

Le dépistage du cancer colorectal

Certitudes et questions

MODULE 2

Jean FAIVRE, Vincent DANCOURT

Registre des Cancers Digestifs, Faculté de Médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

LE DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER COLORECTAL PAR LA RECHERCHE D'UN SAIGNEMENT OCCULTE DANS LES SELLES EST UNE STRATÉGIE VALIDÉE

LES CONDITIONS D'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

- La participation de la population au dépistage doit être élevée
- La formation des médecins généralistes et des médecins du travail est un point essentiel
- Le test doit être remis par les médecins puis envoyé par la poste aux personnes qui ne consultent pas
- Parmi les tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles, le test Hemocult® est actuellement le seul validé
- La lecture du test doit être centralisée
- Le programme de dépistage doit être organisé et évalué

DÉROULEMENT ET ÉVALUATION DU PROGRAMME DE DÉPISTAGE

- Organisation
- Le cahier des charges du dépistage du cancer colorectal
- Critères de qualité d'un programme de dépistage utilisant le test Hemocult®

LES PROBLÈMES À RÉSOUDRE

- La rémunération des médecins généralistes
- Y-a-t-il une volonté politique du gouvernement de mettre en place le dépistage du cancer colorectal ?
- Recherche de stratégies de dépistage plus efficaces

CONCLUSION

Toutes les conditions nécessaires pour qu'une politique de dépistage soit justifiée dans une population générale sont remplies par le cancer colorectal :

- il est fréquent : 33 500 nouveaux cas en 1995, le situant au premier rang des cancers en France avec le cancer du sein [1],
- il reste grave : malgré des progrès importants dans sa prise en charge (diminution de la mortalité opératoire, augmentation du taux de résécabilité et du stade de diagnostic), on ne guérit actuellement qu'un cancer sur deux [2, 3],
- il peut être guéri s'il est diagnostiqué au début, l'espérance de vie en cas de cancer limité à la paroi est proche de celle d'une population de même structure d'âge [4, 5] et il peut être prévenu par la détection et l'exérèse des adénomes [6, 7],
- enfin, il existe une stratégie de dépistage permettant de diminuer de manière significative la mortalité par cancer colorectal [8, 9].

Dans l'état actuel de nos connaissances, seule une stratégie de dépistage concernant les sujets des 2 sexes de plus de 50 ans

CONTENTS

Colorectal cancer screening, certainty and questions

FAECAL OCCULT BLOOD TESTING FOR COLORECTAL CANCER IS A VALIDATED STRATEGY

CONDITIONS OF SCREENING EFFECTIVENESS

- Compliance of the population must be high
- The training of general practitioners and occupational health specialists is an essential step
- The test must be offered by primary-care physicians and then sent by mail to the patients who won't attend their general practitioners
- Among faecal occult blood test, the Hemocult® test is the only one currently validated
- The reading of the tests must be centralised
- The screening programme must be organised and evaluated

PROGRESS AND EVALUATION OF THE SCREENING PROGRAMME

- Organisation
- Screening terms and conditions
- Quality assurance

PROBLEMS TO BE SOLVED

- Remuneration of the general practitioners
- Is there a political will to set up the screening for colorectal cancer
- Research for more efficient screening strategies

CONCLUSION

peut faire évoluer à court terme le problème posé par le cancer colorectal. Une stratégie de dépistage limitée aux sujets à risque élevé aurait un effet modeste. Dans près de 80 % des cas, le cancer colorectal apparaît chez les sujets n'appartenant pas à un groupe à risque élevé connu. La connaissance insuffisante des causes du cancer colorectal ne permet pas actuellement de définir une politique de prévention primaire.

Le dépistage de masse du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles est une stratégie validée

Les études cas-témoins réalisées dans des populations où le dépistage a été mis en place représentent un moyen d'évaluer rétrospectivement l'efficacité théorique du dépistage. Elles consistent à comparer l'histoire du dépistage des sujets décédés d'un

Tableau I. – Evaluation du dépistage du cancer colorectal, résultats des études cas-témoins.
Evaluation of colorectal cancer screening: results of case-control studies.

	Références	Test	Proportion de sujets ayant participé au dépistage (%)		Odds-ratio
			Cas	Témoins (IC 95 %)	
Californie	[10]	Hemoccult®	31,5	42,8	0,7 (0,5-0,9)
Sarre	[11]	Hemoccult®			
— Hommes			17,8	15,0	1,2 (0,7-0,9)
— Femmes			16,2	29,4	0,5 (0,3-0,8)
Seattle	[12]	Hemoccult®	8,3	15,6	0,5 (0,3-0,9)
Japon	[15]	Immunologique	5,9	12,1	0,4 (0,1-0,9)
Florence	[13]	Hemoccult®	22,3	28,5	0,6 (0,4-0,9)
Bourgogne	[14]	Hemoccult®	49,4	61,1	0,7 (0,5-0,9)

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

cancer colorectal à celle de témoins appariés pour le sexe, l'âge et le lieu de résidence. Six études cas-témoins ont été publiées (tableau I). Le test Hemoccult® était le test de dépistage dans 5 études [10-14] et un test immunologique dans la sixième [15]. Bien qu'il existe quelques discordances entre les études, les résultats suggèrent que l'on peut obtenir une réduction de mortalité par cancer colorectal de 30 à 40 % chez les sujets qui participent au dépistage par rapport au non participants (tableau I). Dans les études cas-témoins, la diminution du risque de décès ne dépend que du ratio de participation cas/témoins, c'est à dire qu'il est indépendant du niveau de participation. Ceci signifie que les résultats sont valables dans l'hypothèse d'un taux de participation de 100 %. Ces études permettent de mesurer l'efficacité du dépistage dans des conditions idéales, jamais réalisées en pratique.

La première étude contrôlée randomisée a été réalisée au Minnesota chez 46 551 volontaires âgés de 50 à 80 ans au début de l'étude [16]. Ils étaient randomisés en 3 groupes : Hemoccult® annuel, Hemoccult® tous les 2 ans et groupe témoin. Dans cette population, 90 % des sujets ont fait au moins un test de dépistage et 46 % de la population a participé à toutes les campagnes de dépistage. Le taux de positivité du test, lu après réhydratation, était en moyenne de 9,8 %. Du fait du taux de positivité élevé, 38 % des sujets dépistés annuellement ont eu une coloscopie durant la période de l'étude. Avec un recul de 13 ans, la mortalité par cancer colorectal était diminuée de 33 % dans le groupe Hemoccult® annuel par rapport au groupe témoin ($P < 0,05$) et de 6 % dans le groupe Hemoccult® tous les 2 ans (non significatif). Il a été suggéré qu'un tiers à la moitié de la réduction de mortalité à 13 ans était attribuable à la coloscopie [17]. Les auteurs de l'étude du Minnesota ont contesté ces résultats [18]. Ils estiment que la détection par la coloscopie des cancers n'ayant pas saigné explique seulement 1/4 à 1/6 des 33 % de diminution de la mortalité par cancer colorectal. Le dépistage a été arrêté au bout de 13 ans, mais la cohorte a continué à être suivie. Récemment, des résultats complémentaires ont été publiés. Après 18 ans, la réduction de mortalité était de 33 % dans le groupe dépisté tous les ans et de 21 % dans le groupe dépisté tous les 2 ans [19]. La réduction d'incidence était respectivement de 20 % et de 17 % [20]. Ce résultat est important. Il suggère que la recherche annuelle ou biennale d'un saignement occulte dans les selles permet à la fois de diminuer la mortalité par cancer colorectal par une détection plus précoce des cancers mais aussi de diminuer l'incidence par la détection des adénomes. L'effet du taux élevé de coloscopie dans la diminution de l'incidence n'a pas été évalué. Les résultats de cette étude ne sont pas extrapolables à une population générale : la participation est beaucoup plus élevée que dans une population non sélectionnée

et l'on ignore presque complètement le groupe des non participants chez qui le stade de diagnostic est souvent tardif, globalement plus avancé que dans la population générale. De plus, il n'y a pas assez d'endoscopistes pour faire face à un taux de positivité de 10 % dans une population.

Quatre études contrôlées de population ont été réalisées en Europe : Nottingham (Grande-Bretagne), Funen (Danemark), Bourgogne (France) et Göteborg (Suède) (tableau II). Les trois premières études ont inclus des sujets âgés de 45 ou 50 ans à 74 ans [8, 9, 21]. Le test Hemoccult® était proposé tous les 2 ans à la moitié de la population cible, l'autre moitié servait de témoin. L'étude suédoise, portant sur des sujets âgés de 60 à 64 ans est d'un intérêt limité car le test de dépistage n'a été réalisé que 2 fois avec un simple suivi par la suite [22]. Le test était proposé sans restriction alimentaire dans les études anglaises et françaises, avec exclusion de la viande rouge, des fruits frais, du fer, de la vitamine C, de l'aspirine et des anti-inflammatoires dans les 3 jours précédant le test. En Suède, le test a été partiellement réhydraté à la première campagne, totalement à la seconde. L'étude française était la seule à inclure les médecins traitants dans la distribution du test. Dans les trois autres études, on se contentait de l'envoi postal du test avec éventuellement des relances.

Les résultats des études sont maintenant disponibles (tableau III). Le taux de participation à la première campagne se situait entre 53 et 67 %. Le taux de positivité du test pratiqué sans restriction alimentaire était de 2,1 % à la première campagne, 1,3 % lors des campagnes ultérieures. Il était plus faible si un régime alimentaire était proposé, plus élevé si le test était réhydraté. La valeur prédictive pour un cancer était d'un peu plus de 10 % et le stade de diagnostic était moins avancé dans la population incluse dans le programme de dépistage que dans la population témoin. Dans l'étude danoise [8], avec un recul de 10 ans, il existait une baisse de mortalité de 18 % (OR = 0,82 ; IC à 95 % : 0,68-0,99). Dans l'étude anglaise [9], avec un recul moyen de 7,8 ans la baisse de mortalité était de 15 % (OR = 0,85 ; IC à 95 % : 0,74-0,98). Le faible recul pour une partie de la cohorte anglaise diminue la puissance de cette étude. Si tous les sujets avaient été suivis 10 ans, la diminution de mortalité serait probablement plus importante, le bénéfice du dépistage commençant à apparaître après un suivi de 5 ou 6 ans. La diminution de mortalité, avec un recul de 9 ans était de 14 % en Bourgogne [23]. Les résultats à 10 ans seront prochainement disponibles.

Au total, des données convergentes suggèrent que la réalisation tous les 2 ans d'un test Hemoccult® permet de diminuer la mortalité par cancer colorectal. Elles indiquent également que

Tableau II. – Les études de population d'évaluation du test Hemocult®.
Population-based trials of Hemocult® screening for colorectal cancer.

	Nottingham Angleterre [9]	Funen Danemark [8]	Bourgogne France [21]	Goteborg Suède [22]
Population incluse	152 850	61 933	91 553	63 308
Année de début	1981	1986	1988	1982
Groupe d'âge	50-74	45-74	45-74	60-64
Test de dépistage	Hemocult® non réhydraté	Hemocult® non réhydraté	Hemocult® non réhydraté	Hemocult® réhydraté
Répétition du test	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans	Tous les 2 ans	2 campagnes seulement
Régime	oui	non	non	oui
Mode de distribution du test	Postal	Postal et relances	Médecins et postal	Postal et relances

pour qu'une politique de dépistage de masse soit efficace, elle doit être soigneusement organisée pour reproduire les conditions des études expérimentales.

Les conditions d'efficacité du dépistage

La participation de la population au dépistage doit être élevée

A côté des performances du test de dépistage, l'acceptabilité du test de dépistage est l'élément dont va dépendre l'efficacité du

programme de dépistage. Avec un test qui dans l'absolu (taux de participation de 100 %) permet de diminuer de 40 % la mortalité liée à un cancer, on n'observe une diminution de mortalité que de 4 % si la participation est de 10 %. Dans une telle situation quelques individus bénéficient du programme, mais les cliniciens et les autorités sanitaires ne voient pas évoluer de manière significative le problème que pose la maladie dépistée. A une époque où il faut rationaliser au mieux les dépenses de santé, un programme avec un taux de participation bas n'est pas acceptable par la société. Le taux de participation à la 1^{ère} campagne était de 66 % au Danemark [8] et en Suède [22], et de 53 % en Angleterre [9] et en France [21] (tableau III). Par la suite, 80 à 90 % des sujets ayant réalisé une fois le test de dépistage continuent à participer aux campagnes de dépistage. En prati-

Tableau III. – Résultats des études d'évaluation dans une population bien définie du test Hemocult®.
Evaluation of colorectal cancer screening: results of population based-studies.

	Nottingham Angleterre [9]	Funen Danemark [8]	Bourgogne France [23]	Goteborg Suède [22]
Participation				
— Au moins 1 test	60 %	67 %	68 %	69 %
— 1 ^{re} campagne	54 %	67 %	53 %	66 %
— Répétition test	Toutes campagnes (3 à 6) : 38 %	5 campagnes 46 %	5 campagnes 37 %	2 campagnes 60 %
Taux de positivité				
— 1 ^{re} campagne	2,1 %	1,0 %	2,1 %	6,3 %
— Campagnes ultérieures	1,3 %	1,1 %	1,3 %	5,6 %*
VPP cancer	11,5 %	12,2 %	11,4 %	4,7 %
Proportion cancer stade I				
— Population dépistée	20 %	22 %	29 %	non donné
— Population témoin	11 %	11 %	21 %	non donné
Durée du suivi	7-8 ans	10 ans	9 ans	8,3 ans en moyenne
RR de décès par cancer colorectal	0,85 (0,68-0,99)	0,82 (0,74-0,99)	0,86 (0,71-1,12)	0,88 (0,71-1,03)

* test réhydraté. VPP : valeur prédictive positive.
 RR : risque relatif.

que, le taux de participation à chaque campagne doit être d'au moins 50 % pour observer une diminution significative de mortalité par cancer colorectal en proposant un test biennal.

La formation des médecins généralistes et des médecins du travail est un point essentiel

L'étude de Saône-et-Loire suggère que les 2 facteurs qui poussent le plus les individus à participer au dépistage sont les explications données par le médecin et le document d'information envoyé à chaque personne concernée au début de la campagne [24]. Les campagnes médiatiques ont peu motivé, mais elles ont aidé les médecins qui pensent que leurs malades s'attendaient à être sollicités. La qualité de la formation préalable des médecins généralistes et des médecins du travail est le déterminant principal de la participation de la population [26]. Celle-ci doit se faire par petits groupes, afin que les médecins puissent avoir un rôle actif, c'est à dire poser des questions ou donner leur avis. C'est le moyen pour qu'ils comprennent le problème que pose le dépistage et qu'ils puissent ensuite s'impliquer activement. Nous avons conçu un film donnant les principales informations sur l'épidémiologie du cancer colorectal et sur l'organisation de son dépistage. Il ne dure que 15 minutes pour permettre de longs échanges. Il n'a pas pour objet de tout dire sur le sujet, mais de susciter les questions et la discussion. Elle est animée par un médecin généraliste et un expert maîtrisant le sujet. Un effort particulier de mobilisation doit être fait pour ces réunions. En effet, 85 % des tests remis par les médecins traitants ou les médecins du travail lors de la première campagne sont faits, 91 % en moyenne lors des campagnes ultérieures [21] ; cette méthodologie de sensibilisation et de formation est efficace puisque 90 % des généralistes en Saône-et-Loire ont activement distribué le test [21]. Une telle stratégie est lourde mais il est maintenant bien établi qu'elle permet le démarrage et la pérennisation du programme de dépistage. Le cahier des charges sur le dépistage du cancer colorectal prévoit qu'il faudra faire la preuve que la moitié des médecins généralistes et du travail ont participé à cette formation pour que le programme de dépistage puisse démarrer.

Le test doit être remis par les médecins puis envoyé par la poste aux personnes qui ne consultent pas

Les stratégies de remise du test pour atteindre un taux de participation de 50 % sont maintenant bien connues (tableau IV). On sait qu'une information par courrier des médecins et l'envoi aux sujets concernés d'une prise en charge permettant de se procurer gratuitement le test chez le pharmacien doit être abandonnée car elle ne permet pas d'obtenir un taux de participation élevé. Cette stratégie, testée dans plusieurs départements, puis dans les régions Aquitaine et Nord-Picardie a entraîné une participation voisine de 20 % [27]. Le simple envoi du test, suffisant dans les pays anglo-saxons, ne permet d'obtenir qu'une participation de 28 à 34 % en France [21]. Dans le Calvados, la remise du test par les médecins traitants et les médecins du travail après un important travail de formation, suivie de l'envoi d'une prise en charge aux personnes n'ayant pas réalisé le test a permis d'obtenir un taux de participation de 43 % [28]. Ce taux était plus élevé en Saône-et-Loire où la remise du test par le médecin traitant et le médecin du travail pendant une période de 4 mois était suivie de l'envoi postal du test aux personnes n'ayant pas consulté. Il se situait entre 53 et 58 % selon les campagnes et ceci sur une longue période de 12 ans [21]. Cette méthodologie appliquée dans une circonscription du Calvados a conduit au même résultat [28]. Elle doit être retenue pour obtenir un taux de participation suffisant et ainsi une

Tableau IV. – Participation au dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles. Les expériences françaises.

Participation on faecal occult blood screening for colorectal cancer: French experiences.

Envoi d'une prise en charge permettant d'obtenir gratuitement le test de dépistage chez le pharmacien		
— Calvados	(86-87)	20 %
— Finistère	(88-89)	22 %
— Landes	(90-92)	22 %
— Aquitaine	(90-92)	25 %
	(96-97)	12 %
— Nord-Pas de Calais	(90-92)	21 %
— Picardie	(93-95)	22 %
Envoi d'une prise en charge pour consultation de dépistage aux femmes de 50 à 69 ans		
— Isère	(91-92)	25 %
Distribution par médecins puis envoi d'une prise en charge		
— Calvados	(91-93)	43 %
Distribution par les médecins et envoi postal du test		
— Saône-et-Loire	(88-98)	53 à 58 %
— Calvados	(91)	55 %
— Oise	(90-92)	49 %

diminution de la mortalité par cancer colorectal. L'envoi postal du test nécessite la constitution d'un fichier de la population concernée à partir du fichier des Caisses d'Assurance Maladie. Il s'agit d'un travail important qui n'est possible qu'après autorisation de la CNIL. Si le régime général représente 80 % des assurés, il existe de nombreux autres régimes : régime agricole, non salarié non agricole, SNCF, Mines, Banque de France, marins, clercs et notaires, militaires et culte. Il faut éliminer les doublons intra et inter-caisses.

Parmi les tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles, le test Hemocult® est actuellement le seul validé

La recherche d'un saignement occulte dans les selles est la méthode qui répond le mieux aux critères d'un test de dépistage de masse. Il doit être simple, bien accepté, sans danger et peu coûteux [29]. Le test le plus largement utilisé sur de grand échantillons de population est le test Hemocult-II®. Il est constitué d'un papier réactif imprégné de guaïac situé dans une petite plaquette en carton. Au moyen d'une spatule fournie avec la plaquette, le sujet prélève et applique lui-même sur le disque de papier un petit fragment de selle fraîchement émise (de la taille d'une lentille). On propose de faire 2 prélèvements en deux points différents de la selle sur 3 selles consécutives. Les plaquettes sont ensuite envoyées au centre de lecture. La lecture se fait au dos de la plaquette. L'ouverture d'une languette fait apparaître le papier réactif. La révélation se fait par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. Une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant en moins de 60 secondes. La coloration bleue qui indique la positivité du test est discrète et il y a une certaine subjectivité dans son interprétation.

Lorsque le test Hemocult® est réalisé sans régime alimentaire et lu sans réhydratation, le taux de positivité dans une population de plus de 50 ans est en moyenne de 2 %. Il a une spécificité de 98 à 99 % et une valeur prédictive positive voisine de 10 % pour

un cancer et 30 % pour un adénome [8, 9]. Après un test positif, il faut réaliser une coloscopie totale étant donné la fréquence de lésions tumorales. La sensibilité du programme de dépistage, définie comme l'aptitude à dépister une tumeur colorectale dans les 2 ans suivant le test, se situe entre 50 % et 80 % pour un cancer [8, 9, 29, 30]. L'estimation de la sensibilité du test proprement dite est importante dans l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage. Très souvent la sensibilité du programme de dépistage est donnée à tort comme indicateur de la sensibilité du test. La sensibilité du test a souvent été évaluée chez des sujets symptomatiques atteints de cancer colorectal, ce qui conduit à surestimer la sensibilité du test. Comme il n'est pas possible de réaliser systématiquement des explorations à visée diagnostique après la réalisation d'un test de dépistage négatif, il est nécessaire, pour estimer la sensibilité du test de dépistage, de modéliser l'histoire naturelle de la maladie et d'ajuster ce modèle à l'aide des résultats des programmes de dépistage. Les 3 études qui ont été faites suggèrent que la sensibilité du test Hemocult® se situe entre 50 et 60 % [31-33]. Les données sur la sensibilité du test pour les adénomes sont peu nombreuses : elle se situe entre 19 et 23 % pour les adénomes de 1 à 2 centimètres, entre 33 et 75 % pour les adénomes de plus de 2 centimètres [34, 35].

Il existe d'autres tests basés sur le même principe, mais les données de la littérature sont rares ou insuffisamment précises. Les autres tests au gâciac disponibles (Hemo Fec®, Hemocult Sensa®...) sont plus sensibles, mais moins spécifiques, ce qui entraîne des taux de positivité trop élevés, entre 5 et 10 % [36]. Les tests quantitatifs comme l'Hemoquant® sont inadaptés au dépistage en raison des conditions de prélèvement et de leur coût [37]. De plus, ils ont donné des résultats décevants. Les tests immunologiques (Feca EIA®, Heme Select®...) [38], spécifiques de l'hémoglobine humaine, ont une spécificité trop basse. De nouveaux tests immunologiques pour lesquels il est possible de fixer le niveau de positivité et de réaliser une lecture automatisée apparaissent sur le marché. Mais ils n'ont pas encore été évalués dans une population.

La lecture du test doit être centralisée

La lecture par le médecin généraliste, qui n'a pas actuellement la possibilité d'acquérir une expérience suffisante avec sa seule clientèle, n'est pas souhaitable. Sa connaissance du patient peut l'influencer dans son interprétation. Des centres de lecture sont nécessaires pour minimiser les erreurs d'interprétation du test. L'analyse d'un grand nombre de tests est nécessaire pour une lecture de qualité avec un taux de tests positifs inférieur à 3 %. Pour être agréé, un centre de lecture devra disposer d'un personnel formé dans un centre de référence, organiser une double lecture concomitante par deux techniciens de laboratoire et effectuer un contrôle de qualité interne (identification des échantillons, vérification de la qualité du dépôt de selles, taux de positivité...) définis dans le descriptif du fonctionnement d'un centre de lecture. Les tests faiblement positifs peuvent devenir négatifs si le délai entre la réalisation du test et sa lecture est trop long. La réhydratation du test permet de pallier cet inconvénient, mais elle a l'inconvénient d'entraîner un taux de positivité et un nombre de faux positifs trop élevé. Elle ne doit pas être utilisée.

Le programme de dépistage doit être organisé et évalué

Beaucoup de personnes s'imaginent que dès lors que l'on a la preuve expérimentale de l'efficacité du dépistage d'un cancer, il suffit de le mettre en place pour obtenir une réduction de mortalité. De nombreux exemples indiquent qu'un programme de dépistage peut avoir une efficacité quasi nulle avec de

nombreux effets délétères [39]. Un groupe d'experts du Centre International de la Recherche sur le Cancer a étudié les résultats de 11 programmes de dépistage du cancer du col [40]. Le taux de faux négatif variait de 10 à 40 %, les pourcentages les plus élevés étant observés dans les programmes les moins organisés. L'évaluation des programmes de dépistage du cancer du sein par mammographie a souvent conduit à des résultats décevants. L'échec du programme de dépistage allemand du cancer colorectal en place depuis 1977 est démonstratif [41].

Le dépistage individuel, limité à des sujets volontaires, est éthiquement condamnable. Il laisse de côté une forte partie de la population. La participation n'est pas suffisante pour obtenir une diminution significative de la mortalité. L'impossibilité de contrôler les prescriptions pratiques conduit à sur-tester certains individus avec pour conséquence le risque de multiplier chez eux les examens inutiles parfois potentiellement dangereux comme la coloscopie. Il est de la responsabilité des décideurs de rechercher l'efficacité. Ils ne peuvent se contenter de rendre service à une faible proportion de la population en engageant des moyens importants.

Toutes les expériences indiquent que l'on ne peut concevoir et réaliser un programme de dépistage que :

- s'il est organisé avec beaucoup de rigueur,
- s'il fait l'objet d'une évaluation permanente,
- s'il existe un système d'assurance qualité du dépistage mais également de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des cancers dépistés,
- s'il dispose des moyens nécessaires.

Déroulement et évaluation du programme de dépistage

Un cahier des charges décrivant l'organisation et le déroulement du dépistage organisé des cancers, préparé par des groupes d'experts, est en cours de finalisation à la Direction Générale de la Santé.

Organisation

Les programmes de dépistage seront coordonnés sur le plan national par le Comité national du cancer, présidé par le ministre en charge de la santé. Il lui apporte les éléments d'orientation et de décision sur la mise en œuvre d'un plan national de lutte contre le cancer et est destinataire des données d'évaluation des programmes de dépistage. Des groupes techniques spécifiques à chaque type de cancer sont créés en son sein.

La DRASS et le Comité régional des politiques de santé veillent à l'organisation des programmes de dépistage départementaux. Ils doivent mettre en place un comité ad hoc qui définit les orientations stratégiques, met en œuvre l'appel des candidatures pour la structure de gestion départementale, définit le plan de formation des professionnels, le plan régional d'information, d'éducation et de communication et est destinataire annuellement des données d'évaluation locale.

La structure de gestion départementale est l'instance opérationnelle assurant l'organisation locale de tous les dépistages. Ses missions sont la sensibilisation et l'information de la population, la constitution et la gestion d'un fichier centralisé des personnes invitées, des résultats des tests et des examens réalisés, l'évaluation de la qualité du programme et le retour d'information vers les professionnels de santé. Cette structure est financée par le Fonds National de Prévention et par les Conseils généraux. La structure de gestion est placée sous la responsabilité d'un médecin ayant une expérience en santé publique et comprend un personnel

technique. Il est assisté d'un comité scientifique comprenant des représentants des professionnels impliqués dans les programmes de dépistage.

Le cahier des charges du dépistage du cancer colorectal

Il prévoit que le dépistage du cancer colorectal avec le test Hemocult® soit proposé tous les 2 ans aux individus âgés de 50 à 74 ans. Sont exclus les sujets présentant des symptômes digestifs, les sujets à risque élevé relevant d'un dépistage par coloscopie (un parent au 1^{er} degré atteint avant 60 ans ou deux parents atteints, rares cancers à transmission héréditaire, antécédent personnel de cancer colorectal ou d'adénome, colite inflammatoire étendue évoluant depuis plus de 15 ans). Sont aussi exclus les sujets ayant eu une coloscopie depuis moins de 5 ans et les sujets atteints d'une maladie grave extra-intestinale. La campagne de dépistage est précédée d'une formation des professionnels concernés. La formation d'environ 50 % des médecins généralistes, par groupe d'une cinquantaine au maximum est un préalable au démarrage de la campagne de dépistage. Des outils de formation, élaborés au plan national par le Comité Français d'Éducation à la Santé, sont en cours de réalisation. La campagne de dépistage commence par l'information préalable de la population par lettre individuelle. Dans un premier temps, le test Hemocult® est remis par les médecins traitants et les médecins du travail qui peuvent signaler à la structure de gestion les sujets ne relevant pas du dépistage. L'envoi postal du test, 4 à 6 mois après cette phase initiale avec éventuellement une lettre de relance est assuré par la structure de gestion. Après prélèvement de 2 fragments de selles sur 3 selles consécutives, le test de dépistage est envoyé par la poste dans une enveloppe T au centre de lecture habilité de la zone géographique concernée. Le centre de lecture envoie les résultats à chaque individu, au médecin traitant et à la structure de gestion. La structure de gestion s'assure auprès des médecins traitants que les malades ayant eu un test positif ont une coloscopie dont les résultats sont fournis par les gastroentérologues. La structure de gestion doit aussi fournir au comité régional de pilotage les indicateurs nécessaires à l'évaluation du programme.

Critères de qualité d'un programme de dépistage utilisant le test Hemocult®

Il ne faut pas oublier que parmi la population incluse dans un programme de dépistage, seule une petite partie des sujets en tirera bénéfice. Parmi 10 000 personnes en bonne santé de plus de 50 ans, il n'y a que 50 cancers colorectaux asymptomatiques. Certaines personnes ayant un test positif subissent des nuisances du fait des examens complémentaires alors qu'ils n'ont ni cancer, ni adénome. La coloscopie peut être à l'origine de complications graves : hémorragie, perforation. Leur taux était de 1 % dans l'étude du Minnesota [26]. Plus encore que pour la médecine à visée curative, il faut s'assurer que le programme est bénéfique pour la population. Tout programme organisé de dépistage doit comprendre un programme d'assurance qualité. On doit absolument savoir si le taux de participation est suffisant, contrôler le taux de positivité du test de dépistage, évaluer la qualité des soins jusqu'au traitement, connaître les effets délétères du dépistage. Les principaux critères de qualité d'un programme de dépistage par le test Hemocult® sont donnés dans le tableau V.

Tableau V. – Critères de qualité d'un programme de dépistage par le test Hemocult®.

Quality assurance of screening with Hemocult® test.

Taux de participation	
Globale à chaque campagne	> 50 %
Répétition des tests chez les participants	> 80 %
Taux de positivité	
Initial	2 à 3 %
Ultérieur	1 à 2 %
Taux de coloscopie parmi les positifs	> 90 %
Valeur prédictive positive	
Cancer	> 10 %
Adénome	30 à 40 %
Taux de cancers stade I parmi les cancers dépistés	> 40 %

Les problèmes à résoudre

La rémunération des médecins généralistes

Le problème de la rémunération de cette activité de dépistage reste à résoudre en médecine libérale. En Saône-et-Loire, pendant la phase de distribution du test, le temps d'information des consultants décalait le programme de travail des médecins de plus d'une heure. La direction de la Sécurité Sociale a estimé le temps nécessaire à l'information du consultant à 10 minutes (soit environ 1/2 C). Elle était prête à proposer une rémunération à l'acte incluant le coût du test et du temps consacré à l'information si le médecin avait auparavant acheté le test de dépistage. L'immense majorité des médecins généralistes est opposée à cette mise de fond initiale. Une autre solution serait que le test soit acheté par le laboratoire de biologie assurant la lecture. Les laboratoires ont pour habitude de fournir le matériel permettant la réalisation d'un test biologique et le coût de la lecture pourrait inclure le coût de l'achat du test. Dans le département du Calvados, les médecins, après avoir fait la preuve qu'ils pouvaient s'impliquer activement dans le programme de dépistage, ont refusé de participer à une autre campagne de dépistage tant que leur travail ne serait pas reconnu par une rémunération. On peut proposer une rémunération de type forfaitaire en fonction du nombre de tests lus au centre de lecture. C'est la solution qui a été adoptée en Saône-et-Loire et qui se prête mieux à une action de santé publique que le paiement à l'acte. Actuellement, la CNAMTS se déclare hostile à toute rémunération du généraliste. Dans le cadre des actions de dépistage dans le Nord Pas de Calais et l'Aquitaine, elle avait reconnu la nécessité de rémunérer le pharmacien chaque fois qu'il remettait un test. Pourquoi n'accepte-t-elle pas une telle stratégie pour les médecins ?

Y a-t-il une volonté politique du gouvernement de mettre en place le dépistage du cancer colorectal ?

L'appel d'offres permettant de mettre en route le dépistage du cancer colorectal a été jusqu'ici reporté d'année en année. Constatant que les recommandations de la Conférence de Consensus n'avaient pas été prises en compte et que l'on disposait de données sur l'efficacité du dépistage en France, le Conseil d'Administration de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE) prenait la décision en janvier 2000

de lancer une campagne de presse destinée en premier lieu aux pouvoirs publics [42]. Elle remettait à Madame Gillot, comme elle l'avait souhaité en lançant le plan cancer, des propositions permettant la mise en place d'un dépistage organisé du cancer colorectal. Cette prise de position était confortée par le texte consensuel de 15 experts oncologues représentant leur pays auprès de la Commission Européenne [43], du Conseil Scientifique de la CNAMTS et du Groupe de Réflexion sur le Dépistage du Cancer Colorectal auprès de la Direction Générale de la Santé (DGS). Malgré les évidences scientifiques, malgré les prises de position convergentes de l'ensemble des experts, on attend toujours l'appel d'offres à destination des professionnels de santé. Pourtant les gastroentérologues sont sensibilisés et ont fait preuve de leur capacité à entraîner les généralistes. Malgré un délai court, 50 départements ont préparé le dossier permettant de se porter candidat au séminaire de 2 jours de formation organisé par la SNFGE et la DGS. Monsieur Kouchner, Ministre délégué à la santé, a annoncé aux Journées Francophones de Pathologie Digestive la mise en place, au plus tard début 2002 du dépistage dans une dizaine de départements. Mais les décisions concrètes ont été longues à venir. Début juillet, il semble qu'un consensus a été obtenu entre le Cabinet du Ministre, la DGS, la DSS et la CNAMTS. Il devrait déboucher sur un appel d'offres avant le 15 octobre 2001.

Recherche de stratégies de dépistage plus efficaces

De nouveaux tests de recherche d'un saignement occulte dans les selles sont en cours d'évaluation. Un intérêt particulier est porté aux tests immunologiques pour lesquels il est possible de fixer le seuil de positivité et de réaliser une lecture automatisée. Mais ils n'ont pas encore été évalués dans des populations non sélectionnées. Plusieurs études randomisées en Angleterre, en Norvège et en Italie évaluent la coloscopie courte une fois dans la vie entre 55 ans et 59 ans [44, 45]. Les résultats ne seront pas disponibles avant 5 ans. Des tests de recherche d'anomalies génétiques sont aussi en cours d'évaluation [46]. Il est trop tôt pour dire si les espoirs soulevés par de nouvelles stratégies seront ou non confirmés.

Conclusion

Le dépistage du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles correspond à une démarche validée qu'il est temps de mettre en place. La stratégie permettant de diminuer la mortalité par cancer colorectal repose sur la réalisation, au maximum tous les 2 ans, d'un test Hemocult® entre 50 et 74 ans avec, en cas de positivité du test, une coloscopie et le traitement éventuel d'une tumeur intestinale. Pour obtenir une diminution de la mortalité de 15 à 20 %, il faut que plus de la moitié de la population concernée participe régulièrement au dépistage. Un cahier des charges pour l'organisation du dépistage a été mis au point et les gastroentérologues français ont fait la preuve qu'ils étaient prêts à se mobiliser pour l'organisation sur le terrain d'un dépistage efficient et évalué. D'autres tests, d'autres stratégies de dépistage sont en cours d'évaluation. Ils ne peuvent être recommandés pour le moment.

RÉFÉRENCES

- Menegoz F, Cherie Challine L et le Réseau FRANCIM. Le cancer en France : incidence et mortalité. Documentation Française, Paris 1998.
- Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M and The EUROCCARE Working Group. Survival of colorectal cancer in patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2176-83.
- Finn-Faivre C, Maurel J, Benhamiche AM, Herbert C, Mitry E, Launoy G et al. Evidence of improving survival of patients with rectal cancer in France. A population-based study. *Gut* 1999;44:377-81.
- Arveux I, Boutron MC, El Mrini T, Arveux P, Liabeuf A, Pfitzenmeyer P et al. Colon cancer in the elderly : evidence for major improvements in health care and survival. *Br J Cancer* 1997;76:963-7.
- Kosary SL, Gloeckler LA, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER statistics review, 1973-1992. Bethesda : National Cancer Institute, NIH Publication n° 96-2789, 1996.
- Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Strenberg SS et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
- Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. Randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma Follow-up Study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:686-92.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
- Hardcastle J, 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;348:1472-7.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:1-6.
- Warhendorf J, Robra BP, Wiebelt H, Oberhausen R, Weiland M, Dhom G. Effectiveness of colorectal cancer screening : results from a population-based case-control study in Saarland, Germany. *Europ J Cancer Prev* 1993;2:221-7.
- Lazovich D, Weiss NS, Stevens NG, White E, MC Knight B, Wagner EH. A case-control study to evaluate efficacy of screening for faecal occult blood. *J Med Screen* 1995;2:84-9.
- Zappa M, Castiglione G, Grazzini G, Falini P, Giorgi D, Paci E et al. Effect of faecal occult blood testing on colorectal cancer mortality : results of a population-based case-control study in district of Florence, Italy. *Int J Cancer* 1997;73:208-10.
- Faivre J, Tazi MA, El Mrini T, Lejeune C, Benhamiche AM, Dassonville F. Faecal occult blood screening and reduction of colorectal cancer mortality : a case-control study. *Br J Cancer* 1999;79:680-3.
- 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;61:465-9.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
- Lang CA, Ransohoff DF. Faecal occult blood screening for colorectal cancer : is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy ? *JAMA* 1994;271:1011-3.
- Mandel JS, Ederer F, Church T, Bond J. Screening for colorectal cancer : which test is best ? *JAMA* 1994;272:1099.
- Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality : effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-7.
- 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;343:1603-7.
- Tazi MA, Faivre J, Dassonville F, Lamour J, Milan C, Durand G. Participation in faecal occult blood screening for colorectal cancer in a well defined French population : results of five screening rounds from 1988 to 1996. *J Med Screen* 1997;4:147-51.

22. Kewenter J, Bjork S, Haglund E, Smith L, Svanvik J, Ahren C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27700 subjects. *Cancer* 1988;62:645-51.
23. Faivre J, Tazi MA, Milan C, Lejeune C, Durand G, Lamour J. Controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer in Burgundy (France). Results of the first 9 years. *Gastroenterology* 1999;116:A400.
24. Arveux P, Durand G, Milan C, Bedenne L, Levy D, Faivre J. Views of a general population on mass screening for colorectal cancer : the Burgundy study. *Prev Med* 1992;21:574-81.
25. Herbert C, Launoy G, Gignoux M. Factors affecting compliance with colorectal cancer screening in France : differences between intention to participate and actual participation. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:44-52.
26. Durand G, Arveux P, Milan C, Quelier C, Bedenne L, Faivre J. Vécu d'une campagne de dépistage de masse des cancers colorectaux par les médecins généralistes. *Cah Sociol Demogr Med* 1992;22:197-206.
27. Allemand H. Les campagnes FNPEIS de dépistage de masse des cancers colorectaux. Mise au point. Rapport CNAMTS, Paris 1994.
28. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubeaux N, Reaud JM, Ollivier V et al. Le dépistage de masse du cancer colorectal en France. Expérience auprès de 165 000 personnes dans le Calvados. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:228-36.
29. Eddy DM. Secondary prevention of cancer : an overview. *Bull World Health Organ* 1986;64:421-9.
30. Tazi MA, Faivre J, Lejeune C, Bolard P, Phelip JM, Benhamiche AM. Interval cancers in a community-based programme of colorectal cancer screening with faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:131-5.
31. Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening : estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer* 1997;73:220-4.
32. Jouve JL, Remontet L, V. Dancourt, Lejeune C, Benhamiche AM, Faivre J, et al. Estimation of screening test (Hemoccult®) sensitivity in colorectal cancer mass screening. *Br J Cancer* 2001;84:1477-81.
33. Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data : colorectal cancer. *Int J Epidemiol* 1997;26:1172-81.
34. Bertario L, Spinelli P, Gennari L, Sala P, Pizzetti P, Severini A et al. Sensitivity of Hemoccult test for large bowel cancer in high-risk subjects. *Dig Dis Sci* 1988;33:609-13.
35. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982;82:891-8.
36. St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993;104:1661-8.
37. Joseph AM, Crowson TW, Rich EC. Cost effectiveness of HemoQuant versus Hemoccult for colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med* 1988;3:132-8.
38. Castiglione G, Zappa M, Grazzini G, Mazzotta A, Biagini M, Salvadori P et al. Immunochemical vs guaiac foecal occult blood tests in a population. Based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;74:141-4.
39. Anonymous. Cancer of the cervix : death by incompetence. *Lancet* 1995;17:363-4.
40. Hakama J, Miller AB, Day NE. Screening for cancer of the uterine cervix. IARC Scientific Publication n° 76, Lyon 1986.
41. Gnauck R. Screening for colon cancer in Germany. *Tumori* 1995;81(suppl.3):30-7.
42. Bretagne JF, Faivre J. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie recommande la mise en place d'un dépistage généralisé et organisé du cancer colorectal en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:492-3.
43. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on screening in the European Union. *Europ J Cancer* 2000;36:1473-8.
44. Atkin W, Edwards R, Wardle J et al. and investigators MF-ST, UK. Randomised trial of « once only » flexible sigmoidoscopy screening : baseline results (abstract). *Endoscopy* 1999;31(suppl.1):JE1.
45. Segnan N, Sciallero S, Bonelli L et al. Multicentre controlled trial of « once only » flexible sigmoidoscopy screening in Italy (abstract). *Endoscopy* 1999;31(suppl.1):E9.
46. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool : feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-27.