

vidéo

audio

images

liens

Jean Faivre,
Sylvain Manfredi

La mise sur le marché de tests immunologiques de dépistage du cancer colorectal, leur facilité accrue d'utilisation et leur sensibilité bien plus élevée que le test au gâïac pourraient contribuer à diminuer fortement la mortalité par cancer colorectal dans la population à risque moyen.

Ce qui est nouveau

Les tests immunologiques de recherche d'un saignement occulte dans les selles sont plus performants pour le dépistage des cancers et des adénomes à risque élevé de transformation maligne.

Les tests immunologiques sont plus simples à manipuler, ne nécessitent qu'un prélèvement, ce qui rend la participation plus élevée.

Les études médico-économiques concluent à la supériorité des tests immunologiques.

Le remplacement des tests au gâïac, préconisé par la HAS depuis 2008, est désormais effectif.

Dépistage et prévention du cancer colorectal

Toutes les conditions justifiant la mise en place d'une politique de dépistage et de prévention sont remplies par le cancer colique : il est fréquent (42 000 nouveaux cas en France en 2012), grave (on ne guérit actuellement qu'un cancer sur deux) et, s'il est diagnostiqué au début, il est habituellement guéri par l'exérèse chirurgicale. C'est un cancer qui a la particularité d'être très souvent précédé par une tumeur bénigne, le polype adénomateux. En moyenne, ce dernier met de 10 à 20 ans pour se transformer en cancer, et est le plus souvent asymptomatique. Le cancer colique peut être prévenu par la détection et l'exérèse des adénomes. Enfin, il existe une stratégie de dépistage reposant sur la recherche d'un saignement occulte dans les selles, qui a montré son efficacité pour diminuer la mortalité par cancer colique.

À court terme, une politique de dépistage et de prévention secondaire représente le moyen le plus sûr de faire évoluer le grave problème posé par ce cancer. La méthode de dépistage qui peut être proposée à l'ensemble d'une population à risque moyen, en bonne santé, doit être simple, acceptable, sans danger, peu coûteuse et d'efficacité démontrée. Les tests de recherche d'un saignement non visible dans les selles remplissent ces caractéristiques. Si le test est positif, il faut en rechercher la cause en faisant une coloscopie. Quant aux groupes à risque élevé, ils relèvent d'une stratégie de dépistage par coloscopie.

Dépistage dans la population à risque moyen

Cette population correspond aux individus de plus de 50 ans (6 % des cas surviennent avant 50 ans). À partir de 50 ans l'incidence augmente rapidement avec l'âge.

Test au gâïac

Le test au gâïac de recherche d'un saignement occulte dans les selles permet de diminuer la mortalité par cancer colorectal. La plupart des données disponibles proviennent de l'évaluation

Registre bourguignon des cancers digestifs, Inserm U866 ;
université de Bourgogne et CHU de Dijon, 21079 Dijon Cedex, France.
jean.faire@u-bourgogne.fr



FIGURE Test OC-Sensor.

du test Hemoccult. Deux petits fragments de selles (de la taille d'une lentille) sont prélevés sur 3 selles consécutives à l'aide d'une spatule. Le test est constitué d'un papier réactif imprégné de gaïac situé dans une petite plaquette en carton. Les plaquettes sont ensuite envoyées au centre de lecture. Une goutte d'une solution alcoolique d'eau oxygénée est déposée sur le papier buvard. En cas de positivité une coloration bleue apparaît. Celle-ci est parfois discrète, ce qui entraîne une certaine subjectivité dans l'interprétation du test dont la lecture n'a jamais pu être automatisée. Le taux de positivité du test dans une population de plus de 50 ans est en moyenne de 2 à 2,5 %. La spécificité est élevée, 98 à 99 %, la sensibilité médiocre proche de 40 % et la valeur prédictive positive est voisine de 10 % pour un cancer, de 25 % pour un adénome avancé (ou à haut risque de transformation maligne, adénome ≥ 1 cm et/ou avec dysplasie grave et/ou structure vilieuse). Trois études contrôlées réalisées dans des populations bien définies (au Danemark, en Angleterre et en France) indiquent qu'il est possible de diminuer de 15 à 20 % la mortalité par cancer colique dans la population invitée à faire un test Hemoccult tous les 2 ans entre 50 et 74 ans.¹⁻³ Chez les participants au dépistage, la diminution de la mortalité se situe entre 33 et 39 %. Ce résultat est confirmé par une étude américaine faite chez des volontaires.

Tests immunologiques

La seconde génération de tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles, les tests immunologiques, est supérieure aux tests au gaïac. Les tests immunologiques détectent l'hémo-

globine humaine dans les selles grâce à des anticorps spécifiques. Certains sont quantitatifs et fournissent la quantité d'hémoglobine par millilitre de tampon. Ils permettent une lecture automatisée, adaptée aux grands nombres, minimisant l'erreur humaine et permettant un contrôle de qualité. Deux tests sont sur le marché européen : OC-Sensor (Eiken, Tokyo Japon) [v. figure] et FOB-Gold (Sentinel, Milan, Italie, pour Beckman Coulter, États-Unis).

Le test se présente sous la forme d'un petit tube à essai. En pratique, l'utilisateur prélève un échantillon de selle à l'aide d'un bâtonnet strié et l'introduit dans un tube contenant un tampon stabilisateur (un opercule contrôle la quantité de matières fécales dans le tampon). Les automates déterminent la concentration d'hémoglobine par millilitre de tampon. Les résultats des tests FOB-Gold et OC-Sensor (même technique de mesure) sont aisément comparables en tenant compte de la quantité de selles dans le tampon. Par exemple, un seuil de 150 ng/mL avec l'OC-Sensor correspond à 177 ng/mL avec le FOB-Gold. Il y a très peu de données comparatives sur ces tests. Il ne semble pas exister de différences majeures pour des seuils de positivité semblables. Une étude comparant les performances de ces deux tests est en cours aux Pays-Bas. Initialement, la globine, fragment de l'hémoglobine dosée par le test, n'était pas stable dans le tampon lorsque la température était élevée ou lorsque le délai entre le prélèvement de selles et l'analyse dépassait 5 jours. Depuis, les tampons ont été améliorés. La stabilité de la globine ne pose plus de problèmes dans les 7 jours suivant le prélèvement jusqu'aux températures de 20-25 °C. En revanche, à partir de

30 °C, le test doit être lu dans les 4 jours.

Deux études randomisées où, par tirage au sort, les individus se voyaient proposer un test Hemoccult ou un test immunologique et deux études où les participants réalisaient à la fois les deux tests démontrent la supériorité des tests immunologiques.⁴⁻⁷ Si l'on accepte un taux de positivité ne dépassant pas 4 % (vs 2,5 pour le test au gâïac), on multiplie par 2 le taux de détection des cancers colorectaux et par 3 à 4 celui des adénomes à haut risque de transformation. Une étude italienne, qui demande à être confirmée, suggère que le dépistage avec le test immunologique permet de diminuer l'incidence du cancer colorectal.⁸ De plus, les deux études néerlandaises indiquent que le taux de participation est plus élevé avec le test immunologique qu'avec l'Hemoccult (60 % vs 50 %).^{6,7} Le test immunologique est plus simple à réaliser (un seul prélèvement, pas de contact direct avec la selle). Dans une étude de population néerlandaise au cours de laquelle il était proposé un test immunologique suivi d'une coloscopie, la sensibilité du test immunologique (OC-Sensor) au seuil de 100 ng/mL était de 75 % pour les cancers – un progrès considérable par rapport au test Hemoccult – et de 29 % pour les adénomes à risque élevé de transformation maligne.

Le nombre de prélèvements a des conséquences en termes de coût, ce qui fait privilégier la stratégie à un seul prélèvement. En choisissant un seuil de positivité plus bas, 150 ng/mL avec le test OC-Sensor à un prélèvement, on obtient le même taux de détection des cancers qu'avec deux prélèvements. Plusieurs études médico-économiques ont été réalisées au cours des deux dernières années. Elles concluent toutes à l'efficacité de ces tests immunologiques.^{9, 10}

Le test immunologique a un point faible. Comme il détecte des quantités d'hémoglobine plus faibles que l'Hemoccult, le taux de positivité est plus élevé, ce qui entraîne un nombre plus important de coloscopies (l'analyse des coûts comprend l'augmentation du nombre de coloscopies). En France on fait environ un million de coloscopies par an. L'augmentation du taux de positivité de 2,5 à 4 % (avec un prélèvement et un seuil de positivité de 150 ng/mL avec OC-Sensor) entraînera 50 000 coloscopies supplémentaires. La rentabilité de ces coloscopies est élevée. On trouve un cancer toutes les 12 coloscopies et un adénome à risque élevé de transformation toutes les 3 coloscopies.¹¹

La participation, un point essentiel

Le succès du programme de dépistage dépend des performances du test et de l'adhésion de la population. C'est un point majeur qui est souvent mal compris des cliniciens qui sont habitués à prendre en charge des sujets demandeurs de soins. Ce n'est pas le cas du dépistage qui s'adresse à de larges populations en bonne santé. Quelles que soient les performances du test de dépistage, il n'aura pas d'effet significatif sur l'incidence et la mortalité si la participation est faible. La participation et les performances du test immunologique expliquent que, dans deux études randomisées, la coloscopie¹² ou la sigmoïdoscopie⁶ ne

font pas mieux pour le dépistage des cancers dans une population prise dans son ensemble que les tests immunologiques. On peut estimer d'après les études disponibles qu'un taux de participation voisin de 50 % est un objectif à atteindre, quel que soit le test de dépistage. S'il n'y a pas de valeur seuil bien définie, c'est ce que suggèrent les études randomisées ou de cohorte rapportant une diminution de la mortalité et/ou de l'incidence. Les résultats de ces études randomisées doivent être reproduits pour avoir un programme efficace. C'est un objectif atteignable. Un taux de participation voisin de 50 % a déjà été obtenu par une dizaine de départements dans des régions très différentes. Il était bien établi jusqu'à présent que pour obtenir en France un taux de participation élevé il était nécessaire d'associer la distribution du test par le médecin à l'envoi postal du test aux sujets qui ne consultent pas pendant la phase de distribution médicale. Cette relance postale avec test est à l'origine du quart des tests réalisés en France. On peut estimer que, sur les 4 000 cancers colorectaux découverts annuellement avec le test Hemoccult, 1 000 auraient été manqués en l'absence de relance postale avec test. D'autres stratégies de participation ont été évaluées en France. Aucune ne permet d'atteindre le niveau de la relance avec test. La relance postale est menacée. Un arrêté du 22 février 2013 a supprimé l'obligation d'envoi du test avec la deuxième relance. De ce fait, l'agence régionale de santé de la région Rhône-Alpes a décidé de ne plus accorder le budget de la relance postale. On ne peut accepter un programme de dépistage national à géométrie variable. De plus, il est inacceptable d'exclure les sujets n'ayant pas consulté dans la phase médicale. L'économie est modeste, puisqu'elle représente moins de 2 % du coût de la campagne, et les retombées sont dramatiques. Une analyse coût-efficacité en Bourgogne indique qu'une participation de 55 % de la population permet une baisse de mortalité de 18 %, alors qu'une participation de 35 % n'entraîne qu'une baisse de mortalité de 9 % et une augmentation du coût d'une année de vie gagnée de 85 %.⁹

Les limites du dépistage dans la population générale

Seule une petite partie de la population incluse dans un programme de dépistage en tirera bénéfice. Certaines personnes ayant un test positif subissent des examens complémentaires parfois nocifs alors qu'elles n'ont ni polype ni cancer. Les complications graves de la coloscopie sont possibles mais rares, moins d'une perforation pour 1 000 examens. Plus encore que pour la médecine curative, il faut s'assurer que le programme est bénéfique pour tous. Il nécessite une organisation rigoureuse et un processus d'assurance qualité mis en place par la structure responsable : lecture centralisée du test, évaluation de la qualité du suivi jusqu'au traitement dans le respect du cahier des charges national.

Rappelons que le dépistage classique n'est pas recommandé chez les sujets ayant :

– une symptomatologie digestive d'apparition récente ; il faut

proposer d'emblée une coloscopie ;
– un risque élevé ou très élevé de cancer colorectal (*v. infra*) ;
– une maladie grave rendant le dépistage inopportun.

Groupes à risque élevé ou très élevé

On décrit classiquement deux niveaux de risque : un risque élevé et un risque très élevé.

Risque élevé

Les sujets à risque élevé se répartissent en quatre groupes.

Parents du 1^{er} degré de sujets atteints d'un cancer colique : le risque est en moyenne de 2.¹³ Il dépend de l'âge de l'apparenté au moment du diagnostic et du nombre d'apparentés atteints, qui sont des éléments déterminants sur le niveau de risque. Il est multiplié par 4 si l'apparenté avait moins de 50 ans au moment du diagnostic ou s'il y a deux apparentés atteints ; il n'est multiplié que par 1,5 si l'apparenté avait plus de 65 ans au moment du diagnostic. Le dépistage endoscopique est recommandé chez les sujets ayant un apparenté atteint avant 65 ans ou au moins 2 apparentés atteints. Le risque de cancer colique se situe entre 10 et 25 %.

Antécédents familiaux d'adénome colique : l'estimation du risque commun de cancer colique chez les apparentés de patients ayant des adénomes se situe autour de 2.¹⁴ Il ne concerne que les gros adénomes (> 1 cm). Le risque de cancer colique augmente avec le nombre d'apparentés ayant des adénomes et quand l'âge du diagnostic chez le cas index décroît. Les apparentés au 1^{er} degré de patients ayant un gros adénome doivent bénéficier de la même prise en charge que les apparentés du 1^{er} degré de patients ayant un cancer colique.

Antécédents personnels d'adénome ou de cancer colique : le risque de cancer colorectal métachrone est multiplié par 1,5 à 2 et persiste toute la vie. Il est recommandé de faire une coloscopie postopératoire si la coloscopie préopératoire n'a pas été complète, puis à 3 ans et tous les 5 ans.

Chez les sujets ayant un ou plusieurs adénomes de moins de 1 cm de diamètre, le risque ne diffère pas significativement de celui de la population générale. En revanche, il est augmenté après l'exérèse d'un adénome à risque élevé de cancer colorectal. La surveillance endoscopique est importante. Le risque de cancer colorectal est ramené à celui de la population générale avec un suivi de 3 ans dès l'exérèse puis tous les 5 ans. Le risque de cancer colorectal est multiplié par 4 en l'absence de surveillance coloscopique.¹⁵

Maladies inflammatoires : l'association entre la rectocolite ulcéro-hémorragique et le cancer colique est diversement estimée selon les études parce que le risque est fonction de l'étendue de la rectocolite, de sa durée et de l'âge au moment du diagnostic.¹⁶ Après 7 à 10 ans d'évolution, le risque de cancer colique augmente de 0,5 à 1 % par an. Concernant la maladie de Crohn, le risque de cancer colique est aussi bien établi. Dans une

méta-analyse récente de l'ensemble des études de population disponibles, le ratio d'incidence standardisé de cancer colique était de 1,8.

Risque très élevé

Ce risque ne concerne que les maladies héréditaires rares. On estime que 2 à 5 % des cancers colorectaux se développent dans ce cadre, essentiellement dans la polypose adénomateuse familiale et le syndrome de Lynch (*hereditary non polyposis colorectal cancer* ou HNPCC). Plusieurs gènes responsables d'agrégation familiale de cancers colorectaux ont été identifiés. Les altérations génétiques délétères des gènes *hMSH2*, *hMSH6* et *hMLH1* sont responsables du syndrome HNPCC, celles du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*, situé sur le chromosome 5p) sont responsables de la polypose adénomateuse familiale. Pour les mutations du gène *APC*, le risque de cancer est extrêmement élevé, conduisant à pratiquer une coloprotectomie totale au début de l'âge adulte. La pénétrance de l'anomalie génétique est moins forte dans le syndrome HNPCC, ne nécessitant qu'une surveillance rigoureuse. Ces éléments soulignent l'intérêt de rechercher la mutation délétère lorsqu'une disposition familiale est suspectée chez le cas index, et de la proposer aux apparentés au 1^{er} degré afin de mettre place un programme de dépistage adapté. Ces mesures préventives ont fait la preuve de leur efficacité. Plus récemment, une forme récessive de polypose familiale liée à une mutation du gène *MYH* (*mut Y human homolog*) a été mise en évidence ; cette mutation pourrait être responsable de 40 % des polyposes adénomateuses familiales atténuées en l'absence de mutation du gène *APC*. La recherche de mutation de ce gène doit être proposée en cas de polypose atténuée.

Conclusion

L'histoire du dépistage et de la prévention du cancer colorectal est déjà longue. C'est au début des années 1970 qu'il a été proposé de rechercher un saignement occulte dans les selles avec un test au gaïac baptisé Hemoccult. La nécessité d'évaluer

POUR LA PRATIQUE

- ▶▶ Le dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte a fait la preuve de son efficacité à condition que la participation soit élevée (plus de 45 %).
- ▶▶ L'implication active des médecins traitants et des médecins du travail est capitale puisque 90 % des tests qu'ils remettent sont faits.
- ▶▶ Les médecins généralistes commencent à recevoir les nouveaux tests de dépistage.

ce test dans de larges populations non sélectionnées sur une période d'au moins 10 ans a mis longtemps à s'imposer. Il a fallu attendre près de 30 ans pour que soient publiées deux études randomisées qui apportaient enfin la preuve qu'il était possible de diminuer la mortalité par cancer colorectal en faisant entre 50 et 74 ans un test Hemoccult tous les 2 ans.^{2,3} Point important, pour obtenir ce résultat il fallait que la participation soit d'au moins 50 %. Il a fallu encore une dizaine d'années pour que le dépistage du cancer colorectal soit généralisé en 2009. Les obstacles ne manquent pas pour faire entrer dans la pratique les résultats des études de santé publique. Il a fallu encore 7 ans après les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour que le remplacement du test Hemoccult par les tests immunologiques devienne une réalité. Les tests immunologiques commencent à être disponibles auprès de la Caisse nationale d'assurance maladie ou des structures de gestion. Mais la stratégie qui consistait à fournir tous les médecins généralistes en tests de dépistage en quelques jours a fait la preuve de ses limites. Les difficultés actuelles ne doivent pas démobiliser le corps médical.

Il est capital d'offrir la stratégie permettant d'obtenir la participation la plus élevée possible, c'est à la fois un objectif de santé publique et un objectif éthique. Un arrêté doit rétablir la seconde relance avec test. C'est à ce prix que pourront être atteints les objectifs d'une baisse de mortalité de 50 % et d'incidence de plus de 25 %.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Dépistage et prévention du cancer colorectal

Les études de population indiquent que la recherche d'un saignement occulte dans les selles en utilisant un test au gâiac permet de baisser la mortalité par cancer colorectal. Cependant ce test a été critiqué, en particulier pour sa sensibilité modeste. Pour cette raison, un intérêt a été porté à d'autres stratégies, en particulier les tests immunologiques. Il est maintenant bien établi que les tests immunologiques sont supérieurs aux tests au gâiac. Ils sont devenus la stratégie de dépistage du cancer colorectal et sont maintenant disponibles en France. La stratégie à un seul prélèvement est privilégiée. Étant donné les performances des tests immunologiques, on peut logiquement dire qu'un programme organisé utilisant ce test conduira à une plus forte diminution de la mortalité par cancer colorectal et permettra probablement de diminuer son incidence. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier des sujets à très haut risque (formes héréditaires) et des sujets à haut risque. La coloscopie est recommandée chez les apparentés au 1^{er} degré de sujets atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome de plus de 1 cm de diamètre diagnostiqués avant 60 ou 65 ans ou ayant au moins 2 parents atteints, chez les sujets atteints d'une colite inflammatoire étendue ou ayant des antécédents personnels de cancer ou d'adénome à haut risque de transformation maligne.

SUMMARY Screening and prevention of colorectal cancer

Population-based studies have shown that guaiac faecal occult blood testing followed by colonoscopy in case of positivity can reduce colorectal cancer mortality. However attention has been given for alternative tests in particular to immunochemical faecal occult blood tests. It is now clear from available data that immunochemical tests outperform guaiac tests. They should be preferred for CRC screening. The one sample strategy has been adopted in most screening programmes. Given the superior performance characteristics of immunochemical, it is reasonable to assume that an organized programme using this type of test would lead to a greater reduction in colorectal cancer mortality and possibly of colorectal cancer incidence. Epidemiological studies allow us to define subjects at very high risk (genetic origin) and high risk for colorectal cancer. Colonoscopy screening is recommended in first degree relatives of patients with colorectal cancer or large adenoma diagnosed before 60 years or with two affected first-degree relatives, in subjects with an extended inflammatory bowel disease, or with a personal history of large bowel cancer or large adenoma.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
- Faivre J, Dancourt V, Denis B, et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48:2969-76.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
- 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.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135:82-90.
- Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis* 2014;46:82-6.
- Lejeune C, Arveux P, Dancourt V, Béjean S, Bonithon-Kopp C, Faivre J. Cost-effectiveness analysis of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:434-9.
- Lejeune C, Le Gleut K, Cottet V, et al. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Dig Liver Dis* 2014;46:76-81.
- Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012;44:967-73.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697-706.
- Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216-27.
- Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1086-92.
- Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012;61:1180-6.
- Ekhom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.