To screen or not to screen – le dépistage précoce du cancer du poumon en Suisse

Malcolm Kohler[a, b], Milo Puhan[c], Walter Weder[b, d], Thomas Frauenfelder[e] au nom du groupe d'experts pour le dépistage du cancer du poumon en Suisse*

Le cancer du poumon est responsable du plus grand nombre de décès dus à une affection néoplasique à travers le monde [1]. Bien que des progrès considérables aient été accomplis ces dernières années dans les traitements aussi bien conservateurs que chirurgicaux, le pronostic à long terme du cancer du poumon reste mauvais. Les chiffres de la survie à cinq ans se situent dans la majorité des pays occidentaux entre 15 et 20%, ce qui dénote le fait que les tumeurs ne sont souvent découvertes qu'à un stade déjà avancé (30% au stade III UICC [Union of International Cancer Control] et 40% au stade IV). En Suisse, pas moins de 2900 personnes décèdent chaque année des suites d'un cancer du poumon [2].

Il est logique, dans ce contexte, que de gros efforts aient été consacrés ces dernières décennies à la recherche d'une méthode de dépistage précoce du cancer du poumon appropriée et capable de diagnostiquer celui-ci suffisamment tôt pour permettre l'instauration d'un traitement curatif avec induction d'un «stage shift». D'anciennes études avaient déjà montré qu'un screening du cancer du poumon à l'aide de radiographies standards du thorax, associées à des examens cytologiques des expectorations, permet de détecter davantage de cancers pulmonaires à des stades moins avancés, mais malheureusement sans réduction du nombre de cas aux stades avancés (absence de «stage shift») et sans diminution de la mortalité [3, 4].

> La tomographie computerisée à faibles doses (LDCT) met à disposition une technique diagnostique de grande sensibilité dans la reconnaissance des foyers ronds pulmonaires, autorisant potentiellement un dépistage précoce plus simple du cancer du poumon

Avec l'introduction de la tomographie computerisée à faibles doses (LDCT), il y a une dizaine d'années, nous disposons aujourd'hui d'une technique diagnostique de grande sensibilité pour la reconnaissance des foyers ronds pulmonaires et qui devrait donc normalement faciliter le dépistage précoce du cancer du poumon. Les résultats du *National Lung Screening Trial* (NLST) en 2011 ont ainsi montré qu'un screening par CT réalisé dans une population tabagique à risque au profil d'au moins 30 paquets-années (p-a) diminue la mortalité associée au cancer du poumon de l'ordre de 20% [5]. Les résultats du NLST ont lancé une vaste controverse, dans le monde et en particulier aussi en Suisse, sur l'introduction de programmes de dépistage du cancer du poumon. Un groupe multidisciplinaire, constitué en 2012 et rassemblant des représentants des cinq hôpitaux universitaires de Suisse, vient de publier une prise de position à ce sujet [6].

Le présent article a pour objectif d'apporter un éclairage critique sur les données issues des études cliniques récentes publiées dans ce domaine et sur la signification que revêt cette base d'évidences pour la Suisse.

La base des preuves issue des études cliniques

Une revue systématique parue récemment a rapporté les résultats de huit essais cliniques randomisés et contrôlés, ainsi que de 13 études de cohortes ayant porté sur le dépistage par CT du cancer du poumon [7]. On dispose actuellement des données de quatre essais randomisés et contrôlés, dans lesquels le critère primaire était la mortalité associée au cancer du poumon. Le plus important de ceux-ci, le NLST, a randomisé plus de 50 000 fumeurs et ex-fumeurs (au moins 30 p-a, arrêt du tabac depuis moins de 15 ans), âgés de 55 à 74 ans dans deux groupes suivis durant trois ans, soit par des LDCT, soit par des radiographies standards du thorax [5]. Après une période d'observation d'une durée médiane de 6,5 ans, 247 décès associés à un cancer du poumon ont été recensés par 100 000 participants dans le groupe LDCT contre 309 dans le groupe radiographies du thorax, ce qui représente une réduction du risque relatif de mortalité associée au cancer du poumon de 20%, autrement dit 0,3% en valeur absolue. On peut en déduire qu'il faudrait suivre 320 personnes à risque augmenté de cancer du poumon par des LDCT durant trois ans pour prévenir un décès lié à ce cancer. Les autres essais randomisés et contrôlés, nettement plus modestes, le *Danish Lung Cancer Screening Trial* (DLCST) [8], le *Multicentric Italian Lung Detection Trial* (MILD) [9] et le *Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology and Molecular Essays Trial* (DANTE) [10], n'ont pas trouvé de réduction sta-

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier, ni conflit d'intérêt en rapport avec la présente publication.

[a] Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich
[b] Lungen- und Thoraxonkologiezentrum, UniversitätsSpital Zürich
[c] Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich
[d] Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich
[e] Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie, UniversitätsSpital Zürich

* Groupe d'experts pour le dépistage du cancer du poumon en Suisse
Bremerich J, Christe A, Frauenfelder T, Kohler M, Lazor R, Montet X, Niemann T, Puhan MA, Von Garnier C, Weder W; en collaboration avec Brutsche M et Gautschi O pour le SAKK.

tistiquement significative de la mortalité avec un screening par LDCT versus aucune mesure de dépistage.
Il faut cependant tenir compte de quelques points importants lors de l'interprétation des effets positifs à moyen terme sur la mortalité associée au cancer du poumon, dont fait état le NLST avec le dépistage par LDCT. Bien que la dose de rayons infligée par un LDCT, qui est de l'ordre de 1,5 mSv, soit quatre à cinq fois inférieure à celle d'un CVT du thorax classique, le dépistage par LDCT implique tout de même un important surcroit d'exposition aux radiations ionisantes. Dans le NLST, cette exposition supplémentaire a été estimée à 4 à 8 mSv [5, 7]. Sur la base du modèle de calcul d'exposition des données du NLST on peut estimer à un décès associé au cancer du poumon pour 2500 participants au screening [7]. Les auteurs de ce travail en ont conclu que l'avantage, en termes de survie, procuré par le screening dépasse les conséquences négatives du surcroit d'exposition aux rayonnements ionisants dans la population du NLST. On est néanmoins en droit de remettre en question cet avantage chez les personnes de moins de 42 ans et chez les sujets à faible risque de cancer du poumon, même si l'irradiation est nettement moindre avec la génération actuelle des appareils.
Si le dépistage du cancer du poumon améliore peut-être la qualité de vie des patients grâce à une réduction de la morbidité et de la mortalité, il ne faut pas en négliger l'impact psychologique, dans la mesure où 96% des résultats des examens de screening recueillis durant le NLST se sont avérés être des faux-positifs. Les données d'une analyse de sous-groupes du *Dutch-Belgian Randomised Lung Cancer Screening Trial* (NELSON) suggèrent que près de la moitié des personnes examinées par CT se disaient stressées dans l'attente des résultats du screening [11].
Le nombre considérable de faux-positifs évoqué ci-dessus souligne la nécessité d'une meilleure discrimination des nodules découverts lors des LDCT. Les schémas décisionnels appliqués dans le NLST pour les contrôles d'évolution augmentent la fréquence des CT chez les patients. L'approche utilisée par les auteurs de l'étude NELSON, où le volume des foyers pulmonaires était pris comme base de référence, a nettement diminué le nombre de faux-positifs [12, 13].
Un autre aspect important et non encore résolu concerne le rapport coût-efficacité d'un dépistage du cancer du poumon par LDCT. Plusieurs auteurs ont fait des estimations, à partir des données du NLST, du coût d'un *Quality-adjusted life year* (QALY). McMahon et al. ont évalué la fourchette de 126 000 à 169 000 dollars US par QALY chez les fumeurs et les ex-fumeurs (au minimum 20 p-a) âgés de 50 à 74 ans [14]. Une limitation des examens de dépistage par LDCT aux sujets tabagiques à 40 p-a au moins réduirait le coût par QALY à 110 000–166 000 dollars. Un dépistage par LDCT combiné avec un programme de sevrage du tabac chez les fumeurs de ≥50 ans et chez les ex-fumeurs dont le profil de consommation est d'au moins 20 p-a permettrait d'abaisser le coût par QALY à environ 75 000 dollars [14]. Quoi qu'il en soit, ces coûts restent nettement supérieurs aux dépenses réalisées pour les dépistages du cancer du côlon (13 000–32 000 dollars par QALY) et du cancer du sein (48 000 dollars par QALY).

Implication pour la Suisse

Compte tenu des nombreuses questions encore ouvertes, les auteurs sont de l'avis que l'introduction en Suisse d'un programme de dépistage à large échelle du cancer du poumon serait prématurée. Les résultats des grandes études européennes sur le dépistage du cancer du poumon, telles que NELSON, et les analyses en cours et à venir des données du NLST permettront de se faire une meilleure idée sur l'opportunité ou non de mettre en route un tel programme de dépistage dans notre pays. Avant de disposer d'une base d'évidence plus solide, les examens par CT systématiques visant au dépistage précoce du cancer du poumon ne devraient être proposés en Suisse que dans le cadre d'une étude d'observation multicentrique [6]. Ceci permettrait de répondre à toute une série de questions importantes encore non résolues, notamment en ce qui concerne le coût pour le système de santé suisse d'un screening systématique à la recherche du cancer du poumon.

Conclusions

Le cancer du poumon est la principale cause de mortalité due aux tumeurs malignes. Il n'est souvent découvert qu'à un stade déjà avancé. C'est la raison pour laquelle d'importants efforts sont consacrés aujourd'hui à la recherche de nouvelles méthodes de dépistage précoce efficaces. A ce jour, une seule étude randomisée et contrôlée a conclu à un effet positif sur la mortalité du dépistage du cancer du poumon par LDCT. L'importance de la réduction de la mortalité, qui était de l'ordre de 20% dans cette étude, est cependant remarquable. Les avantages possibles d'un screening par LDCT doivent être soigneusement pesés par rapport aux possibles inconvénients liés à la méthode (en particulier le nombre considérable de faux-positifs). Il reste par ailleurs encore trop de questions importantes sans réponse, si bien qu'un dépistage systématique du cancer du poumon doit à notre sens être réservé dans notre pays à des institutions où tous les spécialistes concernés travaillant en étroite collaboration, sur la base d'un registre de qualité et dans le cadre d'une étude clinique. Un dépistage généralisé et non contrôlé du cancer du poumon ne saurait être recommandé en l'état actuel des connaissances.

Correspondance:
Prof. Malcolm Kohler
Klinikdirektor Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
malcolm.kohler[at]usz.ch

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.