

Conditions théoriques pour le dépistage d'un cancer. Exemple du cancer prostatique

Jacques IRANI

Service d'Urologie, CHU La Milétrie, Poitiers, France

RESUME

Tous les cancers ne se prêtent pas à un programme de dépistage. D'une part la maladie doit être fréquente, grave et pouvoir être diagnostiquée à un stade où elle est curable et d'autre part, un test de dépistage facilement acceptable et très spécifique doit être disponible. Le bien-fondé du dépistage du cancer prostatique est controversé et les connaissances actuelles ne permettent pas de recommander ce dépistage.

Dans ce travail, nous avons évalué, au vu de la littérature récente, dans quelle mesure le cancer prostatique répondait aux critères théoriques du dépistage d'un cancer.

Mots clés : Cancer prostatique, épidémiologie, dépistage de masse.

L'objectif principal d'un programme de dépistage d'un cancer est de diminuer la mortalité due à ce cancer dans une population. Notre propos est donc bien celui du dépistage de masse et non celui du dépistage individuel.

Tous les cancers ne se prêtent pas à un programme de dépistage. Le bien-fondé du dépistage du cancer de la prostate est actuellement controversé. L'American College of Physicians recommande de s'abstenir de dépister le cancer de la prostate dans la population générale [2]. En Europe et plus particulièrement en France, le dépistage de masse du cancer prostatique n'est ni pratiqué ni recommandé actuellement [5, 12], suivant en cela les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé [13]. A l'inverse, l'American Cancer Society recommande le dépistage du cancer prostatique chez tous les hommes de plus de 50 ans grâce au toucher rectal associé au dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) total sérique [15].

L'objectif de ce travail est de rappeler les caractéristiques d'un cancer justifiant d'un programme de dépistage de masse et d'évaluer dans quelle mesure le cancer prostatique répond à ces critères.

EVALUATION DE L'EFFICACITE D'UN PROGRAMME DE DEPISTAGE

Les arguments souvent avancés pour défendre le dépistage ne sont pas toujours suffisants. En effet, l'étude de la distribution des stades de diagnostic, l'étude de la survie, l'étude historique de l'incidence de la maladie ne sont pas des critères suffisants pour évaluer l'effet

d'un programme de dépistage : il existe de nombreux biais qui ne permettent pas de conclure à l'efficacité du dépistage sur ces seules données :

- le biais d'avance au diagnostic ou «lead-time» : le diagnostic est fait plus tôt grâce au dépistage et malgré une survie absolue identique, le temps qui sépare le diagnostic du décès est plus long dans le groupe dépisté.

- le biais de sélection; les cancers à évolution rapide se révèlent dans l'intervalle qui sépare deux vagues de dépistage (cancer d'intervalle). Le dépistage permettrait de diagnostiquer les meilleurs cas.

- le biais de volontarisme : les sujets qui participent au dépistage sont plus soucieux de leur santé que les sujets qui le refusent.

- le biais de surdiagnostic : correspond au diagnostic de cancers qui ne se seraient pas manifestés du vivant du sujet atteint. Cette question est particulièrement posée dans le cancer de la prostate.

Pour ces raisons, l'effet du dépistage ne peut être apprécié que sur la comparaison des taux de mortalité dans des populations testée et témoin dont le mode d'attribution (dépistage ou non) est tiré au hasard. Ce type d'étude faite à grande échelle est mené depuis quelques années en Europe, à Rotterdam et Anvers [14]. Dans le cas où ces études démontrent une diminution significative de la mortalité dans le bras dépis-

Manuscrit reçu : janvier 1999, accepté : mars 1999.

Adresse pour correspondance : Dr. J. Irani, Service d'Urologie, CHU La Milétrie, 86000 Poitiers.

té, la mise en place d'une politique nationale de dépistage peut être envisagée. Cependant, avant de mettre en place ce type d'étude qui est longue et coûteuse, il convient d'apprécier dans quelle mesure le cancer prostatique se prête sur le plan théorique au dépistage.

CARACTERISTIQUES D'UNE MALADIE JUSTIFIANT LA REALISATION D'UN PROGRAMME DE DEPISTAGE

L'OMS a défini les caractéristiques que doit avoir une maladie pour qu'un programme de dépistage soit justifié [6, 8] :

- Elle doit constituer une menace grave pour la santé publique du fait de sa fréquence et de sa gravité :

Le cancer prostatique répond tout à fait à ces critères puisqu'il s'agit du premier cancer en fréquence et la 2ème cause de mortalité par cancer chez l'homme dans les pays industrialisés [10]. Les données des registres de cancers ont permis d'estimer à 26 500 le nombre de nouveaux cas en France en 1995 [11].

- Il doit y avoir un stade de développement limité de la maladie où le traitement entraîne la guérison :

Il est actuellement admis par la majorité de la communauté urologique que le traitement radical (chirurgie ou radiothérapie) du cancer prostatique localisé, moyennement ou mal différencié, chez un homme ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans entraîne un bénéfice par rapport à l'observation simple (associée au traitement palliatif si nécessaire). Cependant ces convictions, bien que reposant sur des arguments plausibles, ne sont pas démontrées [1] surtout si l'on prend en compte la morbidité des traitements et leur impact sur la qualité de vie. Les résultats de l'étude randomisée et contrôlée «PIVOT» comparant les survies non spécifiques (objectif principal) après prostatectomie radicale et observation simple dans le cancer prostatique localisé devraient être décisifs [16]. Cette étude menée aux Etats-Unis dont le promoteur est le National Cancer Institute devrait recruter 2 000 patients qui seront suivis au minimum 12 ans.

- Il faut qu'il existe un examen de dépistage acceptable pour la population et efficace :

Voir chapitre suivant.

- Le coût de la recherche des cas ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux :

Il n'y a pas actuellement d'étude coût-efficacité dans le dépistage du cancer prostatique. Ceci devrait faire par-

Tableau 1. Les caractéristiques d'une maladie justifiant la réalisation d'un programme de dépistage s'appliquent-elles au cancer prostatique?

	Non	Probable	Oui
Fréquent			X
Grave			X
Existence d'un stade curable#		X	
Existence d'un test de dépistage			X
Coût de la recherche des cas/coût global des soins médicaux «raisonnables»*		X	

Dépend des résultats d'études randomisées (traitement radical/observation).

* Dépend des résultats d'études de cohortes randomisées (dépistage/sans dépistage).

tie des objectifs secondaires des études randomisées du dépistage prostatique. Les résultats disponibles ne reposent que sur une modélisation des données.

Le Tableau 1 résume la situation du cancer prostatique par rapport à ces caractéristiques.

CARACTERISTIQUES D'UN TEST DE DEPISTAGE DE MASSE

Les performances attendues d'un test de dépistage sont différentes de celles d'un test diagnostique [17]. Dans un dépistage on s'adresse à une population bien portante, non demandeuse de soins, comprenant très peu de malades (Tableau 2). Le test de dépistage n'est que la première étape d'une action de dépistage. La deuxième étape est un examen de détection proposé aux personnes qui ont un test de sélection positif. Dans le cas du cancer prostatique, il s'agit donc d'une biopsie prostatique réalisée chez les personnes ayant un taux de PSA anormal. Le test de dépistage doit donc être largement diffusable même si en contrepartie sa valeur diagnostique n'est jamais parfaite. Le test de dépistage doit être :

- Spécifique, c'est-à-dire rarement positif chez les sujets indemnes de la maladie (peu de faux positifs) du fait de la grande taille de la population [8]. C'est l'inverse pour un examen à visée diagnostique où la sensibilité est le critère le plus important (peu de faux-négatifs). Le «Likelihood Ratio» (LR) ou rapport de vraisemblance est un paramètre intéressant pour évaluer l'intérêt d'un test de dépistage [17]. Il correspond au rapport de la probabilité qu'un test positif corresponde réellement à une maladie et de la probabilité qu'un test négatif ne corresponde pas à cette maladie :

LR = Sensibilité (1-Spécificité) soit [Vrais Positifs/malades] / 1- [Vrais Négatifs/non malades].

Tableau 2. Points de divergence entre les stratégies diagnos-tique et de dépistage.

Stratégie de dépistage	Stratégie diagnostique
Population bien portante	Population symptomatique
Prévalence faible de malades	Prévalence forte de malades
Vise à diminuer la mortalité dans la population	Pas d'effet sur la mortalité dans la population
Population non demandeuse	Population demandeuse
Test de dépistage doit être spécifique et taux de positivité faible (< 3%)	Examen de détection doit être sensible et taux de positivité élevé

Plus la valeur du LR s'éloigne de 1, plus le test présente un intérêt. Une valeur du LR à 10 est considérée comme un seuil au-delà duquel le test de dépistage entraîne un impact significatif [8]. De façon plus concrète, un LR à 10 par exemple implique qu'un sujet ayant le test de dépistage positif a 10 fois plus de risque d'avoir la maladie dépistée qu'un sujet n'ayant pas fait le test de dépistage.

Le dosage du PSA sérique total est un examen peu spécifique (en moyenne 4 biopsies sur 5 sont négatives devant une élévation isolée du PSA sérique total entre 4 et 10 ng/ml). Ceci a conduit les urologues depuis plusieurs années à proposer des variantes du PSA sérique total de façon à augmenter la spécificité, c'est-à-dire diminuer les faux-positifs [4]. Aucune de ces nouvelles techniques n'a encore remplacé de façon consensuelle le PSA total. Le dosage de PSA libre pourrait amener une amélioration substantielle de la spécificité. Il faut signaler cependant que l'étude de Rotterdam qui a testé sur un sous-groupe l'intérêt du PSA libre dans le dépistage du cancer prostatique n'obtient pas des résultats en faveur de l'utilisation du rapport PSA libre/PSA total dans le dépistage. Ceci était vrai également pour la densité du PSA et le PSA rapporté à l'âge [3].

En admettant l'hypothèse plutôt optimiste d'une sensibilité de 80% et d'une spécificité de 60% du PSA total sérique dans le dépistage du cancer prostatique dans une population tout-venant [7], le LR serait de 2, chiffre bien inférieur à celui espéré pour un test de dépistage.

- **Simple à réaliser** : ce qui est le cas d'un dosage du PSA sérique.

- **Facilement acceptable** : la participation est un des problèmes essentiels dans une campagne de dépistage de masse. Un test dont les performances permettraient de diminuer de 50% la mortalité si la participation était de 100% ne la diminuera que de 5% si la participation n'est que de 10% [8]. Dans ce cas on ne verrait pas d'effet significatif sur la mortalité. Par

Tableau 3. Les caractéristiques du test de dépistage de masse s'appliquent-elles au PSA sérique total dans le dépistage du cancer prostatique?

	Non	Probable*	Oui
Simple à réaliser			X
Facilement acceptable		X	
Sans danger			X
Peu onéreux	X		
Spécifique (LR > 10)	X		

* Dépend des résultats d'études de cohortes randomisées (dépistage/sans dépistage).

analogie avec ce que l'on a constaté avec le cancer du col de l'utérus, on n'observera une réduction de mortalité que si la participation est > 40% [9]. L'acceptabilité dans la population du prélèvement sanguin pour le dosage du PSA fait partie des résultats attendus d'une étude de cohorte randomisée (dépistage/pas de dépistage).

- **Sans danger** : ce qui est le cas d'un dosage du PSA sérique.

- **Peu onéreux** : le dosage de PSA est onéreux (cotation SS B70 soit 126 FF) comparé à des tests de dépistage type hémocult (bandelette détectant le sang dans les selles pour le dépistage du cancer colique). Le coût du dosage de PSA est inférieur cependant au coût d'une mammographie utilisée dans le dépistage du cancer du sein.

Le Tableau 3 résume la situation du dosage de PSA sérique total par rapport à ces caractéristiques.

CONCLUSION

Avant de mettre en place une politique nationale de dépistage d'un cancer, plusieurs niveaux de preuve sont nécessaires. Dans un premier temps, la pathologie doit présenter des caractéristiques justifiant d'un programme de dépistage et être associée à un test de dépistage efficace. Si ces premières exigences sont remplies, l'efficacité du programme de dépistage doit être évaluée dans une étude de cohorte contrôlée.

Le cancer prostatique est un cancer fréquent et grave ce qui fait considérer avec intérêt son dépistage de masse. Cependant, en supposant que les études prospectives en cours confirment le bénéfice du traitement radical dans le stade précoce du cancer prostatique, le PSA sérique total ne remplit pas les critères requis pour un test de dépistage, essentiellement en raison de son manque de spécificité.

Remerciements

Nous tenons à remercier le Professeur Jean Faivre, Chef de Service de Gastro-Entérologie du CHU de Dijon et Responsable du Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, qui a accepté de relire ce manuscrit. Les principes épidémiologiques cités dans cet article sont issus de son enseignement dans le cadre du Diplôme d'Etudes Approfondies d'Epidémiologie Clinique de la Faculté de Nancy.

REFERENCES

- ALBERTSEN P.C., HANLEY J.A., GLEASON D.F., BARRY M.J. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *J.A.M.A.*, 1998, 280, 975-980.
- American College of Physicians. Screening for prostate cancer. *Ann. Intern. Med.*, 1997, 126, 480-484.
- BANGMA C.H., KRANSE R., BLIJENBERG B.G., SCHRÖDER F.H. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II : Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges and PSA density. *Urology*, 1995, 46, 779-784.
- BEERLAGE H.P., de REIJK T.M., de la ROSETTE J.J.M.C.H. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur. Urol.*, 1998, 34, 303-312.
- Conférence de Consensus. Le dépistage du cancer localisé de la prostate. Rapports et recommandations. Paris 8-9 décembre 1989. *Ann. Urol.*, 1990, 24, 5-8.
- EDDY D.H. Secondary prevention of cancers : an overview. *Bull. WHO*, 1986, 64, 421-429.
- EL-GALLEY R.E.S., PETROS J.A., SANDERS W.H., KEANE T.E., GALLOWAY N.T.M., COONER W.H., GRAHAM S.D. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology*, 1995, 46, 200-204.
- FAIVRE J., TAZI M.A., EL M'RINI T. Les conditions nécessaires au dépistage des cancers digestifs. *Hepato-gastro*, 1997, 4 (suppl.), 21-24.
- LAARA E., DAY N., HAKAMA M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries : association with organized screening programs. *Lancet*, 1987, i, 1247-1249.
- LANDIS S.H., MURRAY T., BOLDEN S., WINGO P.A. Cancer Statistics, 1998. *Cancer J. Clin.*, 1998, 48, 6-29.
- MENEGOZ F., BLACK R.J., ARVEUX P., MAGNE V., FERLAY J., BUEMI A., CARLI P.M., CHAPELAIN G., FAIVRE J., GIGNOUX M., GROSCLAUDE P., MACE-LESEC'H J., RAVERDY N., SHAFFER P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1997, 6, 442-466.
- PAVONE-MACALUSO M. Epidemiology, prevention and screening for prostate cancer. *Eur. Urol.*, 1996, 29 (suppl.), 49-53.
- SCHRÖDER F.H., ALBRECHT W., AUVINEN A., BARTSCH G., BOWSHER W.G., HAILLOT O., IMAI K., METTLIN C. Screening and early detection of prostate cancer. In : Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer. Murphy G., Denis L., Chatelain C., Griffiths K., Khoury S., Cockett A.T. S.C.I., Paris, S.C.I., 1997, 179-210.

- SCHRÖDER F.H., DENIS L.J., KIRKELS W., DE KONING H.J., STANDAERT B. European randomized study of screening for prostate cancer, progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies. *Cancer*, 1995, 76, 129-134.
- VON ESCHENBACH A., HO R., MURPHY G.P. et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer : update June 10, 1997. *Cancer*, 1997, 80, 1805-1807.
- WILT T.J., BRAWER M.K. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Oncology (Huntingt.)*, 1997, 11, 1133-1139.
- YOUNG G.P., MACRAE F.A., ST JOHN D.J.B. Clinical methods for early detection : basis, use and evaluation. In : Prevention and early detection of colorectal cancer. Young G.P., Rozen P., Levin B. ed., London, Saunders, 1996, 241-270.

Commentaire de Eric Lechevallier, Service d'Urologie, Hôpital Salvator, Marseille.

Cet article apporte de façon simple et claire mais pertinente quelques notions d'épidémiologie. L'urologue d'aujourd'hui n'est plus seulement médecin, mais il se doit d'être gestionnaire, biologiste, et maintenant épidémiologiste. On peut donc remercier l'auteur des informations contenues dans ce travail.

Il est important de comprendre que le dépistage d'une maladie ne se situe pas au niveau d'un individu mais au niveau d'une population. A l'échelon individuel, l'amélioration de la survie s'apprécie en mois de vie gagnés et est basée sur le diagnostic précoce. A l'échelon d'une population, l'amélioration de la survie de la population s'apprécie en pourcentage d'individus décédés de la maladie à un moment donné. Dans ce cas il s'agit de dépistage. Le dépistage vise donc à diminuer sur une période donnée la proportion d'individus décédés de la maladie dépistée. Il ne s'agit plus de mois de vie gagnés.

Il est évident que le premier cancer masculin intéresse les gestionnaires de santé dans une double démarche, réduire le coût des soins en maintenant la qualité des soins. Malheureusement le cancer de la prostate est loin de livrer tous ses secrets et il est difficile actuellement de dire si l'amélioration de la survie du cancer de la prostate par le dépistage justifie le coût de ce dépistage. Pour pouvoir répondre à cette question trop de paramètres et de biais interfèrent avec le diagnostic, comme le soulignent les auteurs. On aurait pu croire que compte tenu de l'introduction il y a près de 10 ans du dosage du PSA sérique, le recul soit actuellement suffisant pour pouvoir répondre à cette question. Il semble qu'actuellement on assiste en effet à une diminution du taux de mortalité annuelle du cancer de la prostate de l'ordre de - 1,2% par an [5] et une mortalité actuellement inférieure de près de 20% à celle des années 80 [4]. Outre le fait que les séries publiées ne sont pas prospectives randomisées et sont en général issues de registres, on ne peut dire si cette réduction de mortalité est due au dépistage du cancer de la prostate ou s'il s'agit d'une amélioration des moyens thérapeutiques et diagnostiques ou d'une évolution naturelle du cancer prostatique [1]. Par ailleurs, si durant les 10 dernières années on a assisté à une augmentation des formes de bon pronostic l'incidence des formes dépassées ou agressives est restée stable [2, 3, 4]. Il faut donc continuer nos efforts et organiser des études épidémiologiques bien conduites.

1. BRASSO K., FRIIS S., KJAER S.K., JORGENSEN T., IVERSEN P.
Prostate cancer in Denmark : a 50-year population based study.
Urology, 1998, 51, 590-594.
2. FARKAS A., SCHNEIDER D., PERROTTI M., CUMMINGS K.B.,
WARD W.S. National trends in the epidemiology of prostate cancer,
1973 to 1994 : evidence for the effectiveness of PSA screening.
Urology, 1998, 52, 444-449.
3. PERROTTI M., RABBANI F., FARKAS A., WARD W.S., CUM-
MINGS K.B. Trends in poorly differentiated prostate cancer 1973 to
1994 : observations from the SEER database. J. Urol., 1998, 160, 811-
815.
4. ROBERTS R.O., BERGSTALH E.J., KATUSIC S.K., LIEBER
M.M., JACOBSEN S.J. Decline in prostate cancer mortality from
1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted coun-
ty, Minnesota. J. Urol., 1999, 161, 529-533.
5. WINGO P.A., RIES L.A.G., ROSENBERG H.M., MILLER D.S.,
EDWARDS B.K. Cancer incidence and mortality, 1973-1995. A
report card for the US. Cancer, 1998, 82, 1197-1207.

SUMMARY

Theoretical conditions for cancer screening. Example of prostate cancer.

Not all cancers are suitable for screening programmes. The disease must be frequent, serious and able to be diagnosed at a stage at which it is curable and an easily acceptable and very specific screening test must be available. The justification for prostate cancer screening is controversial and this screening cannot be recommended on the basis of current knowledge. In this study, the authors evaluated, in the light of the recent literature, to what degree prostate cancer satisfies the theoretical criteria for cancer screening.

Key-words : Prostate cancer, epidemiology, mass screening.