



Dépistage : principes et méthodes



Rev Med Suisse 2010; 6: 1390-4

I. Guessous
J. Cornuz
J.-M. Gaspoz
F. Paccaud

Screening: principles and methods

The concept of early detection to then intervene and improve the prognosis seems straightforward. Applied to *asymptomatic* subjects, this concept – screening – is rather complex. This review presents the rational and fundamental principles of screening. It underscores the fundamental principles related to the disease and to the screening test considered, the importance of considering screening as a program rather than a test only, and the validity of measures used to evaluate the efficacy of screening. Lastly, it reviews the most frequently bias encountered in screening studies and interpretations.

Identifier tôt une maladie pour intervenir précocement et améliorer son pronostic est un concept immédiatement compréhensible. Appliqué aux individus *asymptomatiques*, ce concept s'appelle un dépistage, et devient en fait un geste complexe. Cet article rappelle les raisonnements nosologiques qui fondent les principes du dépistage, en particulier les caractéristiques épidémiologiques des maladies dépistables et les caractéristiques du test de dépistage. D'autre part, la notion de *programme* de dépistage est développée ainsi que les mesures de l'efficacité. Finalement, les biais fréquemment rencontrés dans l'évaluation d'un programme de dépistage sont discutés.

INTRODUCTION

Cet article rappelle les principes généraux et les méthodes d'évaluation utilisées dans le dépistage. Si le concept du dépistage (identifier une maladie encore asymptomatique pour intervenir précocement et en améliorer le pronostic) est immédiatement compréhensible, l'efficacité d'un dépistage dépend de conditions nombreuses et complexes. Les cliniciens, hospitaliers et ambulatoires, sont souvent confrontés à cette complexité.

Cet article présente une synthèse des enjeux méthodologiques et pratiques du dépistage, en soulignant les aspects liés à la maladie d'une part et au test de dépistage d'autre part. La notion de *programme* de dépistage ainsi que la validité des mesures de l'efficacité du dépistage sont présentées. Finalement, les biais fréquemment rencontrés lors de l'évaluation de l'efficacité d'un dépistage sont discutés.

Cet article s'inspire d'un chapitre rédigé par certains des auteurs.¹ Ceux-ci introduisent à dessein les terminologies anglo-saxonnes et le terme *maladie* se substitue parfois à celui de *condition*.

DÉFINITIONS

Plusieurs définitions du dépistage sont utilisées. Nous proposons celle d'Alan S. Morrison dans la seconde édition de son ouvrage «*Screening in chronic disease*»: le dépistage est «l'examen d'individus asymptomatiques pour déterminer leur probabilité d'avoir la condition qui fait l'objet du dépistage. Les individus dont la probabilité d'être atteints est suffisamment élevée sont ensuite soumis à des investigations diagnostiques complètes. Les individus avec la condition sont alors traités».²

Il ressort de cette définition que le dépistage est un triple processus. Le premier a pour but de déterminer la probabilité qu'un individu présente une condition (le plus souvent, une maladie, mais aussi une condition pré-morbide ou un facteur de risque). Le second processus vise à établir un diagnostic, et le troisième consiste à intervenir en cas de diagnostic positif. Cette intervention est le plus souvent curative (médicale ou chirurgicale), mais elle peut également viser une surveillance (par exemple: en répétant régulièrement le dosage d'un biomarqueur).



Parce que les individus ciblés par un dépistage sont *asymptomatiques* de leur condition, le dépistage est une prévention secondaire. Les principes du dépistage sont souvent discutés en utilisant les dix critères proposés il y a plus de 40 ans par Wilson et Junger (tableau 1).³ Ces critères représentent une check-list utile, encore qu'elle réduise considérablement la complexité d'une décision concernant un dépistage.

Tableau 1. Dix critères de l'OMS pour un dépistage organisé
(Adapté de réf.³).

- La maladie étudiée doit présenter un problème majeur de santé publique
- L'histoire naturelle de la maladie doit être connue
- Une technique diagnostique doit permettre de visualiser le stade précoce de la maladie
- Les résultats du traitement à un stade précoce de la maladie doivent être supérieurs à ceux obtenus à un stade avancé
- La sensibilité et la spécificité du test de dépistage doivent être optimales
- Le test de dépistage doit être acceptable pour la population
- Les moyens pour le diagnostic et le traitement des anomalies découvertes dans le cadre du dépistage doivent être acceptables
- Le test de dépistage doit pouvoir être répété à intervalle régulier si nécessaire
- Les nuisances physiques et psychologiques engendrées par le dépistage doivent être inférieures aux bénéfices attendus
- Le coût économique d'un programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus

PRINCIPES LIÉS À LA PATHOLOGIE DÉPISTÉE ET AU TEST

Ne sont concernés par un dépistage que les individus durant la phase préclinique durant laquelle la maladie est détectable mais cliniquement silencieuse. Toutes les maladies présentent une phase préclinique. Mais le dépistage ne s'intéresse qu'aux maladies dont cette phase est suffisamment longue, comme c'est le cas de la plupart des cancers et des maladies cardiométaboliques.

Les cas de maladies diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage (*screen-detected cases*) ne sont pas identiques aux cas diagnostiqués durant la phase symptomatique (*symptom-detected cases*). Les différences portent autant sur l'histoire naturelle que la réponse aux traitements. Une conséquence importante en clinique est que les connaissances disponibles pour un type de cas ne sont pas forcément applicables à l'autre type.

L'existence d'une phase préclinique dans l'histoire naturelle d'un processus pathologique est centrale dans la théorie du dépistage. L'un des paradigmes centraux mérite d'être défini: le *temps de devancement*.

Il s'agit de l'intervalle entre le moment de la détection d'une condition par dépistage et le moment du diagnostic suite à une symptomatologie d'appel. Etablir un temps de devancement (figure 1) est un objectif du dépistage, qu'il ne faut pas confondre avec le biais de temps de devancement (*lead-time bias*): ce dernier est une erreur systématique sur la mesure de l'efficacité du dépistage (voir ci-dessous).

Le temps de devancement peut être estimé. Par exemple, les temps de devancement du dépistage du cancer du pou-

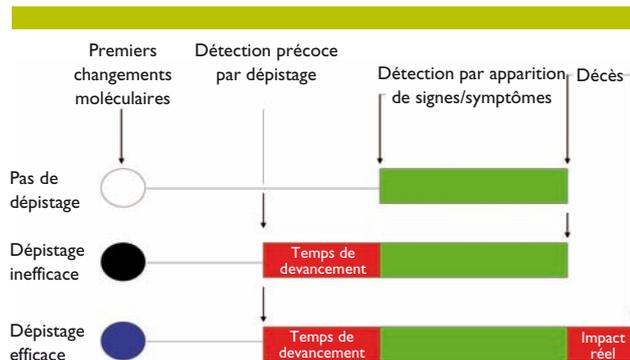


Figure 1. Temps de devancement

mon par scanner à faible dose, et celui du cancer de la prostate par dosage de PSA sont, respectivement, de quatre et dix ans.^{4,5} En d'autres termes, les participants à un dépistage par scanner à faible dose voient leurs cancers du poumon diagnostiqués environ quatre ans avant les cancers des non-participants au dépistage.

Si, grâce à un dépistage, la maladie est diagnostiquée tôt dans son histoire naturelle, le processus pathologique sera diagnostiqué à un stade précoce. Par exemple, la proportion de stade I TNM de cancers du poumon détectés par dépistage varie entre 60 et 100%, tandis qu'elle est d'environ 16% en l'absence de dépistage.⁴ La même observation vaut pour les maladies non cancéreuses: par exemple, la proportion de petits anévrismes de l'aorte abdominale est plus élevée dans le cadre d'un programme de dépistage par ultrason abdominal.

Cette transition de stade (*stage-shift*) est un effet attendu du dépistage et du temps de devancement diagnostique qu'il crée. Le *stage-shift* est un indicateur de l'impact du dépistage sur l'histoire naturelle d'une maladie. En revanche, le *stage-shift* n'est pas un indicateur de l'impact du dépistage sur le pronostic de la condition dépistée: ce dernier dépend aussi, et surtout, du gain pronostique lié au traitement précoce.

TEST

Les caractéristiques du test de dépistage sont aussi importantes que celles de la maladie. Les tests de dépistage se distinguent des tests diagnostiques d'au moins deux façons. Premièrement, l'objectif d'un test de dépistage est d'estimer la *probabilité* d'existence d'une maladie, et non pas de déterminer la présence ou l'absence d'une maladie (test diagnostique). A quelques exceptions près (comme l'anévrisme de l'aorte abdominale et l'ostéoporose), la plupart des programmes de dépistage opèrent en deux temps, avec une première phase de tri (test de dépistage), suivie d'une seconde phase diagnostique.

Une deuxième différence est que les tests de dépistage (par exemple: sang occulte dans les selles) sont conçus pour s'appliquer aux individus asymptomatiques. En revanche, les tests diagnostiques peuvent s'appliquer aux individus asymptomatiques et symptomatiques.

La performance d'un test de dépistage est, comme pour les tests diagnostiques, basée sur la *sensibilité* (la propor-



tion d'individus malades avec un test positif), la *spécificité* (la proportion d'individus non malades avec un test négatif), ainsi que les *valeurs prédictives positives* (la proportion d'individus avec un test positif qui ont la maladie) et *négatives* (la proportion d'individus avec un test négatif qui n'ont pas la maladie).

En termes pratiques, une faible sensibilité du test implique une forte proportion de faux-négatifs (individus malades et testés négativement). Une faible spécificité implique une forte proportion de faux-positifs (individus indemnes et testés positivement).

La sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques propres au test, indépendantes de la prévalence de la maladie dépistée. Si deux populations distinctes, l'une de fumeurs et l'autre de non-fumeurs, présentent un spectre de maladie identique (ou, en d'autres termes, si les proportions de stade avancé sont semblables), la sensibilité et la spécificité du dépistage du cancer du poumon par scanner à faible dose sont identiques. En revanche, les valeurs prédictives seront différentes dans ces deux populations, plus élevées dans la population de fumeurs (prévalence de cancer du poumon plus forte) que dans celle des non-fumeurs (prévalence de cancer du poumon plus faible).

Les performances d'un test de dépistage sont estimées en le comparant à un examen de référence (gold standard). Ce dernier, en général un test diagnostique, peut être lui-même sujet à des erreurs (faux-négatifs et faux-positifs) quand il est comparé à une *réalité* de qualité supérieure (autopsie, pièces pathologiques). Ainsi, l'estimation de la sensibilité n'est qu'une comparaison entre la sensibilité d'un test de dépistage par rapport à un autre test (typiquement, un test diagnostique).

PRINCIPES D'ORGANISATION ET D'ÉVALUATION DU DÉPISTAGE

Programme de dépistage

Les précédentes sections montrent que le dépistage s'adresse à une population *asymptomatique*, qu'il entraîne des faux-positifs et des faux-négatifs, et qu'il implique une intervention auprès des individus chez lesquels une maladie est diagnostiquée. Cette séquence d'opérations, qui va bien au-delà du tri opéré par le test de dépistage, constitue un programme de dépistage.

Parce que la population-cible d'un dépistage est constituée d'individus asymptomatiques, leur adhérence à un programme est a priori faible, plus faible que chez les patients présentant une symptomatologie. C'est pourquoi, le dépistage comporte une procédure de rappel des individus de la population-cible, de façon à maintenir une bonne participation au programme.

Pour être efficace, la détection précoce d'une maladie doit être suivie d'une procédure diagnostique, puis, le cas échéant, d'une intervention appropriée. Il faut en particulier que les cas diagnostiqués bénéficient de l'intervention dans des délais raisonnables.

D'une façon générale, parce que le dépistage s'adresse à des individus qui n'ont rien demandé, le prestataire doit : a) informer le participant des risques et des bénéfices du programme de dépistage, depuis le test de dépistage

jusqu'à l'éventuelle intervention ; b) assurer le suivi des participants testés positifs et c) soutenir les individus qui développent la maladie malgré le dépistage ainsi que les faux-positifs.

Efficacité du programme de dépistage

L'efficacité est idéalement déterminée en comparant des individus en deux groupes randomisés, avec et sans dépistage. La façon de mesurer l'efficacité doit être définie initialement et dépend de l'objectif du dépistage (réduction de la mortalité, réduction de la morbidité, réduction des coûts, etc.). Par exemple, l'objectif initial d'un programme de dépistage du cancer du poumon est la réduction de la mortalité par cancer du poumon. Les essais randomisés disponibles montrent que le dépistage du cancer du poumon par radiographie du thorax n'est pas efficace. Même une réduction de la morbidité lors de détection précoce ne peut justifier l'implantation d'un tel dépistage.

Risque lié au dépistage

S'il est communément admis qu'un traitement ne peut être prescrit sans preuve d'efficacité, il est moins usuel de ne considérer un dépistage que s'il a montré une preuve formelle d'efficacité. La prescription, sans preuve d'efficacité, d'un bêtabloquant ou d'un dosage de PSA, relève de logiques différentes. Certains ne retiennent du dépistage que le test, c'est-à-dire une mesure en général simple, inoffensive, bon marché, ce qui conduit à penser que dépister «est mieux que de ne rien faire». Les risques liés au test de dépistage et, au-delà, au programme de dépistage (par exemple : dysfonctions sexuelles et urinaires liées à la prostatectomie, anxiété liée aux faux-positifs) sont en général peu perceptibles.

A ce stade, il est utile de paraphraser J. A. Muir Gray et A. E. Raffle : «Tous les programmes de dépistage font du mal. Certains font aussi du bien. Parmi ceux-là, certains font plus de bien que de mal à un raisonnable coût».⁶

BIAIS DES MESURES DE L'EFFICACITÉ

Malgré la vaste littérature disponible, l'utilisation de mesures non valides pour juger de l'efficacité d'un programme de dépistage reste fréquente. En 2006, la publication dans le *New England Journal of Medicine* des résultats d'une étude de cohorte internationale sur l'efficacité du dépistage du cancer du poumon par scanner à faible dose⁷ a été suivie par la publication (en plus de trois erratums) de multiples lettres aux éditeurs, commentaires et papiers de revue. Ces réactions dénonçaient les biais inhérents à la mesure d'efficacité utilisée (taux de survie à cinq ans). Trois d'entre eux sont rappelés ci-dessous.

Biais du temps de devancement (*Lead time bias*)

Si le temps de devancement est une condition nécessaire de l'efficacité d'un dépistage, il ne peut être utilisé comme critère de réussite d'un programme car il n'entraîne pas nécessairement une réduction de la mortalité. De fait, tous les dépistages, même inefficaces en termes de réduction de la mortalité, entraînent un temps de devancement. Comme le montre la *figure 1*, les personnes diagnostiquées



précocement ne vivront pas forcément plus longtemps que celles diagnostiquées tardivement. Dans ce sens, le temps de devancement est une mesure biaisée de la survie. C'est pourquoi, les études comparent la mortalité des groupes avec et sans dépistage pour obtenir une mesure valide de l'efficacité.

Biais de sélection pronostique (*Length-time bias*)

Ce biais se rapporte au fait que le dépistage détecte préférentiellement les lésions présentant une longue phase préclinique, c'est-à-dire évoluant lentement, moins agressives et avec un meilleur pronostic. La randomisation, qui équilibre la variabilité des vitesses d'évolution des lésions dans les groupes comparés, permet de diminuer le biais de sélection pronostique.

Biais de surdiagnostic (*Overdiagnosis*)

Le biais de surdiagnostic est un cas extrême du biais de sélection pronostique. Certaines lésions diagnostiquées dans le cadre d'un dépistage ne se seraient jamais manifestées cliniquement en l'absence de dépistage parce qu'elles n'évoluent que très lentement, voire pas du tout.

Un certain nombre d'individus sont donc inutilement traités parce qu'on a diagnostiqué une condition non évolutive.

Toutes les maladies chroniques dégénératives présentent une certaine proportion de lésions dormantes. Dans la plupart des dépistages, il n'existe actuellement pas de méthodes permettant de différencier les lésions dormantes de celles qui se manifesteront cliniquement. Là encore, la randomisation des groupes dans les études d'évaluation permet de diminuer le biais de surdiagnostic.

Les biais de sélection pronostique et de surdiagnostic expliquent en partie la popularité de certains dépistages inutiles (*popularity paradox*). La **figure 2** illustre ce paradoxe. Les individus surdiagnostiqués ont un pronostic vital nécessairement favorable. Mais c'est le traitement précoce et le programme de dépistage qui l'ont permis qui seront mis au bénéfice de cette bonne évolution.

CONCLUSION

Un test de dépistage est en général simple. En revanche, le programme de dépistage est une intervention complexe dans les populations humaines, qui va du recrutement des

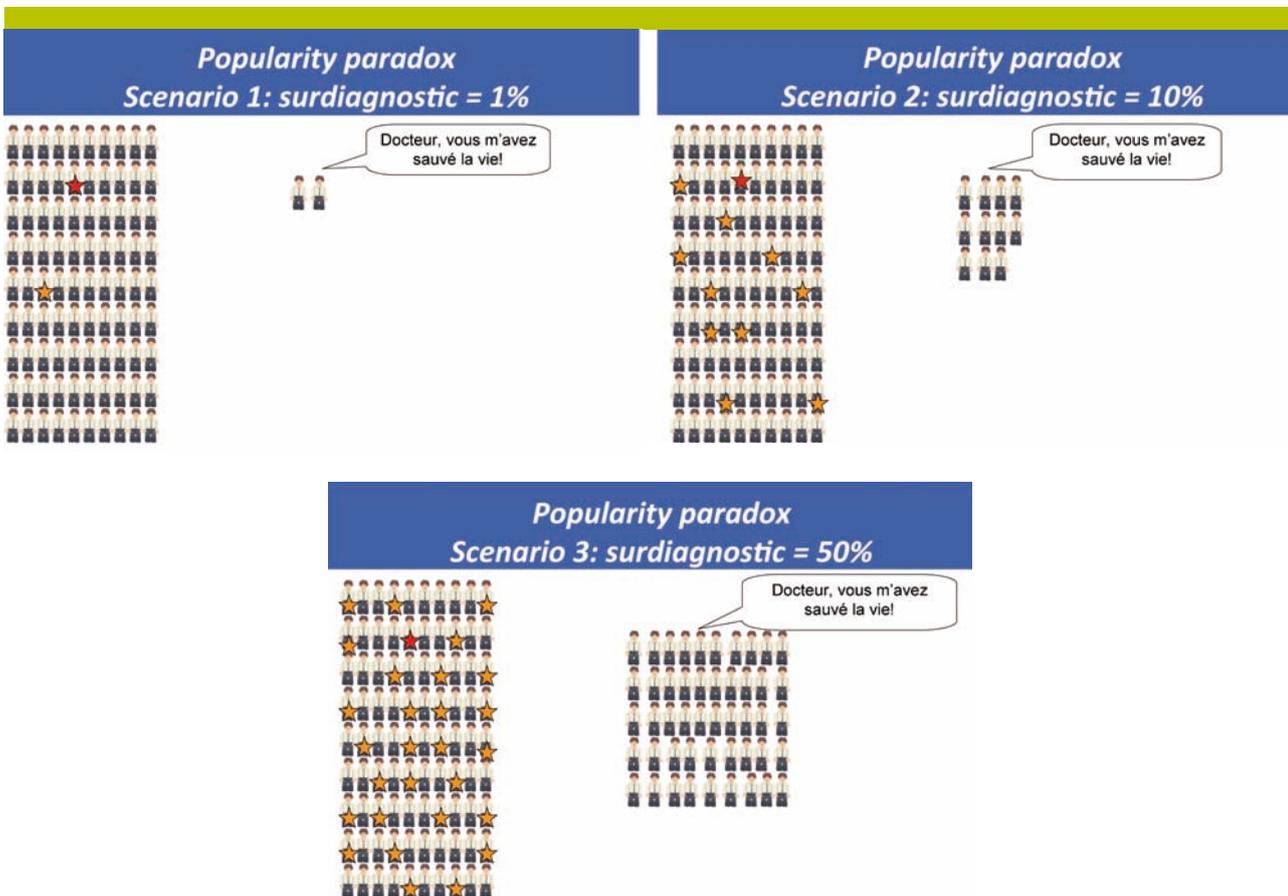


Figure 2. Surdiagnostic et Popularity paradox

Etoile rouge: lésion qui se manifestera cliniquement durant la vie du participant.

Etoile orange: lésion dormante qui ne se manifestera pas cliniquement durant la vie du participant.

Scénario 1: Parmi 100 individus, une lésion (1%) est dormante. Sur 100 individus participant à un dépistage, deux individus seront testés positifs et traités. Les deux individus sont convaincus qu'ils ont bénéficié du dépistage alors qu'un seul en a réellement bénéficié (étoile rouge).

Scénario 3: Parmi 100 individus, 50 lésions (50%) sont dormantes. Sur 100 individus participant à un dépistage, 50 individus seront testés positifs et traités. Les 50 individus sont convaincus qu'ils ont bénéficié du dépistage alors qu'un seul en a réellement bénéficié (étoile rouge).



personnes à dépister jusqu'à la prise en charge des malades. C'est le médecin, praticien hospitalier ou ambulatoire, praticien de premier recours ou spécialiste, qui est souvent en première ligne pour affronter cette complexité.

Durant les décennies à venir, le domaine des dépistages verra son importance croître encore, avec de nouvelles propositions de pathologies à dépister, de nouveaux tests facilement accessibles (tests génétiques par exemple), ou de nouvelles techniques de décision (celle de la décision partagée par exemple).

Pour compléter cette présentation, trois ouvrages scientifiques^{2,6,8} ainsi que le *Journal of Medical Screening* sont de précieuses ressources. ■

Implications pratiques

- > Les cas de maladies diagnostiqués dans le cadre d'un dépistage (*screen-detected cases*) ne sont pas identiques aux cas diagnostiqués durant la phase symptomatique (*symptom-detected cases*)
- > Les différences portent autant sur l'histoire naturelle que la réponse aux traitements
- > Une conséquence importante en clinique est que les connaissances disponibles pour un type de cas ne sont pas forcément applicables à l'autre type

Adresses

Dr Idris Guessous
Pr Jean-Michel Gaspoz
Unité d'épidémiologie populationnelle
Service de médecine de premier recours
Département de médecine communautaire
et de premier recours
HUG, 1211 Genève 14
idris.guessous@hcuge.ch

Dr Idris Guessous
Pr Fred Paccaud
Unité de prévention communautaire
Institut universitaire de médecine sociale et préventive
Université de Lausanne, 1005 Lausanne

Pr Jacques Cornuz
PMU, 1011 Lausanne

Bibliographie

- 1 Guessous I, Paccaud F, Cornuz J. Lung cancer screening: Rationale, fundamental principles for interpretation, and ethical considerations. In: Powers EN, Cabbot JB, editors. Smoking and lung cancer. New York: Nova Science Publishers, 2009;91-114.
- 2 ** Morrison SA. Introduction. In: Morrison SA. Screening in chronic disease. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1992;3-20.
- 3 Wilson JMP, Junger G. Principles and practices of screening for disease. Geneva, Switzerland, World Health Organization. Public health papers, number 39.
- 4 Guessous I, Cornuz J, Paccaud F. Lung cancer screening: Current situation and perspectives. *Swiss Med Wkly* 2007;137:304-11.
- 5 Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70-98.
- 6 Raffle AE, Gray MJA. Preface In: Raffle AE, Gray MJA. Screening: Evidence and practice. Oxford: Oxford University Press, 2007;xi.
- 7 International early lung cancer action program investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763-71.
- 8 * Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical epidemiology: The essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 252 p.

* à lire

** à lire absolument