

NOVEMBRE 2011

PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE ORGANISÉ DU CANCER COLORECTAL

# Synthèse relative aux modalités de migration vers l'utilisation des tests immunologiques de dépistage

COLLECTION  
Rapports & Synthèses

PERFORMANCES CLINIQUES  
SEUIL DE POSITIVITÉ ET NOMBRE DE PRÉLÈVEMENT  
KITS DE PRÉLÈVEMENT ET AUTOMATES DE LECTURE  
ÉTUDES DE STABILITÉ  
TRANSPORT POSTAL  
ESTIMATION DES COÛTS ASSOCIÉS À LEUR UTILISATION

DESTINÉ À L'USAGE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

L’Institut National du Cancer est l’agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable et disponible à la commande sur le site  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

## CE DOCUMENT S’INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE DU PLAN CANCER 2009-2013.

**Mesure 16 : Impliquer le médecin traitant dans les programmes nationaux de dépistage et garantir l’égalité d’accès aux techniques les plus performantes sur l’ensemble du territoire.**

**Action 16.3 : Déployer progressivement l’utilisation du test immunologique de dépistage du cancer colorectal sur l’ensemble du territoire.**

Ce document doit être cité comme suit :

© *Programme national de dépistage organisé du cancer colorectal - Synthèse relative aux modalités de migration vers l’utilisation des tests immunologiques de dépistage*, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011.

Ce document peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l’autorisation auprès de l’INCa, département communication institutionnelle à l’adresse suivante : [diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)

# TABLE DES MATIÈRES

SYNTHÈSE DU RAPPORT .....	5
INTRODUCTION .....	16
AVANT-PROPOS .....	18
1. PRÉSENTATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES DE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL .....	23
1.1. Principe et intérêts des tests immunologiques de dépistage .....	23
1.2. Les tests à lecture automatisée évalués en population .....	23
1.3. Quelle comparabilité entre les tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®? .....	24
2. PERFORMANCES DES TESTS IMMUNOLOGIQUES .....	27
2.1. Efficacité des tests immunologiques .....	27
2.2. Performance clinique des tests immunologiques en fonction des modalités d'utilisation .....	29
2.2.1. <i>Performance clinique en fonction des seuils de positivité</i> .....	29
2.2.2. <i>Performance clinique en fonction du nombre de prélèvements</i> .....	36
2.3. Analyse comparative de la performance des trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® .....	41
2.3.1. <i>Comparaison des performances cliniques des trois tests immunologiques par rapport au test au gaïac</i> .....	41
2.3.2. <i>Résultats des tests immunologiques et du test au gaïac : concordance inter-tests</i> .....	43
2.3.3. <i>Résultats des tests immunologiques : concordance intra-tests</i> .....	45
2.4. Type et localisation des lésions détectées .....	46
3. ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ .....	49
4. KITS DE PRÉLÈVEMENTS .....	53
4.1. Études de stabilité .....	53
4.2. Considérations pratiques .....	59
5. ANALYSE DES TESTS ET AUTOMATES .....	62
5.1. Performance analytique .....	62
5.2. Considérations pratiques .....	63
5.3. Assurance qualité de l'analyse des tests .....	65
6. ACCEPTABILITÉ DES TESTS IMMUNOLOGIQUES PAR LA POPULATION .....	67
7. ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES EN EUROPE .....	69
8. MIGRATION VERS L'UTILISATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES EN FRANCE : LES PRÉREQUIS .....	72
8.1. Transport postal des tests immunologiques .....	72
8.2. Organisation de la lecture .....	73
8.3. Procédure d'achat des kits de prélèvements et de leurs automates de lecture .....	74
8.4. Mise à jour des documents de référence .....	75
8.5. Impact de l'utilisation des tests immunologiques .....	75
8.5.1. <i>Estimation des coûts liés au transport et à la lecture des tests immunologiques</i> .....	75
8.5.2. <i>Estimation du nombre de coloscopies totales et coloscopies sans lésion d'intérêt détectée lié à l'utilisation des tests immunologiques</i> .....	77

9. CONCLUSIONS.....	81
10. RECOMMANDATIONS .....	86
11. ÉLÉMENTS CLÉS DU PASSAGE AUX TESTS IMMUNOLOGIQUES : TABLEAU DE SYNTHÈSE .....	90
12. ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES .....	92
13. ANNEXES .....	93
14. BIBLIOGRAPHIE .....	115

# SYNTHÈSE DU RAPPORT

## Contexte

Avec près de 40 000 nouveaux cas et 17 000 décès en 2010 en France, le cancer colorectal se situe au 3<sup>e</sup> rang des cancers et au 2<sup>e</sup> rang des décès par cancer.

Depuis 2009, le programme de dépistage organisé du cancer colorectal est généralisé à l'ensemble du territoire français. Le test au gaïac de recherche de sang occulte dans les selles Hemoccult II® (non réhydraté) est proposé, tous les deux ans, à l'ensemble de la population âgée de 50 à 74 ans, soit 17 millions de personnes.

Les tests immunologiques pourraient pallier les principales limites du test au gaïac à savoir le manque de sensibilité, la contrainte du nombre de prélèvements à réaliser, la lecture visuelle et qualitative des résultats et le manque de spécificité pour l'hémoglobine humaine. Le principe des tests immunologiques repose sur la détection de la présence d'hémoglobine (Hb) humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps (Ac) monoclonaux ou polyclonaux, spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine. En pratique, l'utilisateur prélève, à l'aide d'un bâtonnet, un échantillon de selle et l'introduit dans le tube de prélèvement qui contient un tampon stabilisateur.

Ce rapport fait suite au rapport de la Haute Autorité de santé (HAS) de 2008, qui recommandait une mise en place du processus de substitution du test au gaïac par un test immunologique au sein du programme de dépistage organisé en France, en précisant toutefois que les conditions optimales d'utilisation des tests restaient à déterminer.

Il s'inscrit également dans la mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013 qui prévoit dans sa mesure 16-3 de déployer progressivement l'usage du test immunologique de dépistage du cancer colorectal sur l'ensemble du territoire français.

## Objectifs

Ce rapport a pour objectif de préciser les modalités de passage au test immunologique dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France ; en d'autres termes, il apporte des éléments de précision sur :

- les modalités d'utilisation optimales pour les trois principaux tests immunologiques à lecture automatisée (Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®), actuellement disponibles ;
- les spécificités cliniques et pratiques à prendre en considération pour la comparaison des différents tests immunologiques, dans le cadre d'un programme national ;
- les prérequis organisationnels préliminaires à cette migration.

## Méthode de travail

Afin de compiler l'information nécessaire à l'analyse des points cités ci-dessus, différents moyens ont été saisis :

- une revue de la littérature visant à actualiser la revue systématique réalisée dans le cadre du rapport HAS de 2008 avec un focus sur les études de méthodologie comparable à l'organisation du programme de dépistage organisé français ;
- le financement et le suivi des études expérimentales (*in vitro* et *in vivo*) françaises sur les trois principaux tests immunologiques (Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®) ;
- des échanges avec les centres de lecture et les structures de gestion investis dans les expérimentations françaises ;
- la sollicitation du Haut Conseil de la santé publique sur la question de la classification des tests immunologiques ;

- la sollicitation du groupe La poste pour une définition des modalités juridiques, techniques et financières du transport postal des tests immunologiques ;
- des échanges avec les trois fabricants Fujirebio (test Magstream®), Eiken (test OC Sensor®) et Beckman Coulter (test FOB Gold®), concernant notamment les propositions tarifaires pour l'utilisation de leurs tests immunologiques ;
- la sollicitation des pays européens qui utilisent ou prévoient d'utiliser le test immunologique dans le cadre de leur programme de dépistage ;
- la constitution d'un groupe d'experts, ayant déclaré leurs conflits d'intérêts, pour une relecture du rapport final.

## Le choix d'un test immunologique donné dépend de considérations cliniques, techniques et financières

### ◆ Performances cliniques des tests immunologiques en fonction des modalités d'utilisation

#### ➢ Performances de détection en fonction des seuils de positivité

Les études en population à risque moyen montrent que les tests immunologiques permettent de détecter 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II® pour un nombre de coloscopies 2 à 4 fois plus important, selon la modalité d'utilisation considérée dans la plupart des études, mais variables selon le seuil de positivité et le nombre de prélèvements.

De manière générale, pour un nombre de prélèvements donné, les seuils de positivité les plus bas permettent d'augmenter la sensibilité d'un test immunologique au prix de fortes augmentations du taux de positivité, du nombre de patients à adresser à la coloscopie et du nombre de faux positifs. Au contraire, les seuils les plus élevés limitent ces risques tout en permettant un gain de sensibilité par rapport au test Hemoccult II®.

- Les résultats pour le test Magstream® (2 prélèvements) ont montré qu'au seuil fabriquant de 20 ng/mL, le gain de sensibilité était maximal avec 3 fois plus de lésions d'intérêt dépistées qu'avec le test Hemoccult II® mais pour un nombre d'individus adressés à la coloscopie 3 fois plus important et 2,7 fois plus de coloscopies inutiles. À ce seuil, le nombre de coloscopies nécessaires pour détecter un cancer était supérieur à celui du test Hemoccult II®. Au seuil de 50 ng/mL, le test Magstream® détectait 2,3 fois plus de lésions d'intérêt sans perte de spécificité mais avec 38 % de test positifs en plus que le test Hemoccult II®. Pour un seuil de 75 ng/mL, le taux de positivité était égal à celui du test Hemoccult II® et le test Magstream® détectait 1,9 fois plus de lésions en réduisant le nombre de coloscopies inutiles. Dans le cas particulier du test Magstream®, dont la lecture est quantitative pour une gamme limitée de seuils (autour du seuil fabriquant), le choix d'un seuil de positivité éloigné du seuil proposé par le fabricant pose le problème de la perte de relation linéaire entre le taux d'Hb et le résultat obtenu.
- Les résultats sur le test OC Sensor® (2 prélèvements) ont montré que pour un seuil de 150 ng/mL, il permettait de détecter 2,5 fois plus de cancers et 4 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II®. À ce seuil, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un cancer était comparable à celui du test Hemoccult II® et le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter une lésion d'intérêt était inférieur (2,4 versus 3,7). Le passage d'un seuil de 150 ng/mL à 300 ng/mL induisait la perte d'environ 17 % de cancers et

de 28 % d'adénomes avancés. Même au seuil de 300 ng/mL, le test OC Sensor® détectait toujours plus de cancers et d'adénomes avancés que le test Hemoccult II®.

- Les résultats sur le test **FOB Gold® (2 prélèvements)** ont montré que pour un seuil de 176 ng/mL, il détectait 1,9 fois plus de lésions d'intérêts que le test Hemoccult II®. De même que pour le test OC Sensor®, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter une lésion d'intérêt était inférieur à celui du test Hemoccult II® et comparable pour la détection des cancers seuls. L'augmentation du seuil jusqu'à 352 ng/mL, induisait une perte de sensibilité (d'environ -21 % pour les cancers et -29 % pour les adénomes avancés), mais permettait une réduction de 36 % du nombre de coloscopies à réaliser.

#### > **Performances de détection en fonction du nombre de prélèvements**

La performance clinique d'un test immunologique est étroitement liée au nombre de prélèvements réalisés.

**Pour un seuil donné**, la modalité d'utilisation à deux prélèvements, en exigeant la positivité d'au moins un des deux prélèvements, permet d'atteindre des performances de détection supérieures à la modalité à un prélèvement. En parallèle, le nombre d'individus adressés inutilement à la coloscopie augmente.

**En adaptant le seuil aux modalités d'utilisation**, un prélèvement unique pourrait suffire à atteindre la performance de deux prélèvements, à la condition de choisir un seuil de positivité inférieur.

#### > **Type de lésions détectées**

Les gains de sensibilité associés à l'utilisation des tests immunologiques concernent davantage les lésions précancéreuses ou les cancers de stade précoce ce qui permet une prise en charge thérapeutique des lésions plus précoce et donc plus efficace. Les analyses de concordance ont mis en évidence des différences dans le type de lésions détectées entre les tests immunologiques et le test au gaïac mais aussi entre différents tests immunologiques et entre différentes modalités d'utilisation d'un même test immunologique.

#### > **Comparaison des performances des trois principaux tests immunologiques**

La seule comparaison des trois tests évalués en population disponible à ce jour est indirecte. Elle ne rapporte pas de différences significatives dans la performance clinique des tests immunologiques.

Le tableau ci-après présente les performances cliniques des tests : Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® comparativement à celles du test Hemoccult II®. Les données de l'étude française IGOR (2 prélèvements ; menée dans trois départements) permettent une comparaison indirecte des tests. Le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée, le pourcentage de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée et le taux de positivité, sont présentés dans ce tableau.

### Performances cliniques des tests Magstream®, OC Sensor®, FOB Gold® et Hemoccult II®

N	Nom du test	Seuil de détection (ng/mL)	% de tests positifs	% de cancers détectés (avec IS)	% d'adénomes avancés détectés	% de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée = % de faux positifs*	Nb total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée = de faux positifs
N=33 690	Hemoccult II®		1,7 (1,6-1,8)	1,1 (0,8 -1,5)	3 (2,4-3,6)	73,4 (69,8 - 77)	420 (400 -441)
	OC-Sensor®	150	3,7 (3,5-3,9)	2,7 (2,2-3,3)	12 (10,8-13,1)	58 (55,3 - 60,7)	723 (689 -757)
		200	3 (2,8-3,2)	2,6 (2,1 -3,2)	10,2 (9,1 -11,2)	54,9 (51,8 - 58)	555 (524 -586)
		300	2,3 (2,1 -2,5)	2,3 (1,7 -2,8)	8,6 (7,6-9,6)	50,5 (47 - 54)	391 (364 -418)
N=32 215	Hemoccult II®		2,2 (2,1-2,4)	1,5 (1,0 -1,9)	2,7 (2,1-3,3)	80 (77,1 - 82,9)	567 (546 -588)
	FOB-Gold®	176	5,2 (5,0-5,4)	2,8 (2,2 -3,4)	9,8 (8,8-10,9)	73,3 (71,2 - 75,4)	1228 (1193 -1263)
		234	4,4 (4,2-4,6)	2,5 (2,0-3,1)	8,7 (7,7-9,7)	72 (69,7 - 74,3)	1021 (988 -1053)
		352	3,3 (3,1-3,5)	2,2 (1,7-2,8)	7 (6,1-7,9)	69,8 (67 - 72,6)	742 (712 -772)
N=19 244	Hemoccult II®		2,3 (2,1-2,5)	1,7 (1,1-2,3)	3,5 (2,7-4,3)	75,5 (71,5 - 79,5)	334 (316 -352)
	Magstream®	20	4,6 (4,3-4,9)	2,5 (2,6-4,2)	10,9 (9,4-12,2)	66,6 (63,5 - 69,7)	590 (562 -617)

\*Un résultat faux positif est un résultat positif pour lequel la coloscopie n'a pas révélé de lésion d'intérêt (CCR ou AA) et est jugée inutile.  
Source des données : étude IGOR - 2 prélèvements - comparaison indirecte des trois tests immunologiques.

Dans cette étude, les taux de positivité des tests immunologiques sont systématiquement supérieurs à ceux du test Hemoccult II® de référence. Les auteurs ne rapportaient pas de différences significatives de performances entre les tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®, pour des seuils jugés comparables (respectivement de 20, 150 et 176 ng/mL). Il est à noter que les performances du test au gaïac varient d'un département à l'autre. Ceci est aussi constaté dans les évaluations menées par l'Institut national de veille sanitaire pour les départements impliqués dans le programme national de dépistage organisé. De même, les performances des tests immunologiques pour une modalité d'utilisation donnée peuvent varier d'une étude à une autre (cf. annexe 4).

Ces résultats permettent de confirmer l'évolution des performances des tests immunologiques en fonction des seuils de détection :

- plus le seuil de détection est bas, plus le nombre de cancers et d'adénomes avancés détectés est important, au prix d'un nombre plus élevé de coloscopies et des coloscopies dans lésion d'intérêt détectée ;
- l'augmentation du seuil de détection permet de limiter la charge de coloscopies à réaliser tout en garantissant un gain de sensibilité par rapport au test Hemoccult II®.

Le choix d'une modalité d'utilisation pour un test immunologique donné, dépend du compromis souhaité entre la sensibilité et la spécificité ainsi que des ressources humaines, matérielles et financières disponibles.

## ◆ **Considérations pratiques concernant les tests immunologiques**

Les kits de prélèvements doivent être adaptés à une utilisation dans le cadre d'un programme de dépistage national et présenter :

- une ergonomie qui assure la réalisation d'un prélèvement de qualité (quantité nécessaire et suffisante de selles) et qui optimise son acceptabilité par la population ;
- une zone d'identification qui permette à l'individu de coller son étiquette code-barres de façon adéquate pour une lecture automatisée ;
- un format adapté à l'envoi postal ;
- un format qui permette d'éviter tout risque de contamination du milieu extérieur.

Les kits de prélèvements doivent surtout assurer la stabilité de l'hémoglobine entre le moment du prélèvement et celui de la lecture afin de minimiser le risque de faux négatifs.

Le tampon, à l'intérieur des kits de prélèvements, contient des composants qui visent à minimiser la protéolyse de la globine. À partir de 20°C, la concentration en hémoglobine diminue fortement dans les tampons des tests FOB Gold® et Magstream® et progressivement dans le tampon du test OC Sensor®.

La diminution de la concentration en hémoglobine dans le tampon des tests immunologiques sous l'effet de températures et/ou délais inadaptés peut avoir un impact sur les performances de détection des tests immunologiques. En Italie, une diminution de 17 % du taux de positivité et de 13 % du taux de détection des néoplasies avancées a été constatée en été. En Australie, une chute des taux de positivité du test Magstream® en été a conduit à réinviter la population cible concernée. En France, des résultats préliminaires rapportent une diminution des taux de positivité des tests Magstream® et OC Sensor® les mois d'août et de septembre.

La perte de sensibilité observée pour les tests immunologiques concerne prioritairement les lésions peu avancées en raison de leur saignement plus faible. Les résultats disponibles à ce jour posent la question de modifications organisationnelles du programme de dépistage afin de garantir la stabilité de l'hémoglobine dans le tampon des tests.

Les automates de lecture doivent pouvoir garantir au programme de dépistage les avantages attendus d'une automatisation de la lecture des tests notamment :

- une cadence de lecture adaptée permettant de faire face au volume de tests réalisés dans le cadre d'un programme national ;
- la possibilité de moduler le seuil de positivité qui permet de contrôler le taux de positivité ;
- l'expression des résultats sous forme de concentration d'hémoglobine par mL de tampon ;
- la transmission informatique des données ;
- une lecture optique des codes-barres qui facilite l'identification et la traçabilité des échantillons.

## ◆ Coût associé à l'utilisation des tests immunologiques

Dans le cadre du programme de dépistage organisé, le coût de l'utilisation des tests immunologiques (tubes, réactifs et automates) devrait être au moins deux fois plus élevé que celui du test Hemoccult II®. De grandes différences de prix existent entre les trois tests (avec un rapport de 1 à 2). La proposition du groupe Eiken (OC Sensor®), plus coûteuse, est la plus aboutie notamment concernant le kit de prélèvement.

Le transport postal des tests immunologiques, coûterait en l'état, environ deux fois plus que celui du test Hemoccult II®, notamment en raison de la requalification de la nature des plis pour le retour des tests au centre de lecture. Les conditions de « packaging » et de tarifs pour un acheminement des tests immunologiques par voie postale ne sont toutefois pas définitivement arrêtées.

L'augmentation du taux de positivité, en fonction de la modalité d'utilisation choisie pour un test immunologique, est susceptible de générer :

- une augmentation du nombre de coloscopies à réaliser. Ces dépenses supplémentaires immédiates devraient être contrebalancées par une économie des coûts de traitements liée à la détection précoce des lésions d'intérêt ;
- une augmentation du nombre de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée c'est-à-dire du nombre de faux positifs.

Le tableau page 12 présente différents scénarios de taux de positivité et du nombre de coloscopies totales et coloscopies sans lésion d'intérêt détectée selon les différentes stratégies d'utilisation des trois principaux tests immunologiques. Quel que soit le scénario, le nombre total de lésions d'intérêts détectées (cancers et adénomes avancés) est plus important que pour le test Hemoccult II®. La chronologie des scénarios (de 1 à 3) suit une augmentation croissante de la sensibilité.

Rappelons que l'on peut attendre d'une stratégie de dépistage avec un test immunologique que son efficacité pour la détection des cancers soit au moins équivalente à l'utilisation du test Hemoccult II® ; son taux de détection des cancers doit être supérieur, ainsi que sa valeur prédictive positive (VPP) pour la détection des cancers, comparativement à celle du test Hemoccult II®. En effet, si le nombre total de coloscopies augmente, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un cancer doit rester inférieur ou égal au nombre nécessaire avec le test Hemoccult II®, et le taux de coloscopie sans lésion d'intérêt détectée doit être maîtrisé.

Différents scénarios sont présentés dans le tableau page 12

### SCÉNARIO 1 : le taux de positivité des tests immunologiques est proche de celui du test Hemoccult II® ( $\approx 2,6\%$ )

- En termes de performances, la valeur prédictive positive (VPP) des tests immunologiques pour le cancer colorectal  $\geq$  la VPP du test Hemoccult II® pour le cancer colorectal, et nettement supérieure en prenant en compte les adénomes avancés et les cancers (AA et CCR dans le tableau).
- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée ou de faux positifs diminue ( $< 100\,000$ ).

Ce scenario n'a pu être testé que pour les tests Magstream® (2 p<sup>1</sup> à 67 ng/mL; 1 p à 33 ng/mL) et OC Sensor® (2 p à 300 ng/mL; 1 p à 150 ng/mL) dans la mesure où aucun résultat n'est disponible pour le test Fob Gold® avec un taux de positivité comparable à celui du test Hemoccult II®.

### SCÉNARIO 2 : le taux de positivité des tests immunologiques dépasse celui du test Hemoccult II® et atteint des valeurs proches de 4 %

- En termes de performances, la VPP pour le cancer colorectal des tests immunologiques  $\geq$  la VPP pour le cancer colorectal du test Hemoccult II®, et supérieure en prenant en compte les adénomes avancés et les cancers.
- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée augmente ( $\approx 150\,000$ ).

Des modalités d'utilisation ont pu être identifiées pour les trois tests : Magstream® (2 p à 34,5 ng/mL)/OC Sensor® (2 p à 150 ng/mL; 1 p à 120 ng/mL)/FOB Gold® (2 p à 352 ng/mL; 1 p à 176 ng/mL)

### SCÉNARIO 3 : le taux de positivité des tests immunologiques dépasse celui du test Hemoccult II® et atteint des valeurs proches de 6 %

- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée augmente fortement ( $> 200\,000$ ).

Des modalités d'utilisation ont pu être identifiées pour les trois tests : Magstream® (2 p à 20 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)/OC Sensor® (2 p à 100 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)/ FOB Gold® (2 p à 176 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)

Pour chaque scénario d'impact, différents tests ainsi que différentes modalités d'utilisation de ces tests peuvent être envisagées.

Le prérequis au choix d'un test immunologique donné consiste en l'identification d'un scénario adapté aux ressources disponibles pour le programme français. Les scénarios 1 et 2 semblent être à privilégier pour plusieurs raisons :

- ils assurent une amélioration de l'efficacité de la détection (la VPP pour le cancer colorectal et la VPP pour les lésions d'intérêt) ;
- ils permettent de limiter les surcoûts liés au nombre total de coloscopies à réaliser ;

---

1 p = prélèvement

- ils permettent une augmentation modérée voire une diminution des coloscopies sans lésion d'intérêt détectée ;
- ils permettent d'avoir recours au prélèvement unique qui présente de nombreux avantages (une stabilité de l'hémoglobine (Hb) au sein du kit de dépistage, une diminution du coût des tests, un possible impact sur la participation de la population cible).

Au sein d'un scénario donné le choix d'un test ou d'une modalité d'utilisation doit tenir compte des critères pratiques et financiers.

**Tableau Projections de l'impact de l'utilisation des tests immunologiques sur le programme de dépistage à partir des résultats des principales études, en comparaison avec l'évaluation InVS 2007 du programme utilisant le test Hemoccult II : présentation de 3 scénarios d'impact**

Test	Données de la littérature				Estimations de l'impact sur le programme national de dépistage				
	VPP (CCR) **	VPP (CCR+AA)	CCR	AA	Tests positifs	Colo. totales	Complications	FP	FP / coloscopies inutiles
	%	%	N (tx de détection)	N (tx de détection)	%	N	N	%	N [IC]
<b>Évaluation InVs de 2007(19 dpts )</b>									
Hemoccult II*	9,7	26,1	15 708 (0,22)	26 418 (0,37)	2,6	161 507	404	73,9	119 381 [11 9031-11 9677]
<b>SCENARIO 1</b>	≥VPP(CCR) G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité comparable				
Magstream, 2p, 67ng/mL <sup>1</sup>	7,2	41,6	11 119 (0,16)	53 577 (0,75)	2,5	155 295	388	58,3	90 599 [90 226-91 003]
Magstream, 1p, 33ng/mL <sup>1</sup>	6,6	39,4	10 249 (0,14)	50 937 (0,71)	2,5	155 295	388	60,6	94 109 [93 798-94 419]
OC Sensor, 2p, 300ng/mL <sup>2</sup>	10,3	49,5	14 716 (0,21)	56 005 (0,78)	2,3	142 871	357	50,5	72 150 [71 721-72 578]
OC Sensor, 1p, 150ng/mL <sup>2</sup>	10,0	46,6	15 530 (0,22)	56 838 (0,8)	2,5	155 295	388	53,4	82 928 [82 617-83 238]
<b>SCENARIO 2</b>	≥VPP(CCR) G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité supérieur				
Magstream, 2p, 34,5ng/mL <sup>1</sup>	6,5	36,2	16 151 (0,23)	73 796 (1,03)	4,0	248 472	621	63,8	158 525 [158 028-159 022]
OC Sensor, 2p, 150ng/mL <sup>2</sup>	7,8	42,0	17 927 (0,25)	78 604 (1,1)	3,7	229 837	575	58,0	133 305 [132 846-133 765]
OC Sensor, 1p, 120ng/mL <sup>3</sup>	6,2	47,5	15 405 (0,22)	102 619 (1,44)	4,0	248 472	621	52,5	130 448 [129 951-130 945]
FOB Gold, 2p, 352ng/mL <sup>2</sup>	7,3	30,2	14 964 (0,21)	46 942 (0,66)	3,3	204 989	512	69,8	143 082 [142 672-143 492]
FOB Gold, 1p, 176ng/mL <sup>2</sup>	7,4	29,7	15 629 (0,22)	47 098 (0,66)	3,4	211 201	528	70,3	148 474 [148 052-148 897]
<b>SCENARIO 3</b>	≤ VPP G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité très supérieur				
Magstream, 2p, 20ng/mL <sup>1</sup>	4,0	28,3	15 902 (0,22)	96 606 (1,35)	6,4	397 555	994	71,7	285 047 [284 649-285 444]
OC Sensor, 2p, 100ng/mL <sup>3</sup>	5,7 (nr)	38,90	25 804 (0,36)	171 887 (2,41)	6,7	416 191	1040	52,5	218 500 [217 668-219 333]
FOB Gold, 2p, 176ng/mL <sup>2</sup>	6,0	26,7	19 381 (0,27)	66 864 (0,94)	5,2	323 014	808	73,3	236 769 [236 123-237 415]

1 Étude Calvados/Guittet et al, 2009; 2 Etude IGOR; 3 Grazzini et al, 2009; \* Les estimations ont été réalisées sur la base d'une population cible de 17 000 000 d'individus, d'un taux de participation moyen de 42 %, d'un taux de réalisation de coloscopies de 87 % et d'un taux de complications de 0,25 %, selon l'évaluation InVS de 2007. \*\* Les VPP issues de l'étude IGOR prennent en compte les cancers in situ contrairement aux autres études référencées. Le pourcentage de cancers in situ ne devrait pas excéder 20 %, tx obtenu pour 150 ng/mL, 2 p.

NOTE : Les valeurs présentées dans ce tableau pour une modalité d'utilisation donnée peuvent varier d'une étude à l'autre, exemple des taux de positivité :

- pour le test Magstream (20ng/mL, 2p) : 4,6 % dans l'étude IGOR (vs 6,4 %, Guittet et al, 2009)
- pour le test OC Sensor (150 ng/mL, 1 p) : à 4 % d'après Hol et al, 2009 (vs 2,5 % dans l'étude IGOR)

## Acceptabilité des tests immunologiques par la population cible

Les résultats disponibles rapportent une bonne acceptabilité des tests immunologiques par la population cible, probablement en raison de la nature du test, de sa performance et du nombre restreint de prélèvements à réaliser. Le département du Calvados, qui utilise le test Magstream® dans le cadre du programme de dépistage, rapporte que seulement 3 % des individus ciblés ont préféré avoir recours au test de référence Hemoccult II®.

## Le passage aux tests immunologiques nécessite des ajustements organisationnels

Concernant le transport des tests immunologiques, une prise en charge dans le réseau postal est possible tant en flux aller vers les individus qu'en flux retour vers les laboratoires de lecture, moyennant le respect des nouvelles recommandations du groupe La Poste sur les conditions de packaging, en accord avec la réglementation UN 3373.

En fonction des résultats obtenus concernant l'influence de la température sur la performance des tests immunologiques en population (taux de positivité et taux de détection des cancers et des adénomes avancés), des alternatives au transport postal pourraient être envisagées pour le flux retour, notamment la mise en place de points de collecte réfrigérés.

La lecture automatisée des tests immunologiques permet d'envisager une réorganisation et une optimisation de la lecture des tests de dépistage, actuellement réalisée au sein de 33 centres de lecture. À ce stade, les modalités organisationnelles de la lecture sur le territoire ne sont pas arrêtées. Plusieurs hypothèses sont considérées au regard :

- de critères économiques (économie d'échelle, optimisation des automates) ;
- de critères opérationnels (proximité avec les structures de gestion) ;
- de la gestion de l'assurance qualité ;
- de la faisabilité d'évolution du dispositif actuel.

Quelle que soit l'organisation retenue, les centres de lecture devront s'engager dans une **démarche d'assurance qualité** du processus de lecture des tests, de l'arrivée des tests en laboratoire jusqu'à la validation et l'envoi des résultats. Ces éléments devront figurer dans un nouveau guide d'organisation et de procédures pour les centres de lecture des tests de recherche de sang dans les selles.

Concernant l'approvisionnement en kits de prélèvements et en automates associés, un appel d'offres devrait être lancé afin de sélectionner le fournisseur du test de dépistage immunologique.

Une mise à jour des documents de référence est également nécessaire avant tout passage effectif à ces nouveaux tests de dépistage, notamment le cahier des charges, ainsi que les outils de formation et d'information à destination des professionnels de santé et du grand public.

## Conclusions

Ce rapport confirme l'intérêt des tests de dépistage immunologiques dans le dépistage du cancer colorectal et apporte des éléments de précision sur les modalités pratiques d'utilisation et de transition du dispositif vers ces nouveaux tests.

Des critères cliniques, techniques (kits de prélèvements et automates) et financiers pourront éclairer le choix d'un test immunologique donné lors du processus de sélection.

En fonction des ressources humaines, matérielles et financières disponibles, des objectifs de performance ainsi que des valeurs seuil (taux de positivité au regard du nombre de coloscopies possible à réaliser, nombre de faux positifs au regard du nombre acceptable de coloscopies inutiles)

peuvent être fixés. Sur la base de ces valeurs seuils, une modalité d'utilisation (seuil de positivité, nombre de prélèvements) peut être choisie.

Le choix d'une modalité à un prélèvement doit être considéré en raison de ses nombreux avantages à savoir :

- un prix réduit ;
- une diminution du délai d'acheminement du test au centre de lecture et par conséquent du délai d'exposition à des températures inadaptées ;
- un probable impact sur le degré de participation au programme.

Cette modalité doit être expérimentée pour les trois tests immunologiques en population française.

Les prérequis organisationnels au passage aux tests immunologiques ont été identifiés. Les résultats attendus permettront de préciser la nécessité de certains prérequis, notamment la modification des conditions de transport des tests.

À l'image de la généralisation du dépistage du cancer colorectal en 2008 avec le test au gaïac Hemoccult II® et comme indiqué dans le Plan cancer 2009-2013 (Mesure 16.3), le déploiement des tests immunologiques sur le territoire français pourrait être progressif permettant aux différents terrains de former les acteurs de santé impliqués et d'organiser l'information de la population cible. Une période de transition sera obligatoire en raison des tests au gaïac déjà présents chez les bénéficiaires et chez les médecins et des retours de tests au gaïac aux centres de lecture.

L'évaluation du programme doit permettre de suivre au plus près cette transition pour ajuster les modalités d'utilisation des tests immunologiques, le cas échéant.

## INTRODUCTION

Avec près de 40 000 nouveaux cas et 17 000 décès en 2010 en France, le cancer colorectal se situe au 3<sup>e</sup> rang des cancers et au 2<sup>e</sup> rang des décès par cancer [1]. L'histoire naturelle du cancer colorectal – à savoir la préexistence d'un adénome bénin dans la majorité des cas, ainsi qu'un pronostic fortement dépendant du stade d'extension au diagnostic – justifie le dépistage des adénomes avancés et des cancers de stades précoces afin de diminuer la mortalité par cancer colorectal. Parmi les tests éligibles au dépistage des individus à risque moyen de cancer colorectal, les techniques de recherche de sang occulte dans les selles possèdent les qualités nécessaires à un dépistage en population. Le test le plus largement utilisé est le test au gaïac Hemoccult II®. L'efficacité de sa pratique régulière a été démontrée dans des essais conduits dans la population générale, au Danemark [2] en Angleterre [3] et en France [4] avec des réductions de mortalité spécifique du cancer colorectal de 14 % à 18 %. Chez les participants au dépistage ou chez les volontaires (Minnesota [5]), la réduction de mortalité se situait entre 33 % et 38 %. En France, le test Hemoccult II® (non réhydraté) est actuellement proposé, tous les deux ans, à l'ensemble de la population de 50 à 74 ans, soit 17 millions de personnes. Après une phase pilote dans 23 départements, le programme de dépistage a été généralisé à l'ensemble du territoire et est une réalité depuis 2009. Ce dispositif s'appuie sur un maillage de l'ensemble du territoire national par des structures coordonnant les programmes locaux de dépistage. Ces structures œuvrent à l'implication des acteurs de santé et mobilisent les populations ainsi que les partenaires locaux. Elles sont en charge de l'envoi des invitations.

En pratique, le médecin généraliste évalue le niveau de risque de son patient et lui remet un test s'il est éligible au dépistage organisé. La personne effectue le test au gaïac à domicile, puis l'envoie dans un centre de lecture agréé. En cas de positivité du test (environ 2,6 % de la population cible [5]), une coloscopie est prescrite par le médecin généraliste. Cet examen de référence permet de mettre en évidence d'éventuelles lésions du côlon et du rectum. Il permet de procéder à l'exérèse des lésions précancéreuses (polypes adénomateux ou adénomes) et d'effectuer des prélèvements sur les cancers découverts.

Afin d'optimiser les bénéfices du dépistage organisé, il est important de veiller à utiliser les tests et stratégies les plus efficaces. Les tests immunologiques pourraient palier aux principales limites du test au gaïac à savoir le manque de sensibilité, la contrainte du nombre de prélèvements à réaliser, la lecture visuelle des résultats et le manque de spécificité pour l'hémoglobine humaine.

En décembre 2008, suite à la double saisine de l'Institut national du cancer et de la Direction de la sécurité sociale, la Haute Autorité de santé évaluait la « place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France » [6]<sup>2</sup>. Ce rapport indiquait que certains tests immunologiques étaient en mesure d'apporter des améliorations en termes de sensibilité et de spécificité. Il recommandait une mise en place du processus de substitution du test au gaïac par un test immunologique au sein du programme de dépistage organisé en France. Il précisait que « les conditions optimales d'utilisation des tests restaient à affiner ».

Le Plan cancer 2009-2013 [8] prévoit dans sa mesure 16.3 de « déployer progressivement l'utilisation du test immunologique de dépistage du cancer colorectal sur l'ensemble du territoire ».

Cela justifie préalablement de définir les modalités techniques d'utilisation optimale des tests et d'en évaluer l'impact organisationnel avant une transition effective vers les tests immunologiques.

---

<sup>2</sup> Les Académies de Médecine et de Pharmacie s'étaient prononcées favorablement sur l'utilisation des tests immunologiques dans le programme de dépistage français en 2002 et 2004 - [7].

Dans ce contexte, l’Institut national du cancer a financé des études complémentaires sur la stabilité des tests, les modalités optimales d’utilisation de ces tests en comparaison au test de référence, les modalités de transport et de lecture et les implications médico-économiques du passage aux tests immunologiques.

Ce rapport a pour objet de présenter une synthèse de l’état des connaissances sur les différents axes de réflexion : scientifique, organisationnel et financier afin d’éclairer les modalités de transition vers les tests immunologiques dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer colorectal en France.

## AVANT-PROPOS

Ce rapport a pour objectif de colliger les résultats permettant de préciser les modalités de passage au test immunologique dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. Il apporte des éléments de précision sur :

- les modalités d'optimisation de l'utilisation des trois principaux tests immunologiques à lecture automatisée (Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®), actuellement disponibles ;
- les spécificités cliniques et pratiques à prendre en considération pour la comparaison des différents tests immunologiques ;
- les prérequis organisationnels préliminaires à cette migration.

Afin de compiler l'information nécessaire à l'analyse de ces points, la méthodologie suivante a été utilisée.

### Analyse de la littérature

Ce travail s'appuie sur un total de 53 références ; il s'inscrit dans la continuité du rapport de la HAS qui validait l'intérêt des tests immunologiques, sur la base d'une revue systématique de la littérature de janvier 2000 à mars 2008 (44 références dont 11 citées dans ce rapport).

Pour l'analyse de la performance des tests immunologiques, seules les études s'appuyant sur une organisation proche du programme français ont été retenues ; elles ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- un des trois principaux tests immunologiques d'intérêt était évalué (Magstream®, OC Sensor®, FOB Gold®) ;
- la population cible était à risque moyen de cancer colorectal ;
- la population cible était sélectionnée dans une tranche d'âge proche de celle du programme national français à savoir de 50 à 74 ans ;
- l'exploration d'un test positif était réalisée par une vidéo coloscopie ;
- lors d'une comparaison avec un test de référence au gaïac, le test Hemoccult II® avait été utilisé.

### Financement et suivi des études expérimentales françaises

L'INCa a financé cinq études évaluant les tests immunologiques dans le dépistage du cancer colorectal, notamment dans le cadre d'appels à projet tel que le programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) portant sur le cancer colorectal.

Les études *in vitro* ont visé à comparer les performances de détection des tests en fonction de différentes concentrations d'hémoglobine dans les selles, ainsi que la stabilité de l'hémoglobine dans le tampon des tests en fonction du délai de lecture et de l'exposition à la chaleur :

- étude INSERM (2009) (en collaboration avec le centre de lecture IRSa, La Riche), coordonnée par le Professeur Launoy, qui étudie la stabilité de l'hémoglobine humaine au sein des trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®. Cette étude a été réalisée sur des prélèvements de selles reconstituées. Les objectifs de cette étude sont : déterminer à quels « seuils machine » correspondent différentes valeurs de concentration d'hémoglobine dans la selle (valider empiriquement la formule de correspondance théorique entre concentration dans les selles et concentration dans le tampon/unité rendue par la machine pour le test Magstream®) ; comparer la reproductibilité des mesures faites avec chacune des

trois machines et comparer la sensibilité des trois machines à la dégradation de l'hémoglobine, liée au délai entre le prélèvement et l'analyse et à la température de conservation de l'échantillon de selles ;

- **étude ADECA 21 (2008)** (centre de lecture de Dijon), coordonnée par le Professeur Faivre, qui étudie la vitesse de la décroissance de la concentration d'hémoglobine dans le tampon au sein des deux tests immunologiques OC Sensor® et FOB Gold®. Cette étude a été menée sur des selles réelles. Après la première lecture, les tubes positifs ont été congelés.

Les études *in vivo* ont visé la comparaison des différents tests immunologiques, au test de référence ou entre eux :

- **étude INSERM (2007)** « Faisabilité du dépistage du cancer colorectal au moyen d'un test immunologique en population générale : Aspects techniques, logistiques et économiques » (département du Calvados), coordonnée par le Professeur Launoy, lors de la 2<sup>ème</sup> campagne de dépistage, qui compare la performance du test Magstream® à celle du test Hemoccult II® pour différentes combinaisons du nombre de prélèvements et du seuil de positivité, l'influence des délais de transmission et des conditions de stockage des tests sur leurs performances, le coût-efficacité moyen du dépistage biennal du cancer colorectal par un test immunologique à lecture automatisée et le coût-efficacité marginal de différentes stratégies (taux de positivité, nombre de prélèvements) ;
- **étude IGOR (2007)** « Comparaison des tests de recherche de sang occulte dans les selles au gaïac et immunologiques pour le dépistage du cancer colorectal en population à risque moyen » (départements de la Côte-d'Or, du Haut-Rhin, de l'Ille-et-Vilaine et de l'Indre-et-Loire : 3<sup>ème</sup> campagne de dépistage), coordonnée par le Professeur Faivre, qui compare la performance des trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® à celle du test Hemoccult II®, et réalise une analyse coût-efficacité ;
- **étude HEMO (2008)** « Comparaison des performances de deux tests immunologiques de recherche de sang dans les selles à lecture automatisée pour le dépistage du cancer colorectal » (départements du Cher : 2<sup>ème</sup> campagne, et de l'Allier : 3<sup>ème</sup> campagne), coordonnée par le Professeur Launoy, qui compare la performance des tests immunologiques Magstream® et OC Sensor® à celle du test Hemoccult II® ainsi que leur fiabilité en faisant varier les conditions de stockage des prélèvements (température, durée). Une analyse coût-efficacité est par ailleurs réalisée. La population cible était invitée à réaliser les trois tests de dépistage cités ci-dessus. Les résultats définitifs sont attendus pour 2011.

## Échanges avec les centres de lecture et les structures de gestion investis dans les expérimentations françaises

Enquête qualitative en février 2009 auprès des différents centres de lecture des tests immunologiques :

**Dr Jeanne-Marie Bidan**

Centre d'examen de santé de Dijon

**Dr Sylvie Jung**

Centre d'examen de santé de Dijon

**Dr Christine Jard**

Centre d'examen de santé de Rennes

**Dr Nicole Mariotte**

Institut interrégional pour la santé de La Riche,  
IRSA

Réunion à l'INCa le 26 février 2009, sur les modalités pratiques de la lecture des tests immunologiques, avec les acteurs suivants :

**Dr Denis Bernard**

Association de dépistage des cancers ADECA 67-68

**Dr Jeanne-Marie Bidan**

Centre d'examen de santé de Dijon

**Dr Vincent Dancourt**

Association de dépistage des cancers ADECA 21-58

**Dr Gérard Durand**

Association de dépistage des cancers ADECI 35

**Pr Jean Faivre**

CHU de Dijon

**Dr Ken Haguenoer**

Centre de coordination du dépistage des cancers  
CCDC 37

**Dr Christine Jard**

Centre d'examen de santé de Rennes

**Dr Sylvie Jung**

Centre d'examen de santé de Mulhouse

**Pr Guy Launoy**

ERI3 INSERM de Caen

**Dr Nicole Mariotte**

Institut interrégional pour la santé de La Riche,  
IRSA

**Emilie Bernat, Hélène Vandewalle, Dr Jérôme**

**Viguier**

INCa

Réunion de travail à l'INCa, en septembre 2010, avec les différents acteurs des sites expérimentaux français afin d'échanger sur les résultats finaux et/ou intermédiaires des études.

**Visite sur sites :**

**Dr Jeanne Marie Bidan, Christine Galimard**

Centre de lecture de Dijon, CES

**Dr Nicole Mariotte, Dr Romuald Levillain et**

**Philippe Beley**

Centre de lecture de La Riche, IRS

Sur la base des échanges avec ces experts, des modalités d'utilisation concernant les kits de prélèvements et les automates ont été précisées.

**Sollicitation du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)**

Le HCSP a été sollicité pour un avis sur la classification des tests immunologiques dans le cadre de leur transport postal. Cet avis a été rendu le 11 décembre 2009 [annexe 5].

**Sollicitation du groupe La Poste**

La Direction technique du Courier du groupe La Poste a été sollicitée pour une définition des modalités juridiques, techniques et financières du transport postal des tests immunologiques. Le rapport a été transmis à l'INCa, le 16 juillet 2010 [annexe 5].

**Sollicitation des fabricants de tests**

Les trois fabricants Fujirebio (test Magstream®), Eiken (test OC Sensor®) et Beckman Coulter (test FOB Gold®) ont été sollicités et rencontrés à l'INCa pour aborder les questions techniques et tarifaires relatives aux performances des tests, aux kits de prélèvements, à leur packaging et aux automates de lecture associés.

Concernant les estimations tarifaires d'utilisation des tests immunologiques, une même requête a été envoyée par mail aux trois fabricants identifiés ; celle-ci est détaillée dans la partie dédiée à l'estimation des coûts liés aux tests et à leur lecture et visait à une première analyse des modifications à attendre des coûts du programme national avec l'utilisation des tests immunologiques.

## Sollicitation des pays européens qui utilisent un test immunologique

Sur la base d'une enquête réalisée par l'International Digestive Cancer Alliance (IDCA), les pays européens concernés ont été contactés par mail et ont répondu à un questionnaire. Cette enquête a permis d'identifier et de comparer les modalités d'utilisation des tests immunologiques à travers l'Europe.

Une visite à l'Institut de recherche et de prévention contre le cancer de Florence (ISPO : Istituto Per Lo Studio E La Prevenzione Oncologica), qui gère le programme de dépistage des cancers pour la Toscane et dont les membres assurent actuellement la présidence du groupe national italien sur le dépistage, a été réalisée afin de compléter les retours des sites expérimentaux par une expérience de laboratoire, dans le cadre d'un programme organisé.

## Rédaction et relecture du rapport

Au sein de l'INCa, ont participé à l'élaboration, au recueil des informations et à l'écriture :

**Emilie Bernat**  
Département Dépistage

**Dr Jérôme Vigier**  
Responsable du département Dépistage

**Dr Lucie Masson**  
Département Dépistage

Ont concouru à la réalisation du rapport par leurs suggestions et commentaires :

**Dr Martine Le Quellec Nathan**  
Directrice de la Santé publique

**Christine Canet**  
Département Observation, Veille et Documentation

Ce rapport a été relu par un comité d'experts, constitué des membres du Groupe national de suivi du programme de dépistage organisé du cancer colorectal, ainsi que des professionnels des centres de lecture des sites pilotes français ayant une expérience de l'utilisation des tests immunologiques :

**Dr Jeanne-Marie Bidan**  
Centre d'examen de santé de Dijon

**Dr Ken Haguenoer**  
Centre de coordination du dépistage des cancers  
CCDC 37

**Dr Vincent Dancourt**  
Association de dépistage des cancers ADECA 21-58

**Dr Christine Jard**  
Centre d'examen de santé de Rennes

**Dr Bernard Denis**  
Association de dépistage des cancers ADECA 67-68

**Dr Sylvie Jung**  
Centre d'examen de santé de Mulhouse

**Dr Gérard Durand**  
Association de dépistage des cancers en Ille-et-Vilaine ADECI 35

**Pr Guy Launoy**  
ERI3 INSERM de Caen

**Pr Jean Faivre**  
CHU de Dijon

**Dr Romuald Levillain**  
Centre de lecture de La Riche, IRS

**Dr Lydia Guittet**  
ERI3 INSERM de Caen

**Dr Nicole Mariotte**  
Centre de lecture de La Riche, IRS

**Dr Angela Ruiz**  
Centre de lecture de La Riche, IRS

## Remerciements

L'INCa souhaite remercier toutes les personnes citées dans cet avant-propos pour leur aimable collaboration et leur soutien dans la préparation de ce rapport.



# 1. PRÉSENTATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES DE DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

## 1.1. Principe et intérêts des tests immunologiques de dépistage

Le principe des tests immunologiques repose sur la détection de la présence d'hémoglobine (Hb) humaine dans les selles grâce à l'utilisation d'anticorps (Ac) monoclonaux ou polyclonaux, spécifiques de la partie globine de l'hémoglobine humaine. En pratique, l'utilisateur prélève, à l'aide d'un bâtonnet, un échantillon de selle et l'introduit dans le tube de prélèvement qui contient un tampon stabilisateur.

En comparaison avec les tests au gaïac actuellement utilisés dans le programme français (Hemoccult II®), les tests immunologiques présentent des avantages :

- ils sont spécifiques de l'hémoglobine humaine, contrairement aux tests au gaïac qui sont basés sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxidasique de l'hème. Ils ne peuvent donc pas être positifs en présence d'hémoglobine animale issue de l'alimentation ;
- ils sont plus spécifiques des saignements colorectaux que les tests au gaïac car la globine est rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle [9] ;
- leur lecture peut être automatisée. Elle garantit à la fois une meilleure fiabilité et une meilleure reproductibilité des procédures de révélation des tests de recherche de sang occulte dans les selles au laboratoire ;
- il s'agit d'une mesure quantitative (*versus* qualitative pour les tests au gaïac). La concentration en hémoglobine des selles analysées peut donc être évaluée et le résultat est exprimé en concentration d'hémoglobine par millilitre de tampon. La nature quantitative des résultats permet de moduler le seuil de positivité afin d'obtenir un équilibre optimal entre la sensibilité et la spécificité du dépistage. L'un des tests ne s'avère quantitatif que pour les concentrations proches du seuil proposé par le fabricant ;
- ils permettent de détecter des saignements plus faibles que ceux détectés avec le test Hemoccult II®.

## 1.2. Les tests à lecture automatisée évalués en population

Les trois principaux tests ayant fait l'objet d'expérimentations en population dans plusieurs études internationales sont :

- le test Magstream®, produit par la firme japonaise Fujirebio ;
- le test OC Sensor®, produit par la firme japonaise Eiken Chemical ;
- le test FOB Gold®, produit par la société américaine Beckman Coulter<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Beckman Coulter est le fournisseur du test au gaïac Hemoccult II®, actuellement utilisé en France et dont la filiale française SKD assure la distribution.

Si le principe de ces tests immunologiques est le même [tableau 1], leurs modalités de prélèvement (piquer, rayer) et de lecture (quantitative et semi-quantitative) sont différentes. À partir des fiches fabricants et des informations complémentaires en provenance des sites d'expérimentation français, les trois tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® sont présentés dans les fiches produits en annexes 1, 2 et 3.

**Tableau 1 Les trois principaux tests immunologiques testés en population**

	Magstream®	OC Sensor®	FOB Gold®
<b>Firme</b>	Fujirebio, Japon	Eiken, Japon	Beckman Coulter, USA
<b>Type de test</b>	Test immunologique de recherche de sang occulte (Anticorps de lapin anti-HbA)		
<b>Technique de lecture</b>	Lecture optique basée sur un champ magnétique Lecture automatisée semi-quantitative	Immuno-turbidimétrie Lecture automatisée quantitative	
<b>Automate</b>	Magstream HT	Diana	SentiFOB/AU480

Source : INCa

### 1.3. Quelle comparabilité entre les tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®?

Les tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® présentent des différences qui rendent difficile leur comparaison.

- La concentration en hémoglobine détectée lors de la lecture correspond à la concentration mesurée dans le tampon des tests. Elle dépend de la quantité moyenne de selles prélevées et de la quantité de tampon dans le système de recueil. Or ces quantités varient d'un test à l'autre. Ainsi, à titre d'exemple, pour une même concentration d'hémoglobine dans les selles, la concentration d'hémoglobine dans le tampon du test OC Sensor® est plus de 15 fois supérieure à celle du test Magstream® [tableau 2, page 24]. Les résultats exprimés sous forme de concentrations dans le tampon ne sont donc pas directement comparables d'un test à l'autre. Il convient de convertir les résultats obtenus en concentration d'hémoglobine par gramme de selles [tableau 2].
- Les performances des trois automates sont détaillées par les fabricants pour un seuil de positivité donné. Ainsi, l'automate Magstream HT a été étalonné sur la base d'un seuil de positivité de 20 ng d'Hb/mL qui correspond à une concentration d'hémoglobine dans les selles d'environ 70 µg/g de selles. Pour le test OC Sensor® et le test FOB Gold®, les seuils de positivité, annoncés par les fabricants, correspondent à des concentrations d'hémoglobine dans les selles d'environ 20 µg/g de selles. Il est donc délicat de choisir un seuil de positivité identique pour les trois tests, ce qui affecte la comparabilité des tests [tableau 2].
- Si une analyse quantitative est rendue possible par les automates des tests OC Sensor® et FOB Gold®, qui garantissent une linéarité des résultats pour différents seuils de positivité, il n'en est pas de même pour l'automate du test Magstream® qui présente un profil semi-quantitatif

et qui n'offre une linéarité que pour des concentrations autour de la valeur seuil (20 ng/mL) [graphique de l'annexe 1].

- Le mode de prélèvement, propre à chaque test, plus ou moins en surface ou de volume différent, peut affecter la comparabilité des tests, considérant la répartition inhomogène du sang sur les selles en cas de lésion hémorragique.

Le manque de comparabilité entre les tests est parfois source de discordances entre les prédictions théoriques et les résultats expérimentaux observés. Le choix du test immunologique et de ses modalités d'utilisation doit donc se baser sur les performances évaluées en population.

**Tableau 2a Comparaison des quantités de selles à prélever pour les trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® et le test Hemoccult II®**

	Hemoccult II®	OC Sensor®	FOB Gold®	Magstream®
Quantité prélevée de selles (mg)	Grain de riz	≈ 10 mg	≈ 10 mg	≈ 0,3 mg
Volume du tampon (mL)		2 mL	1,7 mL	1 mL
Concentration en selles dans le tampon (mg/mL)		5 mg/mL	5,9 mg/mL	0,3 mg/mL

**Tableau 2b Table de correspondance entre les [Hb] dans les selles et les [Hb] dans le tampon des tests immunologiques**

	[Hb] en µg/g de selles Hemoccult II®	[Hb] en ng/mL tampon OC Sensor®	[Hb] en ng/mL tampon FOB Gold®	[Hb] en ng/mL tampon Magstream®
[Hb] dans les selles µg/g	17	85	100	5,1
	20	100	118	6,0
	66,7	333,5	394	20,0
	300	300	1 500	90,0

Source : IRSA (Institut interrégional pour la santé)

Pour des [Hb] dans les selles données, la correspondance en [Hb] par mL de tampon pour les trois tests OC Sensor®, FOB Gold® et Magstream® a été calculée.

Pour chaque test immunologique ainsi que pour le test de référence au gaïac, la valeur seuil de positivité annoncée par le fabricant apparaît en gras.

## 2. PERFORMANCES DES TESTS IMMUNOLOGIQUES

### 2.1. Efficacité des tests immunologiques

L'objectif du programme de dépistage organisé du cancer colorectal est de réduire la mortalité par cancer colorectal. L'efficacité finale du dépistage avec un test immunologique, exprimée en réduction de la mortalité par cancer colorectal, n'est que très peu documentée. Une étude chinoise publiée en 2003 a montré dans un essai randomisé une diminution de 32 % de la mortalité liée au cancer rectal, mais l'exploration de la positivité d'un test était généralement réalisée par une sigmoïdoscopie [10]. Trois études cas-témoins japonaises ont démontré des réductions de mortalité de 40 à 60 % chez les individus dépistés à l'aide d'un test immunologique en comparaison avec des individus non dépistés [Nakajima 2003 [11] ; Saito 1995 [12] ; Saito 2000 [13]]. Cependant, sachant que les résultats des études cas-témoin correspondent à un taux de participation de 100 %, la réduction de mortalité qu'elles suggèrent pourrait être diminuée d'approximativement deux tiers si la participation était de 33 %. Une étude de cohorte prospective a montré une réduction de la mortalité et de l'incidence du cancer colorectal respectivement de 72 % et 59 % dans le groupe dépisté par le test Magstream® par rapport au groupe non dépisté [14]. Cependant, d'après l'auteur d'une revue de synthèse, il existe dans ces études un fort biais de sélection, lié au consentement préalable à l'inclusion, qui tend à surestimer les bénéfices du dépistage [15].

Pour faciliter l'analyse de la performance des tests immunologiques, il est communément accepté d'utiliser des indicateurs d'efficacité intermédiaires, dits de performance diagnostique, que sont la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) des tests pour la détection des lésions d'intérêt.

L'une des principales problématiques dans la comparaison des études est liée à la définition des lésions d'intérêt retenue, qui peut être différente selon les évaluations. Certaines études font une analyse globale des lésions précancéreuses (adénomes avancés (AA)) et cancers colorectaux (CCR) regroupés sous le terme de néoplasies avancées (NA), d'autres séparent les deux entités.

#### Test Magstream®

Dans l'étude de Morikawa [16] où les 20 000 individus étaient explorés par coloscopie après avoir réalisé le test Magstream®, la sensibilité du test était de 66 % pour les cancers et de 27 % pour les néoplasies avancées [tableau 3, page 26]. Elle atteignait 85 % pour les cancers d'après l'estimation de Launoy, sur la base des cancers d'intervalle [17]. La taille des échantillons et la méthodologie de ces études (respectivement 1 prélèvement *versus* 2 prélèvements) peuvent expliquer les différences de sensibilité observées pour les cancers. Ces études ne confrontaient pas les performances du test Magstream® au test de référence au gaïac.

**Tableau 3 Sensibilité et spécificité des tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®**

		Sensibilité (Se)		Spécificité (Sp)	
		NA	CCR	NA	CCR
Magstream®	N=20 000 s= 20 ng/mL, 1 p [16]	27 %	66 %	95 %	94,6 %
	N =7 000 s=20 ng/mL, 2 p [17]	-	85 %	-	94 %
OC Sensor®	N=800 s=100 ng/mL 2 p [18]	38 % vs 16,7 % (gaïac)	84,6 % vs 30,8 % (gaïac)	93,8 % vs 92,9 % (gaïac)	92,2 % vs 92,4 % (gaïac)
	[19]	72 %	-	-	-
FOB Gold®	N= 4 133 s= 100 ng/mL 1 p [20]	-	67,9 % <sup>1</sup>	97,7 % <sup>1</sup>	-

<sup>1</sup>Se et Sp relatives par rapport au test OC Sensor®. Sur 7 cancers détectés, 100 % étaient positifs pour le test OC Sensor® et 67,9 % pour le test FOB Gold®. Sur 48 adénomes avancés, 77 % étaient positifs pour le test OC Sensor® et 66,6 % pour le test FOB Gold®.

NA : Néoplasies Avancées; CCR : Cancer Colorectal

N : effectif, s : seuil de positivité, p : nombre de prélèvements considérés

Source des données : [16] [17] [18] [19] [20]

### Test OC Sensor®

D'après Park [18], en fonction des différentes modalités étudiées, la sensibilité du test OC Sensor® était comprise entre 84,6 % et 92,3 % pour les cancers (*versus* 30,8 % pour le test au gaïac) et entre 37,5 % et 52,8 % pour les néoplasies avancées (*versus* 16,7 % pour le test au gaïac). Pour la modalité citée dans le tableau 3, la sensibilité était de 84,6 % pour les cancers et de 38 % pour les néoplasies avancées. La taille de l'échantillon limite la puissance statistique de ces résultats : au total, 14 cancers ont été détectés sur environ 800 individus. La sensibilité du test OC Sensor® augmentait avec le nombre de prélèvements et l'abaissement du seuil de positivité : pour les seuils de positivité les plus bas, une perte significative de spécificité était observée atteignant 89,8 % pour un seuil de 50 ng/mL (*versus* 92,9 % pour le test au gaïac).

### Test FOB Gold®

Concernant le test FOB Gold®, seuls des résultats de sensibilité relative sont disponibles. D'après Rubeca [20], le test FOB Gold® apparaissait moins sensible que le test OC Sensor® pour la détection des cancers et des adénomes avancés, mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs.

Ces premiers résultats illustrent le gain de sensibilité associé à l'utilisation des tests immunologiques, qui s'accompagne parfois d'une perte de spécificité [18].

En complément de ces données, d'autres études évaluent la performance des tests immunologiques en fonction des seuils de positivité et du nombre de prélèvements réalisés, comparativement à la performance du test au gaïac.

Ces études se basent sur des indicateurs de substitution à la sensibilité et à la spécificité tels que :

- le taux de détection des lésions d'intérêts (TD) qui représente le pourcentage de lésions d'intérêt détectées pour l'ensemble des individus ayant réalisé le test ;
- le ratio des sensibilités négatives (RSN), qui approche le gain de sensibilité associé à l'utilisation d'un test immunologique par rapport au test au gaïac ;
- le ratio des faux positifs (RFP) qui approche la variation de spécificité entre le test immunologique et le test au gaïac sur la base du nombre total de faux positifs et donc du nombre absolu de coloscopies inutiles associées à l'utilisation de chaque test ;
- la valeur prédictive positive (VPP) qui, pour un test donné, rapporte le nombre absolu de faux positifs au nombre de lésions détectées. La VPP représente le pourcentage de coloscopies utiles associé à l'utilisation d'un test.

L'objectif de ces études est de déterminer une stratégie d'utilisation optimale des tests immunologiques, qui permette un gain de sensibilité par rapport au test Hemoccult II® (TD = 2,2 cancers pour 1 000 personnes dépistées et 7,5 adénomes avancés pour 1 000 personnes dépistées en 2007) en maîtrisant l'augmentation du taux de positivité (2,6 % pour le test Hemoccult II®) [5]. Le gain de sensibilité doit pouvoir être observé pour l'ensemble des lésions d'intérêts à savoir les adénomes avancés, mais surtout les cancers pour lesquels l'efficacité d'une détection précoce a été démontrée.

S'agissant d'un dépistage organisé sur de larges populations asymptomatiques, le maintien d'une haute spécificité (peu de faux positifs) et d'une forte valeur prédictive est nécessaire (respectivement de 98 % et de 42 % pour les néoplasies avancées dont 9 à 10 % pour les cancers, pour le test Hemoccult II®) [5, 21].

## 2.2. Performance clinique des tests immunologiques en fonction des modalités d'utilisation

D'une manière générale, dans la plupart des études, les tests immunologiques peuvent détecter deux à deux fois et demi plus de cancers et trois à quatre fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II®, en fonction des modalités d'utilisation (seuil de positivité et nombre de prélèvements).

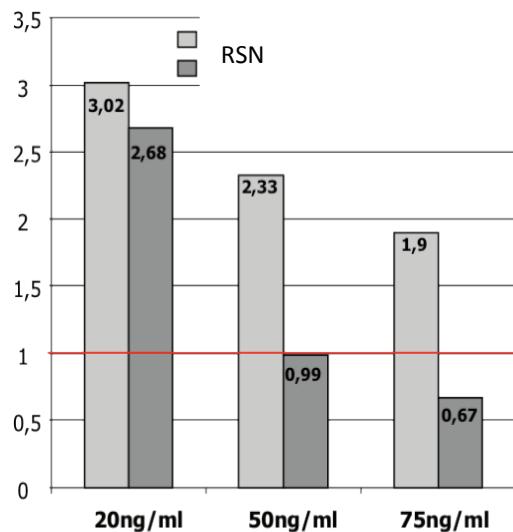
### 2.2.1. Performance clinique en fonction des seuils de positivité

- ◆ **Pour un nombre de prélèvements donné, le gain de sensibilité associé à l'utilisation d'un test immunologique augmente lorsque le seuil de positivité diminue**

#### Test Magstream®

Dans l'étude de Guittet, et al. [22], réalisée sur plus de 10 000 individus, plus le seuil de positivité était bas, plus le gain de sensibilité associé à l'utilisation du test Magstream®, en comparaison au test Hemoccult II®, était élevé (RSN = 1,9 pour un seuil de 75 ng/mL soit 1,9 fois plus de néoplasies avancées détectées versus RSN = 3,02 pour un seuil de 20 ng/mL, soit 3 fois plus de néoplasies avancées détectées) [figure 1, page 28].

**Figure 1 Performances cliniques du test Magstream® en comparaison au test Hemoccult II® pour différents seuils de positivité, 2 prélèvements**



Seuil de positivité	VPP (NA)	VPP (CCR)
20 ng/mL	30,2 %	4 %
50 ng/mL	44,7 %	7,70 %
75 ng/mL	49,2 %	8,70 %
G-FOBT	27,7 %	7,30 %

$Tx_{(I-FOBT)}$  : 6,9 %  $Tx_{(I-FOBT)}$  : 3,3 %  $Tx_{(I-FOBT)}$  : 2,4 %

$Tx_{(G-FOBT)}$  : 2,4 %  $Tx_{(G-FOBT)}$  : 2,4 %  $Tx_{(G-FOBT)}$  : 2,4 %

$Tx (I-FOBT)$  = Taux de positivité du test immunologique Magstream®,  $Tx (G-FOBT)$  = Taux de positivité du test au gaiac Hemoccult II®

RSN : Ratio des sensibilités négatives pour les néoplasies avancées

RFP : Ratio des faux positifs pour les néoplasies avancées

VPP : Valeur prédictive positive : % de lésions détectées pour 100 individus positifs ayant réalisé une coloscopie.

Source : Guittet, et al. 2007[22]

Au seuil fabricant de 20 ng/mL, les résultats de l'étude IGOR<sup>4</sup> confirment que le gain de sensibilité associé au test Magstream®, par rapport au test Hemoccult II®, était plus important pour les adénomes avancés (RSN = 3,2) que pour les cancers (RSN = 2,2).

### Test OC Sensor®

Dans une étude réalisée sur plus de 20 000 individus, les taux de détection des néoplasies avancées associés à l'utilisation du test OC Sensor®, variaient entre 1,80 % et 3,10 %, pour une gamme de seuil de positivité de 200 ng/mL à 50 ng/mL ; ils étaient systématiquement supérieurs à ceux du test Hemoccult II® (0,4 à 1,2 %) [23] [tableau 4, page 29].

4 L'étude française IGOR(2008), menée par le Professeur Faivre, a analysé la performance des tests immunologiques Magstream® (n = 19 244), OC Sensor® (n = 33 690) et FOB Gold® (n = 33 215) dans les départements de Côte-d'Or, d'Ille-et-Vilaine, d'Indre-et-Loire et du Haut-Rhin au cours de la 3ème campagne de dépistage organisé. Résultats soumis.

**Tableau 4 Performances cliniques du test OC Sensor® en comparaison au test Hemoccult II® pour différents seuils de positivité : synthèse des résultats des principales études**

Seuil de positivité (ng/mL)	Tx de positivité	Tx de détection		VPP		Nombre de coloscopies pour détecter une NA	Sp estimée	Source des données
		CCR	NA	CCR	NA			
50	8,5 %	0,45 %	3,10 %	-	-	2,3	96 %*	Van R, 2009
	8,1 %*	0,5 %	3,20 %	7 %	42 %	2,4	95,5 %*	Hol, 2009
75	-	0,44 %	2,60 %	-	-	2,1	97,1 %*	Van R, 2009
	5,7 %*	0,5 %	2,7 %*	9 %	49 %	2	97,2 %*	Hol, 2009
100	5,50 %	0,40 %	2,4 %*	-	51,80 %	NR	97,8 %*	Van R, 2008
	-	0,39 %	2,40 %	-	-	1,9	97,8 %*	Van R, 2009
	4,8 %*	0,5 %	2,5 %*	10 %	53 %	1,9	97,8 %*	Hol, 2009
125	-	0,39 %	2,20 %	-	-	1,8	98,1 %	Van R, 2009
	4,1 %*	0,4 %	2,3 %*	11 %	57 %	1,8	98,2 %	Hol, 2009
150	-	0,39 %	2,10 %	-	-	1,8	98,3	Van R, 2009
	4 %*	0,4 %	2,3 %*	11 %	60 %	1,7	98,4 %	Hol, 2009
	3,7 %	0,27 %	1,2 %	7,8 %	34,2 %	-	-	IGOR, 2011
175	-	0,39 %	2,00 %	-	-	1,8	98,4 %	Van R, 2009
	3,6 %*	0,4 %	2,2 %*	12 %	63 %*	1,6*	98,7 %	Hol, 2009
	3,3 %	0,26 %	1,09 %	8,6 %	35,3 %	-	-	IGOR, 2011
200	-	0,39 %	1,80 %	-	-	1,8	98,6 %	Van R, 2009
	3,5 %*	0,4 %	2,1 %*	12 %	62 %*	1,6*	98,8 %	Hol, 2009
	3 %	0,26 %	1,02 %	9,2 %	35,9 %	-	-	IGOR, 2011
250	2,6 %	0,24 %	0,91 %	9,8 %	37,2 %	-	-	IGOR, 2011
300	2,3 %	0,23 %	0,86 %	10,3 %	39,2 %	-	-	IGOR, 2011
GFOBT Hemoccult II®	2,40 %	0,20 %	1,20 %	-	55,30 %	-	99 %	Van R, 2009
	2,80 %	0,30 %	1,20 %	10 %	45 %	2,2	98,5 %	Hol, 2009
	1,7 %	0,11 %	0,30 %	7,2 %	19,4 %	-	-	IGOR, 2011

- : Non Renseigné; \* : Résultats statistiquement significatifs ;

Source des données : Van Rossum 2008 [24], 2009 [23] : essai randomisé, 1 prélèvement ; Hol, et al., 2009 [25] : essai randomisé, 1 prélèvement ; IGOR 2011 : Essai à un bras, 2 prélèvements

De même, Hol et al [25] ont démontré une augmentation du taux de détection des néoplasies avancées de 2,10 % à 3,20 % consécutif à une diminution de seuil de positivité de 200 ng/mL à 50 ng/mL [tableau 4]. Le gain de sensibilité n'a cependant été démontré statistiquement significatif que pour les adénomes avancés.

Dans l'étude IGOR, le test OC Sensor® détectait 2,4 fois plus de cancers (RSN = 2,4) et 4 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II® (RSN=4), pour un seuil de 150 ng/mL et pour deux prélèvements. À un seuil de 300 ng/mL, le test OC Sensor® détectait 17,4 % de cancers et 28 % d'adénomes avancés en moins qu'au seuil de 150 ng/mL. Même à ce seuil élevé, le test OC Sensor® détectait deux fois plus de cancers que le test Hemoccult II® (0,23 % versus 0,11 %) [tableau 4].

## Test FOB Gold®

Le test FOB Gold® détectait 1,9 fois plus de cancers (RSN = 1,9) et 3,6 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II® (RSN = 3,6), pour un seuil de 176 ng/mL et avec deux prélèvements (étude IGOR). Comme pour les tests Magstream® et OC Sensor®, le gain de sensibilité était majoré pour les seuils de positivité les plus faibles. Ainsi, le passage d'un seuil de 176 ng/mL à 352 ng/mL induisait la perte de 20,9 % de cancers et de 28,8 % d'adénomes avancés [tableau 5].

**Tableau 5 Performances cliniques du test FOB Gold® (2 prélèvements) en comparaison au test Hemoccult II®, pour différents seuils de positivité : principaux résultats de l'étude IGOR**

Seuil de positivité (ng/mL)	Tx de positivité	Nombre de lésions détectées (Taux)		VPP		Lésions manquées par rapport au seuil de 176 ng/mL		Coloscopies évitées (NA)
		CCR	AA	CCR	AA	CCR	AA	
176	5,2 %	91 (0,28 %)	316 (0,98 %)	6 %	20,7 %	-	-	-
205	4,7 %	87 (0,27 %)	295 (0,92 %)	6,2 %	21,1 %	4,4 %	6,6 %	8,4 %
234	4,4 %	82 (0,25 %)	281 (0,87 %)	6,3 %	21,7 %	9,9 %	11,1 %	15 %
293	3,8 %	78 (0,24 %)	249 (0,77 %)	7,0 %	22,4 %	14,3 %	21,2 %	27,2 %
352	3,3 %	72 (0,22 %)	225 (0,7 %)	7,3 %	22,9 %	20,9 %	28,8 %	35,6 %
G-FOBT	2,2 %	47 (0,15 %)	87 (0,27 %)	7,0 % [5,2-9,4]	13 %	-	-	-

AA : Adénomes avancés

Source des données : Étude IGOR

- ◆ Pour chaque test immunologique, le rapport sensibilité/spécificité évolue en fonction du seuil de positivité choisi
  - Pour un nombre de prélèvements donné, lorsque les tests immunologiques sont utilisés à des seuils bas (≤ seuils fabricants) :
  - le gain de sensibilité par rapport au test Hemoccult II® est majoré, représentant la meilleure modalité d'utilisation considérant la performance de détection des tests ;
  - le gain de sensibilité est associé à une hausse du taux de positivité et à une perte de spécificité. Les seuils de positivité les plus bas génèrent les plus fortes augmentations du nombre total de patients adressés en coloscopie et du nombre de faux positifs (nombre absolu de coloscopies inutiles), qui sont à limiter dans le cadre d'un programme de dépistage national sur une population cible asymptomatique, notamment en raison des risques associés à la coloscopie (perforations, hémorragies possibles dans un cas pour 1 000) ;
  - la valeur prédictive positive du test immunologique reste généralement supérieure ou égale à celle du test au gaïac pour les néoplasies avancées, ce qui n'est pas toujours le cas pour les cancers seuls aux seuils les plus bas.

### Test Magstream®

À son seuil le plus bas (20 ng/mL, 2 p), le test Magstream® détectait 3 fois plus d'adénomes avancés et une 1,5 fois plus de cancers que le test Hemoccult II® ; mais ce gain de sensibilité (+50 % pour les cancers et +256 % pour les adénomes avancés) était associé à une augmentation du nombre de faux positifs (RFP = 2,68). Le taux de positivité associé (6,9 %) était quasiment 3 fois plus élevé que pour le test Hemoccult II®. L'impact général de l'intervention restait bénéfique (VPP = 30,2 % versus 27,7 % pour le test Hemoccult II®). En effet, le nombre de coloscopies à consentir par néoplasie avancée restait moins important qu'avec le test Hemoccult II®, ce qui n'était pas le cas pour la détection des cancers seuls [22]. Ces résultats illustrent que l'augmentation du nombre absolu de faux positifs, associée à l'utilisation d'un test immunologique, n'est pas incompatible avec une amélioration de la VPP.

### Test OC Sensor®

Pour des seuils bas, inférieurs ou égaux à 100 ng/mL, le test OC Sensor® détectait un maximum de lésions d'intérêts. Ce gain s'accompagnait d'une perte significative de spécificité (96 % versus 99 % pour le test Hemoccult II®). Le nombre total de coloscopies à réaliser était significativement plus important que pour le test Hemoccult II® (taux de positivité = 8,5 % versus 2,40 %) [23].

Pour le seuil de 50 ng/mL (1 p), la valeur prédictive positive du test OC Sensor® pour les cancers était inférieure à celle du test Hemoccult II®. De même, Hol, et al. [25] rapportaient des valeurs prédictives positives pour les cancers inférieures à celle du test Hemoccult II® pour les seuils de 50 et 75 ng/mL (1 p).

> Pour un nombre de prélèvements donné, lorsque les tests immunologiques sont utilisés à des seuils élevés (> seuils fabricants) :

- ils restent plus sensibles que le test Hemoccult II® ;
- la spécificité du dépistage n'est pas altérée ;
- le taux de positivité est réduit par rapport à des seuils plus bas et comparable à celui du test au gaïac.

### Test Magstream®

Guittet, et al. [22] ont démontré avec le test Magstream® que, pour un seuil de 50 ng/mL (2 p), associé à un taux de positivité de 3,3 % (*versus* 2,4 % pour le test Hemoccult II®), le test Magstream® détectait au moins 2 fois plus de cancers et d'adénomes avancés que le test Hemoccult II® sans perte de spécificité (RFP = 0,99). Pour un seuil de 75 ng/mL, le taux de positivité était identique à celui du test Hemoccult II® et une diminution du nombre de faux positifs de 33 % était observée (RFP = 0,67). À ce seuil, environ 50 % des coloscopies réalisées mettaient en évidence un cancer ou un adénome avancé (VPP = 49,2 %) contre environ 30 % pour le test Hemoccult II® (VPP = 27,7).

### Test OC Sensor®

Pour des seuils de positivité supérieurs au seuil fabricant (100 ng/mL, 1p), le test OC Sensor® détectait environ 2 fois plus de néoplasies avancées que le test Hemoccult II® avec des taux de détection compris entre 1,80 % et 2,30 % (*versus* 1,20 % pour le test Hemoccult II®) et des spécificités associées estimées entre 98,8 % et 98,1 % (comparables au test Hemoccult II® (99 %)) [23].

À partir du seuil de 175 ng/mL (1p), la valeur positive prédictive du test OC Sensor® pour les néoplasies avancées devenait significativement plus élevée que celle de l'Hemoccult II® (VPP = 63 % *versus* 45 %) traduisant une économie du nombre de coloscopies à réaliser pour détecter une lésion d'intérêt (cancer ou adénome avancé). Le nombre total de coloscopies à réaliser restait supérieur à celui du test Hemoccult II®, mais à un degré moindre que pour des seuils inférieurs [25].

### Test FOB Gold®

D'après l'étude IGOR, l'analyse des performances des tests OC Sensor® et FOB Gold® (2 p) pour des seuils de positivité respectivement supérieurs à 150 ng/mL et 176 ng/mL, a permis d'identifier des seuils pour lesquels la sensibilité des tests était supérieure à celle du test Hemoccult II® tout en garantissant un taux de positivité comparable.

Même au sein d'une gamme de seuils élevés, un gradient de sensibilité a été constaté avec des différences de l'ordre de 20 % pour les cancers et 30 % pour les adénomes avancés entre le seuil le plus bas (respectivement 150 ng/mL et 176 ng/mL) et le seuil le plus élevé (respectivement 300 ng/mL et 352 ng/mL) [tableau 5 pour le test FOB Gold®, résultats non montrés pour le test OC Sensor®]. Ces pertes de sensibilité s'accompagnaient d'une économie du nombre de coloscopie à réaliser de l'ordre de 40 %.

- ❖ Les trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® permettent de détecter plus de cancers et d'adénomes avancés que le test au gaïac quel que soit le seuil de positivité choisi dans les études.
- ❖ Les résultats disponibles montrent que, quels que soient le test immunologique et le nombre de prélèvements considéré (1 ou 2), l'augmentation du seuil de positivité permet de limiter le nombre d'individus à adresser à la coloscopie (diminution du taux de positivité) ainsi que la perte de spécificité (diminution du nombre de faux positifs), tout en conservant une sensibilité supérieure à celle du test Hemoccult II®.
- ❖ Le choix d'un seuil bas permet de gagner en sensibilité, mais les seuils les plus bas peuvent exposer à des valeurs prédictives positives associées, inférieures à celle du test au gaïac.
- ❖ Le seuil de positivité doit permettre d'atteindre un compromis optimal entre la sensibilité et la spécificité d'un test immunologique. L'objectif est de détecter un maximum de lésions d'intérêts pour un minimum d'individus inutilement adressés à la coloscopie.
- ❖ La périodicité du dépistage du cancer colorectal en France (tous les 2 ans) peut autoriser de ne pas être dans une recherche inconditionnelle de la sensibilité maximale du test immunologique. En effet, les cas non dépistés lors d'une première campagne, en raison d'une sensibilité choisie en deçà de la sensibilité maximale, pourront être dépistés lors des campagnes suivantes. À l'inverse, les personnes dépistées positivement à tort en première campagne, pour cause d'une spécificité trop basse, auront inutilement été adressées à une coloscopie.
- ❖ Le choix du seuil de positivité doit aussi tenir compte des ressources humaines (professionnels de santé, et notamment les gastroentérologues), matérielles et financières disponibles pour le programme de dépistage.
- ❖ La performance clinique d'un test immunologique ne dépend pas uniquement du seuil de positivité, mais également du nombre de prélèvements réalisés : la réflexion sur le nombre de prélèvements permet d'éclairer le choix d'un seuil de positivité pour un test donné.

## 2.2.2. Performance clinique en fonction du nombre de prélèvements

La répartition inhomogène du sang dans les selles et l'intermittence des saignements peuvent altérer l'efficacité du dépistage du cancer colorectal par recherche de sang occulte dans les selles.

Dans une étude avec le test OC Sensor® (2 p), Levi, et al. [26] ont constaté que sur les 91 individus qui présentaient une néoplasie avancée à la coloscopie, 21 (soit 23 %) avaient une absence de concordance dans leurs résultats avec, un test fortement positif et un test négatif. Ces résultats posent la question du nombre d'échantillons à réaliser dans le cadre d'un programme de dépistage. Actuellement, il reste à déterminer si une modalité d'utilisation des tests immunologiques, basée sur la réalisation d'un seul prélèvement, pourrait être aussi performante qu'une modalité à deux prélèvements.

- ◆ **Au regard des données publiées en population, il apparaît que le nombre de prélèvements (1 ou 2) nécessaires pour atteindre un certain niveau de performance clinique importe peu tant que des seuils de positivité différents sont associés à chaque modalité d'utilisation**

### Test Magstream®

Guittet, et al. [27] ont démontré, sur la base de modélisations, que le gain de performance associé à l'utilisation du test Magstream® (RSN=1,8) selon la modalité à 2 prélèvements ( $MG_{2+}$ ) pour un seuil de 55 ng/mL, pouvait être obtenu avec une modalité à un prélèvement ( $MG_1$ ) pour un seuil de 33 ng/mL; et ce pour des taux de positivité similaires et des valeurs prédictives positives pour les néoplasies avancées très proches ( $VPP_{(MG_1)} = 39,5\%$  ;  $VPP_{(MG_{2+})} = 39\%$ ) [figure 2, tableau 6, page 35].

**Tableau explicatif de la figure 2 (cf. page suivante)**

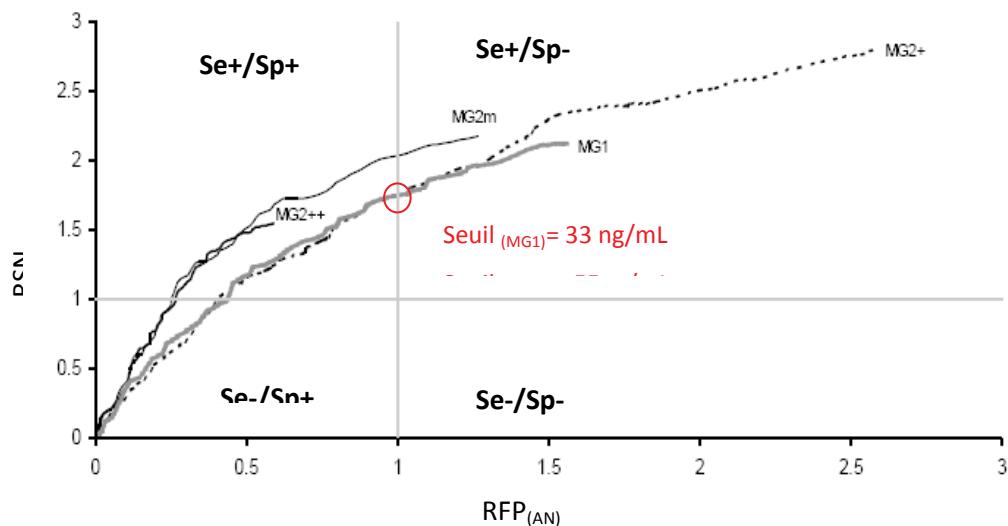
Modalité d'utilisation	Nombre de prélèvements	Le test est positif si le seuil de positivité fixé est atteint par :
$MG_1$	1	1 prélèvement
$MG_{2+}$	2	Au moins 1 des 2 prélèvements
$MG_{2++}$	2	2 prélèvements
$MG_{2m}$	2	la moyenne des 2 prélèvements

MG : Magstream®. Certaines modalités seront analysées ultérieurement pour les tests OC Sensor® (OC) et FOB Gold® (FOB)

Source : Guittet, et al.<sup>5</sup> [27]

5 L'ensemble des participants ayant réalisé deux prélèvements et les tubes n'étant pas numérotés, l'analyse de la modalité à un prélèvement ( $MG_1$ ) impliquait une sélection aléatoire d'un des deux échantillons fournis par les individus.

**Figure 2 Performances (Sensibilité et Spécificité) du test Magstream® en fonction de différents seuils (20 ng/mL-150 ng/mL) pour différentes modalités d'utilisation**



Chaque courbe représente, pour une modalité d'utilisation donnée, l'évolution de la Se et de la Sp en fonction des seuils de positivité étudiés (de 20 à 150 ng/mL).

Les cadans supérieurs représentent la zone d'intérêt des tests immunologiques avec un gain de sensibilité par rapport au test au gaïac (RSN > 1).

Pour certains seuils de positivité (représentés dans le cadran supérieur gauche), ce gain de Se est associé à un gain de Sp.

Source : Guittet, et al. [27]

**Tableau 6 Performances cliniques du test Magstream® en fonction des seuils de positivité et du nombre de prélèvements**

Stratégies		Seuil de positivité (ng/ml)	Taux de positivité (%)	RSN (NA)	RFP (NA)
Seuil de positivité = 20ng/ml	MG <sub>1</sub>	20	4,2	2,2	1,6
	MG <sub>2++</sub>	20	2,1	1,6	0,6
	MG <sub>2+</sub>	20	6,4	2,8	2,6
	MG <sub>2m</sub>	20	3,8	2,2	1,3
Même spécificité que le test Hemoccult II®	MG <sub>1</sub>	33	2,9	1,8	1
	MG <sub>2++</sub>	20	2,1	1,6	0,6
	MG <sub>2+</sub>	55	3	1,8	1
	MG <sub>2m</sub>	22	3,2	2,1	1
Même taux de positivité que le test Hemoccult II®	MG <sub>1</sub>	33	2,5	1,6	0,8
	MG <sub>2++</sub>	20	2,1	1,6	0,6
	MG <sub>2+</sub>	67	2,5	1,6	0,8
	MG <sub>2m</sub>	26	2,5	1,8	0,7
Test Hemoccult II®			2,5		

Source : Guittet, et al. [27]

## Test OC Sensor®

À un seuil de 150 ng/mL et avec un prélèvement unique, le test OC Sensor® permettait d'atteindre des performances comparables à une utilisation du test à un seuil de 300 ng/mL avec deux prélèvements d'après les modélisations réalisées à partir des résultats de l'étude IGOR6.

Dans l'étude de Grazzini, et al., le nombre de prélèvements (1 ou 2) avec le test OC Sensor® n'impactait pas la performance clinique du test tant que des seuils de positivité différents étaient considérés. La réalisation d'un deuxième prélèvement (pour un seuil de 120 ng/mL) ne montrait pas de différence de performance clinique statistiquement significative par rapport à la stratégie de référence à 1 prélèvement (pour un seuil de 100 ng/mL) [tableau 7].

**Tableau 7 Performances cliniques du test OC Sensor® en fonction des seuils de positivité et du nombre de prélèvements<sup>7</sup>**

Stratégies		Tx de positivité	Tx de détection		VPP		Nbre de coloscopies pour détecter une lésion	
Conditions de positivité	Seuil (ng/mL)		CCR	NA	CCR	NA	CCR	NA
OC <sub>1</sub>	≥80	5,5 %	0,29 %	2,07 %	5,9 %	42,7 %	17,0	2,3
	≥100	4,5 %	0,28 %	1,84 %	6,9 %	45,8 %	14,5	2,2
	≥120	4,0 %	0,27 %	1,73 %	7,6 %	48,4 %	13,2	2,1
OC <sub>2+</sub>	≥80	8,0 %	0,34 %	2,59* %	4,7 %	36,5* %	21,2	2,7
	≥100	6,7 %	0,34 %	2,31* %	5,7 %	38,9* %	17,7	2,6
	≥120	5,9 %	0,33 %	2,17 %	6,2 %	41,3 %	16,2	2,4
OC <sub>2++</sub>	≥80	2,8 %	0,23 %	1,46* %	9,1 %	58,5* %	11,0	1,7
	≥100	2,3 %	0,21 %	1,28* %	10,4 %	62,4* %	9,6	1,6
	≥120	2,0 %	0,21 %	1,21* %	11,6 %	65,8* %	8,6	1,5

En gras : stratégie de référence utilisée pour le programme de la région de Florence ; \* Résultats significativement différents de la stratégie de référence. OC1 : 1 prélèvement OC Sensor®; OC2+ : 1 prélèvement OC Sensor® dont au moins un positif; OC2++ : 2 prélèvements OC Sensor® positifs. Source : Grazzini, et al., 2009[28].

6 L'ensemble des participants ayant réalisé deux prélèvements et les tubes n'étant pas numérotés, l'analyse de la modalité à un prélèvement (MG1) a été réalisée comme suit: lorsque les 2 prélèvements étaient positifs, la modalité à un prélèvement était considérée positive, lorsque l'un des deux échantillons était positif, les auteurs ont considéré, pour une modalité à un prélèvement, 50 % de cas positifs et 50 % de cas négatifs.

7 De même que pour l'étude de Guittet, et al., sur le test Magstream®, tous les participants ont réalisé deux prélèvements. Dans cette étude de Grazzini, et al., la modalité à un prélèvement correspondait au deuxième échantillon.

Ces résultats ont récemment été confirmés dans un essai randomisé (1 p *versus* 2p) [29]. À un seuil de 75 ng/mL, un prélèvement OC Sensor® permettait de détecter autant de néoplasies avancées (TD=2,5 %) que 2 prélèvements OC Sensor® pour un seuil de 200 ng/mL. Cette étude rapportait que pour des taux de positivité compris entre 3,2 % et 6,2 %, la modalité à un prélèvement était équivalente à la modalité à deux prélèvements.

### Test FOB Gold®

Les modélisations réalisées pour le test FOB Gold® dans le cadre de l'étude IGOR ont également suggéré qu'il était possible avec un prélèvement d'atteindre les performances de 2 prélèvements, à la condition d'un seuil de positivité inférieur. À un seuil de 176 ng/mL, avec un prélèvement unique, le test FOB Gold® permettait de détecter autant de lésions d'intérêt que s'il était utilisé à un seuil de 352 ng/mL avec deux prélèvements.

- ◆ **Toutefois, pour un seuil de positivité donné, la stratégie à deux prélèvements fait preuve d'une meilleure sensibilité que celle à un prélèvement, au prix d'une perte de spécificité**

### Test Magstream®

À seuil fixe (20 ng/mL), la stratégie à deux prélèvements ( $MG_{2+}$ ) permettait de détecter jusqu'à 3 fois plus de lésions que le test Hemoccult II® (RSN = 2,8) *versus* 2 fois plus pour la stratégie à un prélèvement ( $MG_1$ ) [27] [tableau 6]. Le gain de performance associé à la réalisation d'un deuxième prélèvement était toutefois associé à une augmentation du nombre de faux positifs par rapport à la stratégie à un prélèvement et au test Hemoccult II®. Malgré cette baisse de spécificité, la valeur positive prédictive du test Magstream® restait supérieure à celle du test Hemoccult II®.

### Test OC Sensor®

De même, d'après l'équipe de Grazzini [28], l'utilisation du test OC Sensor® selon la modalité à 2 prélèvements ( $MG_{2+}$ ) permettait un gain de sensibilité significatif par rapport à la stratégie de référence à 1 prélèvement ( $MG_1$ ) pour la détection des néoplasies avancées, mais le nombre important de coloscopies associé et la diminution significative du pourcentage de coloscopies utiles posent la question de l'importance de la perte de spécificité [tableau 7, page 36]. De plus, cette augmentation de la sensibilité n'était pas significative lorsqu'il s'agissait des cancers seuls.

### Test FOB Gold®

Enfin, dans l'étude IGOR, la réalisation d'un prélèvement supplémentaire pour les tests FOB Gold® et OC Sensor®, pour des seuils respectifs de 176 ng/mL et 150 ng/mL permettait de détecter respectivement 0,28 % et 0,27 % de cancers (*versus* 0,23 % et 0,23 % pour les modalités à un prélèvement).

◆ **D'autres approches ne se sont pas intéressées qu'au résultat quantitatif du dosage dans deux prélèvements, mais ont évalué comme critère de positivité l'atteinte du seuil fixé par la moyenne des deux prélèvements**

D'après Guittet [27], cette modalité (notée MG<sub>2m</sub>) permettait un gain de spécificité par rapport à la modalité à un prélèvement (Au seuil de 20 ng/mL : RFP<sub>(MG2m)</sub> = 1,3 versus RFP<sub>(MG1)</sub> = 1,6).

- ❖ Le choix d'un seuil de positivité est étroitement lié au nombre de prélèvements préconisé.
- ❖ Pour un seuil donné, la modalité d'utilisation à deux prélèvements, en exigeant la positivité d'au moins un des deux prélèvements, permet d'atteindre des performances de détection supérieures à la modalité à un prélèvement. En parallèle le nombre d'individus adressés inutilement à la coloscopie augmente.
- ❖ En adaptant le seuil aux modalités d'utilisation, un prélèvement unique pourrait suffire à atteindre la performance de deux prélèvements, à la condition de choisir un seuil de positivité inférieur.
- ❖ En fonction des ressources humaines, matérielles et financières disponibles, des objectifs de performance, ainsi que des valeurs seuils (taux de positivité au regard du nombre de coloscopies possible à réaliser, nombre de faux positifs au regard du nombre acceptable de coloscopies inutiles) peuvent être fixés. Sur la base des ces valeurs seuils, une modalité d'utilisation peut être choisie.
- ❖ Quelles que soient la politique de dépistage et les ressources disponibles, la valeur prédictive positive doit être au moins aussi élevée que celle du test au gaïac surtout pour les cancers. En effet, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un cancer ne doit pas être plus élevé qu'avec le test au gaïac.

## 2.3. Analyse comparative de la performance des trois tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®

### 2.3.1. Comparaison des performances cliniques des trois tests immunologiques par rapport au test au gaïac

La performance clinique est un critère de choix déterminant pour la sélection d'un test immunologique donné. Chacun des trois principaux tests immunologiques a démontré sa supériorité par rapport au test Hemoccult II® pour différentes conditions d'utilisation (seuil de positivité et nombre de prélèvements). Dans l'étude IGOR, 90 000 participants ont réalisé simultanément le test au gaïac sur trois selles consécutives et un des trois tests immunologiques (Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®) sur deux selles consécutives. Une comparaison indirecte des tests immunologiques sur la base de leur performance par rapport au test Hemoccult II® est proposée. Les résultats de cette étude ont confirmé des taux de positivité supérieurs à celui du test Hemoccult II® pour chacun des tests immunologiques au seuil choisi, considéré comme homogène entre les trois tests (déterminé à partir de la concentration finale dans le tampon attendue) [tableau 8], sans différence significative entre eux ( $p = 0,17$ ). Il est à noter cependant, que les performances du test de référence variaient d'un département à l'autre (taux de positivité compris entre 1,7 % à 2,3 %) [tableau 8, page 40].

Aux seuils étudiés, les trois tests immunologiques détectaient environ 2 à 2,5 fois plus de cancers que le test Hemoccult II® (pas de différence significative entre les tests immunologiques ( $p = 0,68$ )). Toutefois les valeurs prédictives positives associées aux tests immunologiques pour les cancers, n'étaient pas significativement supérieures à celles du test Hemoccult II®. Concernant les adénomes avancés, les tests immunologiques détectaient jusqu'à 4 fois plus de lésions que le test Hemoccult II® et avaient des valeurs positives prédictives supérieures à celle du test Hemoccult II® ; plus particulièrement le test OC Sensor® détectait significativement plus de lésions que les deux autres tests immunologiques pour un nombre donné de coloscopies réalisées [tableau 8].

Au regard des données actuellement disponibles, aucun des trois tests immunologiques ne se démarque de façon évidente en terme de performance de détection.

Le test FOB Gold® est celui pour lequel le moins d'informations est disponible.

Les résultats de l'étude HEMO, où les participants réalisent les trois tests, Hemoccult II®, Magstream® et OC Sensor®, permettront une comparaison directe des performances pour deux des trois tests immunologiques.

**Tableau 8 Étude IGOR : Performances cliniques des trois tests immunologiques Magstream® (2 prélèvements, 20 ng/mL), OC Sensor® (2 prélèvements, 150 ng/mL) et FOB Gold® (2 prélèvements, 176 ng/mL), en comparaison avec le test Hemoccult II® (6 prélèvements)**

		Hemoccult II®	OC-Sensor®	Hemoccult II®	FOB Gold®	Hemoccult II®	Magstream®						
		Ille-et-Vilaine Côte-d'Or			Haut-Rhin Côte d'Or								
Nbre de tests réalisés		33 696			32 215								
Tx de positivité		1,7 %		2,2 %		2,3 %							
Ratio de positivité (I-FOBT/G-FOBT)		2,2			2,4								
VPP	CCR	7,2 % (5,0-9,4)		7,8 % (6,3-9,3)		7,2 % (5,2-9,2)							
	AA	19,4 % (16,0-22,8)		34,2 % (31,5-36,9)		13,0 % (10,4-15,5)							
RSN	CCR	2,4 (1,9-3,2)		1,9 (1,5-2,4)		2,0 (1,5-2,7)							
	AA	3,9 (3,3-4,7)		3,6 (3,0-4,4)		3,1 (2,4-3,9)							
RFP	CCR	2,2 (2,0-2,5)		2,3 (2,1-2,5)		2,0 (1,8-2,3)							
	AA	1,8 (1,6-2,0)		2,1 (1,9-2,3)		1,8 (1,6-2,0)							
Indre-et-Loire													
19 244													
2													
7,8 % (5,3-10,5)													
7,9 % (6,1-9,7)													

Source des données : 2tude IGOR. Seuil à 150 ng/mL pour le test OC Sensor® équivalent au seuil de 176 nb/mL pour le test FOB Gold®.

### 2.3.2. Résultats des tests immunologiques et du test au gaïac : concordance inter-tests

D'après les résultats de l'étude IGOR, il apparaît que la concordance entre les résultats des tests immunologiques et ceux du test au gaïac est faible. Ainsi, parmi les participants ayant réalisé des prélèvements OC Sensor® et Hemoccult II® et chez lesquels un cancer a été détecté, seuls 38 % étaient positifs pour les deux tests [tableau 9], les pourcentages correspondants pour les tests FOB Gold® [tableau 10] et Magstream® [tableau 11, page 42] étaient de 42 % et 38 %. Les valeurs du kappa associées étaient faibles avec respectivement 0,16, 0,18 et 0,18.

Bien que les tests immunologiques permettent de dépister plus de cancers et d'adénomes avancés que le test Hemoccult II®, ils ne détectent pas l'intégralité des lésions dépistées par le test Hemoccult II®. Dans le [tableau 9], 5 % des 97 cancers étaient détectés par le test Hemoccult II® seul, 34 % par les deux tests et 61 % par le test OC Sensor® seul. De même, sur les 432 adénomes avancés détectés au total, 7 % étaient identifiés par le test Hemoccult II® seul, 17 % par les deux et 79 % par le test OC Sensor® seul. Des résultats comparables étaient rapportés avec les deux autres tests.

**Tableau 9** Étude IGOR : concordance des résultats des tests OC Sensor® et Hemoccult II® par type de lésion

		Hemoccult II®			
		CCR (avec IS)		AA (sans IS)	
		Positif	Négatif	Positif	Négatif
OC Sensor®	Positif	33	59	73	330
	Négatif	5		29	

Source des données : Étude IGOR

**Tableau 10** Étude IGOR : concordance des résultats des tests FOB Gold® et Hemoccult II® par type de lésion

		Hemoccult II®			
		CCR (avec IS)		AA (sans IS)	
		Positif	Négatif	Positif	Négatif
FOB Gold®	Positif	41	50	65	251
	Négatif	6		22	

Source des données : Étude IGOR

**Tableau 11** Étude IGOR : concordance des résultats des tests Magstream® et Hemoccult II® par type de lésion

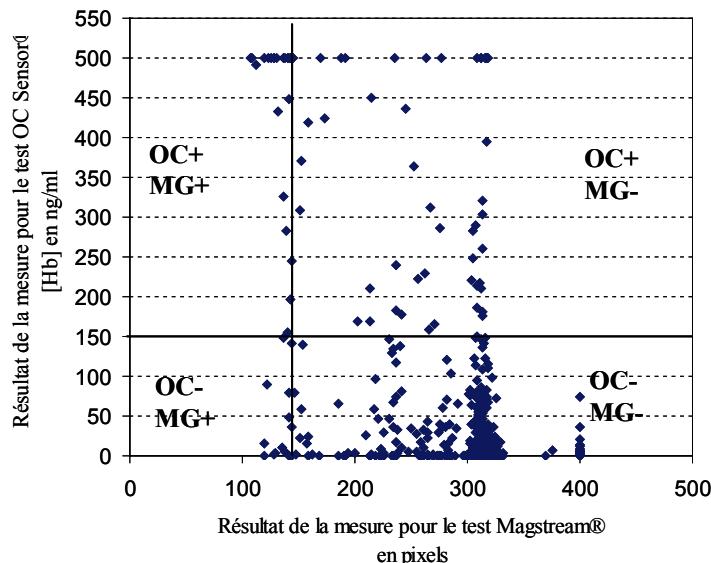
		Hemoccult II®			
		CCR (avec IS)		AA (sans IS)	
		Positif	Négatif	Positif	Négatif
Magstream®	Positif	27	38	31	178
	Négatif	5		35	

Source des données : Étude IGOR

Les tests immunologiques pourraient ne pas dépister le même type de lésions que le test au gaïac. Ces discordances pourraient également être la conséquence d'une répartition inhomogène du sang dans les selles ou d'une intermittence des saignements.

D'après les premiers résultats de l'étude HEMO, pour laquelle 20 000 participants ont réalisé simultanément le test au gaïac, ainsi que les deux tests immunologiques Magstream® et OC Sensor® sur deux selles consécutives, la discordance observée dans l'étude IGOR entre les résultats d'un test immunologique donné et du test Hemoccult II® semble exister entre les tests immunologiques [figure 3]. Ce constat permet de supposer que la différence observée entre les résultats du test au gaïac et ceux d'un test immunologique n'est pas uniquement liée à la différence de technique.

**Figure 3** Concordance des résultats pour les tests Magstream®(MG) et OC Sensor®(OC) (1 prélèvement)



Seuil de 150 ng/mL pour le test OC Sensor®

Seuil de 158 pixels (soit 55 ng/mL) pour le test Magstream®

Ce graphique représente les couples de résultat pour les tests Magstream® et OC Sensor® en ne considérant pour chacun de ces deux tests que le dernier prélèvement réalisé (comme si le patient n'avait réalisé qu'un seul prélèvement). Une majorité des sujets sont négatifs pour les deux tests (cadran inférieur droit). Parmi les sujets positifs pour au moins un des deux tests (les 3 autres cadrants), la plupart le sont pour un seul des deux tests.

Source : Étude HEMO

### 2.3.3. Résultats des tests immunologiques : concordance intra-tests

Du fait de l'intermittence des saignements, il est probable que les deux prélèvements immunologiques réalisés par un même individu ne soient pas positifs en cas de lésions. Ce phénomène est d'ailleurs constaté pour le test Hemoccult II® [30].

Dans l'étude du Calvados, seuls 65 % des patients qui étaient positifs lorsque les deux prélèvements Magstream® étaient considérés sont finalement positifs dans l'hypothèse d'un prélèvement unique. Ces chiffres sont respectivement de 66 % pour le test OC Sensor® et de 65 % pour le test FOB Gold® [étude IGOR].

Dans l'exemple du test Magstream®, il est probable que les 35 % d'individus rendus négatifs dans l'hypothèse du prélèvement unique présentent des lésions d'intérêts.

Cette hypothèse est corroborée par les résultats des études citées précédemment où l'on constate qu'à seuil fixe, une modalité à 1 prélèvement détecte moins de lésions qu'une modalité à 2 prélèvements. Pour le test OC Sensor®, à seuil fixe, environ 14 % des cancers et 28 % des adénomes avancés n'étaient pas détectés avec un prélèvement unique en comparaison avec deux prélèvements.

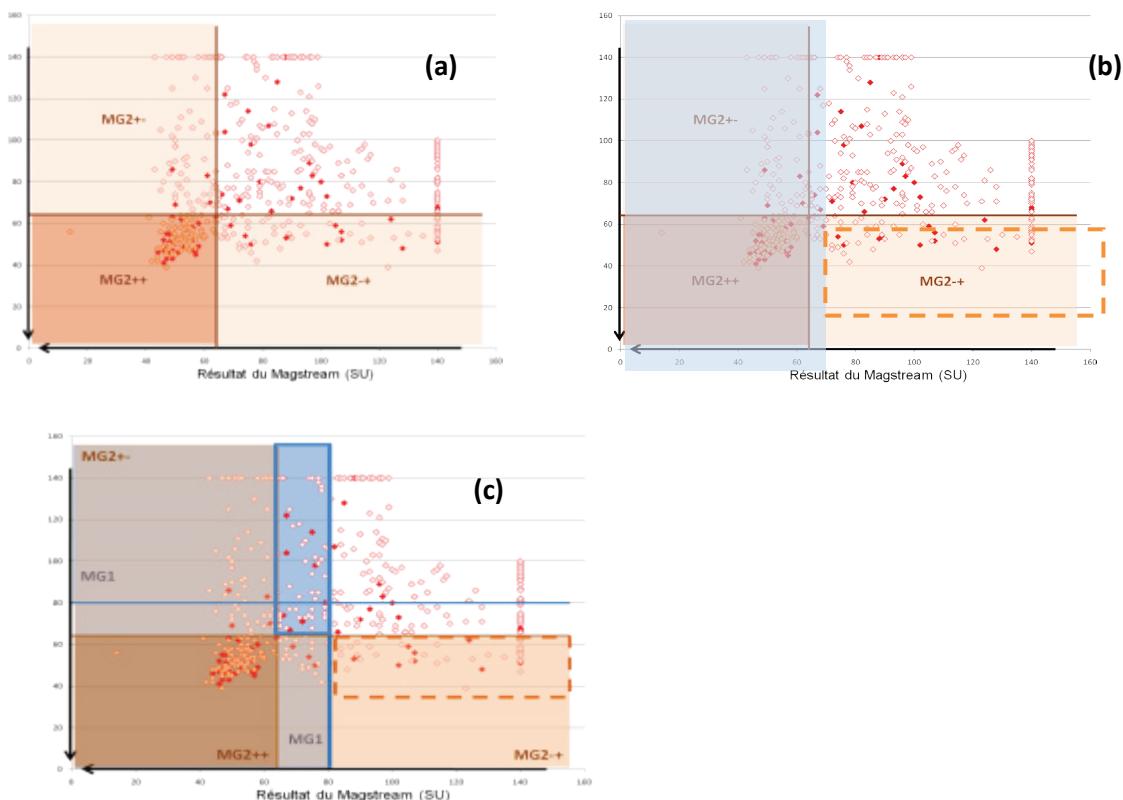
La figure 4 [page 44] présente les lésions d'intérêts détectées chez les individus ayant réalisé deux prélèvements Magstream® dans le cadre de l'étude Calvados, pour laquelle un seuil de positivité de 20 ng/mL (100SU) avait été fixé.

Pour un seuil de positivité fixé arbitrairement à 67 ng/mL (64SU), les deux prélèvements Magstream® permettent de détecter les lésions situées dans les encadrés orange de la figure 4(a).

Dans l'hypothèse d'un prélèvement unique à ce même seuil, seules les lésions situées dans l'encadré bleu seraient détectées [figure 4(b)] (on considère ici le premier prélèvement réalisé).

Il y a donc bien, à seuil fixe, une perte de lésions d'intérêts (encadré orange) associée au prélèvement unique en comparaison au double prélèvement.

**Figure 4 (a, b, c)** Représentation graphique des performances de détection du test Magstream® pour les modalités à 1 et 2 prélèvements pour différents seuils.



Source : Étude Calvados

Toutefois, comme les études citées précédemment l'ont montré, il est possible d'obtenir des sensibilités comparables entre 1 et 2 prélèvements si des seuils différents sont fixés.

Sur le graphique (c), si un seuil de 42 ng/mL (78SU), inférieur à 67 ng/mL (64 SU) est fixé, on constate que le prélèvement unique détecte de nouvelles lésions (encadré bleu) qui n'étaient pas détectées par les 2 prélèvements.

Enfin, le nombre de lésions détectées par un prélèvement unique est équivalent au nombre de lésions détectées par deux prélèvements. Les lésions ne sont en revanche pas les mêmes.

## 2.4. Type et localisation des lésions détectées

D'après Guittet [31], le gain de sensibilité associé au test Magstream® était significativement plus important pour la détection des adénomes avancés que pour les cancers ( $p < 10^{-3}$ ).

Cette différence de performance selon les lésions détectées peut s'expliquer par l'intensité des saignements des différentes lésions. Différents auteurs [25] [[31] [32] [33]] ont rapporté une relation directe entre l'intensité des saignements et la gravité des lésions [tableau 12, page 45]. Cette relation existe également pour un type de lésion donné. Ciatto, et al., [33] ont démontré que la quantité d'hémoglobine détectée était positivement associée, et de façon significative, à la taille de l'adénome ainsi qu'à la présence de dysplasie sévère ou de contingent vilieux.

**Tableau 12 Concentration moyenne en hémoglobine dans le tampon des tests immunologiques OC Sensor® et Magstream® pour différents types de lésions**

		Type de lésions			
		Absence de lésions	Petits adénomes	AA	CCR
OC Sensor®	[32]	N=134 314 ng/mL	N=105 356 ng/mL	N=161 523 ng/mL	N=28 785 ng/mL
	[25]	-	N=45 112 ng/mL	N=79 373 ng/mL	N=16 404 ng/mL
	[33]	-	N=890 509,2 ng/mL		N=191 817 ng/mL
Magstream®	[31]	N=964 33 ng/mL		N=2707 1,9 ng/mL	N=43 86,6 ng/mL

Source des données : [25] [31] [32] [33]

Sachant que les tests immunologiques sont capables de détecter des quantités de sang plus faibles que le test au gaïac, il est logique de constater une détection plus précoce des lésions par les tests immunologiques. Guittet et al., [31] démontrent que sur les 8 cancers de stade I [classification TNM tableau 13] détectés par le test Magstream®, 5 n'étaient pas détectés avec le test Hemoccult II®.

**Tableau 13 Classification histologique des cancers colorectaux : groupement par stade**

Stade TNM	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III	Tout T	N1, N2	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Source :TNM 6<sup>ème</sup> édition de l’AJCC/UICC

Van Rossum, et al. [32] ont également constaté que les cancers étaient détectés significativement plus tôt pour les patients dépistés avec le test OC Sensor® que pour les patients dépistés avec le test Hemoccult II®. Selon les auteurs, le recours au test OC Sensor® pourrait augmenter la survie après détection d'un cancer de cinq ans. De même, les résultats récents de l'étude française IGOR rapportent que la proportion de carcinomes *in situ* et de cancers de stade I était plus importante pour les tests immunologiques Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® que pour le test Hemoccult II® mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs [tableau 14, page 46].

**Tableau 14 Répartition des stades des cancers colorectaux détectés avec le test Hemoccult II® et les tests OC Sensor®, FOB Gold® et Magstream® : résultats de l'étude IGOR**

	Hemoccult II® n=38	OC-Sensor® n=92	Hemoccult II® n=47	FOB-Gold® n=91	Hemoccult II® n=32	Magstream® n=65
Tis	7 (18 %)	26 (28 %)	12 (26 %)	32 (35 %)	6 (19 %)	19 (29 %)
Stade 1	9 (24 %)	33 (36 %)	9 (19 %)	20 (22 %)	12 (37 %)	27 (42 %)
Stade 2	5 (13 %)	6 (7 %)	11 (23 %)	17 (19 %)	5 (16 %)	9 (14 %)
Stade 3	13 (34 %)	22 (24 %)	13 (28 %)	15 (16 %)	4 (12 %)	4 (6 %)
Stade 4	4 (11 %)	5 (5 %)	2 (4 %)	6 (7 %)	5 (16 %)	6 (9 %)

Source des données : Étude IGOR

En ce qui concerne la localisation des lésions détectées, d'après Guittet [31], le gain de sensibilité pour les cancers associés à l'utilisation du test Magstream® était limité au rectum (RSNrectal=2,09 versus RSNcolon ~1). Le gain de sensibilité pour les adénomes avancés ne semblait pas être affecté par la localisation des lésions [16, 31].

Les gains de sensibilité associés à l'utilisation des tests immunologiques concernent d'avantage les lésions précancéreuses (adénomes avancés) ou les cancers de stade précoce. Utilisés dans le cadre du programme organisé de dépistage du cancer colorectal, les tests immunologiques pourraient donc permettre une prise en charge thérapeutique plus précoce et ainsi plus efficace des lésions d'intérêt.

### 3. ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

La supériorité clinique des tests immunologiques par rapport au test au gaïac est associée à un surcoût. Ce surcoût est lié au test lui-même et à son mode de lecture, mais également au nombre de coloscopies à analyser lorsque le taux de positivité est plus élevé.

La nature quantitative de la lecture de ces tests immunologiques permet d'ajuster le seuil de positivité afin de trouver un équilibre entre les bénéfices, les risques et les coûts.

**L'analyse coût-efficacité permet de déterminer quelle est la stratégie d'utilisation optimale d'un test (seuil de positivité, nombre de prélèvements et conditions de positivité) pour bénéficier d'un maximum de performances pour un minimum de surcoût.**

Dans les analyses médico-économiques, l'indicateur de référence est le coût par année de vie gagnée (Coût/AVG).

En 2004, une étude française [34] a comparé, dans une analyse coût-efficacité sur la base d'un modèle de Markov, deux stratégies de dépistage biannuel sur une durée de vingt ans, l'une utilisant le test Magstream® et l'autre le test Hemoccult II®. Selon les conditions décrites dans le tableau 15, chaque nouvelle année de vie gagnée grâce à l'utilisation du test Magstream® coutait 8 983 euros supplémentaires, pour un suivi de 10 ans.

**Tableau 15 Analyse médico-économique :  
comparaison du test Magstream® au test Hemoccult II®**

	Taux de participation	Sensibilité	Spécificité	Coût incrémental/AVG associé à l'utilisation du test Magstream® (10 ans)	Coût incrémental/AVG associé à l'utilisation du test Magstream® (20 ans)
Magstream® Seuil de 20ng/mL	43,7 %	82 %	96 %	8 983 euros	4 141 euros
Hemoccult II®	43,7 %	52 %	99,5 %		

Source des données :Berchi, et al. [34]

Les résultats de cette étude sont difficilement transposables aujourd'hui notamment en raison de l'utilisation dans le modèle de données de performances concernant le test Hemeselect® (ancienne version du test Magstream®). De plus la diminution du prix du test Hemoccult II® en 2009 n'a pu être prise en compte. Toutefois, cette étude présente des résultats intéressants sur la sensibilité des ratios coût-efficacité aux variations de différents paramètres (coût, sensibilité, spécificité, participation).

Le coût/AVG était influencé par le coût des tests de dépistage et de diagnostic. Il était multiplié par 1,5 lorsque le coût de la coloscopie augmentait de 457 euros (coût moyen d'une coloscopie) à 1 000 euros (coût maximal reporté).

Le coût/AVG était également sensible aux variations de sensibilité et de spécificité du test immunologique. Si la sensibilité du test Magstream® augmentait de 70 % à 90 %, pour une spécificité fixée à 90 %, le coût par année de vie gagnée était divisé par deux. Si la spécificité augmentait de 90 % à 100 %, pour une sensibilité fixée à 70 %, une économie de 3 607 euros était réalisée par année de vie gagnée.

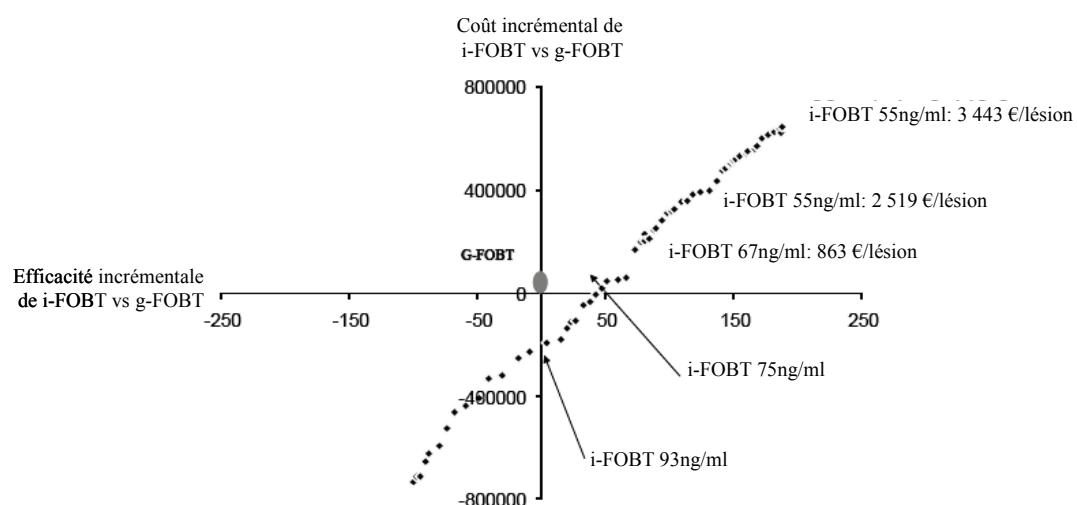
Enfin, le coût/AVG dépendait du taux de participation au dépistage. Étonnamment, les résultats obtenus étaient à l'inverse de ceux auxquels les auteurs s'attendaient. En effet, si la participation baissait de 43,7 % à 20 %, le coût par année de vie gagnée était divisé par deux. Si le taux de participation atteignait 60 %, le coût par année de vie gagnée était multiplié par 1,5 pour un suivi de 20 ans. Il semblerait donc que, dans ce modèle, contrairement à ce que l'on aurait pu supposer, les surcoûts liés à l'augmentation de la participation n'étaient pas compensés par des gains d'efficacité. Au contraire, dans l'analyse coût-efficacité de Lejeune sur le test immunologique Instant-view (test qualitatif), un gain d'échelle était observé dans le cas d'une augmentation de la participation avec une diminution du rapport incrémental coût-efficacité (test immunologique versus test Hemoccult II®) de 42 % lorsque la participation augmentait de 10 % [35].

Plus récemment, Berchi, et al., [36] ont proposé une analyse médico-économique intermédiaire à partir des résultats de performances de l'étude française menée dans le Calvados (juin 2004/décembre 2005).

En raison du manque de recul pour collecter les cancers d'intervalle (paramètres d'entrée importants dans un modèle de Markov pour estimer la réduction de mortalité sur 10 ans), cette analyse a utilisé, comme critère intermédiaire de performance, le nombre de néoplasies avancées détectées (adénomes avancés et cancers). L'analyse des coûts directs a été réalisée sous l'angle de l'organisme payeur (Assurance maladie). Sur la base de critères de performances intermédiaires, cette étude apporte un éclairage médico-économique sur les différentes conditions d'utilisation du test Magstream® (différents seuils de positivité, 2 p).

La figure 5 montre qu'en deçà du seuil de positivité de 93 ng/mL, le test Magstream® était plus efficace que le test Hemoccult II®. Entre 93 et 75 ng/mL, cette efficacité supplémentaire était obtenue pour un coût inférieur à celui du test Hemoccult II®. En revanche, en deçà du seuil de positivité de 75 ng/mL, cette efficacité supérieure était à l'origine d'un surcoût. Le seuil de 75 ng/mL apparaissait donc comme le seuil le plus efficient.

**Figure 5** Représentation graphique du coût incrémental associé à la détection d'une nouvelle lésion par le test Magstream® en comparaison au test Hemoccult II® pour différents seuils de positivité



Source : Berchi, et al., [36]

**Tableau 16 Coût incrémental associé à la détection d'une nouvelle lésion par le test Magstream® en comparaison au test Hemoccult® pour différents seuils de positivité**

Seuil de positivité (ng/mL)	Efficacité réelle (Nbre de lésions)	Efficacité incrémentale (vs G-FOBT)	Coût incrémental (vs G-FOBT)	Ratio coût/efficacité incrémental	Nombre de coloscopies inutiles	Taux de positivité (vs G-FOBT)
Magstream®	20	291	188	647 236	3 443	↑ (737) 6,42
	35	247	144	486 040	3 375	↑ (458) NR
	55	187	84	211 601	=287	NR
	67	163	60	51 780	↓ (228) =2,44	
	75	145	42	- 6 282	-148	↓ (200) NR
	93	107	4	-194 041	- 43 555	↓ (120) NR
	148	4	-99	-715 103	7 223	↓ (2) 0,04
Hemoccult II®		103			287	2,47 %

Source des données : Berchi, et al., [36]

Si des ressources supplémentaires pouvaient être investies dans le programme, le seuil de 55 ng/mL semble être le plus intéressant. À ce seuil et pour deux prélèvements, le test Magstream® détectait 84 néoplasies avancées de plus que le test Hemoccult II® sans augmenter le nombre de coloscopies inutiles, pour un coût additionnel de 2 519 euros par lésion détectée supplémentaire [tableau 16].

Rappelons que ce seuil a été sélectionné pour le programme de dépistage immunologique débuté en novembre 2008 dans le département du Calvados.

Cette étude intermédiaire ne permet pas d'avoir une idée définitive des coûts puisqu'elle ne considère pas les faux négatifs qui impactent les coûts et les performances. Cependant, la sensibilité des tests immunologiques étant supérieure à celle du test Hemoccult II®, le taux de faux négatifs attendu sera moins important pour le test Magstream® que pour le test Hemoccult II®. Dans l'attente d'un futur model de Markov qui devrait confirmer ces tendances, ces résultats sont un appui à la décision dans la détermination des conditions optimales d'utilisation du test Magstream®.

Concernant le test OC Sensor®, Van Rossum [37] a confirmé son intérêt, en comparaison au test Hemoccult II® ou à l'absence de dépistage. L'analyse réalisée rapportait que pour un seuil de 100 ng/mL, chaque personne invitée au dépistage permettait de gagner 0,003 années de vie pour une économie de 27 euros dans le système de soins.

Dans le rapport réalisé pour le ministère de la santé néerlandais [38], le seuil de positivité le plus efficient pour le test OC Sensor® était de 50 ng/mL (d'après un model de MISCAN). Le seuil de 75 ng/mL a toutefois été recommandé afin de limiter le nombre de coloscopies. Pour un taux de participation de 60 %, le programme de dépistage permettrait de détecter 1 428 cancers par an ; il coulerait 2 200 euros par année de vie gagnée.

D'autres études cout-efficacité sont disponibles, mais les tests analysés où les stratégies d'utilisation de ces tests ne permettent pas d'extrapoler au système français. À titre d'exemple, l'étude de Chen, et al., [39], utilisait un intervalle de dépistage d'un an. L'étude de Van Ballegooijen, et al., [40] ne travaillait pas sur un test immunologique en particulier. Les études de Shimbo, et al., [41] et de MSAC [42] s'intéressaient au test Hemeselect®.

Une étude médico-économique, lancée par l'INCa en 2011, vise à évaluer l'efficience du programme par rapport aux évolutions du dispositif et des technologies possibles, notamment sur les différentes modalités d'utilisation des tests immunologiques (seuil de positivité, nombre de prélèvements, organisation de la lecture).

- ❖ Les résultats disponibles permettent difficilement de se positionner sur le rapport coût-efficacité d'une stratégie utilisant un test immunologique par rapport au test au gaiac dans le cadre du programme français.
- ❖ Des évaluations complémentaires avec des coûts actualisés et les critères d'évaluation finaux, seraient utiles concernant toutes les modalités d'utilisation des tests immunologiques dans le cadre d'un programme de dépistage (nombre de prélèvements et seuil de positivité). Les résultats des études medico-économiques à venir, permettront d'affiner cette réflexion, notamment sur la modalité d'utilisation qui permettra d'atteindre les performances souhaitées avec un surcoût minimal.

## 4. KITS DE PRÉLÈVEMENTS

### 4.1. Études de stabilité

La stabilité de l'hémoglobine (Hb) au sein d'un kit de dépistage doit être assurée jusqu'à la lecture. Dans le cas contraire, les résultats de l'analyse pourraient, à tort, être négatifs. La stabilité de l'Hb au sein du test Hemoccult II® est présentée par le fabricant comme fiable pour une durée de 14 jours. Dans le cas des tests immunologiques en phase liquide, qui ciblent la partie globine de l'Hb, plus fragile que l'hème, la stabilité de l'Hb semble plus problématique [9].

L'organisation actuelle du dépistage français prévoit le retour du test, par voie postale, à un centre de lecture. Ce fonctionnement implique un délai variable entre le moment du prélèvement et celui de la lecture qui dépend du temps entre le prélèvement et le dépôt dans une boîte aux lettres, du temps d'acheminement du courrier, et du temps entre l'arrivée du prélèvement au centre de lecture et sa lecture proprement dite. L'utilisation de deux prélèvements plutôt que d'un seul allonge le délai avant lecture pour le premier prélèvement. Le délai avant lecture et les températures auxquelles peut être exposé le test peuvent altérer la stabilité de l'Hb dans le tampon.

- ◆ **Le tampon, à l'intérieur du kit de prélèvement, contient des composants qui visent à minimiser la protéolyse de la globine entre le moment du prélèvement et celui de l'analyse**

Chaque fabricant garantit, pour son test, la stabilité de l'Hb pour un certain délai en fonction de la température [tableau 17, page 52].

Pour les trois tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® une conservation des tubes entre 4°C et 10°C est recommandée après réalisation du prélèvement (cf. fiches produits annexes 1, 2 et 3). Les résultats de l'étude in vitro réalisée par le Guildford Medical Device Evaluation Center sur des selles reconstituées suite à la demande du National Health Service [tableau 17] ainsi que les résultats de l'étude de Vilkin<sup>8</sup> [43] et ceux de l'étude française INSERM<sup>9</sup> [figure 6] ont confirmé, pour des températures comprises entre 4°C et 10°C, la stabilité de l'Hb dans le tampon des tests Magstream® et OC Sensor®. La durée de cette stabilité est jugée suffisante (environ 10 jours) au regard des délais moyens observés entre le prélèvement et la lecture dans les sites pilotes français (environ 6 jours pour deux prélèvements). Pour le test FOB Gold®, les résultats disponibles n'amènent pas aux mêmes conclusions.

8 Les prélèvements sont réalisés par les individus (symptomatiques ou à haut risques), il s'agit donc de prélèvements de selles réelles, conservés à 4°C.

9 Étude INSERM sur la stabilité de l'Hb dans les kits de prélèvements des tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® (prélèvements réalisés sur des selles reconstituées).

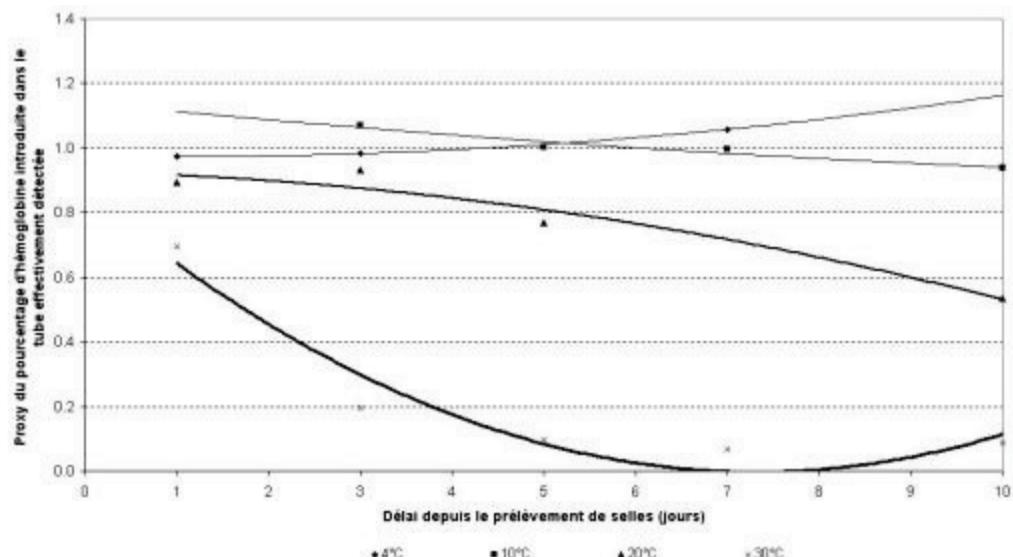
**Tableau 17 Résultats de l'étude in vitro GMEC**

Température de Stockage	Magstream®	OC-Sensor®	FOB Gold®
-18°C à -24°C Annonce fabricant Validation NHS	Pas de congélation	10-14 jours Validé	20 jours Validé
4°C à 8°C Annonce fabricant Validation NHS	15 jours Validé	7 jours Validé	7 jours Non Validé
23°C à 26°C Annonce fabricant Validation NHS	7 jours Non Validé	3 jours Validé	3 jours Non Validé
29°C à 34°C Annonce fabricant Validation NHS	4 jours Non Validé	NR Moins de 3 jours	NR Moins de 3 jours

Source : NHS [44]

**Figure 6 (a, b, c) Évolution du taux d'hémoglobine dans le tampon des tubes Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® en fonction du délai et de la température (4°C, 10°C, 20°C, 30°C)**

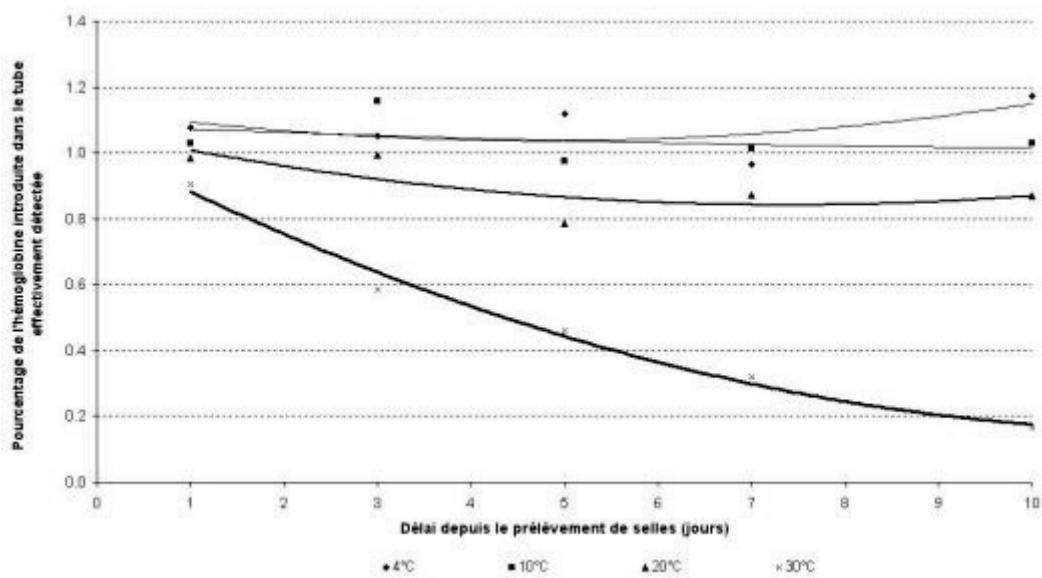
#### Test Magstream®



La [Hb] dans le tampon du test Magstream® est stable entre 4 et 10°C; à 20°C, la diminution de la [Hb] est supérieure à celle du test OC Sensor®; à 30°C la diminution est très rapide.

Source : Étude INSERM [45]

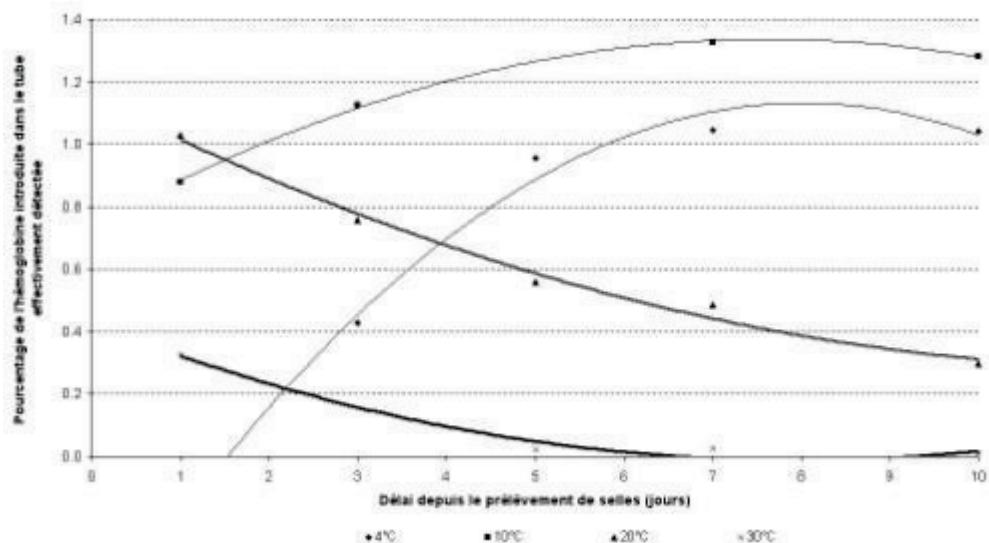
## Test OC Sensor®



Le test OC Sensor® présente le meilleur profil de stabilité. La [Hb] dans le tampon du test OC Sensor® est stable jusqu'à 20°C. À 30°C la [Hb] diminue progressivement.

Source : Étude INSERM [45]

## Test FOB Gold®

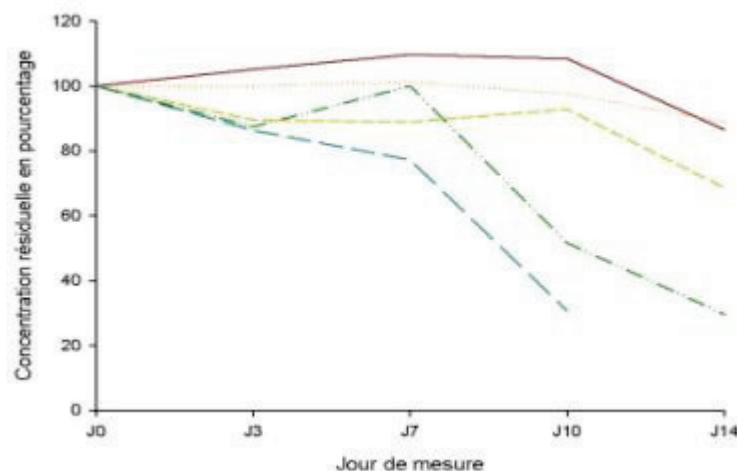


Le test FOB Gold® présente le moins bon profil de stabilité. Dès 20°C, la [Hb] diminue fortement. À 30°C, la quasi-totalité de l'HB disparaît dès les premiers jours.

Source : Étude INSERM [45]

**Figure 7 Analyse de la stabilité du taux d'Hémoglobine dans le tampon des tests OC Sensor® et FOB Gold en fonction du délai et de la température (15 °C, 20 °C, 25 °C, 28 °C, 30 °C)**

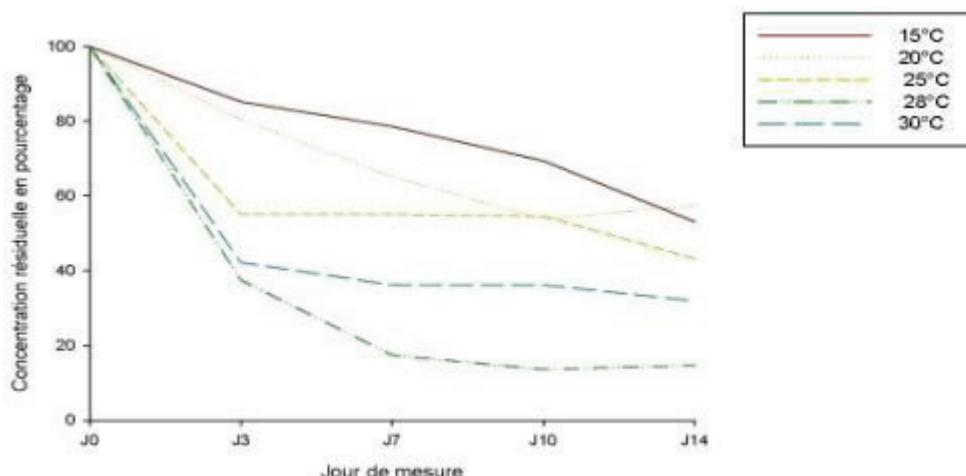
### Test OC Sensor®



La [Hb] dans le tampon du test OC Sensor® est stable jusqu'à 20°C. À 30°C la [Hb] diminue progressivement.

Source : Étude ADECA 21 (non publiée)

### Test FOB Gold®



À 20°C, la [Hb] dans le tampon du test FOB Gold® diminue progressivement dès les premiers jours. Pour des températures plus élevées, la diminution de la [Hb] est très rapide

Source : Étude ADECA 21 (non publiée)

La stabilité de l'Hb pour des températures élevées a également été étudiée. Vilkin [43] a observé une diminution du taux d'Hb dans le tampon du test OC Sensor® pour des températures de 20°C et de 28°C dès la fin de la première semaine. Les études françaises *in vitro* ADECA 21 [figure 7] et INSERM [figure 6] ont confirmé cette décroissance rapide pour les tests FOB Gold® et Magstream® à partir de 20°C. À 20°C, la décroissance du taux d'Hb pour le test OC Sensor® était par contre plus progressive. Pour des températures proches de 30°C, la décroissance du taux d'Hb dans le tampon était rapide quel que soit le test.

Les nouveaux tampons stabilisateurs en développement par les firmes Fujirebio et Beckman Coulter devraient modifier ces profils de stabilité.

◆ **La diminution de la concentration en Hb dans le tampon des tests immunologiques sous l'effet de températures et/ou de délais inadaptés peut avoir un impact sur les performances de détection des tests immunologiques**

Grazzini, et al., ont constaté, malgré l'existence d'un dispositif de conservation et de transport réfrigéré, une influence des températures élevées sur la concentration en Hb dans le tampon du test OC Sensor® et sur ses performances cliniques. Considérant 200 000 tests OC Sensor®, réalisés entre 2001 et 2008 dans le cadre du programme de dépistage régional de Florence, le résultat avait 17 % moins de chance d'être positif en été qu'en hiver (résultat statistiquement significatif) et une diminution de 13 % du nombre de lésions néoplasiques détectées a été observée pendant l'été [46].

L'influence des températures élevées sur la performance de détection des tests immunologiques a également été constatée en Australie, pour le test Magstream® en 2009, avec des chutes des taux de positivité pendant la période estivale.

La diminution des performances cliniques des tests immunologiques pourraient ne pas être uniquement le fait de températures élevées. L'équipe de Van Rossum [47] observait en effet une diminution significative du nombre de néoplasies détectées en hiver (26 %), en comparaison avec l'automne (36 %) (étude réalisée sur 10 000 tests).

En population française, les résultats préliminaires de l'étude HEMO, pour laquelle aucune conservation réfrigérée des tests n'a été préconisée, annoncent une diminution significative du taux de positivité des tests immunologiques pendant les mois d'août et de septembre. L'amplitude de variation était plus importante pour le test Magstream® (variation du taux de positivité de 1,64 % à 4,18 %) que pour le test OC Sensor® (de 1,74 % à 3,40 %). Une analyse plus fine de ces résultats, prenant en compte les caractéristiques démographiques des individus et l'effet campagne (primo accédants *versus* non primo participants), permettra de préciser cette tendance. L'impact des températures sur les taux de détection des lésions d'intérêt sera par ailleurs documenté.

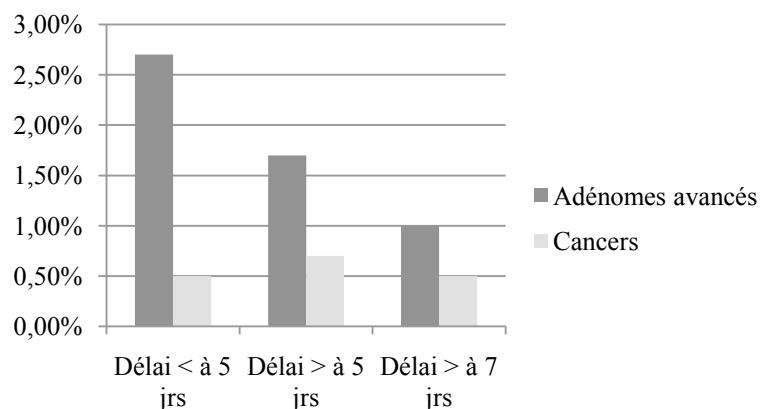
L'influence du délai entre le prélèvement et la lecture sur les performances cliniques des tests immunologiques a été étudiée pour le test OC Sensor® [48]. Pour un seuil de 50 ng/mL, les tests OC Sensor® qui arrivaient au laboratoire dans les quatre jours suivant le prélèvement (considérés comme « sans délais » dans l'étude, N=3062 tests) avaient un taux de positivité significativement plus élevé (8,7 %) que ceux qui arrivaient après cinq jours ou plus (5,8 %, pour N=705 tests) ainsi que ceux qui arrivaient après 7 jours et plus (4,1 % pour N=195 tests). Pour un seuil de 100 ng/mL, l'observation de cette relation n'était plus significative.

◆ **La perte de sensibilité associée à des températures et/ou délais inadaptés concerne prioritairement les lésions peu avancées en raison de leur saignement plus faible [46]**

Pour chaque jour de délai supplémentaire entre le prélèvement et la lecture du test OC Sensor®, la détection des adénomes avancés diminue de manière significative, pour des seuils de 50 ng/mL et 100 ng/mL.

Pour un seuil de 50 ng/mL, le délai (> à 5 jours vs < à 5 jours) a un impact significatif sur la détection des adénomes avancés et non des cancers. Pour un seuil de 100 ng/mL, l'impact observé n'est pas significatif quelles que soient les lésions considérées [48] [figure 8, page 56].

**Figure 8 Évolution des taux de détection des cancers et des adénomes avancés en fonction du délai entre la réalisation du prélèvement OC Sensor® et la lecture (seuil de 50 ng/mL)**



Source des données : Van Rossum, et al., 2009 [48]

◆ **Les résultats disponibles à ce jour posent la question de modifications organisationnelles du programme de dépistage afin de garantir la stabilité de l'hémoglobine dans le tampon des tests immunologiques**

Une conservation réfrigérée des tubes entre le prélèvement et la lecture, notamment dans les zones où ils sont exposés à des températures élevées, pourrait être envisagée. À l'image du fonctionnement en Toscane, les participants pourraient être invités à stocker le ou les tubes dans le réfrigérateur de leur domicile, puis à les apporter à des points de collecte réfrigérés (laboratoires, pharmacies, centres de santé, etc.).

Pour exemple, dans la région de Florence, 7 stations de collecte réfrigérées, sous la responsabilité d'un opérateur de collecte, sont situées dans les centres de santé primaire et permettent de collecter environ 50 000 tests par an pour une population cible de 100 000 personnes. Le transport des tests de dépistage de ces stations de collecte aux centres de lecture est réalisé 2 à 3 fois par semaine. Le coût de cette organisation s'élève à environ 5 000 euros par an (transport (véhicule et essence), personnel, glacière)<sup>10</sup>.

Les taux de détection pendant l'été, détaillés précédemment, posent toutefois la question de l'adhésion de la population au stockage réfrigéré des tubes à domicile. Les résultats préliminaires de l'enquête de satisfaction de l'étude HEMO<sup>11</sup> rapportent que, pour 50 % des répondants, la conservation réfrigérée des tests poserait problème. La population répondante étant particulièrement motivée (a accepté de réaliser 10 prélèvements), il est probable que ce taux soit moindre en population générale.

D'autres hypothèses d'organisation du programme de dépistage pourraient être à prévoir afin de maîtriser au mieux l'influence saisonnière avec notamment la conservation et l'interruption du programme ou la modulation du seuil de positivité pendant les périodes problématiques ou encore

10 Données transmises par le Dr G Grazzini - Institut de recherche et de prévention contre le cancer de Florence (ISPO)

11 Enquête de satisfaction (2010) concernant les tests de dépistage du cancer colorectal réalisés pour l'étude HEMO (Cher et Allier) : Hemoccult II®, Magstream® et OC Sensor®

la modification de l'intervalle d'invitation afin que pour un individu donné, la saison de réalisation du test de dépistage change à chaque campagne [46, 47].

En outre, le prélèvement unique permettrait de minimiser l'impact du délai et des températures inadaptées sur les performances de détection des tests.

L'ensemble de ces hypothèses ne seront à envisager que dans le cas d'un impact des températures et du délai sur la performance des tests immunologiques en France. Les résultats de l'étude HEMO sont attendus à ce sujet. Si la performance clinique des tests immunologiques n'était pas affectée lors de leur utilisation en population selon le dispositif actuel, il serait envisageable de conserver l'organisation du programme et ce malgré les profils de stabilité in vitro.

Notons, par ailleurs, que le test Hemoccult II®, actuellement utilisé dans le cadre du programme de dépistage organisé, ne garantit pas une stabilité des taux de positivité tout au long de l'année avec notamment des augmentations en automne et en hiver en raison d'une plus forte humidité [49].

## 4.2. Considérations pratiques

Dans le cadre d'un programme national de dépistage, le test immunologique, en plus d'être performant et de limiter la dégradation de l'Hb dans le tampon, doit :

- avoir une ergonomie qui optimise son acceptabilité par la population et qui assure la réalisation d'un prélèvement de qualité (quantité nécessaire et suffisante de selles) afin de minimiser le taux de tests non analysables ;
- prévoir une zone d'identification qui permette à l'individu de coller son étiquette code-barres de façon adéquate pour une lecture automatisée ;
- présenter un format adapté à l'envoi postal ;
- être conçu de manière à éviter tout risque de contamination du milieu extérieur.

À la demande du National Health Service, l'ensemble de ces caractéristiques a été analysé par des professionnels du Guildford Medical device Evaluation Center pour les tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold®. De même, les observations des sites pilotes français réalisées au cours des expérimentations ont été centralisées par l'INCa [tableau 18, page 58].

**Tableau 18 Considérations pratiques sur les tests immunologiques FOB Gold®, OC Sensor® et Magstream®<sup>12</sup>**

Critères	FOB Gold®	OC Sensor®	Magstream®
Matériaux	Kits en matière plastique qui assurent un cloisonnement hermétique du prélèvement		
Ouverture du tube	Bouchon à dévisser <i>Risque de confusion sur le bouchon à dévisser (2 par tubes)</i>	Bouchon à dévisser	Pas d'ouverture, bâtonnet prêt à l'emploi
Prise du bâtonnet	Prise large et arrondie	Prise large et plate	Prise fine et arrondie, zone incurvée pour la prise du bâtonnet
Prélèvement des selles	Présence de canules aux extrémités des bâtonnets <i>Prélèvement facilité</i>  Bâtonnet court <i>Peut créer un inconfort pour l'utilisateur</i>		Extrémité en pointe <i>Prélèvement plus difficile</i>  Bâtonnet long
Insertion du bâtonnet dans le tube	Insérer et visser	Insérer et visser <i>Présence d'un opercule en aluminium de l'autre côté du tube qui peut prêter à confusion mais insertion impossible du bâtonnet</i>	Insérer et percer <i>Possible percage du mauvais côté mais généralement sur un seul des deux tests</i> <i>Difficulté de fermeture du tube ce qui pose un problème pour la lecture dans l'automate (requiert du temps technicien)</i>
Quantité de selles collectées	Facilitée grâce à la présence d'un calibrateur au sein du tube		
	Présence de canules + coloration du tampon <i>Calibrage du prélèvement facilité</i>		
	Limite : les tubes qui ne comportent pas de selles sont dosés et rendus faussement négatifs		
Identification des tubes par étiquette	Surface non plane mais large <i>Facilité intermédiaire</i>	Surface plane des tubes <i>Facile à coller à plat</i> <i>Identification visuelle</i> Le code-barres doit être centré (sous peine d'être caché par le portoir) <i>Souvent mal positionné par l'utilisateur</i> <i>Par exemple, sur l'ensemble des tubes chargés dans l'automate, jusqu'à 70 % de tests non identifiés</i> La largeur du code-barres facilite l'identification laser par l'automate	Surface non plane et fine des tubes + problème de colle <i>Difficile</i> <i>Étiquette souvent mal collée Dans l'automate, 30 % des codes-barres des tubes sont non identifiables</i>
	Temps de manutention liée au recollage des codes-barres mal positionnés (Magstream® et OC Sensor®) ainsi qu'à l'identification manuelle des tubes si l'automate n'y parvient pas		

12 Les illustrations chiffrées intégrées dans le tableau proviennent de laboratoires issus des sites pilotes français.

Risque de fuite	Lié à la confusion possible sur le bouchon blanc qui ferme le réservoir de tampon		Possible si l'individu perce le tube du mauvais côté
Risque de contamination de la surface extérieure du tube	Large ouverture <i>Risque plus faible</i>	Ouverture étroite au site d'insertion du bâtonnet de prélèvement <i>Oui</i>	
Remarques	Format adapté à un envoi postal Conditionnement secondaire en prototype	Format adapté à un envoi postal Présence d'un filtre <i>Garantit une pureté de l'échantillon lors de l'analyse</i> Conditionnement (pochette, séparations, papier absorbant)	Format adapté à un envoi postal

Source : INCa

Le NHS a souhaité compléter cette analyse technique par une enquête auprès de 48 individus pour évaluer leurs préférences [tableau 19].

**Tableau 19 Résultats de l'enquête d'évaluation des tests immunologiques par la population (n =48 individus)**

	FOB Gold®	OC Sensor®	Magstream®
Collecte du prélèvement sur le bâtonnet	2 <sup>ème</sup>	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>
Insertion du bâtonnet dans le tube	1 <sup>er</sup>	2 <sup>ème</sup>	2 <sup>ème</sup>
Fermeture du tube	1 <sup>er</sup>	1 <sup>er</sup>	3 <sup>ème</sup>
Avis global	1 <sup>er</sup>	1 <sup>er</sup>	3 <sup>ème</sup>

Source :NHS[44]

En résumé, les kits de prélèvements OC Sensor® et FOB Gold® semblent faciliter la réalisation d'un prélèvement de qualité.

L'identification des tubes serait facilitée pour les tubes OC Sensor® et FOB Gold® comparativement au test Magstream®. Toutefois, lors de la lecture, les problèmes d'identification des codes-barres seraient plus fréquents pour les tests OC Sensor® que pour les tests Magstream®.

Selon le test immunologique considéré, les expérimentations françaises rapportent une variabilité des taux de tests non analysables de 2,7 % à 8 %.

Concernant l'ergonomie et le packaging, le test OC Sensor® semble être, à ce jour, le test le plus abouti. En effet, le fabricant propose d'ores-et-déjà un conditionnement secondaire adapté aux réglementations en vigueur à savoir un emballage secondaire hermétique qui permette de séparer les deux tubes et qui contienne un matériau absorbant.

## 5. ANALYSE DES TESTS ET AUTOMATES

La sélection d'un test immunologique donné est liée à l'instrument de mesure auquel il est associé. L'appréciation des automates de lecture est réalisée sur la base de leur performance analytique et de considérations pratiques d'utilisation.

### 5.1. Performance analytique

Un automate de lecture doit pouvoir assurer :

- la justesse des résultats qu'il fournit, c'est-à-dire une correspondance entre la valeur mesurée et la valeur réelle d'un échantillon donné ;
- la répétabilité des résultats à l'intérieur d'une même série sur une courte période de temps (ou reproductibilité intra-séries) ;
- la reproductibilité des résultats dans le temps (ou reproductibilité inter-séries) ;
- la linéarité des résultats pour un intervalle de concentrations (en ng/mL de tampon) dans le cas d'une mesure quantitative.

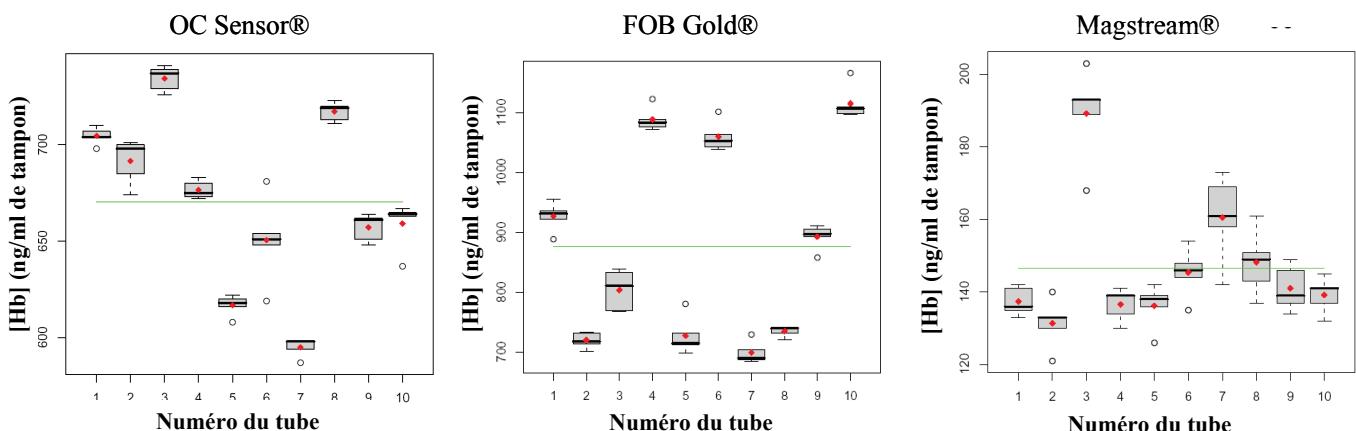
Les performances analytiques des automates annoncées par les fabricants ont été confrontées aux résultats de l'étude ad hoc *in vitro* réalisée par le GMEC [44] sur des selles enrichies en hémoglobine. Dans cette évaluation, il apparaissait que les performances analytiques annoncées pour l'automate Magstream HT n'étaient pas confirmées pour des faibles concentrations en hémoglobine. De même, en toute cohérence avec l'approche qualitative du test Magstream®, la linéarité n'a pas été validée.

Les performances de l'automate Diana ont été validées. La linéarité a été confirmée pour un intervalle de concentration de 50 à 500 ng d'Hb par mL de tampon.

Les performances de l'automate SentiFOB n'ont pas été confirmées. La linéarité a été validée pour un intervalle de concentration de 50 à 500 ng d'Hb par mL de tampon. Une analyse sur selles réelles avait été réalisée en 2006 par l'équipe de Rozen, mais il s'agissait de l'automate OC Micro (ancienne version de l'automate du test OC Sensor®).

Plus récemment, l'équipe de Launoy s'est intéressée à la variabilité des résultats obtenus avec les automates Magstream HT, Diana et SentiFOB, pour différents échantillons réalisés sur une même selle. L'objectif était de déterminer la part relative d'erreur liée à la lecture et de la comparer à celle liée au prélèvement. Les résultats [figure 9, page 62], encore non publiés à ce jour, rapportaient que pour les tests OC Sensor® et FOB Gold®, la variabilité des mesures liée à la lecture était moins importante que celle liée au prélèvement. Cette constatation était moins claire pour le test Magstream®. Pour le test OC Sensor®, la reproductibilité de la lecture était plus faible pour des concentrations élevées (potentiellement liée aux dilutions). Le coefficient de variation total était de 0,14 pour le test Magstream®, 0,18 pour le test OC Sensor® et 0,21 pour le test FOB Gold®.

**Figure 9 Variabilité des mesures liée à la lecture et au prélèvement pour une concentration en Hb dans les selles de 50 µg/g de selles**



La hauteur de chaque « boîte » représente la variabilité des mesures liée à la lecture par l'automate pour un échantillon donné.

Pour un test immunologique donné, la dispersion des différentes « boîtes » représente la variabilité des mesures liée au prélèvement.

Source des données : Étude INSERM

## 5.2. Considérations pratiques

Dans le cadre d'une utilisation à grande échelle, et dans un souci de productivité et de limitation des coûts, les fabricants doivent garantir pour leur automate :

- une cadence de lecture adaptée permettant de faire face au volume de tests réalisés dans le cadre d'un programme national. Le programme français cible 8 000 000 d'individus par an. Considérant un taux de participation de 50 %, 4 000 000 de tubes seraient lus par an dans le cas d'un prélèvement unique et 8 000 000 dans le cas de deux prélèvements ;
- une conservation suffisamment longue des réactifs après ouverture afin de limiter les pertes en cas de cadence faible ;
- une capacité de chargement des tubes importante afin de limiter la fréquence des chargements par l'opérateur. La possibilité d'un chargement continu pour éviter un arrêt puis un redémarrage de l'automate serait un atout ;
- la possibilité de moduler le seuil de positivité ;
- l'expression des résultats sous forme de concentration d'hémoglobine par mL de tampon ;
- la transmission informatique des données ;
- une lecture optique des codes-barres (le taux de codes-barres non identifiés doit être minimisé) ;
- une version française du logiciel ;
- une structure accessible pour régler rapidement des dysfonctionnements mineurs ;
- une livraison des réactifs dans des délais raisonnables ainsi qu'une intervention du service après-vente rapide ;
- une minimisation des actes de maintenance ;
- des échelles de coût en accord avec les ressources disponibles.

À partir des documentations éditées par les fabricants et des retours des expérimentations françaises, le tableau ci-dessous reprend pour les automates Magstream HT et Diana les différents critères. L'automate SentiFOB permet une lecture quantitative des résultats, une identification automatisée des tubes ainsi qu'une transmission informatisée des résultats, mais il présente une cadence de 36 tubes à l'heure, jugée insuffisante par rapport au volume de tests généré par un programme de dépistage organisé. Le laboratoire Beckman Coulter propose désormais pour la lecture des tests FOB Gold, des automates de lecture de laboratoire de la gamme AU (4000 tubes lus par heure pour l'automate ayant la cadence la plus importante). Ces automates n'ayant pas encore fait l'objet d'expérimentations en France, les informations relatives à l'automate du test FOB Gold® ne figurent pas dans le tableau 20.

**Tableau 20 Considérations pratiques concernant les automates Magstream HT et Diana.**

		Magstream HT	Diana
<b>Cadence théorique</b>		960 tubes/heure	280 tubes/heure
<b>Nombre maximum de tubes pouvant être lus en continu</b>		960 tubes Correspond au nombre maximum de plaques disponibles dans l'automate. L'automate peut stocker 4 flacons de réactifs maximum ce qui permettrait, en théorie, d'analyser 1 280 tubes	520 tubes Correspond à la capacité maximale de flacons de réactifs (2) que peut stocker l'automate.
<b>Capacité de charge à bord</b>		400 tubes	150 tubes
<b>Réactifs</b>		Le réactif est un lyophilisat. Une fois reconstitué, il peut être stocké pour une durée de 5 jours  Si la charge de lecture est inférieure à 320 tests en 5 jours, il y a une perte de réactifs	Le réactif est livré sous forme de solution, il peut être stocké 1 an à 4°C
<b>Modulation du seuil de positivité</b>		Oui	Oui
<b>Résultats en [Hb]/mL de tampon</b>		Non (résultats exprimés en unité machine MSR)	Oui
<b>Transmission informatique des données</b>		Oui	Oui
<b>Lecture optique des codes barres</b>		Oui. Le laser est fixe, l'analyseur pratique une rotation du tube dans le portoir devant le lecteur ce qui facilite la lecture	Oui. Le laser est fixe, pas de rotation du tube; la lecture du code-barres n'est pas facilitée (problème d'angle de lecture)
<b>Logiciel intuitif</b>		Oui	Oui
<b>Langue française</b>		Non	Non
<b>Structure de l'automate</b>		Fermée. L'automate est protégé par une coque vissée.	Ouverte. L'accès est direct.
<b>Exigences en termes de maintenance</b>	<b>Calibration</b>	Pas de calibration Passage des contrôles + et - à chaque kit de réactifs c'est à dire tous les 4 flacons	Calibration tous les 15 jours minimum
	<b>Contrôle</b>	Quotidien	Quotidien
<b>Coût de l'automate</b>		Il s'agirait plutôt d'une mise à disposition	

Source : INCa

La lecture automatisée des tests immunologiques garantit à la fois une meilleure fiabilité et une meilleure reproductibilité des procédures de révélation des tests de recherche de sang occulte dans les selles au laboratoire comparativement à la lecture visuelle des tests au gaïac. En outre, elle facilite l'identification des échantillons et permet une transmission informatique et un archivage des résultats.

Toutefois, le bon déroulement de la lecture des tubes nécessite une surveillance par un opérateur afin de vérifier le bon fonctionnement des automates (arrêts inopinés de la machine, identification des tubes, manque de réactif, etc.).

L'automatisation de la lecture n'est donc pas nécessairement associée à une diminution significative du nombre d'opérateurs et de la charge de travail. Les structures de gestion et les centres de lecture des sites expérimentaux français en 2009 ont émis des avis divergents sur le temps de technicien nécessaire pour la lecture des tests immunologiques (extraction et préparation des échantillons, vérification des informations d'identification, calibration, préparation et chargement de l'automate, vérification des contrôles positifs et négatifs, repassage des tubes à contrôler et extraction des résultats), ainsi que le temps de mobilisation des biologistes (vérification de la conformité des résultats, vérification de l'identité du patient avec la fiche identification et validation des résultats).

Les estimations sur le temps nécessaire à la réalisation des tâches par les techniciens et les biologistes diffèrent selon les sites expérimentaux ; pour certains, le temps de technicien et de biologiste nécessaire pour la préparation et la lecture des tests immunologiques n'est pas moindre que celui pour la lecture des tests au gaïac. D'autres estiment que certaines étapes ne nécessitent pas le même besoin en temps de technicien, notamment au moment de la lecture par les automates, qui ne mobilisera pas le même effectif que pour la lecture des tests au gaïac.

Il est à préciser que les caractéristiques actuelles des automates de lecture décrites dans ce rapport ne sont pas définitives.

### 5.3. Assurance qualité de l'analyse des tests

Dans le cadre du processus d'analyse des tests de recherche de sang dans les selles immunologiques, les centres de lecture devront s'engager dans une démarche d'assurance qualité afin de garantir le bon fonctionnement de la lecture de ces tests. La lecture automatisée des tests immunologiques nécessitera une formation particulière des personnes réalisant cette lecture. Des indicateurs devront être définis pour qualifier les situations de non-conformité rencontrées dans le processus de lecture (ex : taux d'échantillons dont le code-barres d'identification n'est pas lu par le laser optique au sein de l'automate, taux de tests non analysables (date de réalisation, excès de selles, absence de tampon, problème d'identification...)). Le suivi de ces indicateurs pourra donner lieu, le cas échéant, à des actions ciblées.

Les points sur lesquels une attention particulière devra être apportée afin de garantir une assurance qualité du processus de lecture des tests, de l'arrivée des tests en laboratoires jusqu'à la validation et l'envoi des résultats, sont les suivants :

#### ◆ Phase préanalytique

- Vérification de l'intégrité du prélèvement.
- Vérification de l'identification des tubes (étiquette code-barres ou identification manuscrite) : possible édition du code-barres et ré-étiquetage du tube.
- Vérification de la qualité du prélèvement.

- Vérification de la réalisation du prélèvement : coloration ou tube témoin.
- Vérification de la quantité de selles.
- Vérification de la fermeture du tube.
- Vérification du délai entre la date de prélèvement et la date d'arrivée au centre de lecture.
- Vérification du délai entre la date d'arrivée au centre de lecture et la date de la lecture.

Si situation de non-conformité, il peut y avoir une non-conformité sur le prélèvement sans pour autant que le prélèvement soit non analysable. Dans le cas d'un test non analysable, identification de manière précise de la cause de non lecture du test.

### ◆ Phase analytique

Avant toute utilisation des automates dans le cadre du programme de dépistage, les performances analytiques de l'automate (justesse, répétabilité, reproductibilité, linéarité) devront être évaluées. De plus, une gestion des déchets liquides et un dispositif de conservation réfrigérée des réactifs devront être mis en place.

#### Calibration et préparation de l'automate avant lecture :

- Identification et assemblage du matériel nécessaire à l'analyse des tubes : rack, portoirs, microplaques, réservoir pour déchets, réservoir pour solution de lavage, etc.
- Vérification de la quantité de réactif nécessaire.
- Passage des témoins positifs/négatifs.
- Installation des racks dans la zone de chargement.
- Positionnement des tubes dans les racks et vérification du bon positionnement.
- Lancement de l'analyse des tubes. Si un échantillon présente une concentration trop importante (au-delà de la courbe de calibration) en hémoglobine, une dilution automatisée est possible.
- Visualisation et contrôle de la lecture en cours.
- Après l'analyse des tubes, récupération des racks.
- Insertion des déchets dans les poubelles prévues à cet effet.
- Maintenance de l'automate (périodicité à définir).

### ◆ Phase postanalytique

- Vérification des résultats de contrôle.
- Validation technique des résultats et possible repassage des tubes selon des critères à définir (ex : limite du seuil de positivité, etc.).
- Transfert informatique de l'automate vers la base de données ou extraction des résultats.
- Validation biologique des résultats.
- Transmission informatique des résultats vers les structures de gestion.
- Edition et envoi des résultats aux patients et aux médecins.

Un nouveau guide d'organisation et de procédures pour les centres de lecture des tests de recherche de sang dans les selles devra être publié afin de définir des procédures d'assurance qualité spécifiques à l'analyse des tests immunologiques de recherche de sang dans les selles.

## 6. ACCEPTABILITÉ DES TESTS IMMUNOLOGIQUES PAR LA POPULATION

L'obtention d'un taux de participation important de la population est essentielle pour que le programme de dépistage soit efficace. En effet, avec le test Hemoccult II®, une diminution significative de la mortalité de 15 % à 20 % n'est obtenue que si au moins la moitié de la population concernée participe au dépistage [4].

L'étude « Les Français face au dépistage des cancers », réalisée en 2009 [50], rapportait que, malgré la notoriété que connaissait le programme de dépistage du cancer colorectal (90 % des personnes interrogées disaient connaître l'existence de ce dépistage), le pourcentage d'individus de 50 à 74 ans ayant réalisé au moins un dépistage pour le cancer colorectal était plus faible (47 %) que celui correspondant aux cancers du sein (91 %) et du col (76 %). Ces résultats déclaratifs sont confirmés par les taux de participation calculés sur la période 2009/2010 fournis par l'InVS, le 1<sup>er</sup> mars 2010<sup>13</sup>. Sur 95 départements, le taux de participation moyen au dépistage du cancer colorectal était de 34 %. Il varie de 23,5 % pour La Réunion à 52,4 % pour la Bourgogne. Seuls huit départements (Ardennes, Côte-d'Or, Haut-Rhin, Indre-et-Loire, Isère, Loire-Atlantique, Lot-et-Garonne, Saône-et-Loire) atteignent ou dépassent le seuil minimal acceptable de 45 % de participation [9] pour les années 2009/2010.

Le taux de participation au programme est fortement dépendant du contexte local. En France, le médecin généraliste est au cœur du dispositif puisqu'on sait que 85 % des tests remis par les médecins généralistes sont réalisés par la population [51].

L'utilisation du test immunologique pourrait améliorer le taux de participation au dépistage. Son efficacité est susceptible d'augmenter la confiance des médecins et des individus vis-à-vis du test et d'induire une meilleure conviction [15]. De part sa technique de prélèvement, qui limite le contact avec la selle (mode de prélèvement différent, prélèvements moins nombreux, support plastique et non cartonné), il améliore potentiellement l'acceptabilité du test [15]. En 2008, Van Rossum [24] a constaté une augmentation de 13 % de la participation au dépistage pour les individus ayant réalisé le test OC Sensor® en comparaison de ceux ayant réalisé le test Hemoccult II®. Ce résultat a été confirmé en 2009 par Hol [25] avec 62 % de participation pour le test OC Sensor® *versus* 50 % pour le test Hemoccult II®. Il est probable que ces différences de participation soient liées non seulement à la nature du test immunologique, mais aussi à la réduction du nombre de prélèvements à réaliser. En effet, dans ces deux études le prélèvement unique était préconisé pour le test immunologique *versus* six prélèvements pour le test au gaïac. Les résultats de Federici sur le test OC-Hemodia® vont également dans le sens d'un effet probable du nombre de prélèvements sur la participation avec une augmentation de la participation de 20 % pour le test OC-Hemodia® (1p), en comparaison au test au gaïac (6p) [52].

Le poids de ces résultats est à nuancer. En effet, ces études ont été réalisées dans un contexte de dépistage différent du programme français qui fait fortement intervenir le médecin traitant et utilise des moyens de communication spécifiques.

Le département du Calvados, qui utilise le test Magstream® dans le cadre du programme de dépistage, rapporte que seulement 3 % des individus ciblés ont préféré avoir recours au test de référence Hemoccult II®. Cependant, l'utilisation du test immunologique dans ce département, où la participation a toujours été basse, ne semble pas impacter fortement le taux de participation, qui a été évalué à 31,7 % sur la période 2009-2010.

13 Données de l'InVS calculées sur la période 2009/2010 sur 95 départements ayant invité au moins une fois leur population cible fin 2010.

Dans le cadre de l'enquête de satisfaction de l'étude HEMO, les résultats préliminaires de l'enquête de satisfaction rapportent que chez les personnes réalisant un test de recherche de sang dans les selles pour la première fois, les tests immunologiques (pas de distinction entre les marques) étaient préférés au test au gaiac. Par contre, pour les non primo-participants, le test au gaiac apparaissait en première position, mais très proche des tests immunologiques.

Il semblerait donc que l'impact des tests immunologiques sur la participation au dépistage soit à nuancer. La participation devrait être au moins aussi importante qu'avec le test au gaiac.

## 7. ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES EN EUROPE

Dans le cadre de la rencontre européenne de novembre 2009 à Londres, les experts de l'Alliance internationale du cancer digestif (IDCA) avaient présenté les résultats préliminaires de leur enquête sur les nouvelles techniques de dépistage du cancer colorectal en Europe. Sur la base de leurs résultats, les pays répondants qui étaient concernés par les tests immunologiques (au nombre de dix) ont été contactés par l'INCa. Les conditions d'utilisation des tests immunologiques sont présentées dans le tableau 21 [pages 70 et 71]. La Hongrie, l'Irlande et Chypre n'ont pas répondu.

Le test le plus largement utilisé en Europe est le test OC Sensor®. Le seuil de positivité utilisé varie selon les pays entre 50 ng/mL et 100 ng/mL ; dans tous ces pays, un prélèvement unique est réalisé. Le test Magstream® est utilisé en Slovénie au seuil fabriquant de 20 ng/mL avec deux prélèvements réalisés.

L'Espagne, en complément de cette enquête, utilise le test immunologique FOB Gold®, avec deux prélèvements [53].

Tableau 21 Conditions d'utilisation des tests immunologiques en Europe. Résultats de l'enquête qualitative menée par l'INCa

	LE TEST				LE PROGRAMME				LA LECTURE	
	Nom du test	Seuil de positivité	Nombre de prélèvements	Définition d'un test positif	Type	État d'implémentation	Organisation	Rôle des professionnels de santé	Nombre de laboratoires	Nombre d'automate
Belgique	OC Sensor®	75 ng/mL	1 prélèvement sur 1 selle	1 résultat positif	Dépistage organisé (50-74 ans)	3 régions pilotes (n=20 000)	Invitation par courrier ou par MG	Invitation Information	1	NR
Écosse	G-FOBT puis Hema screen® Réflexion sur le test OC Sensor®	Pour l'Hema screen® (test qualitatif) : 50 ng/mL	2 prélèvements sur 3 selles consécutives pour le gaïac 2 prélèvements sur 2 selles consécutives pour l'Hemascreen®	Si 5 ou 6 plages sont positives : réalisation d'une coloscopie Si 1 à 4 plages sont positives pour le test Hemascreen®	Dépistage organisé (50-74 ans)	Programme à l'échelon national	Invitation par courrier Distribution par courrier	MG non impliqué	1	NR
Slovénie	Magstream®	20 ng/mL	2 prélèvements sur 2 selles consécutives	Au moins 1 résultat positif	Dépistage organisé (50-69 ans)	Programme (SVIT) à l'échelon national Durée d'une campagne = 2 ans (n = 580 000/campagne)	Invitation par courrier Distribution par courrier	MG impliqué en cas de test positif	1	2
Autriche	OC Sensor®	50 ng/mL	1 prélèvement sur 1 selle	1 résultat positif	Dépistage organisé (40-80 ans)	Étude pilote (B-PREDICT) dans la province de Burgenland (n = 280 000) Durée d'une campagne=1 an	Distribution des tests par des employés municipaux	Rôle important du MG • S'assure de l'envoi du test au laboratoire par le patient • Prend en charge les patients positifs	1	

Italie (Toscane)	OC Sensor® D'autres régions utilisent le FOB Gold®	100 ng/mL D'autres régions utilisent un seuil de 80 ng/mL pour le test OC Sensor®	1 prélèvement sur une selle	1 résultat positif	Dépistage organisé (50-70 ans) D'autres régions ciblent (50-74 ans)	Programme régional Durée d'une campagne = 2 ans 87 programmes activés en Italie	Invitation Courrier Distribution dans les centres de premiers soins et bientôt dans les pharmacies Dépôt dans des points de collecte puis acheminement au laboratoire	MG peu impliqué	1	2
Slovaquie	Test FOBT Surescreen® Réflexion sur le test OC Sensor®	6 µg/g de selles	2 prélèvements sur 2 selles consécutives	Au moins 1 résultat positif	Dépistage organisé (20 000 envois et 11 000 retours)	Étude pré-pilote	Lettre d'invitation envoyée par le centre de dépistage	MG non impliqué	1	0
Pays-Bas	OC Sensor®	50 ng/mL	1 prélèvement sur une selle	1 résultat positif	Dépistage organisé (50-74 ans)	Programme régional. Décision sur la généralisation nationale prévue en 2011	Invitation par courrier par les centres régionaux (une lettre de pré-invitation ainsi que l'invitation) 2 rappels sont prévus.	MG prend en charge les patients positifs	2	NR
Espagne (Catalogne)	OC Sensor®	100 ng/mL	1 prélèvement	1 résultat positif Taux de positivité = 6,2 % (districts de Barcelone pour un an d'utilisation (n = 38 351))	Dépistage organisé (50-69 ans)	Programme de dépistage régional (Catalogne, n = 282 447) en extension. En transition vers l'utilisation du test immunologique Durée d'une campagne=2 ans	Lettre d'invitation et retrait des tests auprès d'une pharmacie (exemple de Barcelone) ou d'un centre de santé primaire	Pharmacien impliqués dans la distribution des kits Médecins impliqués dans le suivi des positifs Pharmacien et médecins impliqués dans promotion du dépistage et information	2	2
Espagne (Murcie)	FOB Gold®	100 ng/mL	2 prélèvements sur 2 selles	Au moins un résultat positif Taux de positif sur les deux premières années : 9,48 %	Dépistage organisé (50-69 ans)	Programme régional qui atteindra l'ensemble de la population cible en 2012 Durée d'une campagne=2 ans	Invitation Courrier Distribution dans les centres de premiers soins et bientôt dans les pharmacies Dépôt dans les centres de santé primaire puis acheminement au laboratoire	Professionnels de santé publique et cliniciens	3	1

Source des données : Enquête qualitative 2010 INCa.

## 8. MIGRATION VERS L'UTILISATION DES TESTS IMMUNOLOGIQUES EN FRANCE : LES PRÉREQUIS

### 8.1. Transport postal des tests immunologiques

Le passage aux tests immunologiques dans le cadre du programme national implique le transport d'échantillons en phase liquide, ce qui diffère des tests au gaïac actuellement acheminés par le groupe La Poste. Les modalités réglementaires, techniques et financières de transport de ce type de tests, à savoir les conditions sanitaires de transport, les conditions de « packaging » et l'identification des conditions tarifaires optimales relatives au flux aller et au flux retour sont donc à définir.

Concernant les conditions sanitaires de transport, l'INCa a sollicité le Haut Conseil en santé publique (HCSP) pour préciser la classification des tests immunologiques. Dans son avis du 11 décembre 2009, le HCSP souligne que les recommandations de l'avis du 5 juillet 2007 sur la classification des tests au gaïac sont applicables aux tests immunologiques. Les tests immunologiques appartiennent donc à la catégorie B<sup>14</sup>. Concernant les règles de transport de ce type de prélèvements biologiques, le HCSP fait référence à la norme UN3373 (ou réglementation P650). Cette réglementation prévoit notamment un triple emballage avec un récipient primaire étanche, un emballage secondaire étanche contenant un matériel absorbant ainsi qu'un emballage extérieur résistant<sup>15</sup>, identifié par la mention « Matière biologique, Catégorie B ».

Des précisions ont été demandées sur les conditions juridiques, techniques et financières du transport des tests immunologiques, au groupe La Poste. Etant habilité à acheminer des plis contenant des échantillons de catégorie B, le groupe La Poste a confirmé la possibilité de prendre en charge les tests immunologiques dans le réseau postal, sous réserve du strict respect des conditions de transport applicables aux échantillons de catégorie B, décrites dans la norme UN3373 (ou réglementation P650). Afin de préciser la nature de l'emballage extérieur résistant, la Direction technique du courrier de La Poste a réalisé, en mars 2010, une analyse technique à partir des tubes et des enveloppes fournis par les sites expérimentaux français. Au regard des résultats, est recommandée une enveloppe conforme à la norme environnementale NF316 de type Tyvek, papier Kraft ou papier classique de grammage supérieur ou égal à 100 g/m<sup>2</sup>, d'un format C5. La Poste préconise en outre le recours à une enveloppe matelassée afin de minimiser les non-uniformités d'épaisseur. L'apposition sur l'enveloppe de la mention « Matière biologique, catégorie B » est également mentionnée, mais pourra faire l'objet de futurs échanges. Elle n'est actuellement pas utilisée avec les tests au gaïac.

Concernant la nature des plis contenant les tests immunologiques et les tarifs associés, La Poste rapporte que les tests immunologiques, « constitués de tubes, rentrent dans la catégorie d'envoi :'petite marchandise sans valeur commerciale' ». Ils ne peuvent, à ce titre, être acheminés comme des envois de correspondance auxquels s'appliquerait le tarif courrier. La Poste a donc élaboré une offre sur mesure pour répondre au besoin de transport des tests immunologiques basée sur la nature et le poids du pli, le délai d'acheminement souhaité (J+2), la possibilité d'un dépôt en boîte aux lettres ainsi que la prise en charge de l'affranchissement par le destinataire. Au regard de

14 Cf. accord européen relatif au transport des marchandises dangereuses par la route.

15 Les exigences de conditionnement concernant les emballages primaires et secondaires devront figurer dans l'appel d'offre aux fournisseurs des tests immunologiques. De même l'intégralité de ces exigences devra figurer dans le cahier des charges du dépistage organisé du cancer colorectal.

ces critères, La Poste propose un tarif unitaire d'acheminement d'un test immunologique pour le trajet retour (envoi du test de l'individu au laboratoire) de 1,22 euro TTC.

L'acheminement d'un test immunologique en flux aller, pouvant être assimilé à un courrier de marketing direct, serait proposé à un tarif proche de 0,44 euro TTC (sous réserves).

## 8.2. Organisation de la lecture

La réflexion porte sur la répartition et le statut des centres de lecture des tests immunologiques.

Plusieurs options d'organisation de la lecture des tests immunologiques peuvent être envisagées :

- conserver l'organisation actuelle basée sur des centres de lecture agréés : toutefois la dispersion des centres peut être questionnée pour la lecture automatisée des tests immunologiques pour des raisons d'assurance qualité, de cadence et de coût (Pour chaque centre, 2 automates, dont un automate de secours, seraient au minimum préconisés) ;
- orienter la lecture vers des laboratoires. Cette organisation générerait un surcoût lié au calcul du prix en fonction de la nomenclature, soit l'acte B75 (le prix d'un test et de sa lecture s'élèverait à 20,25 euros). Cette organisation pose également question concernant le lien avec les structures de gestion et l'organisation de la transmission des données, la remontée des données à l'InVS pour l'évaluation du programme, la garantie de l'assurance qualité de la lecture ainsi que l'organisation du transport des tests ;
- créer une nouvelle organisation des centres de lecture. Dans ce cas, plusieurs hypothèses peuvent être envisagées [tableau 22, page 75].

**Tableau 22 Organisation de la lecture automatisée des tests immunologiques : 3 scénarios sont envisagés**

	Avantages	Inconvénients
Un centre de lecture national	Économie d'échelle Négociation des coûts d'envoi, de tri et de massification des courriers de résultats avec La Poste Simplicité dans les relations avec les tutelles Utilisation optimale des automates	En cas de défaillance, la campagne nationale est en difficulté majeure Nécessité d'avoir un système d'information très solide Pas de proximité avec les structures de gestion de l'ensemble du territoire
Centres de lecture interrégionaux (5 ou 10 centres)	Économie d'échelle En cas de défaillance d'un centre de lecture, un réajustement sur les autres centres est possible. Routeurs communs à plusieurs régions : négociation des coûts d'envoi, de tri et de massification des courriers de résultats avec La Poste Facilité d'évolution par rapport au dispositif actuel Homogénéisation des pratiques facilitée	Gestion des fluctuations de volume de tests qui arrivent pour analyse Identification des territoires rattachés à chaque centre permettant une utilisation optimale des automates de lecture
Centres de lecture régionaux (environ 20 centres de lecture)	Proximité avec les structures de gestion Plus de souplesse Routeurs communs à plusieurs départements possibles mais efficacité moindre qu'au niveau interrégional	Multiplication des liaisons entre les centres de lecture (départements limitrophes) Difficulté d'harmoniser au niveau national l'assurance qualité de la lecture des tests Utilisation non optimale des automates de lecture (capacité de lecture non atteinte et nombreux automates de secours à prévoir)

La solution « interrégionale » semble être la plus favorable. La répartition des centres de lecture devra s'adapter au mieux à la densité de population des différentes régions.

Au sein des centres de lecture, le personnel de laboratoire devra être formé (biologistes et techniciens de lecture) aux techniques de lecture immunologique.

### 8.3. Procédure d'achat des kits de prélèvements et de leurs automates de lecture

Afin de sélectionner le fournisseur du test de dépistage immunologique dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer colorectal, un appel d'offres pour l'achat des kits de prélèvements et des automates de lecture associés devrait être lancé. Il est conseillé que cet appel d'offre porte sur l'achat des tests et la mise à disposition des automates de lecture associés, plutôt que l'achat de ces machines.

La sélection du fabricant devra se baser sur un ensemble de critères cliniques, techniques et financiers. Les critères de sélection peuvent être définis en s'appuyant notamment sur les préconisations énoncées aux points VI et VII sur les kits de prélèvement et les automates.

## 8.4. Mise à jour des documents de référence

Le cahier des charges, publié au Journal officiel du 21 décembre 2006, concernant le dépistage du cancer colorectal devra être modifié puisqu'il fait référence au test au gaïac. La partie spécifique du cahier des charges destinée aux centres de lecture des tests au gaïac devra être actualisée en précisant notamment la formation qui devra être délivrée aux techniciens et aux biologistes.

Un nouveau guide d'organisation et de procédures pour les centres de lecture des tests de recherche de sang occulte dans les selles devra être publié tenant compte des procédures spécifiques du test immunologique.

Enfin, comme préconisé dans le Plan cancer 2009-2013, des outils de formation et d'information devront être élaborés et diffusés afin de transmettre aux médecins traitants et à la population les nouvelles modalités du programme de dépistage, notamment l'intérêt, les performances et les limites des tests immunologiques. Une attention particulière sera portée au mode de réalisation des tests immunologiques afin de minimiser le taux de tests non analysables.

## 8.5. Impact de l'utilisation des tests immunologiques

### 8.5.1. Estimation des coûts liés au transport et à la lecture des tests immunologiques

L'utilisation des tests immunologiques dans le cadre du programme national aura un impact financier sur différents postes de dépenses, notamment sur l'achat des tubes, leur lecture (consommables et automates) et le transport postal des tests avec un surcoût lié à la nature des plis.

Afin d'identifier le surcoût lié aux tubes, aux consommables et à la lecture, l'INCa a sollicité les fournisseurs des trois principaux tests immunologiques pour connaître leurs propositions tarifaires. Ces données n'engagent pas les fournisseurs et pourront évoluer dans le cadre d'un appel d'offre.

Il a été demandé aux fournisseurs le coût moyen d'un kit de dépistage et de sa lecture (réactifs et automates) pour une population cible de 16 000 000 d'individus sur deux ans, soit 8 000 000 sur un an. Ces estimations ont été calculées sur la base d'un taux de participation de 50 % de la population au dépistage. Le marché annuel représente ainsi un volume de 8 000 000 de tubes (dont 4 000 000 de tubes lus) ou de 16 000 000 de tubes (dont 8 000 000 de tubes lus), selon qu'un ou deux prélèvements soient préconisés. Ces coûts ont été demandés pour différents types de contrats d'utilisation des automates de lecture (achat, « leasing » ou mise à disposition). Enfin, dans l'optique d'une réorganisation des centres de lecture (rendue possible par l'automatisation de la lecture des tests), l'INCa a souhaité connaître ces estimations pour une organisation de la lecture proche de la situation actuelle (30 centres de lectures), ainsi que pour les scénarios d'organisation alternatifs proposés ci-dessus (point B) à savoir 1, 5, 10 ou 20 centres de lecture répartis sur le territoire.

Considérant le tube de prélèvement seul, il apparaît que le tube OC Sensor® (Eiken) est 1,5 fois plus cher que les tests Magstream® (Fujirebio) et FOB Gold® (Beckman Coulter).

Concernant les réactifs seuls, Eiken propose des tarifs deux fois plus élevés que Fujirebio et Beckman Coulter qui ont tous les deux des tarifs assez proches.

Dans un scenario quasi homogène [tableau 23, page 77], lorsqu'on considère le prix moyen d'un kit lu et non lu (automates compris), la proposition d'Eiken est au moins deux fois plus chère que celles de ses concurrents, mais elle est également, à ce jour, la plus aboutie. En effet le kit OC Sensor® comprend le(s) tube(s) de prélèvement, le papier de collecte et un conditionnement secondaire en parfaite conformité avec les recommandations du groupe La Poste.

En comparaison au test Hemoccult II® (1,16 euro), selon les modalités (un ou deux tubes), l'offre la moins chère est proposée par Fujirebio, avec un tube par kit pour un montant de 2,10 euros. L'offre de Beckman Coulter s'en rapproche (2,70 euros). L'offre la plus chère est proposée par Eiken, avec deux tubes par kit pour un montant de 8,10 euros.

Il apparaît donc que le coût d'utilisation des tests immunologiques devrait être plus élevé que celui du test Hemoccult II®.

Pour chaque fabricant, le prix total (kit de prélèvement, automate de lecture, maintenance et livraison) pour un individu donné (moyenne d'un test lu et d'un test non lu), varie en fonction du nombre de centres de lecture. Plus le nombre de centres de lecture est réduit, moins le coût est élevé, en raison d'une meilleure optimisation des automates de lecture. Cette relation est d'autant plus vraie que la cadence de l'automate est élevée. En toute logique, une lecture centralisée dans un centre unique serait la plus rentable des solutions, mais les inconvénients de cette hypothèse [tableau 23] justifient d'une prise en compte des autres propositions.

**Tableau 23 Synthèse des estimations financières des fournisseurs des trois principaux tests pour un scénario de 10 centres de lecture considérant une mise à disposition des automates pour Fujirebio et Beckman Coulter et un achat des automates pour Eiken**

Test	Prix d'un kit non lu (euros) : 1 tube/kit 2 tubes/kit	Prix des réactifs/kit (euros) 1 tube/kit 2 tubes/kit	Prix d'un kit lu hors instruments (euros) 1 tube/kit 2 tubes/kit	Prix moyen kit lu/non lu <sup>16</sup> (euros) 1 tube/kit 2 tubes/kit
Magstream®	1,44	0,97	2,41	2,10
	2,59	1,75	4,34	3,55
OC Sensor®*	3,48	2,03	5,50	4,61
	5,90	4,05	9,94	8,10
FOB Gold®	1,52	0,96	2,00	2,70
	3,04	1,92	4,00	4,80
Hemoccult II®	1,16	Prix de la lecture (comprenant les réactifs et le temps de personnel) : 4,50 euros		

\* Le kit OC Sensor® comprend, le tube (2,02 euros), le papier de collecte et le conditionnement secondaire.

Dans l'analyse de l'impact budgétaire, le coût lié à la main d'œuvre (techniciens de laboratoire et biologistes) doit également être pris en compte. Il est intégré dans le coût de la lecture actuelle.

Concernant les temps de travail des techniciens et des biologistes, les informations fournies par les sites expérimentaux varient mais la lecture automatisée des tests immunologiques pourrait réduire le temps de travail des techniciens, en comparaison avec celle du test au gaïac.

De plus, le choix d'un nombre restreint de centres de lecture permettrait une utilisation des automates au plus près de leur capacité maximale avec une réduction de l'effectif mobilisé pour la lecture, et avec une plus grande facilité dans l'entretien et la calibration.

Il est à noter que l'impact financier lié au coût des tests immunologiques ne porte que sur une partie du budget global du programme national. En effet, en 2009, les dépenses liées à l'achat et la lecture des tests Hemoccult II® représentaient environ 36 % du budget total du programme national

16 Prix moyen kit lu/non lu : moyenne du prix d'un kit lu (réactifs et instruments compris) et du prix d'un kit non lu, sur la base d'un taux de participation de la population cible de 50 %.

incluant la rémunération des médecins généralistes pour la remise et la lecture des tests (hors coloscopies).

### **8.5.2. Estimation du nombre de coloscopies totales et coloscopies sans lésion d'intérêt détectée lié à l'utilisation des tests immunologiques**

L'augmentation du taux de positivité, en fonction de la modalité d'utilisation choisie pour un test immunologique, est susceptible de générer :

- une augmentation du nombre de coloscopies à réaliser. Ces dépenses supplémentaires immédiates devraient être contrebalancées par une économie des coûts de traitements liée à la détection précoce des lésions d'intérêt ;
- une augmentation du nombre de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée c'est-à-dire du nombre de faux positifs.

Le tableau page 81 présente différents scénarios du taux de positivité, du nombre de coloscopies totales et de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée selon les différentes stratégies d'utilisation des trois principaux tests immunologiques. Quel que soit le scénario, le nombre total de lésion d'intérêt détectées (cancers et adénomes avancés) est plus important que pour le test Hemoccult II®. La chronologie des scénarios (de 1 à 3) suit une augmentation croissante de la sensibilité.

Rappelons que l'on peut attendre d'une stratégie de dépistage avec un test immunologique que son efficacité pour la détection des cancers soit au moins équivalente à l'utilisation du test Hemoccult II® ; son taux de détection des cancers doit être supérieur ainsi que sa valeur prédictive positive (VPP) pour la détection des cancers comparativement à celle du test Hemoccult II®. En effet, si le nombre total de coloscopies augmente, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un cancer doit rester inférieur ou égal au nombre nécessaire avec le test Hemoccult II®, et le taux de coloscopie sans lésion d'intérêt détectée doit être maîtrisé.

Différents scénarios sont présentés dans le tableau 24 page 81

**SCÉNARIO 1 : le taux de positivité des tests immunologiques est proche de celui du test Hemoccult II® ( $\approx 2,6\%$ )**

- En termes de performances, la valeur prédictive positive (VPP) des tests immunologiques pour le cancer colorectal > la VPP du test Hemoccult II® pour le cancer colorectal, et nettement supérieure en prenant en compte les adénomes avancés et les cancers (AA et CCR dans le tableau).
- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée ou de faux positifs diminue ( $< 100\,000$ ).

Ce scenario n'a pu être testé que pour les tests Magstream® (2 p<sup>17</sup> à 67 ng/mL; 1 p à 33 ng/mL) et OC Sensor® (2 p à 300 ng/mL; 1 p à 150 ng/mL) dans la mesure où aucun résultat n'est disponible pour le test Fob Gold® avec un taux de positivité comparable à celui du test Hemoccult II®.

**SCÉNARIO 2 : le taux de positivité des tests immunologiques dépasse celui du test Hemoccult II® et atteint des valeurs proches de 4 %**

- En termes de performances, la VPP pour le cancer colorectal des tests immunologiques > la VPP pour le cancer colorectal du test Hemoccult II®, et supérieure en prenant en compte les adénomes avancés et les cancers.
- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée augmente ( $\approx 150\,000$ ).

Des modalités d'utilisation ont pu être identifiées pour les trois tests : Magstream® (2 p à 34,5 ng/mL)/OC Sensor® (2 p à 150 ng/mL; 1 p à 120 ng/mL)/FOB Gold® (2 p à 352 ng/mL; 1 p à 176 ng/mL)

**SCÉNARIO 3 : le taux de positivité des tests immunologiques dépasse celui du test Hemoccult II® et atteint des valeurs proches de 6 %**

- En termes d'impact, le nombre total de coloscopies sans lésion d'intérêt détectée augmente fortement ( $> 200\,000$ ).

Des modalités d'utilisation ont pu être identifiées pour les trois tests : Magstream® (2 p à 20 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)/OC Sensor® (2 p à 100 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)/ FOB Gold® (2 p à 176 ng/mL; pas d'équivalent à 1 p étudié)

Pour chaque scénario d'impact, différents tests ainsi que différentes modalités d'utilisation de ces tests peuvent être envisagées.

Le prérequis au choix d'un test immunologique donné consiste en l'identification d'un scénario adapté aux ressources disponibles pour le programme français. Les scénarios 1 et 2 semblent être à privilégier pour plusieurs raisons :

- ils assurent une amélioration de l'efficacité de la détection (la VPP pour le cancer colorectal et la VPP pour les lésions d'intérêt) ;
- ils permettent de limiter les surcoûts liés au nombre total de coloscopies à réaliser ;

---

17 p = prélèvement

- ils permettent une augmentation modérée voire une diminution des coloscopies sans lésion d'intérêt détectée ;
- ils permettent d'avoir recours au prélèvement unique qui présente de nombreux avantages (une stabilité de l'hémoglobine (Hb) au sein du kit de dépistage, une diminution du coût des tests, un possible impact sur la participation de la population cible).

Au sein d'un scénario donné le choix d'un test ou d'une modalité d'utilisation doit tenir compte des critères pratiques et financiers.

**Tableau 24 Projections de l'impact de l'utilisation des tests immunologiques sur le programme de dépistage à partir des résultats des principales études, en comparaison avec l'évaluation InVS 2007 du programme utilisant le test Hemoccult II : présentation de 3 scénarios d'impact**

Test	Données de la littérature				Estimations de l'impact sur le programme national de dépistage				
	VPP (CCR) **	VPP (CCR+AA)	CCR	AA	Tests positifs	Colo. totales	Complications	FP	FP / coloscopies inutiles
	%	%	N (tx de détection)	N (tx de détection)	%	N	N	%	N [IC]
<b>Évaluation InVs de 2007(19 dpts )</b>									
Hemoccult II*	9,7	26,1	15 708 (0,22)	26 418 (0,37)	2,6	161 507	404	73,9	119 381 [11 9031-11 9677]
<b>SCENARIO 1</b>	≥VPP(CCR) G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité comparable				
Magstream, 2p, 67ng/mL <sup>1</sup>	7,2	41,6	11 119 (0,16)	53 577 (0,75)	2,5	155 295	388	58,3	90 599 [90 226-91 003]
Magstream, 1p, 33ng/mL <sup>1</sup>	6,6	39,4	10 249 (0,14)	50 937 (0,71)	2,5	155 295	388	60,6	94 109 [93 798-94 419]
OC Sensor, 2p, 300ng/mL <sup>2</sup>	10,3	49,5	14 716 (0,21)	56 005 (0,78)	2,3	142 871	357	50,5	72 150 [71 721-72 578]
OC Sensor, 1p, 150ng/mL <sup>2</sup>	10,0	46,6	15 530 (0,22)	56 838 (0,8)	2,5	155 295	388	53,4	82 928 [82 617-83 238]
<b>SCENARIO 2</b>	≥VPP(CCR) G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité supérieur				
Magstream, 2p, 34,5ng/mL <sup>1</sup>	6,5	36,2	16 151 (0,23)	73 796 (1,03)	4,0	248 472	621	63,8	158 525 [158 028-159 022]
OC Sensor, 2p, 150ng/mL <sup>2</sup>	7,8	42,0	17 927 (0,25)	78 604 (1,1)	3,7	229 837	575	58,0	133 305 [132 846-133 765]
OC Sensor, 1p, 120ng/mL <sup>3</sup>	6,2	47,5	15 405 (0,22)	102 619 (1,44)	4,0	248 472	621	52,5	130 448 [129 951-130 945]
FOB Gold, 2p, 352ng/mL <sup>2</sup>	7,3	30,2	14 964 (0,21)	46 942 (0,66)	3,3	204 989	512	69,8	143 082 [142 672-143 492]
FOB Gold, 1p, 176ng/mL <sup>2</sup>	7,4	29,7	15 629 (0,22)	47 098 (0,66)	3,4	211 201	528	70,3	148 474 [148 052-148 897]
<b>SCENARIO 3</b>	≤ VPP G-FOBT	≥ VPP(CCR+AA) G-FOBT			Tx de positivité très supérieur				
Magstream, 2p, 20ng/mL <sup>1</sup>	4,0	28,3	15 902 (0,22)	96 606 (1,35)	6,4	397 555	994	71,7	285 047 [284 649-285 444]
OC Sensor, 2p, 100ng/mL <sup>3</sup>	5,7 (nr)	38,90	25 804 (0,36)	171 887 (2,41)	6,7	416 191	1040	52,5	218 500 [217 668-219 333]
FOB Gold, 2p, 176ng/mL <sup>2</sup>	6,0	26,7	19 381 (0,27)	66 864 (0,94)	5,2	323 014	808	73,3	236 769 [236 123-237 415]

1 Étude Calvados/Guittet et al, 2009; 2 Etude IGOR; 3 Grazzini et al, 2009; \* Les estimations ont été réalisées sur la base d'une population cible de 17 000 000 d'individus, d'un taux de participation moyen de 42 %, d'un taux de réalisation de coloscopies de 87 % et d'un taux de complications de 0,25 %, selon l'évaluation InVS de 2007. \*\* Les VPP issues de l'étude IGOR prennent en compte les cancers in situ contrairement aux autres études référencées. Le % de cancers in situ ne devrait pas excéder 20 %, tx obtenu pour 150 ng/mL, 2 p.

NOTE : Les valeurs présentées dans ce tableau pour une modalité d'utilisation donnée peuvent varier d'une étude à l'autre, exemple des taux de positivité :

- pour le test Magstream (20ng/mL, 2p) : 4,6 % dans l'étude IGOR (vs 6,4 %, Guittet et al, 2009)
- pour le test OC Sensor (150 ng/mL, 1 p) : à 4 % d'après Hol et al, 2009 (vs 2,5 % dans l'étude IGOR)

## 9. CONCLUSIONS

Dans la continuité du rapport de la Haute Autorité de santé publié en 2008, sur la base des nouveaux résultats, publiés ou issus d'expérimentations en cours, et considérant l'utilisation des tests immunologiques dans certains pays européens, ce rapport **confirme l'intérêt des tests immunologiques dans le dépistage du cancer colorectal et apporte des éléments de précision sur les modalités pratiques d'utilisation et de transition du dispositif vers ces nouveaux tests.**

Les trois principaux tests immunologiques à lecture automatisée évalués en population sont des tests quantitatifs (OC Sensor® et FOB Gold®) ou semi-quantitatifs (Magstream®).

Les études en population à risque moyen montrent que les tests immunologiques permettent de détecter **2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II® pour un nombre de coloscopies 2 à 4 fois plus important**, selon la modalité d'utilisation considérée dans la plupart des études, mais variables selon le seuil de positivité et le nombre de prélèvements.

**Pour un taux de positivité égal à celui du test Hemoccult II® (et donc pour le même nombre de coloscopies réalisées), les tests immunologiques permettent de détecter 1,2 à 1,3 fois plus de cancers et 1,5 à 2 fois plus d'adénomes avancés que le test Hemoccult II®.**

- Le choix du seuil de positivité et du nombre de prélèvement (1 ou 2) constitue un sujet majeur dans la réflexion sur les tests immunologiques. La difficulté réside en l'identification d'une modalité d'utilisation qui garantisse le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité tout en tenant compte des ressources humaines, matérielles et financières disponibles.
- La périodicité du dépistage du cancer colorectal en France (tous les 2 ans) peut autoriser de ne pas être dans une recherche inconditionnelle de la sensibilité maximale du test immunologique. En effet, les cas non dépistés lors d'une première campagne, en raison d'une sensibilité choisie en deçà de la sensibilité maximale, pourront être dépistés lors des campagnes suivantes. À l'inverse, les personnes dépistées positivement à tort en première campagne, pour cause d'une sensibilité trop élevée et d'une spécificité trop basse, auront inutilement été adressés pour une coloscopie.
- De manière générale, pour un nombre de prélèvements donné, les seuils de positivité les plus bas permettent d'augmenter la sensibilité d'un test immunologique au prix de fortes augmentations du taux de positivité, du nombre de patients à adresser à la coloscopie et du nombre de faux positifs. Au contraire, les seuils les plus élevés limitent ces risques tout en permettant un gain de sensibilité par rapport au test Hemoccult II®, alors moins marqué pour les cancers que pour les adénomes à risque.
- Si les seuils bas permettent de gagner en sensibilité, les seuils les plus bas peuvent exposer à des valeurs prédictives positives inférieures à celle du test au gaïac.
- Le choix de la modalité d'utilisation optimale est rendu difficile par le manque de concordance observée entre les résultats d'un même test au cours d'expérimentations différentes. L'exemple des expérimentations françaises est présenté en annexe 4, et met en évidence des différences de taux de positivité qui peuvent notamment s'expliquer par des différences dans la population ciblée, le lieu de l'étude (incidence du cancer, climat) et le rang de la campagne pendant laquelle l'étude est menée. Il est à noter, parallèlement, que

le taux de positivité dans les départements pilotes utilisant le test de dépistage au gaïac, Hemoccult II®, variait de 1,9 à 3,7 %<sup>18</sup>.

À ce jour, seule une comparaison indirecte des tests Magstream®, OC Sensor® et FOB Gold® a été réalisée : elle ne rapportait pas de différence significative de performances entre les trois tests. Les résultats de l'étude HEMO, prévus pour le deuxième semestre 2011, permettront une comparaison directe des tests OC Sensor® et Magstream®.

Le gain en performance de détection des tests immunologiques concerne d'avantage les lésions précancéreuses ou de stades peu avancés, permettant une prise en charge thérapeutique des patients plus précoce, plus efficace et probablement moins coûteuse à terme.

**Concernant le nombre de prélèvements**, certaines études (où 2 prélèvements étaient réalisés) suggèrent, sur la base de modélisations, qu'un prélèvement unique pourrait suffire à atteindre la performance de deux prélèvements, à la condition de choisir un seuil de positivité inférieur. Le choix du seuil de positivité est donc conditionné par le nombre de prélèvements :

- un prélèvement avec le test Magstream® à un seuil de 33 ng/mL équivaudrait à deux prélèvements avec un seuil proche de 55 ng/mL, pour un taux de positivité proche de 3 % ;
- un prélèvement avec le test OC Sensor® à un seuil de 150 ng/mL équivaudrait à 2 prélèvements autour de 300 ng/mL, pour un taux de positivité proche de 2,5 % ;
- d'autres études, dans lesquelles les individus expérimentaient le prélèvement unique, rapportaient, pour un seuil de 150 ng/mL, un taux de positivité proche de 4 % et un taux de détection de lésions avancées de 2,3 % (*versus* 1,20 % pour le test Hemoccult II®) sans affecter la spécificité ;
- un prélèvement avec le test FOB Gold® avec un seuil proche de 176 ng/mL équivaudrait à 2 prélèvements autour de 352 ng/mL, pour un taux de positivité proche de 3,4 %.

Au-delà des considérations cliniques, le prélèvement unique présente de nombreux avantages à savoir :

- un coût réduit avec deux fois moins de tests distribués par le médecin, deux fois moins de tests envoyés en relance postale (sachant qu'actuellement 70 % à 90 % des tests en relance postale ne sont pas utilisés), deux fois moins de tests lus ;
- un délai de retour au laboratoire et d'exposition à des températures inadaptées réduit (pourrait permettre d'éviter des modalités de conservation et de transport réfrigéré) ;
- une probable amélioration de la participation au dépistage par la simplification de la procédure de recueil des selles.

La Belgique, l'Autriche, l'Italie (Toscane), les Pays-Bas et l'Espagne (Catalogne) utilisent le test OC Sensor® avec un prélèvement unique. La Slovénie utilise le test Magstream® avec deux prélèvements. L'Espagne (Murcie) utilise le test FOB Gold® avec deux prélèvements.

La praticabilité des kits de prélèvements et le nombre restreint de prélèvements à réaliser avec les tests immunologiques pourrait être à l'origine d'une meilleure **acceptabilité de ces nouveaux tests par la population cible** avec, in fine, un impact possible sur la participation au programme. Les expérimentations utilisant le test Magstream® seul ne témoignent cependant pas d'une adhésion plus massive de la population au test immunologique. Les résultats préliminaires de l'enquête de satisfaction de l'étude HEMO rapportent que chez les personnes réalisant un test de recherche de sang dans les selles pour la première fois, les tests immunologiques étaient préférés au test au gaïac. Cette différence disparaissait pour les personnes participant de nouveau.

---

18 Évaluation épidémiologique du dépistage organisé du cancer du côlon et du rectum en France. Bilan du programme pilote : actualisation des données au 1er novembre 2007. Institut de veille sanitaire. Avril 2009

D'un point de vue organisationnel, l'utilisation des tests immunologiques nécessitera des ajustements par rapport au dispositif actuel.

Concernant le **transport des tests immunologiques**, le groupe La Poste, après avis du Haut Conseil de la santé publique et avoir réalisé des tests sur ses chaînes de production, a récemment précisé les modalités d'acheminement par voie postale. Dans le respect de la réglementation européenne UN3373 relative à ce type de produits biologiques liquides de catégorie B, le transport des tests doit se faire au sein d'un triple emballage avec un récipient primaire étanche, un emballage secondaire étanche contenant un matériel absorbant. L'emballage tertiaire pourrait être une enveloppe matelassée, de format C5, avec un papier résistant et potentiellement marqué de la mention « Matière biologique, catégorie B ».

**La stabilité de l'hémoglobine au sein du kit de dépistage pose problème.** En effet, une diminution rapide, du taux d'hémoglobine dans le tampon est observée à partir de 20°C pour les tests Magstream® et FOB Gold® et 30°C pour le test OC Sensor®. À ce jour, les conséquences de l'exposition et du délai d'acheminement des tests sur leurs performances de détection, dans le contexte spécifique du programme de dépistage organisé français, sont peu documentées. Les premiers résultats de l'étude française HEMO, qui rapportent des baisses des taux de positivité aux mois d'août et de septembre pour les tests Magstream® et OC Sensor®, constituent une première étape dans la compréhension de l'impact de certaines températures sur la performance des tests immunologiques. En Italie, une diminution de 17 % du taux de positivité et de 13 % du taux de détection des néoplasies avancées a été constatée pendant l'été. Les résultats consolidés permettront d'éclairer la nécessité d'une modification des modalités de conservation et de transport des tests, qui ont pu être proposées dans le programme de dépistage d'autres pays (conservation réfrigérée à domicile, points de collecte réfrigérés, modulation du seuil de positivité...).

**La lecture (semi)quantitative et automatisée des tests immunologiques est l'un des principaux avantages pour le programme**

Les automates de lecture Magstream HT (pour le test Magstream®) et Diana (pour le test OC Sensor®) ont été utilisés lors d'expérimentations françaises. La gamme d'automates AU est désormais disponible pour le test FOB Gold® et devra faire l'objet d'expérimentations.

En plus de l'analyse des tests, ces automates permettent tous une lecture optique des codes-barres facilitant l'identification des échantillons, une transmission et un archivage informatique des résultats et une possibilité de modulation du seuil de positivité ; avec pour conséquence une gestion totalement informatisée des résultats, un renforcement de l'assurance qualité du programme et une capacité de contrôle sur le taux de positivité et d'évolution du seuil dans le temps en fonction des résultats constatés.

En outre, la lecture automatisée des tests immunologiques permet d'envisager une réorganisation et une optimisation de la lecture des tests de dépistage. À ce stade, les modalités organisationnelles de la lecture sur le territoire ne sont pas arrêtées.

Dans le cadre du programme de dépistage organisé, le **coût de l'utilisation des tests immunologiques** (tubes, réactifs et automates) devrait être au moins deux fois plus élevé que celui du test Hemoccult II®. De grandes différences de prix existent entre les trois tests (avec un rapport de 1 à 2). La proposition du groupe Eiken (OC sensor®), plus coûteuse, est la plus aboutie notamment concernant le kit de prélèvement.

Le transport postal des tests immunologiques vers le centre de lecture, coûterait en l'état, environ deux fois plus que celui du test Hemoccult II®, en raison de la requalification de la nature des plis. Les conditions de « packaging » et de tarifs pour un acheminement des tests immunologiques par voie postale ne sont toutefois pas définitivement arrêtées.

Enfin, en fonction de la modalité d'utilisation choisie, l'augmentation du taux de positivité est susceptible de générer des dépenses supplémentaires liées à une augmentation du nombre de coloscopies à réaliser.

Toutefois, l'impact budgétaire du passage aux tests immunologiques doit être encadré au mieux. Ainsi, la possibilité de modifier le seuil de positivité sur les automates de lecture permet de maîtriser le taux de positivité en fonction des ressources humaines, matérielles et financières disponibles. Une réorganisation des centres de lecture pourrait également permettre de réduire les surcoûts. Là encore, l'équilibre doit être trouvé entre l'organisation la plus rentable (un centre de lecture national) et la volonté de conserver une organisation décentralisée.

Les prérequis organisationnels sont désormais identifiés et l'intérêt clinique des tests immunologiques est confirmé, permettant d'émettre des recommandations.

**Tableau 25 Synthèse des avantages(+) et des inconvénients(-) des tests immunologiques en comparaison au test au gaiac Hemoccult II®, actuellement utilisé dans le cadre du programme de dépistage français**

	TEST IMMUNOLOGIQUE	TEST AU GAIAC
Spécificité et Sensibilité analytique	<p>(+)</p> <p>Spécifiques de la partie <b>globine</b> de l'hémoglobine humaine</p> <p>Plus spécifiques des saignements colorectaux que les tests au gaiac car la <b>globine</b> est rapidement digérée dans l'estomac et l'intestin grêle [9]</p> <p>Déetectent des saignements plus faibles [tableau 2]</p>	Non spécifique de l'hémoglobine humaine, basé sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxidasique de l' <b>hème</b>
Sensibilité et Spécificité Clinique	<p>(+)</p> <p>Sensibilité estimée entre 70 % et 85 %</p> <p>Spécificité entre 95-98 %</p> <p>Permettent de détecter jusqu'à 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés, pour un nombre de coloscopies de 2 à 4 fois plus important, selon les modalités d'utilisation</p> <p>Permettent de détecter plus de lésions précancéreuses et de cancers de stades précoces</p> <p>(-)</p> <p>Plus de faux positifs et donc de nombre absolu de coloscopies inutiles sans baisse de la VPP (excepté pour des seuils de positivité très bas)</p>	<p>Sensibilité : 50 à 60 % Spécificité : 98 %</p> <p>Moins de faux positifs et donc de coloscopies inutiles</p>
Nombre de prélèvements	<p>(+)</p> <p>1 à 2 prélèvements à réaliser sur 1 à 2 selles</p>	6 prélèvements à réaliser sur 3 selles
Stabilité	<p>Test en phase liquide</p> <p>De façon hétérogène pour les tests, le risque de protéolyse de la <b>globine</b> augmente avec le délai et les températures élevées (à partir de 20°C)</p>	<p>Test en phase solide</p> <p>Activité peroxydasique de l'<b>hème</b> considérée stable pendant au moins 14 jours</p>
Lecture des tests	<p>(+)</p> <p><b>Automatisée :</b></p> <p>Lecture reproductible qui permet une analyse répétée d'un échantillon</p> <p>Enregistrement et archivage des résultats</p> <p>Renforcement de l'assurance qualité de la lecture</p> <p><b>Quantitative ou semi-quantitative :</b></p> <p>Détermination de la concentration en hémoglobine dans le tampon des tests (ng/mL)</p> <p>Ajustement du seuil de positivité et donc contrôle des taux de positivité et du rapport Se/Sp</p>	<p><b>Visuelle</b> (coloration bleue) : Lecture unique à 1 min, non réanalysable</p> <p>Pas d'archivage des résultats</p> <p><b>Qualitative :</b></p> <p>Test positif ou négatif</p>
Coût	<p>Achat d'un tube : de 1,44 euro à 3,48 euros</p> <p>Lecture d'un tube : de 2,10 euros à 4,61 euros (hors temps de personnel)</p> <p>Transport aller du tube : 0,44 euro</p> <p>Transport retour du tube : 1,22 euro</p>	<p>Achat du test : 1,16 euro</p> <p>Lecture du test : 4,50 euros (réactif et temps de personnel)</p> <p>Transport aller du test ≈ 0,44 euro</p> <p>Transport retour du test ≈ 0,74 euro</p>

## 10. RECOMMANDATIONS

### 1. Les tests immunologiques ont prouvé leur supériorité clinique comparativement au test Hemoccult II®. Parmi les tests disponibles, le choix d'un test immunologique donné dépend de considérations cliniques, techniques et financières.

#### Le choix d'un test immunologique donné dépend de considérations cliniques

Le choix d'une modalité d'utilisation (seuil de positivité et nombre de prélèvements) pour un test immunologique donné doit permettre au programme de dépistage de gagner en sensibilité tout en limitant une perte de spécificité. Les conséquences humaines, matérielles et financières associées à une modalité d'utilisation donnée, doivent être en cohérence avec les ressources disponibles pour le programme de dépistage du cancer colorectal et avec le contexte du dépistage en France.

Pour la modalité d'utilisation choisie, le test immunologique doit permettre d'atteindre des performances au moins équivalentes à celle du test Hemoccult II®, actuellement utilisé dans le programme, à savoir :

- une sensibilité supérieure à celle du test Hemoccult II® c'est-à-dire des taux de détection des cancers et des adénomes avancés significativement supérieurs à ceux du test Hemoccult II® (Ratio des sensibilités (I-FOBT versus G-FOBT) pour les cancers seuls et pour les adénomes avancés seuls >1) ;
- une spécificité comparable à celle du test Hemoccult II® (96-98 %) : le nombre total de faux positifs et donc de coloscopies inutiles, s'il augmente, doit être maîtrisé car il s'agit de sujets asymptomatiques exposés aux effets indésirables de la coloscopie ;
- une valeur prédictive positive (VPP) au moins aussi élevée que celle du test Hemoccult II® pour les cancers (VPP~8-10 %) et pour les néoplasies avancées (VPP~30-40 %). En effet, si une augmentation du nombre total de coloscopies peut être justifiée par un gain de sensibilité, le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un cancer et le nombre de coloscopies à réaliser pour détecter un adénome avancé ne doivent pas être plus élevés qu'avec le test Hemoccult II ®.

Le rythme de dépistage proposé reste inchangé ainsi que la population cible.

Le taux de positivité acceptable reste à définir en fonction des ressources allouées au programme et de la stratégie de dépistage nationale, mais il est probable que, dans le contexte d'un programme de dépistage organisé ciblant 17 millions de personnes, un accroissement excessif du nombre de coloscopies puisse avoir un impact sur les délais d'attente, avec pour conséquence, un risque de démotivation des individus pour lesquels une exploration diagnostique est prévue (actuellement 13 % des individus positifs pour le test Hemoccult II® ne sont pas explorés par coloscopie).

#### Nombre de prélèvements

Le choix d'une modalité à un prélèvement doit être considéré en raison de ses nombreux avantages à savoir un prix réduit, une diminution du délai d'acheminement du test au centre de lecture et par conséquent du délai d'exposition à des températures inadaptées, et un probable impact sur le degré de participation au programme. En outre, pour le test Magstream®, le prélèvement unique permettrait d'utiliser des seuils de positivité peu élevés, plus proches du seuil fabricant.

D'après les études actuellement disponibles, il semble qu'une modalité à un prélèvement avec un seuil plus faible puisse atteindre les mêmes performances qu'une modalité à deux prélèvements avec un seuil plus élevé. Des modélisations ont permis d'identifier des seuils de positivité associés à un prélèvement unique qui permettraient d'atteindre les objectifs de performance cités ci-dessus.

L'équivalence clinique du prélèvement unique à une modalité à deux prélèvements doit pouvoir être confirmée dans le cadre du dispositif français pour l'ensemble des tests immunologiques d'intérêt, dans le cadre de courtes expérimentations ne retardant pas la migration du dispositif.

#### **Le choix d'un test immunologique dépend aussi de considérations techniques et financières**

Les caractéristiques techniques relatives aux kits de prélèvements et aux automates de lecture doivent être adaptées à l'organisation du programme de dépistage national et à son ampleur.

Le kit de prélèvement doit présenter une ergonomie qui optimise son acceptabilité par la population et qui assure la réalisation d'un prélèvement de qualité (le taux de tests non analysables devra être inférieur à celui du test Hemoccult II®). Il doit présenter une zone d'identification qui permette au participant de coller son étiquette code-barres d'identification de façon adéquate pour une lecture automatisée. Il doit présenter un format adapté à l'envoi postal et être conçu de manière à éviter toute contamination du milieu extérieur par la phase liquide (conditionnement primaire et secondaire).

La performance analytique de l'automate de lecture doit pouvoir assurer la justesse, la répétabilité et la reproductibilité des mesures, notamment en cas de relecture de certains échantillons. Le fabricant doit pouvoir garantir, pour son automate de lecture, une modulation du seuil de positivité, une expression des résultats sous forme de concentration en hémoglobine par mL de tampon, une transmission informatique des données, ainsi qu'une lecture optique des codes-barres afin de faciliter l'identification et la traçabilité des échantillons. En particulier, le pourcentage d'échantillons dont le code-barres d'identification n'est pas lu par le laser optique au sein de l'automate doit être maîtrisé.

Les prix du test et de sa lecture doivent être adaptés aux ressources disponibles pour le programme.

## **2. Dans le contexte d'un programme de dépistage organisé autour du test Hemoccult II®, l'arrivée des tests immunologiques nécessiterait certaines modifications organisationnelles du dispositif actuel.**

#### **Stabilité de l'hémoglobine dans le tampon**

Au regard des résultats disponibles sur la stabilité de l'hémoglobine dans le tampon des tests immunologiques, certaines modifications organisationnelles du programme actuellement en place pourraient être à prévoir, notamment dans les départements dans lesquels l'exposition des tests à de fortes températures est prévisible. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées : mise en place d'une conservation réfrigérée des tests, dépôt des tests au sein de points de collecte (laboratoires de biologie), arrêt de la campagne sur certaines périodes de l'année, modification du seuil de positivité en été. Toutefois des nouveaux tampons stabilisateurs sont en cours de développement pour les tests Magstream® et FOB Gold® et devront être analysés. De plus, des résultats sont attendus (2<sup>ème</sup> semestre 2011) pour préciser la relation entre la stabilité de l'hémoglobine dans le tampon et les performances de détection en population générale. Enfin, des expérimentations sur le prélèvement unique permettraient d'évaluer si la stabilité pose toujours problème dans l'hypothèse d'un seul prélèvement.

#### **Transport postal des tests**

Concernant le transport des tests immunologiques, une prise en charge dans le réseau postal est possible tant en flux aller vers les individus qu'en flux retour vers les laboratoires de lecture, moyennant le respect des nouvelles recommandations du groupe La Poste sur les conditions de packaging, en accord avec la réglementation UN 3373. L'utilisation du test immunologique dans le cadre de programmes pilotes dans 7 départements n'a pas posé de problèmes, mais bénéficiaient de conditions dérogatoires de transport dans le cadre d'expérimentations.

Si le transport postal était conservé, il est important de maintenir une prise en charge des tests à moindre coût.

En fonction des résultats obtenus concernant l'influence de la température sur la performance des tests immunologiques en population (taux de positivité et taux de détection), des alternatives au transport postal pourraient être envisagées pour le flux retour, notamment la mise en place de points de collecte réfrigérés. Cette alternative nécessiterait une logistique nouvelle, dont la faisabilité devra être étudiée le cas échéant.

**3. La lecture automatisée des tests immunologiques est l'un des principaux avantages pour le programme en permettant un renforcement de l'assurance qualité du programme ainsi qu'un contrôle sur le taux de positivité.**

La cadence de lecture des automates ainsi que la nécessité de prévoir des automates de secours en cas de panne dans chaque centre de lecture conduisent à préconiser une concentration de la lecture des tests de dépistage dans un nombre limité de laboratoires équipés de plusieurs automates mis à disposition, en vue d'une optimisation des coûts. Une mise en concurrence, au vu des montants concernés, en fonction d'un cahier des charges précis, pourrait être réalisée, précisant les modalités d'utilisation et d'assurance qualité.

**4. A l'image de la généralisation du dépistage du cancer colorectal en 2008 avec le test au gaïac Hemoccult II® et comme indiqué dans le Plan cancer 2009-2013 (Mesure 16.3), le déploiement des tests immunologiques sur le territoire pourrait être progressif permettant aux différents terrains de former les acteurs de santé impliqués et d'organiser l'information de la population cible.**

Le calendrier du déploiement devra prendre en compte les délais nécessaires au lancement d'un appel d'offre européen pour le dispositif d'approvisionnement en tests immunologiques de dépistage du cancer colorectal. Il est à noter que l'accord cadre passé entre la CNAMTS et la société SKD en août 2009 pour l'approvisionnement en tests au gaïac de dépistage (Hemoccult II®) est reconductible d'un an pour la dernière fois à partir de juillet 2011.

Une période de transition sera obligatoire en raison des tests au gaïac déjà présents chez les bénéficiaires et chez les médecins et des retours de tests au gaïac au centre de lecture.

**5. L'évaluation du programme doit permettre de suivre au plus près cette transition pour ajuster éventuellement les modalités d'utilisation des tests immunologiques, le cas échéant. Cet ajustement technique à réaliser au niveau des centres de lecture serait sans conséquence organisationnelle pour la population cible.**

Un suivi mensuel et centralisé serait nécessaire au début de la mise en place, en interface avec le ou les centres de lecture, et avant l'évaluation de participation et d'impact réalisé par l'Institut national de veille Sanitaire. Une analyse plus fine par sexe, âge, territoire, sera nécessaire dans un second temps. L'InVS a déjà paramétré le système de remontée des données d'évaluation épidémiologique pour prendre en compte l'utilisation des tests immunologiques.



# 11. ÉLÉMENTS CLÉS DU PASSAGE AUX TESTS IMMUNOLOGIQUES : TABLEAU DE SYNTHÈSE

Problématique		État des connaissances	Perspectives
PERFORMANCE CLINIQUE	Performances cliniques d'une modalité à deux prélèvements	Les tests immunologiques détectent 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes avancés, selon les modalités d'utilisation	Ne nécessite pas d'études complémentaires
	Équivalence des performances cliniques entre 1 et 2 prélèvements pour des seuils de positivité différents, en population	Modélisations à partir des résultats d'études françaises pour les 3 tests : Les performances avec 1 prélèvement sont équivalentes à celles avec 2 prélèvements, à la condition d'un seuil de positivité inférieur Extrapolation de résultats internationaux sur l'intérêt d'un prélèvement unique (Italie, Pays-Bas)	Expérimentation du prélèvement unique en population pour les trois tests Objectif : valider les performances cliniques du prélèvement unique pour les seuils d'intérêt identifiés lors des modélisations : <ul style="list-style-type: none"><li>Magstream® : 20 ng/mL à 30 ng/mL</li><li>OC Sensor® : &lt; à 150 ng/mL</li><li>FOB Gold® : &lt; à 176 ng/mL</li></ul>
STABILITÉ	Stabilité de l'hémoglobine dans le tampon des kits de prélèvements en fonction : <ul style="list-style-type: none"><li>du délai d'acheminement vers les centres de lecture</li><li>de la température d'exposition</li><li>du nombre de prélèvements réalisés (1ou 2)</li></ul>	En France, influence des températures élevées sur la stabilité de l'hémoglobine : <ul style="list-style-type: none"><li>Résultats d'études in vitro</li><li>Étude HEMO : diminution des taux de positivité pendant les mois d'août et de septembre pour les tests OC Sensor® et Magstream® pour 2 prélèvements ainsi que pour 1 (sur la base de modélisations)</li></ul> En Italie et aux Pays-Bas : influence des températures sur les taux de détection (diminution) Problème de stabilité constatée en Australie avec le test Magstream®. La population cible du programme a été réinvitée à réaliser le test de dépistage	Dans un 1 <sup>er</sup> temps : <ul style="list-style-type: none"><li>Évaluation des nouveaux tampons pour les tests Magstream® et FOB Gold®</li><li>Analyse de l'impact du délai et des températures sur les taux de positivité et les taux de détection</li></ul> Dans un 2 <sup>ème</sup> temps, si diminution des taux de détection observée : <ul style="list-style-type: none"><li>Expérimentation d'un système de ramassage des tests à différents points de collecte (exemple de la Toscane)</li><li>Réflexion sur une conservation réfrigérée des tests à domicile</li><li>Expérimentation de modulation du seuil de positivé en fonction de la température</li></ul>
TRANSPORT	Transport postal des tests immunologiques en phase liquide, de catégorie B	Recommandations du groupe La Poste et du HCSP : triple emballage Coût du transport postal plus élevé que celui du test Hemoccult II® (en flux retour)	<ul style="list-style-type: none"><li>Étude de faisabilité du respect de ces recommandations</li><li>Sollicitation d'autres prestataires que le groupe La Poste</li><li>Réflexion sur d'autres modalités de transport pour le flux retour (points de collecte, cf. ci-dessus Stabilité)</li></ul>
LECTURE	Organisation des centres de lecture des tests de dépistage	Situation actuelle : 33 centres de lecture, certains centres ne lisent que pour un département L'automatisation de la lecture permet d'augmenter les volumes de tests lus par centre La présence d'au moins un automate de secours en cas de panne est nécessaire pour chaque centre	Possible réorganisation de la lecture dans un nombre restreint de centres de lecture

COUT	Coût de l'utilisation des tests immunologiques (tubes, consommables et automates)	Devis transmis par les fabricants de tests Coût de l'utilisation des tests immunologiques au moins deux fois plus élevé que celui du test Hemoccult II® Rapport de 1 à 2 entre les prix des tests immunologiques	Estimations n'engageant pas les fournisseurs et pouvant évoluer dans le cadre d'un appel d'offre Évaluer les prestations d'achat séparées ou les prestations groupées
	Analyse cout-efficacité du passage au test immunologique	Données disponibles pour le test Magstream®	Étude médico-économique du programme de dépistage organisé du cancer colorectal et de ses scénarii d'évolution (dispositif et technologies) lancée par l'INCa en 2011
PARTICIPATION	Participation de la population cible	Évaluation InVS menée sur la période 2009-2010 et sur 95 départements : taux moyen de participation de 34 % (36,5 % pour les femmes et de 31,4 % pour les hommes) Hypothèse d'une meilleure compliance au test de dépistage immunologique à valider	Attente des résultats de l'étude des facteurs prédictifs et déterminants de l'adhésion et de la fidélisation aux programmes nationaux de dépistage organisé du cancer du sein et du cancer colorectal Évaluer et suivre la participation de la population réalisant un test immunologique
DOCUMENTS SUPPORTS	Mise à jour des documents de référence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cahier des charges du programme publié au Journal Officiel</li> <li>• Guide d'organisation et de procédures destiné aux centres de lecture des tests de recherche de sang occulte dans les selles</li> <li>• Documents d'information (dépliant, mode d'emploi, etc.) et de formation de la population cible et des professionnels de santé</li> </ul>	Mise à jour des documents cités

## 12. ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

Ac : Anticorps	NHS : National Health Services
AVG : Année de Vie Gagnée	RFP : Ratio of False Positives
CRC : Colorectal Cancer	RSN : Ratio of Sensivities
G-FOBT : Guaiac Faecal Occult Blood Tests	Se : Sensibilité
GMEC : Guidford Medical Device Evaluation Center	Sp : Spécificité
Hb : Hémoglobine	TNM : Tumor Node Metastasis
I-FOBT : Immunochemical Faecal Occult Blood Tests	Tx : Taux
IS : In Situ	VPP : Valeur prédictive positive

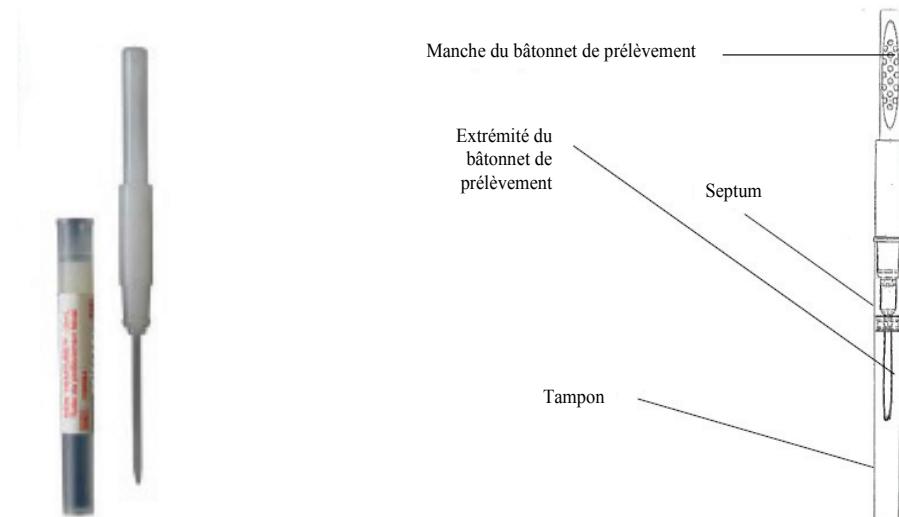
## 13. ANNEXES

- Annexe 1** Présentation du test Magstream®
- Annexe 2** Présentation du test OC Sensor®
- Annexe 3** Présentation du test FOB Gold®
- Annexe 4** Présentation du taux de positivité à partir des résultats des études françaises
- Annexe 5** Rapport du groupe La Poste sur les conditions d'acheminement des tests immunologiques par voie postale

## Annexe 1

### Présentation du test Magstream®

#### > Kit de prélèvement



Ce système permet de collecter approximativement 0,3 mg de selles dans 1 mL de tampon grâce à la présence du calibrateur.

#### > Mode de prélèvement

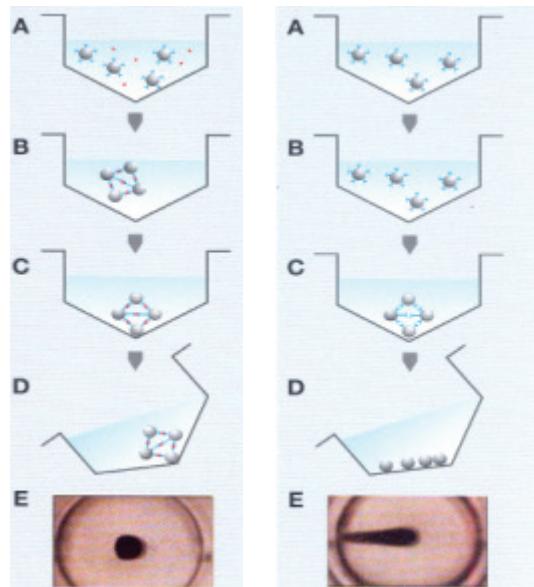
- Gratter la surface de la selle quatre ou cinq fois avec l'extrémité d'un bâtonnet, puis insérer ce bâtonnet dans le tube de prélèvement.
- Réaliser ce prélèvement deux fois de suite.
- Conserver les tubes après collecte au réfrigérateur (de 2 °C à 10 °C). Éviter la congélation.

#### > Lecture

- Automatisée : automate spécifique Magstream HT.



**Technique :** détection de l'Hb par agglutination immunologique indirecte. Un échantillon du prélèvement fécal est mis en présence d'Ac anti-globine, sur lesquels sont fixées des particules magnétisées de gélatine. Après incubation, ce mélange, disposé sur une plaque de 80 emplacements coniques, pointes en bas, est soumis à un champ magnétique. Lorsque le plateau est incliné de 60 degrés par rapport à l'horizontal, les particules magnétiques ont tendance à descendre le long de la paroi alors que celles qui sont attachées à des molécules d'Hb ont tendance à rester au fond du cône. Lors de la lecture optique, la ligne composée par les particules libres est mesurée. Plus la présence d'hémoglobine est importante dans le prélèvement, plus le nombre de particules retenues au fond du cône est grand, et plus la ligne mesurée est courte.



## Test positif

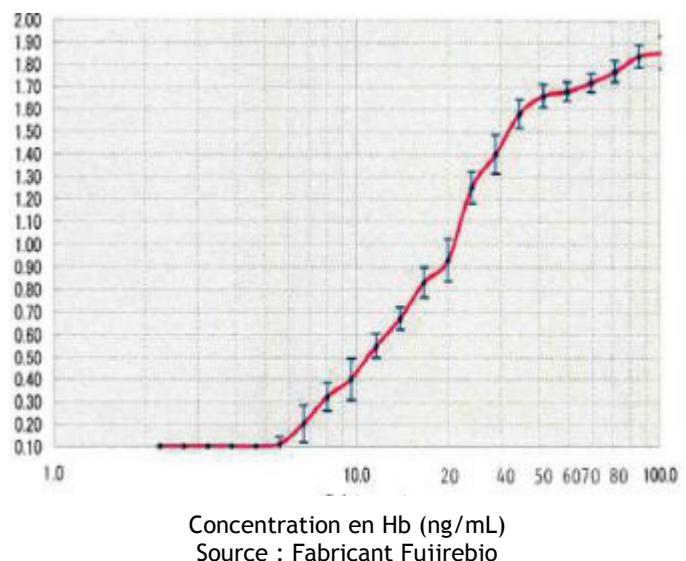
## Test négatif

Source : Fabricant Fujirebio

**Unité :** La longueur de la ligne est mesurée avec la caméra digitale d'un analyseur automatique d'immunochimie, le résultat étant un nombre de pixels. Cette valeur de pixels est transformée en une unité machine dite MSR qui est la valeur rendue par l'appareil en routine.

**Seuil de positivité conseillé par le fabricant :**  
20 ng/mL de tampon. C'est en effet à proximité de ce seuil que la discrimination entre les concentrations est la meilleure.

**Détection qualitative** : au delà du seuil, l'échantillon est positif. En deçà du seuil, l'échantillon est négatif.

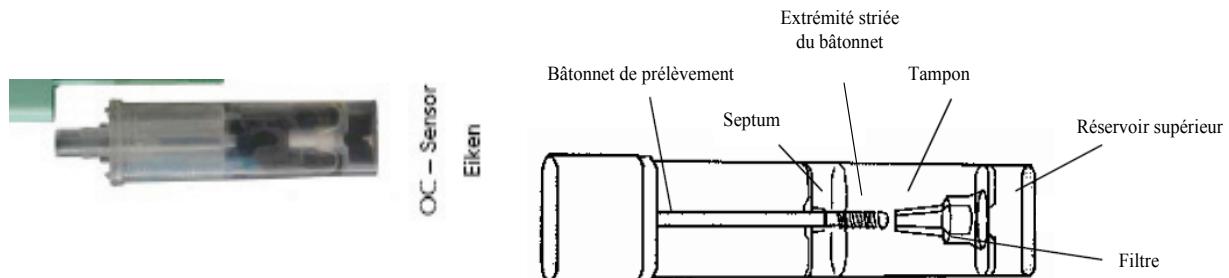


## Correspondance entre la mesure en unités MSR et la concentration en hémoglobineen (ng/mL)

## Annexe 2

### Présentation du test OC Sensor®

#### > Kit de prélèvement



Ce système permet de collecter approximativement 10mg de selles dans 2mL de tampon, grâce à la présence du calibrateur.

#### > Mode de prélèvement

- Prélever l'échantillon de selles en grattant la surface de plusieurs zones ou en piquant cinq ou six fois dans la selle. Collecter une quantité suffisante pour bien recouvrir les cannelures de l'extrémité du bâtonnet puis insérer ce bâtonnet dans le tube de prélèvement. Agiter le tube.
- Réaliser ce prélèvement deux fois de suite.
- Conserver les tubes après collecte au réfrigérateur (de 2°C à 10°C).
- Si les tests sont transportés à température ambiante, ils doivent être transmis au laboratoire dans les 3 jours.

#### > La lecture

**Automatisée** : automate spécifique DIANA.

Basée sur une réaction Anticorps/Antigène (Ac/Ag) entre la partie globine de l'Hb contenue dans l'échantillon et l'anticorps polyclonal présent sur des particules de polystyrène (latex).

**Technique** : immuno-turbidimétrie. Mesure de l'absorbance à 660nm (proportionnelle à la quantité d'Hb de l'échantillon). Mesure quantitative.

**Intervalle de concentration d'Hb détectable** : 50 à 1 000 ng/mL de tampon

**Unité** : ng/mL de tampon

**Seuil de positivité conseillé par le fabricant** : 100 ng/mL d'Hb.

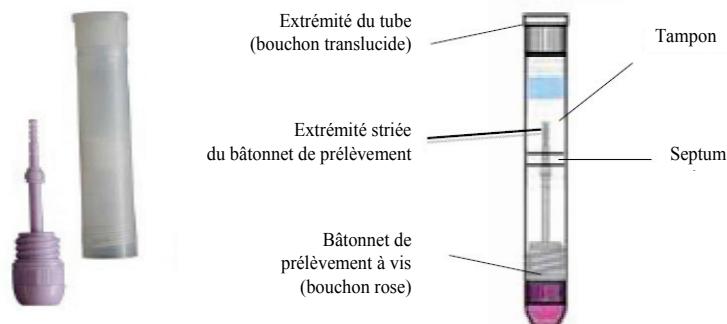


Source : Fabricant EIKEN

## Annexe 3

### Présentation du test FOB Gold®

#### > Kit de prélèvement



Ce système permet de collecter approximativement 10 mg de selles dans 1,7 mL de tampon grâce à la présence du calibrateur.

#### > Mode de prélèvement

- Insérer le bâtonnet dans l'échantillon à quatre endroits différents puis racrer la surface de la selle. Les rainures doivent être couvertes.
- Attendre au moins une heure après agitation (pour une dissolution complète).
- Conserver à l'abri de la lumière pendant une semaine (de 2°C à 10°C).

#### > La lecture

**Automatisée** : automate spécifique SentiFOB ou automate de laboratoire type AU480.

Basée sur une réaction Ac/Ag entre la partie globine de l'Hb contenue dans l'échantillon et l'Ac polyclonal présent sur des particules de polystyrène (latex).

**Technique** : immuno-turbidimétrie. Mesure de l'absorbance à 570nm (proportionnelle à la quantité d'Hb de l'échantillon). Mesure quantitative.

**Intervalle de concentration d'Hb détectable** : 14 à 1 050 ng/mL de tampon

**Unité** : ng/mL de tampon.

**Seuil de positivité conseillé par le fabricant** : 100 ng/mL d'Hb.



SentiFOB



AU 480

Source : Fabricant Beckman Coulter

## Annexe 4 : Présentation du taux de positivité à partir des résultats des études françaises

### Test Magstream®

Département	Date de début de l'étude	Modalités d'utilisation	Taux de positivité
Calvados	N= 20 000 2004 (1 <sup>re</sup> campagne)	2 prélèvements Seuil : 20 ng/mL	6,4 %
IGOR : Indre-et-Loire	N= 19 244 2008 (3 <sup>ème</sup> campagne)	2 prélèvements Seuil : 20 ng/mL	4,6 %
HEMO : Cher Allier	N= 17 263 2009 (2 <sup>ème</sup> campagne) 2009 (3 <sup>ème</sup> campagne)	2 prélèvements Seuil : 55 ng/mL	3,3 %

### Test OC Sensor®

Département	Date de début de l'étude	Modalités d'utilisation	Taux de positivité
IGOR : Ille-et-Vilaine Côte-d'Or	N=33 696 2008 (3 <sup>ème</sup> campagne)	2 prélèvements Seuil : 150 ng/mL	3,7 %
HEMO : Cher Allier	N=17 787 2009 (2 <sup>ème</sup> campagne) 2009 (3 <sup>ème</sup> campagne)	2 prélèvements Seuil : 150 ng/mL	4,12 %

## Annexe 5 : Rapport du groupe La Poste sur les conditions d'acheminement des tests immunologiques par voie postale



### **Les conditions d'acheminement des tests immunologiques par voie postale**

**Juillet 2010**



*La Poste / tests immunologiques / rapport final / juillet 2010*

## Sommaire

1. Avant propos.....	p 3
2. Présentation du programme .....	p 3
3. Expression du besoin.....	p 3
4. Historique du transport des tests de dépistage du cancer colorectal par La Poste ....	p 4
5. Les conditions pour transporter les tests immunologiques dans le réseau postal .....	p 4
5.1 Les obligations légales.....	p 5
5.1.1 <i>L'avis du Haut Conseil en Santé Publique</i> .....	p 5
5.1.2 <i>Définition de « prélèvements biologiques UN3373 »</i> .....	p 5
5.1.3 <i>Les règles de transport des prélèvements biologiques UN3373</i> .....	p 5
5.2 Les conditions d'acceptation des tests immunologiques dans le réseau postal....	p 6
5.3 Définition de la catégorie d'envoi : correspondance ou marchandise.....	p 7
6. Proposition de solution sur mesure.....	p 7
7. Synthèse .....	p 8
ANNEXES .....	p 9

## **1. Avant propos**

La Haute Autorité de Santé a rendu un avis le 19 décembre 2008 recommandant l'utilisation des tests immunologiques dans le cadre du programme national de dépistage du cancer colorectal.

Les tests immunologiques sont des tests de recherche de sang occulte dans les selles avec transport des échantillons en phase liquide. Le prélèvement des selles est effectué sur une tige qui est ensuite insérée dans un tube contenant un liquide inerte.

Dans un courrier daté du 25 février 2009, l'INCa a sollicité La Poste pour travailler sur les modalités de transport des tests immunologiques, et lui indiquer les conditions validées d'un acheminement par voie postale.

Le présent dossier expose les propositions de La Poste pour l'acheminement des tests immunologiques, élaborées après les réunions de travail conjointes avec l'INCa.

## **2. Présentation du programme**

Les pouvoirs publics ont mis en place un programme de dépistage organisé du cancer colorectal pour les femmes et hommes de 50 à 74 ans. Ce programme repose sur la réalisation d'un test de recherche de sang dans les selles tous les deux ans.

Chaque patient reçoit tous les deux ans un courrier l'invitant à réaliser un test de dépistage du cancer colorectal, et lui suggérant d'aborder ce sujet avec son médecin qui lui remettra un test de dépistage à l'issue de la consultation.

Si le patient ne consulte pas son médecin, la structure départementale en charge du dépistage du cancer colorectal lui enverra un test de dépistage à son domicile.

Le patient réalise le prélèvement à son domicile, et adresse le test contenant le prélèvement au centre de lecture agréé dans le cadre du programme de dépistage organisé, à l'aide d'une enveloppe spécifique prévue à cet effet, et fournie avec le test.

16 millions de personnes sont invitées à participer au programme tous les deux ans. Environ 6,7 millions d'entre elles adressent le test au centre de lecture agréé tous les deux ans (soit un taux de participation de 42%).

## **3. Expression du besoin**

La réussite du programme de dépistage repose entre autre sur l'adhésion des patients cibles et sur la qualité de l'analyse biologique réalisée sur le prélèvement.

Pour faciliter l'adhésion des patients, le programme organisé du dépistage du cancer colorectal prévoit la prise en charge de tous les frais de dépistage, y compris ceux liés à l'acheminement du test à destination des centres de lecture.

L'INCa souhaite donc une solution pour laquelle les frais d'acheminement des échantillons prélevés sont facturés au destinataire, le centre de lecture, et non pas à l'expéditeur, le patient.

Le dépôt du pli en boîte aux lettres devra être possible, afin de faciliter l'envoi des échantillons par les patients.

Page 3 sur 20

La qualité du prélèvement biologique s'altère avec le temps. Le pli contenant le prélèvement de selles devra parvenir au laboratoire d'analyse dans un délai d'environ 2 jours ouvrés, à partir de sa prise en charge par le réseau postal.

La taille, le poids et le diamètre des tubes diffèrent selon la marque du test immunologique. Toutefois, le poids du pli retour sera inférieur à 50g (y compris l'enveloppe et la fiche d'identification), quelque soit la marque du test retenu pour le programme.

#### **4. Historique du transport des tests de dépistage du cancer colorectal par La Poste**

En 2006, l'INCa et La Poste ont travaillé sur les modalités de transport des tests au Gaïac dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer colorectal.

A la demande La Poste, l'INCa a sollicité un avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sur la classification des tests au gaïac imprégnés de matières fécales, utilisés pour le dépistage du cancer du colon.

Le 5 juillet 2007, le HCSP a considéré :

- ⇒ « Que le transport des tests au gaïac imprégné de matières fécales n'est pas soumis aux réglementations actuellement en vigueur relatives aux transports de matières infectieuses par la route, voie aérienne ou voie ferrée ».
- ⇒ Que le conditionnement de ces tests au gaïac « doit répondre aux conditions définies par l'arrêté du 29 septembre 2006 afin d'être conforme au Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale ».

L'arrêté du 29 septembre 2006 fait référence à l'obligation de triple emballage :

- un emballage primaire étanche,
- inséré dans un emballage secondaire étanche, tapissé d'un matériau absorbant,
- et l'ensemble placé dans un emballage extérieur résistant, portant les noms et adresses du laboratoire destinataire.

Compte tenu que l'innocuité des envois avait été validée par un jugement de spécialiste, et sous réserve du respect des conditions d'emballage décrites dans l'arrêté du 29 septembre 2006, La Poste a accepté de transporter les tests au gaïac dans son réseau.

#### **5. Les conditions pour transporter les tests immunologiques dans le réseau postal**

Les tests immunologiques nécessitent le transport d'échantillons en phase liquide, ce qui diffère des tests au Gaïac actuellement acheminés par La Poste.

Les différences sont de plusieurs natures :

- ⇒ les différences de réglementation entre transport de matière sèche et transport de liquide ;
- ⇒ les différences techniques qui impactent le processus de traitement et d'acheminement dans le réseau postal :
  - ⇒ épaisseur de l'enveloppe,
  - ⇒ fragilité du contenu,
  - ⇒ poids du pli à transporter,
  - ⇒ rigidité du pli,
  - ⇒ procédure à mettre en place en cas d'incident.

Plusieurs questions se sont donc posées pour définir les modalités d'acceptation des tests immunologiques dans le réseau postal :

1. Quelles sont les obligations légales découlant du transport des tests immunologiques ?
2. Quelles sont les conditions d'acceptation des tests immunologiques dans le réseau postal ?
3. A quelle catégorie d'envoi correspond le transport des tests immunologiques : courrier ou colis ?

#### 5.1 Les obligations légales

##### 5.1.1 *L'avis du Haut Conseil en Santé Publique*

Le Haut Conseil en Santé Publique a rendu un avis le 11 décembre 2009, relatif à [] la classification des tests immunologiques. Il souligne que « *les recommandations de l'avis du 5 juillet 2007 sur la classification des tests au gaïac imprégnés de matières fécales, utilisés pour le dépistage du cancer du colon, sont applicables aux tests immunologiques de dépistage du cancer colorectal* ».

Le HCSP précise également dans cet avis :

« *En ce qui concerne le test immunologique de dépistage du cancer colorectal, le prélèvement comporte le dépôt par le patient d'un écouvillon dans deux tubes contenant un liquide. Les tubes sont introduits dans un sac plastique et ensuite dans un emballage en plastique rigide contenant un papier buvard capable d'absorber le liquide des échantillons si ces tubes venaient à se casser. Cet ensemble est introduit dans une enveloppe, type enveloppe matelassée, prête à l'emploi. L'envoi se fait conformément aux règles de transport des prélevements biologiques UN3373.* »

##### 5.1.2 *Définition de « prélevements biologiques UN3373 »*

Les échantillons humains ou échantillons prélevés sur les patients peuvent relever des matières infectieuses de catégorie A ou catégorie B (aussi dénommée UN3373) ou bénéficier d'une exemption au sens de l'ADR.

La réglementation en vigueur définit les catégories de matières infectieuses comme suit :  
Catégorie A : matière infectieuse qui, de la manière dont elle est transportée, peut lorsqu'une exposition se produit, provoquer une invalidité permanente ou une maladie mortelle ou potentiellement mortelle chez l'homme ou l'animal, jusque là en bonne santé.  
Catégorie B : matière infectieuse qui ne répond pas aux critères de classification dans la catégorie A.

##### 5.1.3 *Les règles de transport des prélevements biologiques UN3373*

Les conditions de transport applicables aux échantillons de catégorie B (UN3373) sont décrites dans l'instruction P 650, qui précise notamment :

Les emballages doivent être de bonne qualité et suffisamment solides pour résister aux chocs et aux charges auxquels ils peuvent normalement être soumis en cours de transport, y compris pendant le transbordement entre véhicules ou conteneurs ou entre véhicules ou conteneurs et entrepôts, ainsi que lors de tout enlèvement d'une palette ou d'un suremballage en vue d'une manipulation manuelle ou mécanique. Les emballages doivent être construits et fermés de manière à éviter toute fuite du contenu dans des conditions normales de transport, sous l'effet de vibrations ou de variations de température, d'hygrométrie ou de pression.

L'emballage doit comprendre au moins les trois composantes ci-après:

- a) un récipient primaire;
- b) un emballage secondaire;
- c) un emballage extérieur;

Les récipients primaires doivent être emballés dans les emballages secondaires de façon à éviter, dans des conditions normales de transport, qu'ils ne se brisent, soient perforés ou laissent échapper leur contenu dans les emballages secondaires. Les emballages secondaires doivent être placés dans des emballages extérieurs avec interposition de matières de rembourrage appropriées. Une fuite du contenu ne doit entraîner aucune altération appréciable des propriétés protectrices des matières de rembourrage ou de l'emballage extérieur.

Pour les matières liquides:

- a) Le ou les récipients primaires doivent être étanches;
- b) L'emballage secondaire doit être étanche;
- c) Si plusieurs récipients primaires fragiles sont placés dans un emballage secondaire simple, il faut les envelopper individuellement ou les séparer pour empêcher tout contact entre eux;
- d) Un matériau absorbant doit être placé entre le ou les récipients primaires et l'emballage secondaire. La quantité de matériau absorbant doit être suffisante pour absorber la totalité du contenu du ou des récipients primaires de manière qu'une libération de la matière liquide ne porte pas atteinte à l'intégrité du matériau de rembourrage ou de l'emballage extérieur;

Pour le transport, la marque représentée ci-après doit être apposée sur la surface extérieure de l'emballage extérieur sur un fond d'une couleur contrastant avec elle et doit être facile à voir et à lire. La marque doit avoir la forme d'un carré mis sur la pointe (en losange) avec des dimensions minimales de 50 mm x 50 mm, la largeur de la ligne doit être d'au moins 2 mm et la hauteur des lettres et des chiffres doit être d'au moins 6 mm. La désignation officielle de transport "MATIÈRE BIOLOGIQUE, CATÉGORIE B", en lettres d'au moins 6 mm de hauteur, doit être marquée sur l'emballage extérieur près de la marque en forme de losange.



## 5.2 Les conditions d'acceptation des tests immunologiques dans le réseau postal

La Poste est habilitée à acheminer des plis contenant des échantillons de catégorie B, pas de catégorie A. L'avis du HCSP permet à La Poste d'accepter de transporter les plis contenant les tests immunologiques, sous réserve du strict respect des conditions de transport applicables aux échantillons de catégorie B, décrites dans l'instruction P650.

Cette norme indique notamment que « les emballages doivent être de bonne qualité et suffisamment solides pour résister aux chocs et aux charges auxquels ils peuvent normalement être soumis en cours de transport ».

Pour définir cette notion de résistance des enveloppes, la Direction Technique du Courrier de La Poste a réalisé en mars 2010 une analyse technique, à partir de tubes et d'enveloppes fournis par l'INCa.

Les spécifications techniques, applicables aux enveloppes d'acheminement des tests immunologique, sont les suivantes :

Format : une enveloppe au format C5 (162 x 229 mm)

Papier composant l'enveloppe: soit Tyvek, soit papier Kraft, soit papier ayant un grammage minimum de 100 g/m<sup>2</sup>

Morphologie : utiliser une enveloppe de type matelassée et minimiser les non uniformités d'épaisseur

La Poste demande à l'INCa de s'assurer que les patients respectent scrupuleusement les normes de conditionnement (triple emballage) et d'adressage, d'où la nécessité d'une communication efficace sur le mode opératoire aux deux segments concernés : les médecins, qui expliquent la démarche, et aux patients qui réalisent d'envoi.

Ces prescriptions visent tout autant à protéger le personnel de La Poste contre le risque d'accident qu'à garantir la sécurité et l'efficacité du processus global, et donc au final l'intégrité du prélèvement biologique à analyser.

### 5.3 Définition de la catégorie d'envoi : correspondance ou marchandise

L'article 2.7 de la directive européenne 97/67/CE du parlement européen, en date du 15 décembre 1997 définit la notion d'envoi de correspondance par opposition de celle de colis :

« On entend par envoi de correspondance, une communication écrite sur un support physique quelconque qui doit être acheminée et remise à l'adresse indiquée par l'expéditeur sur l'envoi lui-même ou sur son conditionnement. Les livres, catalogues, journaux et périodiques ne sont pas considérés comme correspondances. »

Les Conditions Générales de Vente Courrier Colis **applicables à l'ensemble des clients de La Poste** reprend cette définition et précise que l'envoi de correspondance **ne comporte pas de marchandise** qu'elle ait ou non de valeur commerciale.

Les tests immunologiques constitués de tubes rentrent dans la catégorie « petite marchandise sans valeur commerciale ». Ils ne peuvent donc pas être acheminés comme des envois de correspondance auxquels s'applique le tarif Courrier.

## 6. Proposition de solution sur mesure

Le tarif Courrier ne pouvant pas s'appliquer, La Poste a élaboré une offre sur mesure pour répondre au besoin de transport des tests immunologiques, dans les meilleures conditions tarifaires et de sécurité du processus d'acheminement du pli.

Cette offre sur mesure est basée sur les critères suivants :

- ↳ Tranche de poids : moins de 50g
- ↳ Délai d'acheminement : J+2 indicatif
- ↳ Adapté au transport de petite marchandise
- ↳ Possibilité de dépôt en boîte aux lettres
- ↳ Affranchissement pris en charge par le destinataire

Le tarif unitaire s'élève à 1,20 € HT, soit 1,44 € TTC.

Consciente des enjeux de santé publique que représentent les campagnes du dépistage organisé du cancer colorectal, et du contexte général des finances publiques, La Poste a décidé de consentir à l'INCa une remise exceptionnelle de 15%.

Le tarif unitaire pour l'acheminement des tests immunologique s'élève donc à 1,02 € HT, soit 1,22 € TTC.

L'enveloppe utilisée pour le retour des tests disposera d'un marquage spécifique, proche de celui des enveloppes T, permettant une prise en charge adaptée. Les spécifications de ce marquage, en cours d'élaboration, seront communiquées prochainement à l'INCa.

L'acheminement de ces plis fera l'objet de la signature d'un contrat spécifique, dont les modalités restent à préciser.

## 7. Synthèse

L'avis du Haut Conseil en Santé Publique du 11 décembre 2009 permet à La Poste d'accepter de transporter les tests immunologiques dans son réseau, dès lors que :

- ↳ l'instruction P650 sur le transport des matières infectieuse de catégorie B est appliquée;
- ↳ l'expéditeur du test dispose d'une information précise sur le conditionnement de l'envoi;
- ↳ les spécifications techniques relatives à la résistance de l'enveloppe et définies par La Poste sont respectées.

Le tarif unitaire d'acheminement d'un test immunologique de dépistage du cancer colorectal s'élève à 1,22 € TTC, et fera l'objet de relations contractuelles à finaliser.



Direction du Courrier

Direction Technique du Courrier  
DTC/ DSCN/ SNS/ SQP

## RAPPORT D'ANALYSE PRODUITS SPECIFIQUES

CLIENT : INCA

REDACTEUR : JEAN MICHEL MARCHAND

REFERENCE : DTC/DSCN/SNS/SQP/531/JMM

DATE : 31 MARS 2010

### 1. Contexte

Les tests utilisés pour le dépistage du cancer colorectal vont évoluer à partir de début 2011. Les tests Hemoccult actuellement utilisés, sous forme de plaquettes cartonnées, seront remplacés progressivement par les tests Immunologiques, sous forme de tubes. La présente étude a pour but de donner un avis technique sur la résistance des plis et leur facilité de traitement dans notre réseau postal.

### 2. Lot échantillon

Les lots échantillons mis à disposition sont constitués de 2 exemplaires de chaque combinaison possible tube / enveloppe, avec mentionnés au verso le type de papier et le type de tube ;

un exemplaire de chaque type de tube : OC Sensor, FOB Gold et Magstream ;

un exemplaire de chaque type d'enveloppe : papier 80g, Tyvek et Kraft

### 3. Présentation générale des plis

#### 3.1 Descriptif général

Les neuf combinaisons sont donc les suivantes :

	Tubes OC Sensor	Tubes FOB Gold	Tubes Magstream
Papier 80 g	Lot 1	Lot 2	Lot 3
Papier Kraft	Lot 4	Lot 5	Lot 6
Papier Tyvek	Lot 7	Lot 8	Lot 9

Les enveloppes fournies sont de formats de type C6 ou C5.

Page 17 sur 20

enveloppe Tyvek au format C5



enveloppe papier 80g/m2 au format C5



Enveloppe Kraft au format C6



Page 18 sur 20

Tube FOB Gold (lots 2.5.8)



Tube OC Sensor (lots 1.4.7)



Tube Magstream (lots 3.6.9)



#### 4. Caractéristiques techniques des plis

Caractéristiques Techniques	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6	Lot 7	Lot 8	Lot 9
Dimensions (mm)	227x160	227x160	227x160	162x112	162x112	162x112	227x160	227x160	227x160
Poids moyen (g)	28	31	21	22	25	15	23	26	16
Epaisseur du pli (mm)	De 0,1 à 9	De 0,1 à 14	De 0,1 à 8	De 0,1 à 9	De 0,1 à 14	De 0,1 à 8	De 0,1 à 9	De 0,1 à 14	De 0,1 à 8
Rigidité (mN.m)	>140	>140	>140	>140	>140	>140	>140	>140	>140

#### 5. Préconisations

Pas de remarque particulière en ce qui concerne le marquage pour l'expression réponse.

Pour un meilleur traitement dans le réseau postal :

Format :

- préférer une enveloppe au format C5

Papier :

- Soit Tyvek, soit papier Kraft, soit papier ayant un grammage minimum de 100g/m<sup>2</sup>
- Préconiser une conformité NF 316

Morphologie :

- Minimiser les non uniformités d'épaisseur
- utiliser une enveloppe de type matelassée

Remarque :

Les plis concernés par cet avis technique ne sont pas compatibles avec les objets "méca" Petit Format (PF)



MINISTÈRE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE

Commission spécialisée Sécurité Sanitaire

Séance du 5 juillet 2007

AVIS

sur la classification des tests au gaïac imprégnés de matières fécales,  
utilisés pour le dépistage du cancer du colon

Considérant d'une part :

- que les tests au gaïac sont des procédés de dépistage de sang dans les matières fécales déposées en frottié et séchées sur un support solide,
- que les prélevements de matières fécales déposées en frottié et séchées ont une concentration en pathogènes qui est à un niveau identique à celui observé dans la nature ;

Considérant d'autre part :

- que les transports de marchandises dangereuses par la route, par voies ferrée et aérienne sont réglementés par des accords internationaux (respectivement ADR, RID et ICAO) applicables en droit français,
- que ces accords définissent le champ d'application et l'applicabilité des règlements et une classification des matières dangereuses, les matières infectieuses sont classées dans la classe 6.2,
- que dans cette classe 6.2, les accords internationaux répartissent les matières infectieuses en 2 catégories et prévoient des exemptions à ces règlements au paragraphe 2.2.62.1.5. (ADR, RID) et au paragraphe 6.3.2.3. de la 2<sup>e</sup> partie, chapitre 6 des instructions techniques pour la sécurité du transport aérien des marchandises dangereuses (ICAO),

Page 11 sur 20

- que parmi ces exemptions au règlement figurent les échantillons pour le dépistage de sang dans les matières fécales (paragraphe 2.2.62.1.5.5. : ADR et RID ; paragraphe 6.3.2.3.5 : IATA) ;

Considérant d'autre part :

- que les tests au gâlaté permettent le dépistage du cancer colorectal par mise en évidence de sang dans les matières fécales déposées en frottis sur un support solide,
- que les conditions d'emballage des tests de dépistage du cancer colorectal sont définies dans l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage (paragraphe III annexe IV2).

Le HCSP considère :

- Que le transport des tests au gâlaté imprégnés de matières fécales n'est pas soumis aux réglementations actuellement en vigueur relatives aux transports de matières infectieuses par la route, voie aérienne ou voie ferrée.
- Que le conditionnement de ces tests au gâlaté doit répondre aux conditions définies dans l'arrêté du 29 septembre 2006 afin d'être conforme au Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale.

*CET AVIS DOIT ETRE DIFFUSE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT*



## Haut Conseil de la santé publique

### AVIS

#### relatif à la vaccination contre l'hépatite A des personnels de laboratoire réalisant les tests pour le dépistage du cancer colorectal et sur la classification des tests immunologiques

11 décembre 2009

Cet avis fait suite à un courrier de l'Institut national du cancer en date du 22 janvier 2009 interrogeant le Haut Conseil de la santé publique sur la préconisation d'une vaccination contre l'hépatite A pour les personnels participant à la lecture des tests de détection de saignement occulte dans les selles (test au gaiac ou immunologique) et sur le risque potentiel d'exposition à des agents infectieux à l'occasion du transport de tests immunologiques en phase liquide.

La manipulation des selles à des fins médicales dans les laboratoires expose à un risque potentiel de transmission de l'hépatite A.

Toutefois :

- dans le cadre de la déclaration obligatoire de cette maladie, depuis 2007, selon les données de l'Institut de veille sanitaire, aucun cas ne correspond à une contamination de laboratoire.
- Les études de séroprévalence vis-à-vis de l'hépatite A [1] ont montré que le taux de séropositivité chez les personnels de laboratoire n'était pas plus élevé que chez les autres personnels hospitaliers et les personnes de même âge dans la population générale.

La technique des tests de détection de saignement occulte dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal est exposée dans les annexes de l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif au programme de dépistage des cancers<sup>1</sup>.

- En ce qui concerne le test au gaiac, les fragments de selles sont déposés sur un carton ouvert par le patient lui-même. Ce carton conditionné est adressé au centre d'analyse [2]. La personne qui réalise les tests ouvre le carton par un volet « arrière » et dépose au moins deux gouttes d'une solution de développement sur l'arrière des zones A et B où ont été déposées les deux frottis de selles. Après 30 à 60 secondes, le technicien lit les résultats en fonction de l'apparition ou non d'une zone bleue.
- En ce qui concerne le test Immunologique de dépistage du cancer colorectal, le prélèvement comporte le dépôt par le patient d'un écouvillon dans deux tubes contenant un liquide. Les tubes sont introduits dans un sac plastique et ensuite dans un emballage en plastique rigide contenant un papier buvard capable d'absorber le liquide des échantillons si ces tubes venaient à se casser. Cet ensemble est introduit dans une enveloppe, type enveloppe matelassée, prête à l'envoi. L'envoi se fait conformément aux règles de transport des prélèvements biologiques UN3373. La lecture des tests immunologiques en laboratoire est automatisée dont la lecture colorimétrique des résultats après adjonction d'un révélateur.

<sup>1</sup> [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/dépistage\\_cancers/arr290906\\_annexes.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/dépistage_cancers/arr290906_annexes.pdf)

Ces lectures ne comportent aucune manipulation.

Il s'avère donc :

- que la pratique de ces tests de dépistage n'implique, pour le technicien de laboratoire, aucune réelle manipulation de selles ;
- que le respect des bonnes pratiques de laboratoire et notamment des règles élémentaires d'hygiène doit permettre d'éviter tout risque de contamination.
- que les conditions de transport des tests immunologiques de détection de saignement occulte dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal sont semblables à celles du test au gaïac.

**En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :**

- ne recommande pas la vaccination contre l'hépatite A des personnels de laboratoire pratiquant les tests au gaïac ou les tests immunologiques pour le dépistage du cancer colorectal ;
- souligne que les recommandations de l'avis du 5 juillet 2007 sur la classification des tests au gaïac imprégnés de matières fécales, utilisés pour le dépistage du cancer du colon sont applicables aux tests immunologiques de dépistage du cancer colorectal ;
- rappelle qu'il convient de se référer aux recommandations de bonnes pratiques de laboratoire ;
- recommande que ces personnels fassent l'objet d'une formation à la réalisation des tests et au respect des bonnes pratiques de laboratoire.

#### Références

- 1- Djeriri J, Fontana L, Laurichesse H, Peigle-Lafeuille H, Henquell C, Chamoux A, Beytout J, Catalina P, Rey M. Seroprévalence des marqueurs des hépatites A, B et C chez le personnel hospitalier du CHU de Clermont-Ferrand. *Presse Med* 1996; 25: 145-50.
- 2- Avis du HCSP du 5 juillet 2007 sur la classification des tests au gaïac imprégnés de matières fécales, utilisés pour le dépistage du cancer du colon.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 11 décembre 2009

**Haut Conseil de la santé publique**  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP  
[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## 14. BIBLIOGRAPHIE

1. INCa, *La situation du cancer en France en 2010*. 2010.
2. Kronborg, O., et al., *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test*. Lancet, 1996. 348(9040) : p. 1467-71.
3. Hardcastle, J.D., et al., *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer*. Lancet, 1996. 348(9040) : p. 1472-7.
4. Faivre, J., et al., *Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study*. Gastroenterology, 2004. 126(7) : p. 1674-80.
5. Gouillard, H., *Évaluation épidémiologique du programme pilote de dépistage organisé du cancer colorectal France*, 2007. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (InVS), 2009. 2-3 : p. 22-25.
6. Haute Autorité de Santé, *Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France*. 2008.
7. Académie de Médecine, *Dépistage organisé du cancer colorectal. Situation actuelle et évolution souhaitable*. 2007.
8. Ministère de la Santé et des Sports, *Plan Cancer 2009-2013*.
9. European Commission, *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening*. 2009.
10. Zheng, S., et al., *Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer*. Dis Colon Rectum, 2003. 46(1) : p. 51-8.
11. Nakajima, M., et al., *Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test : a case-control study*. Br J Cancer, 2003. 89(1) : p. 23-8.
12. Saito, H., et al., *Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study*. Int J Cancer, 1995. 61(4) : p. 465-9.
13. Saito, H., et al., *A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test*. Oncol Rep, 2000. 7(4) : p. 815-9.
14. Lee, K.J., et al., *Colorectal cancer screening using fecal occult blood test and subsequent risk of colorectal cancer : a prospective cohort study in Japan*. Cancer Detect Prev, 2007. 31(1) : p. 3-11.
15. Launoy, G., *Improvement in screening for colorectal cancer associated with the use of immunochemical faecal occult blood test*. Pathol Biol (Paris), 2009. 57(6) : p. 488-92.
16. Morikawa, T., et al., *A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population*. Gastroenterology, 2005. 129(2) : p. 422-8.
17. Launoy, G.D., 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) : p. 493-6.
18. Park, D.I., et al., *Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a Population at Average Risk Undergoing Colorectal Cancer Screening*. Am J Gastroenterol, 2010. 105(9) : p. 2017-25.
19. Castiglione, G., 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) : p. 1750-4.
20. Rubeca, T., et al., *Evaluation of diagnostic accuracy of screening by fecal occult blood testing (FOBT). Comparison of FOB Gold and OC Sensor assays in a consecutive prospective screening series*. Int J Biol Markers, 2006. 21(3) : p. 157-61.
21. Winawer, S.J., et al., *Colorectal cancer screening : clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology, 1997. 112(2) : p. 594-642.
22. Guittet, L., 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) : p. 210-4.
23. Van Rossum, L.G., et al., *Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme*. Br J Cancer, 2009. 101(8) : p. 1274-81.
24. Van Rossum, L.G., et al., *Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population*. Gastroenterology, 2008. 135(1) : p. 82-90.
25. Hol, L., et al., *Screening for colorectal cancer : random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels*. Br J Cancer, 2009. 100(7) : p. 1103-10.
26. Levi, Z., et al., *A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia*. Ann Intern Med, 2007. 146(4) : p. 244-55.
27. Guittet, L., et al., *Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples*. Int J Cancer, 2009. 125(5) : p. 1127-33.
28. Grazzini, G., et al., *Immunochemical faecal occult blood test : number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening?* Br J Cancer, 2009. 100(2) : p. 259-65.

29. Van Roon, A.H., et al., *Diagnostic yield improves with collection of 2 samples in fecal immunochemical test screening without affecting attendance*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011. 9(4) : p. 333-9.
30. Tazi, M.A., et al., *[Informative value of Hemoccult test according to the number of positive slides in mass screening of colorectal cancer]*. Bull Cancer, 1998. 85(12) : p. 1055-9.
31. Guittet, L., et al., *Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location*. Br J Cancer, 2009. 100(8) : p. 1230-5.
32. Van Rossum, L.G., et al., *Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests*. Neth J Med, 2009. 67(5) : p. 182-6.
33. Ciatto, S., et al., *Association of FOBT-assessed faecal Hb content with colonic lesions detected in the Florence screening programme*. Br J Cancer, 2007. 96(2) : p. 218-21.
34. Berchi, C., et al., *Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France*. Health Econ, 2004. 13(3) : p. 227-38.
35. Lejeune, C., et al., *Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in France using a guaiac test versus an immunochemical test*. Int J Technol Assess Health Care, 2010. 26(1) : p. 40-7.
36. Berchi, C., et al., *Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening : performances of immunochemical colorectal cancer screening*. Int J Technol Assess Health Care, 2010. 26(1) : p. 48-53.
37. Van Rossum, L.G., et al., *Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests : A cost-effectiveness analysis*. Int J Cancer, 2011. 128(8) : p. 1908-17.
38. Ministry of Health Welfare and Sport (The Hague), *A national cancer screening program*. 2009.
39. Chen, L.S., et al., *Cost-effectiveness analysis for determining optimal cut-off of immunochemical faecal occult blood test for population-based colorectal cancer screening (KCIS 16)*. J Med Screen, 2007. 14(4) : p. 191-9.
40. Agency for Healthcare Research and Quality, V.B.M., *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 2003.
41. Shimbo, T., et al., *Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan*. Int J Technol Assess Health Care, 1994. 10(3) : p. 359-75.
42. *Medical Services Advisory Committee, Faecal occult blood testing for population health screening*. 2004.
43. Vilkin, A., et al., *Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test*. Am J Gastroenterol, 2005. 100(11) : p. 2519-25.
44. NHS, *Evaluation report : Immunochemical faecal occult blood tests*. 2009.
45. Guittet, L., et al., *Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening*. Accepted for publication. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2011.
46. Grazzini, G., et al., *Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening : observational study from the Florence district*. Gut, 2010. 59(11) : p. 1511-5.
47. Van Rossum, L.G. and M.G. van Oijen, *Different seasons with decreased performance of immunochemical faecal occult blood tests in colorectal cancer screening*. Gut, 2010.
48. Van Rossum, L.G., et al., *False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening*. Int J Cancer, 2009. 125(4) : p. 746-50.
49. Guittet, L., et al., *Seasonal variations of immunochemical and guaiac faecal occult blood tests*. Gut, 2011. 60(3) : p. 423-4.
50. INCa and BVA, *Enquête barométrique Les Français face au dépistage des cancers 2009*.
51. Tazi, M.A., et al., *Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population : results of five screening rounds from 1988 to 1996*. J Med Screen, 1997. 4(3) : p. 147-51.
52. Federici, A., et al., *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) : p. 83-8.
53. Andreu M, *Colorectal cancer screening in Barcelona : a multidisciplinary approach*. 2010.



Édité par l'Institut National du Cancer  
Tous droits réservés - Siren : 185 512 777

Conception/Réalisation : INCa

Illustrations : droits réservés

**DÉPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2011**

Pour plus d'informations  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Toutes les informations sur le Plan cancer 2009-2013  
[www.plan-cancer.gouv.fr](http://www.plan-cancer.gouv.fr)

Réf. : RAPTESTIM11

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92100 Boulogne-Billancourt  
France

Tél. : 01 41 10 50 00  
Fax : 01 41 10 50 20  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)