



DÉPISTAGE MOLÉCULAIRE

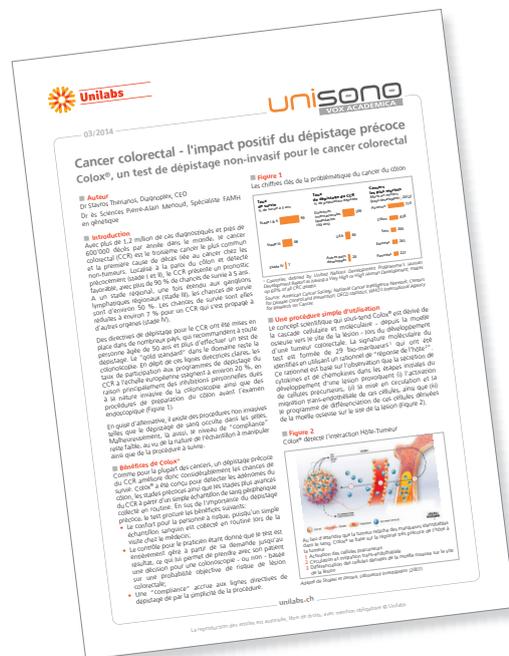
Cancer colorectal - l'impact positif du dépistage précoce Colox®, un test de dépistage non-invasif pour le cancer colorectal

DE QUOI S'AGIT-IL ?

Colox® est un test moléculaire qui a été conçu pour détecter les polypes adénomateux, les stades précoces ainsi que les stades plus avancés du cancer colorectal (CCR) à partir d'un simple échantillon de sang périphérique. La signature moléculaire du test est formée de 29 bio-marqueurs moléculaires (ARN) qui ont été identifiés en utilisant un rationnel de "réponse de l'hôte" et de 2 marqueurs tumoraux sériques.

INDICATIONS / CIBLES

Les directives internationales de dépistage pour le CCR recommandent à toute personne non symptomatique et âgée de 50 ans et plus d'effectuer un dépistage régulier du CCR. Le "gold standard" dans le domaine reste la colonoscopie. Colox® est un excellent nouvel outil à disposition du médecin généraliste et interniste pour orienter et convaincre le bon patient d'accepter de faire une colonoscopie.



AVANTAGES / INTÉRÊTS DU TEST

Colox® procure les bénéfices suivants:
• Le confort pour le patient, puisqu'un simple échantillon sanguin est collecté
• Le contrôle pour le praticien étant donné que le test est entièrement géré à partir de sa demande jusqu'au résultat
• Une "compliance" accrue aux lignes directives de dépistage de par la simplicité de la procédure
• Tout en offrant des performances qui répondent aux attentes du milieu médical



Cancer colorectal - l'impact positif du dépistage précoce Colox®, un test de dépistage non-invasif pour le cancer colorectal

Auteur

Dr Stavros Therianos, Diagnoplex, CEO

Dr ès Sciences Pierre-Alain Menoud, Spécialiste FAMH en génétique

Introduction

Avec plus de 1,2 million de cas diagnostiqués et près de 600'000 décès par année dans le monde, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus commun et la première cause de décès liée au cancer chez les non-fumeurs. Localisé à la paroi du côlon et détecté précocement (stade I et II), le CCR présente un pronostic favorable, avec plus de 90 % de chances de survie à 5 ans. A un stade régional, une fois étendu aux ganglions lymphatiques régionaux (stade III), les chances de survie sont d'environ 50 %. Les chances de survie sont elles réduites à environ 7 % pour un CCR qui s'est propagé à d'autres organes (stade IV).

Des directives de dépistage pour le CCR ont été mises en place dans de nombreux pays, qui recommandent à toute personne âgée de 50 ans et plus d'effectuer un test de dépistage. Le "gold standard" dans le domaine reste la colonoscopie. En dépit de ces lignes directrices claires, les taux de participation aux programmes de dépistage du CCR à l'échelle européenne stagnent à environ 20 %, en raison principalement des inhibitions personnelles dues à la nature invasive de la colonoscopie ainsi que des procédures de préparation du côlon avant l'examen endoscopique (Figure 1).

En guise d'alternative, il existe des procédures non invasives telles que le dépistage de sang occulte dans les selles. Malheureusement, là aussi, le niveau de "compliance" reste faible, au vu de la nature de l'échantillon à manipuler ainsi que de la procédure à suivre.

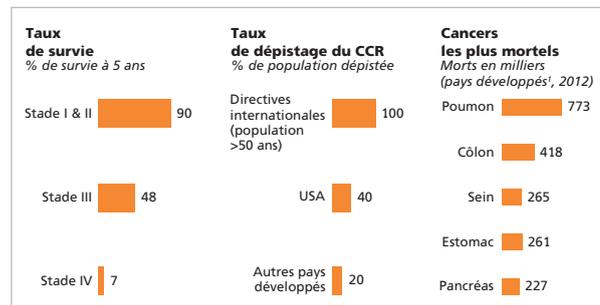
Bénéfices de Colox®

Comme pour la plupart des cancers, un dépistage précoce du CCR améliore donc considérablement les chances de survie. Colox® a été conçu pour détecter les adénomes du côlon, les stades précoces ainsi que les stades plus avancés du CCR à partir d'un simple échantillon de sang périphérique collecté en routine. En sus de l'importance du dépistage précoce, le test procure les bénéfices suivants:

- Le confort pour la personne à risque, puisqu'un simple échantillon sanguin est collecté en routine lors de la visite chez le médecin;
- Le contrôle pour le praticien étant donné que le test est entièrement géré à partir de sa demande jusqu'au résultat, ce qui lui permet de prendre avec son patient une décision pour une colonoscopie - ou non - basée sur une probabilité objective de risque de lésion colorectale;
- Une "compliance" accrue aux lignes directrices de dépistage de par la simplicité de la procédure.

Figure 1

Les chiffres clés de la problématique du cancer du côlon



¹ Countries defined by United Nations Development Programme's Human Development Report as having a Very High or High Human Development; makes up 60% of all CRC deaths.

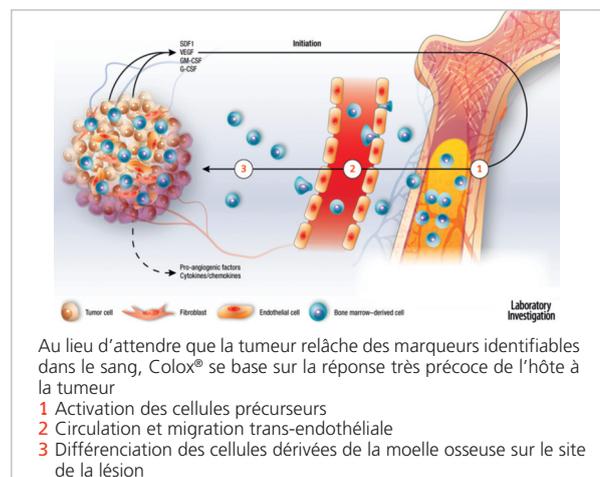
Source: American Cancer Society; National Cancer Intelligence Network; Centers for Disease Control and Prevention; OECD statistics; WHO's International Agency for Research on Cancer.

Une procédure simple d'utilisation

Le concept scientifique qui sous-tend Colox® est dérivé de la cascade cellulaire et moléculaire - depuis la moelle osseuse vers le site de la lésion - lors du développement d'une tumeur colorectale. La signature moléculaire du test est formée de 29 bio-marqueurs¹ qui ont été identifiés en utilisant un rationnel de "réponse de l'hôte²". Ce rationnel est basé sur l'observation que la sécrétion de cytokines et de chémokines dans les étapes initiales du développement d'une lésion provoquent (i) l'activation de cellules précurseurs, (ii) la mise en circulation et la migration trans-endothéliale de ces cellules, ainsi que (iii) le programme de différenciation de ces cellules dérivées de la moelle osseuse sur le site de la lésion (Figure 2).

Figure 2

Colox® détecte l'interaction Hôte-Tumeur



Au lieu d'attendre que la tumeur relâche des marqueurs identifiables dans le sang, Colox® se base sur la réponse très précoce de l'hôte à la tumeur
1 Activation des cellules précurseurs
2 Circulation et migration trans-endothéliale
3 Différenciation des cellules dérivées de la moelle osseuse sur le site de la lésion

Adapté de Shojaei et Ferrara, Laboratory Investigation (2007).



La procédure qui sous-tend Colox® est simple: un échantillon de sang est prélevé par le médecin dans le cadre d'un bilan de santé et envoyé au laboratoire médical pour le dépistage du CCR. Les acides nucléiques sont alors extraits et amplifiés par PCR quantitative. La signature moléculaire est analysée automatiquement par un algorithme³ et un rapport est rendu à l'intention du médecin pour une prise de décision d'orienter ou non le patient vers un spécialiste pour une colonoscopie.

■ Des performances qui répondent à l'attente du milieu médical

Les performances du test Colox® ont été validées en aveugle et comparées aux résultats de colonoscopies lors d'une étude témoin⁴⁻⁵ incluant une cohorte de plus de 1'400 individus à risque pour le CCR (contrôles, polypes adénomateux >1 cm et CCR stades I-IV (Tableau). Colox® est aujourd'hui un excellent nouvel outil à disposition du praticien pour orienter et convaincre le bon patient d'accepter de faire une colonoscopie.

■ Tableau

Caractéristiques des performances des différentes options de dépistage du cancer colorectal

Polypes adénomateux >1 cm					
Société/Méthode	Produit	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP* (%)	VPN** (%)
Diagnoplex ¹	Colox®	52,0	92,0	29,3	96,8
FIT ²	OC-Sensor®	28,0	91,0	24,0	92,0
gFOBT ³	Hemoccult II	30,8	97,7	16,7	N/A
Colonoscopie ⁴⁻⁵	-	(75-95)	(90-98)	(32-75)	(98-99,7)
Cancer colorectal (CCR): tous stades compris					
Diagnoplex ¹	Colox®	78,0	92,0	4,7	99,8
FIT ²	OC-Sensor®	80,0	91,0	3,0	99,0
gFOBT ³	Hemoccult II	37,1	97,7	6,6	N/A
Colonoscopie ⁴⁻⁵	-	(80-100)	(90-98)	(3,9-20,1)	(99-100)

¹ Nichita et al., *United European Gastroenterology Journal* (2013); ² Terhaar JS et al. *BMC Gastroenterology* (2012); ³ Allison JE et al. *NEJM* (1996); ⁴ Brewster et al. (1994); Irvine et al. (1988); ⁵ Eisen et al. (2001); Lee et al. (2003); Tsuda et al. (2002).

*VPP: la Valeur Prédicative Positive représente le nombre de résultats rendus comme positifs qui sont réellement positifs.

**VPN: la Valeur Prédicative Négative représente le nombre de résultats rendus comme négatifs qui sont réellement négatifs.

■ Références

¹ L. Ciarloni et al. Discovery of 29-gene signature for colorectal cancer detection in PBMC by high throughput real-time PCR (in preparation).
² C. Nichita et al. A novel gene expression signature in peripheral blood mononuclear cells for early detection of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; (39) 507-17, 2014.
³ A. Bujard et al. Fuzzy logic prediction models for colorectal carcinoma screening test based on qPCR. *Bioinformatics* (submitted).
⁴ S. Monnier-Benoit et al. Colox: a new blood test based on a 29-gene signature for early detection of colorectal cancer (in preparation).
⁵ C. Nichita et al. on behalf of study DGNP-COL-0310. (OP327) A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1(1 suppl): A97-A98.
⁶ C. Nichita et al. (Sa1999). A blood gene expression-based test for early detection of colorectal cancer: final report of an international multi-center case-control study. *Gastroenterology* 2013 ; 144 Supplement 1: S-355.
⁷ C. Nichita et al. Improvement of CRC Molecular Screening Test by Normalization Strategy. *Gastroenterology* 2011; 140: S-343.

■ Recommandation

Lors de la visite d'une personne âgée de 50 ans ou plus, il serait judicieux de proposer un test de dépistage pour le CCR en offrant Colox® comme option à disposition.

■ Interprétation

Un rapport détaillé est délivré avec les recommandations de suivi ou non pour la colonoscopie. Nos scientifiques prennent contact avec vous pour fournir toute explication complémentaire et discuter de la marche à suivre.

■ Prélèvement et matériel

1 x 3,5 ml de sang (tubes CPT)

■ Prix

Disponible au prix de CHF 279.-
 A l'heure actuelle, Colox® est un test partiellement remboursé: 1227.00 à CHF 20.- et 1255.00 à CHF 44.-

⁸ L. Ciarloni et al. Abstract 3174: Colorectal cancer specific host response signatures achieved by next generation sequencing and multiplex RT-qPCR. *Cancer Research* 2011; 71:3174.

⁹ C. Nichita et al. (OP150) Colox: a new blood-based test for colorectal cancer screening. *Gut* 2010; 59 (Suppl III): A34.

¹⁰ S. Monnier-Benoit et al. Two signatures for a new blood-based test for colorectal cancer screening. 4th ASCO-NCI-EORTC annual meeting on Molecular Markers in Cancer 2010. <http://meetinglibrary.asco.org/content/60909-101>.

¹¹ C. Nichita et al. S1136 A New Blood-Based Screening Test for Colorectal Cancer: A Pilot Study. *Gastroenterology* 2010; 138 (5): S-187-8.

■ Informations

Dr ès Sciences Pierre-Alain Menoud
 Spécialiste FAMH en génétique
ch_f_colox@unilabs.com

021 321 40 51

■ Rédaction

Dr Stavros Therianos
 Dr ès Sciences Pierre-Alain Menoud