

L'excès diagnostique: malades imaginaires ou malades imaginés ?

Surdiagnostic, surmédicalisation, surtraitement... le dépistage systématique d'un certain nombre de maladies est-il vraiment pertinent ?

Les autorités de santé publique de plusieurs pays d'Europe et d'Amérique du Nord sont unanimes à souligner que si la longévité augmente au fil des ans, elle s'accompagne d'une diminution de la durée de vie pendant laquelle la population a le sentiment d'être en « bonne santé » : on vit plus longtemps, mais, plus souvent, avec une santé médiocre. Le dernier numéro de 2012 du *Lancet* [1] présente des données précises pour 187 pays. Celles-ci confirment les observations précédentes dans le cas des pays « développés ». En France, par exemple, l'espérance de vie de 1990 à 2010, a augmenté de 3,2 ans pour les femmes et de 4,5 ans pour les hommes alors que l'espérance de vie « en bonne santé » n'a augmenté que de 1,4 an pour les femmes et de 2,7 ans pour les hommes. Il y donc une augmentation, égale pour les deux sexes, de 1,8 an de durée de vie en mauvaise santé. Se pourrait-il que nous vivions plus longtemps pour n'être que plus souvent malade ? Difficile à croire car cela va contre le bon sens et l'expérience. Ce paradoxe trouve une explication dans la « surmédicalisation » et son corollaire, l'excès diagnostique.

Une analyse des données de *PubMed* montre que le terme « *over-diagnosis* », qui apparaît pour la première fois en 1977, est de plus en plus utilisé (dix fois en 1987 contre 120 en 2010). Traduit en français par « surdiagnostic », ce terme évoque un diagnostic de gravité exagérée accompagné d'un pronostic erroné, suivi le plus souvent d'une sanction thérapeutique inadaptée car excessive. On est très proche de l'erreur diagnostique, mais on se situe ici dans l'application du « principe de précaution », lié aux incertitudes du contexte médical.

États des lieux

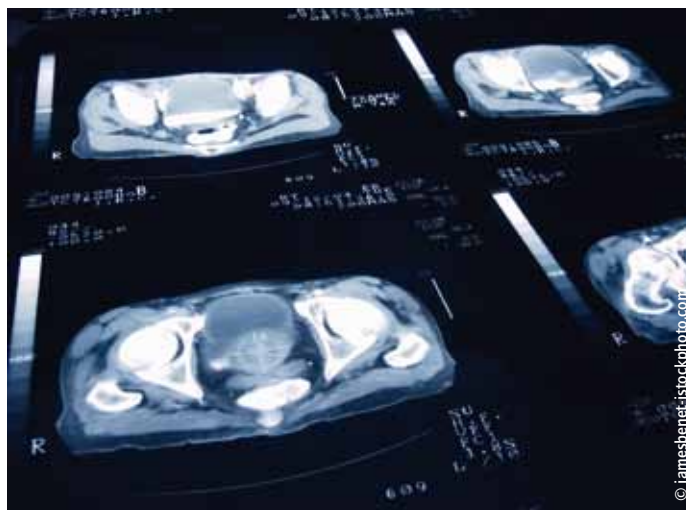
Cancer de la prostate

Le dosage de l'antigène spécifique circulant de la prostate (PSA)



L'envers du diagnostic précoce : le surdiagnostic et la surmédicalisation.

est de pratique courante depuis de nombreuses années dans le cadre d'un dépistage systématique du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50-55 ans. En mars 2009, le *New England Journal of Medicine (NEJM)* publie deux études sur les résultats de ce dépistage [2]. La première, réalisée avec le concours de 156 praticiens européens, montre que « pour prévenir un seul décès par cancer de la prostate, il faut faire subir un dépistage à 1 410 hommes et engager un traitement pour les 48 cancers détectés ». Le taux de détection est inférieur à 4 % et le gain en terme de survie est de l'ordre de 0,7-0,8 pour 1 000 hommes ayant subi le dépistage. Ceci montre que le dépistage est efficace mais présente un risque considérable de surdiagnostic. La seconde, une étude américaine, a fait appel à 783 praticiens et a duré près de dix ans. L'incidence des décès par cancer de la prostate dans le groupe suivi par dépistage à l'aide du PSA circulant ne présente pas de différence significative avec celle du groupe témoin (respectivement de 0,50 % contre 0,44 %). Ces deux publications dans le même numéro de *NEJM* furent le point de départ d'une polémique émaillée de nombreux rebondissements dont l'objectif consistait à décider du maintien ou non du dépistage par dosage du PSA circulant. Citons l'intervention de Richard J. Ablin, inventeur du PSA en 1970, qui s'est élevé avec



Hypertrophie de la prostate cancéreuse visualisée par tomographie.

force dans le *New York Times* contre cette pratique qu'il n'estimait justifiée que dans de rares situations (histoire familiale de cancers ou possible récurrence de cancer de la prostate). Il condamne ce « surdépistage », qu'il juge onéreux (des milliards de dollars de coûts directs et indirects), et débilitant pour des millions d'hommes (qui subissent des traitements inappropriés et inefficaces). Cette polémique a eu pour conséquence un réexamen des performances techniques des dosages du PSA. Elle a permis de montrer que le PSA présentait une hétérogénéité structurale, comme la plupart sinon la totalité des peptides et des protéines [3]. Ceci pourrait, au moins en partie, expliquer la faible spécificité des dosages qui n'est pas compensée par leur grande sensibilité. D'où un autre effort à mentionner, celui d'une équipe CEA/bioMérieux visant à produire des anticorps spécifiques de chaque espèce moléculaire. Le recours à la biologie moléculaire a été aussi entrepris.

Cancer du sein

L'incidence de ce cancer varie fortement selon les régions du monde, notamment entre les pays en voie de développement et les pays industrialisés (20 cas pour 100 000 dans la plupart des pays d'Afrique contre 100 cas pour 100 000 aux États-Unis). Ceci suggère que l'augmentation de l'incidence est fonction du niveau de vie des pays

concernés. Il faut alors souligner que le diagnostic précoce du cancer du sein fait appel à une technologie coûteuse : l'imagerie. On sait, par ailleurs, que la réalisation d'une mammographie tous les deux ans chez les femmes de 50 à 74 ans, comme cela a été longtemps recommandé par la Haute autorité de santé (HAS), peut les exposer à des cassures double brin de l'ADN mammaire. Cette observation a attisé le débat sur la pertinence du dépistage organisé du cancer du sein. Il faut, cependant, insister sur le fait que les cassures d'ADN observées ne concernent que les femmes jeunes à haut risque familial de cancer du sein selon une étude parue dans le journal *Breast Cancer*, fin 2011 [4]. Cette distinction, basée sur le génome, déplace le débat de l'épidémiologie vers la physiopathologie. En effet, une étude parue dans le journal *Nature* en avril 2012 [5] a montré, par dissection du génome et du transcriptome de 2 000 patientes, qu'il est possible de distinguer au moins dix types différents de cancer du sein, chacun nécessitant une prise en charge spécifique. Par ailleurs, la recherche systématique de ce cancer à l'autopsie a montré une incidence de 7 à 39 % du cancer du sein non détecté car asymptomatique, chez



L'incidence du cancer du sein varie fortement selon les régions du monde, suggérant une augmentation en fonction du niveau de vie des pays concernés.

ces patientes décédées pour un tout autre motif. Autre point, le taux de survie relative standardisé à cinq ans a augmenté de 82 % de 1989 à 1991 et de 86 % entre 1995 et 1997, plaçant la France parmi les pays présentant la meilleure survie au décours d'un diagnostic de cancer du sein.

Prises dans leur ensemble, les informations disponibles vont dans le sens d'un excès coûteux dans la démarche diagnostique et thérapeutique, mais à un moindre degré que pour le cancer de la prostate.

Cancer de la thyroïde

Le présent commentaire est ciblé sur les cancers différenciés développés à partir des cellules épithéliales thyroïdiennes ou thyrocytes et non sur le cancer médullaire, en tous points différent. L'incidence de ces cancers « épithéliaux » varie dans un rapport de 1 à 2 à travers le monde et de manière erratique. Le cancer de la thyroïde se distingue de ceux de la prostate et du sein par un niveau limité de polémique concernant d'éventuels excès diagnostiques et thérapeutiques. L'étude des publications dans *PubMed* montre, en effet, que le terme « *overdiagnosis* » est présent dans 19 des 50 000 publications dédiées au cancer de la thyroïde, alors qu'il l'est dans 158 des 100 000 publications dédiées au cancer de la prostate. D'autres données confirment

la faible prise en compte de l'excès médical dans le cancer de la thyroïde. Cependant, de nombreuses études ont montré que la prévalence des cancers thyroïdiens nécessitant une prise en charge médicale et dits « d'expression clinique » avoisine les 0,3 %, alors que la recherche systématique d'un cancer de la thyroïde sur des pièces opératoires ou à l'autopsie affiche une prévalence de 3 à 30 % qui atteindrait même 100 % dans une étude finlandaise [6]. L'incidence a augmenté de manière quasi exponentielle au cours des dernières années, mais elle concerne les formes « précoces » de petites tailles, difficilement accessibles jusque-là à l'exploration. Dans le même temps, la mortalité a diminué avec la même régularité que l'incidence a augmenté. Il est plus que tentant d'attribuer cette évolution à l'utilisation de l'échographie et de la cytologie après ponction à l'aiguille fine, dont la conséquence est de classer des cancers, jusque-là occultes, dans le groupe des cancers dits « d'expression clinique ». On ne peut parler d'excès diagnostique, le cancer est bien présent. C'est la prise en charge thérapeutique qui est excessive, là où une simple surveillance suffirait.



La prise en charge est parfois excessive, là où une simple surveillance suffirait.

Mesures à prendre

Agir par la recherche

Une solution résiderait dans le développement d'outils diagnostiques spécifiques de la phase précoce des cancers. On a évoqué plus haut le fait que le cancer du sein devrait se décliner en dix entités physiopathologiques différentes dont chacune pourrait avoir ses propres marqueurs précoces de malignité permettant de porter non plus seulement un diagnostic, mais bien un pronostic fiable. La même évolution s'entrevoit pour le cancer de la prostate. Un second axe de recherche est de reconsidérer les seuils de signification des marqueurs dont on dispose. Pour autant, il ne faut pas négliger des gestes simples tels que la palpation de la thyroïde ou le toucher rectal qui, avec l'imagerie, apportent des informations de valeur. Enfin, un autre axe d'action est le développement de la « médecine personnalisée ».

Considérer les coûts et les bénéfices

Il faut ici prendre en compte les coûts humains d'une part et les coûts financiers d'autre part. En ce qui concerne le coût humain,



Le surdépistage de la prostate jugé onéreux (des milliards de dollars de coûts directs et indirects).

il est apparu excessif en regard du bénéfice apporté par le dépistage du cancer de la prostate. Une étude publiée en 2011 dans *Nature* [7] suggère, sans trop insister, qu'il y aurait eu davantage de décès par cancer de la prostate chez ceux qui ont subi le dépistage que chez les autres... Pour ce qui est du coût financier, il suffira de rappeler que le projet de financement de l'Assurance maladie soumis au Congrès des États-Unis par le président Barack Obama mettait en avant le fait que son projet « pourrait non seulement réduire les dépenses de santé inutiles de 700 mil-

liards de dollars, mais aussi rendre les citoyens américains plus sains ». Une des mesures proposées est l'arrêt du dépistage du cancer de la prostate...

Conclusion

Les excès de la démarche diagnostique et thérapeutique forment un sujet majeur dans les pratiques comme dans la politique de santé. Naguère, les gens ne consultaient pas le médecin quand ils se portaient bien. Mais le paradigme a changé et le diagnostic précoce est devenu l'objectif. Dans son livre intitulé « *Overdiagnosed* »,



La longévité augmente au fil des ans mais le sentiment d'être en bonne santé diminue parallèlement.

H. Gilbert Welch, rappelle que « *le diagnostic précoce est un sabre à deux tranchants. Bien qu'il puisse aider quelques-uns, il comporte toujours un risque dissimulé, celui du surdiagnostic, c'est-à-dire de la détection d'anomalies qui ne nuiront à personne.* » La précocité peut s'avérer bonne mais plus de précocité n'est pas forcément mieux car elle expose au final trop de personnes à risque faible à des traitements potentiellement offensants. ■

RÉFÉRENCES

- [1] Salomon JA *et al.* Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010. *Lancet*. 2013;380:2144-62.
- [2] Schröder FH *et al.* Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *NEJM*. 2009;360:1320-8 et Andriole GL *et al.* Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *NEJM*. 2009;360:1310-9.
- [3] Végvári Á *et al.* Molecular microheterogeneity of prostate specific antigen in seminal fluid by mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2012;45:331-8 et Muller BH *et al.* In vitro affinity maturation of an anti-PSA antibody for prostate cancer diagnostic assay. *J Mol Biol*. 2011;414:545-62.
- [4] Colin C *et al.* DNA damage induced by mammography in high family risk patient. *Breast*. 2012;21:409-10.
- [5] Curtis C *et al.* The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012;486:346-52.
- [6] Harach HR *et al.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer*. 1985;56:531-8.
- [7] The PSA position. *Nature*. 2011;478:286.