



DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG

OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE

RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Mémoire présenté par

Docteur FIGUIGUI MOUNA

Née le 30/12/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPACIALITE EN MEDECINE

Option : GASTRO-ENTEROLOGIE

Dr. Med ELABKARI
Professeur Agrégé
Hépatologie - Gastro-Entérologie
Proctologie
CHU Hassan II - Fès
P.I

Sous la direction du Professeur EL ABKARI.Mohamed

SOMMAIRE

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

SOMMAIRE	2
ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	6
I. Rappels structuraux du colon et du rectum.....	8
1. Anatomie	8
2. Histologie.....	10
II. Epidémiologie	12
1. Au Monde	12
2. Au Maroc.....	12
III. Etiologies	14
1. Régime et mode de vie	14
2. Maladies inflammatoires.....	16
3. Terrain génétique.....	17
IV. Dépistage.....	20
1. Facteurs de risque	20
2. Moyens de dépistage.....	23
2.1. Recherche de sang occulte dans les selles (RSOS).....	23
2.1.1. Méthode basée sur la mise en évidence de la peroxydase	24
2.1.2. Tests immunochimiques	25
2.1.3. Le test ADN dans les selles :.....	26
2.2. L'endoscopie et l'imagerie digestive.....	26
2.2.1. La sigmoïdoscopie flexible:	26
2.2.2. La coloscopie:	27
2.2.3. Coloscopie virtuelle par scanner (CTC):	27

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

V. METHODOLOGIE	28
I. Projet d'étude.....	28
1.1. Contexte :	28
1.2. Intérêts scientifiques :	30
1.3. Objectifs :.....	31
1.4. Méthodes et techniques mises en œuvre :.....	31
1.5. Résultats attendus :	32
1.6. Equipes impliquées :.....	33
1.7. Fiche d'exploitation	34
II. Matériaux et méthodes.....	41
2.1. Critères d'inclusion.....	41
2.2. la procédure de l'étude.....	41
VI. Résultats	43
DISCUSSION	50
CONCLUSION	72
RESUME	74
REFERENCES.....	79

ABREVIATIONS

RSOS	: recherche de sang occulte dans les selles
FIT	: Le test immunologique
CRC	: Cancer colo rectal
F	: femme
H	: homme
CHU	: centre hospitalier universitaire
OR	: l'Odds ratio
IMC	: Indice de masse corporelle
IGF-1	: insulin-like growth factor-1
TNF α	: tumor-necrosis factor- α
IL-6	: l'interleukine 6
CRP	: protéine C-réactive
MICI	: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
RCH	: Rectocolite hémorragique
IC	: Intervalle de confiance
RR	: risque relatif
PAF	: polypose adénomateuse familiale
HNPCC	: Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
RSOSi	: RSOS par test immunochimique
FOBT	: fecal occult blood test
ADK	: Adénocarcinome
DO	: dépistage organisé

INTRODUCTION

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Déecté précocement, le cancer colorectal est habituellement guéri par l'exérèse chirurgicale. Le cancer colorectal est une maladie fréquente et grave : en France, plus de 37 000 nouveaux cas en 2017 et 17 000 décès en 2018.

Malgré des progrès importants dans sa prise en charge, la guérison n'est obtenue que dans un cas sur deux. Pendant longtemps, l'objectif a été un diagnostic précoce dès l'apparition des premiers symptômes.

Les données récentes indiquent que la politique de diagnostic précoce est près d'atteindre ses limites. La proportion des cancers avancés (métastatiques ou non résecables) a diminué jusque dans les années 1990.

Depuis, elle est stable. À court terme, seule une stratégie de dépistage peut faire évoluer le grave problème que pose le cancer colorectal. Les études épidémiologiques ont permis d'identifier des sujets à risque élevé ou très élevé qui relèvent d'une stratégie de dépistage individuel. Le problème est que moins d'un quart des cancers colorectaux surviennent dans ce contexte.

Pour être efficace, une politique de dépistage doit aussi concerner la population à risque moyen. Elle n'est justifiée, que si le cancer est fréquent et grave, comme c'est le cas pour le cancer colorectal et qu'il existe un stade où il peut être guéri ou un stade où il existe une lésion précancéreuse traitable et que l'on dispose d'un test de dépistage ayant fait la preuve de son efficacité (c'est-à-dire de diminuer la mortalité ou l'incidence du cancer) [1].

I. Rappels structuraux du colon et du rectum

1. Anatomie

Le colon est un des segments du gros intestin, comprenant plusieurs parties distinctes appelées:

- **Colon ascendant:** il fait suite au caecum et remonte à droite jusqu'en dessous du foie, ou il forme «l'Angle colique droit» ou «Angle hépatique» fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est couvert en avant par le péritoine.
- **Colon transverse:** il va de l'angle colique droit à l'angle colique gauche selon un trajet transversal légèrement oblique, en arrière et à gauche. Au niveau du pôle inférieur de la rate il se coude selon un angle aigüe appelé «Angle colique gauche» ou «Angle splénique». Rappelons qu'il possède un long mésocolon qui le rattache à la paroi abdominale postérieure et le laisse libre dans la cavité péritonéale.
- **Colon descendant:** il commence à l'angle colique gauche. Celui-ci est fixé au diaphragme par le biais du ligament phrénologique; il forme une plicature qui peut faire obstacle au passage du contenu intestinal.
- **Le colon descendant** est fixé à la paroi postérieure de l'abdomen, il est recouvert par les anses de l'intestin grêle.
- **Colon sigmoïde:** il fait suite au colon descendant et se situe dans la fosse iliaque gauche il pénètre dans le petit bassin en formant un S. Le colon sigmoïde se trouve péristonisé et ancré dans la paroi abdominale par le biais d'un mésocolon pourtant le nom de mésocolon sigmoïde [2,3]

Tandis que le rectum appartient aussi au petit bassin il comprend la partie terminale du tube digestif, il prolonge le colon sigmoïde, il est situé devant le sacrum; et il se

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

spécifie par sa région renflée appelée ampoule rectale. Il est composé par deux parties, une partie supérieure qui fait immédiatement suite au colon sigmoïde et une partie sous-jacente le canal anal (Figure 1), [2,3].

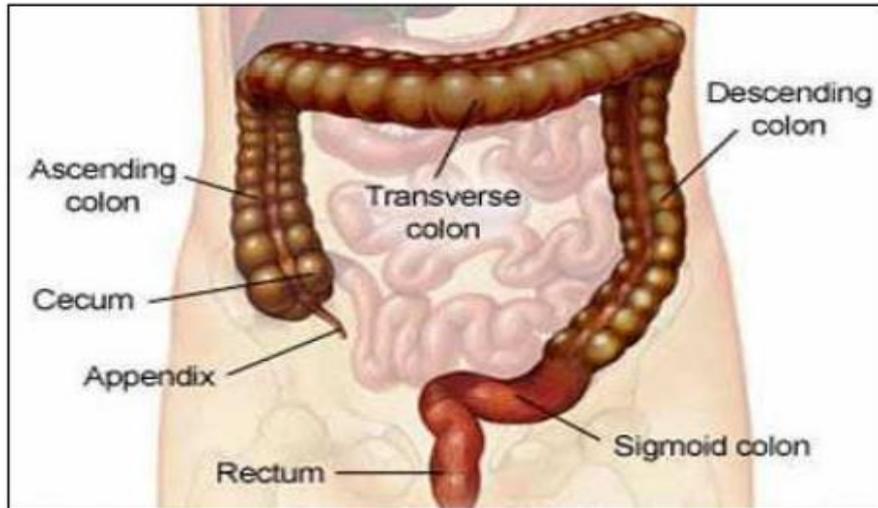


Figure 1. Schéma anatomique du colon et du rectum

2. Histologie

La paroi du colon et du rectum présente de l'intérieur vers l'extérieur les couches suivantes:

- **La muqueuse:** comportant elle-même
 - **Un épithélium ou lame épithélial**, s'agit-elle d'un mélange des cellules absorbantes et des cellules muqueuses organisés comme des invaginations tubulaires droites partant de la surface jusqu'à la musculaire portant le nom des cryptes. Les types cellulaires rencontrés sont des cellules cylindriques, des cellules caliciformes, des cellules souches et des cellules endocrines.
 - **Lamina propria ou membrane basale** comporte en plus d'un tissu conjonctif qui est riche en cellules, elle héberge des ramifications du nerf et de vaisseaux sanguins.
 - **Chorion** est formé de collagène de réticuline et de fibroblastes encastrés dans une matrice de glycosaminoglycanes, on le retrouve immédiatement sous la membrane basale
- **La submuqueuse:** qui se forme d'un tissu conjonctif lâche renfermant des plexus nerveux et amène ces vaisseaux nerveux et lymphatiques à la muqueuse
- **La musculaire:** du colon se compose de deux couches une est circulaire, homogène, et bien développée et l'autre est une couche longitudinale condensé sous forme de trois bandelettes, nommés teania coli, elle est infiltrée par des minces filaments nerveux issus de plexus sous muqueux. Sachant que la musculaire du rectum ne se caractérise que par une seule couche continue et unique.

- **La tunique externe:** la couche extérieure est une couche adventice, qui entoure la couche musculaire. Elle est constituée de tissu conjonctif lâche parsemé de fibroblastes et de collagène, ainsi que d'une quantité variable d'adipocytes.

Egalement elle contient des nerfs et de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques, au niveau de certains segments du colon et du rectum cette adventice est recouverte par une fine couche donnée par le péritoine viscéral dite mésothorium. Cette dernière portant le nom d'une séreuse, là où l'adventice n'est pas recouvert de mésothélium elle se fond aux tissus adjacents (Figure 2), [4,5].

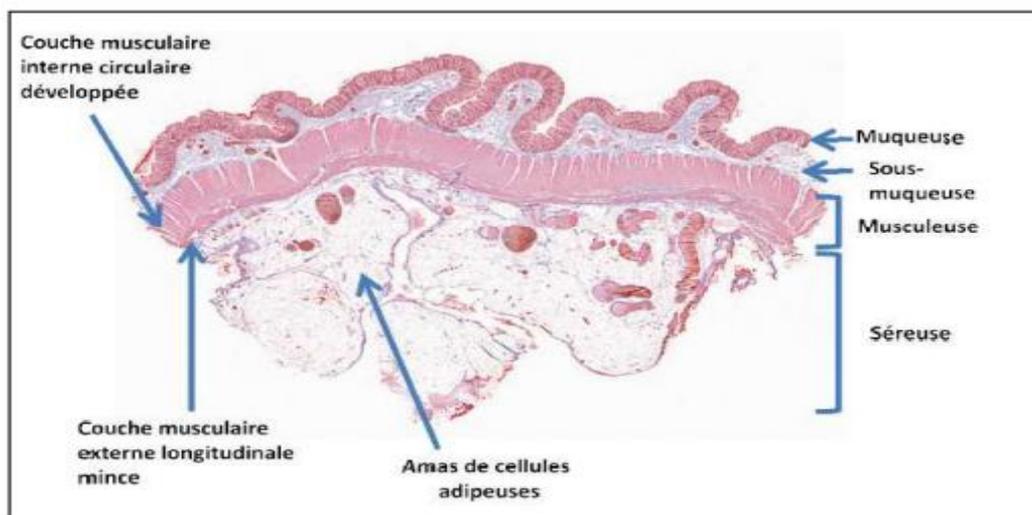


Figure 2. Schéma histologique montrant les différentes couches de la paroi du gros intestin

II. Epidémiologie

1. Au Monde

Grâce au développement des registres de cancers à travers le monde, et au développement des méthodes d'épidémiologie descriptive, il est devenu possible de comparer des données d'incidence entre de nombreux pays. Il existe de très fortes variations d'incidence du cancer colorectal entre les différentes régions du monde.

Aux Etats Unis le cancer colorectal se situe au 3ème rang de tous les cancers et le 2ème En France, avec 38 000 nouveaux cas par an, le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus meurtrier [6]. Néanmoins, pour certains de ces pays qui auront connu une transition démographique comme l'Amérique centrale, l'Amérique du sud et les pays d'Europe de l'Est, l'incidence du cancer colorectal aurait nettement augmenté [7].

En France, avec 38 000 nouveaux cas par an, le cancer colorectal est le 3ème cancer le plus fréquent derrière ceux de la prostate et du sein, ce qui représente 10% de l'ensemble des cancers. En 20 ans, l'incidence a augmenté de 40 % . Cela a été également observé en Suède. [7]

En Algérie, il représente 7,8 % de tous les cancers et vient à la 2ème place [8].

En Tunisie le cancer colorectal vient au 1er rang de tous les cancers chez les 2 sexes, ce qui représente 8,2 % chez les hommes et 7,8 % chez les femmes [9].

2. Au Maroc

Au Maroc, vu la pauvreté des études épidémiologiques dans ce sens et des registres de cancer, seules quelques études ont permis une analyse approximative de l'état des lieux en matière de cancer colorectal. Ainsi le registre des cancers digestifs de Casablanca aura placé le cancer colorectal en deuxième position chez l'homme et première position chez la femme après le cancer de l'estomac . D'après l'étude de Pr.

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Guerbaoui, le cancer colorectal se positionne en 3^{ème} place de tous les cancers (3,3 %) . Selon le centre d'oncologie Al Azhar de Rabat, le nombre de cas colligés était de 433 nouveau cas sur une période allant de 1994 à 2004 et qui représente 49,6% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers digestifs décrits pendant cette période [10].

Concernant Fès, une étude réalisée par l'équipe du service d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU Hassan II de Fès entre 2004 et 2007, 432 cas de cancers digestifs ont été hospitalisés durant cette période, représentant 18,5% de l'ensemble des cancers, Le cancer colorectal a occupé la première place avec 166 cas .

Seuls quelques études ont été menées sur Marrakech dont l'étude réalisée par le service de chirurgie viscérale du CHU Med VI sur une période allant de 1995 à 2008, et a placé le cancer colorectal en deuxième position parmi les cancers digestifs soit 26,8% et sixième rang de tous les cancers soit 6,7% [11].

L'incidence du cancer de colon retrouvée à Rabat est proche des incidences retrouvées au registre de cancer du grand Casablanca ainsi qu'aux registres de cancer au Maghreb (excepte en Libye). A savoir que ces incidences restent très inférieures par rapport à celles observées dans les pays occidentaux, USA, France, Canada, et la Chine (Tableau 1)

Tableau 1 : comparaison de l'incidence du cancer du colon et du rectum à travers le monde[11]

Série	Période	Incidence standardisée du cancer du colon		Incidence standardisée du cancer du rectum	
		Homme	Femme	Homme	Femme
Etats-Unis	2004–2008	38.3	30.6	22.9	16.9
France	2005	37.7	24.5	20.2	8.7
Canada	2003–2004	34.8	29.9	34	6.7
Chine	1998–2002	23.8	18.9	22.3	10.6
Tunisie	1999–2003	6	5.3	4.9	4
Maroc	2005–2007	4.7	3.2	3.4	2.6

III. Etiologies

Malgré les progrès de la médecine qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de développement des cancers, les causes du cancer colorectal ne sont ni parfaitement connues, ni bien éradiées. Cependant, la plupart des cancers semblent être le résultat d'un ensemble complexe de facteurs.

1. Régime et mode de vie

Le cancer colorectal est lié au mode de vie, l'obésité, la consommation d'alcool, du tabac, et une grande consommation de la viande transformée ou rouge. Tous ces facteurs augmentent le risque de développer ce type de cancer, tandis qu'un exercice physique quotidien et une alimentation riche en fruits, légumes et céréales pourraient le réduire [12]. L'aspirine et les anti-inflammatoires ont un effet protecteur sur le

développement du cancer colorectal et des adénomes. Des études ont été faites et d'autres sont en cours précisent le bénéfice potentiel d'une prévention qui ne sera pas annulé par les effets secondaires de l'aspirine [13].

- **La consommation d'alcool** augmente le risque de cancer colorectal de 9 % dès un verre par jour (ou 7 verres en une fois dans la semaine). Le risque augmente avec la quantité et l'effet dépend de la quantité totale d'alcool consommée et non du type d'alcool. Les mécanismes en jeu sont la carence en folate et la transformation de l'alcool en acétaldéhyde (molécule cancérigène) par le microbiote colique. L'alcool est classé dans le groupe 1 dits agents nutritionnels cancérogènes pour l'homme.
- **Le tabagisme** Le tabac est un facteur indépendant de l'alcool pour le risque d'adénome et de cancer rectocolique. Le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que le nombre d'années de tabagisme, le nombre de cigarettes/jour et le nombre de paquets/années est élevé : l'Odds ratio (OR) est compris entre 1,08 et 1,44 (méta analyse incluant 36 études prospectives correspondant à 3 millions de sujets) [11].
- **Le surpoids et l'obésité**

Pour une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m², le pourcentage d'augmentation du risque de cancer colorectal a été estimé à 15 %. Chez une personne obèse (IMC > 30 kg/m²) l'augmentation du risque est de 33 % par comparaison à une personne ayant un IMC compris entre 18 et 25 kg/m²) (SIGN). Une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale (qu'elle soit mesurée par le rapport tour de taille/tour de hanche ou simplement par le tour de taille). Les mécanismes en jeu sont l'augmentation des taux endogènes de certaines hormones et facteurs de croissance (insuline, hormones

sexuelles, leptine, insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) qui sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules. L'obésité induit un état inflammatoire chronique (augmentation des taux sanguins de facteurs proinflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive) ainsi que de la leptine, qui favorisent la prolifération cellulaire.

- **La consommation de viande** La consommation de viandes rouges (bœuf, veau, mouton, agneau, porc, chèvre) et de charcuteries (viandes conservées par fumaison, séchage, salage ou addition de conservateurs) augmente le risque de cancer colorectal. Le risque est augmenté de 29 % par portion de viande consommée de 100 g/jour et de 21 % par portion de 50 g de charcuterie/jour. Les mécanismes en jeu sont liés à un apport de sels nitrités (charcuterie) ou à la production de composés N-nitrosés cancérigènes, de radicaux libres et de cytokines proinflammatoires liés à l'excès de fer héminique. Les nitrites ingérés sont classés dans le groupe 2 des agents probablement cancérigènes pour l'homme.

2. **Maladies inflammatoires**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constituent un risque accru d'apparition du cancer digestif en particulier après 8 à 10 ans d'évolution [14]. Parmi elles nous citons: La maladie de Crohn , la rectocolite hémorragique ,A savoir que le cancer colorectal est trois fois plus fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale [15].

➤ **Maladie de Crohn**

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de la maladie : douleurs abdominales, diarrhée et/ou syndrome dysentérique, le plus souvent muco-hémorragique, atteinte de la région ano-périnéale, avec parfois signes généraux et/ou manifestations systémiques. L'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution, notamment en cas d'atteinte colique au-delà du sigmoïde. Le risque de cancer colorectal varie avec l'âge de début de la maladie de Crohn : augmentation du risque de 3 % si début à 30 ans et de 10 % si début à 45 ans.

- **Rectocolite hémorragique** Le caractère évolutif de la rectocolite hémorragique est défini par l'existence d'une diarrhée et/ou d'un syndrome dysentérique, le plus souvent muco-hémorragique. L'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution. Il est estimé à 2 % après 10 ans (IC95 % = 1-3 %), 8 % après 20 ans (IC95 % = 4- 13 %) et 18 % après 30 ans (IC95 % = 8-27 %). À durée d'évolution égale, le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que la maladie a commencé jeune.

3. Terrain génétique

Dans certaines familles, il semble que certains cancers sont fréquents, cependant, quand ces cas sont analysés, les chercheurs doivent évaluer soigneusement si cette prévalence est liée à des causes héréditaires ou en raison de l'exposition similaire à des facteurs de risque entre les membres de la famille tels que la consommation d'alcool, le tabagisme et l'alimentation.

Certaines études de méta-analyse ont montré un risque familial du cancer colorectal associé à l'adénome chez les parents de premier degré montrant un RR (risque relatif) de 1,99 (IC à 95%: intervalle de confiance = 1.55- 2.55), et cela a également été confirmé dans d'autres études de dépistage chez les premiers parents. [16]

Concrètement, environ 5% des patients diagnostiqués d'un cancer colorectal auront hérité de cette prédisposition génétique . Au cours des 20 dernières années, les scientifiques ont mis à la lumière différents syndromes génétiques impliqués dans la genèse du cancer colorectal, comme le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch), la polypose adénomateuse familiale (PAF) (Figure 3), la polypose associée au gène MYH (PAM) et les syndromes de polypose hamartomateuse (Peutz-Jeghers, la polypose juvénile et la maladie de Cowden).

La PAF et l'HNPCC constituent la majorité des syndromes héréditaires du cancer colorectal [16].



Figure 3 : Polypose adénomateuse colique

Les personnes qui souffrent du syndrome de Lynch ont un risque plus élevé de développer le cancer colorectal à cause des mutations dans des gènes tels que MLH1, MSH2, MLH3, MSH6, PMS1, PMS et TGFBR . Ce syndrome toucherait les hommes beaucoup plus précocement que les femmes [17].

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

Concernant le cancer colorectal sporadique, sa genèse est liée au mode de vie et les facteurs environnementaux qui peuvent générer une accumulation de mutations somatiques séquentielles conduisant à une instabilité génomique (Figure 18).

Certaines de ces modifications se produisent dans des voies de signalisation importantes, qui ont été étudiées afin d'identifier les biomarqueurs clés pour les thérapies novatrices ciblées [18].

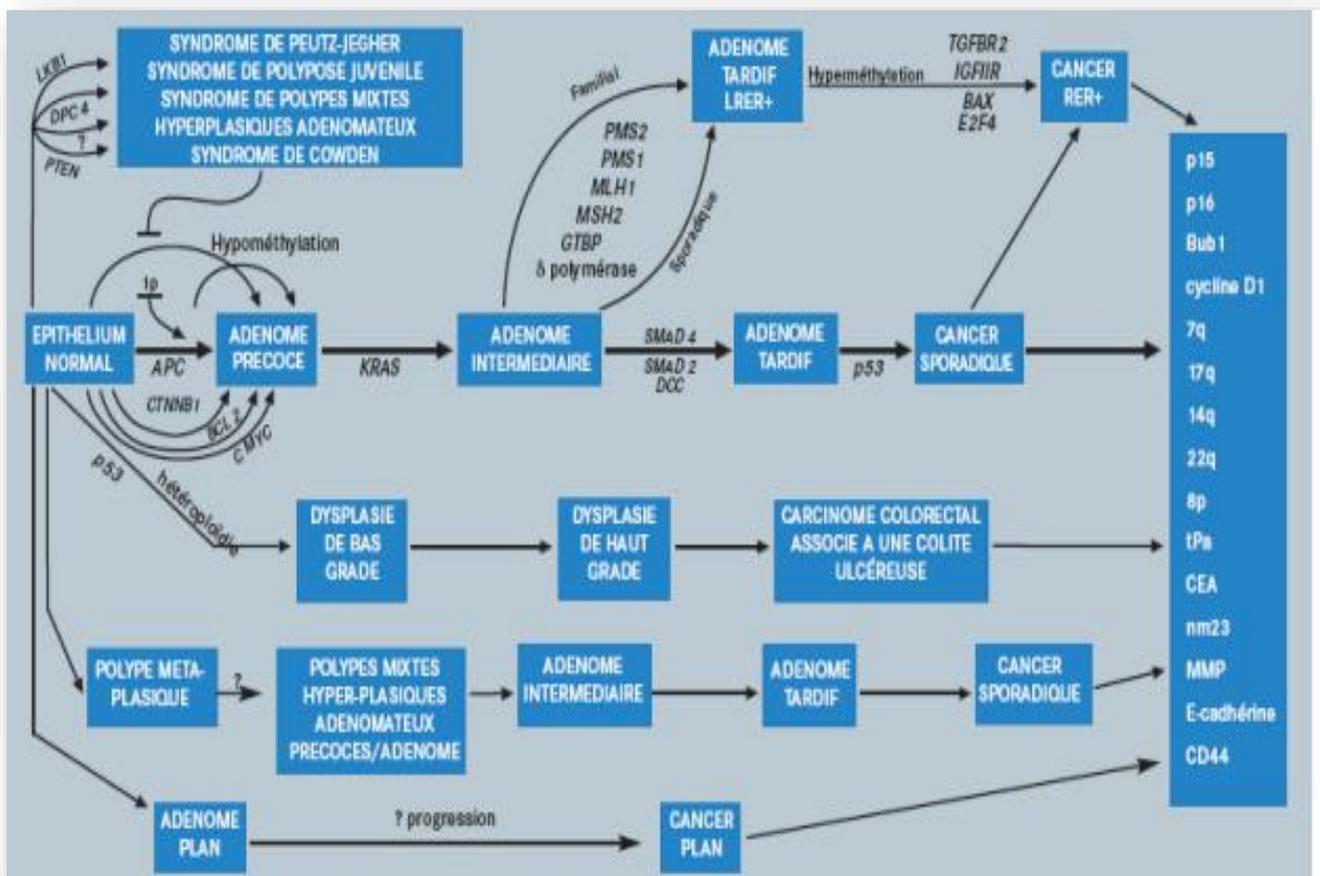


Figure 4 : Voies génétiques supposées dans le cancer colorectal.

IV. Dépistage

Le dépistage consiste à effectuer, en l'absence de symptômes, une série de tests afin de déterminer s'il y a présence d'une maladie donnée, à titre préventif et pour que la maladie soit décelée à un stade précoce, en ce qui concerne le cancer colorectal, l'âge représente le facteur de risque le plus important, car, dans plus de 90% des cas, cette maladie frappe des personnes âgées de plus de 50 ans. Il existe plusieurs recommandations qui exigent que tous les hommes et les femmes qui ont 50 ans ou plus se soumettent au moins tous les deux ans à une recherche de sang occulte dans les selles (RSOS). En cas de résultat positif, il faut toujours faire une coloscopie.[19]

1. Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque les plus importants, on trouve:

- ✓ Age supérieur à 50 ans
- ✓ Membre de la famille immédiate atteint de cancer colorectal
- ✓ Antécédents personnels de cancer colorectal
- ✓ Antécédents personnels de polypes bénins maladie inflammatoire intestinale (colite ulcéreuse ou maladie de Crohn)
- ✓ Antécédents familiaux ou diagnostic de syndromes héréditaires liés au cancer colorectal tels que la polypose adénomateuse familiale rectocolique ou le cancer colique héréditaire sans polypose.

On peut classer la population en trois groupes en fonction de leur niveau de

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

risque selon lequel il y a une méthode de dépistage qui convient.

❖ Sujet à risque moyen:

- ✓ Cette catégorie regroupe tous les sujets de plus de 50 ans, sans antécédents familiaux ou personnels de cancer colorectal (la population générale), même sans troubles digestifs, (sujets asymptomatiques d'âge entre 50ans et 74ans), chez qui on proposera une recherche de sang microscopique dans les selles, (test immunologique TFI), tous les deux ans. Une coloscopie sera faite seulement en cas de résultat positif du test.

❖ Sujet à risque élevé:

Ce groupe est représenté par:

- ✓ Des sujets ayant eu eux-mêmes un polype de plus de 1 cm ou un cancer colorectal.
- ✓ Ceux ayant un parent du 1er degré (père, mère, frère, sœur) de moins de 60 ans, ayant eu un cancer de l'intestin ou un gros polype transformé en cancer
- ✓ Les patients qui ont des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin étendue et ancienne type recto-colite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn.

Une coloscopie de dépistage est proposée tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution de la maladie.

❖ Sujet à risque très élevé :

- ✓ Regroupe les formes héréditaires. Il concerne les sujets atteints de polypose adénomateuse familiale (P.A.F.) ainsi que ceux porteurs de cancers colorectaux héréditaires sans polypose (Syndrome HNPCC, encore appelé syndrome de Lynch). Ces cancers héréditaires représentent moins de 10% de l'ensemble des cancers colorectaux et surviennent avant 40 ans,

préférentiellement aux dépens du côlon droit[20]

- ✓ Dans la polypose adénomateuse familiale, moins de 1% des cancers colorectaux surviennent chez des patients atteints ou ayant des membres proches de leur famille atteints dans leur jeune âge par un cancer du côlon. On recommande une consultation d'oncogénétique avec recherche d'une anomalie génétique (mutation constitutionnelle délétère sur le bras long du chromosome 5). Le risque de survenue de cancer colorectal est quasi certain, aussi on procèdera à une coloscopie courte annuelle dès l'âge de 10- 14 ans tous les 1 à 2 ans, si le diagnostic de polypose est confirmé. Une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale est proposée au début de l'âge adulte.
- ✓ Le syndrome de Lynch (HNPCC) contribue pour 1 à 5% des cancers colorectaux. Ce sont des cancers héréditaires sans polypose, un diagnostic génétique est maintenant possible dans ces familles. La surveillance préconisée est une coloscopie totale tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans. Chez les femmes, en raison du risque de cancer de l'utérus associé à cette pathologie, un examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans est conseillé, complété par une échographie endovaginale et un frottis endo-utérin. Pour ces deux affections, les sujets ayant bénéficié d'un test génétique et non porteurs de la mutation familiale doivent être suivis comme la population générale. Le dépistage chez ces groupes de personne à haut risque de cancer colorectal est impératif et représente à côté d'un contrôle régulier endoscopique, le seul moyen d'un diagnostic précoce permettant une prise en charge thérapeutique à un stade très rapide, et par conséquent d'un meilleur pronostic .

Les résultats de ces stratégies de dépistage ont été évalués; tous conduisent à une réduction importante de la mortalité par cancer colorectal qui va d'environ moins 30% dans la population soumise au dépistage organisé pour le risque moyen à moins 80–90% chez les sujets avec antécédent familial et moins 60– 70% dans le syndrome de Lynch [21].

❖ **Les recommandations concernant ces sujets sont les suivantes:**

- ✓ Consultation génétique oncologique
- ✓ Recherche par les techniques de génétique moléculaire de la mutation constitutionnelle délétère chez le sujet
- ✓ Surveillance par coloscopie.

La croissance lente du polype précancéreux vers un cancer invasif offre une occasion unique pour le dépistage, la prévention et la détection précoce du CCR .Ceci peut, grâce à la détection et la suppression des tumeurs précancéreuses, ainsi que la détection du cancer à un stade précoce, mener un traitement plus efficace. Le dépistage réduit la mortalité liée au CCR à la fois en diminuant l'incidence de la maladie et en augmentant le taux de survie.

2. Moyens de dépistage

2.1. Recherche de sang occulte dans les selles (RSOS)

Les vaisseaux sanguins qui se trouvent à la surface des tumeurs propres au cancer colorectal et des polypes sont souvent très fragiles et s'endommagent à cause du passage des selles, ce qui a pour effet de provoquer des saignements, mais les traces de sang sont trop infimes pour pouvoir être détectées à l'œil nu. Une recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) permet de déceler la présence de sang occulte (caché) dans les selles. Il existe en principe trois méthodes de mise en évidence de traces de sang dans les selles: la mesure de l'activité de la peroxydase, le test de la

porphyrine hémique et les procédés immunochimiques.[22]

2.1.1. Méthode basée sur la mise en évidence de la peroxydase

Les tests utilisant la résine de gaïac font appel à des procédés de colorimétrie qualitative, pour la recherche de l'activité peroxydasique de l'hémoglobine et de ses métabolites. Son représentant classique est l'Hemoccult®, qui a fait l'objet de tests à très grande échelle dans d'immenses groupes de population. En cas d'activité peroxydasique due à l'hémoglobine, un processus oxydatif transforme un composant incolore en composant coloré, prouvant ainsi la présence de sang. Ces méthodes sont standardisées et recourent à un papier imprégné de résine de gaïac avec une solution de peroxyde d'hydrogène dans de l'alcool dénaturé. Ces méthodes colorimétriques mettent en évidence la présence qualitative des peroxydases, qu'elles soient libres ou liées à la globine, à la myoglobine ou au cytochrome. Le test réagit par conséquent aussi à des peroxydases contenues dans les aliments. Les tests de dépistage ne sont donc pas spécifiques pour le sang humain, raison pour laquelle il est recommandé d'imposer certaines limitations diététiques spécialement lorsqu'on recourt à des tests plus sensibles (Tableau 2).[23] Ce test s'effectue à la maison, où la personne prélève des échantillons de matières fécales provenant de trois selles différentes, puis étale un peu de chaque prélèvement sur un petit carton spécial qui est ensuite envoyé au laboratoire, dont un seul jugé positif conduit vers une investigation diagnostique en coloscopie. Malgré la preuve établie de son efficacité, le dépistage du cancer colorectal par test Hemoccult continue à subir des critiques portant sur la faible sensibilité du test [24].

Tableau 2 : Recommandations pour la réalisation correcte d'une recherche de sang occulte dans les selles basée sur la détection de la peroxydase

Restrictions diététiques

trois jours avant et pendant le test Pas de viande rouge, ni de volaille ou de poisson
Fruits et légumes contenant de la peroxydase (brocoli, raves, melons, chou-fleur, raifort, radis)

Restrictions médicamenteuses

Pas d'aspirine® Pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens Pas de vitamine C
Eventuellement les suppléments de fer (probablement sans effet significatif)

Prélever deux échantillons de selles à l'occasion de trois émissions de selles consécutives

2.1.2. Tests immunochimiques

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. 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 gastrointestinal supérieur ne serait pas indiquée. 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 [26].

2.1.3. Le test ADN dans les selles :

Les tumeurs cancéreuses et les polypes potentiellement cancéreux éliminent des cellules dans le gros intestin. Elles contiennent de l'ADN modifié qui peut être détecté dans des échantillons de selles. Toutes les options recommandées ci-dessus sont utiles dans le dépistage du cancer colorectal chez les adultes à risque moyen. Chacun de ces tests a des forces et des limites liées à la précision, au degré de prévention, au coût et aux risques.[27]

2.2. L'endoscopie et l'imagerie digestive

2.2.1. La sigmoïdoscopie flexible:

Elle fournit un examen visuel du rectum et du colon sigmoïde . S'il existe un polype ou une tumeur, le patient est renvoyé pour une coloscopie afin que l'ensemble du colon puisse être exploré. La sigmoïdoscopie est associée à une réduction de 21% de l'incidence du CCR et une réduction de 26% en mortalité [28] (Figure 5).



**Figure 5 : Coloscopie montrant un polypr rectal (image du service de gastro
entérologie de CHU hassan II Fes)**

2.2.2. La coloscopie:

C'est l'examen du côlon le plus performant sur le plan diagnostique pour les formes non aiguës. Comme la sigmoïdoscopie, cette procédure permet un examen visuel direct du côlon et du rectum. Elle permet de réaliser des biopsies et si un polype est retrouvé, il peut être retiré au cours de la procédure. Des études montrent que la coloscopie est la méthode la plus sensible pour la détection du cancer colorectal ou des polypes adénomateux . Les patients à qui des adénomes ont été enlevés pendant la coloscopie avaient un risque de 53% plus faible de décès par cancer colorectal par rapport à la population générale [29]. Si l'examen est normal, il n'a pas besoin d'être répété pendant 10 ans chez les patients à risque moyen.

2.2.3. Coloscopie virtuelle par scanner (CTC):

Cette procédure d'imagerie a été introduite dans les années 1990 . Des études ont montré que la performance de la CTC est similaire à la colonoscopie pour la détection du cancer invasif et des polypes de plus de 1 cm [30] (Figure 6)

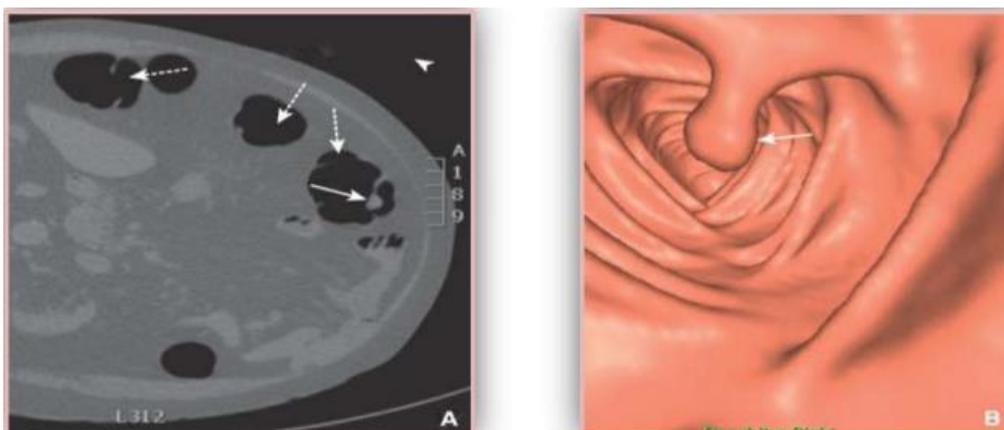


Figure 6 : Exemple de polype vu en coloscopie virtuelle

V. METHODOLOGIE

I. Projet d'étude

Le cancer colorectal (CCR) occupe le 3^{ème} rang des cancers les plus répandus au monde (9,4%) avec un million de cas diagnostiqués chaque année, il occupe le 4^{ème} rang des causes de décès causés par le cancer (7,9 %) responsables de 500 000 décès.

Au Maroc, il représente la 3^{ème} cause de cancer, et la 3^{ème} cause de mortalité, après les cancers du sein et du poumon.

Malgré les progrès des thérapeutiques, la détection précoce de la maladie reste le meilleur moyen de réduire la mortalité par CCR. Le dépistage constitue à ce titre un enjeu important. Il permet de dépister à la fois des lésions précancéreuses–les adénomes– et des cancers.

Plusieurs méthodes de dépistage existent (l'endoscopie, lavement baryté, coloscopie virtuelle ou de tests moléculaires). Cependant, actuellement, seules les interventions utilisant un test au gaïac (L'Hemocult) ont fait l'objet d'essais randomisés démontrant leur efficacité sur la réduction de la mortalité à 10 ans et plus, mais avec des taux de faux positifs et de faux négatifs non négligeables.

Notre étude cherche à valider la place de la recherche du sang occulte par test immunologique comme moyen de dépistage fiable afin de réduire le nombre de coloscopies inutiles et réduire le cout du dépistage du cancer colorectal.

1.1. Contexte :

Le cancer colorectal est un problème de santé publique dans les pays développés et représente une cause importante de mortalité par cancer, il occupe le 3^{ème} rang des cancers les plus répandus au monde (9,4%) avec un million de cas diagnostiqués chaque année, il occupe le 4^{ème} rang des causes de décès causés par le cancer (7,9%)

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

responsables de 500 000 décès.

Au Maroc, il représente la 3ème cause de cancer, et la 3ème cause de mortalité, après les cancers du sein et du poumon.

Le dépistage de masse du cancer colorectal diminue la mortalité par le cancer colorectal par 15 à 33%.

Plusieurs méthodes de dépistage existent. Elles reposent sur l'utilisation de la rectosigmoïdoscopie, de la coloscopie totale, du lavement baryté, de la coloscopie virtuelle ou de tests moléculaires. Cependant, en l'état actuel des connaissances, seules les interventions utilisant la recherche du sang occulte dans les selles comme test de dépistage ont fait l'objet d'essais randomisés démontrant leur efficacité sur la réduction de la mortalité spécifique à 10 ans et plus.

Chaque méthode de dépistage a des avantages et des inconvénients ; ainsi, le dépistage par la coloscopie est difficilement réalisable au Maroc car le plateau technique existant ne permettra pas un large accès à la coloscopie.

Dans les pays aux ressources médicales limitées, le dépistage par la recherche de sang occulte dans les selles a l'avantage d'être accessible, non invasive, indolore et représente une option privilégiée de dépistage.

Parmi toutes les méthodes de dépistage de sang occulte dans les selles, la recherche de sang occulte dans les selles par test immunochimique (FIT) est la méthode recommandée par le National Comprehensive Cancer Network, aux états unis, et la Haute autorité de Santé en France.

Le FIT a plusieurs avantages par rapport à la recherche du sang occulte par les méthodes classiques (test guaiac Hémocult), en particulier du fait du taux de faux négatifs et de faux positifs, ainsi que la nécessité d'un régime alimentaire spécifique préalable. Ainsi, le FIT n'interfère pas avec le sang animal et donc il n'est pas nécessaire

de suivre un régime spécifique avant le dépistage ; en plus le FIT est plus sensible pour le dépistage du CRC et les adénomes avancées.

1.2. Intérêts scientifiques :

Actuellement, il n'existe pas de dépistage organisé du cancer colorectal en raison du taux prévalence qui n'arrive pas à un certain seuil pour classer ce cancer comme un problème de santé publique. Néanmoins, le nombre de cas diagnostiqués est de plus en plus élevé même chez des sujets jeunes de moins de 45 ans. Ainsi, le dépistage vise actuellement les populations à haut risque tels que les apparentés aux patients ayant des cancers ou des polypes colorectaux, ainsi que les patients suivis pour des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ce dépistage est basé sur la coloscopie qui reste un geste invasif, difficilement accessible dans notre contexte marocain, avec un cout non négligeable.

Le dépistage par la recherche du sang occulte par Hemocult est largement utilisé par les généralistes et les gastro-entérologues, mais sans que l'on dispose d'études qui le prouvent, il y a un taux élevé de faux positifs et de faux négatifs. Une question émerge cependant, concernant, non pas la stratégie globale de recherche de sang occulte dans les selles suivie d'une coloscopie totale chez les sujets positifs, mais le type de test de recherche de sang occulte (FOBT pour fecal occult blood test) devant être utilisé. En effet des tests utilisant des méthodes immunologiques (iFOBT) ont été développés dans les dernières décennies et des études sur leur performance à détecter les cancers colorectaux et les adénomes suggèrent que le remplacement du test au gâiac (gFOBT) par un test immunologique pourrait améliorer les résultats du programme de dépistage.

Ainsi, l'adoption un test immunologique et sa validation dans le contexte marocain permettra d'orienter le dépistage des lésions précancéreuses et des cancers colorectaux, et éviter ainsi la réalisation de coloscopies inutiles ce qui réduira surement les risques invasifs et les couts de ce dépistage

1.3. Objectifs :

Nous proposons à travers cette étude prospective, qui a été réalisée pour la première fois au Maroc, de :

- Décrire le taux de réponse au dépistage chez la population dépistée
- Décrire le taux d'acceptation pour la coloscopie chez la population dépistée
- Déterminer les facteurs influençant le taux de réponse au dépistage et l'acceptabilité de la coloscopie
 - o Age, sexe, niveau d'études, type de couverture
 - o Statut marital, milieu d'origine, niveau socioéconomique, habitat
- Déterminer le taux de détection du cancer colorectal et des polypes
- Déterminer les seuils du test correspondants aux patients ayant des lésions précancéreuses ou des cancers

1.4. Méthodes et techniques mises en œuvre :

Nous avons procédé à une étude prospective dont la population cible sont des sujets ayant entre 50 et 75 ans, apparemment sains, sans signes d'appel digestifs , n'ayant pas de cancer colorectal connu, n'étant pas sous aspirine ou anticoagulants, et n'ayant pas d'hémorragie digestive extériorisée.

Les patients ont été choisis par échantillonnage en grappe dans une population cible, cet échantillonnage a été réalisé par le laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès.

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

L'étude a été réalisée après accord des autorités de tutelle et consentement verbal de l'intéressé.

Dés l'acceptation de participer à l'étude, le Test immunologique (FIT) est réalisé, le questionnaire a été rempli par l'investigateur lui-même qui donnera des explications concernant l'anonymat et la totale confidentialité des données recueillies ainsi que sur la suite des explorations en cas de positivité du FIT. Le questionnaire est systématiquement vérifié par l'investigateur à la fin de chaque administration.

En cas de positivité du FIT une colonoscopie a été programmée dans un délai maximum de 1 mois. En cas de découverte de CCR ou de polype, la prise en charge a été faite au niveau des structures hospitalières publiques ou privés en fonction du choix du patient.

La durée prévisible de l'étude est de 12 mois. Le nombre de malades prévus dans le groupe de dépistage est de 1000 personnes.

A noter que la machine de lecture du Test immunologique a été mise à la disposition du service de gastro-entérologie de Fés gratuitement par la Société « GIGALAB ».

1.5. Résultats attendus :

- Définir le taux de positivité du FIT et son intérêt dans la détection du cancer colorectal et les polypes avancées dans une population marocaine ; les données de cette étude seront très utiles afin d'anticiper les besoins en terme de plateau technique et ressources humaines en cas de conception d'un programme national de dépistage du CCR.
- Déterminer les facteurs épidémiologiques et cliniques pouvant influencer l'acceptation d'un programme de dépistage (taux de réponse et acceptation de la coloscopie) afin de mieux pouvoir cibler des campagnes de sensibilisation concernant le CCR.

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

- Décrire le type de lésions retrouvées au dépistage et les stades des CCR retrouvés
- Calculer le cout de chaque CCR dépistés afin de mesurer l'impact économique d'une éventuelle campagne de dépistage nationale

1.6. Equipes impliquées :

- Les Enseignants du service de gastro-entérologie du CHU Hassan II - Fès
- 2 Résidents du service de gastro-entérologie du CHU Hassan II - Fès, dont 1 résident prendra le projet comme sujet de mémoire
- 1 Enseignant et 1 résident du laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine de Fès.

1.7. Fiche d'exploitation

I. Identité

IP:.....
Nom complet:
Date de réalisation du test :

Age:
Profession:
N° de téléphone :
Sexe: Féminin Masculin
Origine: Urbain Rural
Couverture médicale: CNOPS CNSS RAMED
Autres:

II. Antécédents

Personnels :
 → Médicaux :
comorbidités
Pathologie néoplasique
 → chirurgicaux :
Familiaux :
 → Pathologie néoplasique :

Toxique : tabac Alcool exposition professionnelle

III. Evaluation clinique

→ Etat du patient

Bonne moyenne mauvaise

→ Symptômes digestifs

- rectorragies/melaena
- douleurs abdominales inhabituelles, persistantes ou inexplicables
- troubles du transit d'apparition récente
- amaigrissement inexplicable
- anémie ferriprive

N.B : la présence d'un seul symptôme entraîne l'exclusion du patient

IV. test immunologique de dépistage

Malade venant :

- Consultation HGE
- Service HGE
- Explorations fonctionnelles HGE
- Autres

Attitude des malades via le test :

Accepte refuse

V. Résultat du test immunologique

- Seuil :
positif > 150 ng HB/ml
négatif < au seuil de 150 ng HB/ml
- Test négatif → test à refaire après 2 ans
oui non
- Test positif → consultation spécialisé + coloscopie
oui non

VI. Coloscopie

→ Attitude des malades via la coloscopie :

- Accepte refuse

→ Le profil des malades qui ont refusé la coloscopie :

- Age couverture sociale
 Sexe origine
 Niveau d'étude niveau socio économique

VII. délai d'apparition des symptômes après test positif

0-12 mois

12-24 mois

24-36 mois

>36 mois

IX. Bilan d'extension

TDM TAP

Siège de la tumeur

ADP mésorectum

Infiltration du méso rectum

ADP à distance

Envahissement des organes de voisinage :

Foie poumon os

IRM abdominal

Métastase hépatique

Siège de la lésion et son statut sus ou sous-péritonéale

Endoscopie œso-gastroduodénale

X. Classification TNM

Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome in situ, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

T2 : tumeur envahissant la musculuse[□]
T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse[□]
T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage[□]
T4a : pénétration du péritoine viscéral*[□]
T4b : envahissement d'une structure de voisinage**[□]

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale[□]
N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux***[□]
N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional[□]
N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux[□]
N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique****[□]
N2 : métastase ≥4 ganglions lymphatiques régionaux[□]
N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux[□]
N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux[□]

M0 : pas de métastase à distance[□]
M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...[□]
M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique[□]
M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint[□]

X.Traitement

→ chirurgie

colectomie droite avec anastomose iléo-colique.

colectomie droite étendue au transverse.

colectomie subtotale étendue jusqu' au côlon gauche

colectomie angulaire gauche avec anastomose colo-colique.

colectomie subtotale

hémi colectomie gauche avec anastomose colorectale

sigmoïdectomie avec anastomose colorectale

→ chimiothérapie

→ RCC

XIII .EVOLUTION

- Bonne
- Récidive locale
- Récidive régionale
- Récidive métastatique
- Poursuite évolutive
- Décès

II. Matériaux et méthodes

2.1. Critères d'inclusion

Nous procéderons à une étude prospective dont la population cible sera des sujets ayant entre 50 et 75 ans, apparemment sains, sans signes d'appel digestifs, n'ayant pas de cancer colorectal connu, n'étant pas sous aspirine ou anticoagulants, et n'ayant pas d'hémorragie digestive extériorisée.

2.2. la procédure de l'étude

L'étude sera réalisée après accord des autorités de tutelle et consentement verbal de l'intéressé.

Dès l'acceptation de participer à l'étude, le Test immunologique (FIT) doit être réalisé, le questionnaire sera rempli par l'investigateur lui-même qui donnera des explications concernant l'anonymat et la totale confidentialité des données recueillies ainsi que sur la suite des explorations en cas de positivité du FIT. Le questionnaire sera systématiquement vérifié par l'investigateur à la fin de chaque administration.

En cas de positivité du FIT une coloscopie sera programmée. En cas de découverte de CCR ou de polype, la prise en charge sera faite au niveau des structures hospitalières publiques ou privées en fonction du choix du patient.

Pour tous les patients on a rempli un questionnaire visant à déterminer s'ils présentaient des symptômes et quels types de symptômes. Les patients ont été exclus s'ils signalaient des symptômes de maladie du tractus gastro-intestinal inférieur, notamment des saignements rectaux visibles, un changement récent des habitudes d'évacuation des selles ou des douleurs abdominales inférieures qui auraient normalement nécessité une évaluation médicale. Parmi ces participants, nous avons recruté consécutivement 272 personnes qui ont subi une RSOS immunochimique. Tous les patients éligibles étaient asymptomatiques et ont participé volontairement à ce

programme.

Les participants ont collecté eux-mêmes les échantillons de selles, en gardant l'échantillon sec pendant la collecte (sans toucher l'eau de la cuvette des toilettes). Les participants apportaient les tubes de prélèvement à l'hôpital et les échantillons de selles étaient acheminés au laboratoire dans les 24 heures et testés immédiatement. Nous avons utilisé le système automatisé Magstream 1000/Hem SP (Fujirebio) pour la RSOS immunochimique. Ce système a évolué à partir du test Immudia-Hem SP (Fujirebio), qui était la version originale de HemeSelect (Beckman Coulter, Palo Alto, CA). Les détails du système Magstream 1000/Hem SP ont été décrits dans une étude précédente de Wong et al. En bref, la technique d'hémagglutination utilisant des globules rouges de poulet dans le test Immudia-Hem SP a été remplacée par une agglutination induite magnétiquement, rendue possible par la fixation d'anticorps de lapin contre l'hémoglobine humaine à des particules de gélatine contenant de la ferrite et de la gomme arabique. Cette modification a conduit à une agglutination plus rapide et a produit un agglutinat plus stable, ce qui a permis une interprétation automatisée des résultats par l'instrument Magstream 1000. Le système Magstream avait une sensibilité de 20 mg d'hémoglobine/L ou de 0,1 à 0,2 mg d'hémoglobine par gramme de fèces.

VI. Résultats

I. Étude descriptive

A. Données épidémiologiques :

1. Prévalence :

Sur les 600 participants inscrits à cette étude, 272 Patients éligibles répondant aux critères d'inclusion ayant bénéficié d'un dépistage par le test immunologique durant une période de 2 mois (d'avril 2019 au mois juillet 2019).

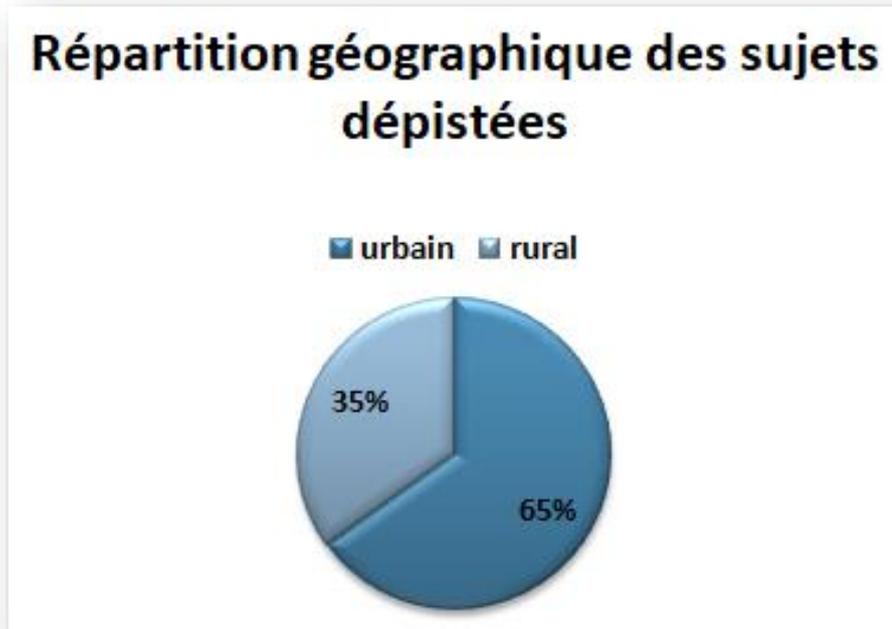
2. Répartition selon l'Âge et le sexe:

Nous avons analysé 272 sujets, dont 57 hommes et 215 femmes, avec un âge moyen de 62 ans avec des extrêmes allant de 50 ans à 91 ans [50 -91 ans]. Les tests immunologique était positive chez 20 sujets .Dont 14 de sexe féminin et 6 de sexe masculin avec un sex ratio(F/H) 2.77



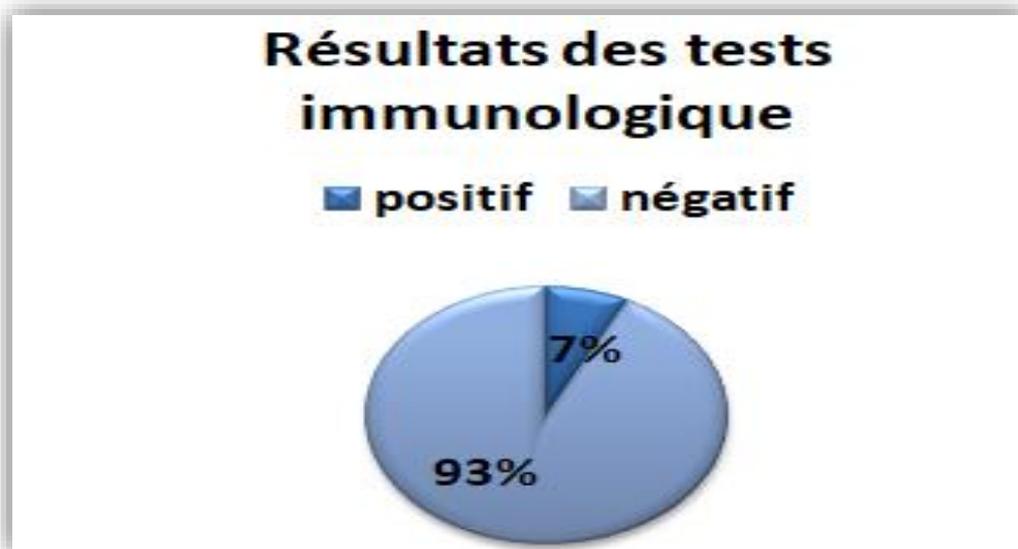
3. Répartition des sujets dépistés selon le milieu (rural/urbain)

Parmi les 272 sujets dépistés 177 provient d'un milieu urbain et 95 d'un milieu rural



4. Résultats des test immunologiques

Les tests immunologique était positive chez 20 patients (7.3 %) et négative chez 252 patients (92,64 %).



5. Procédure et Résultats de la Coloscopie

a. Procédures de la coloscopie

Les participants ayant un test FIT positive ont été programmé pour coloscopie la veille de la coloscopie les patients ont reçu 4 L d'une solution électrolytique à base de polyéthylène glycol pour la préparation colique. Une fois le lavage colique terminé, les patients ont subi une coloscopie.

Pendant la coloscopie, la localisation et la taille de toutes les lésions polyplœides ou autres ont été déterminées avant leur retrait du côlon et ont été enregistrées par les endoscopistes. Si un patient avait plus d'un polype, la lésion pathologique la plus avancée ou la plus grande lésion a été incluse dans l'analyse. En outre, nous avons considéré que les résultats pathologiques avaient la priorité sur la taille. Par exemple, si un patient avait à la fois un adénome de 10 mm ou plus et un adénome avec dysplasie de haut grade de 9 mm ou moins, le patient était considéré comme ayant un adénome avec dysplasie de haut grade.

Au cours du geste endoscopique on a utilisé des pinces à biopsie comme guide visuel pour estimer la taille des polypes. Les polypes mesurant 4 à 5 mm de diamètre ou plus ont été soumis à une polypectomie par anse diathermique après la fin de l'étude lors d'une coloscopie de contrôle, tandis que les échantillons de tissu des polypes plus petits ont été obtenus avec des pinces à biopsie à froid lors d'une coloscopie de dépistage réalisée au moment de cette étude.

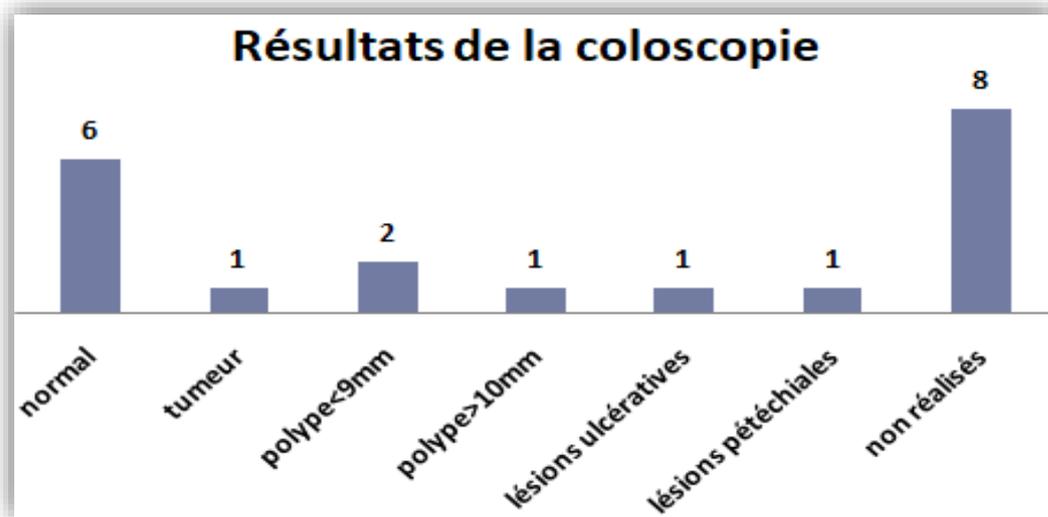
Les polypes retirés par la procédure de biopsie ou par polypectomie et les cancers invasifs qui ont été biopsies initialement puis traités chirurgicalement ont été fixés dans du formaldéhyde pour un examen histologique de routine. Toutes les lésions polyplœides prélevées ont été envoyées au laboratoire de pathologie pour une évaluation histologique et classées conformément à la classification de l'Organisation

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

mondiale de la santé. Les caractéristiques histologiques des polypes comprenaient la muqueuse normale, les polypes hyperplasiques et les adénomes (tubulaires, tubulovillulaires ou villositaires). Les polypes hyperplasiques n'étaient pas considérés comme des néoplasies.

Les néoplasies coliques avancés ont été définies comme des adénomes de 10 mm de diamètre ou plus, des adénomes avec dysplasie de haut grade ou un cancer invasif. Le carcinome intra muqueux et le carcinome in situ ont été classés comme adénomes avec dysplasie de haut grade.

b. Résultats de la coloscopie

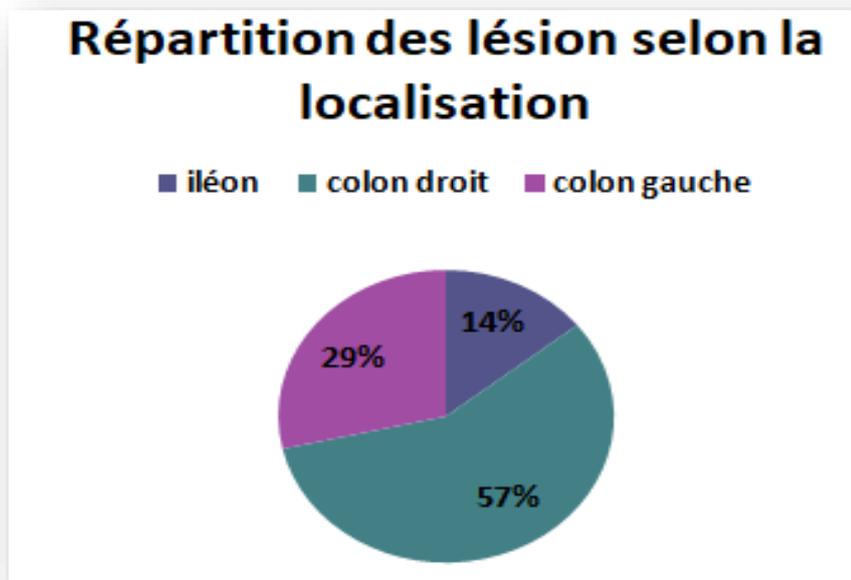


Parmi les 20 sujets ayant un test immunologique positif soit 7.3% on a pu réaliser 12 coloscopies dont les résultats réparties comme suit :

- Normal : 6
- Tumeur : 1 tumeur colique
- Polype : 3 polypes dont 2 polypes de taille moins de 9 mm et 1 polype mesure plus de 10 mm
- lésions ulcérate ; 1
- lésions pétéchiales : 1

b-1-Répartition des lésions selon la localisation

La tumeur colique était localisé au niveau de l'angle colique droit et pour les polypes 2 ont été retrouvé au niveau du colon gauche et 1 au niveau du colon droit, un sujet avait des lésions ulcérate au niveau iléal et ules lésions pétéchiales au niveau colique droite



b-2-Répartition des polypes selon la taille et classification de paris

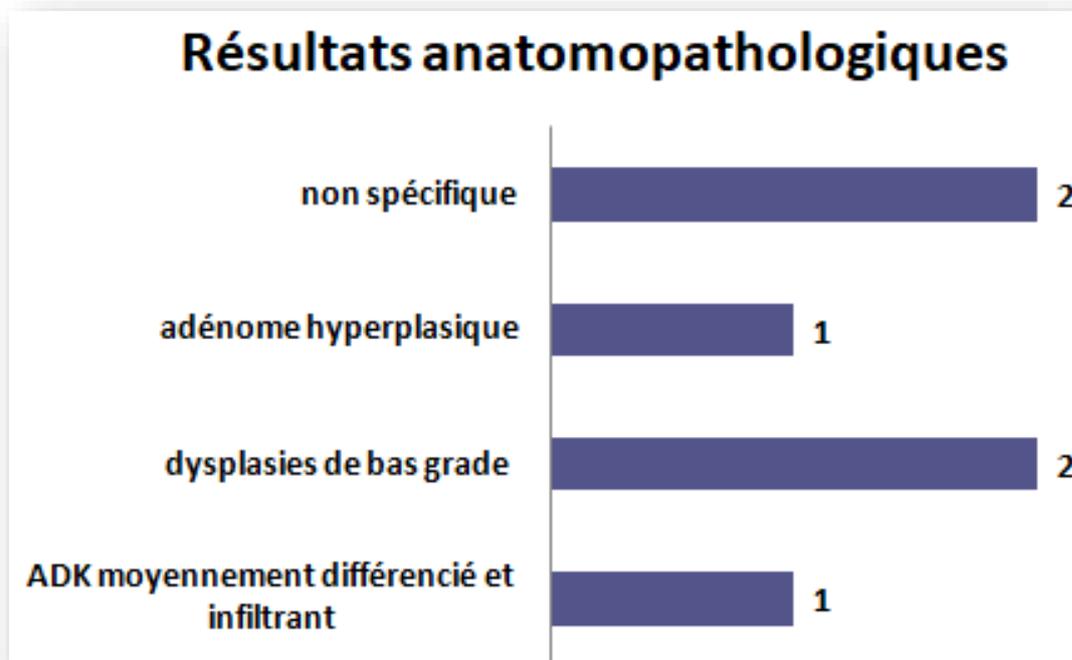
Pour les 3 polypes retrouvés 2 avaient une taille moins de 9 mm classé 0-1s selon la classification de paris et 1 avait une taille plus de 10 mm classé 0-1s selon la classification de paris

c. Résultats anatomo-pathologique

Toutes les lésions objectivés ont été acheminé au laboratoire pour résultat anatomopathologique, les résultats étaient comme suit

- 1 ADK moyennement différencié et infiltrant
- 2 dysplasies de bas grade
- 1 adénome hyperplasique

- 2 : non spécifique



La RSOS immunochimique et les résultats de la coloscopie

6. Le devenir des malades

Parmi tous les patients éligibles, un cancer invasif a été détecté chez 1 seul malade (.4%). chez qui la coloscopie a objectivé un processus ulcéro bourgeonnant au niveau du colon droit hémi circonférentielle non sténosant et à l'étude anatomopathologique c'était un Adénocarcinome bien différencié et infiltrant , dans le cadre de bilan d'extension un scanner thoraco abdomino-pelvien a été réalisé qui n'avait pas objectivé de localisations secondaires, le dossier a été staffé en réunion de concertation pluridisciplinaire la décision était la chirurgie ,la patiente par la suite a été opérée ayant bénéficié d'une hémicolectomie droite avec anastomose iléo colique , puis la patiente est décédée après 6 mois de chirurgie.

Pour les sujets qui avaient les lésions pathologique (polypes ou autres lésions) ils étaient pris en charge dans notre consultation spécialisé, alors pour les 8 sujets qui

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

avaient le FIT positif mais n'avaient pas bénéficié de coloscopie (6 ne sont pas joignables et vivaient dans un milieu rural alors que les 2 autres ont refusé la coloscopie et provient du milieu urbain)

Tableau 3 : Résultats de test immunologique et coloscopie

Variables	Nombre
Sexe	
Homme	57
Femme	215
Age	
50-60 ans	185
>60 ans	87
FIT	
Négatif	252
Positif	20
Coloscopie	
Normal	6
Néoplasie	1
Adénome < 9 mm	2
Adénome > 10mm	1
Lésions ulcératives	1
Lésions pétéchiales	1
Non réalisés	8
Anapath	
Adk bien différencié	1
Dysplasie de bas grade	2
Adénome hyperplasique	1
Non spécifique	2

DISCUSSION

Le programme français de dépistage organisé (DO) du cancer colorectal (CCR) en 2008 concerne les hommes et les femmes de 50 à 74 ans à risque moyen de CCR. Il repose sur la réalisation tous les 2 ans d'un test au gaïac de recherche de sang occulte dans les selles suivie d'une coloscopie en cas de test positif.

Plusieurs essais randomisés ont démontré que cette stratégie basée sur le test au gaïac a une efficacité modeste : elle réduit de 15 % le risque de décéder d'un CCR (25 % chez ceux qui ont participé au moins une fois) à condition d'une participation de la population d'au moins 50 % [31].

Depuis plusieurs années, l'Académie de Médecine, la Haute Autorité de Santé puis l'Institut National du Cancer plaident pour remplacer le test au gaïac par un test immunologique quantitatif. Ce remplacement est devenu effectif en 2015.

I. Tests de recherche de sang occulte dans les selles (tableau 3)

1. Tests au gaïac

Plusieurs tests au gaïac sont commercialisés, le test Hemoccult étant le plus utilisé et le mieux évalué. Ces tests reposent sur une réaction chimique qui détecte l'activité pseudo peroxydase de l'hème, composant identique de l'hémoglobine humaine et animale. L'hème est relativement robuste et n'est que partiellement dégradé dans le tractus digestif de sorte que le test ne permet pas de distinguer un saignement colorectal d'un saignement digestif haut ou de sang d'origine alimentaire. C'est un test qualitatif dont la lecture est subjective, non automatisable, et qui donne un résultat binaire, positif ou négatif.

2. Tests immunologiques

Les tests immunologiques reposent sur une réaction immunochimique qui détecte la globine, composant protéique de l'hémoglobine qui varie selon les espèces.

Les anticorps utilisés, mono- ou poly clonaux, étant spécifiques de la globine humaine, ils ne subissent pas d'interférence avec le sang animal d'origine alimentaire. Les tests immunologiques sont assez spécifiques des saignements colorectaux car la globine d'origine plus proximale est dégradée dans le tractus digestif [34]. Il en existe deux catégories : les tests qualitatifs, actuellement utilisés par les laboratoires d'analyses biomédicales, et les tests quantitatifs, destinés à remplacer le test Hemocult1 dans le programme national de DO du CCR.

Il en existe deux catégories : les tests qualitatifs, actuellement utilisés par les laboratoires d'analyses biomédicales, et **les tests quantitatifs**, destinés à remplacer le test Hemocult1 dans le programme national de DO du CCR.

2.1. Tests qualitatifs

De nombreux tests qualitatifs sont commercialisés. Leur lecture n'est pas automatisée. Ils donnent eux aussi un résultat binaire et le seuil de positivité est fixé par le fabricant.

Leurs performances sont très hétérogènes, souvent ignorées des utilisateurs, ce qui limite considérablement leur intérêt.

Leur taux de positivité varie de 4,5 à 46,4 %, leur sensibilité pour les adénomes avancés de 25,4 à 71,5 %, et leur spécificité de 58,8 à 96,7 % [34].

2.2. Tests quantitatifs

Les tests quantitatifs permettent de quantifier la dose d'hémoglobine par gramme de selles (mg/g) ou par millilitre de tampon (ng/mL). En fait, ces tests sont semi-quantitatifs car une vraie quantification est impossible : la distribution du sang est hétérogène dans la selle et il est techniquement impossible de prélever des volumes reproductibles d'échantillons de selles. Quatre tests sont actuellement commercialisés en Europe [35]. Seuls deux ont été évalués par comparaison avec les tests au gaïac :

OC-Sensor1 (Eiken) (figure 1) et FOB Gold1 (Beckman Coulter).

Ils offrent un certain nombre d'avantages. En particulier, leur lecture est automatisée et ils permettent de choisir le seuil de positivité, et donc les sensibilités et spécificité du test, en fonction du contexte dans lequel il va être utilisé (prévalence des lésions néoplasiques, capacité de satisfaire la demande en coloscopies, budget disponible).

3. En pratique

En théorie, certains aliments (fruits et légumes riches en peroxydase, sang animal) peuvent être sources de faux positifs avec les tests au gaïac. En fait, un régime alimentaire restrictif n'a jamais amélioré significativement leur spécificité, mais risque d'entraîner une baisse de participation [35]. Il n'est donc pas recommandé de régime alimentaire restrictif dans le cadre d'un DO du CCR. Il n'y a pas non plus d'interférence médicamenteuse significative. De même pour les tests immunologiques, aucune restriction alimentaire ou médicamenteuse n'est nécessaire [35].

Deux études suggèrent que la prise d'aspirine augmente la sensibilité des tests immunologiques pour la détection des néoplasies avancées. Cette pratique n'est cependant pas recommandée à ce jour en raison des effets indésirables potentiels.

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

Tableau 4 : Principales caractéristiques de recherche de sang occulte dans les selles

	Gaïac	Immunologique qualitatif	Immunologique quantitatif
Détection	Hème	Globine	Globine
Mécanisme	Chimique	Immunochimique	Immunochimique
Réaction	Pseudo peroxydase	Ac spécifique	Ac spécifique
Interférence alimentaire	+	-	-
Spécificité du sang colo rectal	-	+	+
Automatisation	-	-	+
Résultat	+/-	+/-	Taux d'Hb
Seuil de positivité	Fixé	Fixé	Modulable
Seuil de détection(Ug Hb/g)	300-1000	<200	<200

Pour les tests immunologiques, aucune restriction alimentaire ou médicamenteuse n'est nécessaire

Les tests immunologiques quantitatifs se présentent sous la forme d'un tube en plastique contenant un liquide tampon ferme par un bouchon sur lequel est fixe un bâtonnet dont l'extrémité sert à collecter un échantillon de selles de quelques milligrammes (2 à 10 mg), soit en piquant, soit en grattant la surface (figure 2).

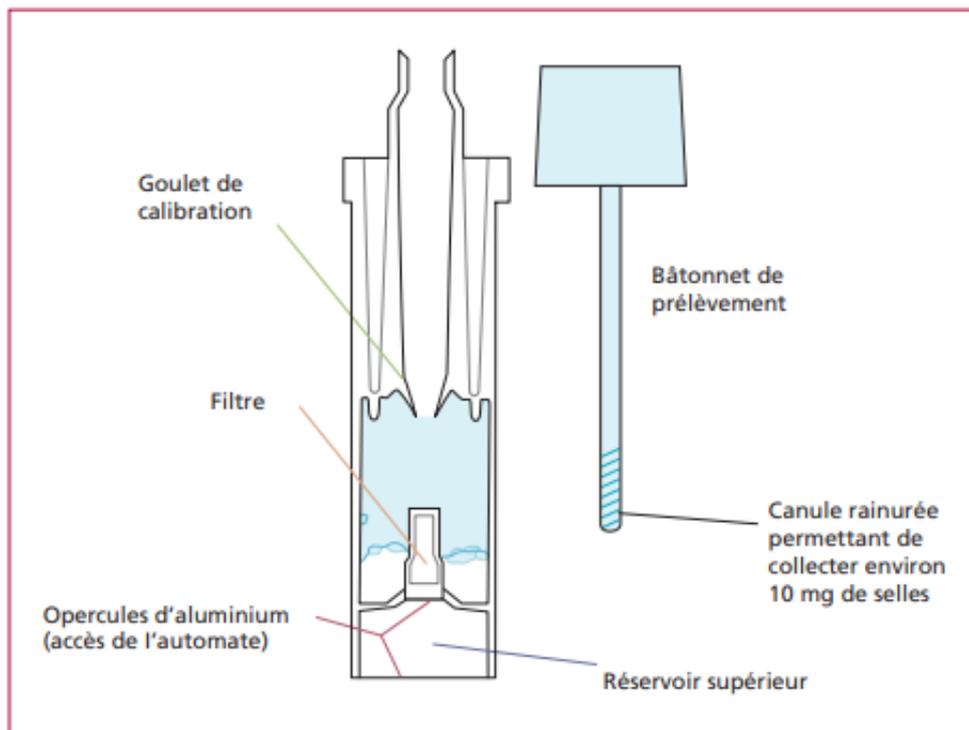


Figure 7 : Schéma du test OC-Sensor1 (Eiken).

Les mêmes contraintes s'imposent aux tests immunologiques et aux tests au gaïac pour le prélèvement : la selle doit être séparée des urines et de l'eau de la cuvette. Un des atouts des tests au gaïac est leur stabilité qui autorise une durée de péremption de 36 mois et un délai de 14 jours entre prélèvement et lecture.

La durée de péremption des tests immunologiques quantitatifs est moitié moindre, 18 mois. Leur stabilité est inférieure parce que la globine est une protéine plus fragile que l'hème, susceptible d'être dégradée par les protéases de la lumière digestive [34]. Le liquide tampon contenu dans le tube est destiné à minimiser la protéolyse de la globine entre prélèvement et lecture. Malgré cela, le taux d'hémoglobine fécal diminue à mesure que le délai de lecture augmente, ce d'autant que la température est élevée [34].

Avec les premiers tampons, la stabilité des tests immunologiques était relativement bonne à 4 °C (réfrigérateur) mais pouvait poser problème en cas de forte

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

chaleur (au-delà de 25 à 30 °C). C'est pourquoi il était recommandé de réduire le délai entre prélèvement et lecture à moins de 7 jours (vs. 14 jours pour les tests au gaïac). Des variations saisonnières ont été observées avec les premiers tests immunologiques, avec baisse de sensibilité du test lorsque la température estivale était élevée. Leur sensibilité, même réduite, resterait cependant supérieure à celle du test au gaïac.

Depuis ces études, les tampons des tests immunologiques, notamment OC-Sensor1 et FOB Gold1, ont été améliorés conduisant à une meilleure stabilité. [35]. Il n'existe pas de données sur les variations saisonnières résiduelles avec ces nouveaux tampons. En pratique, il est donc essentiel que la date de prélèvement soit colligée et prise en compte dans le programme assurance-qualité d'un DO du CCR utilisant des tests immunologiques quantitatifs, et que le délai entre prélèvement et lecture soit le plus court possible (moins de 7 jours, voire idéalement moins de 3 jours)

Tableau 5 : Caractéristiques comparées des tests Hemocult et FOB-GOLD

	Hemocult	FOB-GOLD
Régime alimentaire	non	Non
Interférence médicamenteuse	non	Non
Nombre de prélèvements	6	1
Durée de péremption (mois)	36	18
Délai de lecture (jours)	<14	<7
Seuil de détection (Ug Hb/g)	300	<10

L'utilisation d'automates permet d'accélérer significativement la cadence de lecture des tests immunologiques quantitatifs. Par exemple, l'automate OC-Sensor Diana1 autorise un débit de 280 tests analyses par heure. Seuls deux laboratoires vont

effectuer l'analyse des tests pour le programme français (au lieu de plusieurs dizaines avec le test au gaïac) afin d'assurer l'homogénéité et la reproductibilité de la lecture sur l'ensemble du territoire national. Le dépistage par test immunologique quantitatif coute plus cher que celui par test au gaïac en raison du cout du test lui-même, des frais postaux plus élevés et des coloscopies en nombre supérieur

4. Performances analytiques

Le gaïac ou g-FOBT(Hemoccult II) est toujours extrait de la résine de l'arbre *Guaiacum officinale*. Plusieurs tests au gaïac sont commercialisées, dont les performances sont très variables. Leur seuil de détection est néanmoins toujours relativement élevé, situe entre 300 et 1 000 mg Hb/g de selles (tableau 1) [36]. Il peut être abaissé en réhydratant l'échantillon de selles avant lecture, ce qui augmente la sensibilité au détriment de la spécificité avec augmentation du taux de faux positifs. La sensibilité des tests immunologiques est supérieure à celle des tests au gaïac. Leur seuil de détection est inférieur à 200 mg Hb/g de selles [36]. Les performances (seuil de détection, linéarité, reproductibilité, stabilité, etc.) varient selon les tests.

i-FOBT(FOB GOLD, OC Sensor, Magstream) est le mieux évalué et ses performances sont supérieures a celles des autres tests [34, 37]. Son seuil de détection est inférieur à 10 mg Hb/g des selles et sa plage de linéarité s'étend de 10 a 200 mg Hb/g de selles . A ce jour, la comparaison directe des résultats des différents tests commercialises est difficile. En effet, le poids de l'échantillon de selles prélevé et le volume de tampon dans lequel il est conserve varient selon les fabricants de sorte que les résultats exprimés en taux d'hémoglobine par millilitre de tampon sont difficilement comparables. Des tables de correspondance ont été établies pour faciliter les comparaisons.

Des recommandations ont été publiées pour standardiser les systèmes de

prélèvement et la façon de rapporter les études utilisant ces tests [38]. En particulier, il est recommandé d'exprimer les résultats en microgrammes d'hémoglobine par gramme de selles plutôt qu'en nano grammes par millilitre de tampon. Pour le test OC-Sensor1, le facteur de conversion est de 0,2 : $10 \text{ ng Hb/mL} = 2 \text{ mg Hb/g}$.

5. Performances cliniques

Il faut distinguer la sensibilité du test lui-même, telle que mesurée lors de la réalisation d'un seul test, de la sensibilité d'un programme de dépistage reposant sur la répétition, habituellement biennale, du test.

En termes de santé publique, c'est la sensibilité du programme qui importe plus que celle du test. La sensibilité médiocre du test Hemoccult1 est l'argument mis habituellement en avant par les promoteurs des tests immunologiques car ces derniers offrent une sensibilité accrue de détection des cancers et surtout des adénomes avancés. La sensibilité du test Hemoccult1 pour le diagnostic de cancer est diversement appréciée, des taux de 13 à 50 % ayant été rapportés. Une méta-analyse évaluée cette sensibilité à 35 % [39].

La sensibilité des programmes de dépistage biennal est évaluée entre 43 et 59%, meilleure chez l'homme que chez la femme, et pour les cancers du colon distal que pour ceux du colon proximal.

Les performances des tests immunologiques varient selon le test, le nombre de prélèvements et le seuil de positivité choisi, mais leur sensibilité est toujours supérieure à celle des tests au gâiac, et, dans les conditions habituelles d'utilisation, leur spécificité toujours inférieure.

Dans le cadre d'un programme de DO du CCR, ce sont les spécificité et valeur prédictive positive qu'il faut privilégier pour ne pas imposer les risques et contraintes d'une coloscopie inutile à des personnes asymptomatiques indemnes de toute lésion

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

néoplasique. Tout l'enjeu est de choisir le seuil de positivité offrant le meilleur compromis. Plus ce seuil est bas, plus la sensibilité du test augmente, au prix d'une augmentation du taux de positivité (plus de coloscopies) et d'une baisse de spécificité (plus de coloscopies normales).

Pour une sensibilité de 66 à 75 % pour le CCR, le taux de positivité est de 5 à 6%, soit le double de celui du test Hemoccult1, et la spécificité de 95 à 96 %, inférieure à celle de Hemoccult1 (98 à 99 %) (tableau 3) [40].

**Tableau 6 : Performances cliniques comparées pour le diagnostic de cancer colo
rectal**

Test	Gaïac (Hemoccult)	Immunologique (OC-Sensor)	Immunologique (OC-Sensor)	Immunologique (OC-Sensor)
Taux+(%)	2.5	3.5	5à6	10à14
Seuil (Ug Hb/g)	300	40	20	10
Sensibilité	35	56	66-75	88-96
Spécificité	96-99	97	95-96	87-91

A taux de positivité identique, la valeur prédictive d'un test immunologique quantitatif positif (un seul échantillon) est similaire à celle du test Hemoccult1 pour le cancer et supérieure ou égale [41] pour les adénomes avancés. La sensibilité du test immunologique pour le diagnostic de néoplasie avancée est, comme celle du test au gaïac, significativement inférieure chez la femme que chez l'homme [38].

Elle semble supérieure pour les lésions distales que pour les proximales, mais cette différence n'est pas observée par tous. Choix du nombre d'échantillons et du seuil de positivité. Le saignement des lésions néoplasiques est intermittent et/ ou d'intensité variable et l'analyse porte sur un échantillon minime de selle au sein de laquelle le sang est reparti de façon hétérogène. Multiplier les prélèvements permet d'augmenter les chances de détecter un saignement pathologique. Pour un même seuil de positivité, la sensibilité est toujours plus élevée lorsque l'analyse porte sur un plus grand nombre d'échantillons [36].

Le dépistage par test au gaïac a donc toujours repose sur l'analyse de 6 échantillons prélevés sur 3 selles successives, ce qui permettait d'améliorer sa faible sensibilité. La meilleure sensibilité des tests immunologiques permet de réduire à un ou deux le nombre d'échantillons analyses.

Les tests immunologiques quantitatifs permettent de choisir le seuil de positivité pour offrir le meilleur compromis sensibilité, spécificité, taux de positivité, adapte aux conditions d'utilisation. L'adoption d'un seuil de positivité plus élevé diminue le taux de positivité et la sensibilité et augmente la spécificité et la valeur prédictive positive pour la détection d'un CCR. De nombreuses études ont tente de déterminer les nombre d'échantillons et seuil de positivité offrant le meilleur compromis cout/efficacité. En fait, il s'agit d'un choix politique plus que d'un choix technique.

II. Résultats analytiques des tests immunologique :exemple de quelques séries

Dans l'étude de Tanya et AL ,La RSOS immunochimique a été évalué chez des patients asymptomatiques. Les participants à l'étude ont subi un examen complet du colon. De nombreuses études ont fourni des informations sur la sensibilité et la spécificité de la RSOS immunochimique pour la détection du CCR, dans lesquelles la sensibilité variait de 47,1 % à 100 %, et la spécificité de 88,2 % à 97,1 %. [42-43]

Dans ces études, la coloscopie n'a été réalisée que dans les cas où la RSOS était positive, ces études ont été menées à petite échelle. [44-45] La méthode la plus souhaitable pour évaluer la capacité diagnostique d'un test de dépistage peut comprendre à la fois un test de dépistage et un examen de suivi étroit de tous les patients asymptomatiques dans une communauté donnée. Comme il existe peu d'études fiables répondant à ces critères, Ils ont examiné une large population asymptomatique en effectuant à la fois une RSOS immunochimique et une coloscopie afin de déterminer la prévalence plausible des néoplasies colorectales et d'évaluer précisément la RSOS immunochimique.

Dans l'étude de Tamaya et AL, la sensibilité de la RSOS immunochimique était de 27,1 % pour les néoplasies avancées et de 65,8 % pour le cancer. Il est intéressant de noter que le taux de 65,8 % pour la détection du cancer, déterminé à partir de plus de 20 000 coloscopies, était **conforme à l'étude d'Allison et al5** (69 %) dans laquelle les patients ayant obtenu des résultats positifs à la RSOS ont subi des coloscopies et les patients ayant obtenu des résultats négatifs ont été suivis pendant 2 ans. Lorsque ils avaient examiné le stade du cancer, la RSOS immunochimique était moins sensible pour détecter un cancer localisé qu'un cancer avancé (52,8 % contre 75,8 %, P = 0,047). La

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

sensibilité plus faible pour le cancer localisé n'était pas si défavorable car même les patients atteints du cancer avancé avaient un bon pronostic (taux de survie à 5 ans de 94,3 % pour le cancer localisé et de 84,4 % pour le cancer avancé), l'évolution clinique s'est améliorée grâce aux progrès récents de la chimiothérapie. Une méthode de dépistage plus sensible pour les cancers avancées doit être développée à l'avenir.[46]

Tableau 7 : Résultats de la RSOS immunochimique et des résultats de la coloscopie(Etude de Tamaya et Al)

	Pas de néoplasie	Néoplasie	Néoplasie avancée	Adénome <10mm	Dysplasie de haut grade	Cancer invasif
Test négatif% n(=20574)	16698(81.2%)	3876(18.8%)	530(2.6%)	423(2.1%)	80(0.4%)	27(0.1%)
Test positif% (n=1231)	782(63.5)	449(36.5)	197(17)	106(8.6)	39(3.2)	52(4.2)
Sensibilité %		10.4	27.1	20	32.7	65.8
Spécificité %		95.9	95.1			94.6

Les néoplasies avancées, à l'exception du cancer invasif, sont constituées de des lésions allant des grands adénomes tubulaires aux adénocarcinomes précoces qui varient considérablement en termes de risque d'évolution vers un cancer mortel. **Clark et al [47]** ont rapporté que seulement 2,5/1000 polypes par an évoluent vers le cancer, **et Ransohoff [48]** a déclaré que les grands adénomes évoluent vers le stade cancéreux à un taux d'environ 1% par an. Par conséquent, bien que la sensibilité de la RSOS immunochimique ait été relativement faible dans cette étude, des tests programmés et répétés peuvent dépister efficacement la néoplasie. Sur le site Dans les trois essais

randomisés qui ont donné des résultats de réduction de la mortalité liée au CCR, la RSOS a été effectuée annuellement ou tous les deux ans.

En outre, le dépistage périodique pourrait également réduire l'incidence du CCR grâce à l'identification et à l'ablation de gros polypes adénomateux. 30 En ce qui concerne l'exactitude prédictive dans l'échantillon, il a été constaté que 16 % des patients dont la RSOS était positive et 2,6 % des patients dont la RSOS était négative présentaient une néoplasie avancée. Ceux dont le test était positif étaient plus susceptibles d'avoir un cancer invasif que ceux dont le test était négatif (4,2 % contre 0,1 % ; risque relatif, 32,2). Parallèlement, l'étude de Tamaya et Al a montré que la probabilité de détecter une néoplasie avancée et un cancer invasif chez tous les patients ayant subi une coloscopie était de 3,3 % et de 0,4 %, respectivement. Sur la base de ces données, la RSOS immunochimique semble être un moyen utile pour identifier les patients à risque à haut risque de néoplasie colo rectale et peut également réduire la nécessité d'un examen supplémentaire par coloscopie. et également ils ont constaté que la RSOS immunochimique était moins sensible pour détecter les néoplasies avancées situées dans le côlon proximal que dans le côlon distal. Plusieurs autres études ont également examiné les différences de sensibilité d'HemeSelect en fonction de la localisation de la néoplasie colorectale.

Greenberg et al ont déterminé la sensibilité pour le cancer ou les adénomes de 1 cm ou plus et ont trouvé que les lésions distales étaient significativement plus susceptibles d'être détectées que les lésions proximales. En ce qui concerne la sensibilité au cancer, trois rapports n'indiquent aucune différence de sensibilité entre les néoplasies proximales et distales. [49] l'étude de Tamaya et Al à grande échelle a révélé que la différence de sensibilité entre le côlon proximal et le côlon distal se produisait principalement dans les cas d'adénomes de 10 mm ou plus et de cancers

avancées. La faible sensibilité pour les adénomes de 10 mm ou plus dans le côlon proximal (11,2 %) suggère en particulier la nécessité d'une coloscopie pour détecter les grands adénomes dans le côlon proximal. Comme il s'agissait d'une étude rétrospective, le biais de sélection a été un inconvénient. Premièrement, il y avait environ 2,5 fois plus de participants masculins que de participants féminins. Lorsque les résultats de la RSOS et les résultats de la coloscopie ont été stratifiés en fonction du sexe, le risque relatif de néoplasie, de néoplasie avancée et de cancer invasif était similaire pour chaque sexe (données non présentées). Par conséquent, l'utilité de la RSOS immunochimique pour identifier les patients à haut risque de néoplasie était similaire entre les hommes et les femmes.

Cependant, les données sur la prévalence de la néoplasie chez les patients positifs à la RSOS et la valeur prédictive positive de la néoplasie étaient similaires à celles d'études antérieures, et les patients recrutés dans cette étude semblaient être pour la plupart à risque moyen. pour les néoplasies colorectales. Deux études dans lesquelles des coloscopies en tandem ont été réalisées ont calculé le taux d'échec de la coloscopie. 35,36 Ces études ont montré que les taux d'échec entre la première et la deuxième coloscopie variaient de 12 à 13 % pour les polypes adénomateux de 6 à 9 mm et de 0 à 6 % pour ceux de 1 cm ou plus. Il est important de noter que ces valeurs sont probablement sous-estimées car elles ont été calculées à partir des résultats de la deuxième coloscopie.

Rex et al ont comparé les résultats de la coloscopie avec ceux du lavement baryté et ont rapporté un taux d'échec de la coloscopie de 5% pour le CCR. D'autres études utilisant la coloscopie virtuelle ont rapporté des taux d'échec de 12 % à 12,5 % pour les adénomes de 1 cm ou plus. 38,39 Compte tenu de ces résultats, nous avons peut-être sous-estimé la performance de la RSOS immunochimique. Une autre limite de cette

étude est que nous avons dû **d'adopter** une méthode d'un jour pour effectuer une RSOS immunochimique, principalement en raison de son coût, que les participants devaient eux-mêmes supporter en totalité. Des chercheurs précédents ont effectué une RSOS immunochimique selon une méthode de 3 jours ou de 2 jours. [50]

Nakama et al ont rapporté que la sensibilité et la spécificité de la RSOS immunochimique pour la détection des néoplasies colorectales étaient respectivement de 56 % et 97 % avec la méthode d'un jour, de 83 % et 96 % avec la méthode de deux jours, et de 89 % et 94 % avec la méthode de trois jours. Sur la base de ces pourcentages, notre méthode d'un jour peut sous-estimer la sensibilité de la RSOS immunochimique. En même temps, cependant, la méthode d'un jour peut améliorer l'acceptabilité du dépistage parce qu'elle réduit la fréquence de la collecte d'échantillons fécaux. Enfin, bien qu'une étude précédente ait rapporté que des complications graves liées à la coloscopie étaient survenues chez 1 patient sur 30040, aucune complication grave (c'est-à-dire une perforation) n'est survenue au cours de cette étude. Nous n'avons pas rencontré de complications sérieuses parce que les endoscopistes avaient permis plus de 3000 procédures de coloscopie avant la période d'étude, et parce que les procédures thérapeutiques (c'est-à-dire la polypectomie) n'ont pas été effectuées pendant la période d'étude.

En conclusion, bien que le dépistage des patients asymptomatiques à l'aide d'une RSOS immunochimique permette d'identifier dans une certaine mesure les patients atteints de néoplasie colorectale, la sensibilité d'une RSOS immunochimique unique est relativement faible pour détecter les néoplasies avancées, y compris le CCR, et la sensibilité varie selon la localisation de la tumeur. Par conséquent, des analyses de selles multiples ou répétées peuvent être nécessaires pour augmenter la sensibilité des programmes pour la détection du CCR.[51]

III. Impact sur la participation

Le principal avantage des tests immunologiques est leur simplicité d'emploi : un seul prélèvement suffit au lieu des six nécessaires avec le test Hemoccult1. Cette simplicité entraîne une augmentation constante de participation évaluée entre 5 et 13% selon les études [51]. L'étude écossaise réalisée en population au sein d'un programme national a observé une augmentation de 5 %, principalement chez les personnes pour lesquelles le bénéfice attendu était le plus important : les hommes, les plus jeunes et les plus défavorisés [52]. Il est difficile de prédire l'impact du passage au test immunologique quantitatif en France car dans le même temps l'envoi du test à domicile est abandonné, qui représente selon les départements de 10 à 20% de la participation. “ La simplicité d'emploi entraîne une augmentation constante de participation de 5 à 13 %”

IV. Impact sur la mortalité et l'incidence du cancer colorectal

La démonstration de l'efficacité du dépistage par Hemoccult1 sur la mortalité par CCR repose sur le meilleur niveau de preuve possible avec 4 essais contrôlés randomisés. Le dépistage biennal par Hemoccult1 réduit de 15 % le risque de décéder d'un CCR (25 % chez ceux qui ont participé au moins une fois) à condition d'une participation de la population d'au moins 50 %, sans différence entre hommes et femmes ni entre colons distal et proximal dans l'essai anglais (dans l'essai américain, la réduction de mortalité était significativement supérieure chez l'homme que chez la femme, et aucune réduction de mortalité n'était observée chez les femmes de 50 à 60 ans). Ces résultats n'ont à ce jour jamais été reproduits dans la vraie vie. Seuls les programmes écossais et anglais ont reproduit dans la durée les résultats à court terme des essais (participation, rendement). Cependant, le programme pilote écossais n'a

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

obtenu qu'une réduction de 10 % de mortalité par CCR malgré une bonne participation dépassant 60 % [53]. Ce dépistage n'a pas d'effet sur la mortalité globale, toutes causes confondues, car le CCR ne représente qu'une faible proportion des causes de décès, de l'ordre de 4 % en France.

Aucun des essais n'a montré de réduction d'incidence du CCR à l'exception de l'essai américain qui se distinguait par un taux très élevé de coloscopies (respectivement 38 % et 28 % dans les groupes dépistage annuel et biennal par Hemocult1 réhydrate, vs 2,6 % à 6,4 % dans les essais européens). La réduction de mortalité par CCR obtenue par le dépistage par test immunologique est moins bien évaluée. Il n'est plus possible éthiquement de comparer l'efficacité du dépistage par test immunologique à l'absence de dépistage.

Compte tenu de la meilleure sensibilité des tests immunologiques, la réduction de mortalité devrait être supérieure à celle obtenue par les tests au gâïac. De plus, le gain en sensibilité pour la détection des adénomes avancés pourrait permettre de réduire l'incidence du CCR, ce qui n'est pas le cas des tests au gâïac. Seule une étude de cohorte, 2 études cas témoins et 2 études écologiques permettent d'évaluer l'impact du dépistage par tests immunologiques.

Des réductions de mortalité de 13 à 52 % ont été rapportées. L'étude de cohorte italienne a rapporté une réduction de mortalité par CCR de 41 % (et une réduction d'incidence du CCR de 22 %) dans le groupe dépiste par test immunologique (1 seul prélèvement biennal avec un taux de participation d'environ 40 % et un taux de positivité de 5,4 % au 1^{er} test et 3,5 % aux tests suivants) [54].

V. Perspectives

Les tests immunologiques quantitatifs peuvent révolutionner nos pratiques à la fois en matière de dépistage du CCR et de conduites diagnostiques. Ils sont actuellement sous-employés, utilisés sur un mode binaire positif/négatif avec un seuil de positivité préétabli, le même pour tous. Les variations physiologiques du taux d'hémoglobine fécale ne sont pas prises en compte dans les programmes de DO du CCR et pourraient demain autoriser un dépistage personnalisé, avec un seuil de positivité adapté à chacun selon son sexe et son âge [54].

En particulier, le seuil de positivité et/ou la tranche d'âge relevant du DO pourraient être différents entre hommes et femmes. Alors que le risque cumulé de néoplasie avancée colorectale sur toute la vie est le même pour les 2 sexes, l'âge de survenue est plus tardif chez la femme, décalé d'une dizaine d'années par rapport à l'homme. Le taux d'hémoglobine fécale pourra aider à moduler le délai optimal entre 2 tests successifs, un taux légèrement en dessous du seuil de positivité conduisant à réduire le délai, un taux très bas ou indétectable permettant au contraire de l'allonger.

Un taux légèrement en dessous du seuil pourra être communiqué à la personne pour la sensibiliser à la nécessité de renouveler le test dans un délai rapproché. De même, les fluctuations temporelles du taux pourront être suivies, à l'instar du taux de PSA pour le cancer de la prostate, une augmentation continue alertant sur la nécessité de raccourcir le délai entre 2 tests ou de faire une coloscopie lorsque le taux approche du seuil de positivité [55].

Les recommandations de dépistage actuelles reposent sur une classification schématique de la population en 3 groupes de risque de CCR, moyen, élevé et très élevé (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse familiale). Le groupe à risque

moyen relève d'un dépistage par recherche de sang occulte dans les selles et les groupes à risque élevé et très élevé d'un dépistage par coloscopie. Cette classification et les recommandations de dépistage associées doivent être révisées pour les groupes à risque moyen et élevé. A partir de quel niveau de risque considère-t-on qu'un dépistage par recherche de sang occulte dans les selles est insuffisant ? Pourquoi prendre en compte les antécédents personnels et familiaux de néoplasie colorectale pour définir un risque élevé sans tenir compte d'autres facteurs établis tels qu'âge, sexe, obésité ou tabagisme ? Plusieurs études récentes proposent d'affiner l'évaluation du risque individuel par le calcul de scores de risque de néoplasie colorectale incluant âge, sexe, antécédents familiaux, tabagisme, index de masse corporelle, etc. Le taux d'hémoglobine fécale pourra être inclus dans le calcul de ces scores [56].

D'autres études sont nécessaires pour élaborer de tels scores en France et évaluer leurs performances. Les recommandations actuelles d'explorer par coloscopie les personnes ayant des antécédents néoplasiques personnels ou familiaux sont empiriques et reposent sur un faible niveau de preuve. Les tests immunologiques quantitatifs pourront être utilisés dans ces situations à risque élevé. Intercaler un test immunologique quantitatif permettra de rapprocher la coloscopie de surveillance chez une personne à haut risque pour détecter plus précocement des lésions manquées ou rapidement évolutives ou de différer la coloscopie de surveillance chez une personne à faible risque. Le rendement du dépistage par coloscopie n'est pas très élevé en cas d'antécédent familial de CCR, tout au plus double de celui observé chez les personnes à risque moyen. Un essai control randomise espagnol vient de montrer qu'un dépistage par test immunologique quantitatif (1 test annuel pendant 3 ans au seuil de 10 mg Hb/g) offrait un rendement équivalent au dépistage par coloscopie en cas d'antécédent familial de CCR au premier degré [57].

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Plusieurs études ont montré que le nombre de coloscopies nécessaires pour détecter une néoplasie avancée était 4 fois moindre avec la stratégie de dépistage par test immunologique. Par ailleurs, bon nombre d'antécédents néoplasiques familiaux ne confèrent qu'un léger sur-risque : CCR chez un apparente au 1^{er} degré après 65 ans, CCR chez un apparente au 2^e degré, adénome chez un apparente au 1^{er} degré. Ces situations pourront bénéficier d'un tri préalable par test immunologique quantitatif. " Intercaler un test immunologique quantitatif permettra de rapprocher la coloscopie de surveillance chez une personne à haut risque pour détecter plus précocement des lésions manquées ou rapidement évolutives ou de différer la coloscopie de surveillance chez une personne à faible risque" Les tests immunologiques quantitatifs offrent une capacité de détection de quantités si faibles d'hémoglobine et une précision telles qu'elles autorisent leur utilisation comme tests diagnostiques, alors que ce n'était absolument pas le cas pour les tests au gaiac et les tests immunologiques qualitatifs. Ils pourront être utilisés pour aider à la décision de réaliser ou non une coloscopie pour explorer certains symptômes digestifs d'allure fonctionnelle (troubles du transit, douleurs abdominales). Aujourd'hui, une coloscopie est indiquée si les symptômes apparaissent après 50 ans ou en l'absence de réponse à un traitement symptomatique avant 50 ans (recommandations HAS 2004).

Demain, l'indication de coloscopie pourra être guidée par le résultat d'un test immunologique quantitatif. Un test négatif au seuil de 10 mg/g avait une valeur prédictive négative de 100 % pour un CCR et de 94 % pour un adénome à haut risque dans l'étude de McDonald et al. portant sur 280 patients symptomatiques. Cette stratégie permettait de faire le diagnostic de pratiquement tous les néoplasies avancés en ne réalisant une coloscopie que chez 28,2 % des patients. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et déterminer le seuil optimal d'hémoglobine

fécale qui imposera une exploration par coloscopie. Ce seuil sera inférieur au seuil adopté dans le cadre du DO, car priorité devra être donnée à des sensibilités et valeur prédictive négative élevés, l'objectif étant de détecter toutes les néoplasies avancées en cas d'utilisation du test immunologique quantitatif comme outil diagnostique chez une personne symptomatique.[58]

CONCLUSION

Le test immunologique quantitatif est un champ de recherche prometteur qui va révolutionner nos pratiques d'exploration par coloscopie des personnes à risque élevé (antécédents personnels ou familiaux de néoplasie colorectale) et de certains symptômes digestifs. Pour ce qui concerne le DO du CCR chez les personnes à risque moyen, ce test est un réel progrès, pas une révolution ! Cela reste un test fécal de recherche de sang occulte, et difficile à vendre. Outre sa meilleure efficacité, le principal progrès attendu en termes de santé publique réside dans sa simplicité d'emploi qui doit être mise à profit pour augmenter la participation actuelle insuffisante. Le remplacement du test Hemoccult¹ par un test immunologique peut contribuer à redresser la situation, mais ne résoudra pas tous les problèmes du programme français. De gros progrès doivent être faits concernant son pilotage et son évaluation, la grande hétérogénéité régionale de participation de la population et d'implication des médecins généralistes, les inégalités socio-économiques d'accès et l'absence de programme assurance-qualité pour le diagnostic, endoscopique et anatomo-pathologique, et le traitement des néoplasies dépistées.

RESUME

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

La plupart des tests commerciaux de recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) utilisés pour le dépistage du carcinome colorectal dans les populations occidentales sont basés sur le gaïac, développés manuellement, subjectifs et sensibles aux composants alimentaires. Des études préliminaires ont démontré l'inadéquation de ces tests pour le dépistage des cancers colo rectal. Le test immunologique FIT a plusieurs avantages par rapport à la recherche du sang occulte par la méthode classique (test guaiac Hémocult), en particulier du fait du taux de faux négatifs et de faux positifs, ainsi que la nécessité d'un régime alimentaire spécifique préalable. Ainsi, le FIT n'interfère pas avec le sang animal et donc il n'est pas nécessaire de suivre un régime spécifique avant le dépistage ; en plus le FIT est plus sensible pour le dépistage du Cancer colo rectal (CRC) et les adénomes avancées.

L'objectif de notre étude était de définir le taux de positivité du FIT et son intérêt dans la détection du cancer colorectal et les polypes avancés dans une population marocaine ; les données de cette étude seront très utiles afin d'anticiper les besoins en terme de plateau technique et ressources humaines en cas de conception d'un programme national de dépistage du CCR, et de déterminer les facteurs épidémiologiques et cliniques pouvant influencer l'acceptation d'un programme de dépistage (taux de réponse et acceptation de la coloscopie) afin de mieux pouvoir cibler des campagnes de sensibilisation concernant le CCR, de décrire le type de lésions retrouvées au dépistage et les stades des CCR retrouvés

MÉTHODES :

Deux cent soixante douze patients consécutifs et répondant aux critères d'inclusion de l'étude ont fourni des échantillons pour la RSOS immunochimique (sans restrictions alimentaires) à partir d'un seul échantillon de selles. Les tests ont été mis au point avec un instrument automatisé dont le seuil de sensibilité était réglable

RÉSULTATS.

L'âge moyen de la population étudiée était 62 ans avec des extrêmes allant de 50 ans et 91 ans dont 57 hommes et 215 femmes avec un sex ratio(F/H) 3.77, 65% provenant du milieu urbain et 35 % du milieu rural , parmi ces 272 échantillons , le test immunologique était positive chez 20 sujets(7%),on a pu réalisé 12 coloscopies dont 6 étaient normal et une malade avait un ADK bien différencié et infiltrant du colon droit et 2 autres avaient des lésions polypoides un malade avait des lésions ulcérate iléales et le dernier avait des lésions pétéchiales au niveau du colon droit.

Parmi les 8 coloscopies non réalisées 6 sujets provenant de milieu rural n'ont pas été joignables et les 2 autres ont refusé la coloscopie pour des contraintes familiales

CONCLUSIONS. La RSOS immunochimique automatisée utilisée dans notre étude était un outil robuste, pratique et utile pour le dépistage du cancer colorectal et des polypes avancés dans la population étudiée.

Abstract

Most commercial fecal occult blood tests (FOBTs) used for colorectal carcinoma screening in Western populations are guaiac-based, manually developed, subjective, and sensitive to food components. Preliminary studies have demonstrated the inadequacy of these tests for colorectal cancer screening. The FIT immunoassay has several advantages over conventional occult blood testing (guaiac hemocult test), particularly because of the false negative and false positive rates, as well as the need for a specific prior diet. Thus, FIT does not interfere with animal blood and therefore no specific diet is required prior to screening; moreover, FIT is more sensitive for the detection of colorectal cancer (CRC) and advanced adenomas.

The objective of our study was to define the positivity rate of FIT and its interest in the detection of colorectal cancer and advanced polyps in a Moroccan population; The data from this study will be very useful to anticipate the needs in terms of technical platform and human resources in case of designing a national CRC screening program, and to determine the epidemiological and clinical factors that can influence the acceptance of a screening program (response rate and acceptance of colonoscopy) in order to be able to better target awareness campaigns concerning CRC, to describe the type of lesions found at screening and the stages of CRC found

METHODS:

Two hundred and seventy-two consecutive patients who met the study inclusion criteria provided samples for immunochemical FOBT (without dietary restrictions) from a single stool sample. The tests were developed with an automated instrument with an adjustable sensitivity threshold

RESULTS :

The average age of the study population was 62 years with extremes ranging from 50 to 91 years, of which 57 were men and 215 women with a sex ratio (F/H) of 3.77, 65% from urban areas and 35% from rural areas, among these 272 samples, the immunological test was positive in 20 subjects (7%), we were able to perform 12 colonoscopies, 6 of which were normal and one patient had a well-differentiated and infiltrating ADK of the right colon and 2 others had polypoid lesions, one patient had ileal ulcerative lesions and the last one had petechial lesions in the right colon.

Among the 8 colonoscopies not performed, 6 subjects from rural areas could not be reached and the 2 others refused the colonoscopy because of family constraints

CONCLUSIONS. The automated immunochemical FOBT used in our study was a robust, practical and useful tool for screening for colorectal cancer and advanced polyps in the study population.

REFERENCES

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

- [1] . Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage Colorectal cancer: From diagnosis to screening J. Faivrea,* , C. Lepagea , J. Viguier b, Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 660—67
- [2] . CHRISTELE. M Les 5 fonctions vitales du corps humain: anatomo-physiopathologie; page: 269 France: Wolters Kluwer; 2008
- [3] . SY HUNG. N, BOUROUINA.R Manuel d'anatomie et de physiologie ; page 46 France: Wolters Kluwer; 2008
- [4] . RENATE. L-R Histologie ; pages : 380-381-382-402-403 France: De Boeck Supérieur; 5 sept 2008
- [5] . STEVENS.A, JANES. L Histologie humaine ; page : 194 France: De Boeck Supérieur; 13 Octobre 1997
- [6] . Samadder, N. J., Curtin, K., Wong, J., Tuohy, T. M., Mineau, G. P., Smith, K. R., ... & Provenzale, D. (2014). Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah.3T 3TClinical Gastroenterology and Hepatology,3T 3T12(12), 2078-2084
- [7] . Stewart, B., & Wild, C. P. (2016). World cancer report 2014.3T 3TWorld. 2016
12. Center, M. M., Jemal, A., & Ward, E. (2009). International trends in colorectal cancer incidence rates.3T 3TCancer Epidemiology Biomarkers & Prevention,3T 3T18(6), 1688-1694
- [8] . Birgisson, H., Talbäck, M., Gunnarsson, U., Pählman, L., & Glimelius, B. (2005). Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden.3T 3TEuropean Journal of Surgical Oncology (EJSO),3T 3T31(8), 845-853.
- [9] . Tlemsani. H. Janati. R. Sahib H. Registre des cancers Sétif Algérie 1993-1997. Publication 2004 26. Abid. A. Registre des cancers Nord Tunisie 1995-1998. Publication 2004.

**DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL PAR RECHERCHE DU SANG OCCULTE DANS LES SELLES
PAR TEST IMMUNOLOGIQUE RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES**

- [10] .Benider.A., M.Bennani Othmani, M.Katomi, A.Quessar, S.Sahraoui. Registre des cancers de la région grand Casablanca. Année 2004 Edition 2007.
- [11] .Lak K. Thèse : Le cancer du rectum, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2006
- [12] .SHARON MANTIK.L, HEIT KE MPFER.M, RUFF DIRKSER.S Soins infirmiers : médecine, chirurgie ; page : 462 France : Groupe de Boeck ; 2011
- [13] .BERREBI.W Hépatologie, gastro-entérologie ; page : 336-343 France : Groupe de Boeck ; 200
- [14] .BELON.J-P, AURE.S, PILLON.F Pathologies et thérapeutiques commentées ; page : 35 Elsevier Health Sciences; 3 juillet 201
- [15] .BARTHET.M Surveillance endoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Ipsen, Septembre 2004 ; 26 :50-390
- [16] . Johns, L. E., & Houlston, R. S. (2001). A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *The American journal of gastroenterology*, *96*(10), 2992-3003.
- [17] .Armaghany, T., Wilson, J. D., Chu, Q., & Mills, G. (2012). Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, *5*(1), 19.
- [18] .SOCIETE CANADIENNE DU CANCER Développement de la cellule cancéreuse Edition 2013
- [19] .JULIE. C (Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne) Anatomie pathologique : Polypes et cancers coliques Edition juillet 2008
- [20] .CADI Coloscopie Virtuelle ; page : 3 Lavoisier ; 2010
- [21] .DORVAL.E La coloscopie dans le dépistage du cancer colorectal Edition Novembre2010 [22]LAUNOY.G, SANCHO-GARNIER.H, MAY-LEVIN.F, ARNAL.J-C, BASTIEN.H Les cancers du colon et du rectum Edition 2006

- [22] .FAÏK.M Le dépistage du cancer colorectal chez la population à haut risque
Médecine du Maghreb, Edition 2000 ; N° 81
- [23] .MARBET.U Méthodes de recherche de sang occulte dans les selles Forum
Suisse, 2006 ; 6 : 291–298
- [24] .POTVIN.E, GOSSELIN.C Test immunologiques de recherche de sang occulte
dans les selles ETMIS, juillet 2012 ; 8, N°13
- [25] .BRETAGNE.J–F, MANFREDI.S, HERESBACH.D Dépistage de masse du cancer
colorectal : présent et avenir, page : 1054 Press Méd, 2007; 36: 1054–1063
- [26] .Levin, B., Lieberman, D. A., McFarland, B., Smith, R. A., Brooks, D., Andrews,
K. S., ... & Pickhardt, P. (2008). Screening and surveillance for the early
detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline
from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on
Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*†.3T 3TCA: a cancer
journal for clinicians,3T 3T58(3), 130–16
- [27] .Johnson, C. D., Chen, M. H., Toledano, A. Y., Heiken, J. P., Dachman, A., Kuo,
M. D., ... & Fidler, J. L. (2008). Accuracy of CT colonography for detection of
large adenomas and cancers.3T 3TNew England Journal of Medicine,3T
3T359(12), 1207–1217.
- [28] .Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of
colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an
update. Am J Gastroenterol 2008 ; 103 : 1541–9.
- [29] .Fraser CG. A future for faecal haemoglobin measurements in the medical
laboratory. Ann Clin Biochem 2012 ; 49 : 518–2
- [30] .Halloran SP, Launoy G, Zappa M ; International Agency for Research on Cancer.
European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and

- diagnosis. First Edition–Faecal occult blood testing. Endoscopy 2012 ; 44 (Suppl. 3) : SE65–87
- [31] .Hundt S, Haug U, Brenner H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 162–9
- [32] .carroll M, Piggott C, Pearson S, et al. Evaluation of Quantitative Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin. NHS Bowel Cancer Screening Southern Programme Hub 2013.
http://www.worldendo.org/assets/downloads/pdf/activities/fit_reports/gme_c_fit_evaluation_report.pdf.
- [33] .Guittet L, Guillaume E, Levillain R, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 ; 20 : 1492–501.
- [34] .Carroll M, Piggott C, Pearson S, et al. Evaluation of Quantitative Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin. NHS Bowel Cancer Screening Southern Programme Hub 2013. <http://www.worldendo.org>
- [35] .Halloran SP, Launoy G, Zappa M ; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition–Faecal occult blood testing. Endoscopy 2012 ; 44 (Suppl. 3) : SE65–87
- [36] .Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, et al. A population–based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2013 ; 144 : 918–25
- [37] .Fraser CG. A future for faecal haemoglobin measurements in the medical laboratory. Ann Clin Biochem 2012 ; 49 : 518–26.

- [38] .Rosman AS, Korsten MA. Effect of verification bias on the sensitivity of fecal occult blood testing: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2010 ; 25 : 1211–21.
- [39] .Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014 ; 160 : 171–81.
- [40] .Steele RJ, McDonald PJ, Digby J, et al. Clinical outcomes using a faecal immunochemical test for haemoglobin as a first-line test in a national programme constrained by colonoscopy capacity. *United European Gastroenterol J* 2013 ; 1 :
- [41] .St John DJ, Young GP, Alexeyeff MA, Deacon MC, Cuthbertson AM, Macrae FA, Penfold JC. Evaluation de nouveaux tests de sang occulte pour la détection de la néoplasie colorectale. *Gastroenterology* 1993 ; 104:1661–1668
- [42] .Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, Adrain AL. A comparison of fecal occultblood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155–159
- [43] .Wong WM, Lam SK, Cheung KL, Tong TS, Rozen P, Young GP, Chu KW, Ho J, Law WL, Tung HM, Choi HK, Lee YM, Lai KC, Hu WH, Chan CK, Yuen MF, Wong BC. Evaluation d'un test immuno- chimique automatisé de sang occulte fécal pour la dé- tectio- n des néoplasies colorectales dans une population chinoise. *Cancer* 2003;97:2420 –2424
- [44] .Nakama H, Kamijo N, Miyata K, Fattah AA, Zhang B, Uehara Y. Sensibilité et spécificité de plusieurs tests immuno- chimiques pour le cancer colorectal. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1579 – 1582.
- [45] .Allison JE, Selby J. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1850
- [46] .Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Esteve J, Ewen S, Gibs NM, Jensen OM, Koskela E, MacLennan R, Simpson JG. Prévalence des polypes dans une série d'autopsies

provenant de régions ayant une incidence variable de cancer du gros intestin.

Int J Cancer 1985;36:179 –186.

- [47] .Ransohoff DA. Lessons from the UK sigmoidoscopy screenig trial. Lancet 2002;359:1266 –1267..
- [48] .Greenberg PD, Bertario L, Gnauck R, Kronborg O, Hardcastle JD, Epstein MS, Sadowski D, Sudduth R, Zuckerman GR, Rockey DC. Une évaluation prospective multicentrique des nouveaux tests de recherche de sang occulte dans les selles chez les patients subissant une coloscopie. Am J Gastroenterol 2000;95:1331–1338.
- [49] .Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buck–ley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. Gastroenterology 1997;112:17–23.
- [50] .Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Li T, Wei N, Fath AA, Zhang B. Évaluation coloscopique du test immunochimique de recherche de sang occulte dans les seles pour la détection des néoplasies colorectales. Hepatogastroen–terology 1999;46:228 –231.
- [51] .Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta–analysis. Prev Med 2012 ; 55 : 87–92.
- [52] .Libby G, Brewster DH, McClements PL, et al. The impact of populationbased faecal occult blood test screening on colorectal cancer mortality: a matched cohort study. Br J Cancer 2012 ; 107 : 255–9
- [53] .Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. Dig Liver Dis 2014 ; 46 : 82–6.

- [54] .Fraser CG. A future for faecal haemoglobin measurements in the medical laboratory. *Ann Clin Biochem* 2012 ; 49 : 518–26.
- [55] .Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut* 2014 ; 63 : 466–71. 57. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 628–36
- [56] .McDonald PJ, Digby J, Innes C, et al. Low faecal haemoglobin concentration potentially rules out significant colorectal disease. *Colorectal Dis* 2013 ; 15 : e151–9.