

DÉPISTAGE ET DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : POURQUOI ? COMMENT ? LESQUELS ? QUI ET OÙ ? A QUEL PRIX ?

V. CASTRONOVO (1)

RÉSUMÉ : Les maladies cancéreuses se disputent avec les maladies cardio-vasculaires la première place en tant que tueuses numéro un des humains vivant dans les pays industrialisés. L'incidence élevée des affections malignes est liée à de nombreux facteurs. C'est sans aucun doute la remarquable augmentation de l'espérance de vie de ces populations qui est l'une des causes les plus importantes permettant d'expliquer l'ascension continue du nombre de patients souffrant et décédant de cancer. Dans la majorité des cas, lorsque l'issue des patients atteints est fatale, ce n'est qu'après une longue période de morbidité souvent difficile et dont les conséquences au niveau santé publique sont lourdes. Ainsi, le défi qui se dresse face à l'ensemble des professionnels de la santé est la réduction de l'incidence des tumeurs malignes. La prévention primaire est certainement la stratégie la plus rentable. Elle est aussi la plus difficile à mettre en place. La prévention secondaire, non exclusive de la primaire, constitue probablement l'outil qui devrait permettre de réduire la mortalité et morbidité liées à ces maladies. Dépistage et détection précoce sont les deux axes de cette approche. Le premier consiste à détecter une lésion cancéreuse chez un patient apparemment en bonne santé, ne présentant aucun symptôme. La détection précoce préconise de considérer tous symptômes facilement banalisés par le patient ou le médecin comme un signe potentiellement indicateur de la présence d'un processus malin. L'impact du dépistage sur la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au cancer est aujourd'hui encore le sujet de débats, alors que l'efficacité de la détection précoce est reconnue de tous. Pourtant, c'est le dépistage qui est le centre de toutes les attentions...

LE DÉPISTAGE ET LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : POURQUOI ?

En 2003, les épidémiologistes américains ont estimé qu'un million trois cent trente-quatre mille cent individus se verront diagnostiquer un cancer et que cinq cent cinquante-six mille cinq cents mourront des suites de cette maladie. En fonction des critères utilisés, ils estiment que 3 % à 35 % de ces décès auraient pu être évités par le dépistage (1). En plus de réduire la mortalité, le dépistage pourrait potentiellement réduire la morbidité liée à ces maladies puisque les traitements des cancers en phase précoce de développement sont généralement moins agressifs que ceux pour les cancers plus avancés. Les chiffres européens sont très certainement comparables à ceux proposés pour les américains. Le problème est donc d'envergure. Et les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé sont des plus alarmistes, puisque l'incidence de la mortalité liée au cancer augmenterait de 20 %, tous

(1) Biologie Générale et Cellulaire, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Centre de Recherche en Cancérologie Expérimentale, Université de Liège.

CANCER SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS: WHY ? HOW ? WHERE ? WHICH CANCER AND WHICH PATIENT ? AT WHICH COST ?
SUMMARY : Cancer is fighting with cardiovascular diseases for the first place as the number one killer of humans living in industrialized countries. Several factors contribute to the high incidence of cancers. The spectacular increase in life expectancy of individuals living in these areas is certainly one of the major causes that explain the steady rise of the number of patients suffering and dying from cancer. For most cancers, when the issue is fatal, it is usually after a long morbidity period often very difficult for the patient and with heavy public health consequences. Thus, a major challenge that the health professionals are facing is the reduction of malignant disease incidence. Primary prevention would be certainly the most successful strategy. However, its implementation is of extreme difficulty. Secondary prevention, non-exclusive to the primary one, represents probably the best approach to decrease morbidity and mortality linked to these diseases. Screening and early diagnosis are the two axes of such a strategy. The first one concerns the detection of a malignant lesion in an asymptomatic patient. Early diagnosis implies to consider with attention and explore any signs or symptoms that can be easily missed by the patient or the doctor and, hence, could be the first indication of a progressing cancer. The impact of cancer screening on the mortality rate due to cancer is still the subject of intense debates, while the efficacy of early diagnosis is unanimously recognized. Still, it is cancer screening that is the center of most attentions...
KEYWORDS : *Cancer screening - Cancer early diagnosis - Public health*

cancers confondus, d'ici 2020. Il est donc impératif que les professionnels de la santé et les pouvoirs organisateurs qui ont la santé dans leurs prérogatives établissent à l'urgence des stratégies pour enrayer cette épidémie de maladies malignes. La prévention primaire pourrait virtuellement réduire de deux tiers l'incidence des cancers notamment par la suppression globale du tabagisme et l'adoption d'une alimentation équilibrée (2). Ces deux concepts simples sont d'une difficulté extrême d'application en partie pour des raisons culturelles, politiques, sociales, économiques et d'ignorance.

Pour atteindre des résultats rapides dans la lutte contre le cancer, il faudrait donc se tourner vers une autre approche, qui n'est pas exclusive de la prévention primaire d'ailleurs, la prévention secondaire.

LE DÉPISTAGE ET LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : COMMENT ?

La prévention secondaire a pour objectif de détecter les cancers le plus précocement possible, idéalement à une phase où la maladie est

toujours localisée. Dans ces conditions, pour autant que la lésion soit accessible, sa résection complète devrait aboutir à la guérison virtuelle du patient. La prévention secondaire offre deux niveaux d'intervention : le dépistage et la détection précoce. Le dépistage définit les stratégies visant à mettre en évidence une lésion cancéreuse chez un patient apparemment en bonne santé et qui ne présente aucun signe clinique. Ainsi le dépistage fait appel à des techniques d'explorations qui recherchent directement ou indirectement les lésions cliniquement silencieuses. Le dépistage ne pose pas de diagnostic, mais identifie des anomalies qui sont susceptibles d'être liées à la présence d'un cancer débutant. Un test positif implique donc un examen plus approfondi qui devra aboutir au diagnostic ou non de la présence d'un processus cancéreux. Idéalement, la technique de dépistage doit être très sensible pour pouvoir détecter la plus petite lésion maligne et très spécifique pour ne pas sélectionner des individus qui sont libres de toute formation néoplasique. A ce jour, aucune technique n'est parfaite en ce qui concerne ces deux qualités. Ainsi, les techniques de dépistage souffrent toutes de faux positifs et, probablement plus grave, de faux négatifs.

Mais un test de dépistage doit répondre à bien d'autres critères pour être performant. Il faut que le test soit non ou peu invasif, que son application ne soit pas grevée de morbidité, qu'il soit facilement acceptable par la population et que son prix soit abordable. Il faut également qu'il y ait une démonstration suffisamment convaincante que le traitement précoce du cancer diagnostiqué s'accompagne d'une amélioration significative de la morbidité et de la mortalité liées au cancer dépisté. Même lorsque tous ces critères sont rencontrés, l'efficacité réelle du test du dépistage peut-être faussement rassurant. En effet, si le calcul est basé sur l'évolution du nombre de patients décédant d'un cancer par rapport au nombre de cancers diagnostiqués, la diminution de la mortalité peut être liée au diagnostic, du fait du dépistage, de lésions subcliniques qui n'auraient jamais évolué vers des formes cliniques (3, 4). Aussi, une survie prolongée des patients peut simplement correspondre à la période d'évolution subclinique de la lésion. Ainsi, l'efficacité réelle d'un dépistage devrait être appréciée par la mesure de l'impact de ce dernier sur la mortalité globale de la population liée à ce cancer. En ce qui concerne la morbidité, certains auteurs vont même jusqu'à proposer que le dépistage précoce de certains cancers, surtout ceux pour lesquels une amélioration globale de la survie n'est pas démontrée,

pourrait augmenter la morbidité des patients qui seraient considérés malades et traités prématurément...

Aujourd'hui, seul le frottis cervical pour le dépistage du cancer du col de l'utérus semble faire l'unanimité quant à son efficacité par rapport à une réduction globale de la mortalité liée à cette maladie (5). En ce qui concerne le mammotest (examen mammographique sans examen clinique et avec double lecture) pour le cancer du sein, le dosage du PSA pour le cancer de la prostate, la recherche de sang occulte pour le cancer du côlon, il n'existe à ce jour aucune démonstration définitive par rapport à un bénéfice sur la mortalité globale liée à ces néoplasmes (6-10)

Le dépistage précoce consiste à explorer soigneusement un patient qui présente des symptômes cliniques, soit ressentis et observés par lui, soit mis en évidence lors d'un examen clinique de base. En effet, aux premières phases de son éclosion clinique, la maladie cancéreuse se manifeste souvent par des signes ou symptômes qui peuvent facilement être banalisés par le patient et par le médecin. Perte de poids, sang dans les selles, nodule dans le sein, difficulté d'uriner chez les hommes, sang dans les urines, toux chronique, expectorations sanglantes, douleurs chroniques... sont autant de signes aspécifiques qui peuvent être la première manifestation du cancer. Souvent inconsciemment ou non, le patient ne se plaindra pas spontanément de ces signes, peut-être pour éviter l'angoisse associée à la possibilité d'un diagnostic de cancer. C'est là que le médecin a un rôle primordial à jouer en guettant ces signes et en montrant une vigilance sans faille. Dans ce contexte, les explorations visant à exclure la présence d'un cancer seront toujours profitables au patient. En effet, soit un cancer en évolution clinique sera diagnostiqué à ses débuts avec une chance d'intervenir précocement au niveau thérapeutique sur un cancer actif, soit le symptôme est lié à un processus non cancéreux mais qui mérite néanmoins un traitement.

LE DÉPISTAGE ET LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : LESQUELS ?

En ce qui concerne le dépistage, comme rappelé plus haut, le frottis du col de l'utérus (lorsqu'il est réalisé tous les trois ans et évalué selon une procédure bien établie) est considéré comme étant un test efficace. Il n'existe pas encore de preuve définitive démontrant une réduction globale de mortalité (selon les critères discutés plus haut) pour le dépistage du cancer du sein par

mammographie, du cancer de la prostate par le dosage du PSA, du cancer du côlon par la détection de sang occulte ou la colonoscopie. Et pourtant, ces tests sont de plus en plus utilisés et des programmes sont mis en route au niveau national. L'intérêt de ces programmes est essentiellement la récolte de données qui pourront ou non confirmer l'efficacité de ces stratégies de dépistage.

Le diagnostic précoce est la démarche qui devrait être la plus encouragée. En effet, cette approche a l'avantage d'identifier quasi uniquement des cancers qui sont évolutifs et donc, de nature à compromettre la santé, voire la vie des patients. Elle implique une sensibilisation des individus par rapport aux signes et symptômes apparemment banals en insistant sur l'intérêt du diagnostic précoce d'une lésion évolutive. Le diagnostic précoce repose surtout sur le médecin qui doit pratiquer une anamnèse fouillée et un examen clinique complet incluant l'examen visuel et la palpation, le patient étant dévêtu.

LE DÉPISTAGE ET LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : QUI ET OÙ ?

Le dépistage des cancers devrait idéalement être organisé au niveau régional, voire national. Le dépistage n'a de raison d'être au niveau santé publique que s'il s'adresse à la majorité des individus ciblés, en fonction du sexe et de l'âge, par rapport au risque de développer un cancer donné. Pour pouvoir évaluer l'efficacité du dépistage, il est indispensable de recenser l'ensemble des individus ayant subi un dépistage, ceux pour qui le test s'est avéré positif et ceux, dans ce dernier groupe, pour qui un diagnostic de cancer est posé. Il est également impératif de suivre l'évolution de la mortalité globale directement liée au cancer dépisté et ce, pendant une période suffisamment longue. Seule cette approche pourra définitivement créditer une efficacité à la technique utilisée. Les acteurs du dépistage devraient être des professionnels de la santé formés et motivés à cette action. Les médecins généralistes, interlocuteurs privilégiés des patients, doivent être intimement impliqués dans ces programmes. Une information consensuelle devrait être proposée à tous et, pour ceux qui portent un intérêt personnel à ces approches, une formation et la possibilité de participer à ces programmes devraient être possibles.

En ce qui concerne le diagnostic précoce, le médecin généraliste et le gynécologue (lorsqu'il est le seul médecin que la femme consulte) sont les principaux responsables de cette stratégie. Pour que cette approche soit efficace, une

consultation annuelle de diagnostic précoce devrait être proposée à tous les patients à partir d'un âge qui devrait probablement se situer aux alentours de la quarantaine. Ceci est un projet difficile. En effet, l'anamnèse complète et l'examen clinique approfondi d'un patient nécessite un espace temps suffisant pour qu'ils soient réalisés correctement. Cette approche est pratiquement inapplicable dans le contexte actuel. Les solutions possibles sont : (a) le médecin s'investit dans une stratégie de détection précoce des cancers en réservant une ou plusieurs consultations destinées à cette approche ; (b) des Centres de détection précoce des cancers sont organisés au service des médecins qui ne souhaitent pas directement avoir ce type d'activité. Ces Centres pourraient d'ailleurs servir de Centres de formation.

LE DÉPISTAGE ET LA DÉTECTION PRÉCOCE DES CANCERS : À QUEL PRIX ?

Intuitivement, il semble évident qu'intervenir sur une population apparemment en bonne santé pour la maintenir en bonne santé réelle devrait coûter moins cher que d'attendre que les individus de cette population perdent la santé avant d'agir. Ce principe de prévention, nous l'appliquons jalousement à nos automobiles. Alors que notre véhicule est en bonnes conditions, voire neuf, nous le conduisons régulièrement à l'entretien (que nous payons d'ailleurs) afin de vérifier que les grands systèmes de la voiture sont fonctionnels et de corriger les petits défauts qui, bien que bénins, pourraient conduire à des dommages importants. Seuls les négligents, souvent considérés comme inconscients, ne se soumettent pas à ce rituel. D'ailleurs, si un véhicule neuf n'est pas présenté au service de dépistage et détection précoce d'anomalies éventuelles et ce aux dates prévues, alors l'assurance-garantie n'interviendra pas si un problème sérieux survient au véhicule. En ce qui concerne notre santé, la logique actuelle est toute autre : toute utilisation de l'infrastructure médicale visant à vérifier le bon état de marche de notre organisme n'est pas pris en charge si l'individu est en apparente bonne santé. Par contre, s'il attend d'être malade, il sera quasi complètement pris en charge.

Les campagnes de dépistage, notamment du cancer du sein, sont couvertes par les pouvoirs publics. A ce stade, il n'est pas certain que les sommes investies dans ces stratégies auront un impact positif au niveau santé publique. Ces campagnes ont cependant le mérite et le potentiel de déterminer leur efficacité réelle.

Par contre, rien n'est fait pour stimuler le diagnostic précoce des cancers. Une consultation de diagnostic précoce prend normalement entre trois quart d'heure et une heure par patient. Au tarif de remboursement des consultations des médecins généralistes conventionnés, il est pratiquement impossible de fonctionner selon ce schéma. Pourtant, le diagnostic précoce des cancers évolutifs est probablement la seule approche actuelle capable de réduire la morbidité et la mortalité liées aux cancers. Si rien n'est entrepris dans ce sens, les coûts nécessaires pour la prise en charge de la population cancéreuse seront colossaux et probablement ingérables. Il est donc impératif que les autorités investissent dans la santé. C'est le prix à payer si nous ne voulons pas que demain notre système de soins et santé, basé uniquement sur la maladie, collapse...

RÉFÉRENCES

1. American Cancer Society : Cancer Facts and Figures 2003. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2003.
2. Doll R, Peto R.— The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 1981, **66**, 1191-308.
3. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S.— Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA*, 2000, **283**, 2975-8.
4. Black WC.— Overdiagnosis: An underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 1280-2.
5. Hakama M, Miller AB, Day NE, eds.— *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon, IARC Scientific Publications, No. 76, 1986.
6. Connor RJ, Prorok PC, Weed DL.— The case-control design and the assessment of the efficacy of cancer screening. *J Clin Epidemiol*, 1991, **44**, 1215-21
7. Friedman DR, Dubin N.— Case-control evaluation of breast cancer screening efficacy. *Am J Epidemiol*, 1991, **133**, 974-84
8. Janzon L, Andersson I.— The Malmo mammographic screening trial, in Miller AB, Chamberlain J, Day NE, et al., eds., *Cancer Screening*. Cambridge: Cambridge University Press, 1991, pp 37-44.
9. Olsen O, Gøtzsche PC.— *Screening for breast cancer with mammography*. Cochrane Database Syst Rev (4): CD001877, 2001.
10. Weiss NS, Lazovich D.— Case-control studies of screening efficacy: the use of persons newly diagnosed with cancer who later sustain an unfavorable outcome. *Am J Epidemiol*, 1996, **143**, 319-322.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. V. Castronovo, Biologie Générale et Cellulaire, Laboratoire de Recherche sur les Métastases, Centre de Recherche en Cancérologie Expérimentale, Tour de Pathologie, -1, Bat B23, Université de Liège, 4000 Sart Tilman Liège. Email : vcastronovo@ulg.ac.be