



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ORIENTATION

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

Ce rapport d'orientation 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

Sommaire

Synthèse	4
Introduction	16
1 Demandeurs et saisines initiales	16
2 Objectifs du rapport	16
Méthode de travail	17
3 Méthode	17
4 Recherche documentaire	17
4.1 Sources d'informations	17
4.2 Stratégie et résultats de la recherche	17
Argumentaire	19
5 Rappel épidémiologique	19
5.1 Incidence du cancer colorectal	19
5.2 Mortalité par cancer colorectal	19
6 Positionnement méthodologique	19
7 Dépistage avec les tests au gaïac - Rappel	20
7.1 Efficacité de l'intervention	20
7.2 Sécurité de l'intervention	21
7.3 Impact	22
7.4 Efficience de l'intervention	22
7.5 Conclusion sur le dépistage avec le test Hemoccult®	24
8 Dépistage avec les tests immunologiques - Évaluation	24
8.1 Avantage des tests immunologiques sur les tests au gaïac : rationnel	24
8.2 Efficacité, sécurité et faisabilité d'un programme de dépistage utilisant un iFOBT	25
8.3 Efficience de l'intervention utilisant un iFOBT	35
8.4 Préférence des patients	45
8.5 Conséquences organisationnelles	46
Conclusion	49
Annexe 1. Abréviations	50
Annexe 2. Caractéristiques des études économiques ayant évalué l'efficience du dépistage avec les tests au gaïac	51
Annexe 3. Données de corrélation et d'accord entre iFOBT et gFOBT issues de l'étude du Calvados	52
Références bibliographiques	55
Participants	58

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 3^e localisation la plus fréquente chez l'homme et de la 2^e 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 moyen¹»). 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.

¹ C'est-à-dire sans antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal, sans parent au 1^{er} degré de moins de 60 ans ou sans plusieurs parents au 1^{er} degré, atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome à haut risque (taille \geq 1 cm, ou comportant un contingent villositaire $>$ 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.

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 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 gâïac (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 gâïac ;
- 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), seules 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 immuno-chimiques. 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 traçabilité 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 peroxydases 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 Hemocult®, 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 Hemocult® 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 Hemocult® 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 Hemocult®, 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 permettent d'évaluer ces trois effets (efficacité, sécurité et impact) et de les comparer à ceux obtenus avec le test Hemocult® :

- 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 dégénérescence 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 suivant².

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
	CCR + AHR	CCR	AHR		Augmentation de sensibilité/ augmentation du taux de positivité		Rapport de VPP ⁴		
					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'interprétation

- 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 Hemocult® 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 Hemocult® 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 Hemocult® 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 Hemocult® 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 guaïac. 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 Hemocult®. 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 exprimés comme suit.

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

- **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 exprimés 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 Hemocult®), 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 Hemocult® 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 peut 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 Hemocult®, actualisés au taux de 5% (coûts uniquement), variaient de 7458 euros/ année de vie gagnée sur un suivi de 10 ans à 2980 €/ 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 Hemocult® 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 20322 participants et pour des seuils de positivité compris entre 20 ng/ml à 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 Hemocult® pour un coût total supplémentaire variant de 90 361 à 1 064 217 euros. 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 Hemocult®.
- de dépister et traiter 6 à 27 cancers supplémentaires par rapport au dépistage par Hemocult® pour un coût total supplémentaire variant de 90 361 à 1 064 217 euros. 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 Hemocult®.

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 6000 € 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 pré-cancéreuses 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 deux 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 Hemocult® ;
- des coûts de traitement, non pris en compte à 2 ans, des personnes ayant un résultat « faux-négatif » au dépistage par Hemocult® 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 technique. 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 susceptible 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 Hemocult®).

7 Conclusion

L'évaluation des conséquences de la substitution du test Hemocult® 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 Hemocult® 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 Hemocult®. 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 Hemocult® 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.

Introduction

1 Demandeurs et saisines initiales

1.1 Institut national du cancer (InCa)

Intitulé de la demande: « Place des tests immunologiques ou immunochromatographiques de recherche de sang dans les selles dans le dépistage organisé du cancer colorectal ».

1.2 Direction de la sécurité sociale (DSS)

Intitulé : « Stratégies de dépistage du cancer colorectal, incluant une évaluation médico-économique des différents protocoles (y compris la réalisation de la coloscopie sous anesthésie ou non) et des tests de dépistage dans le cadre d'un dépistage organisé ».

2 Objectifs du rapport

Ils ont été justifiés dans une note de cadrage validée par la commission d'évaluation des stratégies de santé de la HAS.

Les principaux arguments ont été les suivants :

- En 2008, la seule stratégie de dépistage du cancer colorectal (CCR) disposant d'un niveau de preuve élevé en termes d'efficacité et d'efficience est la stratégie utilisant un test au gâïac type Hemoccult® (version I ou II) comme examen de dépistage et la coloscopie totale comme examen diagnostique. Cette stratégie est, à ce titre, en cours de généralisation en France dans le cadre d'un dépistage organisé. La stratégie de dépistage par recherche de sang occulte dans les selles ne sera pas remise en cause dans le présent rapport en l'absence d'argument de qualité méthodologique suffisante concernant les stratégies alternatives.
- Cependant, des données récentes concernant les tests immunologiques de recherche de sang dans les selles (iFOBT) suscitent des questions sur leur place au sein de la stratégie de dépistage. En l'absence de consensus sur l'interprétation des données disponibles, une évaluation détaillée et indépendante mérite d'être réalisée afin de savoir si des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'opportunité et les modalités d'utilisation de ces nouveaux tests (choix du test, choix du seuil de positivité, nombre de prélèvements de selle, coût acceptable du test, organisation de la lecture).

À la lumière de ces arguments obtenus *via* une analyse bibliographique rapide des données synthétiques (rapports d'évaluation, revues de littérature) et des prises de contact avec les professionnels et les demandeurs, et après avis de la commission « Évaluation des stratégies de santé » de la HAS, il a été décidé de produire un rapport d'orientation sur les tests immunologiques dont les objectifs sont :

- faire la synthèse des données d'évaluation disponibles sur les iFOBT utilisés pour le dépistage du CCR ;
- identifier, le cas échéant et du point de vue de l'évaluateur public, les données manquantes qui permettraient, si elles étaient favorables, de substituer ces tests au test au gâïac ; préciser les caractéristiques des travaux (essais, expérimentations, modèles) permettant de générer ces données ;
- envisager les conséquences organisationnelles d'un éventuel changement de test de dépistage.

Méthode de travail

3 Méthode

Une revue systématique de littérature a été réalisée.

Un groupe de travail multidisciplinaire a été consulté lors de 3 réunions qui se sont tenues le 16 octobre 2007, le 8 janvier 2008 et le 7 mai 2008 à la Haute Autorité de Santé. La composition du groupe de Travail est précisée page 58.

Le texte a été validé par la commission « évaluation économique et santé publique » de la HAS le 9 septembre 2008 et par le Collège de la HAS le 24 septembre 2008.

4 Recherche documentaire

4.1 Sources d'informations

Bases de données bibliographiques consultées :

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- Banque de données santé publique (École nationale de santé publique, France) ;
- *The Cochrane Library* (Wiley InterScience, États-Unis).

Autres sources :

- sites d'organismes français et étrangers regroupant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique :
 - *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
 - HTA Database (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*) ;
 - bibliothèque médicale A.F. Lemanissier (France) ;
 - CISMéF Bonnes Pratiques (France) ;
 - CMA Infobase - *Clinical Practice Guidelines* (Canada) ;
 - *National Library for Health - Guidelines Finder* (Royaume-Uni) ;
- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés.

4.2 Stratégie et résultats de la recherche

La recherche a consisté en une première phase de recherche de recommandations et d'études d'évaluation technologique sur le dépistage du cancer colorectal dans les diverses sources mentionnées ci-dessus.

Cette recherche a été complétée par une recherche dans la base de données Medline qui a porté sur les types d'études et sujets définis avec les chefs de projet.

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Les résultats ainsi obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

Ne sont présentés dans ce tableau que les résultats de recherche documentaire ayant donné lieu à une exploitation pour la rédaction de ce rapport.

Cette recherche s'est poursuivie par une veille systématique, jusqu'à la fin du dossier, des revues suivantes : *British Medical Journal (BMJ)*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *Annals of Internal Medicine*, la presse médicale et paramédicale et l'Agence presse médicale (APM).

Tableau 1. Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
Dépistage du cancer colorectal Recommandations		janvier 2000– octobre 2007	226
Étape 1	<i>colorectal neoplasms</i> OU <i>colorectal</i> [titre] ET <i>mass Screening</i> OU <i>screening</i> [titre]		
ET Étape 2	<i>practice guidelines</i> OU <i>guideline</i> OU <i>guidelines</i> OU <i>health planning guidelines</i> OU <i>consensus development conferences</i> OU <i>consensus development conferences, NIH</i>		
Dépistage du cancer colorectal Tests immunologiques		janvier 2000– octobre 2007	51
Étape 1 ET Étape 3	<i>occult blood</i> OU <i>occult blood</i> [titre et résumé] ET <i>immunologic Tests</i> OU <i>immunochemistry</i> OU <i>immunochemichal</i> [titre et résumé]		
Dépistage du cancer colorectal Aspects économiques		janvier 2000– octobre 2007	183 ³
Étape 1 ET Étape 4	<i>cost-benefit analysis</i> OU <i>cost</i> [titre]		
Dépistage du cancer colorectal Préférences des patients		janvier 2000– octobre 2007	51
Étape 1 ET Étape 5	<i>patient satisfaction</i> OU <i>patient</i> [titre] ET <i>satisfaction</i> [titre] OU <i>preference*</i> [titre]		
Nombre d'articles analysés			46

³ La recherche documentaire n'a pas été restreinte à la seule comparaison des gFOBT et des iFOBT. Elle a ciblé l'ensemble des publications relatives aux aspects économiques du dépistage du cancer colorectal, ce qui explique le nombre élevé d'articles identifiés par rapport au nombre d'articles économiques cités dans le rapport.

Argumentaire

5 Rappel épidémiologique

Les données sur l'incidence et la mortalité par cancer colorectal et son évolution au cours du temps ont été calculées par le réseau des registres de cancers français et transmises par l'InVS⁴.

5.1 Incidence du cancer colorectal

En 2005, en France, on estimait à 37 413 le nombre de nouveaux cas de CCR, 22 913 pour les hommes et 17 500 pour les femmes. Il s'agissait de la 3^e localisation la plus fréquente chez l'homme et de la 2^e chez la femme.

Les hommes sont plus touchés que les femmes et en 2005, les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale étaient de 37,7 pour 100 000 chez l'homme et de 24,5 pour 100 000 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. L'incidence est voisine dans les deux sexes jusque vers 50 ans, puis les taux bruts d'incidence augmentent régulièrement, plus rapidement chez les hommes que chez les femmes. La médiane d'âge de survenue est située à 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

5.2 Mortalité par cancer colorectal

Le taux de mortalité a diminué au cours des 25 dernières années, de façon plus importante pour les femmes (- 1,3 % en moyenne par an) que pour les hommes (- 1,1 % en moyenne par an). Cependant, en raison de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre total de décès a augmenté : on dénombrait 15 000 décès en 1980 et 16 865 en 2005 dont 53 % chez l'homme. En 2005, ce cancer se situait au 2^e rang des décès par cancer dans la population générale.

La détection précoce de la maladie constitue un moyen efficace de réduire encore la mortalité, voir l'incidence.

6 Positionnement méthodologique

La mise en place d'un programme de santé publique tel que le dépistage organisé du CCR doit se fonder, autant que possible, sur un haut niveau de preuve d'efficacité, de sécurité et d'efficience et satisfaire aux conditions de réussite de l'intervention tant en termes d'assurance qualité que 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 la balance effets positifs/effets négatifs (impact) est favorable ;
- le coût qu'elle génère, justifiant, en contexte de ressources limitées, de s'assurer que les ressources allouées le sont de manière pertinente pour la collectivité.

⁴ http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm, consulté le 13/08/08.

En 2008, le dépistage du CCR avec un test Hemocult[®] (qu'il s'agisse du test Hemocult[®] ou du test Hemocult[®] II) constitue la méthode de référence car :

- ce dépistage repose sur un haut niveau de preuve d'efficacité et d'efficience. Ces données sont résumées dans le chapitre 7 du présent rapport ;
- les autres modalités de dépistage (hors iFOBT dont l'évaluation est l'objet du présent rapport) ne bénéficient pas d'un niveau de preuve suffisant par rapport à l'Hemocult[®].

En accord avec ces éléments, ce dépistage est actuellement mis en place en France chez les sujets de 50-74 ans, avec le test Hemocult[®] II, utilisé non réhydraté et sans régime, sous la forme d'un programme de dépistage organisé.

En conséquence, deux types d'études cliniques sont susceptibles de mettre en évidence l'intérêt des iFOBT :

- des études comparant un programme de dépistage utilisant un iFOBT vs un programme utilisant un test Hemocult[®] de qualité méthodologique comparable à celles disponibles pour le dépistage avec les tests Hemocult[®], *i.e.* des essais contrôlés randomisés (ECR) ayant pour critère de jugement principal la mortalité spécifique et réalisées en population à risque moyen. Ces études n'existent pas en 2008. Il n'existe pas non plus d'étude d'efficacité iFOBT vs absence de dépistage qui permettrait une comparaison indirecte.
- des études comparatives utilisant un critère d'efficacité intermédiaire-performance diagnostique des tests, acceptabilité des tests-ayant un test Hemocult[®] comme comparateur, sur une population comparable à celle des études d'efficacité, c'est-à-dire en population à risque moyen.

Seules ces études seront analysées : les études non comparatives ou utilisant un autre comparateur que les tests Hemocult[®] (notamment Hemocult Sensa[®]) ou réalisées en population à risque ou symptomatique ne fournissent pas d'information interprétable en termes d'efficacité finale du programme de dépistage avec un iFOBT et ne seront donc pas prises en compte.

L'utilisation des résultats des études de performance diagnostique et d'acceptabilité des tests, pour évaluer l'efficacité finale (mortalité spécifique), la sécurité (ensemble des effets négatifs), l'impact (rapport des effets positifs aux effets négatifs) et l'efficience (rapport du coût à l'efficacité du programme) d'un programme utilisant ces tests, nécessite une réflexion méthodologique spécifique.

7 Dépistage avec les tests au gaïac - Rappel

7.1 Efficacité de l'intervention

7.1.1 Résultats de la méta-analyse de la Collaboration Cochrane

Une revue systématique de la Collaboration Cochrane, allant jusqu'en février 2006 et comportant une méta-analyse des données agrégées, est disponible (1). Cette revue concernait les essais contrôlés de dépistage du CCR utilisant un gFOBT de manière répétée, annuelle ou biennale. Les sujets positifs bénéficiaient d'un examen diagnostique à type de coloscopie, de sigmoïdoscopie associée à un lavement baryté ou de lavement baryté seul, ainsi que d'une ablation des tumeurs détectées. Pour l'analyse principale, n'ont été retenus que les ECR. Ils étaient au nombre de 4, représentant 327 043 patients dans 4 pays : États-Unis avec l'étude Minnesota, Royaume-Uni avec l'étude Nottingham, Suède avec l'étude Göteborg, Danemark avec l'étude Funen. Deux essais contrôlés non randomisés ont également été retenus, dont l'étude bourguignonne réalisée en France. Les essais retenus ne concernaient que les tests Hemocult[®] (dans la version Hemocult[®] et Hemocult[®] II) utilisés réhydratés ou non réhydratés. L'étude américaine était réalisée chez des volontaires. L'âge des participants était compris entre 45 et 75 ans.

Les limites méthodologiques de la méta-analyse (notamment le mélange de volontaires et de non-volontaires, de tests réhydratés et non réhydratés, utilisés avec ou sans régime, l'utilisation de données agrégées) ne sont pas abordées ici, l'évaluation des tests au gaïac n'étant pas l'objet du présent rapport et les conclusions de la méta-analyse restant globalement fiables.

Le critère de jugement principal de la méta-analyse était la mortalité spécifique par CCR dans le groupe dépisté par rapport au groupe contrôle. Une réduction du risque relatif de décès par CCR de 25 % (entre 16 et 34 %) en per-dépistage était observée avec un recul allant de 11 à 18 ans selon les études. Elle était de 16 % (entre 10 et 22 %) en intention de dépister avec une participation de 60 à 78 % pour la participation à au moins un tour et de 54 à 67 % pour la participation au premier tour. Le taux de réalisation de l'examen diagnostique chez les patients dépistés positifs était autour de 90 % (Funen : 93 %, Minnesota : 83-84 %, Nottingham : 87 %, Göteborg : 92 %).

La sensibilité du test Hemocult® non réhydraté pour les cancers, estimée à partir des cancers d'intervalles dans les 1 à 2 ans, était de 55-57 %, le taux de positivité était de 0,8-3,8 % et la VPP de 5-18,7 %.

7.1.2 Conclusion

Il existe des données de haut niveau de preuve (ECR en population et méta-analyse des données agrégées des ECR) montrant, en intention de dépister, une réduction de la mortalité spécifique par CCR de 16 % (entre 10 et 22 %) par le dépistage annuel ou biennal utilisant un test Hemocult®. Cette réduction de mortalité est obtenue lorsqu'il est demandé aux individus dépistés positifs de pratiquer un examen diagnostique (représenté principalement par la coloscopie totale) et qu'une exérèse de toutes les lésions identifiées-précancéreuses et cancéreuses-est proposée. La réduction de la mortalité spécifique est de 25 % (entre 16 et 34 %) en per-dépistage, comparée à 16 % (entre 10 et 22 %) en intention de dépister, illustrant l'augmentation d'efficacité associée à l'amélioration de la participation et l'intérêt d'une organisation du programme pour obtenir une bonne couverture de la population cible.

Appliqué au nombre de décès par CCR de la population cible française en 2005 (6 254 décès entre 50 et 74 ans-données Francim (2)), des réductions de mortalité de 16 % comme celle obtenue dans les essais en intention de dépister, et de 25 % comme celle obtenue dans les essais en per-dépistage, permettraient d'éviter respectivement 1 000 et 1 563 décès par an.

7.2 Sécurité de l'intervention

Les effets négatifs du dépistage comportent :

- pour tous les participants : l'inconfort lié à l'utilisation du test de dépistage ;
- pour les individus positifs au test de dépistage : l'anxiété liée au dépistage positif et l'inconfort de l'examen diagnostique (CT) ainsi que les complications dues à la CT.

Les risques de complications de la coloscopie sont très variables d'une étude à l'autre (3). En accord avec les membres du groupe de travail, on peut retenir un taux de complications à type de perforation et d'hémorragie de l'ordre de 1/1 000 pour chaque complication. La mortalité associée à la coloscopie est mal documentée. À titre conservatoire, en accord avec les membres du groupe de travail, elle peut être considérée de l'ordre de 1/10 000, ce chiffre surestimant vraisemblablement la réalité. Du fait des incertitudes existantes sur la fréquence des complications, la documentation de ces risques dans le cadre du suivi du programme de dépistage en cours constituera une donnée utile, bien que difficile à recueillir.

La mortalité par coloscopie correspond au taux de mortalité liée à l'examen multiplié par le nombre de coloscopies pratiquées. Ce dernier correspond à la proportion de la population

cible participant au programme, ayant un test positif suivi d'une coloscopie. Les données d'évaluation du dépistage organisé en France (données InVS 2007⁵) fournissent les résultats suivants pour une population cible de 16 millions de personnes et un test réalisé tous les 2 ans : taux de participation de 50 %, taux de positivité du test de 2,7 %, et taux de réalisation de la coloscopie de 86 %. L'InVS ne disposait pas en 2007 de l'exhaustivité des complications dans le programme de dépistage organisé.

À partir des résultats du programme de dépistage et des hypothèses de complications discutées et retenues avec le groupe de travail (taux de mortalité par coloscopie estimé à 1/10 000 et taux de complications estimé à 1/1 000), on peut estimer le nombre annuel de morts à environ 9,3, pour 93 000 coloscopies pratiquées suite à la réalisation de 4 millions de tests et compliquées de 93 perforations et 93 hémorragies (calcul HAS).

7.3 Impact

Au vu des données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de l'intervention, l'impact du dépistage apparaît comme favorable car l'on peut considérer que la baisse de mortalité obtenue rend acceptables le désagrément généré par la pratique du test de dépistage et le désagrément, les complications et les décès générés par la pratique de la coloscopie de diagnostic.

7.4 Efficience de l'intervention

Dans la littérature internationale, l'efficience du dépistage du cancer colorectal en population générale a été jugée en comparant les rapports coût/efficacité ou coût/utilité de l'absence de dépistage et du dépistage organisé par la recherche de sang occulte dans les selles suivie d'une coloscopie totale.

Trois revues de la littérature ont procédé au recensement des études économiques (4-6) ayant porté sur le test Hemocult[®] (version I ou II). Les caractéristiques des études sont présentées dans le tableau 12 en annexe 2. Toutes les études ont été qualifiées de bonne qualité méthodologique par les auteurs des revues systématiques dans la mesure où les données cliniques provenaient des essais contrôlés randomisés ou non, réalisés en population générale à risque moyen. Par ailleurs, les schémas médico-économiques étaient adaptés et les bonnes pratiques médico-économiques respectées, en particulier, toutes les études ont raisonné en ratio coût/efficacité ou coût/utilité différentiel par rapport à l'absence de dépistage.

7.4.1 Coût/efficacité et coût/utilité du dépistage du cancer colorectal

Les coûts par année de vie gagnée variaient entre 2 000 € et 16 000 €, les résultats des études européennes se situant en dessous des 5 000 € (tableau 2). Le dépistage organisé dans un contexte français (7) variait de 3 357 €/AVG à 20 ans à 4 705 €/AVG à 10 ans, coûts organisationnels de mise en place du programme compris. Les écarts entre les études s'expliquaient principalement par les différences de coûts de la coloscopie et du test Hemocult[®].

7.4.2 Analyses de sensibilité

Le tableau 2 indique que les résultats des études étaient sensibles aux variations des paramètres suivants :

⁵ http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_colon_rectum/cancer_colon_rectum.pdf
consulté le 13/08/08

- les coûts des tests de dépistage et de la coloscopie : les ratios coût/efficacité ou coût/utilité augmentaient dans toutes les études avec l'augmentation de ces coûts ;
- l'efficacité du dépistage sur la mortalité spécifique : une baisse de l'efficacité se traduisait par une augmentation des ratios coût/efficacité ou utilité ;
- les performances des tests de dépistage : les ratios coût/efficacité augmentaient avec la perte de spécificité du test et baissaient avec l'augmentation de la sensibilité ;
- les taux de participation : l'augmentation de ces taux se traduisait par une amélioration des ratios coût/efficacité ou utilité.

Tableau 2. Résultats des études économiques retenues dans les revues systématiques de la Société nationale française de gastro-entérologie (4), du *New Zealand Health Technology Assessment* (6) et du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (5).

1 ^{er} auteur, année, pays, revue de sélection*	Résultats pour un dépistage annuel ou biennal	Analyses de sensibilité
Salked, 1996, Australie , A	Annuel 15 343 €/AVG : 50-80 ans	Pas d'analyse de sensibilité
Gyrd-Hansen 1998, Danemark (8), A, B, C	Biennal : - 2 280 €/AVG : 65-74 ans - 2 360 €/AVG : 60-74 ans - 2 521 €/AVG : 55-74 ans	-Coût de la coloscopie x 3 = + 40 % pour le ratio C/E -1 point d'efficacité (mortalité spécifique) en moins = + 5 % du ratio C/E
Whynes, 1998, RU, A, B, C	Biennal 2 395 €/Qaly : 50-74 ans	-coût du test x 2 = + 30 % pour le ratio C/U -coût du test diagnostique x 2 = + 27 % pour le ratio C/U -C/U x 2 quand baisse de la spécificité du test de 10 % -participation au dépistage
Helm, 2000, États-Unis, B, C	Annuel ou biennal (10 ans) 16 195 €/Qaly (Minnesota) 2 150 € /Qaly (Funen) 1 975 € /Qaly (Nottingham)	-coût des tests de dépistage et des tests diagnostiques
Flanagan, 2003, Canada, B, C	Biennal 8 335 €/AVG : 50-74 ans	-baisse de 17 % taux de participation = + 31 % pour le ratio C/E -coût des tests
Stone, 2004, Australie, B, C	Biennal 14 400 €/Daly : 50-54 ans 7 200 € /Daly : 55-69 ans 3 180 €/Daly : 70-74 ans	- taux de participation - efficacité du dépistage
Whynes, 2004, RU, B, C	Biennal 2 360 €/AVG : 55-74 ans	-coût des tests -taux d'actualisation des bénéfices cliniques
Lejeune, 2004, France (7), A, C	Biennal, 50-74 ans 4 705 €/AVG (10 ans) 3 357 €/AVG (20 ans)	-coût du test de dépistage -+ 10 % taux de participation = - 20 % pour le ratio C/E -baisse de 10 % de la spécificité = + 19 % pour ratio C/E -+ 10 % de sensibilité = - 5 % pour ratio C/E

* Les lettres A, B, C correspondent aux revues systématiques dans lesquelles ces études ont été analysées : A= revue française de la Société nationale française de gastro-entérologie, B = revue néo-zélandaise du *New Zealand Health Technology Assessment*, C = revue belge du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) - RU = Royaume-Uni, AVG = année de vie gagnée, Qaly = *quality-adjusted life year*, DALY : *disability-adjusted life year* – C/E = coût/efficacité – C/U : coût utilité

7.4.3 Synthèse

Le dépistage du CCR biennal ou annuel dans la population des 50-74 ans ou 55-74 ans, fondé sur les tests au gaïac, est une mesure efficiente de santé publique. Les ratios coût/résultats, majoritairement inférieurs à 10 000 €, ont tous été jugés acceptables compte tenu des seuils théoriques admis, utilisés, ou simplement suggérés dans certains pays : 30 000 £/Qaly en Angleterre et 50 000 €/AVG en France⁶(9,10).

7.5 Conclusion sur le dépistage avec le test Hemoccult®

Il existe des preuves suffisantes indiquant qu'à l'échelle de la population cible, les effets positifs du dépistage du CCR avec un test Hemoccult® l'emportent sur les effets négatifs et que l'impact favorable qui en résulte est obtenu à un coût opportun pour la collectivité, une organisation du programme de dépistage apparaissant nécessaire pour assurer la couverture de la population cible et améliorer l'efficacité de l'intervention.

Les mécanismes d'action du dépistage sont multiples. Ils font intervenir la prévention primaire *via* l'exérèse d'adénomes dont une proportion aurait évolué vers un cancer (proportion qui dépend du type d'adénome considéré et de l'horizon temporel choisi) et la prévention secondaire *via* l'amélioration du pronostic des cancers dépistés. La part relative de chaque effet est mal connue.

8 Dépistage avec les tests immunologiques - Évaluation

8.1 Avantage des tests immunologiques sur les tests au gaïac : rationnel

Le principe du dépistage du CCR à l'aide de la recherche de sang occulte dans les selles (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 (hémorragie digestive haute, lésions non tumorales) 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. Ce gain de sensibilité est à mettre en balance avec la perte de spécificité, l'opportunité d'utiliser ces tests en dépistage dépendant de l'importance relative de ces deux effets.

De manière plus marginale, contrairement aux gFOBT, leurs résultats ne sont pas altérés par la présence dans les selles d'hème, de peroxydases ou d'agents anti-oxydants d'origine alimentaire (par exemple, respectivement : viande rouge, certains fruits et légumes frais, vitamine C).

La praticabilité de certains tests et la diminution potentielle du nombre de prélèvements nécessaires pour le patient laissent envisager un gain en termes d'acceptabilité et donc de participation au dépistage.

Certains iFOBT permettent une lecture objective et automatisée des prélèvements, ce qui peut constituer un avantage en termes d'assurance qualité et d'organisation de la lecture.

De plus, certains iFOBT fournissent des résultats quantitatifs, permettant de choisir le seuil de positivité et de l'adapter aux objectifs et aux contraintes de l'intervention.

⁶ Devlin *et al.* Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decision. A binary choice analysis. *Health Eco* 2004; 13 : 437-52.

Moatti JP. Le plan cancer en France : une réflexion d'économiste, *Bull Cancer* 2003, 90 : 1010-1015.

8.2 Efficacité, sécurité et faisabilité d'un programme de dépistage utilisant un iFOBT

Aucune étude sur l'efficacité finale, en termes de mortalité, d'un programme de dépistage du CCR avec un iFOBT n'a été identifiée.

En conséquence les études utilisant des critères d'efficacité intermédiaire - performance diagnostique et acceptabilité des tests-ont été analysées.

Deux revues systématiques de la littérature ont été identifiées entre 2000 et 2004. Elles ont été analysées et mises à jour.

Les données recueillies ont ensuite été utilisées pour construire des indicateurs visant à comparer l'efficacité finale, la sécurité et la faisabilité d'un programme qui utiliserait un iFOBT par rapport à celles d'un programme utilisant un test Hemocult® et pour lequel les caractéristiques sont bien documentées.

8.2.1 Données de la littérature

► Revues systématiques de littérature (2000-2004)

Sur cette période, deux revues systématiques de bonne qualité méthodologique ont été réalisées par le *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) australien (11) et le *Centre for Reviews and Dissemination* de l'université de York (12).

La faiblesse méthodologique des études disponibles ne permettait aucune conclusion sur la supériorité ou l'équivalence en termes de performance de détection des CCR et de l'ensemble des tumeurs (CRR et adénomes) des iFOBT sur les gFOBT ou des gFOBT sur les iFOBT. De plus les principales données concernaient le test Hemeselect® ou Immudia HemSp®, test manuel qui n'est plus commercialisé car complexe à manipuler par rapport aux tests Hemocult®. Les études suggéraient que Hemeselect® était plus sensible et moins spécifique que Hemocult®.

► Mise à jour de la littérature (2004–2008)

Ont été retenues les études prospectives *in vivo* chez l'homme comparant la performance d'un iFOBT à celle d'un test Hemocult® (I ou II) non réhydraté chez des individus à risque moyen, et bénéficiant du test diagnostique de référence (coloscopie et/ou lavement baryté en cas de coloscopie incomplète ou impossible). Les essais ayant pour critère de jugement la participation à une intervention utilisant un iFOBT vs la participation à une intervention utilisant un gFOBT ont également été retenus pour évaluer l'acceptabilité des tests.

La grille de lecture du MSAC, dérivée de celle de la Collaboration Cochrane, a été utilisée pour attribuer les niveaux de preuve (tableau 3).

Tableau 3. Méthode de cotation du niveau de preuve dans la revue du MSAC 2004.

Niveau de preuve	Design de l'étude
Niveau 1	Tous les tests chez tous les patients
Niveau 2	Un test par groupe avec allocation randomisée : 2a : randomisation individu par individu 2b : randomisation par groupe
Niveau 3	Un test par groupe sans randomisation de l'allocation des tests : 3a : avec recrutement concomitant des deux groupes 3b : sur cohortes historiques

Dix-neuf études concernant les iFOBT ont été identifiées par la recherche bibliographique entre 2004 et 2008.

- Seize études ont été éliminées :
 - Hughes *et al.* 2005 (13) : étude exclue du fait de la présence de biais (absence de vérification de l'homogénéité des clientèles des cabinets participant à l'étude en âge, sexe ; déséquilibre non justifié de la taille des deux groupes ; iFOBT envoyés par la poste et gFOBT portés par les patients à l'hôpital local ; lecture automatisée par le fabricant des tests iFOBT) ;
 - Allison *et al.* 2007 (14) : comparaison au test Hemoccult® Sensa ;
 - Levi *et al.* 2007 (15) : étude non comparative, sujets à haut risque ;
 - Castiglione *et al.* 2007 (16) : étude non comparative ;
 - Smith *et al.* 2006 (17) : comparaison au test Hemoccult® Sensa ;
 - Fraser *et al.* 2006 (18) : étude ne réalisant l'iFOBT que chez les sujets positifs avec le gFOBT ;
 - Rozen *et al.* 2006 (19) : étude non comparative ;
 - Levi *et al.* 2006 (20) et erratum (21) : comparaison avec Hemoccult® Sensa ;
 - Fenocchi *et al.* 2006 (22) : étude non comparative ;
 - Launoy *et al.* 2005 (23) : étude non comparative ;
 - Vilkin *et al.* 2005 (24) : étude non comparative, sujets à haut risque ;
 - Morikawa *et al.* 2005 (25) : étude non comparative et rétrospective ;
 - Woo *et al.* 2005 (26) : patients à risque, faible effectif (n<100) ;
 - Bampton *et al.* 2005 (27) : étude sur l'intérêt d'associer iFOBT et coloscopie en dépistage ;
 - Nakama *et al.* 2004 (28) : étude non comparative ;
 - Edwards *et al.* 2004 (29) : étude non comparative.
- Trois études ont été retenues :
 - Guittet *et al.* 2007 (30) : niveau 1
 - Van Rossum *et al.* 2008 (31) : niveau 2
 - Federici *et al.* 2005 (32) : niveau 2

Guittet *et al.* 2007

L'étude de Guittet *et al.* (30) concernait 10 804 personnes participant au dépistage organisé du CCR (c'est-à-dire à risque moyen et âgées de 50 à 74 ans) dans le Calvados (France) et recrutées entre juin 2004 et juin 2005. Elle présentait les résultats préliminaires sur les 10 000 premiers sujets. Les résultats portant sur l'ensemble des patients (environ 30 000) sont en attente. Les patients étaient invités par courrier à consulter leur MG qui était équipé en kits de tests afin de pouvoir également les proposer aux patients de 50-74 ans se présentant spontanément (30).

L'iFOBT (Immudia/RPHA[®]) nécessitait deux prélèvements par selle à l'aide d'une sonde à disposer dans un tube rempli de tampon sur deux selles émises à 2 jours différents (ce qui correspond à la dilution de 0,3 mg de selle dans 1 ml de tampon). Le gFOBT (Hemocult[®] II) nécessitait deux prélèvements par selle avec étalement sur une carte à partir de trois selles consécutives. Les tests étaient envoyés par la poste au centre de lecture. Cette dernière était réalisée par lecture automatique quantitative (Magstream[®] 1000) pour l'iFOBT et par double lecture visuelle, en aveugle, par un personnel formé et avec contrôle qualité, dans les 14 jours pour le gFOBT. Le seuil constructeur de 20 ng d'Hb par ml de tampon était utilisé. Les résultats étaient également fournis pour un seuil virtuel de 50 ou de 75 ng/ml.

Une coloscopie était proposée si au moins un test était positif sur au moins un prélèvement.

Les critères de jugement étaient exprimés sous forme de rapport de performance des tests à détecter les différentes tumeurs coliques : rapport de vrais positifs qui correspond au rapport de sensibilités (RSN) et rapport de faux positifs (RFP) qui correspond au rapport de [1-spécificité]. En cas de lésions multiples, la lésion la plus avancée ou la plus grosse était prise en compte.

Les résultats de cette première publication ne sont pas rapportés dans ce rapport car les auteurs de l'étude ont fourni à la HAS des données de performance complémentaires et actualisées, non publiées, qui concernent :

- la performance du test pour un ensemble de seuils compris entre 20 et 75 ng/ml, par paliers de 5 ng/ml (et non plus uniquement pour les 3 seuils de 20, 50 et 75 ng/ml).
- les 20 322 premiers patients inclus (et non plus les 10 804 premiers).

Pour ces données complémentaires, les tumeurs étaient classées en cancer (CCR : cancers invasifs et carcinomes intramuqueux et *in situ*), adénomes à haut risque (AHR : adénomes \geq 10 mm et adénomes avec dysplasie de haut grade) et adénomes à bas risque (ABR). En accord avec le groupe de travail, nous avons considéré que le dépistage des adénomes à bas risque, dont le taux de dégénérescence maligne, bien que mal connu, est faible, pouvait être raisonnablement négligé. Les résultats sont fournis dans le tableau 4.

Cette étude présente une validité interne élevée (niveau 1) et une validité externe élevée (réalisation en France sur une population d'étude représentative de la population cible de l'intervention).

Tableau 4. Résultats de performance du test Magstream® issus de l'étude du Calvados portant sur 20 322 patients et comparaison au test de référence au gaïac.

	Seuil *	TP (RTP)**	CCR + AHR			CCR			AHR
			VPP	RSN	RFP	VPP	RSN	RFP	RSN***
iFOBT	20	6,42 % (2,60)	28,31	2,83 [2,38-3,36]	2,57 [2,26-2,92]	5,64	1,87 [1,45-2,42]	2,70 [2,42-3,01]	3,24 [2,61-4,01]
	25	5,60 % (2,27)	30,32	2,64 [2,22-3,14]	2,18 [1,91-2,48]	6,47	1,87 [1,45-2,42]	2,34 [2,09-2,61]	2,97 [2,40-3,68]
	30	4,87 % (1,97)	32,60	2,46 [2,07-2,91]	1,82 [1,59-2,08]	7,35	1,84 [1,42-2,37]	2,00 [1,79-2,24]	2,72 [2,20-3,37]
	35	4,43 % (1,79)	35,04	2,40 [2,02-2,84]	1,60 [1,39-1,83]	7,94	1,81 [1,40-2,33]	1,81 [1,61-2,03]	2,65 [2,14-3,28]
	40	4,00 % (1,62)	35,80	2,20 [1,86-2,61]	1,42 [1,23-1,63]	8,36	1,71 [1,32-2,21]	1,62 [1,44-1,82]	2,42 [1,95-2,99]
	45	3,60 % (1,46)	36,51	2,01 [1,69-2,38]	1,25 [1,09-1,45]	8,64	1,58 [1,24-2,02]	1,44 [1,28-1,63]	2,19 [1,77-2,72]
	50	3,15 % (1,28)	38,48	1,86 [1,57-2,22]	1,07 [0,92-1,24]	9,22	1,48 [1,14-1,92]	1,26 [1,11-1,42]	2,08 [1,67-2,59]
	55	3,03 % (1,23)	39,04	1,82 [1,52-2,17]	1,02 [0,88-1,18]	9,39	1,45 [1,12-1,88]	1,21 [1,07-1,37]	1,97 [1,58-2,46]
	60	2,78 % (1,13)	40,72	1,75 [1,47-2,08]	0,91 [0,78-1,07]	10,18	1,45 [1,12-1,88]	1,10 [0,97-1,25]	1,88 [1,50-2,34]
	65	2,61 % (1,06)	40,92	1,64 [1,38-1,96]	0,85 [0,73-1,00]	9,44	1,26 [0,98-1,62]	1,04 [0,92-1,18]	1,81 [1,45-2,25]
	70	2,30 % (0,93)	41,44	1,46 [1,22-1,74]	0,74 [0,63-0,87]	10,22	1,19 [0,93-1,53]	0,90 [0,79-1,03]	1,57 [1,25-1,97]
	75	2,20 % (0,89)	42,15	1,41 [1,18-1,69]	0,69 [0,59-0,82]	10,47	1,16 [0,90-1,50]	0,86 [0,75-0,98]	1,51 [1,20-1,90]
gFOBT		2,47 %	26,41			7,95			

CCR : cancer colorectal (carcinome intramuqueux et *in situ* inclus), AHR : adénomes à haut risque (≥ 10 mm et dysplasie de haut grade). TP : taux de positivité, VPP : valeur prédictive positive, RSN : rapport de sensibilité, RFP : rapport de faux positifs

*en ng d'Hb par ml de tampon - ** RTP : rapport entre le TP de l'iFOBT et celui du gFOBT

*** Le rapport de faux positifs et la VPP pour la détection d'une catégorie de tumeurs ont du sens si sont considérées comme faux positifs les tumeurs de moindre gravité. Ils ne sont donc pas indiqués pour les adénomes à haut risque. En effet, pour ce groupe de tumeurs, un CCR serait considéré comme un faux positif ce qui n'a pas de sens cliniquement.

Lecture du tableau : au seuil de 20 ng/ml, le taux de positivité est de 6,42 % pour l'iFOBT alors qu'il est de 2,47 % pour le gFOBT. Cela conduit à un rapport des taux de positivité de 2,6 soit 160 % d'augmentation avec l'utilisation du test immunologique. Le rapport des sensibilités est lui de 2,83 soit une augmentation du nombre de CCR et d'AHR détectés de 183 % avec l'iFOBT.

Van Rossum *et al.* 2008

L'étude de Van Rossum *et al.* (31) concernait une population de 50-75 ans, asymptomatique, n'ayant jamais eu de dépistage du cancer colorectal, tirée au sort dans les registres d'état civil de deux villes hollandaises et de leurs environs (Nijmegen et Amsterdam) et invitée par courrier, entre juin 2006 et février 2007, avec rappel au bout de 2 semaines en cas de non-réponse. Les individus étaient tirés au sort pour recevoir le test au gâciac Hemoccult II® (n = 10 301) ou le test immunologique OC-Sensor® (n = 10 322). Le test immunologique était réalisé à partir d'un seul prélèvement de selle d'environ 10 mg, repris dans un tampon et stocké si possible à 4°C. Le seuil de positivité constructeur de 100 ng d'Hb/ml de tampon était utilisé. Une coloscopie totale était proposée en cas de test positif et les lésions tumorales visualisées faisaient l'objet d'une exérèse systématique. Elles étaient classées en cancer, adénome avancé (≥ 10 mm, dysplasie de haut grade ou composant vilieux ≥ 20 %), adénomes et polypes, en ne retenant que la lésion la plus sévère en cas de lésions multiples. Les résultats rapportaient, pour chaque bras :

- le taux de participation (nombre de répondants/nombres d'invités) ;
- le taux de positivité (nombre de tests positifs/nombre de tests réalisés) ;
- le taux de détection en intention de dépister et en per-dépistage (nombre de lésions identifiées/nombre de personnes invitées, en intention de dépister, ou nombre de lésions identifiées/nombre de personnes ayant participé, en per-dépistage) ;
- le nombre de patients à dépister, en intention de dépister, pour identifier une lésion (nombre de personnes invitées/nombre de lésions identifiées) ;
- le nombre de patients devant avoir une coloscopie pour identifier une lésion (nombre de personnes ayant eu une coloscopie/nombre de lésions identifiées) ;
- la valeur prédictive positive (nombre de lésions identifiées/nombre de coloscopies) ;
- la spécificité (estimée, pour les cancers et les adénomes avancés uniquement, en négligeant les faux négatifs dont le nombre était inconnu en l'absence de réalisation d'une coloscopie chez les patients négatifs pour le test de dépistage).

L'intervalle de confiance de ces taux et la significativité de la différence entre bras Hemoccult® et bras OC-Sensor® étaient calculés :

- l'essai montrait une augmentation significative de la participation de 12,7 % (entre 11,3 et 14,1 %) avec le test OC-Sensor® (59,6 % vs 46,9 %, $p < 0,01$) ;
- le taux de positivité était de 2,4 % avec Hemoccult® et de 5,5 % avec OC-Sensor® ;
- le taux de détection en per-protocole pour les cancers était de $11/4\ 836 = 0,23$ % avec Hemoccult® et de $24/6\ 157 = 0,39$ % avec OC-Sensor® (soit un rapport de $0,39/0,23 = 1,70$) ;
- pour les adénomes à haut risque il était de $46/4\ 836 = 0,95$ % avec Hemoccult® et de $121/6\ 157 = 1,97$ % avec OC-Sensor® (soit un rapport de $1,97/0,95 = 2,07$) ;
- pour les cancers et les adénomes à haut risque il était de $57/4\ 836 = 1,18$ % avec Hemoccult® et de $145/6\ 157 = 2,36$ % avec OC-Sensor® (soit un rapport de $2,36/1,18 = 2$).

Par rapport à l'essai du Calvados, cette étude présente un schéma qui permet la comparaison des taux de participation. Elle présente une validité interne très satisfaisante (niveau 2). En revanche, elle n'est pas réalisée dans les conditions du dépistage organisé français. En termes d'organisation, ce dernier fait intervenir fortement le médecin traitant et ne repose pas uniquement sur une invitation par courrier. De plus, il est probable que l'épidémiologie des différentes lésions recherchées diffère entre la France et les Pays-Bas, ou entre les deux populations étudiées du fait que la population de l'étude française n'était pas vierge de tout dépistage antérieur. Elle présente donc une validité externe faible.

Federici *et al.* 2005

L'étude de Federici *et al.* (32) concernait 20 % de la clientèle cible (50-74 ans) de 130 médecins généralistes volontaires et rémunérés de la région de la Lazio (Italie). Les patients étaient invités par courrier signé du médecin, pour moitié à consulter un service de gastroentérologie (13 services inclus dans l'étude soit 10 MG par service) et pour moitié directement son médecin pour se voir remettre soit un gFOBT (n = 3 604) soit un iFOBT (n = 3716). Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé à 4 bras avec 2 fournisseurs de tests (médecin généraliste ou service de gastro-entérologie) et deux tests : iFOBT (OC-Hemodia®) ou gFOBT (Hemo-Fec®). Deux randomisations étaient réalisées : randomisation des patients pour un type de fournisseur et randomisation des fournisseurs pour un type de test.

Le gFOBT était prélevé sur 3 selles, avec régime sans viande pendant 3 jours, pas de prise d'anticoagulant pendant 3 jours. L'iFOBT était prélevé sur 1 selle, sans régime, et sans anticoagulant pendant 3 jours, et faisait l'objet d'une lecture automatisée (OC-Sensor®).

Le critère principal de jugement était la participation (nombre de personnes ayant renvoyé le test / nombre de personnes invitées).

L'étude montrait un gain de 20 % de participation avec l'iFOBT [2 %-44 %] (35,8 % vs 30,4 %).

Cette étude était de moins bonne qualité méthodologique que les deux précédentes 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 (gFOBT avec régime sans viande pendant 3 jours).

8.2.2 Interprétation des résultats des études recensées dans la littérature

► Effet des iFOBT sur la participation au dépistage

Les études de Federici *et al.* (32) et de Van Rossum *et al.* (31) indiquent un gain de participation respectivement de 20 % et de 12,7 % grâce à l'utilisation du test OC-Sensor® avec un seul prélèvement de selle par rapport à l'utilisation d'un gFOBT avec 3 prélèvements de selle utilisé avec et sans régime.

Ces études suggèrent donc une meilleure acceptabilité de l'iFOBT. Les effets suivants ne peuvent 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 pas uniquement une 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 Hemocult® 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 avec le test Magstream® 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®.

► Le défaut d'accord entre iFOBT et gFOBT

Les données d'accord entre les deux tests ont été obtenues à partir des résultats de l'étude de Guittet *et al.* (30) et de résultats complémentaires fournis par les auteurs. Ils concernent les 10 804 premiers patients inclus (tableau 5 – les calculs détaillés sont présentés en annexe 3).

Tableau 5. Pourcentage de tumeurs dépistées par le gFOBT, également dépistées par l'iFOBT.

Seuil (ng/ml)	CCR	CCR + AHR	AHR	ABR
20	100 %	81 %	74 %	30 %
50	93 %	70 %	62 %	10 %
75	85 %	66 %	59 %	10 %

Les données de l'étude française sur le test Magstream® indiquent que même lorsqu'il est plus sensible que le gFOBT, il ne détecte pas l'ensemble des tumeurs identifiées par le test Hemocult®. Deux mécanismes sont susceptibles d'expliquer ce défaut d'accord :

- 1) les caractéristiques intrinsèques de chaque test qui peuvent induire une différence dans leur capacité à détecter les différents types de tumeurs ; ce défaut d'accord pourrait modifier le pronostic global des tumeurs dépistées avec l'iFOBT par rapport à celles dépistées avec le gFOBT ;
- 2) le fait que les prélèvements peuvent être faits sur des selles différentes ou à des emplacements différents sur une même selle, alors que le saignement de la tumeur peut être intermittent.

En pratique, il est impossible de déterminer si le défaut d'accord entre les deux tests est lié aux caractéristiques intrinsèques des tests ou à un effet de prélèvement. L'analyse des types et des stades d'avancement des lésions discordantes pourrait fournir une information complémentaire sur les conséquences potentielles de ce défaut d'accord entre les deux tests. Nous ne disposons pas de ces données en 2008.

► Effet des iFOBT sur l'efficacité potentielle du dépistage

L'efficacité finale du dépistage est liée à l'avance au traitement *via* l'exérèse systématique des lésions cibles (dont la nature n'est affirmée qu'après l'exérèse). À taux de participation fixé, le critère de performance du test qui influe sur l'efficacité finale de l'intervention est la sensibilité pour les lésions cibles.

Les données du Calvados pour le test Hemocult® fournissent les états finaux suivants (à partir de 20 322 patients) :

- 501 tests de dépistage positifs ;
- 390 coloscopies réalisées ;
- détection de : 31 CCR, 72 AHR, 57 ABR (la coloscopie était normale pour 230 personnes).

Il apparaît que le dépistage des adénomes à bas risque (n = 57), dont le taux de dégénérescence maligne, bien que mal connu, est faible, peut être raisonnablement négligé dans l'efficacité de l'intervention : les principales lésions cibles du dépistage sont donc les CCR et les 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 dégénérescence des AHR en cancer). Pour construire nos indicateurs, nous avons postulé un rôle équivalent de chacune des lésions dans l'efficacité du dépistage.

Le critère de performance diagnostique de l'iFOBT semble constituer, dans l'état actuel des données, le meilleur indicateur d'efficacité potentielle du programme en utilisant la sensibilité globale pour les CCR d'une part, et les CCR et AHR conjoints d'autre part. L'intervention de référence, dont l'efficacité est connue, étant le dépistage avec le test Hemocult®, le critère doit être exprimé par rapport à la performance du test Hemocult®. Dans l'étude du Calvados, les rapports de sensibilité sont fournis directement. Dans l'étude hollandaise, les rapports des taux de détection en per-dépistage sont fournis et correspondent au rapport des sensibilités (le taux de détection en per-dépistage étant égal à sensibilité x prévalence).

► **Effet des iFOBT sur la sécurité du dépistage**

Les effets négatifs de l'intervention peuvent être considérés comme proportionnels au nombre de coloscopies, c'est-à-dire au taux de positivité (le taux de réalisation de la coloscopie étant considéré comme identique avec les deux tests). Pour se placer en comparaison avec l'intervention de référence, l'indicateur de sécurité est exprimé par rapport au test Hemocult®. En conséquence, l'indicateur de sécurité est représenté par le rapport des taux de positivité⁷.

► **Effet des iFOBT sur l'impact du dépistage**

L'impact correspond au rapport efficacité/sécurité, c'est-à-dire à la quantité d'effets négatifs à consentir pour obtenir les effets positifs. Efficacité et sécurité étant déjà exprimés par rapport à une intervention de référence utilisant le test Hemocult®, lorsque l'impact est supérieur à 1 cela signifie que cet impact s'améliore : pour une efficacité donnée, les effets secondaires à consentir sont moins importants qu'avec l'intervention de référence. Lorsqu'il est inférieur à 1, l'impact se dégrade.

Une autre façon de calculer l'impact consiste à utiliser le rapport des VPP pour les lésions cibles. En effet, la VPP représente le rapport efficacité/sécurité de chaque intervention (vrais positifs bénéficiant de l'intervention/ensemble des positifs subissant une coloscopie et ses complications).

► **Effet des iFOBT sur la faisabilité du programme de dépistage**

Le principal facteur limitant est la capacité du système à réaliser les coloscopies induites par le dépistage. En conséquence, l'indicateur principal de faisabilité est représenté par le nombre annuel de coloscopies supplémentaires à réaliser par rapport au dépistage avec le test Hemocult® ($[\text{rapport de taux de positivité} - 1] \times 100$ multiplié par le nombre de coloscopies réalisées avec le test Hemocult®, sur une base de 93 000 par an).

Le tableau 6 résume les effets des deux iFOBT évalués dans la littérature sur l'efficacité, la sécurité, l'impact et la faisabilité du dépistage. Pour des raisons de confidentialité, la HAS s'est engagée à ne pas utiliser les résultats « bruts » du Calvados (non publiés). Les résultats sont donc présentés sous la forme d'un accroissement (%) par rapport au test de référence Hemocult II®. Ces données doivent être interprétées en tenant compte des limites suivantes :

- 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 Hemocult® et de l'augmentation de sensibilité de l'iFOBT pour les lésions cibles n'est pas connue.
- Seul un modèle de Markov 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 ces modèles : 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).

⁷ Remarque : cette approche ne tient pas compte du fait que les complications sont plus fréquentes en cas de biopsie ou d'exérèse, ce qui peut être le cas avec les iFOBT.

Tableau 6. 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
	CCR + AHR	CCR	AHR		Augmentation de sensibilité/ augmentation du taux de positivité		Rapport de VPP ⁴		
					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®

8.2.3 Études en cours sur la performance des iFOBT

- Les résultats finaux de l'étude du Calvados sont en attente : résultats portant sur 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 (qui devra par ailleurs utiliser une estimation de la sensibilité et de la spécificité pour les différents types d'adénomes).
- 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 Hemocult® 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 Hemocult® a été réalisée en Bourgogne. Ses résultats sont en cours de publication (*in press*) : ils confirment que le taux de détection des tumeurs colorectales est plus élevé avec le test immunologique qu'avec le test au guaïac. 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.

8.2.4 Au total

Les iFOBT Magstream® et OC-Sensor® sont plus sensibles que le test Hemocult®. 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 exprimés comme suit.

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

- **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 exprimés 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 qui sont avec le taux de participation et la performance des tests les deux derniers déterminants de l'efficacité du dépistage.

8.3 Efficience de l'intervention utilisant un iFOBT

8.3.1 Recensement de la littérature médico-économique sur les tests immunologiques

► Sélection de la littérature

La recherche documentaire initiale conduite entre 1994 et 2007 a identifié 11 études originales et 3 revues de la littérature : la revue néo-zélandaise de 2005 (6), la revue française de 2006 (4), et la revue belge publiée en 2006 (5). Sur les 11 études identifiées, 2 études originales ont été éliminées d'emblée car elles portaient sur l'âge auquel débiter le dépistage (40 ans *versus* 50 ans), problématique qui ne fait pas l'objet de ce rapport. Neuf études ont été analysées dans le détail et ont été soumises aux critères de sélection suivants :

- comparaison au test Hemocult II[®] (stratégie de référence) d'un test immunologique quel qu'il soit (automatisé ou non, commercialisé ou non) avec la coloscopie comme test diagnostique ;
- population cible : population générale à risque moyen si possible identique à la population française éligible au dépistage (50-74 ans). Ce critère de sélection a été assoupli pour tenir compte de la littérature internationale et les publications relatives à la tranche d'âge 40-80 ans ont été examinées ;
- études *ad hoc* ou modélisations à condition que les hypothèses du modèle soient en conformité avec les chapitres sur l'efficacité et la performance ;
- études d'efficacité du dépistage en population ;
- études comparatives de performance des tests ou de participation au dépistage avec Hemocult[®] ;
- études remplissant les critères de bonnes pratiques médico-économiques inspirés de la grille d'évaluation des articles économiques du Collège des économistes de la santé et de celle de Michaël Drummond (33,34).

La littérature analysée s'est révélée très hétérogène sur les critères suivants :

- les tests immunologiques étudiés reflétaient la diversité des tests existants sur le marché selon les pays et les périodes : Hemeselect[®], OC Hemodia[®], Monohaem[®] (test immunoenzymatique), Iatro Hemcheck[®] (test d'agglutination au latex) et Magstream[®] ;
- le périmètre de la pathologie recherchée : certaines études limitaient la performance des tests à la détection d'un cancer colorectal alors que d'autres élargissaient la performance au diagnostic des adénomes de plus de 1 cm et/ou aux adénomes de moins de 1 cm ;
- la qualité méthodologique, souvent faible. Parmi les insuffisances, on trouvait : des ratios coût/efficacité intermédiaires (35-38), des ratios coût/efficacité moyens et non différentiels (35-38), l'absence de précisions sur les analyses de sensibilité menées (8), l'absence d'information sur les sources de coûts (8,36-38), la non-prise en compte de l'ensemble des coûts pertinents par rapport à la perspective retenue et la non-précision de la perspective adoptée pour mener l'étude (36-38).

► **Études de bonne qualité méthodologique**

Quatre modèles (tableau 7) fondés sur des processus de Markov remplissaient les critères de bonnes pratiques médico-économiques. Deux études avaient pour objectif d'étudier l'Hemeselect[®] (11,39), une étude le test Magstream[®] (40) mais les données utilisées dans le modèle pour la performance des tests immunologiques provenaient d'une étude sur le test Hemeselect[®]. L'étude américaine (41), quant à elle, n'a pas travaillé sur un test immunologique particulier mais sur des performances différenciées entre tests au gaïac et tests immunologiques. Même si la qualité méthodologique était bonne, nous avons fait le choix, pour des raisons de validité externe des études internationales (différences de populations cibles, différences épidémiologiques en termes de fréquence des adénomes et des cancers et de taux de mortalité spécifique et générale, et différences de coûts) et dans un objectif d'aide à la décision, de retenir uniquement les résultats de l'étude française.

► **Caractéristiques de l'étude française**

Elles sont présentées dans le tableau 7. Le gain en années de vie résultait d'une combinaison des paramètres suivants : espérance de vie initiale des patients de la cohorte, taux de mortalité attendus selon le stade de gravité, taux de guérison ou de récurrences après traitement. Dans le modèle, les personnes diagnostiquées avec un cancer de stade I à IV grâce aux performances des tests comparés se sont vu appliquer les taux de guérison et de récurrences après leur traitement. En l'absence de récurrence après 5 ou 10 ans suivant le

traitement, les auteurs ont considéré que l'espérance de vie de ces personnes était à nouveau normalisée, ce qui permettait de calculer le gain en années de vie.

L'étude s'est placée dans la perspective du financeur du dépistage et a inclus les coûts directs médicaux et les coûts administratifs du dépistage. La performance des tests a été limitée à la détection des cancers. Les principaux paramètres retenus pour l'analyse principale du modèle étaient :

- Sensibilité sur les cancers
 - o gFOBT: 52 %
 - o iFOBT : 82 %
- Spécificité
 - o gFOBT : 99,5 %
 - o iFOBT : 96 %
- Coûts
 - o test gFobt (achat, distribution, lecture): 11 €
 - o test iFOBT (achat, distribution, lecture) : 9 €
 - o coloscopie + polypectomie : 457 €
 - o traitement : stade A = 17 579 €, stade B = 21 858€, stade C = 31 110 €
- Taux de participation (taux observé dans le Calvados) : 43,7 %

► Limites

Les trois limites de l'étude sont :

- l'utilisation de données anciennes sur les bénéfices cliniques (6) ;
- l'utilisation de données de performance du test concernant en fait le test Hemeselect[®] alors que les données de coût concernent le test Magstream[®] ;
- la non-actualisation des bénéfices cliniques du dépistage alors que les coûts ont été actualisés. D'après l'auteur, il existait au moment de la réalisation de l'étude une controverse sur la nécessité de l'actualisation de l'efficacité dans la communauté scientifique. L'auteur avait donc opté pour une absence d'actualisation. En 2008, les bonnes pratiques médico-économiques imposent d'actualiser à la fois les coûts et les bénéfices (33).

De plus, comme pour tous les modèles sur le thème, les résultats sont soumis aux incertitudes liées aux limites de connaissance sur l'épidémiologie des différents types de CCR et d'adénomes et sur l'histoire naturelle de la maladie.

Tests comparés Étude, Pays	Type d'étude	Modalités de dépistage Population	Sources des données	Commentaires/Précisions
Hemeselect [®] /Hemoccult II [®] Shimbo, Japon (39)	Modèle de Markov Coûts directs/AVG	Dépistage annuel par Hemoccult II [®] /Dépistage annuel et biennal par Hemeselect [®] Cohorte hypothétique : 100 000 patients > 40 ans, asympt., suivi de 35 ans	Clinique : revue de la littérature + données des registres japonais Coûts : nomenclature japonaise + avis d'experts + rapport comité d'experts japonais	Tx d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5 % Tx de participation : 100 %
Hemeselect [®] /Hemoccult [®] MSAC, Australie (11)	Modèle de Markov Ratio différentiel coûts directs/AVG	Dépistage biennal Cohorte hypothétique : 20 000 patients, 55-74 ans Suivi jusqu'à la mort ou âge de sortie du dépistage	Clinique : revue de la littérature et méta- analyse réalisée dans la première partie du rapport du MSAC Épidémio : données des registres australiens Coût : nomenclature australienne + données des études australiennes	Perspective : assurance maladie australienne Tx de participation différenciés selon les tests : gaïac = 35 % ; Hemeselect [®] = 45 % Tx d'actualisation des coûts et des bénéfices : 5 %
Magstream [®] / Hemoccult II [®] Berchi, France (40)	Modèle de Markov Ratio différentiel : coûts directs/ AVG	Dépistage biennal Cohorte hypothétique, 165000 patients, 50-74 ans, suivi de 20 ans.	Clinique : revue de la littérature (essai danois + expérience Florence) Epidémio + coûts : programme de dépistage du calvados (1991-1994)	Perspective : assurance maladie Tx de participation : 43,7% Tx d'actualisation des coûts : 5%
Test immuno sans précision* / Hemoccult II [®] Van Ballegooijen, Etats-Unis, (41)	Simulation à partir du modèle MISCAN (Pays Bas) Ratio différentiel : Coûts directs/ AVG	Dépistage annuel Population Medicare, 72000 patients, 65-79 ans, 30 ans de suivi	Clinique : revue de la littérature (AHRQ) essentiellement sur des études américaines Coûts : tx de remboursement des prestations par Medicare. Coût des tests immunologiques hypothétiques.	Perspective : Medicare Tx de participation + compliance au diagnostic et au traitement : 100% Tx d'actualisation des coûts et bénéfices : 3%

P : prélèvement - AVG : année de vie gagnée – asympt. : asymptomatique – Tx : taux - * l'étude a considéré un test immunologique ayant la même sensibilité que Hemoccult Sensa[®] (70% pour un cancer, 17% pour un adénome > 1 cm et 9% pour un adénome < 1 cm) mais une meilleure spécificité (95 et 98%).

8.3.2 Rapports coût/efficacité des iFOBT en comparaison au test Hemocult II® dans l'étude française

L'utilisation du test Magstream® au seuil de 20 ng/ml (correspondant en fait au test Hemeselect®) en comparaison au test Hémocult II® pendant 20 ans se traduisait par un accroissement des coûts du dépistage et un gain de 0,02 année de vie par personne ciblée par le dépistage (16,70 années de vie gagnées avec le gFOBT et 16,72 avec l'iFOBT). Avec une sensibilité de 82 % et une spécificité de 96 % pour l'iFOBT, une sensibilité de 52 % et une spécificité de 99,5 % pour le gFOBT, un taux de participation de 43,7 %, le dépistage par le test Magstream® était associé à un rapport coût/efficacité différentiel de 8 983 €/AVG pour un suivi de 10 ans et de 4 141 € pour un suivi de 20 ans. Lorsqu'un taux d'actualisation de 5 % était appliqué aux coûts, les ratios coût/efficacité de l'iFOBT en comparaison au test Hémocult II® étaient de : 7 458 €/AVG sur un suivi de 10 ans et de 2 980 €/AVG après 20 ans de dépistage (40).

La différence de coûts entre les deux tests était directement associée à la performance des tests, le test Magstream® entraînant un nombre plus important de coloscopies. Ainsi, le coût de la coloscopie représentait 63% du coût total du dépistage par Magstream® alors qu'il ne représentait que 37 % du coût total du dépistage par Hémocult II®, et le coût des traitements représentait 15 % du coût total du dépistage avec le test Magstream® contre 27 % avec le test Hémocult II®. Le coût d'acquisition et d'interprétation du test Hémocult II® était plus élevé que celui du test Magstream® (+ 68 %).

► Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été menées sur les paramètres suivants (40) : taux de participation, coûts des tests de dépistage, coût de la coloscopie, coûts des traitements, performance de l'iFOBT, histoire naturelle de la maladie⁸. L'étude a montré une sensibilité des ratios coût/efficacité aux coûts des tests de dépistage et de diagnostic. Ces ratios augmentaient avec l'augmentation des coûts des tests de dépistage et de diagnostic mais baissaient avec les coûts des traitements. Ainsi, une augmentation du coût de la coloscopie de 457 € à 1 000 € se traduisait par un ratio coût/efficacité multiplié par 1,5.

Les ratios coût/efficacité étaient également sensibles à la performance des tests de dépistage. Dans l'étude, à spécificité fixée (90 %), le ratio coût/efficacité différentiel était divisé par deux lorsque la sensibilité augmentait de 70 à 90 % (coût/AVG respectifs : 26 107 € et 13 102 €). Lorsque la sensibilité était fixée à 70 % et que la spécificité variait de 90 à 100 %, la stratégie de dépistage par le test Magstream® devenait dominante avec une économie attendue de 3 607 € par année de vie gagnée.

Concernant les taux de participation, l'étude a révélé une corrélation positive entre ces taux et les ratios coût/efficacité différentiels. La baisse du taux de participation de 43,7 % à 20 % se traduisait par une baisse de 50 % des ratios coût/efficacité. À l'inverse, lorsque le taux de participation progressait jusqu'à 60 %, les ratios coût/efficacité étaient multipliés par 1,5 pour un suivi de 20 ans. D'après l'auteur, ce résultat n'était pas surprenant dans la mesure où dans le scénario de base du modèle, Magstream® était plus sensible (augmentation du poste « coût de traitement ») mais aussi moins spécifique (augmentation du poste « coût coloscopies inutiles »). Dans ce scénario de base, le gain en efficacité ne permettait pas de compenser le surcoût induit par les performances du test (ratio coût/efficacité différentiel positif) : l'augmentation du taux de participation toutes choses égales par ailleurs n'a fait que confirmer le résultat de base.

⁸ Les analyses de sensibilité n'ont pas été actualisées au taux de 5 %. Les résultats sont donc à comparer aux résultats de référence non actualisés : 8 983 €/AVG sur 10 ans et 4 141 €/AVG sur 20 ans.

8.3.3 Actualisation des données médico-économiques françaises

► Mise à jour du modèle initial de Berchi *et al.*

Au moment où le modèle de Berchi *et al.* (40) a été réalisé, aucune donnée française n'était disponible sur les tests immunologiques. L'auteur avait donc utilisé les données de performance concernant le test Hemeselect® provenant d'un essai italien réalisé en population comparable à la population cible en France en termes d'âge, d'incidence et de mortalité par cancer colorectal.

Depuis cette publication, les données de l'étude de Guittet *et al.* (30) concernant l'utilisation en Basse-Normandie du test Magstream® chez 10 000 patients sont publiées et les données confidentielles sur 20 000 patients disponibles. La sensibilité et la spécificité du test pour les cancers pourront être déterminées lorsque le taux de cancers d'intervalle sera connu.

À partir de ces données, la mise à jour du modèle de Markov de Berchi *et al.* (40) sera possible, prenant en compte la nécessité d'actualisation des coûts de traitement, afin d'évaluer le rapport coût/efficacité de l'utilisation du test immunologique dans le cadre du programme de dépistage français. Les résultats ne seront pas disponibles avant un an.

► Analyse coût/efficacité intermédiaire d'une vague de dépistage comparant Magstream® à Hemocult II®

Un modèle de Markov n'étant pas réalisable avec les données disponibles en 2008, une analyse de décision simple de type « coût/efficacité » a été utilisée pour ce rapport à partir des données observationnelles issues de l'étude du Calvados et présentées en 8.2.1 (données non publiées de Guittet *et al.*, tableau 4)⁹. Toutes les données d'efficacité et les données économiques proviennent de cet essai normand. Les coûts de traitement proviennent d'une étude économique menée en collaboration avec la CPAM du Calvados entre le 1^{er} septembre 1997 et le 31 août 1998 (42) dans laquelle le coût de traitement par stade correspond au montant d'une année de soins remboursé par la CPAM. Afin de tenir compte de données plus récentes publiées en fin d'année 2007, des données de coût de traitement actualisées ont été retenues pour les analyses de sensibilité (43).

Hypothèses épidémiologiques et cliniques de l'analyse de décision

Les données concernent 20 322 patients ayant participé au dépistage organisé du cancer colorectal dans le Calvados et ayant eu les deux tests, Magstream® et Hemocult II®. Le taux de participation pendant l'expérimentation était de 100 %.

L'objectif de l'étude normande (pour le schéma d'étude, voir 8.2.1), était de comparer la performance diagnostique du test Magstream® à celle du test Hemocult® pour un ensemble de seuils compris entre 20 et 75 ng/ml, par paliers de 5 ng/ml. Les résultats de performance sont synthétisés dans le tableau 4.

En cohérence avec les chapitres sur l'évaluation de la performance des iFOBT, il a été considéré dans l'analyse coût/efficacité que les deux lésions cibles du dépistage étaient : les CCR (y compris les cancers intramuqueux) et les AHR. En conséquence, les critères d'efficacité retenus sont : le nombre de cancers identifiés et traités et le nombre d'adénomes à haut risque et de cancers identifiés et traités. L'efficacité différentielle du dépistage par le test Magstream® en comparaison au dépistage par Hemocult® est présentée en fonction des seuils de détection dans les tableaux 9 et 10.

⁹ Cette analyse de décision a été réalisée et transmise à la HAS par les auteurs de la 1^{re} publication, Berchi *et al.*

Hypothèses économiques

L'analyse a été menée dans la perspective de l'assurance maladie. Le coût total de prise en charge des cancers et des adénomes identifiés au cours de la vague de dépistage (2 ans) par chaque test a été estimé à partir des coûts unitaires de dépistage, de diagnostic, et de traitements présentés dans le tableau 8.

Ainsi, le coût total de la stratégie de référence de l'analyse coût/efficacité (le dépistage par le test Hemocult II®) était de 943 971 € pour les 2 années de dépistage, hors coût de la campagne¹⁰.

Tableau 8. Paramètres de coûts en €.

	HCC®	Magstream®	Source
Coût achat test	2,85	2,65	Prix fournisseur
Coût lecture	4,41	5,07	IRSA Tours
Coût machine Magstream/vague (2 ans)	-	12 000*	Estimation fournisseur
Coût coloscopie	457	457	Berchi <i>et al.</i> (40)
Coût traitement stade 1	17 579	17 579	Bouvier <i>et al.</i> (42)
Coût traitement stade 2	21 858	21 858	idem
Coût traitement stade 3	31 110	31 110	idem
Coût traitement stade 4	17 384	17 384	idem
Coût traitement intramuqueux	9 018	9 018	Hypothèse : coût intermédiaire entre un gros adénome et un stade 1

* Le coût machine comprend l'amortissement de la machine envisagé sur une période de 10 ans. Il s'agit du coût, rapporté aux 2 années du dépistage, de l'achat et de l'amortissement de la machine.

Ratios coût/efficacité

À partir des coûts totaux et du nombre de lésions prises en charge (CCR + AHR ou CCR seuls), deux ratios coût/efficacité différentiels entre Hemocult® et Magstream® sont présentés dans les tableaux 9 et 10 pour des seuils de décision compris entre 20 ng/ml et 70 ng/ml :

- le coût par adénome à haut risque et tous cancers dépistés et traités ;
- le coût par cancer dépisté et traité (y compris intramuqueux).

Interprétation des résultats

L'interprétation des ratios présentés dans ce travail nécessite d'avoir à l'esprit :

1. qu'il s'agit de données coût/efficacité intermédiaires qui ne permettent en aucun cas de se prononcer sur l'efficacité finale en termes de coût/année de vie gagnée du dépistage avec le test Magstream®. Les ratios présentés fournissent une aide à la décision en ce sens qu'ils indiquent, pour deux types de lésion identifiable (adénome à haut risque + cancer ou cancer seul) et plusieurs seuils de détection (intervalles de 5 ng/ml entre 20 et 70), le coût supplémentaire à consentir pour utiliser le test Magstream® à la place d'Hemocult II® lors de la vague « prévalente » de dépistage (2 premières années) ;
2. que les données concernent les 2 premières années d'utilisation du test Magstream®. Cette vague n'est peut-être pas représentative des vagues suivantes dans lesquelles on observera une diminution plus importante de la prévalence résiduelle en cas d'utilisation d'un iFOBT du fait de sa meilleure sensibilité ;

¹⁰ Les coûts de la campagne de dépistage n'ont pas été intégrés dans le calcul du coût total dans la mesure où ils étaient supposés identiques pour les deux types de tests.

3. la prise en compte des coûts de traitement est justifiée par le choix de l'horizon temporel de l'étude (2 ans), période pendant laquelle l'ensemble des cancers dépistés sera traité. Toutefois, ce calcul ne tient pas compte des coûts de traitement induits par les personnes ayant un résultat « faux négatif » au dépistage et qui seront identifiées au travers de dépistages ultérieurs ou d'une procédure diagnostique peut-être à un stade plus avancé qu'en dépistage. Ces coûts devraient toutefois être moins importants pour les iFOBT du fait de leur meilleure sensibilité.

Tableau 9. Ratios coût/efficacité différentiels de la substitution de Magstream® à Hemoccult II® lorsque le critère d'efficacité est le nombre de cancers et d'adénomes à haut risque identifiés et traités, hors coût de la campagne de dépistage (d'après les données du Calvados sur 20 322 patients, non publiées).

Seuil Magstream® (ng/ml Hb)	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Coût différentiel (en €)*	1 064 217	691 045	628 358	587 234	485 877	402 688	389 609	284 649	265 830	124 946	90 361
Efficacité différentielle	188	169	150	144	124	104	94	84	77	66	47
Coût/CCR + AHR dépistés et traités (différentiel)	5 661	4 089	4 189	4 078	3 918	3 872	4 145	3 389	3 452	1 893	1 922

* Rappel : le coût moyen du dépistage par Hemoccult II® sur la vague de dépistage était de 943 971 €.

Tableau 10. Ratios coût/efficacité différentiels de la substitution de Magstream® à Hemoccult® lorsque le critère d'efficacité est le nombre de cancers dépistés et traités, hors coût de la campagne de dépistage (d'après les données du Calvados sur 20 322 patients, non publiées).

Seuil Magstream® (ng/ml Hb)	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Coût différentiel (en €)*	1 064 217	691 045	628 358	587 234	485 877	402 688	389 609	284 649	265 830	124 946	90 361
Efficacité différentielle	27	27	26	25	22	18	16	14	14	8	6
Coût/cancer dépisté	39 415	25 594	24 168	23 489	22 085	22 372	24 351	20 332	18 988	15 618	15 060

* Rappel : le coût total du dépistage par Hemoccult II® sur la vague de dépistage était de 943 971 € pour 20 322 personnes dépistées.

Lecture des tableaux : une vague de dépistage par le test Magstream® au seuil de 20 ng/mml Hb coûte 1 064 217 € de plus qu'une vague de dépistage utilisant le test Hemoccult II® et permet de dépister et de traiter 188 AHR + CCR supplémentaires soit un ratio coût/efficacité différentiel de 5 661 €/lésion dépistée et traitée.

Analyse des résultats

Il ressort de ces données (tableaux 9 et 10) que sur une vague initiale concernant 20 322 patients et sur des seuils de détection compris entre 20 ng/ml et 75 ng/ml, le dépistage avec le test Magstream® permet :

- de dépister et traiter 6 à 27 cancers supplémentaires par rapport au dépistage par Hemoccult® pour un surcoût total 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 et 39 415 € pour détecter un cancer supplémentaire ;
- de dépister et traiter 47 à 188 AHR + CCR supplémentaires par rapport au dépistage par Hemoccult® pour un surcoût total de 90 361 à 1 064 217 €. Cela signifie qu'il faut consentir entre 1 922 et 5 661 € pour détecter un adénome à haut risque ou un cancer supplémentaire.

Le surcoût généré par l'utilisation du test Magstream® (entre 90 000 € et 1 million d'€) n'est que faiblement lié au coût du test en tant que tel. Il est surtout lié à l'augmentation du nombre de coloscopies, ce qui explique que le surcoût maximal se situe au seuil de 20 ng/ml lorsque le taux de positivité du test Magstream® est de 6,42 % (tableau 4) et supérieur de 160 % à celui du test Hemoccult® (tableau 6). Les coûts des traitements ont une contribution moins importante qu'on ne pourrait s'y attendre dans la mesure où le test Magstream® détecte des tumeurs plus précoces qui sont moins coûteuses en termes de traitement et que moins de tumeurs « échappent » au dépistage (données du Calvados, confidentielles).

On constate que les ratios coût/efficacité différentiels varient fortement selon le type de lésion dépistée et traitée : entre 15 et 40 000 € si on considère la seule prise en charge des cancers, et moins de 6 000 €, quel que soit le seuil de détection, si on raisonne en termes d'AHR + CCR identifiés et traités. Toutefois, en termes d'efficacité finale (*i.e.* 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).

Les ratios décroissent avec l'augmentation du seuil de positivité, le seuil de 70 ng/ml offrant les meilleurs rapports coût/efficacité quel que soit le critère de jugement. Cela s'explique par le fait que l'abaissement du seuil de positivité se traduit à la fois par un gain en sensibilité (augmentation du poste « coût des traitements ») et une perte de spécificité (augmentation du poste « coût des coloscopies inutiles »). Les coûts totaux augmentent donc plus vite que l'efficacité (la baisse de la spécificité est plus rapide que l'augmentation de la sensibilité).

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité n'ont pas été réalisées pour tous les seuils. Au seuil de 60 ng/ml (seuil initialement retenu par le groupe de travail), les analyses de sensibilité sur les paramètres de taux de participation (variant de 20 à 70 %), les coûts d'achat et d'utilisation des tests (variations de +/- 20 %), le coût de la coloscopie, le coût des traitements du cancer colorectal (+/- 20 % et utilisation des données d'une étude française (43)) et la VPP du test Magstream® (variation sur les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance à 95 %) ont confirmé la validité interne du modèle. Les RCE étaient d'autant plus faibles que :

- le taux de participation était élevé (la participation a un impact sur les coûts dans la mesure où elle influe sur le nombre de tests réalisés, puis plus mécaniquement, sur le nombre de coloscopies réalisées) ;
- le coût du test Hemoccult II® était important, que le coût du test Magstream®, de la coloscopie et des traitements était faible.

L'impact de la variation de la VPP de Magstream sur les RCE était différent selon le critère d'efficacité choisi : lorsque la VPP augmentait (borne supérieure de l'intervalle), le coût/CCR identifié et traité augmentait alors que le coût/AHR + CCR identifiés et traités baissait.

Analyse d'impact budgétaire pour l'ensemble de la population cible française

Pour compléter ce chapitre sur l'efficacité, une analyse d'impact budgétaire avec notamment l'extrapolation à la France entière des surcoûts induits par l'utilisation du test Magstream a été envisagée.

Il a été prévu d'appliquer les données obtenues sur les 20 322 patients de l'étude du Calvados aux 16 millions de personnes constituant la population cible du cancer colorectal en France. Toutefois, pour être le plus précis possible, il était nécessaire de ramener également le taux de participation de 100 % dans l'expérimentation du Calvados au niveau de participation réel au programme de dépistage en France, soit 42 %.

Ce passage d'un taux de participation de 100 à 42 % compliquait l'analyse d'impact budgétaire dans la mesure où il nécessitait de modifier des données épidémiologiques comme la répartition des cancers par stade et donc des coûts de traitement. Nous avons donc décidé de ne pas réaliser ce travail.

Conclusion

La décision de substituer les iFOBT aux gFOBT dans le cadre du dépistage généralisé du cancer colorectal devrait être fondée sur des arguments d'efficacité de chaque stratégie en termes de coût/année de vie gagnée. Si ces données étaient disponibles au moment de la mise en place du dépistage organisé avec Hemocult II® (comparateur : absence de dépistage), celles nécessaires au travail de modélisation avec les iFOBT ne sont pas disponibles en 2008 d'où le choix de présenter, dans le cadre de ce rapport, des ratios coût/efficacité intermédiaires à partir de données observationnelles obtenues dans le contexte français.

L'utilisation du test Magstream® sur une vague initiale de dépistage entraîne un surcoût (lié principalement au poste « coloscopies ») variant de 90 000 à 1 million d'€ selon le seuil de détection retenu mais permet de détecter entre 6 et 27 cancers supplémentaires par rapport à Hemocult II® ou entre 47 et 188 AHR + CCR supplémentaires.

Outre la propension à payer du financeur pour introduire le test immunologique dans le dépistage organisé du cancer colorectal, la prise de décision sur la base de ces ratios coût/efficacité nécessite un arbitrage sur :

- le critère de jugement : au niveau clinique, le tableau 6 indique que si on retient l'efficacité liée au dépistage des cancers, le gain d'efficacité apparaît significatif en dessous de 60 ng/ml et l'impact reste favorable jusqu'à 35 ng/ml. Au niveau médico-économique, si on raisonne sur les seuls cancers dépistés et traités, les ratios coût/efficacité intermédiaires sont très élevés (entre 15 000 et 39 000 € par cancer supplémentaire traité). L'intervention utilisant le test Magstream® n'est 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). Il est possible que lors des vagues ultérieures de dépistage, les ratios coût/efficacité diminuent avec la diminution de la prévalence des lésions en cas d'utilisation du test Magstream® qui aurait comme effet une baisse des coûts de traitement aux stades avancés ;
- le seuil de positivité : dans le tableau 7, le gain d'efficacité est maximum au seuil de 20 ng/ml où il est de 183 % pour une augmentation des effets négatifs de 160 %. Au niveau médico-économique, les ratios coût/efficacité intermédiaires sont multipliés environ par trois, quel que soit le critère de jugement, si on passe d'un seuil à 70 ng/ml à un seuil à 20 ng/ml.

8.4 Préférence des patients

Comme précisé dans le § 8.1 de ce rapport, les nouveaux tests immunologiques offriraient la perspective d'une réduction du nombre de prélèvements à effectuer par le patient (un seul prélèvement de selle pourrait suffire contre trois pour le test Hemocult® II), et pourraient ainsi influencer positivement les taux de participation au dépistage. Pour appréhender cet avantage

théorique, nous nous sommes interrogés sur les préférences des patients entre le test Hémocult[®] II et les iFOBT. Si la recherche documentaire avait permis d'identifier une dizaine d'études portant sur les préférences des individus pour les tests de dépistage du cancer colorectal, elles ont été éliminées pour une des raisons suivantes :

- les FOBT étaient limités aux tests au gaïac ;
- la comparaison concernait des tests invasifs (coloscopie, rectosigmoïdoscopie, lavement baryté) *versus* des tests non invasifs (FOBT) sans précision du type de FOBT.

Ces résultats sont peu surprenants car jusque récemment, les caractéristiques et les modalités de prélèvement des tests immunologiques ne différaient pas des tests au gaïac du point de vue du patient : il s'agissait d'un prélèvement de selles à domicile, non invasif, simple et indolore. Seule une étude française sur les préférences de la population générale en matière de dépistage du cancer colorectal est en cours de publication et devrait apporter des informations sur l'impact de la réduction du nombre de prélèvements grâce aux iFOBT.

Un autre abord était d'analyser les préférences des patients entre les gFOBT et les iFOBT à partir de la communication sur les bénéfices et les risques de chaque dépistage (sachant que les iFOBT, selon leur seuil, génèrent un nombre plus important de coloscopies à réaliser, potentiel frein à la participation au dépistage). Toutefois, dans une action de santé publique d'envergure comme un programme de dépistage (16 millions de personnes concernées), il paraît difficile d'organiser l'offre pour que le choix soit réellement proposé à chaque patient. Nous avons donc décidé de ne pas développer ce chapitre.

8.5 Conséquences organisationnelles

Les tests immunologiques actuellement commercialisés sont des versions automatisées dérivées des premiers tests mis sur le marché. On trouve en 2008 : Magstream[®] (version automatisée dérivée de Immudia HemSP[®] ou Hemeselect[®]), OC - Sensor[®] (version automatisée dérivée de OC-Hemodia[®]) et Insure[®] (version automatisée dérivée de Flexure[®]). Ces tests diffèrent du test au gaïac en ce qu'ils permettent une lecture automatisée, une analyse quantitative du saignement identifié, une standardisation de l'étape de lecture et le contrôle du taux de positivité par le choix du seuil de positivité.

8.5.1 Les principales étapes du dépistage

Le cahier des charges publié au *Journal officiel* du 21 décembre 2006 distingue les différents volets du programme de dépistage organisé du CCR en France :

- formation et information des professionnels et de la population cible ;
- stratégie d'invitation et de remise des tests (lettre d'invitation, remise du test par le médecin, recherche par le médecin des exclusions médicales, envoi de relances) ;
- lecture des tests : la lecture des tests est réalisée dans des centres de lecture agréés. Il en existe 13 en France, dans la moitié des cas des centres d'examens de santé des CPAM (44). Le test doit être lu dans des conditions de pratique et d'organisation rigoureuses. La sécurité de la lecture est assurée par la double lecture simultanée par deux techniciens de laboratoire qualifiés et formés conformément à la législation sur les laboratoires d'analyses de biologie médicale (un à deux jours de formation à la lecture des tests au gaïac avec un entraînement de lecture sur 400 à 500 personnes dépistées minimum). Un contrôle de qualité à la fois technique et statistique est mis en place selon un cahier des charges précis. Un technicien prend en charge toute la réalisation et le contrôle du test. Schématiquement : il assure l'enregistrement de l'échantillon, vérifie son identification, la qualité du prélèvement et du buvard, la quantité de dépôt de selles, et assure la lecture en simultané avec un autre technicien de laboratoire dans des conditions d'éclairage satisfaisantes en lumière naturelle ou équivalente. Les moyens nécessaires à cette organisation ont été estimés dans le cahier des charges du cancer colorectal : les centres de lecture doivent ainsi disposer de temps de chef de laboratoire (la validation et la signature des résultats étant effectuées par cette personne), et d'un temps technicien dont le cahier des charges du dépistage a fourni les estimations suivantes : le traitement des échantillons de 100 personnes dépistées

nécessiterait 3 h 20 de travail, soit 210 traitements par jour (7 h de travail quotidien) pour un technicien qui doit être assisté d'un deuxième technicien au moment de la révélation des résultats. Le laboratoire doit donc adapter son nombre de techniciens pour que soient absorbés l'ensemble des échantillons reçus par an. Actuellement, face à la montée en charge de l'activité liée à la généralisation, certains départements feraient face à des problèmes de disponibilité des centres de lecture et de continuité d'activité sur l'ensemble de l'année ;

- envoi des résultats et suivi : le centre de lecture signe les résultats, les adresse à la personne dépistée et au médecin traitant. En cas de résultat positif, le médecin traitant doit être informé si possible le jour même de la lecture ; ce dernier s'occupe de prescrire une coloscopie aux personnes dépistées positives. Les gastro-entérologues doivent envoyer à la structure de gestion les résultats des coloscopies réalisées.

8.5.2 Conséquences d'un changement potentiel de test de dépistage

► Outils de communication

Les outils de communication destinés aux professionnels et aux patients devront faire l'objet d'une réécriture tenant compte du changement de test.

► Le transport des échantillons

À ce jour, le transport par la Poste des tests Hemocult[®] est permis suite à un avis rendu par le HCSP. Les modalités de transport des échantillons en cas de changement de test seront donc à réexaminer et le HCSP pourra être saisi de la question.

► L'étape de lecture

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, il n'est pas certain que l'automatisation réduise significativement le temps technicien dans la mesure où le temps passé à l'étiquetage des échantillons et à 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 (les notices des constructeurs pour Magstream[®] et OC - Sensor[®] indiquent un débit de 800 tests par heure mais ces données sont à vérifier sur le terrain).

Achat et utilisation d'automates

L'utilisation des automates entraîne un surcoût d'environ 60 000 € par machine installée par rapport à la situation actuelle. 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 est probablement marginal.

L'utilisation de l'automate nécessitera un contrôle qualité et une assurance qualité spécifiques mais d'après 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 susceptible 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 Hemocult[®]) permettant ainsi de diversifier l'offre.

► Conclusion

Le changement de test de dépistage aura des conséquences organisationnelles puisqu'il nécessitera de modifier les outils de formation et de communication, de revoir la procédure de transport des échantillons et qu'il permettra de repenser la répartition et la nature des centres de lecture qui seront soumis à un nouveau contrôle qualité. À cet égard, un nouveau cahier des charges devra être élaboré afin de préciser les modalités d'utilisation des tests immunologiques.

Pour autant aucun obstacle organisationnel majeur au changement de test n'est identifiable à ce stade et certains changements peuvent être vus comme des avantages : assurance qualité, possibilité de redéfinir la nature des centres de lecture par exemple.

La question du moment le plus opportun pour réaliser ce changement mérite d'être posée au moment où la généralisation du programme avec le test Hemocult® II est en cours.

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 supplémentaires 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.

Annexe 1. Abréviations

Mots	Abréviation
Cancer colorectal	CCR
Coloscopie totale	CT
Essai contrôlé randomisé	ECR
Faux positif	FP
Lavement baryté	LB
<i>Odds ratio</i>	OR
Rapport des sensibilités	RSN
Ratio coût/efficacité	RCE
Ratio coût/utilité	RCU
Rectosigmoïdoscopie souple	RSS
Test au gâïac de recherche de sang occulte dans les selles	gFOBT
Test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles	iFOBT
Test de recherche de sang occulte dans les selles (<i>fecal occult blood test</i>)	FOBT
Valeur prédictive positive	VPP
Vrai positif	VP

Annexe 2. Caractéristiques des études économiques ayant évalué l'efficacité du dépistage avec les tests au gaïac

Tableau 12. Caractéristiques des études économiques retenues dans les revues systématiques de la Société nationale française de gastro-entérologie (4), du *New Zealand Health Technology Assessment* (6) et du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (5).

Auteur, année, pays, revue de sélection*	Type d'étude	Schéma de dépistage	Sources des données cliniques
Salked, 1996, Australie, A	Modèle coût/efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II annuel chez des volontaires (50-80 ans)	ECR Minnesota Taux de part. : 100 %
Gyrd-Hansen 1998, Danemark (8), A, B, C	Modèle coût/efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II annuel, biennal, triennal et tous les 18 mois (50-74 ans) suivi de 36 ans	ECR Funen Taux de part. : 67 %
Whynes, 1998, RU A, B, C	Modèle coût/utilité – coût/Qaly	Hemoccult® II biennal (50-74 ans) – suivi de 30 ans	ECR Nottingham Taux de part. : 60 %
Helm, 2000, États-Unis, B, C	Modèle coût/efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II annuel ou biennal (45-75 ans et 50-80 ans) – suivi de 10 ans	ECR : Minnesota, Funen, Nottingham Taux de part. : NC
Flanagan, 2003, Canada, B, C	Modèle coût/efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II biennal (50-74 ans) – suivi de 25 ans	ECR : Minnesota, Funen, Nottingham Taux de part. : 76 %
Stone, 2004, Australie B, C	Modèle coût/efficacité Coût par DALY	Hemoccult® II biennal (55-69 ans)	Méta-analyse de 3 ECR : Göteborg, Funen, Nottingham Taux de part. : NC
Whynes, 2004, RU B, C	Modèle coût/efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II biennal (45-74 ans) – suivi de 11 ans	ECR Nottingham (2 ^e phase) Taux de part. : NC
Lejeune, 2004, France (7) A, C	Modèle coût efficacité Coût par AVG	Hemoccult® II biennal, (50-74 ans) – suivi de 20 ans	EC Bourgogne Taux de part. : 55 %

Selon les dates de réalisation des revues systématiques et selon les critères de sélection, le nombre d'études sélectionnées dans les revues n'était pas identique.

* Les lettres A, B, C correspondent aux revues systématiques dans lesquelles ces études ont été analysées : A = revue française de la Société nationale française de gastro-entérologie, B = revue néo-zélandaise du *New Zealand Health Technology Assessment*, C = revue belge du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), RU = Royaume-Uni, AVG = année de vie gagnée, Qaly = *quality-adjusted life year*, DALY : *disability-adjusted life year*, NC = non communiqué dans la revue, ECR = essai contrôlé randomisé

Annexe 3. Données de corrélation et d'accord entre iFOBT et gFOBT issues de l'étude du Calvados

Pour un seuil de l'iFOBT à 20 ng

- Répartition des tests positifs chez les patients avec cancer invasif (n = 21) : 100 % des cas détectés avec le gFOBT (14/14) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	14	7	21
	-	0		
		14		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à haut risque (n = 149) : 74 % des cas détectés avec le gFOBT (29/39) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	29	110	139
	-	10		
		39		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à bas risque (n = 124) : 30 % des cas détectés avec le gFOBT (9/30) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	9	94	103
	-	21		
		30		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec néoplasie avancée (cancer + adénome à haut risque) (n = 170) : 81 % des cas détectés avec le gFOBT (43/53) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	43	117	160
	-	10		
		53		

- Répartition des tests positifs chez les patients sans tumeur (n = 350) : seuls 23 % des FP détectés avec le gFOBT (25/108) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	25	242	267
	-	83		
		108		

Pour un seuil de l'iFOBT à 50 ng

- Répartition des tests positifs chez les patients avec cancer invasif (n = 20) : 93 % des cas détectés avec le gFOBT (13/14) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	13	6	19
	-	1		
		14		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à haut risque (n = 106) : 62 % des cas détectés avec le gFOBT (24/39) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	24	67	91
	-	15		
		39		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à bas risque (n = 63) : 10 % des cas détectés avec le gFOBT (3/30) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	3	33	36
	-	27		
		30		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec néoplasie avancée (cancer + adénome à haut risque) (n = 126) : 70 % des cas détectés avec le gFOBT (37/53) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	37	73	110
	-	16		
		53		

- Répartition des tests positifs chez les patients sans tumeur (n = 193) : seuls 14 % des FP détectés avec le gFOBT (25/108) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	15	85	100
	-	93		
		108		

Pour un seuil de l'iFOBT à 75 ng

- Répartition des tests positifs chez les patients avec cancer invasif (n = 18) : 85 % des cas détectés avec le gFOBT (12/14) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	12	4	16
	-	2		
		14		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à haut risque (n = 90) : 59 % des cas détectés avec le gFOBT (23/39) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	23	51	74
	-	16		
		39		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec adénome à bas risque (n = 48) : 10 % des cas détectés avec le gFOBT (3/30) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	3	18	21
	-	27		
		30		

- Répartition des tests positifs chez les patients avec néoplasie avancée (cancer + adénome à haut risque) (n = 108) : 66 % des cas détectés avec le gFOBT (35/53) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	35	55	90
	-	18		
		53		

- Répartition des tests positifs chez les patients sans tumeur (n = 168) : seuls 11 % des FP détectés avec le gFOBT (12/108) sont détectés par l'iFOBT.

		gFOBT		
		+	-	
iFOBT	+	12	60	72
	-	96		
		108		

Références bibliographiques

1. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1(CD001216).
2. Réseau Francim, Hospices civils de Lyon, Institut de veille sanitaire, CepiDC. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Estimations à partir des données des registres du réseau Francim et du CepiDC. Saint-Maurice: InVS; 2007.
3. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI. Risk of perforation after colonoscopy and sigmoidoscopy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(3):230-6.
4. Société nationale française de gastro-entérologie, Dorval E. Le dépistage du cancer colorectal : état des lieux et perspectives. Paris: Springer; 2006.
5. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), De Laet C, Neyt M, Vinck I, Lona M, Cleemput I, *et al.* Dépistage du cancer colorectal : connaissances scientifiques actuelles et impact budgétaire pour la Belgique. KCE reports 45 B ed. Bruxelles: KCE [www.kce.fgov.be]; 2006.
6. Kerr J, Broadstock M, Day P, Hogan S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer. A systematic review of the literature. *NZHTA Report* 2005;8(1).
7. 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(4):434-9.
8. Gyrd-Hansen D. Fecal occult blood tests. A cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(2):290-301.
9. City University London, Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. London: City University London; 2004.
10. Moatti JP, Le Corroller Soriano AG, Protière C. Le Plan Cancer en France : une réflexion d'économistes. *Bull Cancer* 2003;90(11):1010-5.
11. Medical Services Advisory Committee. Faecal occult blood testing for population health screening. Reference 18 Assessment Report ed. Canberra: MSAC [www.msac.gov.au]; 2004.
12. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *CRD Report* 36. York: NHS CRD [www.york.ac.uk]; 2007.
13. Hughes K, Leggett B, Del Mar C, Croese J, Fairley S, Masson J, *et al.* Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health* 2005;29(4):358-64.
14. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, *et al.* Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1462-70.
15. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, *et al.* A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146(4):244-55.
16. Castiglione G, Visioli CB, Ciatto S, Grazzini G, Bonanomi AG, Rubeca T, *et al.* Sensitivity of latex agglutination faecal occult blood test in the Florence District population-based colorectal cancer screening programme. *Br J Cancer* 2007;96(11):1750-4.
17. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006;107(9):2152-9.
18. Fraser CG, Matthew CM, Mowat NAG, Wilson JA, Carey FA, Steele RJC. Immunochemical testing of individuals positive for guaiac faecal occult blood test in a screening programme for colorectal cancer: an observational study. *Lancet Oncology* 2006;7(2):127-31.
19. Rozen P, Waked A, Vilkin A, Levi Z, Niv Y. Evaluation of a desk top instrument for the automated development and immunochemical quantification of fecal occult blood. *Med Sci Monit* 2006;12(6):MT27-32.
20. Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(9):1359-64.

21. Levi Z, Hazazi R, Rozen P, Vilkin A, Waked A, Niv Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test [erratum]. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):895.
22. Fenocchi E, Martinez L, Tolve J, Montano D, Rondan M, Parra-Blanco A, *et al.* Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev* 2006;15(5):384-90.
23. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AVN, Bouvier VM, *et al.* Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005;115(3):493-6.
24. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, *et al.* Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2519-25.
25. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima 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.
26. Woo HY, Mok RS, Park YN, Park DI, Sung IK, Sohn CI, *et al.* A prospective study of a new immunochemical fecal occult blood test in Korean patients referred for colonoscopy. *Clin Biochem* 2005;38(4):395-9.
27. Bampton PA, Sandford JJ, Cole SR, Smith A, Morcom J, Cadd B, *et al.* Interval faecal occult blood testing in a colonoscopy based screening programme detects additional pathology. *GUT* 2005;54(6):803-6.
28. Nakama H, Zhang B, Kamijo N. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test for colorectal flat adenomas. *Hepatogastroenterology* 2004;51(59):1333-6.
29. Edwards JB, Anthony J, Williams JA, Thomas DW. Experiences in providing a screening service for colorectal cancer from a pathology laboratory. *Pathology* 2004;36(4):330-4.
30. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, *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(2):210-4.
31. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, *et al.* Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82-90.
32. Federici A, Giorgi RP, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005;12(2):83-8.
33. Collège des économistes de la santé, Lévy E, de Pouvourville G. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. CES; 2003.
34. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2 ed. Paris: Economica; 1998.
35. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Sani C, Mazzotta A, Mantellini P, *et al.* Cost analysis in a population based screening programme for colorectal cancer: comparison of immunochemical and guaiac faecal occult blood testing. *J Med Screen* 1997;4(3):142-6.
36. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(3):398-401.
37. Nakama H, Zhang B, Fattah AS. A cost-effective analysis of the optimum number of stool specimens collected for immunochemical occult blood screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(5):647-50.
38. Yamamoto M, Nakama H. Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods. *Hepatogastroenterology* 2000;47(32):396-9.
39. Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM. Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan. *Int J Technol Assess Health Care* 1994;10(3):359-75.
40. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004;13(3):227-38.

41. Agency for Healthcare Research and Quality, van Ballegooijen M, Habbema JDF, Boer R, Zauber AG, Brown ML. A comparison of the cost-effectiveness of fecal occult blood tests with different test characteristics in the context of annual screening in the Medicare population. Rockville: AHRQ [www.ahrq.gov]; 2003.

42. Bouvier V, Reaud JM, Gignoux M, Launoy G. Cost of diagnostic and therapeutic management of colorectal cancer according to stage at diagnosis in the Calvados Department, France. *Eur J Health Econ* 2003;4(2):102-6.

43. Clerc L, Jooste V, Lejeune C, Schmitt B, Arveux P, Quantin C, *et al.* Cost of care of

colorectal cancers according to health care patterns and stage at diagnosis in France. *Eur J Health Econ* 2008;9(4):361-7.

44. Académie nationale de médecine, Dreux C, Couturier D. Dépistage organisé du cancer colorectal - Situation actuelle et évolution souhaitable. Paris: Académie nationale de médecine; 2007.

Participants

L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et santé publique par le D^r Philippe MARTEL et par M^{me} Nathalie PREAUBERT-HAYES, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire, ont été effectuées par M^{me} Frédérique PAGÈS, responsable du service documentation et M^{lle} Muriel LAMAS et M^{lle} Lavinia MOSNEGUTU, assistantes documentalistes.

Le secrétariat a été réalisé par M^{me} Aurore TATTOU.

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes, associations professionnelles et institutions suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ce rapport :

- Société nationale française de gastro-entérologie
- Société française de médecine générale
- Société française de documentation et de recherche en médecine générale
- Collège national des généralistes enseignants
- Société de formation thérapeutique du généraliste
- Société française de santé publique
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
- Collectif inter-associatif sur la santé
- Société française de biologie clinique
- Collège des économistes de la santé
- Institut national du cancer
- Institut de veille sanitaire
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Société française d'endoscopie digestive

Groupe de travail

D^r Rosemary Ancelle-Park, Institut national de veille sanitaire, Saint-Maurice

D^r Laurence Barbot, biologie, Paris

P^f Robert Benamouzig, gastro-entérologie, Bobigny

P^f Pierre Czernichow, épidémiologie, Rouen

P^f Etienne Dorval, hépato-gastro-entérologie, Tours

M^{me} Hélène Goulard, épidémiologie, Institut national de veille sanitaire, Saint-Maurice

D^r Muriel Duran-Cordobes, Afssaps, Saint-Denis

P^f Jean Faivre, gastro-entérologie, Dijon

P^f Nathalie Kapel, biologie, Paris,

Pr René Laugier, hépato-gastro-entérologie, Marseille

P^f Guy Launoy, épidémiologie, Caen

Dr Catherine Lejeune, économie de la santé, Dijon

D^r Nicole Mariotte, biologie, Tours

P^f Hélène Sancho-Garnier, santé publique, Montpellier

D^r Jean-Pierre Vallée, médecine générale, Colleville-Montgomery

M^{me} Cécile Vaugelade, Afssaps, Saint-Denis

D^r Jérôme Viguier, InCa, Boulogne-Billancourt

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus ainsi que les personnes dont le nom suit, pour leur implication particulière dans ce rapport :

- M^{me} le D. Hélène Goulard de l'InVS pour les données épidémiologiques fournies au chapitre 5 de l'argumentaire ;
- l'équipe de Caen pour avoir mis à notre disposition des données non publiées, et plus particulièrement M^{mes} Lydia Guittet et Célia Berchi, pour les analyses réalisées à partir des données normandes.

La HAS remercie également les membres de la commission d'évaluation économique et de santé publique et plus particulièrement les rapporteurs qui ont accepté de commenter ce rapport.