


 Ecole de santé publique
 Faculté de médecine
 Nancy Université
 Epidémiologie et évaluation
 cliniques CEC Inserm CHU Nancy

Démonstration scientifique de l'intérêt du dépistage

Application au domaine du cancer
Serge Briçon
 Service Epidémiologie et Evaluation cliniques CHU Nancy
 Ecole de Santé Publique Faculté de Médecine Nancy

Démonstration scientifique de l'intérêt du dépistage

- Critères de dépistage
- Démonstration de l'intérêt d'un dépistage
 - ▶ Apport informationnel
 - ▶ Efficacité
 - Études observationnelles
 - Mesure des variations d'incidence, mortalité
 - Etudes de survie
 - Essais contrôlés randomisés
 - Études quasi-expérimentales

Critères de dépistage

- Test
 - ▶ Valeur informationnelle
 - ▶ Acceptable, répétable
- Maladie
 - ▶ Problème de santé publique (grave et/ou fréquent)
 - ▶ Maladie avec une phase préclinique
 - ▶ Moyens de diagnostic et traitement disponibles
 - ▶ Efficacité plus grande du traitement à la phase précoce (ou arrêt diffusion de la maladie)
 - ▶ Coût (dépistage+diagnostic+traitement)<(coût sans dépistage)

Niveaux d'évaluation d'un examen

- Niveau 0 **validité technique**
- Niveau 1 **valeur informationnelle**
 - **capacité de repérage**
- Niveau 2 **Valeur stratégique**
 - **Place parmi les examens**
- Niveau 3 **Efficacité théorique potentielle (Efficacy)**
 - **Bénéfice retiré par les individus soumis au test dans des conditions optimales**
- Niveau 4 **Efficacité (Effectiveness)**
 - **Bénéfice retiré par la population où le test est réalisé dans des conditions réelles**

Dans le domaine du cancer

- L'objectif principal est de réduire la mortalité spécifique du cancer recherché
- Objectifs secondaires :
 - Améliorer la qualité de vie
 - Réduire la mortalité globale

Comment démontrer l'efficacité du dépistage Recherche

- **Études observationnelles**
- **Études Expérimentales**
- **Études quasi-expérimentales**

Études observationnelles

- Études dans lesquelles le chercheur observe : il mesure et dénombre des phénomènes et les met en relation.
 - Seule méthode possible pour étudier les facteurs de risque comportementaux
 - Avantages :
 - plus simples à réaliser
 - Pas de problèmes éthiques
 - Inconvénients :
 - Pas de contrôle des facteurs de confusion surtout lorsque l'exposition est une intervention médicale

Études observationnelles

- Approches épidémiologiques
 - Épidémiologie descriptive
 - Mesures avant-après
 - Séries temporelles
 - Épidémiologie analytique
 - Études cas-témoins
- Approche clinique
 - Cohorte de patients
 - Comparaison de survie

Épidémiologie descriptive

- Comparaisons avant-après, séries temporelles
 - Niveau de preuve faible
- Le dépistage fait apparaître des cas plus tôt que normalement
- ----> Augmentation initiale de la fréquence apparente
- -----> Diminution secondaire
 - Dépend du rythme de dépistage

Études cas-témoins

- Constitution d'échantillon de cas (sujets atteints du cancer étudié) et de témoins (sujets non atteints du cancer étudié)
- Reconstitution rétrospective de l'exposition au dépistage
- Problèmes de toutes les études cas-témoins
- N'a vraiment d'intérêt qu'en cas de prévention primaire (col, colon-rectum)

Analyse de la survie

- Compare la survie de sujets
 - ▶ Dont le cancer a été diagnostiqué à la suite d'un dépistage
 - ▶ Dont le cancer a été diagnostiqué sur des signes cliniques
- Conclut toujours à une meilleure survie chez les sujets qui ont bénéficié d'un dépistage
- 3 biais importants explique ce résultat:
 - ▶ Biais de sélection des patients volontaires
 - ▶ Biais d'avance au diagnostic (lead time bias)
 - ▶ Biais de sélection des cancers les plus favorables (length time bias) ; au maximum surdiagnostic

Biais de sélection

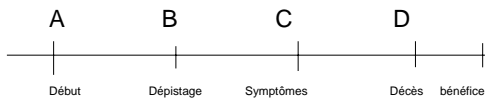
- Les sujets qui se prêtent à un dépistage sont plus attentifs à la santé et ont donc une probabilité plus faible de maladie

- HIP STUDY

	Mortalité annuelle p10000	
	Toutes causes	Cardiovasculaires
Participants	42	17
Refus	77	38

Biais d'avance au diagnostic

- C'est le déplacement du temps zéro à partir duquel est comptée la survie

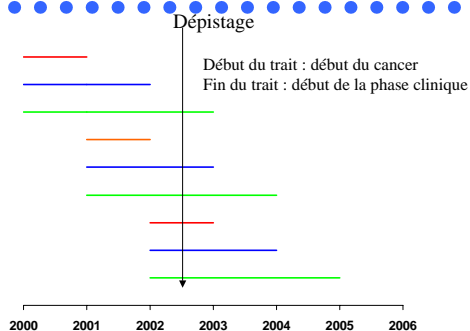


- Le délai dépistage-décès est nécessairement plus long que le délai diagnostic clinique-décès $BC > CD$

Biais par sélection des cas les plus favorables

- Il existe une grande variabilité d'évolution des maladies
- Les patients qui ont une phase pré clinique longue ont tendance à aussi avoir une phase clinique prolongée
- Le dépistage a plus de chance de trouver des cas à phase pré clinique longue

Durée moyenne de la phase préclinique des cas incidents ?
Durée moyenne de la phase préclinique des cas dépistés au 1/7/2 ?



Surdiagnostic

- **Forme ultime du length bias**
- **Identification de cas qui ne seraient pas exprimés cliniquement en l'absence de dépistage :**
 - Regression spontanée
 - No progression
 - Durée d'évolution supérieure à l'espérance de vie

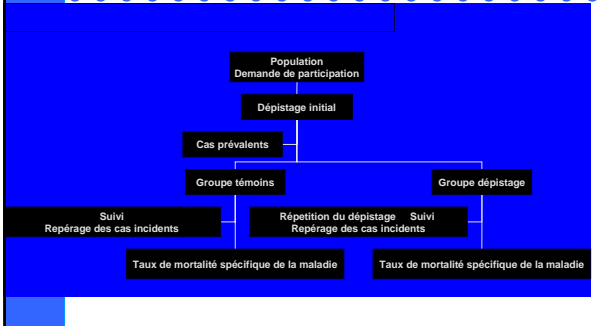
Études expérimentales Essais contrôlés

- **Essais randomisés individuels**
 - Elimine le lead-time bias
 - élimine le length-time bias
 - élimine le biais de sélection sauf refus secondaire
 - Pas d'aveugle possible
- **Essais randomisés collectifs**
 - Elimine le lead-time bias
 - élimine le length-time bias
 - Pas d'aveugle possible

Études quasi-expérimentales

- **Études avant-après et/ou ici-ailleurs sans randomisation dans laquelle on contrôle l'introduction et la suppression du dépistage**
 - Elimine le lead-time bias
 - élimine le length-time bias
 - Problème de la comparabilité

Essais randomisés individuels



Contraintes méthodologiques essais contrôlés appliqués au dépistage des cancers

- Vise à déceler une maladie évoluant sur plusieurs années
- Le dépistage n'est pas une intervention ponctuelle, mais une répétition périodique s'étendant sur plusieurs années
- Durée des essais inférieure à celle des programmes de dépistage

Force de la comparaison

- Problème de la différence entre les interventions offertes au groupe dépistage et au groupe témoin
- Participation et contamination
 - Analyse en intention de traiter
- Choix du moment pour mesurer l'effet

Quelle connaissance pour les principaux cancers ?

- Cancer bronchique
 - Tous les essais négatifs avec RP et cytologie des crachats
 - Renouveau d'intérêt avec le scanner hélicoïdal

Dépistage du cancer bronchique avant le scanner

- Examens disponibles
 - Radiographie pulmonaire (RP)
 - Cytologie des crachats (CC)
- Trois grands essais comparatifs
 - **Mayo Lung Project** (RP et CC tous les 4 mois)
 - **Memorial Sloan-Kettering Project** (RP annuelle et CC tous les 4 mois vs RP annuelle)
 - **John Hopkins Study** (RP annuelle et CC tous les 4 mois vs RP annuelle)

Dépistage du cancer bronchique avant le scanner

- Aucune étude n'a réussi à démontrer un bénéfice sur la mortalité spécifique par cancer bronchique
 - avec un suivi de plusieurs années
 - malgré
 - Un taux de détection élevée
 - Une proportion élevée de stade I
 - Une proportion de tumeurs résécables plus importante
 - Un meilleur taux de survie à 5 ans

Dépistage du cancer bronchique avant le scanner

- Des recommandations fortes contre la mise en œuvre du dépistage du cancer bronchique ont été formulées notamment par l'American Cancer Society
- Controverses importantes dans les années 1980
- Contestation des essais contrôlés randomisés

Le Scanner

- ▶ Supériorité évidente sur la radiographie en utilisation diagnostique
- ▶ Diffusion de la technique
- ▶ Structures mobiles
- ▶ Améliorations considérables
 - Scanner hélicoïdal faible doses
 - Scanners multicoupes
- ▶ Réduction des coûts

 **Nouvel intérêt potentiel en dépistage**

Le Scanner

- Apport informationnel
 - ▶ Pas de données précises sur la sensibilité et la spécificité
 - ▶ Examen supérieur aux examens disponibles....
- Efficacité deux études disponibles
 - ▶ **Mass screening for lung cancer with mobile computed tomography scanner.** S. Sone et al Lancet 1998; 351 : 1242-45
 - ▶ **Early Lung Cancer Action Project : overall design and findings from baseline screening.** C.I. Henschke et al. Lancet; 1999 : 354 : 99-105

- Une étude pilote en France
- Un vrai essai ?

- Un essai en cours au USA

Cancer du sein

- Nombreux essais positifs avec mammographie chez les femmes de 50 - 69 ans
- Controverses persistantes

Cancer du col utérin

- Pas de démonstration de l'efficacité en situation expérimentale
- Uniquement études de cohorte, cas-témoins et études avant-après
- Diffusion extrêmement rapide de la pratique du frottis
- Possibilité de réduire non seulement la mortalité mais aussi l'incidence

Cancer colo-rectal

- ▶ Plusieurs essais avec Hemocult®
- ▶ Résultats en faveur d'une réduction de la mortalité
- ▶ Possibilité de réduire l'incidence du cancer par détection

Cancer de la prostate

- ▶ Dosage du PSA
- ▶ Essais en cours

Conclusion

- Seule la situation expérimentale est à même de démontrer l'efficacité du dépistage pour réduire la morbidité et la mortalité des cancers
