HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

SYNTHÈSE

Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France

Décembre 2008

Version finale

Cette synthèse est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Synthèse

1 Contexte de la demande

1.1 Charge de la maladie

En 2005, en France, on estimait à 37 413 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal (CCR) et à 16 865 le nombre de décès par CCR. Il s'agissait de la 3e localisation la plus fréquente chez l'homme et de la 2ème chez la femme. Entre 1980 et 2005, l'incidence a augmenté en moyenne de 0,5 % par an chez les hommes et de 0,3 % chez les femmes.
Ce cancer est rare avant 50 ans, la médiane d'âge de survenue étant située à 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

Malgré les progrès des thérapeutiques, la détection précoce de la maladie reste le meilleur moyen de réduire la mortalité par CCR. Le dépistage constitue à ce titre un enjeu important. Il permet de dépister à la fois des lésions précancéreuses-les adénomes- et des cancers.

1.2 Le programme français de dépistage

Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal est en cours de généralisation en France en 2008. La méthode de dépistage utilisée consiste à rechercher la présence de sang occulte dans les selles par l'utilisation d'un test au gaïac type Hemoccult® puis à proposer une coloscopie totale aux individus dépistés positifs pour rechercher un cancer ou un polype (généralement résécable au cours de la coloscopie). Le test est proposé tous les 2 ans chez les individus âgés de 50 à 74 ans n'ayant pas de facteur de risque (population dite « à risque moyen[1]»). Les premiers résultats des programmes pilotes ont été publiés par l'InVS en mars 2007.

1.3 Alternatives au dépistage par recherche de sang occulte dans les selles

D'autres méthodes de dépistage existent. Elles reposent sur l'utilisation de la rectosigmoïdoscopie, de la coloscopie totale, du lavement baryté, de la coloscopie virtuelle ou de tests moléculaires, comme tests de dépistage. Cependant, en l'état actuel des connaissances, seules les interventions utilisant un test au gaïac comme test de dépistage ont fait l'objet d'essais randomisés démontrant leur efficacité sur la réduction de la mortalité spécifique à 10 ans et plus.

À ce titre, en 2008, la stratégie mise en place en France ne justifie pas d'être remise en question par rapport à l'utilisation de la rectosigmoïdoscopie, de la coloscopie totale, du lavement baryté ou de la coloscopie virtuelle. Les tests moléculaires, quant à eux, sont encore au stade de développement.

Une question émerge cependant, concernant, non pas la stratégie globale de recherche de sang occulte dans les selles suivie d'une coloscopie totale chez les sujets positifs, mais le

[1] C'est-à-dire sans antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal, sans parent au 1er degré de moins de 60 ans ou sans plusieurs parents au 1er degré atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome à haut risque (taille ≥ 1 cm, ou comportant un contingent villeux > 25 % de l'adénome, ou des lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ*), sans maladie inflammatoire chronique de l'intestin, sans acromégalie, n'appartenant pas à une famille touchée par une polypose adénomateuse familiale (PAF), une forme héréditaire de cancer colorectal (HNPCC) ou une autre forme de polypose avec risque de cancer colorectal (juvénile et Peutz-Jeghers), d'après une recommandation Anaes de 2004 sur l'endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population.

type de test de recherche de sang occulte (FOBT pour *fecal occult blood test*) devant être utilisé. En effet des tests utilisant des méthodes immunologiques (iFOBT) ont été développés dans la dernière décennie et des études sur leur performance à détecter les cancers colorectaux et les adénomes suggèrent que le remplacement du test au gaïac (gFOBT) par un test immunologique pourrait améliorer les résultats du programme de dépistage.

1.4 Place de la HAS

Du fait des questions méthodologiques soulevées par l'interprétation, dans le contexte du programme de dépistage français, des données de recherche évaluative disponibles, et de la controverse existant autour du sujet, la HAS 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 iFOBT dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France ».

2 Objectifs du rapport

Ils concernent les iFOBT dans le contexte du programme français de dépistage organisé du CCR :

- objectif n°1 : faire la synthèse critique des données d'évaluation disponibles ;
- objectif n°2 : identifier, le cas échéant, les données de recherche évaluative manquantes qui permettraient, si elles étaient favorables, de substituer ces tests au test au gaïac ;
- objectif n°3 : envisager les conséquences organisationnelles d'un éventuel changement de test de dépistage.

3 Méthode de travail

Une revue systématique de littérature a été réalisée pour la période janvier 2000-mars 2008. La synthèse critique de cette revue de littérature a été discutée avec un groupe de travail multidisciplinaire.

Suite à cette consultation et conformément à son statut, la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) et le Collège de la HAS ont rendu un avis indépendant.

Les caractéristiques détaillées de la recherche bibliographique et la composition du groupe de travail peuvent être consultées dans le rapport.

4 Positionnement méthodologique

4.1 Position n°1

La mise en place d'une action de santé publique telle que le dépistage organisé du CCR doit reposer, autant que possible, sur un haut niveau de preuve d'efficacité, de sécurité et d'efficience et satisfaire aux conditions identifiées de sa réussite en termes d'assurance qualité et de couverture de la population cible. Ce positionnement est justifié principalement par :

- les inconvénients qu'une telle action peut comporter pour la population cible, asymptomatique et spontanément non demandeuse de soins, justifiant de s'assurer que l'impact, c'est-à-dire le rapport efficacité/sécurité à l'échelle de la population cible, est favorable ;

- le coût qu'elle génère, justifiant, en contexte de ressources limitées, de s'assurer que les ressources allouées le sont de manière opportune pour la collectivité.

4.2 Position n°2

Le programme de dépistage par un gFOBT type Hemoccult® en population à risque moyen est pris comme situation de référence du fait des données de recherche évaluative disponibles en 2008 concernant l'efficacité de l'intervention, sa sécurité et son efficience et de la décision de mise en place d'un programme organisé en France, organisation qui permet de satisfaire aux conditions de réussite de l'intervention.

4.3 Position n°3

Aucune donnée expérimentale n'est disponible concernant l'efficacité finale, en termes de diminution de la mortalité, du dépistage du CCR avec des iFOBT en population à risque moyen.

La réalisation d'un essai randomisé d'efficacité *vs* Hemoccult® constituerait la façon la plus fiable de répondre à la question. Un tel essai nécessiterait un effectif élevé et un recul de plusieurs années. Il est donc lourd et long à mettre en place et incite à approfondir les approches alternatives d'aide à la décision consistant à estimer cette efficacité à partir des études de performance et d'acceptabilité des tests selon diverses hypothèses :

- hypothèse conservatrice : tous les autres paramètres (hors performance des tests) restent identiques ;
- hypothèses alternatives : certains paramètres sont améliorés.

De ce fait, des études utilisant les critères suivants ont été prises en compte : performance à détecter les cancers et les adénomes, acceptabilité des tests en termes de participation au dépistage. Le dépistage avec le test Hemoccult® en population à risque moyen constituant la situation de référence (cf. position n° 2), seul es les études comparatives utilisant un test Hemoccult® comme comparateur et réalisées sur une population à risque moyen ont été retenues.

5 Particularités des iFOBT

5.1 Fonctionnement des tests

Les iFOBT utilisent des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre des protéines du sang (le plus souvent la globine humaine), selon différentes méthodes immunochimiques. La méthode de recueil des selles et le nombre de prélèvements varient d'un test à l'autre. La première génération de tests était à lecture visuelle et subjective, fournissant un résultat oui/non. La plupart de ces tests ne sont plus disponibles.

Des tests à lecture automatisée et objective ont été développés depuis, certains pouvant fournir un résultat quantitatif permettant de choisir le seuil de positivité et de l'adapter aux objectifs et aux contraintes de l'intervention. De plus, la lecture objective et automatisée des prélèvements peut constituer un avantage en termes d'objectivité, de traçabilté et d'enregistrement. Ces derniers tests suscitent actuellement l'intérêt des programmes organisés de dépistage dans le monde.

5.2 Rationnel pour un gain de performance et d'acceptabilité

Le dépistage du CCR à l'aide de FOBT repose sur le fait que les cancers et les adénomes sont à l'origine de saignements dans la lumière colique. La présence de sang dans les selles peut cependant relever d'autres causes voire être physiologique à de faibles taux.

Le principal intérêt des iFOBT est que la méthode de détection de l'hémoglobine permet d'abaisser le seuil de détection de l'hémoglobine permettant d'obtenir un gain de sensibilité mais en générant également une perte de spécificité. Au final, l'opportunité d'utiliser ces tests en dépistage dépend de l'importance relative de ces deux effets.

De plus, les iFOBT détectant la présence de protéines humaines du sang par l'utilisation d'anticorps spécifiques, il n'y a pas de raison pour que leurs résultats soient altérés, contrairement aux gFOBT, par la présence dans les selles d'hème, de péroxydases ou d'agents anti-oxydants d'origine alimentaire.

Enfin, les modalités de prélèvement des selles peuvent être simplifiées avec certains iFOBT, permettant d'envisager une meilleure acceptabilité du test.

6 Évaluation du dépistage avec les iFOBT

6.1 Performance diagnostique pour les lésions cibles du dépistage

6.1.1 Tests manuels

Jusqu'en 2004, les seules données pertinentes disponibles concernaient le test Hemeselect® (ou ImmudiaHemSp®), test manuel qui n'est plus commercialisé en 2008, notamment du fait de sa complexité de manipulation.

6.1.2 Tests automatiques

► Études disponibles

La plupart des études publiées depuis 2004 (n = 19) suggéraient un gain de performance des iFOBT par rapport aux gFOBT mais comportaient souvent des faiblesses méthodologiques (n = 16) : schémas d'étude peu robustes (séries non comparatives, effectifs faibles), utilisation d'un comparateur non pertinent, biais de sélection (sujets à risque ou symptomatiques). Seules 3 études de bonne qualité méthodologique ont été identifiées et retenues pour l'analyse :

- **L'étude de Guittet *et al.*** (avec des résultats complémentaires, non publiés, fournis par les auteurs) concernait une population de 20 322 personnes participant au dépistage organisé du CCR dans le Calvados. Elle comparait la performance diagnostique du test Magstream® à celle du test Hemoccult®, les deux tests étant réalisés chez tous les participants. Elle ne permettait donc pas de comparer les taux de participation.
- **L'étude de Van Rossum *et al.*** concernait une population de 20 623 personnes de 50-75 ans, asymptomatiques, n'ayant jamais eu de dépistage du cancer colorectal, tirées au sort dans des registres d'état civil en Hollande et invitées par courrier. Elle comparait la performance diagnostique du test OC-Sensor® à celle du test Hemoccult® au sein d'un essai contrôlé randomisé. Elle permettait de comparer les taux de participation.
- **L'étude de Federici *et al.*** concernait une population de 7 320 personnes de 50-74 ans, issues de la clientèle de médecins généralistes italiens et invitées par courrier. Elle comparait la participation au sein d'un essai contrôlé randomisé entre le test OC-Sensor® et le test Hemo-Fec®.

L'étude de Guittet *et al.* présentait la meilleure validité interne (chaque patient étant son propre témoin) et externe (l'étude étant réalisée dans les conditions du dépistage organisé français). L'étude de Van Rossum *et al*. présentait une validité interne également élevée mais était réalisée dans une population différente et dans un cadre organisationnel différent de celui pratiqué en France dans le programme de dépistage organisé. L'étude de Federici *et al* était de moins bonne qualité méthodologique puisqu'elle était conduite sur une clientèle de médecins volontaires et non pas en population. Elle présentait en outre une faible validité externe concernant l'organisation du dépistage, les modalités d'invitation et le type de test proposé.

► Effets de la performance et de l'acceptabilité du test sur les résultats du programme de dépistage

Effet sur la participation au programme de dépistage

Les études de Federici *et al.* et de Van Rossum *et al.* indiquaient un gain de participation respectivement de 20 % et de 12,7 % avec l'utilisation du test OC-Sensor® par rapport à un gFOBT utilisé avec ou sans régime. Toutefois, les effets suivants ne pouvaient être précisément mesurés : nombre de prélèvements à effectuer (1 pour l'iFOBT contre 3 avec le gFOBT), type de manipulation de la selle et pour l'étude de Federici *et al*. contrainte d'un régime sans viande avec le gFOBT. De plus, ces études n'ont pas été réalisées dans les conditions du dépistage organisé français qui fait intervenir fortement le médecin traitant et utilise des outils de communication spécifiques, et non une simple invitation par courrier. Selon les membres du groupe de travail, l'effet sur la participation pourrait être moins important.

Aucune donnée n'est présente dans la littérature concernant le taux de tests non analysables avec les iFOBT. Selon les experts du groupe de travail manipulant le test Magstream®, ce taux serait faible, < 0,5 %, inférieur à celui obtenu avec le test Hemoccult® qui est de 3,3 % (correspondant dans les faits à 1 % de patients car 75 % des tests non analysables sont refaits – données InVS). L'effet attendu sur la participation réelle (tests réalisés et interprétables), s'il existe, serait donc favorable, mais marginal (gain de participation réelle de moins de 1 %). Il n'est pas connu pour le test OC-Sensor®.

Effet sur l'efficacité potentielle, la sécurité et la faisabilité du programme de dépistage

La différence de performance de détection des lésions cibles entre l'iFOBT et le test Hemoccult®, peut modifier l'efficacité du programme de dépistage, sa sécurité et sa faisabilité. Dans ce rapport, des indicateurs ont été construits à partir des données du Calvados, à l'échelle d'une vague de dépistage. Ils pemettent d'évaluer ces trois effets (efficacité, sécurité et impact) et de les comparer à ceux obtenus avec le test Hemoccult® :

- L'indicateur d'efficacité potentielle est représenté par le rapport de sensibilités pour les cancers (CCR) et les adénomes à haut risque (AHR). L'exérèse et le traitement précoce de ces deux types de lésions rendent compte de l'essentiel de la mortalité évitée par le programme de dépistage même si leur part respective dans la mortalité évitée est mal connue. L'effet CCR pourrait être rapide (au rythme de l'aggravation du pronostic des cancers avec le temps), alors que l'effet AHR est probablement plus lent (au rythme de la dégénéréscence des AHR en cancer). Pour construire nos indicateurs, nous avons postulé un rôle équivalent de chacune des lésions dans l'efficacité du dépistage.
- L'indicateur de sécurité est représenté par le rapport des taux de positivité. En effet, le nombre de coloscopies et de complications de la coloscopie peut être considéré comme proportionnel au taux de positivité.

- L'indicateur d'impact est représenté par le rapport des deux rapports précédents ou par le rapport des valeurs prédictives positives. Supérieur à 1, l'impact s'améliore et traduit une diminution de la quantité d'effets négatifs à consentir par lésion cible dépistée.
- L'indicateur de faisabilité est représenté par le nombre annuel de coloscopies supplémentaires à réaliser en raison de la perte de spécificité.
- Les indicateurs ainsi construits sont présentés dans le tableau suivant[2].

[2] Pour des raisons de confidentialité des données du Calvados (données non publiées), la HAS s'est engagée à ne pas utiliser les résultats « bruts » transmis par l'équipe responsable de l'essai. Les résultats sont donc présentés sous la forme d'un accroissement (%) par rapport au test de référence Hemoccult II®.

Tableau : Effets de l'utilisation du test Magstream® et du test OC-Sensor® sur l'efficacité, la sécurité, l'impact et la faisabilité d'un programme de dépistage utilisant ces tests par rapport à un programme utilisant le test Hemoccult® (à partir des résultats non publiés de l'étude du Calvados et ceux de l'essai contrôlé randomisé des Pays-Bas).

Seuil[1]	Augmentation de la Se[2]			Augmentation du TP[3]	Impact				Augmentation du nombre de coloscopies[5]
					Augmentation de sensibilité/ augmentation du taux de positivité		Rapport de VPP[4]		
	CCR + AHR	CCR	AHR		CCR + AHR	CCR	CCR + AHR	CCR	
Test Magstream®									
20	+ 183 %	+ 87 %	+ 224 %	+ 160 %	1,09	0,72	1,07	0,71	+148 800/an
25	+ 164 %	+ 87 %	+ 197 %	+ 127 %	1,16	0,82	1,15	0,81	+118 110/an
30	+ 146 %	+ 84%	+ 172 %	+ 97 %	1,25	0,93	1,23	0,92	+ 90 210/an
35	+ 140 %	+ 81 %	+ 165 %	+ 79 %	1,34	1,01	1,32	1	+ 73 470/an
40	+ 120 %	+ 71%	+ 142 %	+ 62 %	1,36	1,06	1,36	1,05	+ 57 660/an
45	+ 101 %	+ 58%	+ 119 %	+ 46 %	1,38	1,08	1,38	1,09	+ 42 780/an
50	+ 86 %	+ 48%	+ 103 %	+ 28 %	1,45	1,16	1,46	1,16	+26 040/an
55	+ 82 %	+ 45%	+ 97 %	+ 23 %	1,48	1,18	1,48	1,18	+21 390/an
60	+ 75 %	+ 45%	+ 88 %	+ 13 %	1,55	1,28	1,54	1,28	+12 090/an
65	+ 64 %	NS	+ 81 %	+ 6 %	1,55	ND	1,55	ND	+5 580/an
70	+ 46 %	NS	+ 57 %	- 7 %	1,57	ND	1,57	ND	- 6 510/an
75	+ 41 %	NS	+ 51 %	- 11 %	1,58	ND	1,60	ND	- 10 230/an
Test OC-Sensor®									
100	+100%	+70%	+107%	+129%	0,87	0,74	0,93	0,80	+ 119 970

CCR : cancer colorectal y compris *in situ* et intramuqueux, AHR : adénome à haut risque hors cancers *in situ* et intramuqueux, TP : taux de positivité, RTP : rapport de TP, Se : sensibilité, VPP : valeur prédictive positive

[1] en ng d'Hb par ml de tampon (la quantité de selle et de tampon étant différente entre le test Magstream® et le test OC-Sensor®, le seuil de positivité n'est donc pas directement comparable)

[2] (RSN - 1) x 100

[3] (RTP - 1) x 100

[4] VPP_{iFOBT} / VPP_{gFOBT}

[5] en nombre de coloscopies supplémentaires/an sur une base de 93 000/an avec le test Hemoccult®

Limites d'interpétation

- Le raisonnement et les résultats des études portent sur une vague unique et initiale de dépistage. Ils ne tiennent donc pas compte du caractère itératif de l'intervention.
- La fonction qui permet de connaître le gain d'efficacité finale du dépistage avec un iFOBT à partir de l'efficacité finale du dépistage avec le test Hemoccult® et de l'augmentation de sensibilité de l'iFOBT pour les lésions cibles n'est pas connue.

Un modèle de décision permettrait d'aborder ces questions. Un tel modèle, incluant les résultats de performance du test Magstream® de l'étude du Calvados, est en cours de construction par l'équipe responsable de cette étude. Il convient cependant de rappeler les incertitudes persistantes sur certaines hypothèses utilisées dans ce modèle : incertitude concernant l'histoire de la maladie et difficulté à estimer la sensibilité et la spécificité du test, notamment pour les adénomes (pour lesquels le taux de cancers d'intervalle ne peut pas être utilisé).
Remarque : L'accord entre le test Magstream® et le test Hemoccult® est imparfait mais ce défaut d'accord peut être attribué à un effet prélèvement du fait du caractère intermittent du saignement. Il n'existe aucun rationnel pour penser que les iFOBT pourraient détecter des tumeurs de plus mauvais pronostic que les gFOBT.

Études en cours

- Les résultats finaux de l'étude du Calvados sont en attente : résultats portant sur les 30 000 patients qui augmenteront la puissance de l'étude, résultats sur la performance du test lorsque seul le premier prélèvement est pris en compte (dans l'optique d'un gain de participation), taux de cancers d'intervalle à 2 ans qui permettra d'estimer la sensibilité et la spécificité du test pour les cancers et de construire un modèle de Markov.
- Une étude a débuté en Côte-d'Or, Haut-Rhin, Ille-et-Vilaine et Indre-et-Loire en février 2008. Le schéma d'étude sera identique à celui de l'étude du Calvados en ce que les sujets inclus dans l'étude réaliseront les deux tests comparés (niveau 1). Cependant l'étude comportera trois bras, comparant au test Hemoccult® le test Magstream® dans un bras, le test OC-Sensor® dans un autre bras, et le test FOB-Gold® dans le troisième bras. La comparaison entre les différents iFOBT ne sera qu'indirecte.
- Une étude comparative InstantView® *vs* Hemoccult a été réalisée en Bourgogne. Ses résultats sont en cours de publication : ils confirment que le taux de détection des tumeurs colorectales est plus élevé avec le test immunologique qu'avec le test au gaïac. Ces résultats seront intéressants à considérer pour les seuils de positivité même si le test InstantView® n'est pas un test quantitatif automatique et ne constitue pas à ce titre un candidat pour le programme de dépistage organisé.
- La HAS n'a aucune implication dans ces études qui ont été initiées avant l'élaboration de ce rapport.

Interprétation des résultats

Les iFOBT Magstream® et OC-Sensor® sont plus sensibles que le test Hemoccult®. Selon le seuil auquel ils sont utilisés, ils nécessitent de concéder une perte de spécificité plus ou moins importante. Les conséquences de ces effets pour la population cible peuvent être exprimées comme suit.

L'utilisation du test Magstream®, par rapport à l'utilisation du test Hemoccult® :

- **améliore le nombre absolu de lésions cibles dépistées**. Ce gain d'efficacité potentielle est plus important quand le seuil de positivité du test diminue, traduisant l'augmentation de sensibilité du test. Un gain d'efficacité potentielle est observé quel que soit le seuil de positivité choisi si l'on considère à la fois la détection des AHR et des CCR. Il n'est significatif pour la détection des seuls CCR qu'en dessous du seuil de 60 ng/ml ;
- **diminue la sécurité du programme de dépistage pour les seuils de positivité compris entre 20 et 65 ng/ml** (augmentation du nombre de coloscopies). Cette perte de sécurité est

plus importante quand le seuil de positivité du test diminue, traduisant la perte de spécificité du test ;

- **améliore l'impact du programme de dépistage**, c'est-à-dire diminue la quantité d'effets négatifs consentis par lésion cible dépistée. Cette amélioration de l'impact est d'autant plus importante que le seuil de positivité du test est élevé, et malgré un gain d'efficacité plus faible. Elle est observée quel que soit le seuil de positivité choisi si l'on considère la détection conjointe des AHR et des CCR. Elle apparaît à partir du seuil de 35 ng/ml si l'on considère la détection des seuls CCR.

Sont exprimées ci-dessous les conséquences pour 3 seuils critiques :

- **Au seuil de 20 ng/ml,** le nombre d'effets négatifs est augmenté de 160 % en rapport avec un nombre annuel de coloscopies supplémentaires de 148 800. Il s'agit du seuil qui permet de maximiser l'efficacité potentielle de l'intervention : le nombre d'AHR détectés est augmenté de 224 % et le nombre de CCR détectés de 87 %. Selon l'indicateur d'efficacité choisi, l'impact est variable : il est amélioré pour la détection conjointe des AHR et des CCR mais dégradé si on ne considère que la détection des CCR. L'utilisation de ce seuil implique d'accepter l'augmentation des effets négatifs associée. Cette dernière est importante en nombre absolu. La quantité d'effets négatifs à consentir par AHR ou CCR dépisté reste cependant moins importante qu'avec l'intervention de référence (dépistage avec le test Hemoccult®), alors qu'elle est plus importante par CCR dépisté.
- **Au seuil de 35 ng/ml**, le nombre d'effets négatifs est augmenté de 79 % en rapport avec un nombre de coloscopies supplémentaires de 73 470. Le nombre d'AHR détectés est augmenté de 165 % et le nombre de CCR détectés de 81 %. L'impact de l'intervention est amélioré, notamment pour l'ensemble CCR + AHR. Il s'agit du seuil qui permet de maximiser l'efficacité potentielle de l'intervention tout en améliorant l'impact (sauf si l'on ne considère que la détection des cancers : impact = 1,01).
- **Au seuil de 60 ng/ml**, le nombre d'effets négatifs est augmenté de 13 % en rapport avec un nombre de coloscopies supplémentaires de 12 090. Le nombre d'AHR détectés est augmenté de 88 % et le nombre de CCR détectés de 45 %. L'impact de l'intervention est fortement amélioré. Il s'agit du seuil qui permet de minimiser les effets négatifs tout en obtenant un gain d'efficacité significatif sur les CCR.

Dans tous les cas, d'après les membres du groupe de travail, le nombre de coloscopies supplémentaires paraît compatible avec la capacité du plateau technique actuel qui permet la réalisation d'un million de coloscopies par an.

L'utilisation du test OC-Sensor® par rapport à l'utilisation du test Hemoccult® permet également un gain important de sensibilité pour les cancers (+ 70 %) et les adénomes à haut risque (+ 107 %), au prix d'une perte de spécificité faisant augmenter le taux de positivité dans des proportions proches de celle de l'augmentation de la sensibilité (+ 129 %). Cependant, on constate que l'utilisation de ce test dégrade légèrement l'impact de l'intervention quel que soit le type de lésion identifiée (CCR ou CCR + AHR).

La diminution du nombre de prélèvements et la praticabilité des iFOBT pour les usagers peuvent augmenter l'acceptabilité des tests. L'effet sur la participation ne peut donc être que favorable mais il ne peut être quantifié dans le cadre du programme organisé français où un avantage modeste est attendu par les experts du groupe de travail. Une petite diminution du nombre de tests non analysables est également possible. Le changement de test ne devrait pas avoir d'effet sur le taux de réalisation de la coloscopie et sur la qualité de la prise en charge thérapeutique.

6.2 Efficience de l'intervention utilisant un test immunologique

La littérature médico-économique comparant les iFOBT aux gFOBT fournit peu d'informations utiles à la prise de décision de modification de la stratégie de dépistage en France. Une seule étude française, fondée sur un processus de Markov, a été identifiée : elle a conclu que l'iFOBT offrait la perspective d'un accroissement du nombre d'années de vie gagnées à un coût additionnel

raisonnable. Ainsi, les ratios coût/efficacité différentiels du dépistage par le test immunologique, comparativement au test Hemoccult®, actualisés au taux de 5 % (coûts uniquement), variaient de 7 458 €/année de vie gagnée sur un suivi de 10 ans à 2 980 €/AVG après 20 ans de dépistage.
Dans l'attente de la mise à jour de ce modèle, le présent rapport propose des ratios coût/efficacité intermédiaires différentiels de substitution du test Hemoccult® par le test Magstream® sur une vague initiale de dépistage (2 ans). Les ratios proposés ne proviennent pas d'un modèle de Markov mais d'un modèle d'analyse de décision simple, limité à un horizon temporel de 2 ans et donc non représentatif d'un modèle simulant sur 20 ans le suivi des patients. Les données utilisées proviennent de l'étude du Calvados et concernent 20 322 participants. Les données économiques incluent les coûts des tests de dépistage (iFOBT ou gFOBT), les coûts des tests diagnostiques (coloscopie + polypectomie) et les coûts des traitements des lésions selon le stade de gravité. Les coûts de la campagne de dépistage n'ont pas été intégrés car ils ont été considérés identiques pour les deux tests.
Il ressort de ces données que sur une vague initiale concernant 20 322 participants et pour des seuils de positivité compris entre 20 ng/ml et 75 ng/ml, le dépistage avec le test Magstream® permet :

- de dépister et traiter 47 à 188 adénomes à haut risque et cancers supplémentaires par rapport au dépistage par Hemoccult® pour un coût total supplémentaire variant de 90 361 à 1 064 217 €. Cela signifie qu'il faut consentir entre 1 922 € (seuil à 70 ng/ml) et 5 661 € (seuil à 20 ng/ml) pour détecter et traiter un adénome à haut risque ou un cancer supplémentaire par rapport à Hemoccult® ;
- de dépister et traiter 6 à 27 cancers supplémentaires par rapport au dépistage par Hemoccult® pour un coût total supplémentaire variant de 90 361 à 1 064 217 €. Synthétisé sous la forme d'un ratio coût/efficacité, cela signifie qu'il faut consentir entre 15 060 € (seuil à 70 ng/ml) et 39 415 € (seuil à 20 ng/ml) pour détecter et traiter un cancer supplémentaire par rapport au dépistage par Hemoccult®.

On constate que les ratios coût/efficacité différentiels varient fortement selon le type de lésion dépistée et traitée (cancers seuls, ou AHR+CCR), l'intervention utilisant le test Magstream® n'étant opportune que si on raisonne en nombre de CCR et AHR traités (ratios coût/efficacité inférieurs à 6 000 € quel que soit le seuil de détection). En termes d'efficacité finale (*ie* le gain en espérance de vie), si on considère les AHR comme des lésions précancéreuses dont l'exérèse précoce a un impact sur la mortalité évitée, la question de la pertinence du critère « cancers seuls » est toutefois posée. En effet, le gain en années de vie est probablement moins important pour les personnes déjà atteintes d'un cancer que pour les personnes ayant un AHR. Au niveau médico-économique, l'opportunité de l'intervention utilisant le test Magstream® sera jugée en fonction des attentes de santé publique considérées par le décideur (détection des cancers seuls ou CCR + AHR).

L'interprétation de ces ratios doit rester prudente dans la mesure où les données concernent les 2 premières années d'utilisation du test qui ne sont pas nécessairement représentatives des vagues suivantes du fait :

- de la diminution plus importante de la prévalence résiduelle en cas d'utilisation d'un iFOBT plus sensible que le test Hemoccult® ;
- des coûts de traitement, non pris en compte à 2 ans, des personnes ayant un résultat « faux négatif » au dépistage par Hemoccult® et qui seront identifiées au travers d'une procédure diagnostique ou des dépistages ultérieurs à un stade plus avancé de la maladie. Toutefois, ces coûts devraient être moins élevés avec l'iFOBT du fait de la plus grande sensibilité du test.

6.3 Conséquences organisationnelles

► Temps de lecture

L'avantage théorique de l'utilisation des tests immunologiques est la réduction du temps technicien (suppression de la double lecture, rapidité de traitement des échantillons). Pour les membres du groupe de travail, l'automatisation ne réduit que partiellement le temps technicien dans la mesure où le temps passé à l'étiquetage des échantillons et la vérification de la qualité des prélèvements reste incompressible et représente une part importante du temps technicien. De plus, le débit des automates en conditions réelles d'utilisation devra être précisé.

► Achat et utilisation d'automates

L'utilisation des automates entraîne un surcoût d'environ 60 000 € par machine installée. Toutefois, ces machines ont une durée de vie d'environ 10 ans et lorsque ce coût d'achat est rapporté au nombre de tests réalisés sur un an, le coût machine par test devient faible.

L'utilisation de l'automate nécessitera un contrôle qualité et une assurance qualité spécifiques à mettre en place. Pour le groupe de travail, ces mesures ne possèdent que des avantages en termes de reproductibilité, de traçabilité et d'enregistrement.

► Nature des centres de lecture

L'utilisation d'automates est suceptible de modifier l'organisation des centres de lecture. En effet si la capacité de traitement des automates est supérieure à la capacité actuelle des centres de lecture, une réflexion pourra s'engager sur le regroupement des centres de lecture d'une part et leur statut d'autre part. On peut en particulier envisager une plus grande implication des laboratoires privés dans la lecture des tests (en 2007, 3 laboratoires privés assuraient le traitement des tests Hemoccult®).

7 Conclusion

L'évaluation des conséquences de la substitution du test Hemoccult® par un test immunologique au sein du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France est rendue difficile par l'absence d'étude démontrant l'efficacité en termes de diminution de la mortalité du dépistage du CCR avec un iFOBT. Par ailleurs, en 2008, en l'absence de modèle décisionnel publié, il est difficile d'extrapoler les résultats des études de performance diagnostique de ces tests à l'efficacité finale d'un programme les utilisant.

Les indicateurs d'efficacité potentielle, de sécurité et d'impact construits dans ce rapport à l'échelle d'une vague de dépistage à partir des données observationnelles du Calvados pour le test Magstream® et de l'essai contrôlé randomisé hollandais pour le test OC-Sensor® fournissent néanmoins des informations utiles à la prise de décision.

Ainsi, il apparaît que le test Magstream® est plus sensible que le test Hemoccult® pour les lésions cibles, et que son utilisation peut améliorer l'efficacité du programme de dépistage. Lorsqu'on considère la détection des adénomes à haut risque et des cancers, un gain d'efficacité potentielle est présent quel que soit le seuil de positivité choisi entre 20 et 75 ng/ml. Le gain d'efficacité n'apparaît qu'entre les seuils de 20 et 60 ng/ml si on considère la détection des seuls cancers.
L'utilisation du test Magstream® génère également un nombre plus important de coloscopies du fait de la moindre spécificité du test par rapport au test Hemoccult®. L'augmentation du nombre de coloscopies a pour conséquences une augmentation du nombre d'effets négatifs [inconfort et complications de l'examen diagnostique (CT) : perforation (1/1 000 environ), hémorragie (1/1 000 environ), mortalité (1/10 000)]. Cet effet apparaît dès le seuil de 65 ng/ml. Cependant l'impact de l'intervention est amélioré (moins d'effets négatifs à consentir par lésion cible dépistée) quel que soit le seuil de positivité choisi si on considère la détection des adénomes à haut risque et des

cancers. L'impact est amélioré au-dessus du seuil de 35 ng/ml si on considère la détection des seuls cancers.

Le test OC-Sensor® n'a été étudié qu'au seuil de 100 ng/ml (seuil non comparable aux seuils de Magstream® du fait de caractéristiques techniques différentes). Ce test est plus sensible que le test Hemoccult® pour les lésions cibles. D'après les données de l'étude hollandaise, l'utilisation du test augmente le nombre d'effets négatifs et entraîne une légère dégradation de son impact (augmentation de la quantité d'effets négatifs à consentir par lésion cible dépistée).

- Au niveau médico-économique, seul le test Magstream® a pu être étudié. Les ratios coût/efficacité différentiels par rapport à l'intervention utilisant le test Hemoccult® ne peuvent être estimés à long terme. À 2 ans, pour le test Magstream®, ils varient selon le seuil de positivité retenu (allant de 70 ng/ml à 20 ng/ml) de 1 922 € à 5 661 € par adénome à haut risque ou cancer supplémentaire détecté et traité.

Des conséquences organisationnelles seront générées par le changement de test : réflexion sur la répartition et la nature des centres de lecture, nouveau contrôle qualité, nouveau cahier des charges et augmentation potentielle du nombre de coloscopies réalisées du fait d'un taux de tests positifs plus élevé pour l'iFOBT selon le seuil. Ainsi, si aucune de ces conséquences ne constitue un blocage, la substitution du test au sein du programme de dépistage demandera du temps. Certains changements peuvent être vus comme des avantages [faisabilité, assurance qualité (objectivité, traçabilité, enregistrement)], d'autres nécessiteront une adaptation (nature des centres de lecture, absorption du nombre supplémentaire de coloscopies, etc)

Des études et un modèle de Markov concernant le test Magstream®, le test OC-Sensor® et le test FOB-Gold®, sont en cours. Leurs résultats devront donc être pris en considération quand ils seront disponibles.

Pour autant, il apparaît que les données disponibles concernant le test Magstream® et le test OC-Sensor® sont suffisantes pour recommander dès à présent la mise en place du processus de substitution gFOBT/iFOBT à lecture automatisée au sein du programme organisé de dépistage du CCR en France. Les conditions optimales d'utilisation du test (choix du test, choix du seuil, choix du nombre de prélèvements) seront affinées au cours de ce processus d'une part, et à la lumière des résultats des études en cours d'autre part.