

Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles

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

Juillet 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Éric Potvin

Avec la collaboration de
Cathy Gosselin

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 24 février 2012.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteur

Éric Potvin, Ph. D. (microbiologie-immunologie), chercheur principal

Collaborateur

Cathy Gosselin, M. Sc. (épidémiologie)

Direction scientifique

Gilles Pineau, M. D.

Conseiller scientifique

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

Recherche documentaire

Denis Santerre

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Direction de l'évaluation en oncologie

Traduction

Jocelyne Lauzière

Coordination

Véronique Baril

Mise en page

Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique

Micheline Paquin

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-65008-9 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-65009-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles. Détermination d'un seuil de positivité pour démarrer les projets de démonstration du PQDCCR. Rapport rédigé par Éric Potvin avec la collaboration de Cathy Gosselin. ETMIS 2011;8(13):1-42.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^r Gilles Jobin, gastroentérologue et président du Comité sur le déploiement des projets de démonstration du PQDCCR, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec)

D^r Pierre Hallé, gastroentérologue et vice-président de l'Association des gastroentérologues du Québec, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ), Québec (Québec)

D^r Alan Barkun, gastroentérologue, épidémiologiste clinique et président du Comité sur le maintien des compétences médicales du PQDCCR, Hôpital général de Montréal (CUSM), Montréal (Québec)

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Boutin-Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, Comité d'éthique de la recherche, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en oncérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF.....	i
EXECUTIVE SUMMARY.....	iii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	v
INTRODUCTION.....	1
1 DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL.....	3
1.1 Objectifs du dépistage du cancer colorectal.....	3
1.2 Population cible du PQDCCR et niveau de risque associé.....	3
1.3 Définitions d'une lésion colorectale significative en dépistage.....	4
1.4 Stratégies de dépistage du CCR.....	4
1.4.1 La RSOS par test au gaïac.....	4
1.4.2 La RSOS immunochimique.....	5
1.5 La coloscopie pour examen de confirmation diagnostique.....	6
1.6 Utilisation et offre de la RSOSi au Canada.....	6
2 MÉTHODOLOGIE.....	9
3 RÉSULTATS.....	11
3.1 Performance diagnostique confirmée par coloscopie de dépistage.....	11
3.1.1 Park et ses collaborateurs.....	11
3.2 Performance diagnostique évaluée en contexte de dépistage populationnel.....	13
3.2.1 Hol et ses collaborateurs et Van Roon et ses collaborateurs.....	13
3.2.2 Van Rossum et ses collaborateurs.....	17
3.2.3 Grazzini et ses collaborateurs.....	18
4 DISCUSSION.....	20
4.1 Les expériences canadiennes.....	20
4.2 La performance diagnostique de la RSOSi en tant que méthode de dépistage.....	21
4.3 La performance de la RSOSi varie de façon continue selon le seuil de positivité.....	22
4.4 Dans quelle mesure une diminution de la sensibilité est-elle acceptable?.....	22
4.5 Équilibre optimal entre sensibilité et spécificité en vue de réduire au minimum le nombre de faux positifs.....	23
4.6 Impact sur la capacité d'accès à la coloscopie.....	24
4.7 Autres considérations.....	25
CONCLUSION.....	26
ANNEXE A.....	28
ANNEXE B.....	29
ANNEXE C.....	30
RÉFÉRENCES.....	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Situation actuelle des programmes canadiens de dépistage du CCR selon la province	8
Tableau 2	Sensibilité et spécificité de la RSOS relatives à la détection des LCS et des CCR selon Park et ses collaborateurs [2010]	12
Tableau 3	Performance diagnostique de la RSOS concernant la détection des LCS et des CCR selon Hol et ses collaborateurs [2009] et Van Roon et ses collaborateurs [2011]	16
Tableau 4	Performance diagnostique de la RSOS concernant la détection des LCS et des CCR selon Van Rossum et ses collaborateurs [2009; 2008]	17
Tableau 5	Performance diagnostique de la RSOSi relative à la détection des LCS et des CCR selon Grazzini et ses collaborateurs [2009]	19
Tableau B-1	Estimation de la performance de la RSOSi en fonction du seuil de positivité pour un groupe de 1000 personnes ayant correctement retourné un échantillon fécal	29
Tableau C-1	Performance diagnostique de la RSOSg et de la RSOSi pour un échantillon fécal par participant selon le seuil de positivité – détection des cancers colorectaux	30
Tableau C-2	Performance diagnostique de la RSOSg et de la RSOSi pour un échantillon fécal unique par participant selon le seuil de positivité – détection des lésions colorectales significatives	33

EN BREF

Le présent document propose un seuil de positivité relatif au test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles (RSOSi) pour démarrer la phase de dépistage (phase II) des projets de démonstration du Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR). Une coloscopie de confirmation diagnostique suivra tous les tests positifs à ce seuil.

À partir des données de performance retenues de la littérature scientifique consultée, l'INESSS conclut que, dans le cas d'un échantillon fécal unique (par participant) :

1. La sensibilité estimée pour les lésions colorectales significatives (LCS) de même que le nombre de cas orientés vers la coloscopie augmentent lorsque le seuil de positivité diminue.
2. La RSOSi permet de détecter jusqu'à 3 fois plus de LCS et de 2 à 2,5 fois plus de cancers colorectaux (CCR) que ne le permettrait la RSOS par test au gaïac (RSOSg). Toutefois, l'analyse comparative de la performance diagnostique aux seuils intermédiaires est compromise par la taille des échantillons statistiques et le faible nombre de CCR détectés dans les populations à risque moyen étudiées.
3. L'augmentation du seuil de positivité à 175 ng/ml permettrait de réduire le recours à une coloscopie de confirmation d'environ 25 %, et ce, sans affecter significativement le nombre de CCR détectés, comparativement au seuil recommandé par les fabricants, lequel est de 100 ng/ml.
4. Un seuil inférieur à 175 ng/ml expose à une possible réduction de la valeur prédictive positive (VPP) du test pour détecter les CCR. Cela pourrait se traduire par l'augmentation du nombre de participants orientés vers la coloscopie pour détecter un cas de CCR, comparativement à la RSOSg.
5. C'est à partir du seuil de 175 ng/ml que la spécificité estimée relativement à la détection des CCR atteint la valeur minimale recommandée de 95 % pour un programme de dépistage du CCR.

Dans le but de proposer le meilleur seuil de positivité possible pour démarrer la phase II des projets de démonstration du PQDCCR, l'INESSS considère qu'un programme s'adressant aux personnes asymptomatiques et à risque moyen devra remplir les conditions suivantes :

1. Viser à détecter les LCS et, plus spécifiquement, les CCR à des stades précoces afin de pouvoir influencer sur la mortalité attribuable à ce type de cancer.
2. Permettre de réduire au minimum le nombre de résultats faux positifs afin d'éviter aux personnes sollicitées, inutilement placées en attente d'une coloscopie de confirmation, l'anxiété associée à la menace d'un diagnostic grave et le risque de complications associé à la procédure.
3. Prévoir la révision périodique de la stratégie de dépistage en fonction de l'évolution du taux de participation au programme, de la disponibilité des ressources médicales et de l'évolution de la prévalence du CCR.
4. Évaluer l'efficacité de la stratégie de dépistage, en matière de coût-efficacité, selon les critères populationnels, cliniques et organisationnels propres au Québec.

Tenant compte des données scientifiques et de contexte disponibles et afin d'assurer aux responsables de la mise en œuvre du PQDCCR une utilisation optimale des ressources en coloscopie sans compromettre la sécurité des participants et les bienfaits du dépistage du CCR, l'INESSS conclut que le meilleur seuil de positivité de la RSOSi sur échantillon fécal unique (par participant) est **175 ng/ml**. Ce seuil de positivité s'applique uniquement aux personnes asymptomatiques et à risque moyen de CCR invitées à participer aux projets de démonstration du PQDCCR. Ce seuil devra faire l'objet d'une révision au terme de ces projets, en fonction des performances observées et des ressources disponibles.

EXECUTIVE SUMMARY

IMMUNOCHEMICAL FECAL OCCULT BLOOD TESTING

DETERMINATION OF A POSITIVITY THRESHOLD FOR THE UPCOMING DEMONSTRATION PROJECTS UNDER QUÉBEC'S COLORECTAL CANCER SCREENING PROGRAM

This report proposes a positivity threshold for the immunochemical fecal occult blood test (iFOBT) in the upcoming screening phase (Phase II) of the demonstration projects under Québec's colorectal cancer screening program (*Programme québécois de dépistage du cancer colorectal – PQDCCR*). A confirmation colonoscopy will follow all positive tests reaching this threshold.

In light of the selected performance data from the scientific literature examined, INESSS has reached the following conclusions, in the case of a single fecal sample (per participant):

1. The estimated sensitivity for detecting significant colorectal lesions (SCL) and the number of cases referred for colonoscopy increase when the positivity threshold is decreased.
2. The iFOBT may detect up to 3 times more SCLs and from 2 to 2.5 times more colorectal cancers (CRC) than the guaiac fecal occult blood test (gFOBT). However, the comparative analysis of their diagnostic performance at intermediate thresholds is compromised by the sizes of the statistical samples and by the low number of CRCs detected in average-risk study populations.
3. Increasing the positivity threshold to 175 ng/ml would reduce the use of confirmation colonoscopies by approximately 25% without significantly affecting the number of CRCs detected, compared with the threshold recommended by manufacturers, which is 100 ng/ml.
4. A threshold lower than 175 ng/ml is liable to reduce the positive predictive value (PPV) of iFOBT for CRC. This may lead to an increase in the number of participants referred for colonoscopy to detect one case of CRC, compared with gFOBT.
5. The estimated specificity of a threshold of 175 ng/ml for detecting CRC attains the minimum value of 95% recommended for CRC screening programs.

With a view to proposing the best possible positivity threshold for the upcoming Phase II demonstration projects under the PQDCCR, INESSS considers that a program for asymptomatic, average-risk individuals should meet the following conditions:

1. Aim to detect SCLs and, more specifically, early-stage CRCs, in order to have an impact on the mortality attributable to this type of cancer.
2. Reduce to a minimum the number of false-positive results so that program participants needlessly placed on waiting lists for confirmation colonoscopies may avoid both the anxiety caused by the threat of a serious diagnosis and the complication risks associated with the procedure.
3. Plan for a periodic review of the screening strategy in relation to evolving program participation rates, available medical resources and the evolving prevalence of CRC.
4. Assess the cost effectiveness of the screening strategy according to population-based, clinical and organizational criteria specific to Québec.

Taking into account the available scientific and contextual data and to ensure that PQDCCR managers are able to make the best use of colonoscopy resources without compromising patient safety and CRC screening benefits, INESSS has concluded that the best positivity threshold for iFOBT on a single fecal sample (per participant) is **175 ng/ml**. This positivity threshold applies only to asymptomatic patients at average risk for CRC invited to participate in the PQDCCR demonstration projects. This threshold must be reviewed at the end of these projects in relation to the performances observed and the resources available.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACG	Association canadienne de gastroentérologie
ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
CCR	Cancer colorectal
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fréquence de positivité
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LCS	Lésion colorectale significative
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
n	Nombre de participants
n. d.	Non disponible
NCCSN	National Colorectal Cancer Screening Network
NCN	Nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion colorectale significative ou un cancer colorectal
ng/ml	Nanogrammes d'hémoglobine par millilitre de tampon
PCCC	Partenariat canadien contre le cancer
PQDCCR	Programme québécois de dépistage du cancer colorectal
RSOS	Recherche de sang occulte dans les selles
RSOSg	Recherche de sang occulte dans les selles par test au gaïac
RSOSi	Recherche de sang occulte dans les selles par test immunochimique
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif
s. o.	Sans objet
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TD	Taux de détection
TIF	Test immunochimique fécal ou TIF (en anglais <i>fecal immunochemical test</i> ou <i>FIT</i>)
TIF1	Échantillon fécal unique par participant ou seulement le premier de tous les échantillons fécaux évalués est considéré
TIF1/2-X	Deux échantillons fécaux par participant sont évalués, dont au moins un est positif au seuil de x ng/ml

TIF1/3-X	Trois échantillons fécaux par participant sont évalués, dont au moins un est positif au seuil de x ng/ml
TIF1-X	Le seul échantillon fécal évalué par participant est positif au seuil de x ng/ml ou seul le premier échantillon fécal est considéré et est positif au seuil de x ng/ml
TIF2	Deux échantillons fécaux par participant
TIF2/2-X	Deux échantillons fécaux par participant sont évalués et les deux sont positifs au seuil de x ng/ml
USPSTF	US Preventive Services Task Force (comité américain d'experts indépendants en matière de prévention dans le domaine des soins et des services de santé)
VPP	Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) constitue le quatrième¹ type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Canada. Concernant l'année 2011, la Société canadienne du cancer (SCC) et l'Institut national du cancer du Canada estimaient à 6 000 le nombre de nouveaux cas de CCR diagnostiqués au Québec et à 2 400 le nombre de décès [SCC, 2011].

À la suite de la diffusion d'un avis sur la pertinence et la faisabilité d'un programme de dépistage du CCR au Québec, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en a recommandé favorablement la mise en place [Miller *et al.*, 2008]. Toutefois, les trois conditions suivantes ont été posées : 1) pouvoir offrir une coloscopie diagnostique dans le respect des meilleurs standards de qualité, 2) prendre en charge les personnes à risque accru de développer un CCR et 3) parfaire les différents éléments normatifs et opérationnels d'un programme organisé à petite échelle dans plusieurs régions avant de le déployer dans l'ensemble de la province.

À ce jour, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a déployé 8 projets pilotes dans 6 régions du Québec représentant des milieux de pratique urbains et périphériques et compte joindre plus de 500 000 personnes, dans le but de démontrer la faisabilité du Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR). Ce programme vise à réduire la mortalité par CCR chez les personnes âgées de 50 à 74 ans, asymptomatiques et à risque moyen de développer la maladie.

Deux phases d'implantation sont prévues. La première vise à assurer l'accès à la coloscopie à toutes les personnes qui requièrent cet examen. Cette phase a commencé en mars 2011 et s'achèvera en septembre 2012, date à laquelle commencera la deuxième phase, celle du dépistage proprement dit. En phase II, les sites de démonstration devront répondre à la demande additionnelle en coloscopie résultant du dépistage, qui s'ajoutera à celle issue de la prise en charge des autres clientèles² en respectant les normes organisationnelles et cliniques définies. Au terme de celle-ci, les données relatives aux activités de dépistage pourront servir à apporter les ajustements nécessaires avant le déploiement du programme à l'échelle de la province.

Dans son avis de 2008, l'INSPQ recommandait au MSSS de comparer la performance diagnostique de deux méthodes de dépistage du CCR, soit la recherche de sang occulte dans les selles par test au gâïac (RSOSg) et par test immunochimique (RSOSi) lors des projets pilotes [Miller *et al.*, 2008]. Or, depuis la diffusion de cet avis, plusieurs nouvelles études ont confirmé que la RSOSi entièrement automatisée est supérieure à la RSOSg sur le plan de la performance diagnostique. L'un des grands avantages de la RSOSi réside dans le fait qu'il est possible d'ajuster le seuil de positivité selon la concentration d'hémoglobine humaine que l'on veut considérer significative en dépistage et qui, lorsqu'elle est détectée, nécessitera un examen diagnostique par coloscopie.

1 Il est au troisième rang chez la femme, après le cancer du sein et le cancer du poumon, et au troisième rang chez l'homme, après le cancer de la prostate et le cancer du poumon.

2 Les autres clientèles réfèrent entre autres aux personnes symptomatiques (aigües ou chroniques) ayant des antécédents personnels ou familiaux de maladie inflammatoire intestinale, de syndrome génétique, de CCR ou de polypes adénomateux.

Dans ce contexte, et pour assurer la continuité avec les travaux précédents, la Direction québécoise du cancer, la Direction générale de la santé publique et la Direction générale des services de santé et médecine universitaire, qui travaillent en collaboration à la mise en œuvre du PQDCCR, souhaitent connaître l'avis de l'INESSS sur le seuil de positivité de la RSOSi à retenir si l'on considère un échantillon fécal unique par participant. Ce seuil devra permettre l'atteinte d'un équilibre adéquat entre la sensibilité relative à la détection des lésions colorectales significatives (LCS) (adénomes avancés et CCR) et le nombre de participants orientés vers la coloscopie de confirmation diagnostique. Soulignons, par ailleurs, que les considérations économiques ne font pas partie du présent mandat.

1 DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

1.1 Objectifs du dépistage du cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est reconnu comme étant un important problème de santé publique. L'objectif visé par le dépistage du CCR est la réduction de la mortalité attribuable à cette maladie. Pour espérer un tel impact, un test simple, peu coûteux, performant et bien accepté par la population cible doit permettre la détection d'une lésion précurseur ou d'un cancer à un stade précoce chez une personne en apparence saine [Wilson et Jungner, 1968]. L'histoire naturelle du CCR est bien connue et il est maintenant démontré que la détection et l'ablation d'une lésion bénigne par la polypectomie endoscopique contribue à réduire l'incidence du CCR [Atkin *et al.*, 2010; Winawer *et al.*, 1993].

1.2 Population cible du PQDCCR et niveau de risque associé

On estime qu'en l'absence de facteurs de risque particuliers, le risque de développer un CCR au cours d'une vie se situe autour de 5 % [Lichtenstein *et al.*, 2000]. On parle alors d'un CCR sporadique survenant chez un individu à risque moyen. Les cancers sporadiques comptent pour environ 75 % de tous les cas de CCR [Grady, 2003]. Certaines conditions, telles que des antécédents familiaux ou personnels de syndromes génétiques [Jasperson *et al.*, 2010], de lésions colorectales [Van der Meulen-de Jong *et al.*, 2011; Loeve *et al.*, 2005] ou de maladies inflammatoires intestinales, augmentent significativement le risque de CCR [Lukas, 2010]. Les personnes atteintes de ces syndromes ou de ces maladies sont considérées à risque accru de développer un CCR.

De plus, comme dans la majorité des types de cancer, le risque d'être atteint d'un CCR augmente avec l'âge. Selon les plus récentes statistiques canadiennes, 95 % des nouveaux cas de CCR surviennent après l'âge de 50 ans, raison pour laquelle le dépistage commence généralement à cet âge [SCC, 2011]. Par contre, le bénéfice espéré d'un dépistage organisé sur le plan des années de vie sauvées décroît avec l'augmentation de l'âge des participants, sans oublier le risque grandissant de complications associées à la coloscopie de confirmation [Rabeneck *et al.*, 2008]. Ainsi, il est généralement recommandé de cesser le dépistage systématique à 75 ans [Leddin *et al.*, 2010b; Whitlock *et al.*, 2008].

Les symptômes les plus fréquemment associés au CCR sont la présence de méléna ou de sang visible dans les selles, la perte de poids inexpliquée, la constipation ou la diarrhée chronique, les douleurs abdominales, sans oublier l'anémie ferriprive non expliquée [Hamilton *et al.*, 2005]. La présence d'un ou de plusieurs de ces symptômes augmente les soupçons concernant la présence d'un CCR [Jellema *et al.*, 2010]. Le PQDCCR appuie l'idée selon laquelle toutes les personnes présentant des symptômes liés au CCR devraient non pas participer au dépistage organisé par RSOSi, mais plutôt consulter un médecin pour une évaluation clinique complète qui conduira, dans la majorité des cas, à une coloscopie aux fins de diagnostic. Le programme vise donc uniquement les personnes asymptomatiques, âgées de 50 à 74 ans et à risque moyen de développer un CCR.

1.3 Définitions d'une lésion colorectale significative en dépistage

Dans la population générale, la fréquence des polypes colorectaux est relativement élevée. Des études réalisées à partir de coloscopies de dépistage ont rapporté que la prévalence de polypes hyperplasiques variait de 9 % à 34 % et que celle des adénomes variait de 24 % à 48 % [Rex *et al.*, 1991; Johnson *et al.*, 1990]. On distingue deux groupes d'adénomes, soit les adénomes avancés et les adénomes non avancés. Les adénomes avancés sont des lésions susceptibles d'évoluer en cancer et sont donc cliniquement significatives au dépistage. Sur une période de 10 ans, le risque de conversion d'un adénome avancé en CCR est estimé à 25 % chez les personnes âgées de moins de 70 ans et à près de 40 % chez celles de plus de 70 ans [Miller *et al.*, 2008; Brenner *et al.*, 2007]. Les critères qui distinguent un adénome avancé d'un adénome non avancé sont la taille (supérieure ou égale à 10 mm), la proportion en contenu vilieux³ (plus de 20 %) et le degré de dysplasie (élevé *versus* faible).

Sur le plan microscopique, la présence de lésions dysplasiques de degré élevé confinées à l'épithélium, donc non invasives, constitue le premier stade d'un CCR. Lorsque la dysplasie sévère ne traverse pas la membrane basale, on parle alors d'un carcinome *in situ* et celui-ci est toujours considéré comme un adénome avancé. Le terme « cancer colorectal » s'applique lorsque les cellules malignes traversent la muqueuse *muscularis* et envahissent la sous-muqueuse (carcinome invasif ou infiltrant) [Edge *et al.*, 2009]. En dépistage, une lésion colorectale significative (LCS) est soit un adénome avancé, soit un CCR.

1.4 Stratégies de dépistage du CCR

On discerne trois grandes catégories de méthodes de dépistage du CCR, à savoir 1) l'endoscopie, y compris la coloscopie standard totale (coloscopie), la sigmoïdoscopie flexible et la capsule vidéo-endoscopique, 2) les techniques radiologiques, dont la coloscopie virtuelle et le lavement baryté à double contraste, et 3) les tests biologiques fécaux, dont la recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) par test au gaïac (RSOSg) ou par test immunochimique (RSOSi) et l'analyse de l'ADN fécal. Le dépistage populationnel par sigmoïdoscopie (une seule fois entre 55 et 64 ans) et par RSOSg (annuelle ou bisannuelle) sont les deux méthodes de dépistage ayant démontré un impact significatif sur l'incidence du CCR et la mortalité attribuée à cette maladie selon un haut niveau de preuve scientifique [Atkin *et al.*, 2010; Hewitson *et al.*, 2007].

1.4.1 La RSOS par test au gaïac

Le premier test de RSOS qui a vu le jour est le test au gaïac. Il constitue encore aujourd'hui la méthode de dépistage la plus fréquemment utilisée dans le monde. La RSOSg repose sur la détection de l'activité peroxydase de l'hémoglobine contenue dans les selles. Le sujet doit prélever 6 échantillons fécaux, sur 3 selles différentes, dont un seul jugé positif conduit vers une investigation diagnostique en coloscopie. Selon l'intervalle des dépistages, à savoir annuels ou bisannuels, il a été démontré que le recours à la RSOSg permet de réduire la mortalité par CCR de 15 % à 33 % [Mandel *et al.*, 1999; Hardcastle *et al.*, 1996; Kronborg *et al.*, 1996] en plus de réduire l'incidence du CCR d'environ 20 % [Mandel *et al.*, 2000].

³ Le contenu vilieux d'un adénome fait référence à la proportion de ce dernier qui présente une morphologie en villosités. Plus cette proportion est élevée, plus le risque que l'adénome évolue en cancer est élevé.

La spécificité de la RSOSg est réduite par le fait que la réaction biochimique d'oxydation avec le gaïac ne se produit pas uniquement en présence d'hémoglobine humaine. La consommation de viande rouge, de fruits et de légumes à teneur élevée en peroxydases, la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments connus pour causer des saignements gastro-intestinaux entraînent des résultats faux positifs [Macrae et al., 1982]. Cependant, c'est la sensibilité du test au gaïac qui est largement critiquée [Rozen et al., 2009; Allison et al., 2007]. Des entreprises ont développé et mis sur le marché des tests de RSOSg plus sensibles, qui nécessitent une réhydratation des échantillons fécaux. Toutefois, ces efforts ont mené à une forte réduction de la spécificité du test [Allison, 1998]. Les suppléments de vitamine C [Jaffe et al., 1975] et la déshydratation extrême des échantillons fécaux peuvent conduire à des résultats faux négatifs, diminuant la sensibilité du test. Les données issues des essais cliniques randomisés de grande taille, réalisés en contexte de dépistage populationnel, ont permis d'estimer que la sensibilité de la RSOSg (sans réhydratation) relative à la détection du CCR est de 55 % à 57 % et sa spécificité, de 98 % [Hewitson et al., 2007].

1.4.2 La RSOS immunochimique

Une nouvelle génération de tests de RSOS, fondée sur la détection immunologique de l'hémoglobine humaine, a fait son entrée parmi les méthodes de dépistage du CCR actuellement offertes. La RSOS par test immunochimique (RSOSi) exploite la très grande affinité qui existe entre un anticorps et son antigène, dans ce cas-ci l'hémoglobine humaine. Ces propriétés permettent de réduire le nombre d'échantillons fécaux (un ou deux), rendent inutiles les restrictions alimentaires et médicamenteuses et attribuent une spécificité accrue au saignement qui provient du côlon. Des études confirment que la prise récurrente d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a aucun effet sur la spécificité du test et en augmente même la sensibilité [Mandelli *et al.*, 2011; Levi *et al.*, 2009]. De plus, des données préliminaires laissent supposer qu'en cas de coloscopie négative réalisée à la suite d'une RSOSi positive, l'investigation du tractus gastro-intestinal supérieur ne serait pas indiquée [Levi *et al.*, 2010]. En effet, une lésion du tractus supérieur ne serait pas détectable par la RSOSi car la globine, l'antigène visé par la RSOSi, se dégrade au cours du transit digestif [Nakama *et al.*, 1998].

Depuis quelques années, l'automatisation complète de la RSOSi a permis d'assurer la standardisation des procédures, de quantifier la concentration d'hémoglobine dans l'échantillon fécal et de réduire les coûts d'exploitation. On observe également une augmentation significative du taux de participation à la RSOSi de 10 % à 12 %, comparativement à la RSOSg, probablement due à la réduction de la manipulation des selles et à l'absence d'une diète spéciale [Hoffman *et al.*, 2010]. Malgré l'automatisation de certains tests, les coûts de la RSOSi demeurent élevés. De plus, la résistance des échantillons aux longues périodes d'entreposage et aux variations de température demeure incertaine [Grazzini *et al.*, 2010].

Un autre grand avantage de la RSOSi est le fait de pouvoir ajuster le seuil de positivité du test selon les objectifs fixés par un programme de dépistage. Plus le seuil de positivité est bas, plus la sensibilité du test augmente, mais au détriment de la spécificité. En d'autres mots, un plus grand nombre de LCS seront détectées, mais beaucoup de participants au programme subiront une coloscopie sans toutefois présenter de lésions. À l'inverse, plus le seuil de positivité est élevé, meilleure est la spécificité, mais aux dépens de la sensibilité. Ainsi, un moins grand nombre de participants iront en coloscopie inutilement, et un certain nombre de LCS ne seront pas détectées.

Au sujet de la sensibilité estimée, deux essais cliniques randomisés réalisés en Hollande de 2006 à 2007 ont montré que la RSOSi permet de détecter de 2 à 3 fois plus de LCS au seuil de 100 ng/ml, comparativement à la RSOSg4 [Hol et al., 2010; Van Rossum et al., 2008]. Aussi, une réduction de la mortalité par CCR de l'ordre de 40 % à 60 % à l'aide de la RSOSi a été obtenue dans quelques études cas témoins, comparativement à l'absence de dépistage [Nakajima et al., 2003; Saito et al., 1995].

1.5 La coloscopie pour examen de confirmation diagnostique

Considérée comme l'examen de référence, la coloscopie standard consiste à visualiser directement l'intérieur du côlon au moyen d'une microcaméra insérée par le rectum et déplacée jusqu'au caecum. Le côlon du patient doit préalablement être nettoyé de toute matière fécale à l'aide d'une préparation laxative, de façon à faciliter l'intubation et la détection de lésions anormales. La coloscopie offre la possibilité d'enlever une lésion suspecte ou d'en faire une biopsie à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. D'une perspective de santé publique, le recours à la coloscopie à grande échelle comporte d'importantes restrictions, notamment en raison des coûts élevés, de la qualité variable des procédures, de l'accès limité à cette technique et d'une faible acceptation par le patient, mais surtout en raison des risques associés [Hoffman et al., 2011; Leddin et al., 2010b]. Effectivement, il existe des risques non négligeables de perforation intestinale, d'hémorragie postpolypectomie (dans le cas d'une coloscopie d'intervention) et de complications cardiovasculaires liées à la sédation [Singh et al., 2009]. En s'inspirant des recommandations canadiennes et internationales en matière de qualité endoscopique chez les personnes participant à un programme organisé de dépistage, le PQDCCR s'est fixé des cibles à ne pas dépasser relativement aux coloscopies effectuées chez les patients asymptomatiques en matière de fréquence des perforations intestinales (< 1/2 000), d'hémorragies postpolypectomie (< 1/100) et de complications cardiorespiratoires sérieuses liées à la sédation (< 1/300), [PCCC, 2009; Rex et al., 2002].

1.6 Utilisation et offre de la RSOSi au Canada

Au cours des cinq dernières années, l'ensemble des provinces canadiennes ont entrepris des travaux visant l'implantation d'un programme ou ont mis sur pied une forme organisée de dépistage du CCR. Elles ont toutes la RSOS pour test de dépistage et la coloscopie standard pour méthode de confirmation diagnostique [Telford, 2011]. Le tableau 1 présente le portrait du déploiement, en date de novembre 2011, des différents programmes canadiens, du type de RSOS utilisé, du nom de la technologie choisie et des modalités de dépistages retenues (le nombre d'échantillons fécaux et seuil de positivité lorsqu'il s'applique). La majorité des provinces utilisent déjà ou envisagent d'utiliser un test de RSOSi. Parmi celles ayant opté pour une technologie automatisée, le seuil choisi est celui recommandé par les fabricants, soit 100 ng/ml [Vilkin et al., 2005].

Actuellement, une dizaine de marques de RSOSi sont offertes sur le marché et sont approuvées par Santé Canada⁵. Bien que tous les tests reposent sur une détection immunologique de l'hémoglobine, il existe plusieurs méthodes d'échantillonnage (brosses, bâtonnets ou sondes),

4 L'unité de mesure du seuil de positivité s'exprime en nanogrammes d'hémoglobine par millilitre de tampon (ng/ml). Il s'agit de la concentration de l'hémoglobine contenue dans l'échantillon fécal du participant, mis en suspension dans une solution de conservation. Le seuil de 100 ng/ml équivaut à environ 20 microgrammes d'hémoglobine par gramme de fèces.

5 Santé Canada. MDALL – Votre outil de référence concernant les instruments médicaux homologués au Canada [site Web]. Disponible à : <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/mdll-limh/index-fra.jsp> (consulté le 23 novembre 2011).

d'analyse (qualitative ou semi-quantitative) et d'évaluation de la concentration d'hémoglobine (colorimétrie, agglutination de particules ou chromatographie), ce qui rend la comparaison entre les différentes marques de test RSOSi très difficile. De plus, les caractéristiques liées à la population ciblée de même qu'aux manipulations du participant et du personnel de laboratoire influent sur la performance de ces tests.

Du fait de la grande variété des options possibles en matière de RSOSi, seules les technologies susceptibles de répondre aux besoins précis exprimés par les responsables du PQDCCR ont été considérées aux fins de la présente analyse. Ces besoins sont les suivants : 1) le test est simple et peut être réalisé à la maison, sans restrictions alimentaires ou médicamenteuses, et la manipulation des selles y est réduite au maximum; 2) le test est entièrement automatisé; 3) le test offre la possibilité de moduler le seuil de positivité en fonction des ressources disponibles⁶.

En ce moment, les seules technologies entièrement automatisées approuvées par Santé Canada sont les systèmes OC-Auto micro et OC-Sensor Diana de la société Eiken Chemical Co., Ltd, homologués en janvier 2008 et octobre 2009 respectivement, et le système Hemo Techt NS-Plus C15 de la société Otsuka Electronics Co., Ltd, homologué en octobre 2010⁷. L'automate OC-Auto micro, une version plus petite mais équivalente du OC-Sensor Diana, a été mis sur le marché en octobre 2004⁸. En janvier 2010, Eiken Chemical a obtenu de la Food and Drug Administration (FDA) américaine une confirmation d'équivalence pour l'appareil OC-Sensor Diana⁹. Le NS-Plus C a été mis sur le marché en décembre 2004¹⁰ et n'est toujours pas homologué par la FDA¹¹.

6 Source : Système électronique d'appel d'offres (SEAO) [site Web]. Appel d'intérêt pour l'acquisition d'une technologie RSOSi. Disponible à : <http://www.seao.ca> (consulté le 26 octobre 2011).

7 Santé Canada. MDALL – Votre outil de référence concernant les instruments médicaux homologués au Canada [site Web]. Disponible à : <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/mdll-limh/index-fra.jsp> (consulté le 23 novembre 2011).

8 Food and Drug Administration (FDA). OC Auto Micro 80 FOB Test [copie électronique d'une lettre de la FDA à Polymedco]. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/k041408.pdf (consulté le 23 novembre 2011).

9 Food and Drug Administration (FDA). OC-Sensor Diana iFOB Test [copie électronique d'une lettre de la FDA à Eiken Chemical]. Disponible à : http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/k092330.pdf (consulté le 23 novembre 2011).

10 Japan Corporate News Network (JCN). Alfresa Pharma releases automated immunochemical analyzer and reagent for fecal occult blood tests [site Web]. Disponible à : http://japancorp.net/Article.Asp?Art_ID=9097 (consulté le 23 novembre 2011).

11 Food and Drug Administration (FDA). Medical devices [site Web]. Disponible à : <http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm> (consulté le 19 avril 2012).

Tableau 1 Situation actuelle des programmes canadiens de dépistage du CCR selon la province

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	Hemoccult 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	Hemoccult II Sensa	6	s. o.
Saskatchewan	Déploiement progressif	RSOSi	OC-Auto micro	1	100 ng/ml
Alberta	Déploiement progressif	RSOSg (pilote avec RSOSi)	Hemoccult II (OC-Auto micro)	6 (2)	s. o. (100 ng/ml)
Colombie-Britannique	Déploiement progressif	RSOSi	OC-Auto micro	2	100 ng/ml

Abréviations : CCR : cancer colorectal; ml : millilitre; n. d. : non disponible; ng : nanogramme; RSOSg : recherche de sang occulte dans les selles par test au gâïac; RSOSi : recherche de sang occulte dans les selles par test immunochimique; s. o. : sans objet.

*Le test Hemoccult ICT est un test qualitatif qui n'offre pas la possibilité d'ajuster le seuil de détection.

Adapté de Telford [2011].

2 MÉTHODOLOGIE

La présente revue systématisée de la littérature porte sur les modalités d'utilisation de la RSOSi, aussi appelée test immunochimique fécal (TIF), et a pour objectif d'évaluer la performance diagnostique du test à différents seuils de positivité afin de proposer un seuil pour démarrer la phase II des projets de démonstration du PQDCCR.

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 2000 à décembre 2011 inclusivement a été effectuée à l'aide de la base de données MEDLINE par l'interface PubMed. Les mots clés utilisés sont : « colorectal neoplasms [MeSH] », « immunologic tests [MeSH] » et « occult blood [MeSH] ». D'autres recherches ponctuelles ont été effectuées dans les bases de données MEDLINE et Centre for Reviews and Dissemination, afin de repérer les publications récentes ou n'ayant pas été indexées par MeSH (Medical Subject Headings). De plus, les sites Web d'organismes conseils ou d'autres programmes organisés de dépistage ont été consultés afin de connaître et de comparer les arguments qui appuient la recommandation d'un seuil de positivité ou qui sous-tendent le choix d'une modalité RSOSi. Enfin, la revue de la littérature a été complétée en consultant la bibliographie des études jugées pertinentes.

Les études originales¹², les revues systématiques, les rapports d'évaluation des technologies de la santé et les guides de pratique clinique ont été pris en compte. Les publications originales retenues devaient comparer la performance diagnostique d'un test de RSOSi à différents seuils de positivité, relativement à une modalité à échantillon fécal unique. Les études devaient également porter sur un test entièrement automatisé, homologué par Santé Canada et dont le seuil de positivité est ajustable. De plus, le test devait être réalisé à des fins de validation clinique ou de dépistage de LCS et de CCR, chez des personnes asymptomatiques et à risque moyen de développer un CCR.

Les études qui ont inclus des personnes symptomatiques (par exemple des personnes orientées vers la coloscopie en raison de saignements rectaux visibles ou de douleurs intestinales inexplicables) ou à risque élevé de CCR en raison d'antécédents personnels ou familiaux de lésions colorectales, de syndromes génétiques ou de maladies inflammatoires intestinales ont été rejetées d'emblée. De même, les études réalisées sur des échantillons fécaux auxquels du sang a été ajouté en laboratoire, réalisées à l'aide de tests dont l'interprétation est qualitative ou dont l'analyse comporte une étape manuelle, ont été exclues.

Paramètres d'évaluation de la performance diagnostique d'un test

Les modalités de dépistage décrites en détail dans la présente revue systématisée de la littérature ont été évaluées selon les critères de performance diagnostique suivants : la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, le nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion d'intérêt (LCS ou CCR), le taux de détection et la fréquence de positivité du test.

- La **sensibilité (Se)** mesure la capacité d'un test à détecter une lésion d'intérêt lorsque cette lésion est effectivement présente. Il s'agit de la proportion des participants qui présentent une lésion d'intérêt confirmée par la coloscopie dont le test de dépistage est positif.

12 Parfois appelées « études primaires ».

- La **spécificité (Sp)** mesure la capacité à exclure une lésion d'intérêt lorsque cette lésion est absente. Il s'agit de la proportion des participants qui ne présentent pas de lésion d'intérêt confirmée par la coloscopie dont le test de dépistage est négatif.

Pour calculer une spécificité, une coloscopie doit être effectuée chez tous les participants au dépistage. En l'absence d'une confirmation par coloscopie chez tous les participants, peu importe l'issue du test, il est possible d'estimer la spécificité en utilisant l'hypothèse des maladies rares (nombre de participants négatifs/(nombre total de participants moins le nombre de résultats vrais positifs)). Il s'agit d'une méthode graphique élaborée en vue d'estimer la spécificité en l'absence de données provenant d'un suivi adéquat [Brecht et Robra, 1987]. Toutefois, la spécificité peut être surestimée si le nombre de résultats faux négatifs augmente, notamment dans le cas où la méthode de dépistage serait très sensible pour détecter des lésions dont la prévalence est élevée (adénomes avancés) [Hol *et al.*, 2009].

- La **valeur prédictive positive (VPP)** fait référence à la probabilité de confirmer la présence d'une lésion d'intérêt lorsqu'un test est positif. Il s'agit de la proportion des participants dont le test de dépistage est positif chez lesquels une lésion est confirmée par la coloscopie.
- Le **nombre de coloscopies nécessaires (NCN)** fait référence au nombre de participants orientés vers la coloscopie pour détecter un cas avec une lésion d'intérêt. Il s'agit de la réciproque de la VPP ($1/VPP$).
- Le **taux de détection (TD)** (analyse par protocole) fait référence à la proportion des participants qui ont une lésion d'intérêt confirmée par la coloscopie, parmi ceux qui ont subi le test de dépistage.
- La **fréquence de positivité (FP)** fait référence à la proportion de participants qui ont obtenu un résultat positif parmi ceux qui ont subi le test de dépistage.

3 RÉSULTATS

Afin de déterminer le seuil de positivité du test de RSOSi à retenir pour démarrer les projets pilotes du Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR), cinq études originales, réalisées à l'aide de la technologie OC-Sensor, ont été retenues aux fins d'analyse [Van Roon *et al.*, 2011; Park *et al.*, 2010; Grazzini *et al.*, 2009; Hol *et al.*, 2009; Van Rossum *et al.*, 2009]. Une seule étude diagnostique sur la performance du NS-Plus C a été recensée [Oono *et al.*, 2010], mais celle-ci n'a pas été retenue en raison de l'inclusion de personnes symptomatiques. Aucune revue systématique comportant une question de recherche visant à déterminer le meilleur seuil de positivité relatif à la RSOSi sur la base de la performance diagnostique n'a été recensée. Par ailleurs, une revue systématique portant sur l'ensemble des méthodes de dépistage du cancer colorectal (CCR), publiée en 2008 par la US Preventive Services Task Force, soutient qu'une modalité d'utilisation de la RSOSi offrant une sensibilité supérieure et une spécificité équivalente à celle de la RSOSg constitue un bon substitut à cette dernière [Whitlock *et al.*, 2008]. Le tableau A-1 de l'annexe A présente le résumé du cheminement ayant conduit à la sélection des études retenues dans le présent document.

Brièvement, la stratégie de recherche documentaire a permis de repérer 76 publications potentiellement pertinentes. Après une lecture approfondie de chacune, 50 ont été exclues pour l'une ou l'autre des raisons suivantes : le seuil de positivité de la technologie n'est pas ajustable, l'analyse n'est pas entièrement automatisée, l'approbation de Santé Canada n'a pas été accordée ou cette technologie n'est plus offerte sur le marché canadien. De plus, 12 autres études ont été exclues en raison de la population cible (à risque élevé de CCR ou symptomatique), 8 autres, en raison de l'évaluation d'un seul seuil de positivité et une dernière pour ne pas avoir fourni de données de performance pour un seul échantillon fécal. Les tableaux C-1 et C-2 de l'annexe C présentent l'ensemble des données de performance diagnostique recueillies ou calculées, concernant chacune des études retenues, de même que les intervalles de confiance à 95 % lorsque ces données étaient disponibles, relativement aux CCR et aux LCS, respectivement.

3.1 Performance diagnostique confirmée par coloscopie de dépistage

3.1.1 Park et ses collaborateurs

L'étude de Park et ses collaborateurs [2010] est une étude diagnostique prospective multicentrique visant principalement à comparer la performance de la RSOSi à celle de la RSOSg sur une population ambulatoire orientée vers la coloscopie de dépistage ($n = 770$). Tous les participants, âgés de 50 à 75 ans, ont complété les 2 types de tests sur 3 selles différentes et ont systématiquement subi une coloscopie la semaine suivante, sans égard aux résultats de ces tests. Les auteurs présentent les résultats de performance de la RSOSi concernant 3 scénarios cliniques différents : a) le premier échantillon fécal est positif au seuil de 75 ng/ml (TIF1-75)¹³ ou de 100 ng/ml (TIF1-100); b) au moins 1 des 2 premiers échantillons est positif au seuil de 75 ng/ml (TIF1/2-75) ou de 100 ng/ml (TIF1/2-100); c) au moins 1 des 3 échantillons est positif

13 TIF1-75 : 1 signifie un échantillon unique; 75 représente le seuil retenu pour le test.

aux seuils de 50 ng/ml (TIF1/3-50) à 150 ng/ml (TIF1/3-150) en augmentant par tranche de 25 ng/ml.

La coloscopie de dépistage a permis de détecter 72 LCS, dont 13 CCR (10 de stades précoces)¹⁴. Parmi toutes les modalités d'utilisation évaluées (voir le tableau 2), la RSOSi n'a pas permis de détecter 34 LCS, dont 1 CCR. La RSOSi utilisée selon la modalité la plus sensible, c'est-à-dire à 3 échantillons fécaux évalués au seuil de 50 ng/ml (TIF1/3-50), a permis de détecter 52,8 % des LCS et 92,3 % des CCR. La modalité qui considérait seulement le premier échantillon au seuil de 100 ng/ml (TIF1-100) s'est avérée la moins sensible (33,3 % concernant les LCS et 76,9 % concernant les CCR). En comparaison, la sensibilité de la RSOSg a été de 16,7 % concernant les LCS et de 30,8 % concernant les CCR. Considérant le maintien d'une spécificité relative aux LCS égale ou supérieure à celle de la RSOSg (92,9 %), toutes les modalités de RSOSi évaluées ont montré cette particularité, sauf celle à 3 échantillons fécaux (TIF1/3) utilisée aux seuils de positivité inférieurs à 125 ng/ml (voir le tableau 2).

La sensibilité maximale relative aux CCR en maintenant une spécificité égale ou supérieure à celle de la RSOSg a été obtenue en utilisant la modalité TIF1 aux seuils de 75 ng/ml et de 100 ng/ml, soit 76,9 %. En maintenant la sensibilité relative aux CCR à 92,3 %, la spécificité maximale a été obtenue en utilisant la modalité TIF1/2 au seuil de 100 ng/ml, soit 92,2 %. Aucun gain de performance diagnostique n'a été observé entre les modalités TIF1/2 et TIF1/3.

Concernant la modalité à échantillon unique, ni la fréquence de positivité ni la valeur prédictive positive n'est connue.

Tableau 2 Sensibilité et spécificité de la RSOS relatives à la détection des LCS et des CCR selon Park et ses collaborateurs [2010]

MODALITÉ ET SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)		FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	LCS		CCR	
			SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)	SENSIBILITÉ (%)	SPÉCIFICITÉ (%)
RSOSg	s. o.	7,9	16,7	92,9	30,8	92,4
TIF1	75	s. o.	33,3	94,7	76,9	93,3
	100	s. o.	33,3	95,1	76,9	93,7
TIF1/2	75	s. o.	38,9	92,9	92,3	91,4
	100	s. o.	39,4	93,8	92,3	92,2
TIF1/3	50	14,2*	52,8	89,8	92,3	87,2
	75	12,2	47,2	91,3	92,3	89,0
	100	11,2	45,1	91,9	92,3	89,8
	125	10,0*	38,9	93,0	84,6	91,3
	150	9,4*	37,5	93,6	84,6	91,9

Abréviations : CCR : cancer colorectal; LCS : lésion colorectale significative; ml : millilitre; ng : nanogramme; RSOSg : recherche de sang occulte dans les selles par test au gâïac; TIF : test immunochimique fécal; TIF1-75 ou TIF1-100 : le premier échantillon fécal est positif au seuil de 75 ng/ml ou de 100 ng/ml; TIF1/2-75 ou TIF1/2-100 : au moins 1 des 2 premiers échantillons fécaux est positif au seuil de 75 ng/ml ou de 100 ng/ml; TIF1/3-50 ou TIF1/3-75 ou TIF1/3-100 ou TIF1/3-125 ou TIF1/3-150 : au moins 1 des 3 échantillons fécaux est positif au seuil de 50 ng/ml, 75 ng/ml, 100 ng/ml, 125 ng/ml ou 150 ng/ml; s. o. : sans objet

* Aux fins de la présente analyse, la fréquence de positivité a été calculée en divisant la somme des participants ayant obtenu un résultat vrai positif et ceux ayant obtenu un résultat faux positif relativement à une LCS par le nombre total de participants (n = 770).

¹⁴ Les auteurs ont récemment publié un rectificatif [Park *et al.*, 2012]. Des discordances entre les données rapportées dans différents tableaux de la version originale de l'article ont été corrigées : 87 personnes avaient un résultat positif au seuil de 100 ng/ml et non 86, ce qui porte le nombre de cas de cancers dépistés à 13 au lieu de 12 concernant la modalité TIF1/3. Toutes les données présentées dans la présente revue systématique tiennent compte des changements apportés par Park et ses collaborateurs [2012].

3.2 Performance diagnostique évaluée en contexte de dépistage populationnel

Les quatre autres études retenues [Van Roon *et al.*, 2011; Grazzini *et al.*, 2009; Hol *et al.*, 2009; Van Rossum *et al.*, 2009] ont été réalisées dans un contexte de dépistage populationnel, ce qui implique que seuls les sujets ayant obtenu un résultat positif ont subi une coloscopie de confirmation diagnostique. Les données de ces études proviennent d'une seule ronde de dépistage et aucun suivi par registre de cancer n'a été effectué. Puisque la sensibilité et la spécificité du test ne peuvent être calculées directement, le taux de détection (TD) a servi de mesure indirecte de la sensibilité chez les sujets ayant vraiment obtenu la coloscopie (par protocole). La spécificité a été estimée selon l'hypothèse des maladies rares (notion expliquée dans la section *Méthodologie*, chapitre 2). D'autres caractéristiques relatives à la performance du test ont été évaluées, notamment la valeur prédictive positive (VPP) et le nombre de coloscopies nécessaires (NCN) pour détecter un sujet ayant une lésion d'intérêt (LCS ou CCR). Les quatre études ont porté sur une modalité de dépistage permissive dont la fréquence de positivité (FP) est élevée, c'est-à-dire plusieurs échantillons fécaux évalués et (ou) un seuil de positivité bas, permettant ainsi de détecter un nombre maximal de LCS. Dans tous les cas où une collecte d'échantillons fécaux multiples était nécessaire, celle-ci a été faite sur des selles différentes. Peu importe la méthode de dépistage utilisée (RSOSg ou RSOSi), aucune restriction alimentaire ou médicamenteuse n'a été imposée aux participants.

3.2.1 Hol et ses collaborateurs et Van Roon et ses collaborateurs

L'étude de Hol et ses collaborateurs [2009] constitue une analyse additionnelle des données issues d'un essai clinique randomisé, publié ultérieurement en 2010 [Hol *et al.*, 2010], qui avait pour objet de comparer la performance diagnostique de la RSOSg, de la RSOSi et de la sigmoïdoscopie flexible en contexte de dépistage populationnel. L'objectif de cette nouvelle étude était d'évaluer l'effet du seuil de positivité de la RSOSi sur la performance diagnostique du test. Tous les participants ($n = 2\,975$) étaient âgés de 50 à 74 ans et aucun n'avait subi un test de dépistage du CCR auparavant. L'analyse de la performance a été faite, pour chaque participant, sur un échantillon fécal unique, selon des seuils de positivité allant de 50 ng/ml (TIF1-50) à 200 ng/ml (TIF1-200) par augmentation de 25 ng/ml.

L'étude de Van Roon et ses collaborateurs [2011] est une étude diagnostique prospective qui fait suite aux données publiées par Hol et ses collaborateurs [2010; 2009], dont l'objectif était d'évaluer la performance diagnostique de la RSOSi relativement à 2 échantillons fécaux (TIF2). Les données de Hol et ses collaborateurs [2009] relativement aux échantillons fécaux uniques (TIF1) ont été reprises et ont servi de comparateur. Bien que le groupe TIF2 ($n = 1\,874$) ait été invité 2 ans plus tard, celui-ci provenait de la même région et était comparable au groupe TIF1 sur les plans de l'âge, du sexe et du niveau socioéconomique. Une coloscopie a été offerte à toutes les personnes dont le résultat d'au moins 1 échantillon fécal sur 2 (TIF1/2) était \geq à 50 ng/ml. Van Roon et ses collaborateurs [2011] ont évalué, relativement aux mêmes seuils de positivité (de 50 ng/ml à 200 ng/ml) que Hol et ses collaborateurs [2009], les scénarios suivants : a) au moins 1 des 2 échantillons est positif (TIF1/2); b) la moyenne des 2 échantillons est positive (TIF2m); et c) les 2 échantillons sont positifs (TIF2/2). Le scénario TIF2m n'a pas été considéré aux fins de la présente analyse.

Le tableau 3 présente la performance de la modalité TIF1 selon les données de Van Roon et ses collaborateurs [2011]¹⁵. Considérant la modalité TIF1, la **fréquence de positivité** (FP) en intention d'être dépisté¹⁶ a varié de 8,1 %, au seuil de 50 ng/ml, à 3,5 %, au seuil de 200 ng/ml. Une diminution importante de la FP statistiquement significative est observée entre les seuils de 50 ng/ml et de 75 ng/ml (8,1 % contre 5,7 %; $p < 0,05$). Par la suite, la FP décroît moins rapidement, mais de façon continue suivant l'augmentation du seuil de positivité; elle est inférieure à 5 % à partir de 100 ng/ml concernant la modalité TIF1 (voir le tableau 3). Au total, 93 LCS, dont 16 CCR, ont été détectées à l'aide de la RSOSi. En comparaison, la FP de la RSOSg a été de 2,8 %, permettant la détection de 28 LCS, dont 6 CCR. Donc, quel que soit le seuil de positivité utilisé, un plus grand nombre de personnes sont orientées vers la coloscopie à la suite d'une RSOSi qu'à la suite d'une RSOSg.

De plus, à tous les seuils de positivité évalués concernant la modalité TIF1, le **taux de détection** (TD) des LCS a été significativement plus élevé que celui de la RSOSg (TIF1-50 et RSOSg : 3,1 % contre 1,2 %; $p < 0,05$ et TIF1-200 et RSOSg : 2,0 % contre 1,2 %; $p < 0,05$). Par contre, le TD des CCR demeure similaire (voir le tableau 3). Donc, le gain de détection associé à la RSOSi concerne davantage les adénomes avancés que les CCR.

La **valeur prédictive positive** (VPP) de la RSOSg relativement à une LCS est de 45 %. En d'autres mots, 45 % des participants qui obtiennent un résultat positif à la RSOSg présentent vraiment une LCS. L'autre 55 % est constituée de personnes dont le résultat du test est faux positif. La RSOSi sur échantillon fécal unique (TIF1) offre une meilleure VPP que la RSOSg relativement aux LCS à partir du seuil de 75 ng/ml. Toutefois, un écart statistiquement significatif entre la VPP de la RSOSg et celle de la RSOSi n'est observé qu'au seuil de 175 ng/ml (62 % contre 45 %; $p < 0,05$; voir le tableau 3). Bien que l'on observe une augmentation de la VPP concernant la détection des CCR concomitante à l'augmentation du seuil de positivité de la RSOSi, aucun écart statistiquement significatif n'est observé par rapport à la RSOSg. Par ailleurs, la **spécificité** relative au CCR de la RSOSi sur échantillon fécal unique (TIF1) est inférieure à celle de la RSOSg à tous les seuils évalués. Cet écart n'est statistiquement significatif qu'aux seuils de 50 ng/ml (92,9 % contre 97,6 %; $p < 0,05$) et de 75 ng/ml (95,0 % contre 97,6 %; $p < 0,05$).

En utilisant entre autres le ratio (**TD/NCN**) pour indicateur de compromis¹⁷, les auteurs concluent que le seuil de 75 ng/ml (TIF1-75) constitue la meilleure stratégie de dépistage. Cette conclusion tient compte de l'importante réduction de la FP observée entre les seuils de 50 ng/ml et de 75 ng/ml, mais aussi le maintien d'un nombre élevé de LCS détectées (voir le tableau 3). En calculant le compromis associé aux autres modalités évaluées dans l'étude, on peut constater qu'aux seuils de 125 ng/ml à 175 ng/ml, les ratios TD/NCN sont plus élevés qu'à 75 ng/ml (75 ng/ml : 1,26; 100 ng/ml : 1,27; 125 ng/ml : 1,30; 150 ng/ml : 1,35; 175 ng/ml : 1,31; 200 ng/ml : 1,24). En d'autres mots, le seuil de 75 ng/ml a été choisi en raison du fait qu'il favorise la sensibilité (au détriment de la spécificité cependant). Selon cet indicateur

15 Un écart dans le nombre de LCS en dépistage a été constaté, concernant la modalité TIF1, entre l'article de Hol et ses collaborateurs [2009] et celui de Van Roon et ses collaborateurs [2011], soit 95 LCS contre 93 LCS, respectivement. Seules les données les plus récentes ont été présentées.

16 La fréquence de positivité (FP) en intention d'être dépisté est surévaluée par rapport à la FP par protocole puisqu'elle ne tient pas compte de la fréquence d'acceptation et de complétion de la coloscopie. Dans les études de Hol et ses collaborateurs [2009] et de Van Roon et ses collaborateurs [2011], une coloscopie complète a été réalisée chez 95,4 %, 93,8 % et 92,9 % des personnes déclarées positives parmi les groupes RSOSg, TIF1 et TIF2, respectivement.

17 Le ratio entre le taux de détection (TD) et le nombre de coloscopies nécessaires (NCN) pour détecter une lésion colorectale significative (LCS) serait un bon indicateur du compromis entre la détection du plus grand nombre de LCS possible et la demande en coloscopie associée (TD/NCN). Donc, plus le ratio est élevé (TD le plus grand possible divisé par NCN le plus bas possible), meilleur est le compromis.

uniquement, le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité se situerait aux seuils de 125 ng/ml à 175 ng/ml.

Dans le groupe TIF2, au seuil de 50 ng/ml, la fréquence de positivité (FP) en intention d'être dépisté a été de 12,8 % avec la modalité TIF1/2 et de 5,0 % avec la modalité TIF2/2. Un écart de FP statistiquement significatif a été calculé entre TIF1/2 et TIF1 (12,8 % contre 8,1 %; $p < 0,001$) et entre TIF2/2 et TIF1 (5,0 % contre 8,1 %; $p < 0,001$) au seuil de 50 ng/ml. Ces écarts persistent aux autres seuils évalués (voir le tableau 3), mais les auteurs n'ont pas fourni les valeurs de p . Donc, ce résultat montre que la modalité TIF1/2 est associée à une augmentation de la FP et la modalité TIF2/2, à une réduction de la FP.

Au total 76 LCS, dont 12 CCR, ont été détectées. On ne constate aucun écart de valeur prédictive positive (VPP) statistiquement significatif (concernant une LCS ou un CCR) entre TIF1 et TIF1/2 ou entre TIF1 et TIF2/2 au seuil de 50 ng/ml. Toutefois, une tendance à l'augmentation de la VPP concernant les LCS a été signalée entre TIF1-50 et TIF2/2-50 (52 % contre 41 %; $p = 0,075$). La modalité TIF1/2 a permis de détecter un plus grand nombre de LCS que la modalité TIF1, à tous les seuils évalués (voir le tableau 3). Toutefois, un écart statistiquement significatif du taux de détection (TD) n'a été calculé qu'aux seuils de 75 ng/ml (3,8 % contre 2,6 %; $p = 0,017$), 100 ng/ml (3,5 % contre 2,4 %; $p = 0,032$) et 125 ng/ml (3,3 % contre 2,3 %; $p = 0,039$).

Dans le but de discerner les situations dans lesquelles l'ajout d'un deuxième échantillon fécal pourrait être indiqué, les auteurs fournissent un graphique du taux de détection d'une lésion colorectale significative (LCS) en fonction de la fréquence de positivité (FP) résultant de chacune des modalités évaluées (ce graphique n'est pas présenté dans le présent document). Cet exercice a permis de conclure que la performance d'une stratégie à 2 échantillons est meilleure (selon le NCN, soit le nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une LCS) seulement dans des situations où la FP visée est $\leq 3,2$ % ou $\geq 6,2$ %.

Donc, selon cette étude, lorsqu'un programme vise à restreindre la FP à moins de 3,2 %, en raison de ressources limitées en coloscopie, il y aurait un intérêt à considérer la positivité des 2 échantillons fécaux (FIT2/2) aux seuils allant de 100 ng/ml à 200 ng/ml au lieu d'augmenter le seuil d'une stratégie TIF1 au-delà de 200 ng/ml. À l'inverse, lorsqu'un programme est en mesure de soutenir une fréquence de positivité de 6,2 % et plus, car les ressources en coloscopie sont disponibles, il y aurait un intérêt à utiliser une modalité où l'on considère la positivité d'au moins 1 échantillon sur 2 (TIF1/2) à des seuils allant de 50 ng/ml à 175 ng/ml, au lieu de réduire le seuil d'une modalité TIF1 en dessous de 75 ng/ml.

Tableau 3 Performance diagnostique de la RSOS concernant la détection des LCS et des CCR selon Hol et ses collaborateurs [2009] et Van Roon et ses collaborateurs [2011]

MODALITÉ ET SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)		FP (%)	TD (%)		VPP (%)		NCN		Sp [†] (%)	PROPORTION DE LÉSIONS NON DÉTECTÉES [¶] (%)		PROPORTION DE COLOSCOPIES ÉVITÉES [¶] (%)
			LCS	CCR	LCS	CCR	LCS	CCR		CCR	LCS	
RSOSg	s. o.	2,8	1,2	0,3	45	10	2,2	10,3	97,6	s. o.	s. o.	s. o.
TIF1	50	8,1* [‡]	3,1 [‡]	0,5	41	7	2,4	14,1	92,9 [‡]	0	0	0
	75	5,7 [‡]	2,6 [‡]	0,5	48	9	2,1	11,6	95,0 [‡]	16	13	28
	100	4,8 [‡]	2,4 [‡]	0,5	53	10	1,9	9,8	95,8	23	13	39
	125	4,3 [‡]	2,3 [‡]	0,4	56	11	1,8	9,5	96,3	26	19	46
	150	4,0 [‡]	2,3 [‡]	0,4	59	11	1,7	8,8	96,6	27	19	49
	175	3,6 [‡]	2,1 [‡]	0,4	62 [‡]	12	1,6 [‡]	8,5	97,0	32	25	55
	200	3,5 [‡]	2,0 [‡]	0,4	61 [‡]	12	1,6 [‡]	8,2	97,1	36	25	57
TIF1/2	50	12,8* [§]	4,1	0,6	34	5	2,9	18,5	87,8	0	0	0
	75	10,7	3,8	0,6	38	6	2,6	15,7	89,8	5	0	15
	100	8,9	3,5	0,6	41	7	2,4	14,3	91,7	14	8	29
	125	7,7	3,3	0,5	45	7	2,2	13,7	92,8	18	17	38
	150	6,8	3,1	0,5	49	8	2,1	13,2	93,7	24	25	46
	175	6,5	2,9	0,5	49	8	2,1	12,6	94,0	28	25	49
	200	5,8	2,7	0,5	49	9	2,0	11,3	94,6	34	25	54
TIF2/2	50	5,0 [§]	2,5	0,5	52	10	1,9	9,8	95,4	39	25	60
	75	3,7	2,0	0,4	58	12	1,7	8,3	96,7	50	33	70
	100	3,0	1,8	0,4	64	15	1,6	6,6	97,4	55	33	76
	125	2,5	1,5	0,4	66	18	1,5	5,5	97,9	62	33	80
	150	2,0	1,3	0,4	69	20	1,5	5,0	98,3	68	42	84
	175	1,9	1,1	0,4	66	22	1,5	4,6	98,5	72	42	86
	200	1,7	1,0	0,3	66	21	1,5	4,8	98,6	75	50	87

Abréviations : CCR : cancer colorectal; FP : fréquence de positivité; LCS : lésion colorectale significative; ml : millilitre; NCN : nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion d'intérêt chez un participant; ng : nanogramme; s. o. : sans objet; Sp : spécificité; TD : taux de détection (par protocole); TIF1 : échantillon fécal unique; TIF1/2 : au moins 1 échantillon fécal sur deux est positif; TIF2/2 : les deux échantillons fécaux testés sont positifs; VPP : valeur prédictive positive.

* Il s'agit de la fréquence de positivité en intention d'être dépisté. Celle-ci ne tient pas compte du taux d'acceptation de la coloscopie de 94 % dans l'article de Hol et ses collaborateurs [2009] et de 93 % dans celui de Van Roon et ses collaborateurs [2011].

† Spécificité estimée selon l'hypothèse des maladies rares.

‡ Valeur de $p < 0,05$ lorsque comparé à la RSOSg.

§ Valeur de $p < 0,05$ lorsque comparé à la TIF1.

¶ Par rapport au seuil de 50 ng/ml.

3.2.2 Van Rossum et ses collaborateurs

L'étude de Van Rossum et ses collaborateurs [2009] constitue une analyse additionnelle des données issues d'un essai clinique randomisé [Van Rossum *et al.*, 2008] ayant pour objet de comparer la performance diagnostique de la RSOSg et de la RSOSi en situation de dépistage populationnel. L'objectif de cette nouvelle étude était d'évaluer l'effet du seuil de positivité de la RSOSi sur la performance diagnostique du test. Tous les participants (n = 6 157) étaient âgés de 50 à 74 ans et aucun n'avait subi un test de dépistage du CCR auparavant. L'analyse de la performance a été faite, pour chaque participant, sur un échantillon fécal unique, selon des seuils de positivité allant de 50 ng/ml (TIF1-50) à 225 ng/ml (TIF1-225) par augmentation de 25 ng/ml.

Tableau 4 Performance diagnostique de la RSOS concernant la détection des LCS et des CCR selon Van Rossum et ses collaborateurs [2009; 2008]

MODALITÉ ET SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)		FP (%)	TD (%)		VPP [‡] (%)		NCN		Sp [§] (%)	PROPORTION DE LÉSIONS NON DÉTECTÉES [¶] (%)		PROPORTION DE COLOSCOPIES ÉVITÉES [¶] (%)
			LCS	CCR	LCS	CCR	LCS	CCR		CCR	LCS	
RSOSg	s. o.	2,4	1,2	0,2	55	11	1,8 [†]	9,1 [†]	98,1	s. o.	s. o.	s. o.
TIF1	50	8,5*	3,1	0,5	44	7	2,3	15,3	93,5	0	0	0
	75	5,5	2,6	0,4	48	8	2,1	12,4	95,0	14	4	22
	100	4,5	2,4	0,4	53	9	1,9	11,7	95,8	23	14	35
	125	4,0	2,2	0,4	56	10	1,8	10,3	96,2	28	14	42
	150	3,8	2,1	0,4	56	10	1,8	9,8	96,6	31	14	45
	175	3,5	2,0	0,4	56	11	1,8	9,0	96,9	36	14	50
	200	3,2	1,8	0,4	56	12	1,8	8,3	97,2	40	14	54
	225	3,0	1,8	0,4	59	12	1,7	8,1	97,3	42	18	56

Abréviations : CCR : cancer colorectal; FP : fréquence de positivité; LCS : lésion colorectale significative; ml : millilitre; NCN : nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion d'intérêt chez un participant; ng : nanogramme; s. o. : sans objet; Sp : spécificité; TD : taux de détection (par protocole); TIF1 : échantillon fécal unique; VPP : valeur prédictive positive.

* Fréquence de positivité en intention d'être dépisté, ne tient pas compte du taux d'acceptation de la coloscopie de 81 %.

† NCN calculé à partir de la réciproque de la valeur prédictive positive (1/VPP) fournie par Van Rossum et ses collaborateurs [2008].

‡ La VPP a été calculée selon la formule suivante : $VPP = 1/NCN$.

§ Spécificité estimée selon l'hypothèse des maladies rares.

¶ Par rapport au seuil de 50 ng/ml.

Le tableau 4 présente la performance diagnostique de la modalité TIF1 selon les données de Van Rossum et ses collaborateurs [2009]. Au seuil de 50 ng/ml, la fréquence de positivité (FP) en intention d'être dépisté¹⁸ a été de 8,5 %. Au total, 189 lésions colorectales significatives (LCS) y compris 28 CCR dont 15 de stade précoce, ont été détectées. Le taux de détection des LCS a été de 3,1 %, entraînant un nombre de coloscopies nécessaires (NCN) de 2,3. Au seuil de 75 ng/ml, ces valeurs auraient été de 2,6 % et 2,1, respectivement. Cela signifie qu'un CCR ou un adénome

18 La fréquence de positivité (FP) en intention d'être dépisté est surevaluée par rapport à la FP par protocole, puisqu'elle ne tient pas compte de la fréquence d'acceptation et de complétion de la coloscopie. Dans l'étude de Van Rossum et ses collaborateurs [2009], une coloscopie complète a été réalisée chez 81 % des personnes déclarées positives au seuil de 50 ng/ml par la modalité TIF1.

avancé serait détecté à toutes les 2 coloscopies. Toutefois, à ce seuil, 1 CCR n'aurait pas été détecté (4 %). C'est au seuil de 175 ng/ml que le NCN pour détecter un CCR atteint celui de la RSOSg, soit environ 9 coloscopies (voir le tableau 4). À des seuils allant de 100 ng/ml à 200 ng/ml, on constate que de 35 % à 54 % des coloscopies auraient été évitées, et ce, sans influencer la proportion de cancers non détectés, soit 14 % (4/28).

Globalement, on retient que les données de performance fournies par Van Rossum et ses collaborateurs [2009] concernant la modalité TIF1 sont très similaires à celles de Hol et ses collaborateurs [2009]. Les auteurs concluent qu'à des seuils allant de 50 ng/ml à 200 ng/ml, la RSOSi offre une performance diagnostique acceptable et que c'est au seuil de 130 ng/ml que la valeur prédictive positive de la RSOSi concernant une LCS atteint celle de la RSOSg. Le seuil de positivité optimal devrait être fixé et réévalué périodiquement en fonction des ressources en coloscopie, du taux de participation anticipé et de la prévalence locale du CCR.

3.2.3 Grazzini et ses collaborateurs

L'étude de Grazzini et ses collaborateurs [2009] est une étude diagnostique prospective dont l'objectif était d'évaluer l'effet du seuil de positivité et du nombre d'échantillons fécaux sur la performance de la RSOSi. L'étude s'est déroulée dans 4 régions d'Italie où un programme de dépistage est déjà en place suivant la modalité à échantillon fécal unique au seuil de 100 ng/ml (TIF1-100). Cependant, aucune des personnes invitées n'avait subi un dépistage du CCR auparavant.

Les personnes âgées de 50 à 69 ans qui ont retourné 2 échantillons fécaux ont été incluses dans les analyses de performance (n = 20 596). Une coloscopie a été réalisée lorsque le résultat de l'un des échantillons était ≥ 80 ng/ml (TIF1/2-80). Les seuils de 100 ng/ml et 120 ng/ml ont également été évalués selon les scénarios suivants : a) le premier échantillon fécal est positif (TIF1-80 à 120); b) au moins 1 des 2 échantillons est positif (TIF1/2-80 à 120); et c) les 2 échantillons sont positifs (TIF2/2-80 à 120).

Le tableau 5 présente la performance diagnostique de toutes les modalités d'utilisation de la RSOSi évaluées en utilisant TIF1-100 pour référence. La fréquence de positivité (FP) a varié de 8,0 % à 2,0 %¹⁹, selon la modalité.

Les modalités TIF1/2 et TIF2/2 se sont avérées respectivement plus et moins permissives que la modalité de référence TIF1-100 (FP = 4,5 %). Tous les écarts de FP par rapport à la modalité TIF1-100 étaient statistiquement significatifs (de -2,5 % à +3,5 %; $p < 0,006$), sauf en ce qui concerne la modalité TIF1-120. Au total, 534 lésions colorectales significatives (LCS) y compris 69 CCR dont 41 de stade précoce, ont été dépistées. Concernant la modalité TIF1-100, les valeurs de performance rapportées relativement aux CCR sont les suivantes : taux de détection (TD) de 0,28 %, valeur prédictive positive (VPP) de 6,9 % et nombre de coloscopies nécessaires (NCN) de 14,5, alors que relativement aux LCS, ces valeurs sont les suivantes : TD de 1,84 %, VPP de 45,8 % et NCN de 2,2. Aucun écart statistiquement significatif n'a été observé par les auteurs concernant les critères de performance TD, VPP et NCN relativement aux CCR lorsque l'on compare ces résultats à ceux obtenus avec la modalité TIF1-100. Concernant les LCS, des écarts de TD (de -6,3 % à +7,5 %) et de VPP (de -6,9 % à +20,0 %), statistiquement significatifs ($p < 0,006$), n'ont été observés que relativement aux modalités TIF2/2-80 à 120 et TIF1/2-80 et 100 (voir le tableau 5).

¹⁹ Aux fins de l'étude de Grazzini et ses collaborateurs [2009], une coloscopie complète a été réalisée chez 89 % des personnes qui ont obtenu un résultat positif au seuil de 80 ng/ml par la modalité TIF1/2.

En résumé, suivant la modalité la plus sensible (TIF1/2-80), 638 coloscopies additionnelles ont été nécessaires pour détecter 155 LCS de plus, dont 12 CCR. Donc, comparativement à la modalité TIF1-100, 4 coloscopies de plus sont nécessaires pour détecter une nouvelle LCS et 53, pour détecter un nouveau CCR. À l'inverse, suivant la stratégie la plus spécifique (TIF2/2-120), 447 coloscopies auraient été évitées pour 129 LCS non détectées, dont 13 CCR. Selon les auteurs, aucune des stratégies évaluées n'a permis de mettre en évidence une modalité de dépistage clairement supérieure à la modalité de référence (TIF1-100).

Tableau 5 Performance diagnostique de la RSOsi relative à la détection des LCS et des CCR selon Grazzini et ses collaborateurs [2009]

MODALITÉ ET SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)		FP (%)	TD (%)		VPP (%)		NCN			Sp [†] (%)	PROPORTION DE LÉSIONS DÉTECTÉES (%)		PROPORTION DE COLOSCOPES RÉALISÉES (%)
			LCS	CCR	LCS	CCR	LCS	CCR	CCR		LCS	CCR	
TIF1/2	80	8,0*	2,6	0,34	37	5	2,7	21,2	93,2	+ 66	+ 21	+ 77	
	100	6,7	2,3	0,34	39	6	2,6	17,7	94,4	+ 47	+ 21	+ 48	
	120	5,9	2,2	0,33	41	6	2,4	16,2	95,1	+ 38	+ 18	+ 31	
TIF1	80	5,0	2,1	0,29	43	6	2,3	17,0	95,4	+ 18	+ 4	+ 21	
	100	4,5	1,8	0,28	46	7	2,2	14,5	96,3	référence		référence	
	120	4,0	1,7	0,27	48	8	2,1	13,2	96,7	- 8	- 2	- 11	
TIF2/2	80	2,8	1,5	0,23	59	9	1,7	11,0	97,7	- 39	- 18	- 38	
	100	2,3	1,3	0,21	62	10	1,6	9,6	98,2	- 55	- 23	- 49	
	120	2,0	1,2	0,21	66	12	1,5	8,6	98,4	- 59	- 23	- 54	

Abréviations : CCR : cancer colorectal; FP : fréquence de positivité; LCS : lésion colorectale significative (adénomes avancés et CCR); ml : millilitre; NCN : nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion d'intérêt chez un participant; ng : nanogramme; Sp : spécificité; TD : taux de détection (par protocole); TIF1 : échantillon fécal unique; TIF1/2-80 : au moins un échantillon fécal sur deux \geq 80 nanogrammes d'hémoglobine par millilitre de tampon (ng/ml); TIF1-80 : un échantillon fécal \geq 80 ng/ml; TIF2/2-80 : les deux échantillons fécaux \geq 80 ng/ml; VPP : valeur prédictive positive.

* Fréquence de positivité en intention d'être dépisté, ne tient pas compte du taux d'acceptation de la coloscopie de 89 %.

† Spécificité estimée selon l'hypothèse des maladies rares.

4 DISCUSSION

La présente revue systématisée de la littérature a pour objectif de déterminer le seuil de positivité de la RSOSi à retenir pour démarrer la phase II des projets de démonstration du Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR). Le seuil de départ doit permettre d'atteindre un équilibre entre la sensibilité relative aux lésions colorectales significatives (LCS) et le nombre de cas orientés vers la coloscopie diagnostique. Bien que plusieurs autres aspects doivent être pris en compte dans le choix du seuil, seules les performances diagnostiques du test sur échantillon fécal unique (par participant) ont été analysées.

4.1 Les expériences canadiennes

Ainsi que le montre le tableau 1 du présent document, la Saskatchewan, la Colombie-Britannique et l'Alberta ont démarré des projets pilotes en utilisant une modalité à échantillon fécal unique ou à échantillons fécaux multiples (2 échantillons), au seuil recommandé par le fabricant, soit de 100 ng/ml. Selon une publication du National Colorectal Cancer Screening Network (NCCSN)²⁰, il a été constaté que la Colombie-Britannique et la Saskatchewan ont démarré leurs projets pilotes en 2009, soit en même temps que la publication des études hollandaises sur la variation du seuil de positivité, ce qui laisse croire que les responsables n'ont pas pu consulter l'ensemble de ces données avant de prendre leur décision. À ce jour, la Colombie-Britannique est la seule province à avoir complété un projet pilote ayant recours uniquement à la RSOSi sur environ 3 500 participants.

Un document récemment publié par les responsables du programme Colon Check de la Colombie-Britannique mentionne que la modalité à 2 échantillons fécaux évalués au seuil de 100 ng/ml sera maintenue [BC Cancer Agency, 2010]. Ce même document rapporte que malgré une fréquence de positivité (FP) élevée, soit de 8,7 %, le délai médian entre l'obtention d'une coloscopie et un résultat positif de RSOSi est de 35 jours. Concernant cette indication, le délai médicalement acceptable est de 60 jours [Paterson *et al.*, 2006]. L'Alberta a amorcé son projet pilote en 2011 et a rapidement constaté une FP très élevée (la donnée exacte n'est pas fournie). Les responsables travaillent sur différentes options dans le but de mieux définir la population cible sur les plans du degré de risque associé à l'âge, au sexe ou à la présence de symptômes afin de ramener la proportion de la population potentiellement admissible au dépistage qui est orientée vers la coloscopie autour de 6 %²¹. La Saskatchewan devrait avoir accumulé assez de données au cours de l'année 2012 pour pouvoir statuer sur un éventuel ajustement du seuil de positivité²². Selon le document du NCCSN cité plus haut, l'Alberta n'était pas en mesure d'évaluer le temps d'attente moyen pour l'obtention d'une coloscopie diagnostique. En ce qui concerne la Saskatchewan, ce délai était de 12 semaines en mai 2011.

20 Cancer View Canada. Colorectal cancer screening: Program/strategy elements [présentation d'une mise à jour des données relatives au déploiement du dépistage du CCR au Canada, décembre 2011]. Disponible à : http://www.cancerview.ca/idc/groups/public/documents/webcontent/colorectal_cancer_screen.pdf.

21 MaryAnne Zupancic, responsable du programme de dépistage du cancer colorectal, Alberta, communication personnelle, 17 novembre 2011.

22 Sandra Meeres, responsable du programme de dépistage du cancer colorectal, Saskatchewan, communication personnelle, 30 décembre 2011.

En somme, les quatre provinces canadiennes qui ont opté pour un seuil de 100 ng/ml pour leur projet pilote s'appuient essentiellement sur la recommandation des fabricants. À notre connaissance, l'adoption de ce seuil ne semble toutefois pas soutenue par un argumentaire solide, basé sur une analyse approfondie des données probantes publiées après 2009, ni par les paramètres organisationnels et la gestion des ressources entourant un programme de dépistage du cancer colorectal (CCR).

4.2 La performance diagnostique de la RSOSi en tant que méthode de dépistage

Le recours à la RSOSi en tant que méthode de dépistage populationnel du CCR n'a pas encore démontré une réduction de la mortalité, et ce, en raison du manque de suivi à long terme. La majorité des experts sont d'accord avec le fait d'extrapoler une réduction de la mortalité par CCR supérieure à celle démontrée par la RSOSg, uniquement en s'appuyant sur la performance diagnostique de la RSOSi [Hol *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2010; Van Rossum *et al.*, 2008].

Du fait de la variété des tests de RSOSi, la performance diagnostique ne peut pas être évaluée de façon globale [Allison *et al.*, 2012]. La présente analyse se restreint donc aux deux technologies susceptibles d'être utilisées au Québec, soit l'OC-Sensor et le NS-Plus C. Bien qu'une très grande similitude ait été constatée entre les deux technologies, aucune comparaison directe n'a été réalisée à ce jour. Il est donc impossible d'extrapoler des performances diagnostiques comparables pour un seuil de positivité donné. La province de Terre-Neuve a récemment pris la décision d'évaluer la technologie NS-Plus C en projet pilote; les données qui en découleront permettront probablement de combler une partie de ce manque²³.

Le PQDCCR s'adresse à des personnes asymptomatiques et à risque moyen de CCR. Les études qui ont inclus des participants symptomatiques ou à risque accru de CCR présentant des antécédents personnels ou familiaux n'ont pas été retenues en raison du risque plus élevé d'obtenir un test positif ou de présenter un CCR.

À cet effet, l'étude de Park et ses collaborateurs [2010], qui compare la performance de la RSOSi à celle de la RSOSg, affiche des fréquences de positivité relatives à la RSOSg et à la RSOSi anormalement élevées comparativement aux autres études incluses dans la présente analyse. Les auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle l'absence d'une diète imposée aux participants pourrait expliquer ce phénomène, qui n'est toutefois pas unique à cette étude. On constate surtout ceci : bien que l'étude visait une population à risque moyen, cette dernière venait de centres médicaux tertiaires, ce qui laisse supposer que le risque individuel d'obtenir un test positif était supérieur à celui de la population générale. Cet avis est partagé par d'autres auteurs [Guittet *et al.*, 2011; Allison, 2010]. En raison du biais lié au suivi médical et du peu de données fournies concernant la modalité à échantillon fécal unique, aucune conclusion n'a été retenue relativement à la performance diagnostique d'une quelconque modalité utilisée dans cette étude.

²³ Scott Antle, responsable du programme de dépistage du cancer colorectal, Terre-Neuve-et-Labrador, communication personnelle, 21 février 2011.

4.3 La performance de la RSOSi varie de façon continue selon le seuil de positivité

Considérant une stratégie de dépistage à échantillon fécal unique (par participant), toutes les études analysées montrent qu'il existe une relation continue entre le seuil de positivité, la fréquence de positivité et le taux de détection des LCS.

Les études publiées par Van Rossum et ses collaborateurs [2009], par Hol et ses collaborateurs [2009] et par Van Roon et ses collaborateurs [2011] ont évalué un large éventail de seuils de positivité, en plus d'avoir été réalisées dans un contexte de dépistage populationnel. De plus, le recrutement s'est fait par voie postale, sans autre intervention, dans une région où aucun programme de dépistage populationnel n'était actif et où la prévalence du CCR est très similaire à celle du Canada, soit environ 50 cas pour 100 000 habitants annuellement [Drolet *et al.*, 2009]

À partir de 50 ng/ml, ce qui représente la limite inférieure de précision du test [Vilkin *et al.*, 2005], une augmentation progressive du seuil de positivité jusqu'à 200 ng/ml se traduit par une réduction de la fréquence de positivité de 8 % à 3,5 %, donc une réduction de plus de 50 % du nombre de coloscopies générées par le dépistage. Par contre, cette augmentation du seuil de positivité a pour conséquence de réduire le taux de détection des LCS de 3,0 % à 1,8 %.

L'ensemble des résultats de performance rapportés dans chacune des études consultées montre qu'une variation du seuil de positivité permet d'adapter la fréquence de positivité en fonction des ressources locales. Par exemple, les études hollandaises concluent que l'utilisation de la RSOSi à des seuils de positivité allant de 75 ng/ml à 200 ng/ml assure le maintien de la performance du dépistage et que même au seuil de 200 ng/ml, la diminution de sensibilité relative aux CCR est acceptable. Cette variation du seuil de positivité renvoie à la nécessité de la comparer à la sensibilité acceptable.

4.4 Dans quelle mesure une diminution de la sensibilité est-elle acceptable?

La réponse à cette question exige de prendre en considération trois éléments. Premièrement, une diminution de la sensibilité influence surtout le nombre absolu des adénomes avancés détectés et non celui des CCR. Deuxièmement, même au seuil de 200 ng/ml, la RSOSi permet de détecter 2 fois plus de CCR et 2 fois plus d'adénomes avancés que la RSOSg ne le permettrait. Au seuil de 100 ng/ml, soit le seuil recommandé par les fabricants, 86,3 % des cas de CCR ont été détectés (24/28 dans le cas de l'étude de Van Rossum et ses collaborateurs [2009] et 14/16 dans le cas de l'étude de Hol et ses collaborateurs [2009]). Au seuil de 200 ng/ml, comparativement au seuil de 100 ng/ml, le nombre de CCR détecté demeure le même dans l'étude de Van Rossum et ses collaborateurs [2009] alors que dans celles de Hol et ses collaborateurs [2009] et de Van Roon et ses collaborateurs [2011], deux cas additionnels sont manqués, réduisant la sensibilité globale relative aux CCR à 81,8 %.

Le fait que la sensibilité relative aux adénomes avancés diminue substantiellement suivant l'augmentation du seuil de positivité s'explique par la quantité d'hémoglobine qu'une lésion donnée produit quotidiennement. En effet, on sait que le saignement augmente avec l'évolution de la lésion : un CCR saigne plus qu'un adénome de stade avancé, lequel saigne plus qu'un adénome de stade précoce [Young et Cole, 2007]. À cet égard, les études hollandaises rapportent que la concentration médiane d'hémoglobine détectée pour un adénome non avancé se situe autour de 110 ng/ml, alors qu'elle était d'environ 365 ng/ml pour un adénome avancé et

de plus de 400 ng/ml pour un CCR. Ainsi, ces données montrent que dans le cas d'une importante population asymptomatique, plus la concentration en hémoglobine augmente, plus la probabilité de détecter une LCS est élevée.

Finalement, toujours dans l'optique d'une réduction acceptable de la sensibilité, il est important de considérer qu'au commencement d'un programme de dépistage à grande échelle visant une population n'ayant jamais fait l'objet de dépistage, la majorité des CCR prévalents de stades précoces, mais surtout de stades avancés, seront détectés.

En appui à l'idée de démarrer un programme de dépistage à un seuil élevé, Terhaar sive Droste et ses collaborateurs [2011] ont réalisé une étude multicentrique dont l'objectif était de vérifier l'impact d'un seuil de positivité élevé sur le taux de détection des CCR de stades précoces. Un total de 2 145 patients âgés de plus de 40 ans, orientés vers la coloscopie en raison de symptômes coliques, d'un antécédent médical personnel ou familial particulier ou de la surveillance de lésions antérieures, ont également subi un test de RSOSi (technologie OC-Sensor) à partir d'un échantillon fécal unique. Cette étude a montré que l'augmentation du seuil de positivité de 100 ng/ml à 200 ng/ml ou plus n'a que très peu d'impact sur la sensibilité du test en ce qui a trait aux CCR de stades précoces (81,6 % contre 78,9 %, respectivement).

Il est donc possible d'extrapoler, en vue des rondes de dépistage subséquentes, une réduction de la prévalence des CCR de stades précoces et avancés. Ainsi, l'utilisation ultérieure d'une modalité plus sensible pourrait permettre de mettre en évidence davantage de lésions précoces et permettre ainsi d'espérer un impact maximal sur l'incidence du CCR. En ce sens, une récente étude de cohorte a montré une réduction statistiquement significative de la fréquence de positivité de 31 % et du taux de détection des LCS de 43 % à la deuxième ronde de dépistage, et ce, en maintenant le taux de participation à plus de 60 % [Van Roon *et al.*, 2012].

4.5 Équilibre optimal entre sensibilité et spécificité en vue de réduire au minimum le nombre de faux positifs

Le gain de sensibilité obtenu lorsque la RSOSi est réalisée au seuil de positivité de 100 ng/ml a pour conséquence de réduire considérablement la spécificité du test relative aux CCR, comparativement à la RSOSg. Dans un contexte de programme populationnel visant l'amélioration de la santé des participants et où l'examen de confirmation diagnostique, soit la coloscopie, comporte des risques, la spécificité d'un nouveau test de dépistage tel que la RSOSi devrait atteindre celle du test de référence, à savoir la RSOSg, surtout en ce qui concerne la spécificité relative aux CCR [Whitlock *et al.*, 2008]. Même au seuil de 200 ng/ml, la RSOSg demeure plus spécifique que la RSOSi relativement aux CCR. Dans son avis sur la pertinence et la faisabilité d'un programme de dépistage du CCR au Québec, l'INSPQ mentionne que le test de dépistage doit atteindre une spécificité minimale de 95 % [Miller *et al.*, 2008]. En considérant l'intervalle de confiance associé à l'estimation de la spécificité relative aux CCR de l'étude de Hol et ses collaborateurs [2009], on constate que c'est au seuil de 175 ng/ml ou plus que cette condition est respectée (voir le tableau C-1 de l'annexe C).

4.6 Impact sur la capacité d'accès à la coloscopie

L'US Preventive Services Task Force recommande que les choix d'une technologie RSOSi et du seuil de positivité soient faits en fonction des ressources médicales locales en coloscopie. Cet avis est partagé par le Partenariat canadien contre le cancer [PCCC, 2008], l'Agence canadienne des médicaments et des technologies en santé [Mujoomdar *et al.*, 2009] et l'Association canadienne de gastroentérologie (ACG) [Leddin *et al.*, 2010b].

En ce sens, un récent sondage effectué par l'Association canadienne de gastroentérologie auprès de gastroentérologues canadiens, dont 16 % des membres étaient québécois, rapporte que les temps d'attente médians pour l'obtention de services de santé spécialisés en gastroentérologie excèdent largement les cibles médicalement acceptables et que ceux-ci se sont allongés depuis 2005 par manque de ressources [Leddin *et al.*, 2010a]. Dans ces conditions, il est impératif de respecter les délais d'accès en coloscopie médicalement acceptables concernant toutes les indications avant d'inclure des personnes à risque moyen participant à un programme de dépistage du CCR. Il s'agit de l'un des objectifs de la phase I des projets de démonstration du PQDCCR.

La fréquence de positivité (FP) est le déterminant le plus important de la capacité requise en coloscopie. Selon les données rapportées dans les études consultées, un seuil de positivité élevé limiterait la demande en coloscopie. Les études hollandaises indiquent qu'au seuil de 200 ng/ml, la FP serait légèrement supérieure à 3 %, ce qui diminuerait la demande en coloscopie de près de 30 %, comparativement au seuil de 100 ng/ml. Dans ce sens, Wilschut et ses collaborateurs [2011b] ont simulé l'évolution temporelle d'une cohorte de dépistage de 1 000 000 personnes à partir des données obtenues des expériences hollandaises. Les auteurs de cette analyse concluent que dans une situation où l'accès à la coloscopie est restreint, l'augmentation du seuil de positivité de la RSOSi à 200 ng/ml devrait être considérée comme une mesure prioritaire permettant de conserver l'efficacité et les bienfaits cliniques du dépistage précoce du CCR [Wilschut *et al.*, 2011b].

De plus, il faut considérer la valeur prédictive positive (VPP) du test qui fait directement référence au nombre de coloscopies nécessaires pour mettre en évidence une lésion d'intérêt. Une VPP inférieure à celle de la RSOSg aurait pour conséquence la nécessité de réaliser un plus grand nombre de coloscopies pour chaque lésion détectée. Afin de maintenir un bon équilibre entre les bénéfices du dépistage et les inconvénients associés aux résultats faux positifs, une VPP équivalente ou supérieure à celle de la RSOSg est généralement recommandée [Whitlock *et al.*, 2008].

Compte tenu de la faible puissance statistique associée à la petite taille des échantillons étudiés, c'est au seuil de 175 ng/ml qu'il est possible d'affirmer, avec un certain degré de confiance, que la VPP de la méthode immunochimique pour détecter un CCR sera supérieure ou égale à celle du test au gaïac.

Finalement, bien qu'il soit reconnu sans conteste que toutes les coloscopies réalisées dans le cadre des projets de démonstration du PQDCCR devront répondre aux normes cliniques établies, un résultat faux positif fera inutilement courir à la personne le risque d'une complication. Une étude randomisée de grande taille dont l'issue principale, attendue en 2021, est de déterminer l'impact du dépistage populationnel sur le taux de mortalité par CCR, soit par la coloscopie systématique ou par la RSOSi, est présentement en cours [Quintero *et al.*, 2012]. Une analyse intérimaire rapporte que parmi les groupes assignés à la coloscopie systématique ou à la RSOSi,

des complications majeures sont survenues dans respectivement 0,5 % et 0,1 % des cas, et ce, bien que le volume annuel de tous les coloscopistes ait été de plus de 200 coloscopies [Quintero *et al.*, 2012]. Mentionnons également que le dépistage pourrait entraîner de l'anxiété et du stress chez les personnes inutilement placées en attente d'une coloscopie et pour lesquelles la possibilité de recevoir un diagnostic de CCR aura été faussement soulevée.

4.7 Autres considérations

Le tableau B-1 de l'annexe B présente une estimation de la performance de la RSOSi sur échantillon fécal unique (par participant) en fonction du seuil de positivité pour un groupe hypothétique de 1 000 participants au dépistage. En contexte de dépistage populationnel, la restriction du nombre de cas orientés vers la coloscopie de confirmation diagnostique a l'avantage de permettre d'offrir le service en priorité aux personnes symptomatiques et à risque accru de développer la maladie en plus de diminuer les coûts d'un programme organisé. Toutefois, il est difficile de déterminer le seuil de positivité précis auquel les bénéfices associés au dépistage surpassent les risques et les coûts. Le choix d'un seuil de positivité devrait être appuyé par une analyse coût-efficacité qui tienne compte de la population, de l'organisation des services de santé et des ressources locales.

À ce sujet, quelques analyses économiques réalisées à partir de modèles mathématiques, qui ne tiennent pas compte de la capacité en coloscopie et qui projettent le retour des participants à des dizaines de rondes de dépistage, en arrivent à la conclusion que l'utilisation d'une modalité très permissive (trois échantillons fécaux et/ou un seuil de positivité faible) assurerait l'efficacité d'un programme populationnel [Sobhani *et al.*, 2011; Wilschut *et al.*, 2011a]. Les résultats de ces deux études devraient faire l'objet d'un examen attentif qui tienne compte de leur qualité méthodologique et des hypothèses à la base de la modélisation mathématique. Toutefois, ces hypothèses dépassent les paramètres fixés dans le cadre de la présente analyse.

Par ailleurs, la présente analyse prend en compte la requête du demandeur, soit de respecter l'équilibre entre le nombre de lésions détectées et la demande en coloscopie. La plus grande limite de la presque totalité des études de coût-efficacité est le fait qu'elles s'appuient sur une capacité en coloscopie illimitée, et ce, quelle que soit la demande résultant du dépistage. Le recours à des méthodes trop permissives dans une population n'ayant jamais fait l'objet de dépistage à large échelle, comme celle du Québec, nécessiterait un accroissement majeur des ressources en coloscopie afin de répondre à la demande [Wilschut *et al.*, 2011a]. Dès lors, il semble plus judicieux, dans un premier temps, de fixer un seuil de positivité qui assurera aux responsables du PQDCCR de déployer le programme sans mettre la capacité de coloscopie en jeu.

CONCLUSION

À partir des données de performance retenues de la littérature scientifique sur le recours à la RSOSi sur échantillon fécal unique (par participant) pour méthode de dépistage du cancer colorectal (CCR), l'INESSS conclut ce qui suit :

1. La sensibilité estimée pour les lésions colorectales significatives (LCS) de même que le nombre de cas orientés vers la coloscopie augmentent lorsque le seuil de positivité diminue.
2. La RSOSi permet de détecter jusqu'à 3 fois plus de LCS et de 2 à 2,5 fois plus de cancers colorectaux (CCR) que ne le permettrait la RSOSg. Toutefois, l'analyse comparative de la performance diagnostique aux seuils intermédiaires est compromise par la taille des échantillons statistiques et le faible nombre de CCR détectés dans les populations à risque moyen étudiées.
3. L'augmentation du seuil de positivité à 175 ng/ml permettrait de réduire les besoins en coloscopies d'environ 25 %, et ce, sans affecter significativement le nombre de CCR détectés, comparativement au seuil recommandé par les fabricants, lequel est de 100 ng/ml.
4. Un seuil inférieur à 175 ng/ml expose à une possible réduction de la valeur prédictive positive (VPP) du test pour détecter les CCR. Cela pourrait se traduire par l'augmentation du nombre de participants orientés vers la coloscopie pour détecter un cas de CCR, comparativement à la RSOSg.
5. C'est à partir du seuil de 175 ng/ml que la spécificité estimée relativement à la détection des CCR atteint la valeur minimale recommandée de 95 % pour un programme de dépistage du CCR.

Dans le but de proposer le meilleur seuil de positivité possible pour démarrer la phase II des projets de démonstration du PQDCCR, l'INESSS considère qu'un programme de dépistage du CCR s'adressant aux personnes asymptomatiques et à risque moyen devra remplir les conditions suivantes :

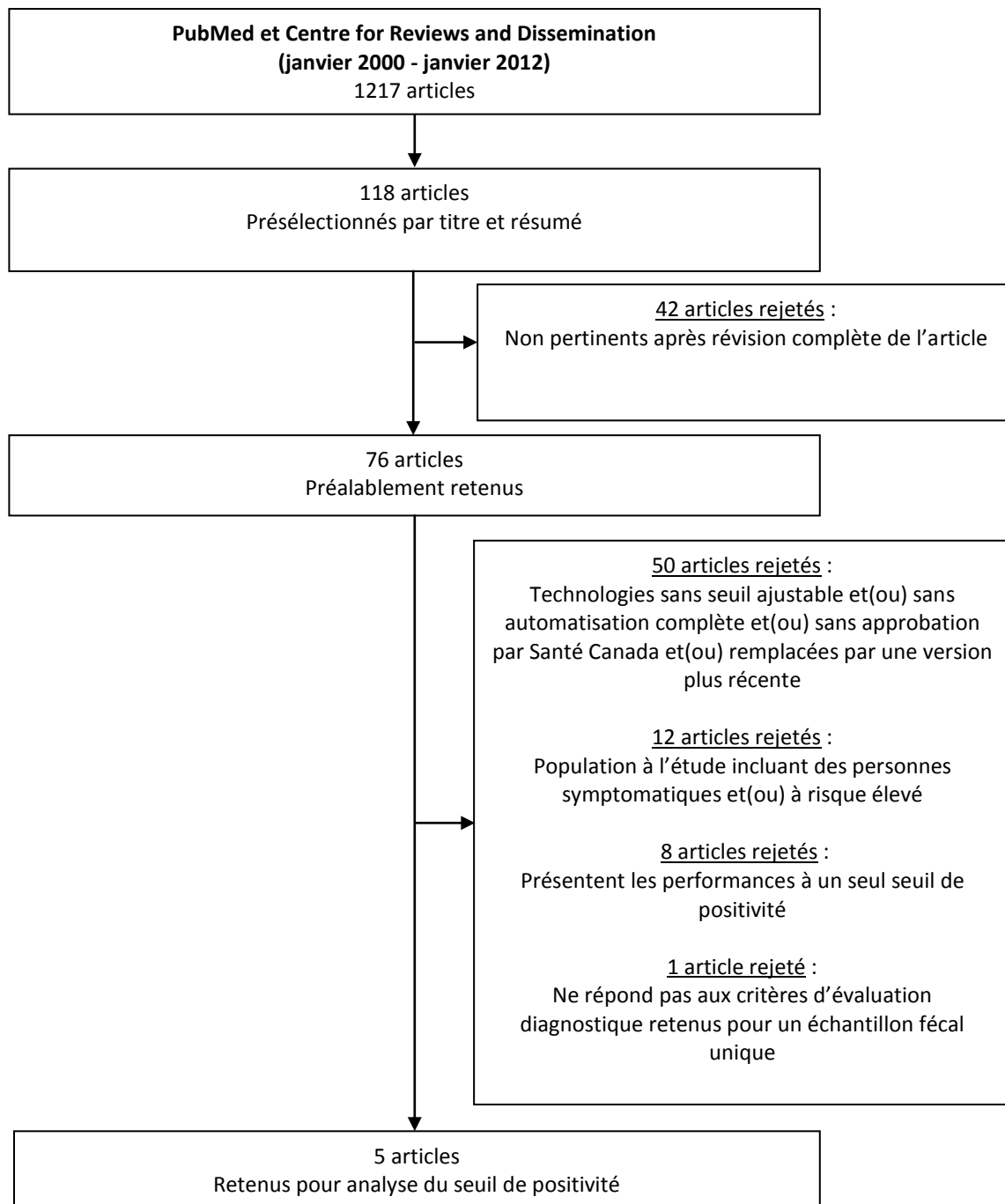
1. Viser à détecter les LCS et, plus spécifiquement, les CCR à des stades précoces afin de pouvoir influencer sur la mortalité attribuable à ce cancer.
2. Permettre de réduire au minimum le nombre de résultats faux positifs afin d'éviter aux personnes sollicitées, inutilement placées en attente d'une coloscopie de confirmation, l'anxiété associée à la menace d'un diagnostic grave et le risque de complications associé à la procédure.
3. Prévoir la révision périodique de la stratégie de dépistage en fonction de l'évolution du taux de participation au programme, de la disponibilité des ressources médicales et de l'évolution de la prévalence du CCR.
4. Évaluer l'efficacité de la stratégie de dépistage, en matière de coût-efficacité, selon les critères populationnels, cliniques et organisationnels propres au Québec.

Tenant compte des données scientifiques et de contexte disponibles et afin d'assurer aux responsables de la mise en œuvre du PQDCCR une utilisation optimale des ressources en coloscopie, sans compromettre la sécurité des participants et les bienfaits du dépistage du CCR,

l'INESSS conclut que le meilleur seuil de positivité de la RSOSi sur échantillon fécal unique (par participant) est **175 ng/ml**. Ce seuil de positivité s'applique uniquement aux personnes asymptomatiques et à risque moyen de CCR invitées à participer aux projets de démonstration du PQDCCR. Ce seuil devra faire l'objet d'une révision au terme de ces projets, en fonction des performances observées et des ressources disponibles.

ANNEXE A

Résultats de la recherche documentaire



ANNEXE B

Simulation de la performance de la RSOSi

Tableau B-1 Estimation de la performance de la RSOSi en fonction du seuil de positivité pour un groupe de 1000 personnes ayant correctement retourné un échantillon fécal.

NOMBRE DE PARTICIPANTS*	SEUIL DE POSITIVITÉ (ng/ml)	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ† (%)	NOMBRE DE COLOSCOPIES EFFECTUÉES	NOMBRE DE FAUX POSITIFS	NOMBRE DE PARTICIPANTS AVEC UNE LCS DÉPISTÉE‡	NOMBRE DE PARTICIPANTS AVEC UN CCR DÉPISTÉ‡
1 000	50	7,5	75	44	31	5
	75	5,6	56	30	26	5
	100	4,7	47	23	24	5
	125	4,2	42	19	23	4
	150	3,9	39	17	22	4
	175	3,6	36	15	21	4
	200	3,4	34	15	19	4

Abréviations : CCR : cancer colorectal; LCS : lésion colorectale significative; ml : millilitre; ng : nanogramme; REF : référence.

* Nombre de personnes qui ont accepté de participer au programme de dépistage et qui ont correctement retourné un échantillon fécal.

† Fréquence de positivité qui prend en considération le taux d'acceptation de la coloscopie estimé à 90 % (par protocole).

‡ Calculé à partir des taux de détection moyens rapportés par les études de Hol et ses collaborateurs [2009] et de Van Rossum et ses collaborateurs [2009].

ANNEXE C

Résultats complémentaires

Tableau C-1 Performance diagnostique de la RSOSg et de la RSOSi pour un échantillon fécal par participant selon le seuil de positivité – détection des cancers colorectaux

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 50 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011 n = 2975	8,1 (7,2 – 9,1)	s. o.	92,9 [†]	s. o.	s. o.	7,0 (4,0 – 11,0)	0,5 (0,3 – 0,8)	14,1
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009 n = 6157	8,5 (7,8 – 9,2)	s. o.	93,5 [†]	s. o.	s. o.	6,54 [‡]	0,45 (0,3 – 0,6)	15,3 (11,3 – 23,8)
Hol <i>et al.</i> , 2009 n = 2975	8,1 (7,2 – 9,1)	s. o.	92,9* (88,5 – 95,5)	s. o.	s. o.	7,0 (4,0 – 11,0)	0,5 (0,3 – 0,9)	14,1
SEUIL DE 75 ng/ml								
Park <i>et al.</i> , 2010 n = 770	s. o.	76,9 (46,2 – 95,0)	93,3 (91,2 – 94,9)	11,5 [§]	0,25 [§]	s. o.	s. o.	s. o.
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	5,7 (4,9 – 6,6)	s. o.	95,0 [†]	s. o.	s. o.	9,0 (5,0 – 15,0)	0,5 (0,3 – 0,8)	11,6
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	5,5	s. o.	95,0 [†]	s. o.	s. o.	8,07 [‡]	0,44 (0,3 – 0,6)	12,4 (9,1 – 19,5)
Hol <i>et al.</i> , 2009	5,7 (4,9 – 6,6)	s. o.	95,0* (91,8 – 97,0)	s. o.	s. o.	9,0 (5,0 – 14,0)	0,5 (0,3 – 0,9)	11,6
SEUIL DE 80 ng/ml								
Grazzini <i>et al.</i> , 2009 n = 20 596	5,5	s. o.	95,4 [†]	s. o.	s. o.	5,9	0,29	17,0 (13,6 – 22,6)

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 100 ng/ml								
Park <i>et al.</i> , 2010	s. o.	76,9 (46,2 – 95,0)	93,7 (91,7 – 95,3)	11,0 ^s	0,33 ^s	s. o.	s. o.	s. o.
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,8 (4,1 – 5,6)	s. o.	95,8 [†]	s. o.	s. o.	10,0 (6,0 – 16,0)	0,5 (0,3 – 0,8)	9,8
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	4,5	s. o.	95,8 [†]	s. o.	s. o.	8,55 [†]	0,39 (0,2 – 0,6)	11,7 (8,4 – 18,9)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,8 (4,1 – 5,6)	s. o.	95,8* (93,2 – 97,5)	s. o.	s. o.	10,0 (6,0 – 17,0)	0,5 (0,3 – 0,8)	9,8
Grazzini <i>et al.</i> , 2009	4,5	s. o.	96,3 [†]	s. o.	s. o.	6,9	0,28	14,5 (11,6 – 19,4)
SEUIL DE 120 ng/ml								
Grazzini <i>et al.</i> , 2009	4,0	s. o.	96,7 [†]	s. o.	s. o.	7,6	0,27	13,2 (10,5 – 17,6)
SEUIL DE 125 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,3 (3,6 – 5,1)	s. o.	96,3 [†]	s. o.	s. o.	11,0 (7,0 – 18,0)	0,4 (0,2 – 0,7)	9,5
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	4,0	s. o.	96,2 [†]	s. o.	s. o.	9,71 [†]	0,39 (0,2 – 0,6)	10,3 (7,5 – 16,7)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,1 (3,4 – 4,9)	s. o.	96,3* (93,8 – 97,8)	s. o.	s. o.	11,0 (6,0 – 17,0)	0,4 (0,3 – 0,8)	9,5
SEUIL DE 150 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,0 (3,4 – 4,8)	s. o.	96,6 [†]	s. o.	s. o.	11,0 (6,0 – 18,0)	0,4 (0,2 – 0,7)	8,8

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,8	s. o.	96,6 [†]	s. o.	s. o.	10,2 [‡]	0,39 (0,2 – 0,6)	9,8 (7,1 – 15,7)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,0 (3,4 – 4,8)	s. o.	96,6* (94,2 – 98,0)	s. o.	s. o.	11,0 (7,0 – 19,0)	0,4 (0,3 – 0,8)	8,8
SEUIL DE 175 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	3,6 (3,0 – 4,3)	s. o.	97,0 [†]	s. o.	s. o.	12,0 (7,0 – 20,0)	0,4 (0,2 – 0,7)	8,5
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,5	s. o.	96,9 [†]	s. o.	s. o.	11,1 [‡]	0,39 (0,2 – 0,6)	9,0 (6,5 – 14,4)
Hol <i>et al.</i> , 2009	3,6 (3,0 – 4,3)	s. o.	97,0* (95,0 – 98,3)	s. o.	s. o.	12,0 (7,0 – 20,0)	0,4 (0,3 – 0,8)	8,5
SEUIL DE 200 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	3,5 (2,9 – 4,2)	s. o.	97,1 [†]	s. o.	s. o.	12,0 (7,0 – 20,0)	0,4 (0,2 – 0,7)	8,2
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,2	s. o.	97,2 [†]	s. o.	s. o.	12,1 [‡]	0,39 (0,2 – 0,6)	8,3 (6,0 – 13,2)
Hol <i>et al.</i> , 2009	3,5 (2,9 – 4,2)	s. o.	97,1* (95,0 – 98,4)	s. o.	s. o.	12,0 (7,0 – 20,0)	0,4 (0,3 – 0,8)	8,2
SEUIL DE 225 ng/ml								
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,0	s. o.	97,3 [†]	s. o.	s. o.	12,4 [‡]	0,37 (0,2 – 0,5)	8,1 (5,9 – 13,2)
RSOSg								
Park <i>et al.</i> , 2010	7,9	30,8 (9,1 – 61,4)	92,4 (90,2 – 94,2)	4,0 (1,7 – 9,5)	0,8 (0,5 – 1,1)	6,7 (1,8 – 15,9)	s. o.	15,2

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
Van Rossum <i>et al.</i> , 2008	2,4 (2,0 – 2,9)	s. o.	98,1* (97,7 – 98,5)	s. o.	s. o.	10,7 (4,7 – 16,6)	0,2 (0,1 – 0,4)	10,7
Hol <i>et al.</i> , 2009	2,8 (2,2 – 3,6)	s. o.	97,6* (94,8 – 98,9)	s. o.	s. o.	10,0 (4,0 – 20,0)	0,3 (0,1 – 0,6)	10,3

Abréviations : IC : intervalle de confiance; ml : millilitre; n : nombre de participants; NCN : nombre de coloscopies nécessaires pour détecter un cancer colorectal; ng : nanogramme; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif; s. o. : sans objet; VPP : valeur prédictive positive.

* Spécificité calculée selon l'hypothèse des maladies rares à partir de la formule $Sp = \text{nombre de participants négatifs} / (\text{nombre de participants} - \text{nombre de résultats vrais positifs})$ [Hol *et al.*, 2009].

† Spécificité calculée aux fins du présent document selon l'hypothèse des maladies rares à partir de la formule $Sp = 1 - (\text{nombre de résultats faux positifs} / (\text{nombre total de participants} - \text{nombre de résultats vrais positifs}))$.

‡ Valeur prédictive positive calculée aux fins du présent document selon la formule $NCN = 1 / VPP$.

§ Rapports de vraisemblance positif et négatif calculés aux fins du présent document selon les formules $RVP = Se / (1 - Sp)$ et $RVN = (1 - Se) / Sp$.

Tableau C-2 Performance diagnostique de la RSOSg et de la RSOSi pour un échantillon fécal unique par participant selon le seuil de positivité – détection des lésions colorectales significatives

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 50 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011 n = 2975	8,1 (7,2 – 9,1)	s. o.	95,4 [†]	s. o.	s. o.	41,0 (35,0 – 48,0)	3,1 (2,5 – 3,8)	2,4
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009 n = 6157	8,5 (7,8 – 9,2)	s. o.	96,0* (95,5 – 96,5)	s. o.	s. o.	43,5 [‡]	3,1 (2,6 – 3,5)	2,3 (2,0 – 2,5)
Hol <i>et al.</i> , 2009 n = 2975	8,1 (7,2 – 9,1)	s. o.	95,5* (94,5 – 96,3)	s. o.	s. o.	42,0 (36,0 – 49,0)	3,2 (2,6 – 3,9)	2,4

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 75 ng/ml								
Park <i>et al.</i> , 2010 n = 770	s. o.	33,3 (22,7 – 45,4)	94,7 (92,8 – 96,2)	6,3 [§]	0,7 [§]	s. o.	s. o.	s. o.
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	5,7 (4,9 – 6,6)	s. o.	97,1 [†]	s. o.	s. o.	48,0 (40,0 – 56,0)	2,6 (2,1 – 3,2)	2,1
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	5,5	s. o.	97,1* (96,7 – 97,5)	s. o.	s. o.	47,6 [‡]	2,6 (2,3 – 3,1)	2,1 (1,9 – 2,3)
Hol <i>et al.</i> , 2009	5,7 (4,9 – 6,6)	s. o.	97,2* (96,5 – 97,7)	s. o.	s. o.	49,0 (42,0 – 57,0)	2,7 (2,2 – 3,3)	2,0
SEUIL DE 80 ng/ml								
Grazzini <i>et al.</i> , 2009 n = 20 596	5,5	s. o.	97,2 [†]	s. o.	s. o.	42,7	2,1	2,3 (2,2 – 2,5)
SEUIL DE 100 ng/ml								
Park <i>et al.</i> , 2010	s. o.	33,3 (22,7 – 45,4)	95,1 (93,3 – 96,6)	6,5 [§]	0,7 [§]	s. o.	s. o.	s. o.
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,8 (4,1 – 5,6)	s. o.	97,8 [†]	s. o.	s. o.	53,0 (45,0 – 61,0)	2,4 (1,9 – 3,0)	1,9
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	4,5	s. o.	97,8* (97,4 – 98,1)	s. o.	s. o.	52,6 [‡]	2,4 (2,0 – 2,7)	1,9 (1,7 – 2,2)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,8 (4,1 – 5,6)	s. o.	97,8* (97,2 – 98,2)	s. o.	s. o.	53,0 (45,0 – 61,0)	2,5 (2,0 – 3,1)	1,9
Grazzini <i>et al.</i> , 2009	4,5	s. o.	97,8 [†]	s. o.	s. o.	45,8	1,8	2,2 (2,0 – 2,4)

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 120 ng/ml								
Grazzini <i>et al.</i> , 2009	4,0	s. o.	98,1 [†]	s. o.	s. o.	48,4	1,7	2,1 (1,9 – 2,2)
SEUIL DE 125 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,3 (3,6 – 5,1)	s. o.	98,1 [†]	s. o.	s. o.	56,0 (47,0 – 65,0)	2,3 (1,8 – 2,9)	1,8
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	4,0	s. o.	98,1* (97,8 – 98,5)	s. o.	s. o.	55,6 [‡]	2,2 (1,8 – 2,6)	1,8 (1,6 – 2,1)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,1 (3,4 – 4,9)	s. o.	98,2* (97,7 – 98,6)	s. o.	s. o.	57,0 (48,0 – 65,0)	2,3 (1,9 – 3,0)	1,8
SEUIL DE 150 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	4,0 (3,4 – 4,8)	s. o.	98,4 [†]	s. o.	s. o.	59,0 (50,0 – 68,0)	2,3 (1,8 – 2,9)	1,7
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,8	s. o.	98,3* (98,0 – 98,6)	s. o.	s. o.	55,6 [‡]	2,1 (1,8 – 2,5)	1,8 (1,6 – 2,0)
Hol <i>et al.</i> , 2009	4,0 (3,4 – 4,8)	s. o.	98,4* (98,0 – 98,7)	s. o.	s. o.	60,0 (51,0 – 69,0)	2,3 (1,8 – 2,9)	1,7
SEUIL DE 175 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	3,6 (3,0 – 4,3)	s. o.	98,7 [†]	s. o.	s. o.	62,0 (52,0 – 71,0)	2,1 (1,6 – 2,7)	1,6
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,5	s. o.	98,4* (98,1 – 98,8)	s. o.	s. o.	55,6 [‡]	2,0 (1,6 – 2,3)	1,8 (1,6 – 2,0)
Hol <i>et al.</i> , 2009	3,6 (3,0 – 4,3)	s. o.	98,7* (98,3 – 99,0)	s. o.	s. o.	63,0 (53,0 – 72,0)	2,2 (1,7 – 2,7)	1,6

ÉTUDES	FRÉQUENCE DE POSITIVITÉ (%)	SENSIBILITÉ (IC À 95 %) (%)	SPÉCIFICITÉ (IC À 95 %) (%)	RVP (IC À 95 %) (%)	RVN (IC À 95 %) (%)	VPP (IC À 95 %) (%)	TAUX DE DÉTECTION (IC À 95 %) (%)	NCN (IC À 95 %) (%)
SEUIL DE 200 ng/ml								
Van Roon <i>et al.</i> , 2011	3,5 (2,9 – 4,2)	s. o.	98,7 [†]	s. o.	s. o.	61,0 (51,0 – 70,0)	2,0 (1,6 – 2,6)	1,6
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,2	s. o.	98,6* (98,3 – 98,9)	s. o.	s. o.	55,6 [‡]	1,8 (1,5 – 2,2)	1,8 (1,6 – 2,0)
Hol <i>et al.</i> , 2009	3,5 (2,9 – 4,2)	s. o.	98,8* (98,4 – 99,0)	s. o.	s. o.	62,0 (52,0 – 71,0)	2,1 (1,6 – 2,6)	1,6
SEUIL DE 225 ng/ml								
Van Rossum <i>et al.</i> , 2009	3,0	s. o.	98,7* (98,4 – 99,0)	s. o.	s. o.	58,8 [‡]	1,8 (1,4 – 2,1)	1,7 (1,5 – 2,0)
RSOSg								
Park <i>et al.</i> , 2010	7,9	16,7 (8,9 – 17,3)	92,9 (90,7 – 94,7)	2,3 (1,3 – 4,2)	0,9 (0,8 – 1,0)	19,7 (10,6 – 31,8)	s. o.	5,1
Van Rossum <i>et al.</i> , 2008	2,4 (2,0 – 2,9)	s. o.	99,0* (98,8 – 99,3)	s. o.	s. o.	55,3 (45,7 – 64,9)	1,2 (0,9 – 1,5)	10,7
Hol <i>et al.</i> , 2009	2,8 (2,2 – 3,6)	s. o.	98,5* (97,9 – 99,0)	s. o.	s. o.	45,0 (33,0 – 58,0)	1,2 (0,8 – 1,7)	2,2

Abréviations : IC : intervalle de confiance; ml : millilitre; n : nombre de participants; NCN : nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une lésion colorectale significative; ng : nanogramme; RVN : rapport de vraisemblance négatif; RVP : rapport de vraisemblance positif; s. o. : sans objet; VPP : valeur prédictive positive.

* Spécificité calculée selon l'hypothèse des maladies rares à partir de la formule $Sp = \text{nombre de participants négatifs} / (\text{nombre total de participants} - \text{nombre de résultats vrais positifs})$ [Hol *et al.*, 2009] ou $Sp = 1 - (\text{nombre de résultats faux positifs} / (\text{nombre total participants} - \text{nombre de résultats vrais positifs}))$ [Van Rossum *et al.*, 2009].

† Spécificité calculée aux fins du présent document selon l'hypothèse des maladies rares à partir de la formule $Sp = 1 - (\text{nombre de résultats faux positifs} / (\text{nombre de total de participants} - \text{nombre de résultats vrais positifs}))$.

‡ Valeur prédictive positive calculée aux fins du présent document selon la formule $NCN = 1 / VPP$.

§ Rapports de vraisemblance positif et négatif calculés aux fins du présent document selon les formules $RVP = Se / (1 - Sp)$ et $RVN = (1 - Se) / Sp$.

RÉFÉRENCES

- Allison JE. FIT: A valuable but underutilized screening test for colorectal cancer—It's time for a change. *Am J Gastroenterol* 2010;105(9):2026-8.
- Allison JE. Review article: Faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(1):1-10.
- Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical testing: Improved standardization is needed. *Gastroenterology* 2012;142(3):422-4.
- Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(19):1462-70.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-33.
- BC Cancer Agency. Colon Check participant pathway. Vancouver, BC : BC Cancer Agency; 2010. Disponible à : http://coloncheck.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/B4EE1D57-8434-40CB-90B2-C9FD5219AA0F/49981/ColonCheckParticipantPathway_March2011.pdf.
- Brecht JG et Robra BP. A graphic method of estimating the specificity of screening programmes from incomplete follow-up data. *Methods Inf Med* 1987;26(1):53-8.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: Estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56(11):1585-9.
- Drolet M, Dion Y, Simard M, Gonthier C, Candas B. Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colorectal au Québec. Une comparaison avec le Canada hors Québec et les pays industrialisés. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2009. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/886_EvolMortCanCol.pdf (consulté le 23 janvier 2012).
- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, réd. *AJCC cancer staging handbook: From the AJCC cancer staging manual*. 7^e éd. New York, NY : Springer; 2009.
- Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003;124(6):1574-94.
- Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, 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):1511-5.

- Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, 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):259-65.
- Guittet L, Bailly L, Bouvier V, Launoy G. Indirect comparison of two quantitative immunochemical faecal occult blood tests in a population with average colorectal cancer risk. *J Med Screen* 2011;18(2):76-81.
- Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: A population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005;93(4):399-405.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-7.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD001216.
- Hoffman RM, Espey D, Rhyne RL. A public-health perspective on screening colonoscopy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(4):561-9.
- Hoffman RM, Steel S, Yee EF, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: A randomized, controlled trial. *Prev Med* 2010;50(5-6):297-9.
- Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: Randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59(1):62-8.
- Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, 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):1103-10.
- Jaffe RM, Kasten B, Young DS, MacLowry JD. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975;83(6):824-6.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2044-58.
- Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, de Vet HC. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1269.
- Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, Jones DM, VanNess MM, Chobanian SJ, et al. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990;85(8):969-74.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348(9040):1467-71.

- Leddin D, Bridges RJ, Morgan DG, Fallone C, Render C, Plourde V, et al. Survey of access to gastroenterology in Canada: The SAGE wait times program. *Can J Gastroenterol* 2010a;24(1):20-5.
- Leddin DJ, Enns R, Hilsden R, Plourde V, Rabeneck L, Sadowski DC, Signh H. Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. *Can J Gastroenterol* 2010b;24(12):705-14.
- Levi Z, Vilkin A, Niv Y. Esophago-gastro-duodenoscopy is not indicated in patients with positive immunochemical test and nonexplanatory colonoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(12):1431-4.
- Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, et al. Sensitivity, but not specificity, of a quantitative immunochemical fecal occult blood test for neoplasia is slightly increased by the use of low-dose aspirin, NSAIDs, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2009;104(4):933-8.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343(2):78-85.
- Loeve F, van Ballegooijen M, Snel P, Habbema JD. Colorectal cancer risk after colonoscopic polypectomy: A population-based study and literature search. *Eur J Cancer* 2005;41(3):416-22.
- Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis* 2010;28(4-5):619-24.
- Macrae FA, St John DJ, Caligiore P, Taylor LS, Legge JW. Optimal dietary conditions for hemoccult testing. *Gastroenterology* 1982;82(5 Pt 1):899-903.
- Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343(22):1603-7.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(5):434-7.
- Mandelli G, Radaelli F, Paggi S, Terreni N, Gola G, Gramegna M, et al. Anticoagulant or aspirin treatment does not affect the positive predictive value of an immunological fecal occult blood test in patients undergoing colorectal cancer screening: Results from a nested in a cohort case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(4):323-6.
- Miller AB, Candas B, Berthelot JM, Elwood M, Jobin G, Labrecque M, St-Pierre M. Pertinence et faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal au Québec. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2008. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/882_PertinFaisPrograCcColo.pdf (consulté le 24 octobre 2011).

- Mujoomdar M, Cimon K, Spry C. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: A systematic review of accuracy and compliance. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/pdf/M0010_FIT_for_colorectal_cancer_L3_e.pdf (consulté le 24 octobre 2011).
- Nakajima M, Saito H, Soma Y, Sobue T, Tanaka M, Munakata A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: A case-control study. *Br J Cancer* 2003;89(1):23-8.
- Nakama H, Kamijo N, Fattah AS, Zhang B. Immunologic detection of fecal occult blood from upper digestive tract diseases. *Hepatogastroenterology* 1998;45(21):752-4.
- Oono Y, Iriguchi Y, Doi Y, Tomino Y, Kishi D, Oda J, et al. A retrospective study of immunochemical fecal occult blood testing for colorectal cancer detection. *Clin Chim Acta* 2010;411(11-12):802-5.
- Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. Erratum: Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):331-2.
- Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, Han DS. 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):2017-25.
- Partenariat canadien contre le cancer (PCCC). Déterminants de la qualité du dépistage du cancer colorectal au Canada. Toronto, ON : PCCC; 2009. Disponible à : <http://www.partnershipagainstcancer.ca/fr/resources-publications/screening/colorectal-cancer-screening-initiative/> (consulté le 21 novembre 2011).
- Partenariat canadien contre le cancer (PCCC). Évaluation des recherches de sang occulte dans les selles pour le dépistage du cancer colorectal – Un examen systématique. Toronto, ON : PCCC; 2008. Disponible à : <http://www.partnershipagainstcancer.ca/fr/resources-publications/screening/colorectal-cancer-screening-initiative/> (consulté le 23 novembre 2011).
- Paterson WG, Depew WT, Pare P, Petrunia D, Switzer C, Veldhuyzen van Zanten SJ, Daniels S. Canadian consensus on medically acceptable wait times for digestive health care. *Can J Gastroenterol* 2006;20(6):411-23.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366(8):697-706.
- Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* 2008;135(6):1899-1906, 1906.e1.

- Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: Recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1296-308.
- Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, Ulbright TM, Smith JJ. Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991;100(1):64-7.
- Rozen P, Levi Z, Hazazi R, Waked A, Vilkin A, Maoz E, et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):450-7.
- Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T, 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):465-9.
- Singh H, Penfold RB, DeCoster C, Kaita L, Proulx C, Taylor G, et al. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest Endosc* 2009;69(3 Pt 2):665-71.
- Sobhani I, Alzahouri K, Ghout I, Charles DJ, Durand-Zaleski I. Cost-effectiveness of mass screening for colorectal cancer: Choice of fecal occult blood test and screening strategy. *Dis Colon Rectum* 2011;54(7):876-86.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2011 : section spéciale sur le cancer colorectal. Toronto, ON : SCC; 2011. Disponible à : http://www.cancer.ca/quebec/about%20cancer/cancer%20statistics.aspx?sc_lang=fr-CA (consulté le 27 novembre 2011).
- Telford JJ. Canadian guidelines for colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2011;25(9):479-81.
- Terhaar sive Droste JS, Oort FA, van der Hulst RW, van Heukelem HA, Loffeld RJ, van Turenhout ST, et al. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: Lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(2):272-80.
- Van der Meulen-de Jong AE, Morreau H, Becx MC, Crobach LF, van Haastert M, ten Hove WR, et al. High detection rate of adenomas in familial colorectal cancer. *Gut* 2011;60(1):73-6.
- Van Roon AH, Goede SL, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, Looman CW, Biermann K, et al. Random comparison of repeated faecal immunochemical testing at different intervals for population-based colorectal cancer screening. *Gut* 2012 [Epub ahead of print].
- Van Roon AH, Wilschut JA, Hol L, van Ballegooijen M, Reijerink JC, t Mannetje 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):333-9.
- Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, Jansen JB, 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):1274-81.

- Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82-90.
- Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2519-25.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149(9):638-58.
- Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, van Ballegooijen M. Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011a;103(23):1741-51.
- Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011b;141(5):1648-55.e1.
- Wilson JM et Jungner G. Principles and practice of mass screening for disease. *Public Health Papers*, no. 34. Genève, Suisse : World Health Organization (WHO); 1968. Disponible à : http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf (consulté le 15 décembre 2011).
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977-81.
- Young GP et Cole S. New stool screening tests for colorectal cancer. *Digestion* 2007;76(1):26-33.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.