

# Cancer : les limites du dépistage

**L'efficacité du dépistage d'un cancer n'est ni évidente ni permanente, elle doit être évaluée régulièrement afin de garantir que tous les dépistages proposés aient un rapport avantages/inconvénients en faveur des patients et des populations.**

**Louis Rachid Salmi**

Université de Bordeaux, Inserm, Isped, Centre Inserm U897-Épidémiologie-Biostatistique, CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Service d'information médicale, Bordeaux

**Simone Mathoulin-Pelissier**

Université de Bordeaux, Inserm, Isped, Centre Inserm U897-Épidémiologie-Biostatistique, Institut Bergonié, Unité de recherche et d'épidémiologie cliniques, Bordeaux

Le dépistage est défini comme la détection précoce d'une anomalie inapparente, dans le but de la prendre en charge tôt et, ainsi, éviter ou atténuer ses conséquences négatives. L'anomalie peut être un défaut génétique, une infection ou la phase préclinique d'une maladie chronique telle que le cancer. D'un point de vue clinique, le dépistage est une intervention de bon sens : l'expérience clinique, appuyée par de nombreuses études, suggère que le pronostic de nombreux cancers est d'autant plus mauvais que la maladie a évolué. Par ailleurs, un retard au diagnostic peut expliquer une présentation à une phase avancée. Dans ces conditions, il est logique de penser qu'une intervention précoce ne peut que valoir mieux que de ne rien faire et d'attendre les premières manifestations de la maladie. Cette vision, centrée sur la personne malade, ne correspond cependant pas à la réalité du dépistage, intervention de santé publique qui est proposée à des individus dont une majorité ne sont pas malades.

L'efficacité du dépistage fait régulièrement l'objet de débats. Des évaluations indiquent notamment qu'il peut y avoir un fossé entre l'efficacité théorique, même démontrée par des essais randomisés, et l'efficacité réelle des programmes mis en œuvre. Il n'y a pas de consensus sur quels doivent être le calendrier et les modalités des évaluations d'un programme de dépistage et, de ce fait, la durée de l'efficacité du dépistage est rarement questionnée. De plus, les évaluations du dépistage sont habituellement fondées sur des comparaisons avec l'option « ne rien faire » et ne tiennent pas compte des progrès obtenus en prévention ou en traitement.

Dans cette tribune, nous discutons les déterminants de l'efficacité d'un dépistage du cancer et les difficultés de son évaluation. Nous insistons sur l'importance d'une formalisation de cette évaluation et sur la place de la comparaison avec d'autres options pour appuyer les décisions.

## Déterminants de l'efficacité d'un dépistage

Le dépistage repose sur une hypothèse forte : l'identification d'un cancer dans sa phase latente permet une mise en œuvre d'un traitement efficace ; ce traitement est supposé diminuer la fréquence des conséquences graves, notamment la létalité. Pour que le traitement précoce puisse être efficace, cependant, il faut qu'il soit accepté et que le cancer ait été identifié assez tôt, donc que le test de dépistage ait été accepté et qu'il soit exact.

Depuis 1968, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé des critères d'indication du dépistage [84]. Certains critères s'appliquent à tous les programmes de santé publique (importance du problème dans la population ; efficacité démontrée ; acceptabilité pour la population et pour le système de santé) ; les autres sont spécifiques du dépistage (existence d'une phase latente longue ; disponibilité d'un test exact et d'un traitement acceptable en phase latente).

La réponse aux critères dépend du contexte de mise en œuvre du dépistage :

- le dépistage systématique ou communautaire (en anglais, *mass screening*) consiste à proposer la détection précoce à toute une population non sélectionnée (exemple de la mammographie pour dépister le cancer du sein) ;



– le dépistage sélectif, ou ciblé (*targeted screening*), propose la détection précoce à une population sélectionnée sur des critères explicites, notamment de risque élevé (exemple de la colonoscopie chez les apparentés de personnes ayant eu un cancer du côlon) ;

– la recherche de cas, ou dépistage opportuniste (*case finding*), propose le test à des individus à l'occasion d'un contact avec le système de santé (exemple du frottis cervico-utérin lors d'une consultation médicale).

Chacun de ces dépistages est associé à des caractéristiques contrastées des populations, notamment en termes de prévalence et d'acceptabilité.

En conditions réelles, l'efficacité du dépistage peut être diminuée ou absente si :

– la phase latente est courte : si le cancer évolue vite, le test va identifier surtout des personnes qui auraient été détectées rapidement après et dont la prise en charge ne sera que très peu anticipée ;

– les tests disponibles – dont la performance peut avoir été démontrée dans un contexte de diagnostic – ne sont pas adaptés à identifier les phases latentes, entraînant de nombreux faux négatifs et faux positifs ;

– les traitements disponibles ne sont pas plus efficaces en phase latente qu'en phase clinique.

L'évaluation de l'efficacité du dépistage est par ailleurs soumise à de nombreux biais. Le biais de sélection est lié au fait que les personnes qui acceptent le dépistage ou son évaluation ne sont pas représentatives de l'ensemble de la population qui devrait en bénéficier ; une surestimation de l'acceptabilité des tests et des traitements va entraîner une surestimation de l'efficacité du traitement et donc une sous-estimation de la létalité. De plus, les personnes qui acceptent un dépistage sont généralement celles qui sont plus conscientes des enjeux de santé, plus sensibles à la prévention et peuvent donc être moins à risque de développer un cancer ; cette prévalence plus faible va augmenter le nombre de faux positifs.

Le biais d'anticipation résulte du fait que, par principe, la détection précoce entraîne un allongement apparent de la survie, même en l'absence d'efficacité ; les malades étant en effet identifiés plus tôt, le délai entre diagnostic et décès sera automatiquement plus long. À l'extrême, l'identification précoce peut entraîner un biais de durée, comme pour le cancer de la prostate par exemple, lorsque certaines formes identifiées correspondent à un cancer à progression lente ou régressive, c'est-à-dire des maladies qui n'auraient jamais atteint la phase

clinique. Le dépistage n'apporte alors que des inconvénients (stigmatisation éventuelle<sup>1</sup>, effets indésirables des tests et du traitement). Ces deux biais liés au temps impliquent que l'évaluation de l'efficacité ne peut pas se contenter d'observer le devenir des personnes malades, mais doit reposer sur une comparaison de la mortalité, toutes causes confondues, dans des populations soumises ou non au dépistage. L'impact de ces biais peut varier selon le contexte du dépistage, celui-ci étant d'autant plus important que le dépistage est généralisé.

### Pièges de la décision concernant le dépistage

La mise en œuvre d'un dépistage ne doit être envisagée qu'après avoir vérifié que toutes les garanties sont prises pour que l'impact soit favorable. Les décisions concernant l'opportunité de prescrire un test ou de proposer un programme de dépistage sont cependant confrontées à de nombreuses difficultés aux conséquences potentiellement graves.

Premièrement, un programme de dépistage ne doit être proposé que si la maladie est réellement assez fréquente et ses conséquences suffisamment graves pour justifier une approche de santé publique. Si ce principe, déjà présent dans les critères de l'OMS, est accepté pour la mise en œuvre, il n'est que rarement évoqué pour définir la « durée de vie » d'un programme. D'un côté, un des effets du programme sera d'augmenter la prévalence, donc la charge du cancer ciblé sur le système de santé ; d'un autre côté, un programme efficace va réduire la létalité, augmenter la fréquence des « guérisons »<sup>2</sup> et peut favoriser des prises en charge plus légères et moins coûteuses. Le fardeau des cancers ciblés par les dépistages, par exemple le cancer du sein, doit donc être régulièrement réévalué.

Deuxièmement, l'impact du traitement des personnes identifiées comme ayant le cancer n'est pas forcément positif. En effet, l'identification de formes asymptomatiques aura souvent comme effet apparent de rendre les gens malades. Ce caractère iatrogène du dépistage peut être lié à la stigmatisation ou aux effets indésirables des tests et du traitement. Ces effets indésirables sont encore plus problématiques quand ils touchent des personnes ayant des formes qui n'au-

raient jamais évolué (sur-diagnostic ou sur-détection), ou des personnes qui n'ont pas de cancer (effets indésirables des traitements inutiles chez les faux positifs ou des tests chez les vrais négatifs). Enfin, quand il s'agit d'un cancer qui progresse lentement chez des personnes suffisamment âgées pour que de nombreuses causes puissent entraîner le décès, le dépistage n'aura pas d'impact sur la mortalité spécifique du cancer ciblé. Tous ces inconvénients sont observés, par exemple, pour le dépistage du cancer de la prostate.

Troisièmement, il est extrêmement difficile de prédire quel sera le rapport avantages/inconvénients en conditions réelles. Théoriquement, l'essai randomisé permet de fournir les faits les plus robustes en faveur de l'efficacité du dépistage. Cependant, les essais randomisés sont rarement représentatifs des conditions réelles : les participants, pour les raisons évoquées plus haut, n'ont pas le même niveau d'acceptabilité que la population cible théorique ; par ailleurs, les essais de dépistage nécessitant un suivi extrêmement long, les conclusions sont rarement applicables au contexte dans lequel un programme sera envisagé, car les tests et les modalités de prise en charge – et leurs coûts – peuvent considérablement évoluer<sup>3</sup>.

Quatrièmement, il n'y a pas de consensus sur le critère de jugement de l'efficacité, mortalité spécifique ou mortalité globale. Les limites de la mortalité spécifique sont liées aux difficultés d'imputer le décès au cancer ciblé et à la nature même de ce paramètre : la mortalité spécifique ( $M_s$ ) dépend en effet de la prévalence ( $P$ ), la proportion de malades dans la population) et de la létalité ( $L$ , la proportion de ces malades qui décèdent du fait de la maladie), selon la formule  $M_s \approx P \times L$ .  $M_s$  pourrait ne pas varier si le gain en létalité est compensé par l'augmentation de prévalence qui résulte du dépistage. La prévalence elle-même dépendant de l'incidence ( $I$ , le risque de développer le cancer pendant une période donnée) et de la durée moyenne de la maladie ( $D_m$ ), selon la formule  $P \approx I \times D_m$ , l'effet du dépistage sur la prévalence peut être accentué ou atténué selon que l'effet du traitement précoce soit d'augmenter la fréquence des guérisons (entraînant ainsi une diminution de la  $D_m$ ) ou d'augmenter la durée de la survie avec cancer (entraînant ainsi une augmentation de la  $D_m$ ). La mortalité globale, quant à elle, est critiquée, car elle ne refléterait pas

1. La stigmatisation est un obstacle à l'acceptabilité du dépistage par certains patients, mais aussi par certains médecins traitants.

2. La notion de guérison, et donc la durée d'un cancer, est particulièrement difficile à définir de façon consensuelle et pour tous les cancers.

3. Exemple du test au gaïac et du test immunologique pour le cancer colorectal, et de la mammographie conventionnelle et la mammographie numérique pour le cancer du sein.

directement l'efficacité du dépistage. On peut au contraire argumenter qu'elle est plus proche du rapport avantages (gain de survie pour les malades) sur inconvénients (notamment l'impact des effets indésirables des tests et des traitements), qui devrait être estimé sur l'ensemble de la population.

Enfin, les évaluations de l'impact du dépistage ne sont pas toujours fondées sur des comparaisons pertinentes. Les essais comparent la proposition du dépistage à l'absence de proposition et les analyses tiennent habituellement compte des phénomènes importants que sont le défaut d'adhésion (refus du test dans le groupe dépistage) et la contamination

(dépistage proposé spontanément dans le groupe témoin). Cette analyse est pertinente, mais elle ne considère pas, pour évaluer l'impact du dépistage, d'autres options importantes (la prévention et les progrès thérapeutiques), qui influencent les paramètres clés que sont l'incidence et la létalité. Certes, les essais comparant toutes ces options seraient pratiquement impossibles à réaliser, mais l'évaluation de l'impact du dépistage en conditions réelles devrait tenir compte de l'évolution de la prise en charge et des programmes de prévention existants.

#### Conclusion

L'efficacité de dépistage d'un cancer ne devrait

être considérée ni comme évidente ni permanente. La nécessité d'une évaluation régulière exige de conforter le système de surveillance des cancers (registres...), de leur prise en charge (systèmes d'information hospitaliers, assurance maladie...) et un retour d'expérience complet sur toutes les formes de dépistage (systématique, ciblé et surtout opportuniste) et leurs conséquences (survie, effets indésirables, sur-détection, coûts...). Seule l'intégration de l'information pertinente dans des modélisations décisionnelles régulières garantira que tous les dépistages proposés ont et maintiennent un rapport avantages/inconvénients en faveur des patients et des populations. ↑

# tribunes

## Promotion de la santé et prévention des décès, incapacités prématurés et inégalités évitables

**La promotion de la santé permet d'accroître l'aptitude à améliorer et maintenir durablement sa santé. Elle a des effets sur les modes de vie individuels et sur l'environnement matériel et social.**

**René Demeulemeester**

Président de la Fédération nationale d'éducation et de promotion de la santé

**Christine Ferron**

Directrice de l'Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé de Bretagne

**L**a prévention primaire des maladies et la promotion de la santé sont étroitement liées et complémentaires bien qu'elles puissent différer par leurs objectifs, leurs stratégies ou leurs méthodes.

#### Prévention des maladies et promotion de la santé : des approches différentes mais complémentaires

La prévention a une porte d'entrée par pathologie qu'elle cherche à éviter ou par facteur de risque dont elle veut réduire l'impact, notamment par des actions individuelles ou collectives de formation ou d'information. La promotion de la santé vise à accroître l'aptitude des personnes et des groupes à améliorer et maintenir leur santé, notamment par l'éducation pour la santé. La prévention médicalisée consiste à mettre à la disposition de la population des services offerts par les professionnels du soin, tels que la vaccination, les dépistages ou les soins pré- et post-nataux.

La promotion de la santé fait référence à des stratégies plutôt collectives de mobilisation visant à agir sur les principaux déterminants de la santé (modes de vie, environnement matériel, environnement socio-économique). Ce en quoi elle est liée d'une part au développement communautaire et d'autre part à la prévention des maladies et accidents. Enfin, la promotion de la santé a aussi pour objectifs d'améliorer la qualité de vie par la création, en proximité des personnes, d'environnements matériels et sociaux qui facilitent l'adoption et le maintien de modes de vie favorables à la santé et au bien-être. Le bureau européen de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) précise dans un document récent que « ces stratégies s'appliquent à tout un ensemble de domaines, notamment la santé de la mère et de l'enfant, la santé sexuelle, la santé mentale, les comportements en matière de santé en rapport avec la tuberculose multirésistante et le VIH, la lutte contre la toxicomanie, la lutte antitabac,