité du dépistage du cancer colorectal en France en retrouvant la confiance et l'implication des médecins généralistes, tout en faisant bénéficier les populations de la meilleure technique de dépistage dans l'état actuel des connaissances. Son évaluation permanente par les administrations responsables de l'organisation du dépistage des cancers en France permettra d'en améliorer sans cesse les modalités.

Références

- [1] Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Tower B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 24; 1; CD001216.
- [2] Mandel JS. Which colorectal cancer screening test is best? *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(19):1424-5.
- [3] Berchi C, Dupuis JM, Launoy G. The reasons of general practitioners for promoting colorectal cancer mass screening in France. *Eur J Health Econ.* 2006; 11:254-61.
- [4] Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen.* 2003; 10:117-22.
- [5] Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized trial. *J Med Screen.* 2005; 12:83-8.
- [6] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsuhashi T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005; 129(2):422-8.
- [7] Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1):82-90.
- [8] Guitet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac-based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Gut.* 2007; 56:210-4.
- [9] Berchi C, Bouvier V, Réaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ.* 2004; 13(3):227-38.
- [10] La mise en oeuvre du Plan cancer. Chapitre « Les dépistages ». Rapport de la Cour des Comptes, Juin 2008 : pp. 77-122.
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/084000337/index.shtml>

* Consultable à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_727080/place-des-tests-immunologiques-de-recherche-de-sang-occulte-dans-les-selles-ifoibt-dans-le-programme-de-dépistage-organise-du-cancer-colorectal-en-france