



## Contexte

Au Canada, le dépistage non effractif du cancer colorectal (CCR) fait appel à deux types de tests de recherche de sang occulte dans les selles (RSOS) : le test au gâiac classique et le nouveau test immunochimique<sup>1</sup>. Ces tests de RSOS détectent le sang invisible à l'œil nu (occulte) dans les selles, dont la présence peut être révélatrice d'un CCR, de polypes sanguinolents (signes avant-coureurs d'un CCR) ou d'un autre trouble gastro-intestinal. Ces deux modalités comportent des désavantages quant à la sensibilité ou à la spécificité, sans compter que l'observance du dépistage périodique est loin d'être optimale. À souligner également que les coûts considérables du suivi des résultats faussement positifs constituent un sujet de préoccupation<sup>1</sup>.

Des méthodes novatrices d'examen des selles ont vu le jour dans l'espoir de pallier les limites de ces modalités de dépistage, notamment sur le plan de la commodité, de respecter le caractère non effractif de l'examen et d'accroître l'ampleur du dépistage du CCR et de réduire ainsi les répercussions de cette maladie. Les percées récentes dans le séquençage du génome humain et la conception de techniques d'examen moléculaire de haut rendement ont accéléré la mise au point de l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans les selles, test de dépistage du CCR inédit et prometteur selon toute apparence.

## Objectif

La présente analyse prospective a pour but de déterminer où en est la technologie émergente de l'analyse de l'ADN fécal et de cerner sa place potentielle dans le dépistage du CCR dans la population à risque moyen.

Les résultats de la présente analyse reposent sur une recherche documentaire limitée et des entretiens avec des intervenants clés. L'analyse ne peut donc prétendre à l'exhaustivité. La collecte d'information a pris fin en mai 2010.

## Résultats

### Le test d'analyse de l'ADN fécal

Le test d'analyse de l'ADN dans les selles représente une autre méthode non effractive de dépistage du CCR. Il détecte les mutations génétiques caractéristiques de certaines tumeurs malignes et des polypes précancéreux. Ce test, qui se veut de sensibilité et de spécificité accrues par rapport aux autres, devrait encourager l'observance du dépistage en raison de son utilisation facile.

Le test d'analyse de l'ADN dans les selles est conçu en tant que méthode de dépistage du CCR de première intention chez les personnes asymptomatiques ou en tant qu'outil de surveillance de la personne chez qui l'on soupçonne un cancer colorectal héréditaire sans polypose<sup>2</sup>.

Aux fins de l'analyse en question, il faut recueillir toutes les matières fécales rejetées au moment d'une selle. Ces matières se retrouvent dans un contenant fixé à la cuvette, qui est ensuite expédié au laboratoire. Les résultats sont connus en trois à six semaines<sup>3</sup>.

Le laboratoire isole des gènes précis selon la méthode de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR)<sup>4</sup>. L'altération de ces gènes peut être l'indication de la présence de polypes précancéreux ou d'un cancer du côlon<sup>4</sup>. Lorsque les résultats sont positifs, la coloscopie s'avère nécessaire pour cerner les lésions et procéder à la résection des polypes le cas échéant<sup>4</sup>.

La découverte récente voulant que l'hyperméthylation de l'ADN dans le CCR soit plus fréquente que l'on ne le croyait a propulsé l'arrivée d'une nouvelle génération de biomarqueurs du cancer. L'on ne s'entend pas cependant sur le nombre ou le type de gènes méthylés qui correspondraient à une sensibilité optimale. Des examens de selles au stade précoce révèlent que plusieurs associations de gènes méthylés sont liées à la présence du CCR et d'adénomes évolués dans certains groupes de patients, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par une grande étude de la population<sup>5,6</sup>.

Au nombre des améliorations de la prochaine génération de tests d'analyse de l'ADN fécal, mentionnons le recours à un conservateur des selles, la détermination de marqueurs spécifiques et le perfectionnement technologique et la hausse de la sensibilité de la méthode analytique, à l'image de l'épreuve d'analyse comparative de courbes de fusion de l'ADN (DMC pour digital melt curve) et de la technique methyl-BEAMing (beads, emulsion, amplification, magnetics)<sup>6</sup>. La première méthode permet de quantifier les mutations peu fréquentes, tandis que la seconde rend possible la quantification totale des molécules méthylées du prélèvement au point de pouvoir détecter la seule molécule méthylée parmi 5 000 molécules non méthylées dans les selles (comme dans le sang d'ailleurs)<sup>6,7</sup>.

Voici les principaux avantages de ce test par rapport aux tests de RSOS au gâïac et immunochimique d'usage courant<sup>5</sup> :

- parce que l'on peut extraire de l'ADN humain de pratiquement toutes les selles, un seul prélèvement suffit ;
- l'amélioration de la spécificité du fait que l'ADN est libéré continuellement, non pas à intermittenne (comme dans le sang) ;
- la sensibilité accrue du test du fait que l'exfoliation cellulaire est plus abondante en présence de cancer ;
- la relative stabilité de l'ADN durant le transport et le stockage des prélèvements ;

- la possibilité de détecter un signal en provenance de l'ADN d'un petit nombre de cellules cancéreuses grâce à de nouvelles méthodes ;
- l'absence de restrictions alimentaires ou médicamenteuses ;
- la possibilité de réduire la fréquence de dépistage en raison de l'aptitude du test à détecter les lésions précancéreuses.

Les principales préoccupations au sujet de ce test ont trait à<sup>8</sup> :

- l'intervalle de dépistage optimal qui est encore incertain en raison de l'absence d'études longitudinales ;
- la question de savoir s'il est possible que le taux de résultats faussement positifs soit bas dans l'éventualité où le test serait utilisé dans un programme de dépistage ;
- la détermination des personnes à qui le dépistage par l'analyse de l'ADN fécal ne s'appliquerait pas ;
- l'incertitude quant à la plus grande sensibilité à l'égard de l'adénome de bonne taille comparativement à la RSOS ;
- à l'influence du test sur la fidélité au dépistage du CCR ;
- la rentabilité du test encore incertaine ;
- au rendement des nouvelles versions du test, inconnu encore.

Les tests d'analyse de l'ADN fécal se révèlent également prometteurs en tant que méthode de détection du cancer gastrique. La détection des cancers du tractus aérodigestif haut et de la dysplasie dans la maladie intestinale inflammatoire constitue une application potentielle de l'analyse de l'ADN fécal<sup>9</sup>.

### À qui s'adressent-ils ?

Les tests de dépistage non effractifs sont destinés aux personnes présentant un risque moyen, plus précisément aux personnes âgées de 50 à 74 ans sans antécédents familiaux ou personnels de CCR. Au Canada, ce sont ainsi sept millions de personnes qui seraient admissibles au dépistage primaire du CCR<sup>10</sup>.

### Données probantes

Deux études récentes ont validé la sensibilité ou la spécificité des nouveaux tests d'analyse de l'ADN fécal. En 2009, Zou<sup>11</sup> fonde son étude de l'analyse de l'ADN fécal sur la méthode DMC alors inédite. Il constate que l'épreuve est de haute sensibilité dans la détection du cancer du côlon. La méthode s'avère également supérieure à la méthode de dépistage dans les selles courante dans la détection de l'adénome évolué. En 2008, Itzkowitz<sup>12</sup> entend déterminer si la deuxième génération de tests d'analyse de l'ADN fécal axés sur deux marqueurs, la vimentine méthylée et l'intégrité de l'ADN à deux emplacements, fait preuve de sensibilité accrue dans la détection du CCR. L'étude conclut que les tests de deuxième génération sont plus sensibles (83 %) et plus spécifiques (82 %) dans la détection du CCR que les tests de première génération. En outre, le recours à deux marqueurs a facilité l'exécution du test et la distribution aux laboratoires, et a réduit le coût.

Ahlquist<sup>13</sup> a publié en 2008 les résultats d'une étude multicentrique de sept ans centrée sur des tests d'analyse de l'ADN fécal. L'étude évalue le potentiel d'un nouveau test d'analyse de l'ADN fécal comparativement à la RSOS habituelle et à un ancien test d'analyse de l'ADN fécal. La population à l'étude se compose de 3 800 personnes asymptomatiques dont le risque de CCR est jugé moyen. L'étude constate que le nouveau test d'analyse de l'ADN fécal est deux fois plus efficace dans la détection du cancer et des polypes précancéreux que les tests courants de recherche de sang dans les selles et l'ancien test d'analyse de l'ADN fécal.

En 2004, Imperiale<sup>14</sup> publie son étude multicentrique prospective qui compare l'analyse de l'ADN fécal et la RSOS. L'étude compte 5 486 participants, des adultes de 50 ans ou plus présentant un risque moyen de cancer. Ils ont tous subi une évaluation complète comprenant l'analyse de l'ADN fécal, la RSOS et la coloscopie. La sensibilité de l'analyse de l'ADN fécal dans la détection du cancer est le quadruple de celle de la

RSOS. Pour ce qui est de l'adénome évolué caractérisé par une dysplasie de haut grade de malignité, l'analyse de l'ADN fécal se révèle deux fois plus sensible que la RSOS. Toutefois, ni l'une, ni l'autre de ces modalités non effractives n'atteint l'exactitude de la coloscopie, qui détecte près du double de cas de CCR.

Le pourcentage des participants infidèles au dépistage est de 12 % pour ce qui est de l'analyse de l'ADN fécal et de 8 % pour ce qui est de la RSOS. Par contre, les 84 % de participants ayant rempli le questionnaire de suivi indiquent une préférence pour l'analyse de l'ADN fécal dans une proportion de 45 %, pour la RSOS dans une proportion de 32 % et pour la coloscopie dans une proportion de 15 %<sup>8</sup>.

### Rentabilité

Une analyse du rapport coût-efficacité supplémentaire<sup>15</sup> effectuée en 2007, qui compare l'analyse de l'ADN fécal dans sa première version aux stratégies de dépistage du CCR recommandées à ce moment, révèle qu'aucun des tests d'analyse de l'ADN fécal n'est plus rentable que les tests de dépistage recommandés. Les chercheurs concluent que l'analyse de l'ADN fécal ne sera pas plus rentable que les modalités courantes tant et aussi longtemps qu'elle ne s'améliorera pas ou qu'elle ne favorisera pas l'observance du dépistage comparativement aux autres solutions offertes.

En 2004, Song procède à l'évaluation économique des tests d'analyse de l'ADN fécal reposant sur une modélisation Markov. L'évaluation compare l'analyse de l'ADN fécal et la RSOS, avec ou sans sigmoïdoscopie, et la coloscopie. Elle démontre que l'analyse de l'ADN fécal est rentable comparativement à l'absence de dépistage, mais qu'elle ne l'est pas par rapport à la RSOS habituelle et à la coloscopie<sup>16</sup>.

Depuis la publication de ces études sur la rentabilité, les tests d'analyse de l'ADN fécal ont évolué et les coûts ont baissé. Il faut dire que ces études ont évalué les premières versions du test d'analyse de l'ADN fécal. Les

tests de la prochaine génération comporteront de nombreuses améliorations, notamment une sensibilité accrue et un coût réduit. Il demeurera nécessaire néanmoins d'en évaluer la rentabilité.

### Modalités nouvelles ou émergentes

Au chapitre des modalités de dépistage du CCR en développement, citons des tests sanguins, un test d'analyse de la muqueuse rectale, des tests d'analyse d'urine, des tests d'analyse de la salive et la coloscopie par capsule<sup>4</sup>.

### Réglementation

Santé Canada n'a pas homologué de tests d'analyse de l'ADN fécal à ce jour.

### Conclusion

Les problèmes techniques qui ont affligé les première, deuxième et troisième générations de tests d'analyse de l'ADN fécal sont en voie d'être résolus. Nous assistons au perfectionnement des méthodes de laboratoire, à l'amélioration du groupe de biomarqueurs afin d'optimiser la sensibilité et la spécificité de la détection tant du cancer que de l'adénome évolué et à la baisse des coûts. Si jamais l'analyse de l'ADN fécal favorisait la fidélité au dépistage et réduisait les interventions diagnostiques subséquentes inutiles comparativement à la RSOS, elle produirait des économies de coûts. Mais, il faudra que des essais cliniques démontrent que l'analyse de l'ADN fécal est avantageuse sur le plan de la mortalité et produisent des données probantes quant à sa sensibilité et à sa spécificité, et que l'on détermine l'intervalle de dépistage optimal avant que cette modalité devienne un outil de dépistage du CCR répandu dans la population à risque moyen.

### Références

1. Morrison A. Primary screening programs for colorectal cancer in Canada using noninvasive home tests. *Health Tech Update*. 2008; Sept. Accessible à :

<http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/health-technology-update/ht-update-9/primary-screening>

2. *Fecal DNA testing: medical policy*. United Healthcare; 2010. Accessible à : [https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Fecal\\_DNA\\_Testing.pdf](https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medical%20Policies/Medical%20Policies/Fecal_DNA_Testing.pdf)
3. *DNA Stool Testing*. Alexandria (VA): Colorectal Cancer Coalition; 2009. Accessible à : <http://fightcolorectalcancer.org/awareness/patients/prevention/screening/dna-stool-testing>
4. *Screening: up-and-coming screening tests*. Toronto: Colorectal Cancer Association of Canada; 2009. Accessible à : <http://www.colorectal-cancer.ca/en/screening/and-coming/>
5. Goel A. DNA methylation-based fecal biomarkers for the noninvasive screening of GI cancers. *Future Oncol*. 2010;6(3):333-6. Accessible à : <http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fon.10.9?cookieSet=1>
6. An W, Kim N, Chung H. Genetic and epigenetic marker-based DNA test of stool is a promising approach for colorectal cancer screening. *Yonsei Med J*. 2009;50(3):331-4. Accessible à : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC2703753/pdf/ymj-50-331.pdf>
7. Helwick C. Noninvasive CRC screening techniques better than ever. *Gastroenterol Endoscopy News*. 2010;61(3).
8. Technology Evaluation Center. *Special report: Fecal DNA analysis for colon cancer screening*. Chicago: Blue Cross and Blue Shield Association; 2008. Accessible à : [http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/21/21\\_06.pdf](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/21/21_06.pdf)
9. Stool DNA testing could play expanded role in colon cancer prevention. *Sci Daily*. 2010. Accessible à : <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100504162811.htm>

10. Ho C, Heitman S, Membe S, Morrison A, Moulton K, Manns B, et al. *Computed tomographic colonography for colorectal cancer detection in average-risk screening populations: systematic review and economic evaluation*. The office: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008. Accessible à : [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0474-tr\\_CTC\\_for\\_colorectal\\_cancer\\_screening\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0474-tr_CTC_for_colorectal_cancer_screening_tr_e.pdf)
11. Zou H, Taylor W, Harrington J, Hussain F, Cao X, Loprinzi C, et al. High detection rates of colorectal neoplasia by stool DNA testing with a novel digital melt curve assay. *Gastroenterol.* 2009;136(2):459-70.
12. Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(11):2862-70.
13. Ahlquist D, Sargent D, Lprinzi C, Levin T, Rex D, Ahnen D, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):441-50.
14. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2704-14.
15. Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, Wilschut J, Knudsen A, van Ballegooijen M, Kuntz K. *Cost-effectiveness of DNA stool testing to screen for colorectal cancer*. Rockville (MA): AHRQ; 2007. A Accessible à : <http://www.cms.gov/determinationprocess/downloads/id52TA.pdf>
16. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: A decision analysis. *Gastroenterology.* 2004;126:1270-9.

Citer comme suit : Morrison, A. *Une technologie évolutive – la prochaine génération de tests d'analyse de l'ADN fécal* [Analyse prospective numéro 7]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2010.

\*\*\*\*\*

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de cette analyse prospective. Les énoncés et les conclusions dans ce document sont ceux de l'ACMTS. La production de ce rapport a été rendu possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, de Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

\*\*\*\*\*

Avis de non-responsabilité : Le Service d'analyse prospective offre de l'information aux planificateurs et aux prestataires de services de santé au Canada. Les produits d'information du Service d'analyse prospective sont issus d'une recherche documentaire restreinte, ce ne sont pas des études méthodiques exhaustives. L'objectif consiste à produire des synthèses d'information sur des sujets précis dans les délais impartis. L'information offerte par le Service d'analyse prospective fait office de complément d'information à d'autres renseignements et considérations sur le sujet. Elle ne vient pas remplacer l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin et elle ne constitue pas une recommandation favorable ou défavorable sur une technologie de la santé en particulier. Le lecteur est prié de ne pas assimiler l'absence de données probantes rigoureuses à l'absence d'efficacité clinique de la technologie en question, particulièrement s'il s'agit d'une technologie nouvelle ou émergente au sujet de laquelle l'information est encore rare, mais qui pourrait se révéler néanmoins efficace. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du rapport, elle décline toute responsabilité à cet égard, comme elle ne saurait être tenue responsable des pertes ou des dommages découlant de l'usage de l'information contenue dans le présent rapport.

Droit d'auteur : L'information présentée ici est protégée par un droit d'auteur. Elle peut être reproduite à des fins non commerciales pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Liens : Le présent rapport peut renfermer des liens à de l'information dans le site Web de tiers sur Internet.

Agence canadienne des médicaments  
et des technologies de la santé  
600-865, avenue Carling,  
Ottawa (Ontario) K1S 5S8