

L'état du dépistage du cancer colorectal en France en 2009

Objectifs pédagogiques

- Connaître les résultats disponibles en 2009 de la première campagne ;
- Connaître les facteurs de réussite et d'échec.

Introduction

Il est satisfaisant pour un ancien responsable de société savante, très tôt convaincu de la nécessité de mettre en place un dépistage de masse du cancer colorectal [1], de constater l'adhésion actuelle des autorités de santé à ce qu'elle considèrent aujourd'hui comme un enjeu de santé public majeur [2]. En France, un programme de dépistage du cancer colorectal a été mis en place en 2002. Il aura fallu 6 ans pour que le programme initié dans 23 départements pilotes soit généralisé à l'ensemble du territoire national depuis décembre 2008. De ce fait, il existe une grande hétérogénéité quant au degré d'avancement du programme d'un département à l'autre. Alors que les premiers départements impliqués sont en train de terminer leur troisième campagne, d'autres viennent de commencer ou n'ont pas encore commencé leur première campagne au moment où nous rédigeons ce texte.

Le programme de dépistage de masse mis en place en France est basé sur la recherche de saignement occulte dans les selles à l'aide d'un test au gâïac

(Hemoccult II®). Il est proposé tous les deux ans aux personnes des deux sexes âgées de 50 à 74 ans, sans facteur de risque particulier de cancer colorectal. Le programme obéit à un cahier des charges très précis, actualisé en décembre 2006, où est défini le rôle de chaque acteur, incluant celui des gastroentérologues [3].

Alors que le programme vient à peine d'être généralisé, la Haute Autorité de Santé (HAS) saisie par l'Institut National du cancer (INCa) et la Direction de la sécurité sociale vient d'émettre un avis sur les tests immunologiques. « Elle recommande aux institutions compétentes d'engager le processus de substitution des tests au gâïac par les tests immunologiques à lecture automatisée au sein du programme organisé de dépistage du cancer colorectal en France, et précise que les conditions techniques et organisationnelles optimales d'utilisation des tests seront affinées au cours de ce processus » [4]. Des questions techniques et organisationnelles restent encore à résoudre, ce que des travaux en cours, pour partie soutenus par l'INCa, devraient permettre de faire rapidement.

Le but de notre travail est de présenter les résultats actuels du dépistage. Pour ce faire, nous nous sommes appuyés sur les travaux de l'Institut de veille sanitaire (InVS), organisme en charge de l'évaluation épidémiologique régu-

J.-F. Bretagne,
H. Goulard,
M. Boussac-Zarebska,
E. Salines, J. Bloch

lière du dépistage organisé du cancer colorectal [5-7]. Il est notamment chargé de produire des indicateurs d'évaluation au niveau national sur le programme et de veiller aux effets sur la population. Les données relatives à la première campagne actuellement disponibles et ici présentées, correspondent à l'actualisation faite par l'InVS en 2008 à la date de point du 1^{er} novembre 2007. Les données sont transmises sous format agrégé par les structures de gestion départementales chargées de l'invitation de la population et du suivi. L'évaluation portait sur un nombre variable de départements en fonction de leur état d'avancement. Elle incluait les données de 22 départements pour les résultats sur la participation et les tests, et de 19 départements pour les résultats de la coloscopie. Les données de deuxième campagne sont disponibles pour 11 des 22 départements sur la participation et les résultats des tests.

Indicateurs d'activité, de qualité et d'efficacité du programme (Tableau 1)

Participation de la population

Le taux de participation correspond au rapport entre le nombre de personnes

■ J.-F. Bretagne (✉)

CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, service des maladies de l'appareil digestif, F-35033 Rennes, France

■ H. Goulard, M. Boussac-Zarebska, E. Salines, J. Bloch

Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

E-mail : jean-francois.bretagne@chu-rennes.fr

Tableau 1. Principaux résultats du dépistage du cancer colorectal enregistrés en France

Indicateurs	Taux moyen (%)	Taux extrêmes (%)	Départements (n)
Activité du dépistage			
Participation	42,4	31,1 – 54,2	22
Qualité du dépistage			
Tests non analysables	3,4	1,6 – 6,4	22
Tests positifs	2,6	1,8 – 3,6	22
Coloscopies après test +	87	75,1 – 94,1	19
Coloscopies complètes	93,6	71,7 – 99,8	16
Lésions détectées			
• Cancers	9,3	8,0 – 16,6	19
• Adénomes	33,1	19,8 – 48,8	19
• Adénomes ≥ 1 cm	16,2	10,7 – 23,7	16
Efficacité du dépistage			
Staging des cancers selon l'UICC			
• Stade 0	24		19
• Stade I	25		19
• Stade II	14		19
• Stade III	14		19
• Stade IV	06		19
Lésions détectées p. 1000 personnes dépistées			
• Cancers	2,2 ‰	1,3 – 3,2 ‰	18
• Adénomes ≥ 1 cm	3,8 ‰	2,0 – 6,5 ‰	18

ayant réalisé un test et le nombre de personnes estimé à partir des estimations locales de projection (ELP) de l'INSEE moins les personnes exclues. Les critères d'exclusion médicale définis dans le programme sont les personnes devant bénéficier d'une coloscopie en raison de symptômes digestifs, celles ayant réalisé une coloscopie complète normale depuis moins de 5 ans, celles ayant des antécédents personnels de cancer ou d'adénome colorectal ou d'une pathologie colique nécessitant un contrôle endoscopique programmé (MICI), celles devant bénéficier d'un suivi par coloscopie en raison d'antécédents familiaux de cancer colorectal ou de gros adénome, et les personnes présentant une pathologie extra-intestinale grave ou chez qui le dépistage revêt momentanément un caractère inopportun.

Le taux de participation était en moyenne de 42,4 % (extrêmes, 31,1 %-54,2 %). Parmi les 22 départements, cinq avaient un taux supérieur à 50 %, huit un taux compris entre

40 % et 50 % et huit un taux compris entre 31 % et 40 %. La participation était globalement plus élevée chez les femmes (47 %) que chez les hommes (40 %). En fonction de l'âge, le taux de participation augmentait graduellement entre 50 et 64 ans, était maximal dans la tranche d'âge 60-64 ans (48,8 %), et diminuait dans les tranches d'âge plus élevé [7]. Parmi les taux observés selon les tranches d'âge et les départements, les extrêmes étaient de 25,2 % et 65,8 %. Au total, 1,62 million de personnes avaient effectué un dépistage lors de la première campagne au sein des 22 départements évalués.

Le taux d'exclusion médicale ayant servi au calcul du taux de participation était en moyenne de 9 % et variait selon les départements de 5 % à 16 %. Il était sensiblement identique chez les hommes (9,0 %) et les femmes (9,7 %). Comme attendu, le taux d'exclusion augmentait avec l'âge (11,3 % pour la tranche d'âge 70-74 ans). Il n'y avait pas de corrélation étroite entre les

taux de participation et les taux d'exclusion médicale [7].

La campagne comprend une première invitation, la première relance postale étant prévue trois mois après l'envoi des premières invitations et la deuxième relance postale, à laquelle est joint un test de dépistage, est effectuée six mois après la première invitation. La campagne complète devrait se dérouler sur deux ans. Pour les 14 départements où cette information était disponible, on évaluait parmi les participants au dépistage à 53,3 % la proportion de ceux qui avaient répondu dès la première lettre, à 25,7 % après la deuxième lettre de rappel et 21,0 % après le deuxième rappel incluant l'envoi postal du test. Cette répartition confirme l'importance de la phase médicale de distribution, mais aussi celle des relances. Dans 4 départements, le rappel avec envoi du test était plus efficace que le rappel seul [7].

Résultats des tests

Tests non analysables

Sur l'ensemble des 22 départements, le pourcentage moyen de tests non analysables était de 3,4 % (1,6 %-6,4 %), mais dans 75 %, le test non analysable était refait (76,0 % chez les femmes *vs* 73,6 % chez les hommes) [7].

Les causes des tests non analysables étaient diverses : date de péremption du test, délai entre réalisation et réception du test par le laboratoire > 15 jours, dépôt de selles trop important, test négatif avec un nombre de plages < 6... Le pourcentage de tests non analysables augmentait avec l'âge.

Tests positifs

Sur l'ensemble des 22 départements, le pourcentage moyen de tests positifs était de 2,6 % avec des extrêmes variant du simple au double (1,8 %-3,6 %) [7]. Comme attendu, le taux de positivité augmentait avec l'âge et il était plus élevé chez les hommes (3,2 %) que chez les femmes (2,2 %).

Résultats des coloscopies

Proportion de personnes ayant réalisé une coloscopie après un test positif

Ce taux était mesuré après un délai fixé arbitrairement à 12 mois après le résultat du test. Sur les 19 départements évaluable, 33 481 personnes (17 950 hommes et 15 531 femmes) avaient réalisé une coloscopie, soit un taux moyen d'exploration égal à 87 % (75,1 %-94,1 %). Le taux dépassait 90 % dans 6 départements et était inférieur à 80 % dans 3 départements. Le taux d'exploration ne différait pas ou peu en fonction du sexe ou de la classe d'âge. Pour les 16 départements où la donnée était disponible, le taux moyen de coloscopie complète était de 93,6 % (71,7 %-99,7 %). Il était ≥ 95 % dans 11 des 16 départements. Les raisons de l'échec ne sont pas répertoriées à ce jour.

Taux de lésions découvertes à la coloscopie

Les résultats relatifs aux lésions détectées étaient exprimés par patient en ne considérant que la lésion la plus péjorative. Par exemple, une personne ayant un cancer associé à des adénomes était classée dans le groupe cancer.

Cancer

Un cancer était détecté chez 3 289 personnes (2 137 hommes et 1 152 femmes), soit un taux moyen de 9,3 % des coloscopies (8,0 %-16,6 %). Le taux était supérieur de 65 % chez les hommes (11,4 %) par rapport aux femmes (6,9 %). Il était égal à 5,2 % dans la tranche d'âge 50-54 ans *versus* 14,2 % dans celle 70-74 ans [7].

Adénome

Au moins un adénome sans cancer associé était détecté chez 33,1 % en moyenne des personnes coloscopées (19,8 %-48,8 %). Ce taux était supérieur de 59 % chez les hommes (40,0 %) par rapport aux femmes (25,1 %).

Comme pour les cancers, ce taux augmentait avec l'âge.

Au moins un adénome ≥ 1 cm était détecté chez 16,2 % en moyenne des personnes coloscopées (10,7 %-23,7 %) au sein des 18 départements où l'item était disponible. Ce taux était supérieur de 86 % chez les hommes (20,7 %) par rapport aux femmes (11,1 %) [7].

Cancer et/ou adénome

Des chiffres précédents, on peut en déduire qu'un cancer et/ou un adénome était détecté chez 42,4 % en moyenne des personnes coloscopées (35,1 %-56,6 %). Il était de 51,6 % chez les hommes et de 31,9 % chez les femmes [7].

Complications de la coloscopie

Elles n'ont pas été répertoriées à ce jour. Le relevé que nous en avons fait au niveau de 3 départements pilotes (Ille et Vilaine, Haut Rhin, Saône et Loire) faisait état d'un nombre de cas de perforation colique de 6 pour 6 282 coloscopies, soit un taux de perforation de 0,9 p. 1 000 examens [8].

Efficacité du dépistage

Taux de lésions détectées - Analyse per protocole

Afin de pouvoir être comparés à ceux d'autres programmes de dépistage, les résultats du programme se doivent d'être exprimés en analyse en intention de dépister (proportion des personnes ayant des lésions colorectales dépistées au sein de la population cible) et en analyse per protocole (proportion des personnes ayant des lésions colorectales dépistées au sein de la population ayant fait le test). En analyse per protocole, le taux de cancer était de 2,2 p.1 000 (1,3-3,2) et le taux d'adénome ≥ 1 cm était de 3,8 p.1 000 (2,0-6,5) personnes ayant fait le test [7].

Staging des cancers dépistés

D'après la classification UICC, les 3 289 cas de cancer colorectal détectés se répartissaient de la façon suivante :

stade 0 (Tis) = 24 %, stade I (pT1,T2,N0,M0) = 25 %, stade II (pT3,T4N0M0) = 14 %, stade III (pN+) = 14 %, stade IV (pM+) = 6 %. Dix-sept p.100 des cancers n'étaient pas classés [7].

Facteurs de réussite et d'échec

Les résultats enregistrés lors de la première campagne au niveau des 22 départements pilotes sont hétérogènes. Des disparités notables existent entre les départements sur tous les indicateurs d'activité, de qualité et d'efficacité. Trois d'entre eux seront discutés ci-après.

Le taux de participation a dépassé le taux de 50 % fixé par le cahier des charges dans une minorité des départements seulement (5/22, 22,7 %). Les raisons de non participation ne sont qu'imparfaitement connues, mais elles ont fait l'objet de l'enquête FADO réalisée entre décembre 2006 et avril 2007 dans 6 départements [9]. Cette étude a souligné le fait que 36 % des personnes ne participant pas au dépistage organisé avaient des raisons médicales d'exclusion inconnues de la structure de gestion. Les différences notables du taux d'exclusion médicale observées entre les départements soulignent l'hétérogénéité de la qualité du recueil de l'information selon les départements. Cette étude a souligné aussi le rôle joué par les caractéristiques épidémiologiques de la population, notamment en sexe (odds ratio ajusté de 1,3 pour la non participation des hommes *versus* les femmes) et en âge (odds ratio ajusté de 0,6 pour la tranche d'âge 70-74 ans *versus* 50-59 ans) [9]. Dans 4 départements où le taux de participation était supérieur à 50 %, nous avons montré que le taux le plus bas était observé chez les hommes âgés de 50 à 54 ans (41,7 %) et le taux le plus élevé chez les femmes âgées de 65 à 69 ans (59,6 %), soit une différence absolue de 17,9 % [8]. Ces différences sont probablement dues pour partie à des différences de comportement vis à vis des problèmes de santé entre les

personnes, et de leur perception de l'efficacité du dépistage des cancers. Selon l'étude FADO [9], sous réserve que seulement 14 % des non participants avaient renvoyé le questionnaire, les autres raisons de non participation alléguées étaient les suivantes : la personne déclarait avoir d'autres problèmes à ce moment-là (36 %) ; elle n'était pas convaincue de le faire (26 %) ; elle ne se sentait pas concernée (14 %) ; elle avait peur des résultats du test (9 %) ; les explications reçues n'étaient pas claires (4 %). Ces résultats recourent ceux de l'enquête réalisée en Ille-et-Vilaine, où nous avons montré aussi que les femmes participant au dépistage du cancer du sein ne participaient qu'inconstamment au dépistage du cancer colorectal, soulignant des différences de comportement tenant à la nature du cancer, à sa localisation, ou au test utilisé [10]. Le comportement des médecins généralistes est un élément important susceptible d'expliquer des différences entre les départements et entre les cantons d'un même département. En Ille et vilaine, où le taux de participation à la première campagne était de 51,4 %, nous avons observé des variations allant de 36,4 % à 77,9 % selon les cantons. La participation des médecins aux réunions de formation mises en place avant de débiter la campagne, leur degré de confiance dans le test de dépistage, sont des facteurs qui conditionnent leur niveau de participation au programme de dépistage. L'évaluation de la qualité des informations relatives au dépistage contenues dans les dossiers des médecins, a montré qu'elle restait globalement très insuffisante [11]. L'étude FADO et l'enquête réalisée en Ille-et-Vilaine soulignent aussi le rôle joué par l'information [9,10]. La mise en place d'un programme de communication au niveau national en septembre 2008 est de nature à aider les départements qui démarrent, et les départements déjà engagés pour les campagnes à venir.

Nous voudrions insister sur le fait que le mode de calcul utilisé pour la participation au dépistage organisé ne rend pas bien compte et sous-estime la proportion de la population couverte par le dépistage du cancer colorectal. Pour pouvoir comparer les chiffres observés en France à ceux en provenance d'autres pays, il faudrait tenir compte de la proportion des personnes soumises à une surveillance coloscopique régulière en raison de leur niveau de risque jugé élevé ou très élevé. C'est d'ailleurs un des bénéfices indirects du dépistage organisé que de détecter chez certaines personnes des antécédents familiaux de cancer ou de gros adénome jusque-là méconnus du médecin et justifiant la réalisation d'une coloscopie. Or, ces exclusions ne sont pas toujours rapportées à la structure de gestion et donc non déduites du dénominateur pour le calcul du taux de participation.

La proportion des personnes ayant un test positif et effectuant une coloscopie était en moyenne de 87 %, ne dépassant 90 % que dans 6 des 19 départements évalués (31,6 %). Les raisons de non coloscopie sont encore mal connues. Il est possible que certaines personnes ne puissent subir l'examen du fait d'un état de santé précaire, sous-entendant qu'elles auraient dû être exclues du dépistage par test au gâïac par une meilleure sélection. Néanmoins, nous pressentons que le niveau d'information donnée au patient par le médecin traitant constitue aussi un facteur déterminant dans la réalisation ou non de la coloscopie.

Les résultats de la coloscopie étaient ceux attendus d'après les résultats des essais contrôlés avec le test Hemocult II®. Cependant, il a été observé des différences notables entre les départements quant au taux de coloscopies complètes, ainsi qu'au taux de lésions découvertes. La proportion de cancers détectés à la coloscopie variait selon les 19 départements dans un rapport de 2,5 (6,5-16,6 %), celle des adénomes dans un rapport identique de 2,5

(19,8-48,8 %), et celle des adénomes ≥ 1 cm dans un rapport de 2,2 (10,7-23,7 %). De telles variations sont pour partie liées aux caractéristiques des personnes dépistées, mais nous avons montré en Ille-et-Vilaine qu'il existait aussi des variations inter-endoscopistes, statistiquement significatives pour le taux de détection des adénomes en général et des adénomes ≥ 1 cm en particulier, mais pas pour la détection des cancers [12]. Un feedback du taux de détection des lésions vers les endoscopistes pourrait contribuer à améliorer les performances des coloscopies, bien que dans le contexte de test au gâïac positif, on imagine qu'elles soient déjà réalisées avec la plus grande attention [13].

Conclusion

La France est le premier pays au monde à avoir implanté sur l'ensemble de son territoire un programme organisé du dépistage du cancer colorectal. Les résultats actuels jugés satisfaisants, pourraient s'améliorer grâce à une meilleure information de la population, une meilleure formation des médecins généralistes, au progrès des techniques endoscopiques, ainsi qu'au remplacement programmé du test au gâïac par un test immunologique [4,14,15].

Remerciements aux structures de gestion départementales

Allier (Dr J Puvinel) - Alpes-Maritimes (Dr C Granon) - Ardennes (Dr B Charlier) - Bouches du Rhône (Dr L Le Retraite) - Calvados (Dr D Birman) - Charente (Dr D Mahieu) - Côte d'Or (Dr V Dancourt) - Finistère (Dr Y Foll) - Hérault (Dr J Cherif-Cheik) - Ille et Vilaine (Dr G Durand ; Dr C Piette) - Indre et Loire (Dr J Viguier) - Isère (Dr C Exbrayat) - Marne (Dr F Arnold ; Dr M Thirion) - Mayenne (Dr P Lalanne) - Moselle (Dr Y Spycykerelle) - Nord (Dr B Cockenpot ; S Chaumette) - Orne (Dr

A Notari-Lefrançois) - Puy de Dôme (Mme C Mestre) - Pyrénées Orientales (Dr JP Gautier) - Haut- Rhin (Dr P Perrin) - Saône et Loire (Dr N Touillon) Essonne (Dr H Ait Hadad) - Seine-Saint-Denis (Dr S Saïfi ; Dr C Debeugny).(Dr H Ait Hadad) - Seine-Saint-Denis (Dr S Saïfi ; Dr C Debeugny).

Références

- Bretagne JF, Faivre J. La Société Nationale Française de Gastroentérologie recommande le dépistage généralisé organisé du cancer colorectal en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:492-3.
- INCa. Le dépistage organisé du cancer colorectal. Un moyen décisif pour lutter contre la deuxième cause de mortalité par cancer en France. http://www.e-cancer.fr/v1/fichiers/public/brochure_colorectal_8pages_medical.pdf
- Journal officiel de la République française. Programmes de dépistage des cancers. http://www.snfge.asso.fr/03-Professionnels/0C-depistage-cancer-colique/pdf/joe_20061221_sommaire-complet.pdf
- La HAS évalue l'intérêt des tests immunologiques dans le dépistage du cancer colorectal en France. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_727745/la-has-evalue-linteret-des-tests-immunologiques-dans-le-depistage-du-cancer-colorectal-en-france
- Goulard H, Boussac-Zarebska M, Ancelle-Park R, Bloch J. French colorectal cancer screening pilot programme: results of the first round. *J Med Screen* 2008;15:143-8.
- Goulard H Boussac-Zarebska M, Bloch J. Évaluation épidémiologique du programme pilote de dépistage organisé du cancer colorectal, France, 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;2-3:22-4.
- Goulard H, Boussac-Zarebska M, Bloch J. Dépistage organisé du cancer colorectal : Evaluation épidémiologique des premières et deuxième campagnes. Rapport InVS - sous presse.
- Bretagne JF, Dancourt V, Denis B, Durand G, Faivre J, Mallard G, Perrin P, Piette C, Touillon N. Results of mass screening with fecal occult blood test in 4 pilot areas in France. *Gastroenterology* 2006;130:A186.
- Goulard H, Boussac-Zarebska M, Dupont N, Bloch J. Facteurs d'adhésion au dépistage organisé du cancer colorectal : étude FADO-colorectal, France, décembre 2006-avril 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;2-3:25-8.
- Clappier P, Mallard G, Bretagne JF, Piette C, Durand G. Étude des motifs de non participation à la campagne de dépistage du cancer colorectal. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:A141.
- Denis B, Schon G, Ruetsch M, Grall JC, Lévêque M, Meyer JM, Moser S, Tschember JC, Perrin P. Dépistage des cancers : auto-évaluation des dossiers médicaux de 37 médecins généralistes. *Presse Med* 2007;36(2 Pt 1):217-23.
- Bretagne JF, Hamonic S, Piette C, Manfredi S, Leray E, Durand G, Riou F. Variations inter-endoscopistes observées dans le cadre du dépistage organisé du cancer colorectal après test Hémocult® positif. Communication orale aux Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, Paris 2009.
- Bretagne JF, Ponchon T. Do we need to embrace adenoma detection rate as the main quality control parameter during colonoscopy? *Endoscopy* 2008;40:523-8.
- Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer* 2008;44:2254-8.
- Launoy G. Improvement in screening for colorectal cancer associated with the use of immunochemical faecal occult blood test. *Pathol Biol (Paris)* 2008 Oct 1. [Epub ahead of print].

Les 5 points forts

- ❶ La participation à la première campagne du dépistage organisé en France est en moyenne de 42 % ;
- ❷ Entre les départements évalués, il existe d'importantes variations pour tous les indicateurs d'activité, de qualité et d'efficacité précoce du dépistage organisé. Certains résultats sont inférieurs aux objectifs définis dans le cahier des charges ;
- ❸ Les résultats des coloscopies font état de variations significatives entre endoscopistes des taux ajustés de détection des adénomes, y compris ceux de taille ≥ 10 mm ;
- ❹ Augmenter la participation de la population cible implique d'améliorer l'information du public et de mieux former les médecins traitants ;
- ❺ Le principe du remplacement du test au gaïac par un test immunologique plus sensible pour le dépistage des néoplasies avancées (cancers et adénomes avancés) est acquis, mais les modalités restent à préciser.

Questions à choix unique

Question 1

En France, la proportion d'adénomes ≥ 10 mm diagnostiqués lors des coloscopies justifiées par un test Hémocult II® positif est de :

- A. Environ 4 %
- B. Environ 10 %
- C. Environ 16%
- D. Environ 22 %
- E. Environ 28 %

Question 2

En France, parmi 1 000 personnes participant au dépistage par test Hémocult II®, le nombre de cancers colorectaux diagnostiqués est de :

- A. Environ 1 ‰
- B. Environ 2 ‰
- C. Environ 4 ‰
- D. Environ 8 ‰
- E. Environ 12 ‰

Question 3

En France, parmi les cancers colorectaux dépistés par le dépistage organisé, la proportion des cancers sans métastases ganglionnaires ou viscérales est de :

- A. Environ 10 %
- B. Environ 30 %
- C. Environ 50 %
- D. Environ 70 %
- E. Environ 90 %