

Réalisé par Eric Potvin, Ph.D.
En collaboration avec Cathy Gosselin
Juillet 2012

Source image : <http://library.tcmcd.org>

Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles

Détermination d'un seuil
de positivité pour
démarrer les projets de
démonstration du PQDCCR

- Quel est le seuil de positivité de la RSOSi à retenir pour débiter la phase de dépistage des projets de démonstration du PQDCCR?

Le seuil doit être fixé en considérant:

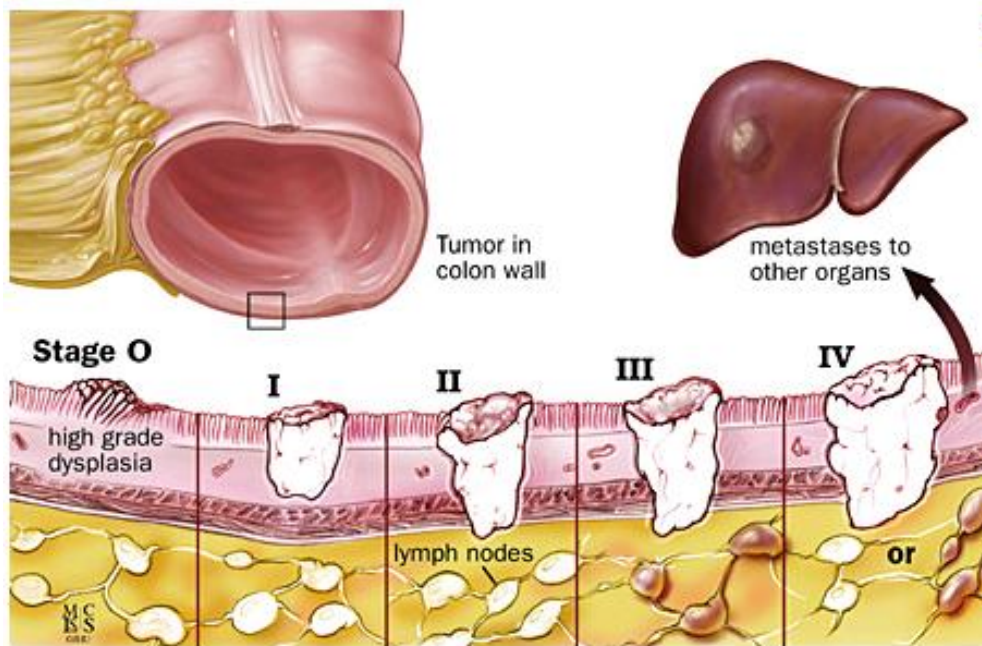
- le maintien d'un équilibre adéquat entre la sensibilité et le nombre de participants orientés vers la coloscopie;
- un seul échantillon fécal par participant.

Les considérations économiques sont exclues du présent mandat.

Pourquoi dépister le CCR?

1. La survie est liée au stade de la maladie au moment du diagnostic.
2. L'histoire naturelle de la maladie est bien connue.
3. Il existe un bon outil diagnostique et thérapeutique: la coloscopie.
4. L'ablation endoscopique des lésions précurseurs (polypectomie) réduit l'incidence de la maladie.

La survie est liée au stade de la maladie



Survie relative à 5 ans : 94% 80% 50% 5%

L'histoire de la maladie est bien connue

Adénome
(1000)

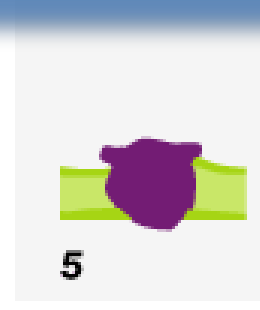
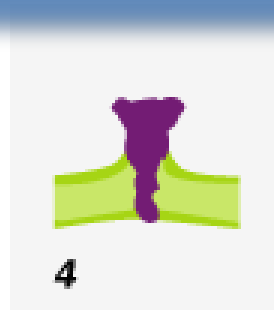
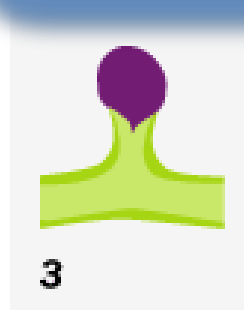
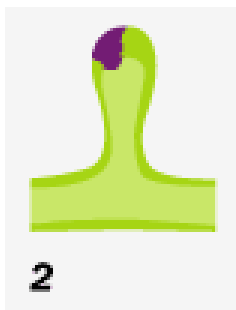
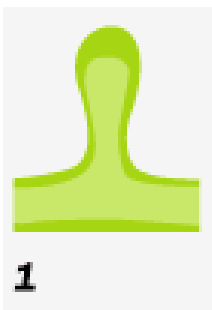
Adénome Avancé
(100) ≥ 10 mm

Cancer
(25)

$\geq 20-25\%$ contenu vilieux
dysplasie haut grade

10 ans

Lésions colorectales significatives en dépistage



80 % des CCR résultent de la transformation d'un adénome

- Hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans
- **Asymptomatiques** (Pas de: sang visible dans les selles, perte de poids inexplicquée, douleurs abdominales chroniques, diarrhées et/ou constipation chroniques)
- **À risque moyen** (sans histoire personnelle ou familiale de lésions colorectales significatives, de maladie inflammatoire intestinale ou de syndrome génétique)

Répartition des cas de CCR selon la condition clinique (risque à vie)

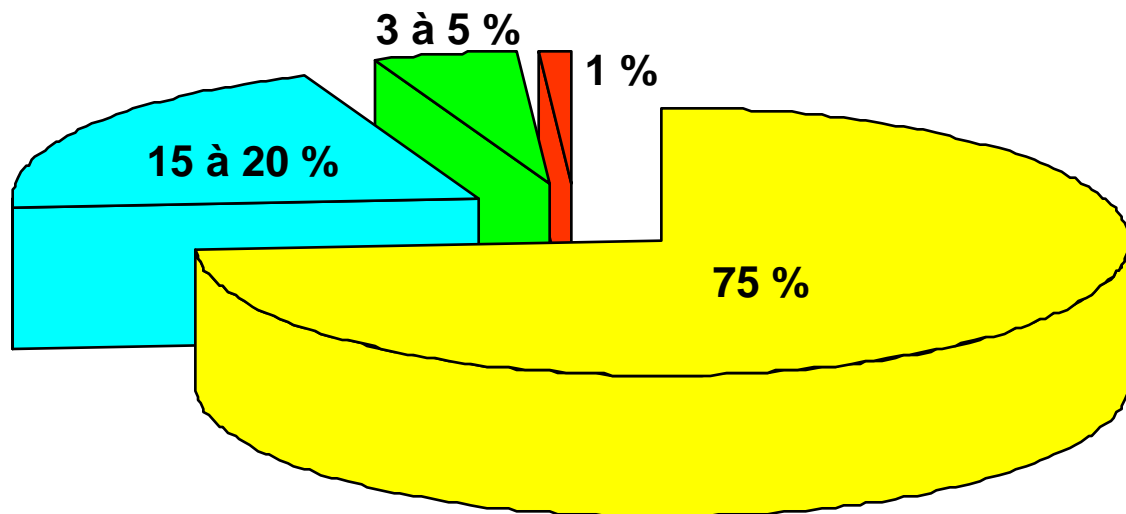
Risque accru (3-20%)

Histoire personnelle ou familiale de lésions ou de maladies inflammatoires de l'intestin

Risque très accru (70-100%)

Syndrome de Lynch

Polypose adénomateuse familiale



Risque moyen (3-5%)

Cancers sporadiques

Objectif

Réduire la mortalité attribuable au CCR à l'échelle populationnelle par le diagnostic précoce.

Le test de dépistage

Vise à identifier les individus les plus à risque d'être atteints de la maladie et d'en décéder parmi la population en apparence saine.

Il doit être simple, peu coûteux, performant et bien accepté.

Dépistage

Endoscopie

Coloscopie totale
Sigmoïdoscopie
Capsule vidéo-endoscopique

Radiologie

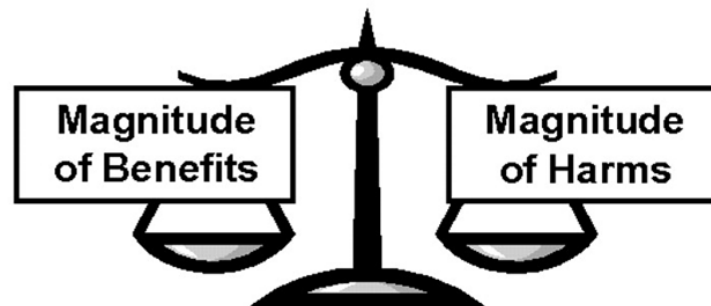
Coloscopie virtuelle
Lavement baryté

Tests biologiques fécaux

Recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)
Analyse de l'ADN fécal

Diagnostic

Coloscopie totale



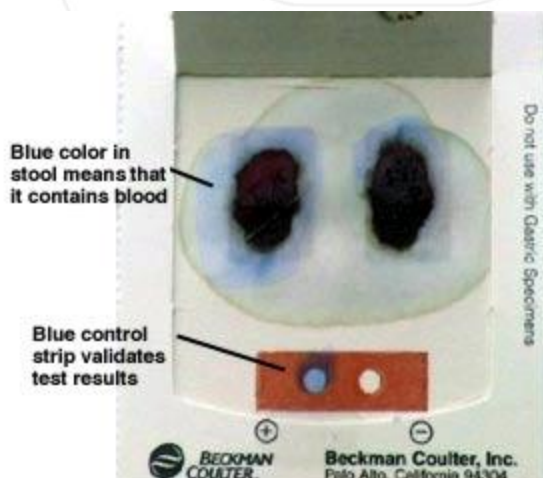
Avantages/Inconvénients

Performances (sensibilité-spécificité)
Acceptabilité
Sécurité
Efficacité
Simplicité
Ressources médicales
Coût

Recherche de Sang Occulte dans les Selles

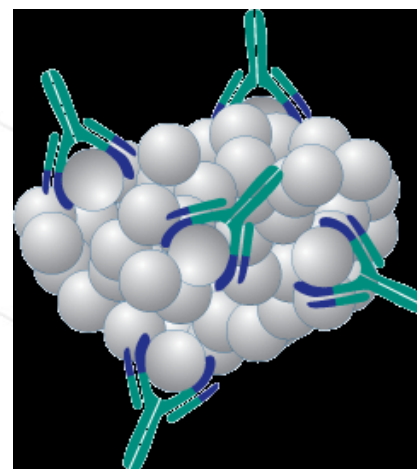
Gaïac (RSOSg)

Détection de l'activité
péroxydase de
l'hémoglobine



Immunochimique (RSOSi)

Détection immunologique de
l'hémoglobine.



La RSOSi... Un premier tour de roue

La RSOSi est utilisée depuis une dizaine d'années en dépistage. Il y a diverses:

- Méthodes d'analyse,
- Modalités d'interprétation,
- Méthodes de prélèvement,
- Échelles de mesure.

La RSOSi ne constitue pas une classe homogène,
il est donc difficile de comparer les
différentes technologies.

Dénouer l'impasse...

- S'en tenir aux conditions d'acquisition retenues dans le processus d'appel d'offres du MSSS.

RSOSi approuvée par Santé Canada

Test simple à réaliser

Sans restrictions (aliments/médicaments)

Manipulation minimale des selles

Lecture automatisée

Capacité d'ajuster un seuil

Deux technologies possibles

OC-Sensor

(Eiken Chemical Co.)



En marché depuis 2004
Plusieurs dizaines d'articles publiés
Bien appuyée en dépistage
Approuvée FDA

NS-Plus C

(Otsuka Electronics Co.)



En marché depuis 2004
Quelques articles publiés
Technologie émergente
Non approuvée FDA

L'état actuel du dépistage dans les autres provinces canadiennes

PROVINCE	AVANCEMENT DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE	TYPE DE RSOS	NOM DE LA TECHNOLOGIE	NOMBRE D'ÉCHANTILLONS FÉCAUX	SEUIL DE POSITIVITÉ
Terre-Neuve et Labrador	Projet pilote	RSOSi	NS-Plus C	2	100 ng/ml
Nouveau-Brunswick	Projet pilote	RSOSi	En attente de décision	s. o.	s. o.
Île-du-Prince-Édouard	Opérationnel	RSOSi	n. d.	n. d.	n. d.
Nouvelle-Écosse	Opérationnel	RSOSi	Hemocult ICT	2	s. o.
Québec	Projet pilote	RSOSi	En attente de décision	1	En attente de décision
Ontario	Opérationnel	RSOSg (considère la RSOSi)	Hema-Screen	6	s. o.
Manitoba	Déploiement progressif	RSOSg	Hemocult II Sensa	6	s. o.
Saskatchewan	Déploiement progressif	RSOSi	OC-Sensor	1	100 ng/ml
Alberta	Déploiement progressif	RSOSg (pilote avec RSOSi)	Hemocult II (OC-Sensor)	6 (2)	s. o. (100 ng/ml)
Colombie-Britannique	Déploiement progressif	RSOSi	OC-Sensor	2	100 ng/ml

Les provinces qui utilisent la RSOSi automatisée ont favorisé le seuil de positivité recommandé par le fabricant

PROVINCE	AVANCEMENT DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE	NOM DE LA TECHNOLOGIE	NOMBRE ÉCHANTILLONS FÉCAUX	SEUIL DE POSITIVITÉ	NOMBRE DE PERSONNES DÉPISTÉES
TN et L	Projet pilote (2012-?)	NS-Plus C	2	100 ng/ml	0 (prévoit 2 000)
QC	Projet pilote (2012-?)	?	1	?	0 (prévoit 570 000)
SK	Projet pilote (2009-?)	OC-Sensor	1	100 ng/ml	25 000
AB	Projet pilote (2010-?)	OC-Sensor	2	100 ng/ml	6 000
CB	Projet pilote (2009-2011) Déploiement (2012)	OC-Sensor	2	100 ng/ml	3 500

Faible population

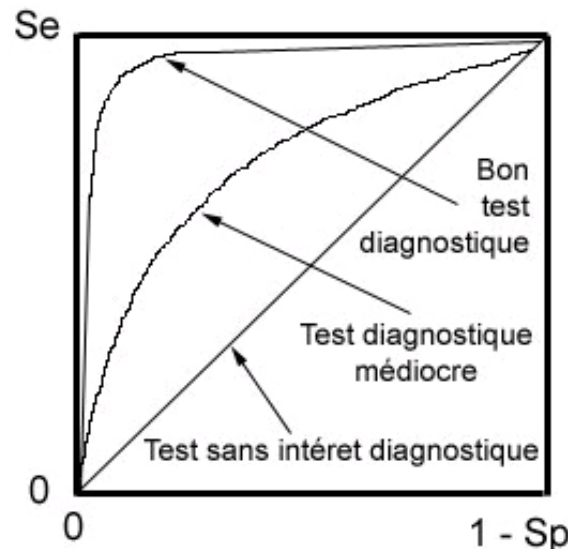
Il n’y a pas d’argumentaire solide

La décision ne tient pas compte des données récentes (> 2009)

Mesures de la performance diagnostique de la RSOSi (avec coloscopie d'emblée)

Tous les participants (avec un test + ou -) subissent la coloscopie comme examen de référence.

- Sensibilité : capacité à identifier un vrai positif
- Spécificité : capacité à exclure un vrai négatif



Mesures de la performance diagnostique de la RSOSi (sans coloscopie d'emblée)

Seuls les participants avec un test de dépistage +
subissent la coloscopie en confirmation
diagnostique.

- Taux de détection : Proportion des participants au dépistage présentant une LCS ou un CCR.
- Valeur prédictive positive: Probabilité de confirmer une LCS ou un CCR parmi les participants avec un test positif.
- Nombre de coloscopies nécessaires : Nombre de participants orientés vers la coloscopie pour détecter un cas de LCS ou de CCR.

van Rossum et ses collaborateurs, 2009

Hol et ses collaborateurs, 2009

- Analyses additionnelles d'études randomisées comparant RSOSg et RSOSi (et sigmoïdoscopie flexible - Hol).
- Dépistage organisé parmi la population Hollandaise âgée de 50 à 74 ans et à risque moyen de CCR.
- RSOSi à 1 éch. fécal (OC-Sensor)
- Coloscopie offerte au seuil de positivité de 50 ng/ml (seuil minimal).
- Augmentation virtuelle du seuil dans le but de comparer les performances diagnostiques.

Études pivots

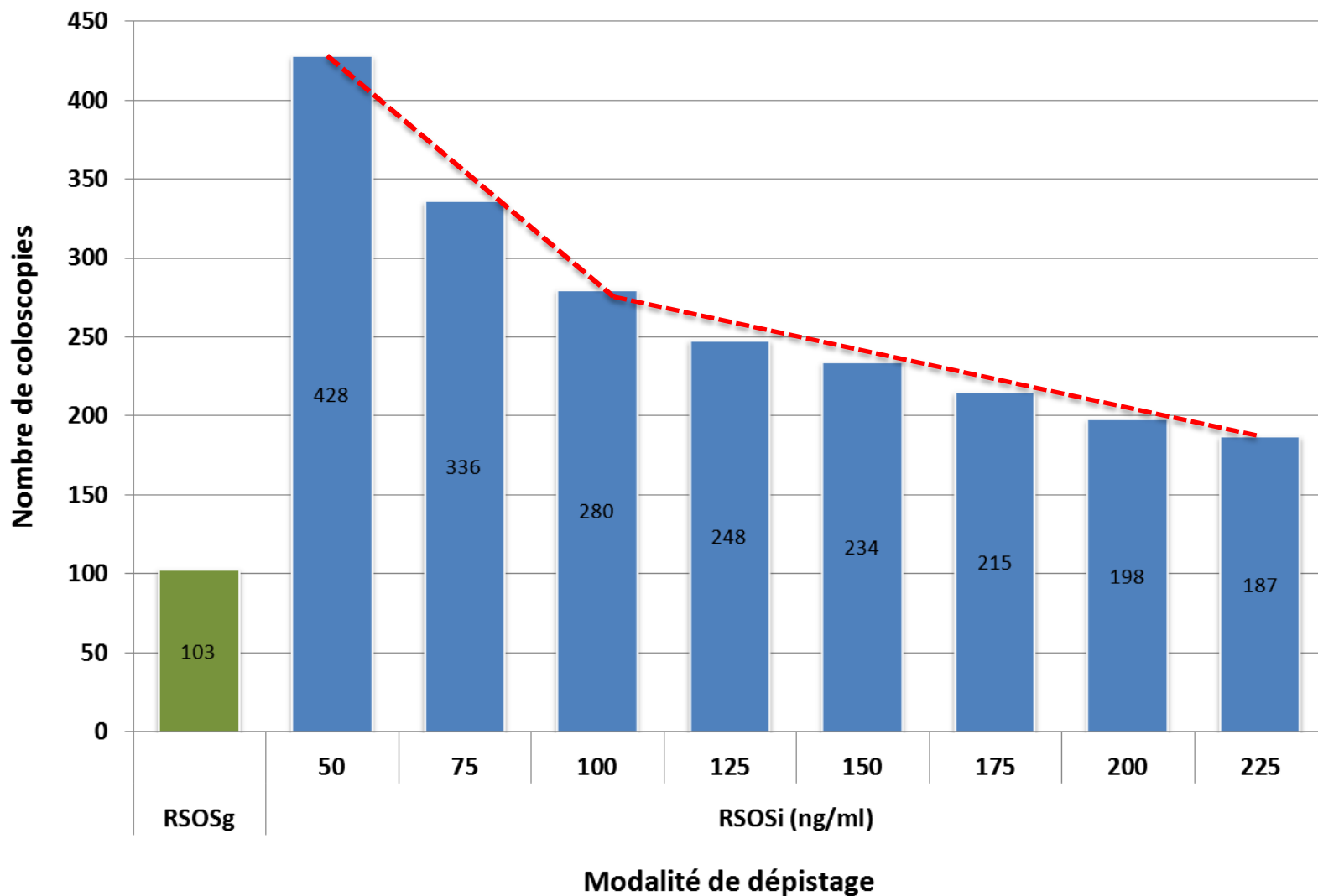
Données générales RSOSg vs RSOSi (50 ng/ml):

	Van Rossum, 2009	Hol, 2009
Invitations totales	10 301 vs 10 322	5 004 vs 5 007
Exclusions	0 %	3,7 %
Participation	47 % vs 60 %	50 % vs 62 %
Positivité	2,4 % vs 8,5 %	2,8 % vs 8,1 %
N coloscopies (Taux d'acceptation)	103 vs 428 (88 % vs 81 %)	62 vs 226 (95 % vs 94 %)
N LCS (Taux de détection*)	57 vs 189 (1,2 % vs 3,1 %)	28 vs 93 (1,2 % vs 3,1 %)
N CCR (Taux de détection*)	11 vs 28 (0,2 % vs 0,5 %)	6 vs 16 (0,3 % vs 0,5 %)

* Analyse par protocole

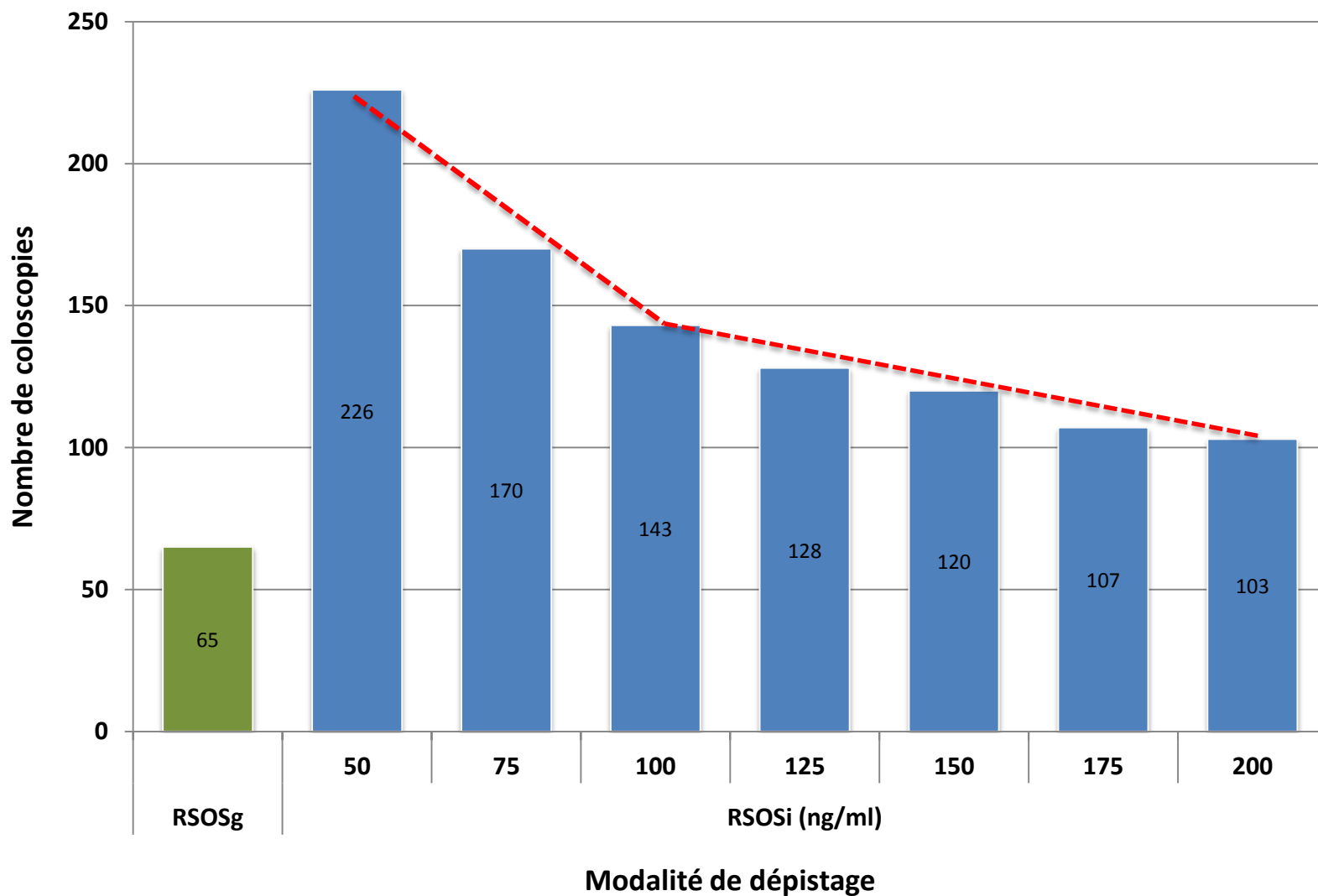
Nombre de coloscopies générées en fonction du seuil de positivité

(van Rossum et ses collaborateurs, 2009)



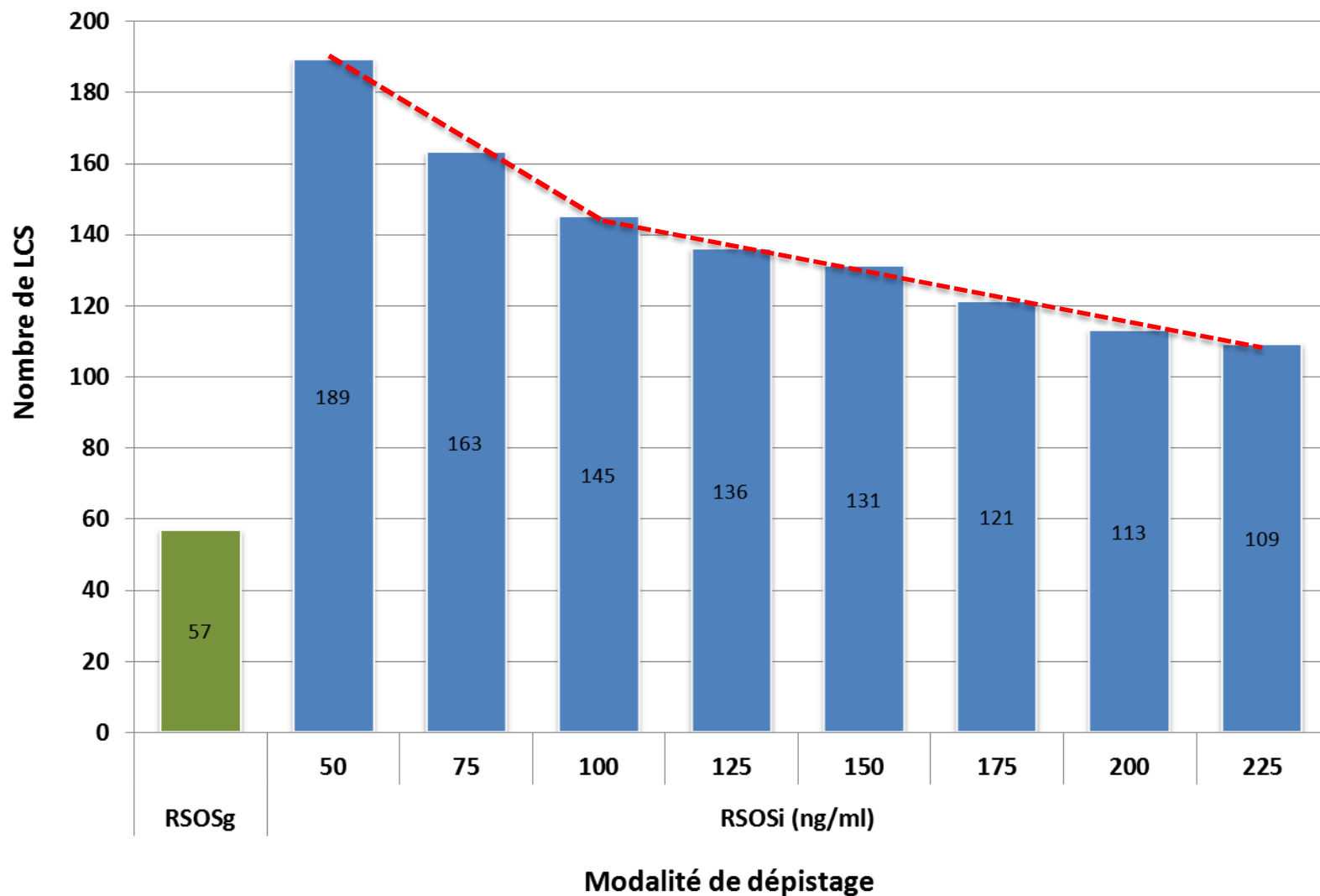
Nombre de coloscopies générées en fonction du seuil de positivité

(Hol et ses collaborateurs, 2009)



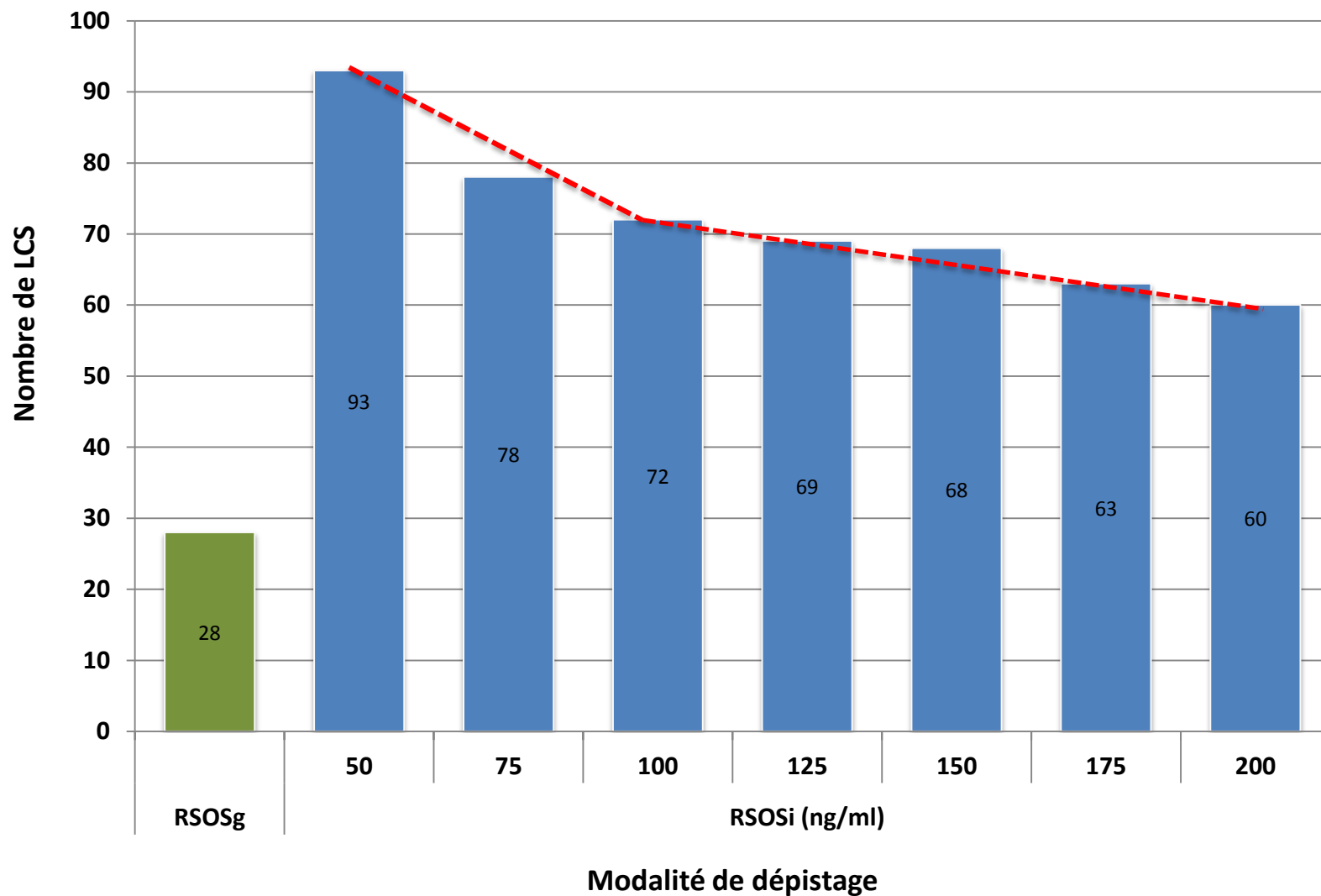
Nombre de LCS dépistées en fonction du seuil de positivité

(van Rossum et ses collaborateurs, 2009)



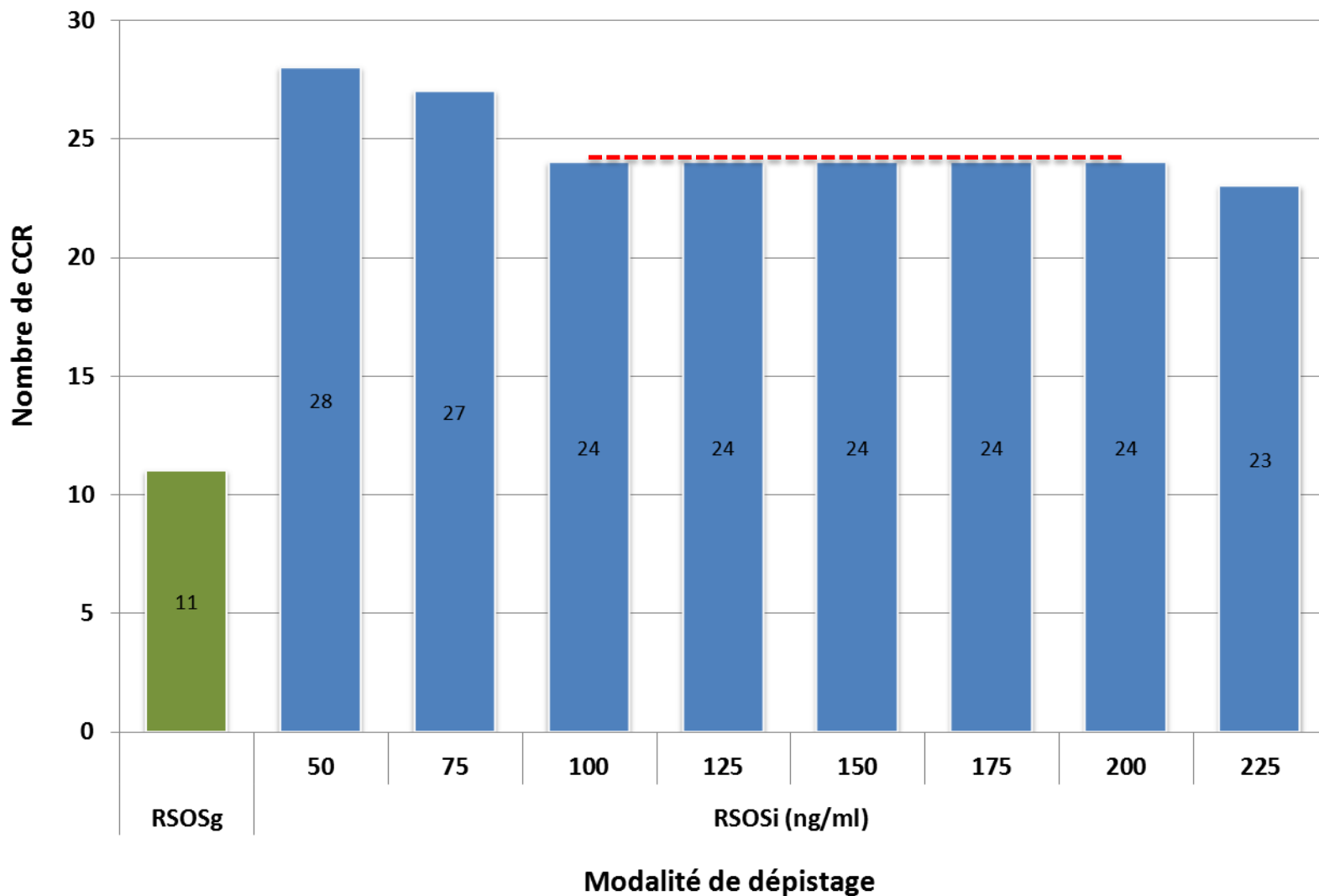
Nombre de LCS dépistées en fonction du seuil de positivité

(Hol et ses collaborateurs, 2009)



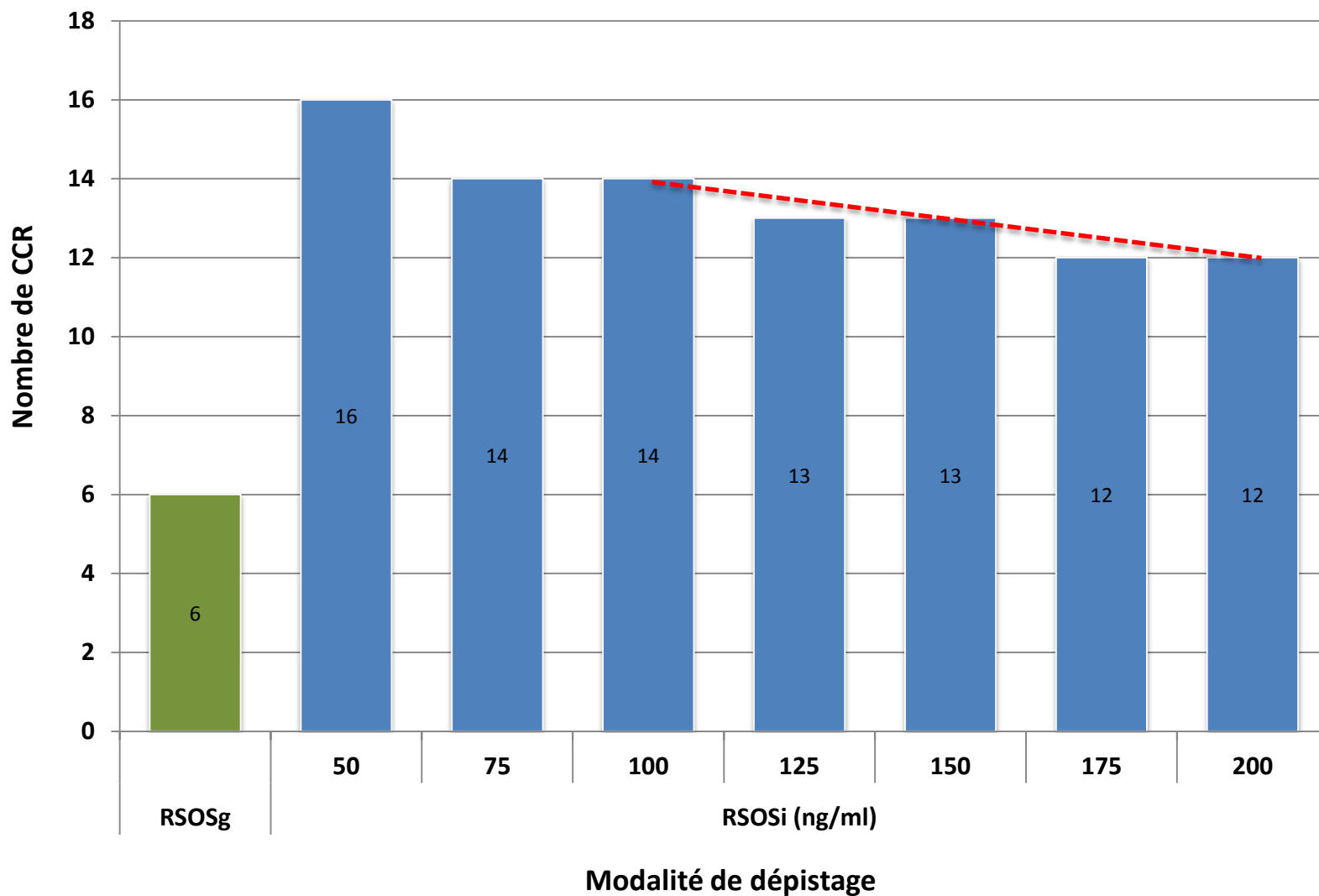
Nombre de CCR dépistés en fonction du seuil de positivité

(van Rossum et ses collaborateurs, 2009)



Nombre de CCR dépistés en fonction du seuil de positivité

(Hol et ses collaborateurs, 2009)

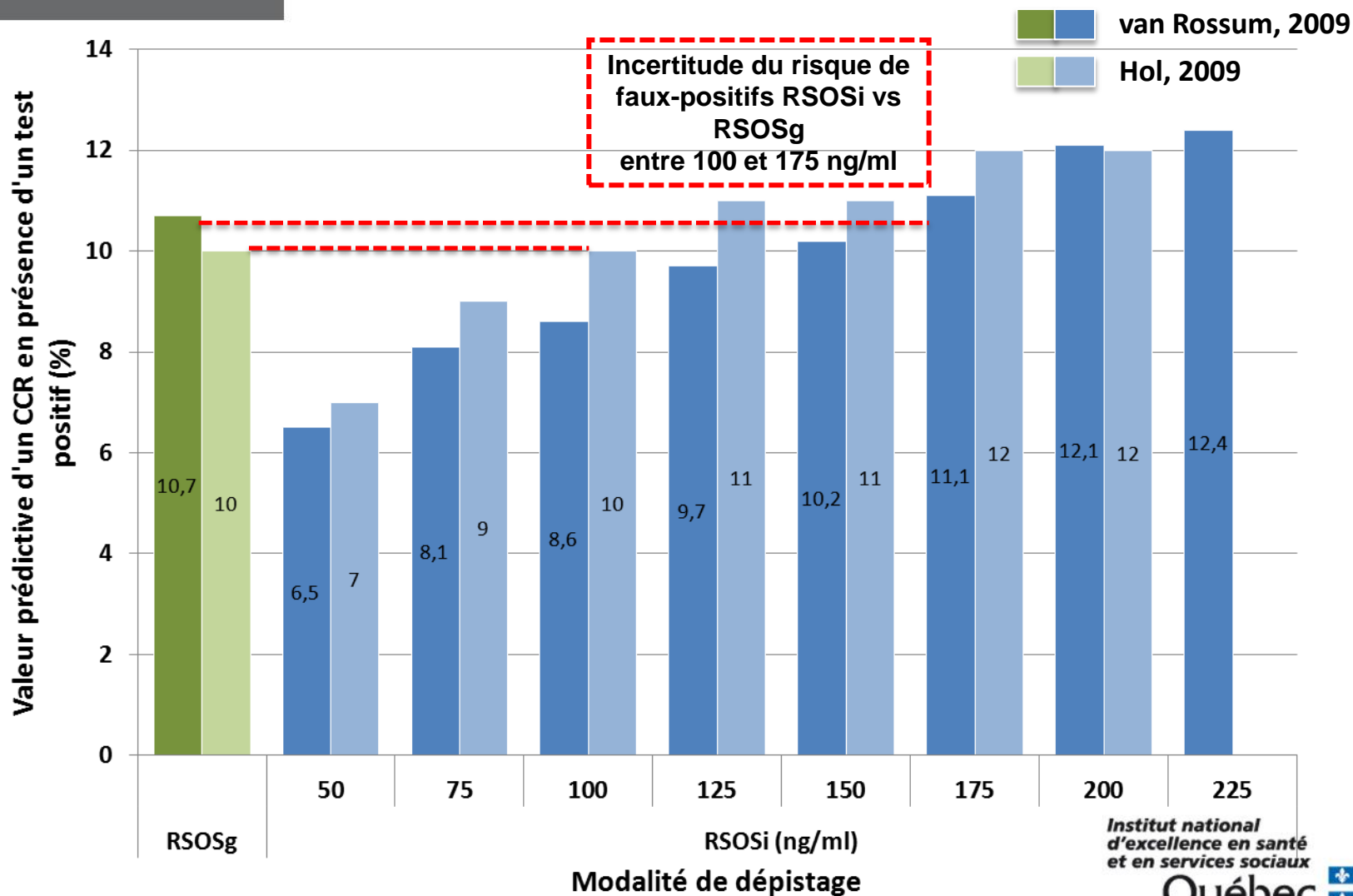


Concentration médiane d'hémoglobine mesurée selon l'issue à la coloscopie (Études de Hol et de van Rossum, 2009)

Lésion colorectale	Concentration médiane d'hémoglobine
Adénome non-avancé	110 ng/ml
Adénome avancé	365 ng/ml
Cancer colorectal	>400 ng/ml

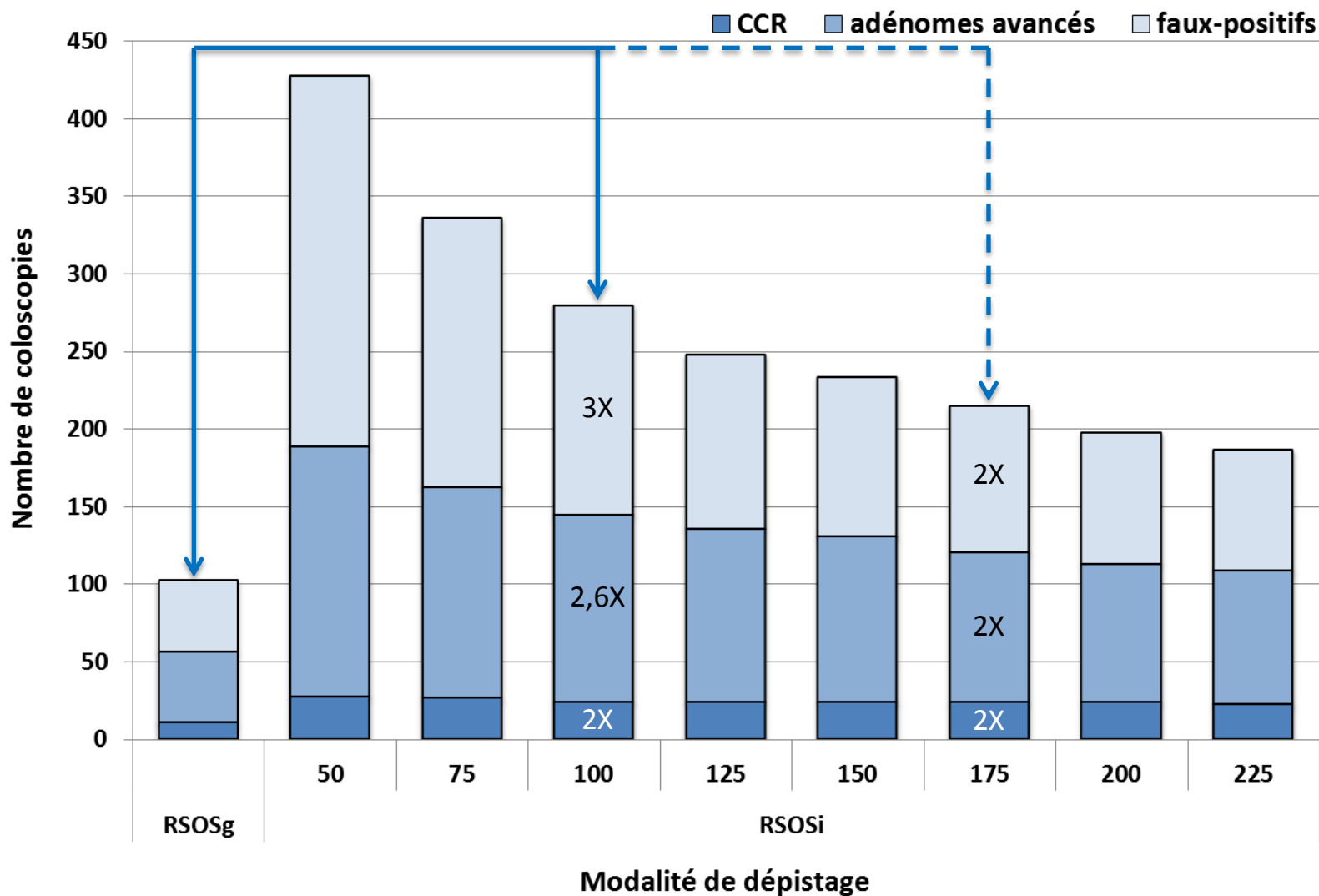
Parmi une population asymptomatique jamais dépistée, la majorité des CCR seraient détectés dès la première ronde de dépistage.

Valeur prédictive positive (CCR) en fonction de la modalité évaluée



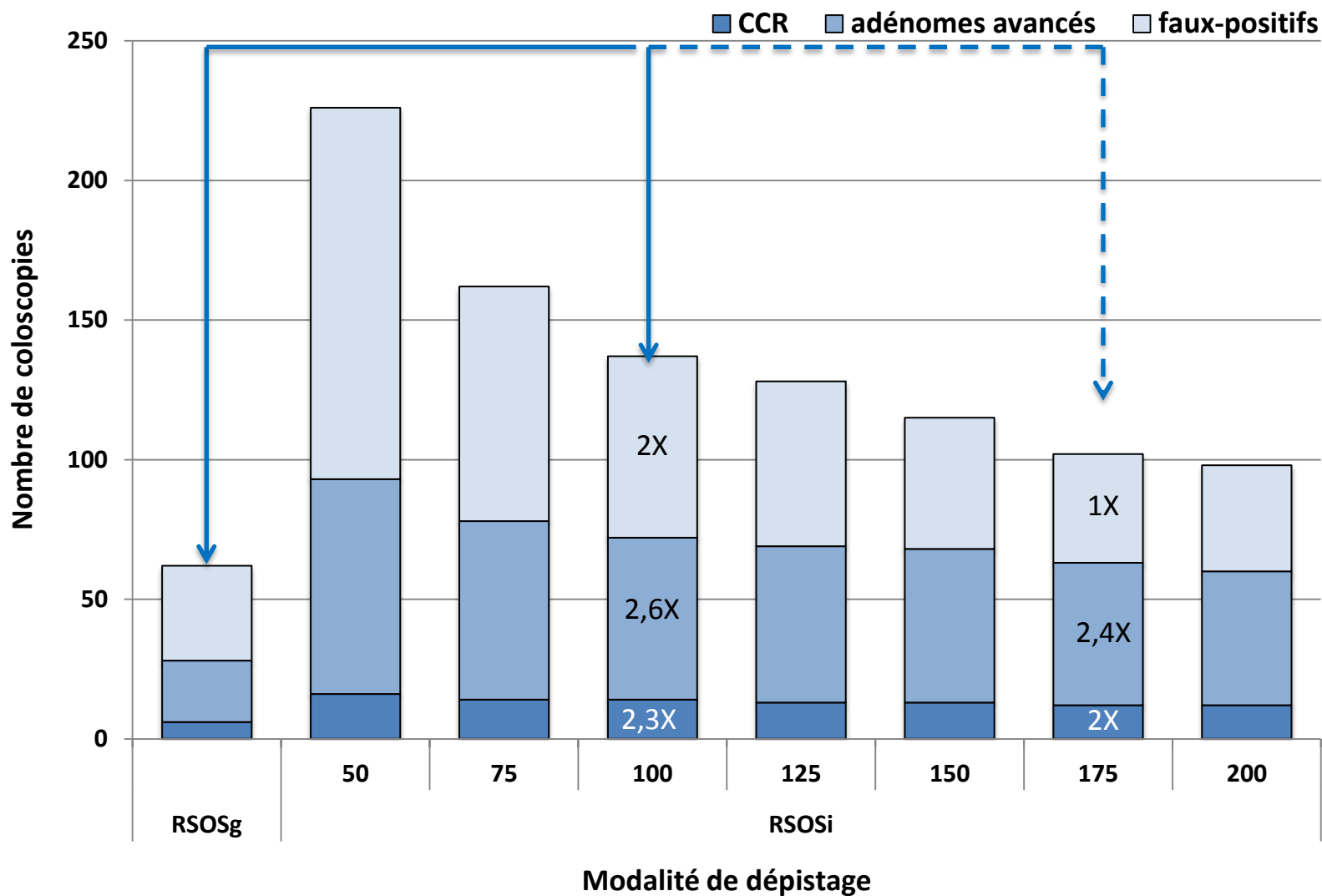
Répartition des coloscopies générées selon l'issue en fonction du seuil de positivité

(van Rossum et ses collaborateurs, 2009)



Répartition des coloscopies générées selon l'issue en fonction du seuil de positivité

(Hol et ses collaborateurs, 2009)



En résumé...

- La sensibilité pour les LCS et la demande en coloscopie \uparrow lorsque le seuil de positivité \downarrow .
- RSOSi = 3X plus de LCS et 2,5X plus de CCR que la RSOSg.
- La détection des CCR est très peu affectée par \uparrow du seuil de positivité (saignement élevé d'un CCR).
- Le faible nombre de CCR limite les comparaisons à différents seuils.
- Il y a une incertitude \uparrow de faux-positifs (CCR) entre 100 et 175 ng/ml vs RSOSg.

L'impact d'augmenter le seuil de positivité de 100 à 175 ng/ml :

- 25% ↓ coloscopie (= encore 2X plus que la RSOSg)
- 15% ↓ LCS détectées
- 5% ↓ CCR détectés
- Sensibilité globale estimée à 65% pour les LCS et à 82% pour les CCR
- Le NCN par CCR dépisté n'est pas > RSOSg
- La VPP relative aux CCR n'est pas < RSOSg
- La spécificité relative aux CCR est > 95%

Autres arguments en faveur d'un seuil de positivité élevé pour le démarrage du PQDCCR

Favoriser :

- l'accès à la coloscopie aux personnes à risque accru d'abord,
- le respect des normes de qualité en matière de coloscopie,
- la gestion optimale des ressources médicales.

Réduire :

- le risque de complications,
- le stress et l'anxiété des participants,
- les coûts associés au dépistage du CCR.

Considérant un seul échantillon fécal par participant, l'INESSS conclut que:

175 ng/ml

est le meilleur seuil pour démarrer les projets de démonstration du PQDCCR.

Cette conclusion s'applique **uniquement** aux personnes sollicitées à participer aux projets de démonstration du **PQDCCR** et devra être réévaluée au terme de ceux-ci.

Auteur:

Eric Potvin, Ph.D. (microbiologie-immunologie)

Collaboration et Encadrement scientifique:

Cathy Gosselin, M. Sc. (épidémiologie)

Khalil Moqadem, Adm. A., Ph. D. (santé publique)

Dr Gilles Pineau, directeur adjoint en oncologie

Dre Véronique Déry, v.-p. Affaires scientifiques

Révision externe:

Dr Gilles Jobin, gastroentérologue, HMR

Dr Alan Barkun, gastroentérologue, CUSM

Dr Pierre Hallé, gastroentérologue, CHAUQ

La présente analyse ainsi que les conclusions qui en découlent ont été entérinées par le comité scientifique permanent de l'INESSS le 30 mars 2012.

inesss.qc.ca

inesss@inesss.qc.ca

1195, avenue Lavigerie, 1er étage, bureau 60
Québec (Québec) G1V 4N3

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9