Impact de l'intégration du test immunologique dans le programme de dépistage du cancer colorectal en France

Guy Launoy

▶ **To cite this version:**

Guy Launoy. Impact de l'intégration du test immunologique dans le programme de dépistage du cancer colorectal en France. Bulletin du Cancer, 2019, 10.1016/j.bulcan.2019.01.011 . inserm-02110830

HAL Id: inserm-02110830
https://inserm.hal.science/inserm-02110830

Submitted on 25 Oct 2021

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

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

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119300888
Manuscript_7de03f07b7997622479ddb006c4d8141

Impact de l'intégration du test immunologique dans le programme de dépistage du cancer colorectal en France.

Impact of the integration of FIT in the colorectal cancer screening program in France

Guy Launoy

ANTICIPE, U1086 INSERM-Université Caen Normandie-CHU Caen

e-mail : guy.launoy@unicaen.fr

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Impact de l'intégration du test immunologique dans le programme de dépistage du cancer colorectal en France.

Impact of the integration of FIT in the colorectal cancer screening program in France

Résumé

Alors que le dépistage organisé du cancer colorectal a été étendu à l'ensemble du territoire français depuis 2008, aucun élément ne laisse penser que ce dépistage basé sur l'utilisation, du test au gaïac ait eu un impact significatif sur les tendances de son incidence et de sa mortalité en France dans les 10 dernières années. Suite aux premiers essais prospectifs conduits en Normandie, le test immunologique a été proposé à l'ensemble du territoire national à partir de 2015. Trois ans après sa généralisation, il est bien entendu impossible de mesurer les effets de cette modification de stratégie sur l'incidence ou la mortalité par cancer colorectal. Toutefois, sur la fois des modélisations et des données des dix départements de la région Grand-Est, ce test devrait permettre de dépister 2,5 fois plus de cancers et 3,7 fois plus d'adénomes avancés que le test au gaïac et la sensibilité d'un programme biennal utilisant un test immunologique devrait être d'environ 75 %. Par ailleurs, il est raisonnable d'espérer que les caractéristiques techniques du test et la confiance retrouvée des médecins améliorent à terme la participation de la population-cible. La résultante d'une amélioration des performances techniques du test et d'une augmentation (attendue) de la participation devrait avoir à terme une traduction mesurable en population générale en termes d'amélioration de la survie des personnes atteintes de cancer, de baisse de l'incidence des formes les plus avancées et de baisse de la mortalité.

Mots-clés : Cancer colorectal Dépistage Test Immunologique

Abstract

While organized screening for colorectal cancer has been extended to the whole of France since 2008, there is no evidence to suggest that this screening based on use, the guaiac test had a significant impact on trends in its incidence and mortality in France in the last 10 years. Following the first prospective trials conducted in Normandy, FITy was proposed to the entire national territory from 2015. Three years after its generalization, it is of course impossible to measure the effects of this modification of strategy on the incidence or mortality from colorectal cancer. However, for both models and data from the ten departments of the Greater East region, this test should make it possible to detect 2.5 more

cancers and 3, 7 times more advanced adenomas than the guaiac test and sensitivity. A biennial program using an immunoassay should be about 75 %. On the other hand, it is reasonable to hope that the technical characteristics of the test and the newfound confidence of the doctors eventually improve the participation of the target population. The result of an improvement in the technical performance of the test and an (expected) increase in participation should ultimately be measurable translation into the general population in terms of improving the survival of people with cancer, lowering the risk of cancer. incidence of the most advanced forms and decline in mortality.

Keywords: Colorectal cancer screening FIT

L'histoire naturelle et les caractéristiques épidémiologiques du cancer colorectal font de ce cancer actuellement le meilleur candidat pour la mise en place d'un dépistage organisé. Parmi les techniques et les stratégies de dépistage, la recherche biennale de sang occulte dans les selles chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans a montré dans plusieurs essais randomisés de bonne qualité son efficacité sur la baisse de la mortalité spécifique [1,2]. Une partie de la baisse de la mortalité spécifique est obtenue grâce à une baisse de l'incidence des cancers (excision prophylactique des adénomes à risque dépistés) et le sur-diagnostic de cancer induit est limité. Enfin, même si la coloscopie réalisée chez tous les individus ayant un test positif n'est pas exempte de risque, la balance bénéfices/risques est de manière consensuelle reconnue en faveur du dépistage [3,4]. Enfin, la stratégie basée sur la recherche de sang occulte dans les selles a un coût raisonnable pour la société [5]. Pourtant, alors que le dépistage organisé du cancer colorectal a été étendu à l'ensemble du territoire français depuis 2008, aucun élément de surveillance ne laisse penser que ce dépistage ait eu un impact significatif sur les tendances de son incidence et de sa mortalité en France dans les 10 dernières années. Deux raisons majeures, en partie liées, sont à l'origine de cet insuccès : Les insuffisances des performances techniques du test au gaïac utilisé jusqu'en 2015 et le taux désespérément bas de participation de la population-cible [6], dû à de très nombreux facteurs dont l'absence de confiance des médecins et des utilisateurs dans le test au gaïac.

Les essais prospectifs conduits en Normandie en 2001 et en 2004 ont montré la supériorité technique des tests immunologiques par rapport au test au gaïac [7,8]. Les résultats de ces essais ont permis ont permis, malgré des résistances de tous ordres, et après un rapport de la HAS en 2008 [9] et un rapport de l'INCA en 2011 [10] la substitution progressive du test Hémoccult par le test immunologique. Parmi les tests disponibles, les résultats complémentaires des études IGOR [11] et HEMO [12] ont permis de sélectionner le test OC Sensor. L'usage de ce test a été étendu à l'ensemble du territoire national en 2015, soit 10 ans après la publication des premiers résultats.

Trois ans après sa généralisation, il est bien entendu impossible de mesurer les effets de cette modification de stratégie sur l'incidence ou la mortalité par cancer colorectal. Tout au plus est-il possible de les prévoir à partir des propriétés intrinsèques du test, des résultats des essais prospectifs, de quelques résultats intermédiaires et évaluations conduites dans des territoires restreints, et des modélisations disponibles.

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 spécifiques que les tests basés sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxydasique et ils n'entraînent aucune restriction alimentaire. Leur sensibilité mesurée en laboratoire est supérieure à celle des tests au gaïac. 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. La technique de lecture des tests immunologiques est automatisée. Après un temps de contact variable entre le prélèvement calibré et l'anticorps spécifique de l'hémoglobine humaine, 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 [13,14]. Ainsi, le test promettait-il d'être à la fois plus sensible et plus spécifique que le test au gaïac, l'expression quantitative des résultats permettant de choisir le seuil de positivité correspondant à l'équilibre optimal entre sensibilité et spécificité, efficacité du test et maîtrise des effets délétères. Sur cet aspect, les résultats sont disponibles qui confirment les espoirs entretenus. Au seuil proposé par le groupe d'experts de l'INCa de 150 ng d'hémoglobine par ml, le taux de positivité du test OC-Sensor a été de 4,6 % sur l'ensemble des tests réalisé durant les deux premières années (2015-2016), taux deux fois plus élevé que celui du test au gaïac et sans surprise plus élevé chez l'homme (5,7 %) que chez la femme (3,6 %) (6). Selon l'évaluation épidémiologique conduite par Santé publique France, sur l'ensemble des personnes ayant eu un test de dépistage positif, 39 % d'entre elles se sont révélées atteintes de lésions néoplasiques avancées (adénomes avancés et cancers) versus 23 % avec l'ancien test. Sur les données des dix départements de la région Grand-Est, la valeur prédictive d'un test positif était de 5,6 % pour un cancer invasif et de 34,2 % pour un adénome avancé, permettant ainsi de dépasser même les objectifs attendus en dépistant 2,5 plus de cancers et 3 ,7 fois plus d'adénomes avancés qu'avec le test au gaïac [15]. La sensibilité de cette nouvelle stratégie ne peut pas encore être évaluée car elle nécessite le recueil exhaustif de tous les cancers d'intervalle, mais elle peut être raisonnablement estimée à partir des essais prospectifs et de leur récente méta-analyse qui estimait que la diminution d'incidence (par rapport au test au gaïac) des cancers d'intervalle diagnostiqués chez les personnes ayant eu un test négatif pourrait varier entre 42 et 64 %, établissant la sensibilité d'un programme utilisant un test immunologique à environ 75 % [16], un résultat encore supérieur pouvant être attendu pour ceux utilisant le test OC-Sensor selon une méta-analyse plus ancienne [17].

Les données de participation les plus récentes au niveau national couvrent les 17 premiers mois de dépistage avec le test OC-Sensor (mi-avril 2015 à décembre 2016) ou le taux de participation était de 28,6 %. Ce recul n'est pas suffisant pour apprécier l'impact éventuel du

changement de stratégie sur le taux de participation, la population cible n'ayant pas été encore sollicitée dans sa totalité à cette date. Il est raisonnable d'espérer que les caractéristiques techniques du test (un seul prélèvement, meilleure praticabilité, absence de restriction alimentaire…) et la confiance retrouvée des médecins améliorent à terme la participation de la population-cible. Dans une étude randomisée déjà ancienne, Van Rossum *et al*. obtenaient avec un test immunologique un taux de participation supérieur de 13 % à celui obtenu avec le test au gaïac [18]. Dans une étude plus récente, JA Chambers *et al.* montraient que l'acceptabilité d'un test immunologique étai augmenté de 20 % par rapport à un test au gaäic principalement du fait de sa simplicité et de la moindre manipulation des selles [19]. Plus récemment encore, S Moss *et al*. évaluaient à 7 points de participation supplémentaires l'effet de l'introduction du test immunologique dans le programme national anglais de dépistage [20]. En France, l'étude EDIFICES montre des résultats préliminaires encourageant laissant penser que le changement de test va s'accompagner d'une meilleure satisfaction de la population [21]. Toutefois, la participation à un dépistage dépend de très nombreux autres facteurs que ceux liés directement aux caractéristiques du test, et le changement de test ne permettra pas de faire l'économie de la réflexion nécessaire sur la trop basse participation globale au dépistage du cancer colorectal et ses inégalités territoriales et sociales, enjeu majeur de santé publique.

La résultante d'une amélioration des performances techniques du test et d'une augmentation (attendue) de la participation devrait avoir à terme une traduction mesurable en population générale en termes d'amélioration de la survie des personnes atteintes de cancer, de baisse de l'incidence des formes les plus avancées et de baisse de la mortalité. Les données du réseau FRANCIM qui sont régulièrement publiées montrent pour le cancer colorectal une baisse régulière de la mortalité spécifique de -1.6 % par an en moyenne dans les deux sexes depuis 1990 mais sans que cette dernière ne se soit accélérée particulièrement ces dernières années. Selon les même sources, l'incidence était stable chez la femme et a commencé à baisser chez l'homme dans les dernières années (-1,4 % de moyenne annuelle entre 2010 et 2018 [22]. L'absence de recul suffisant depuis 2015 et la multifactorialité des tendances (incidence, mortalité) rendent impossible actuellement d'associer une quelconque évolution de ces indices en France avec la nouvelle stratégie de dépistage du cancer colorectal. Plusieurs travaux existent provenant principalement d'Italie qui suggèrent un effet à long terme de plusieurs cycles de dépistage sur la baisse de l'incidence et de la mortalité spécifique mais aucun n'est totalement convaincant tant le nombre de biais potentiels est important dans ce type d'évaluation. Parmi ceux-ci, le travail le plus intéressant est celui de T.R. Levin et al dont la publication est à venir [23]. Ce travail porte sur la population de la *Kaiser Permanente Nothern California* à laquelle a été proposé en 2008 un mode de dépistage unique par le test OC Sensor en remplacement des modes de dépistage précédents, l'évaluation ayant été conduite jusqu'en 2015. Dès 2008, la participation était supérieure à 70 % pour atteindre rapidement les 80 %. Après une augmentation temporaire de l'incidence dans les 2 premières années du programme portant

uniquement sur les formes précoces, celle-ci a diminué à partir de 202 pour atteindre une baisse relative de 20 % en 2015. Parallèlement la mortalité spécifique qui était relativement stable depuis 2001 a diminué régulièrement à partir de 2009 pour atteindre en 2015 une baisse de 40 % [23].

Au total, les études et évaluations disponibles attestent que les tests immunologiques ont confirmé qu'ils étaient capables d'améliorer les performances techniques du dépistage du cancer colorectal à la hauteur de ce que promettaient les essais prospectifs. Compte tenu de la convergence des études disponibles, il est très raisonnable de penser que, même si les taux de participation rapportés en France ne peuvent pas encore l'attester, l'intégration du test immunologique va augmenter sensiblement les taux de participation. Enfin, à la lumière des modélisations et des quelques résultats crédibles disponibles, il est probable que la répétition des cycles de dépistage à venir ait un impact d'ici quelques années sur la mortalité spécifique par cancer colorectal, et également sur son incidence compte tenu de l'augmentation considérable de la sensibilité de dépistage des adénomes. Toutefois, son objectivation demandera du temps, une collaboration de qualité entre les structures de dépistage et les registres de cancer et le recours à une méthodologie épidémiologique et statistique irréprochable. Au-delà de ces résultats espérés, le niveau de sensibilité du test immunologique, son principe de révélation et sa technique de lecture (permettant la modification à façon du seuil de positivité) permet également d'envisager la modulation de son utilisation en fonction du niveau de risque des individus déterminé depuis longtemps par ses antécédents personnels et familiaux et envisagé de manière plus intégrative dans les différentes tentatives d'élaboration de score de risque [24]. Ces tests pourraient également être utilisés dans un avenir beaucoup plus proche auprès des personnes à risque élevé de cancer colorectal ne souhaitant pas réaliser de coloscopie [25].

Références

1 Hewitson P, Glasziou P, Watson E et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test : an update. Am J Gastroenterol 2008;103:1541-9.

2 Halloran SP, Launoy G, Zappa M; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Faecal occult blood testing. Endoscopy. 2012 Sep;44 Suppl 3:SE65-87

3 Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2018 Jul;68(4):250-281.

4 Dupagne D. Le dépistage du cancer colorectal est-il utile ? http://www.atoute.org/n/article352.html. Mars 2017

5 Silva-Illanes N, Espinoza M. Critical Analysis of Markov Models Used for the Economic Evaluation of Colorectal Cancer Screening: A Systematic Review. Value Health. 2018 Jul;21(7):858-873

6 Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2015-2016. Sante Publique France. Février 2018

7_Launoy G, Bertrand H, Berchi C, Talbourdet V, Guizard AV et al. Evaluation of an immunochemical faecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Int J Cancer 2005;115:493-496

8 Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D 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;56:210-214.

9 Haute Autorité de Santé. Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Paris 2008.

10 Institut National du Cancer. Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation des tests immunologiques. Paris. Nov 2011.

11 Faivre J, Dancourt V, Denis B, Dorval E, Piette C et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. Eur J Cancer. 2012 Nov;48(16):2969-76

12 Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R et al. Comparison of the performances of two immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer screening: an average-risk population-based study. Gastroenterology 2013 ;144:918–925

13 Young GP, Macrae FA, St Jones JB. Clinical methods for early detection of colorectal cancers. Philiadelphie. WG Saunders. 1996:241-70.

14 Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J et al. Analytic comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Cancer Epidemiology and Biomarkers. 2011 Jul;20(7):1492-501.

15 Denis B, Gendre I, Perrin P. Results of the first 18 months of the French organized colorectal cancer screening programme with faecal immunochemical test. Colon rectum 2017;11:78-83.

16 Wieten E, Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieboer D, Bramer WM et al. Incidence of faecal occult blood test interval cancers in population-based colorectal cancerscreening : a systematic review and meta-analysis GUT 2018;0:1-9.

17 Launois R, Le Moine JG, Uzzan B, Navarrete L, Benamouzig R. Systematic review and bivariate/HSROC random-effect meta-analysis of immunochemiocal and guaiac-based fecal

occult blood tests fon colorectal cancer screening. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:978-89.

18 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology. 2008 Jul;135(1):82-90

19 Chambers JA, Callander AS, Grangeret R, O'Carroll RE. Attitudes towards the faecal occult blood test (FOBT)versus the faecal immunochemical test (FIT) for colorectal cancer screening : perceived ease of completion and disgust. BMC Cancer 2016 16:96

20 Moss S, Mathews C, Day TJ, Smith S, Seamn HE, Snowball J, Halloran SP. Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test : results from a pilot study within the national screening programme in England. Gut 2017;66:1631-44.

21 Viguier J, Morere JF, Brignoli-Guibaudet L, Lhomel C, Couraud S, Eisinger F. Colon cancer screening programs : impact of an organized screening strategy assessed bythe EDIFICE surveys. Current Oncology Reports. 2018: 20 (suppl 1):16.

22 Ligier K *et al.* Projections de l'incidence des cancers en France. Rapport INCA-SPF-HCL-FRANCIM. Paris 2017.

23 Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, *et al*. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population. Gastroenterology. 2018 Nov;155(5):1383-1391.e5.

24 Jeon J, Du M, Schoen RE, Hoffmeister M, Newcomb PA *et al*. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental and genetic factors. Gastroenterology 2018:154:2152-64.

25 Denis B, Guittet L. Colorectal cancer screening with faecal occult blood test using quantitative immunochemical test : a revolution ? Hepato-Gastro 2015;22(2):119-29.