

10
Le dépistage des formes infracliniques de cancer reste un objectif de grande importance au vu de son impact sur les chances de guérison dans l'état actuel des traitements disponibles.

Reste que la généralisation du dépistage implique la mise au point de méthodes d'usage simple peu coûteuses et de haute fiabilité. Les techniques qui nous sont proposées doivent donc subir avec succès le test de leur évaluation par les praticiens de terrain.

Nous publions ci-après une telle étude menée par un groupe de 25 médecins généralistes de la Manche. Le travail a été conduit par le Dr. André Viel avec l'aide des Drs. J.L. Goriaux et J.C. Rouet, médecins généralistes, et celle des Drs H. Crouet et J.F. Héron, du service de recherche clinique au Centre François Beclesse à Caen.

Cette recherche est un exemple clair du long chemin qui reste à parcourir pour que deviennent généralisables bon nombre des méthodes de dépistage qui nous sont proposées.

Elle nous rappelle aussi que, en attendant la mise au point de systèmes élémentaires du type de ceux qui ont fait le succès du dépistage sérologique des maladies infectieuses et du test à la tuberculine il convient de porter aussi la plus grande attention au diagnostic précoce des signes cliniques initiaux du cancer.

Mais ceci est un autre problème qui relève de définitions et d'un enseignement rigoureux de la clinique des résultats de consultation en médecine générale au sens de la théorie professionnelle de R.N. Braun, c'est-à-dire aussi, à côté des tableaux de maladie des signes cardinaux et des associations de signes qui forment plus de la moitié des situations morbides initiales ou durables que nous avons en charge.

Nous remercions le Bulletin du Cancer pour nous avoir permis de reproduire ci-après le travail publié dans son n° 77-1990 (p. 371-376). Editions Scientifiques Elsevier Paris.

Article original

Le « test à la progestérone » est-il la méthode généralisable de dépistage des lésions néoplasiques et préneoplasiques de l'endomètre ?

A Viel¹, JL Goriaux¹, JC Rouge¹, H Crouet^{2*}, JF Héron²

¹Médecins généralistes, Manche;

²service de recherche clinique, Centre François-Baclesse, route de Lion-sur-Mer, 14021 Caen Cedex, France

(Reçu le 5 mai 1989; accepté le 30 août 1989)

Résumé – Depuis quelques années, le « test à la progestérone », administration séquentielle d'un progestatif après la ménopause, a été proposé comme méthode de dépistage des adénocarcinomes et des lésions précancéreuses de l'endomètre en mettant en évidence, par l'hémorragie de privation qu'il provoque, une hyperœstrogénie persistante, facteur de risque pour ces lésions. Un essai de cette méthode en médecine générale a été conduit par un groupe de praticiens qui ont proposé ce test à 389 patientes avec un taux d'acceptation de 87%. Malgré une grande fréquence (28%) des métrorragies provoquées par le test, aucune lésion néoplasique ou préneoplasique de l'endomètre n'a pu être mise en évidence dans cette série, en revanche, un faux résultat négatif est apparu avec un cancer très évolué découvert un an après un test négatif. Cette technique, séduisante sur le plan théorique, apparaît difficile à mettre en œuvre dans une clientèle de médecine générale, coûteuse et indirectement agressive par les explorations qu'elle entraîne; sa fiabilité reste, par ailleurs, à démontrer.

« test à la progestérone » / ménopause / endomètre

Summary – The value of the « progesterone test » for the early detection of carcinomas of the endometrium. A « progesterone test » has recently been proposed as a tentative method to detect early neoplastic and pre-neoplastic lesions of the uterus endometrium. At the time progesterone is stopped, a « deprivation » metrorragia demonstrates a remanent hyperoestrogenism, which represents a well-known risk factor for this type of lesion. The method has been evaluated in private practice; 389 patients were offered the test: 87% accepted. Metrorragias were observed in 28% of the cases; however, no neoplastic nor pre-neoplastic lesions could be detected in this group of patients. Moreover, one patient presented with an advanced endometrial cancer one year after a negative test. The reliability of such a test clearly needs further evaluation.

« progesterone test » / menopause / uterus endometrium

* Correspondance et tirés à part.

Introduction

La fréquence de l'adénocarcinome de l'endomètre est en augmentation dans les pays occidentaux, avec une incidence globale de 13,6 à 24/100 000 dans les départements français dotés d'un registre des tumeurs [12]. Malgré les bons résultats thérapeutiques obtenus par les associations radio-chirurgicales, la survie globale reste stable depuis de nombreuses années et des progrès importants restent à faire dans le traitement des formes évoluées, rapidement compliquées de métastases, et dans la mise au point de moyens de dépistage précoce simples et efficaces, applicables en pratique quotidienne. Depuis 1983, plusieurs auteurs [5,9] ont proposé une méthode de dépistage des lésions néoplasiques et préneoplasiques de l'endomètre en cherchant à déclencher une hémorragie de privation chez des femmes ménopausées par l'administration d'un progestatif. Dans le but de déterminer la place de ce « test à la progestérone » dans l'arsenal du dépistage, nous avons étudié sa faisabilité et sa fiabilité dans une clientèle de médecine générale à l'échelon d'un département.

Matériel et méthodes

En février 1986, un groupe de 25 médecins généralistes de la Manche, réunis dans le cadre des semaines de Formation en Cancérologie Praticienne à l'initiative du Comité technique régional de cancérologie, ont mis au point un protocole visant à étudier l'utilisation du « test à la progestérone ». Tous les médecins concernés se sont engagés, pour une période de 18 mois, à proposer ce test de façon systématique à toutes leurs patientes ménopausées depuis 2 ans ou plus et âgées de moins de 75 ans; les critères d'exclusion étaient une contre-indication à l'usage des progestatifs et, bien sûr, des antécédents gynécologiques ou cancérologiques, hystérectomie en particulier. Lors de la consultation initiale, les patientes étaient informées du caractère expérimental de l'étude, de son principe et de ses incon-

venients éventuels; si elles l'acceptaient, elles recevaient une prescription de lynestrérol (Orgamétril®) 2 comprimés par jour, 10 jours de suite. Dans tous les cas, le résultat du test a été colligé: refus ou acceptation de la patiente, exécution correcte ou non de la prescription, apparition ou non d'un saignement, incident ou intolérance. Lorsque survenait une hémorragie de privation (test « positif »), la patiente était revue et des examens complémentaires prescrits: échographie pelvienne, hystérographie et, si cette dernière montrait une anomalie, curetage biopsique. Dans le cas contraire (test « négatif ») aucun examen n'était pratiqué. Pour l'analyse des résultats, une fiche a été remplie par le médecin traitant pour chaque patiente à qui le test était proposé; ces fiches ont été regroupées et traitées sur micro-ordinateur; aucun résultat échographique, radiologique ou anatomopathologique n'a été revu, mais les comptes rendus ont été pris en compte comme tels afin de rester dans la situation réelle de la médecine générale.

Résultats

Acceptabilité par les médecins généralistes

Après 18 mois de travail, sur les 25 médecins qui s'étaient engagés à participer au travail, 11 seulement ont transmis leurs fiches de résultats, malgré plusieurs réunions d'information et plusieurs courriers de rappel du coordinateur de l'étude (AV). Au total, 389 tests ont été proposés, soit 35 en moyenne par participant, mais avec de grandes variations: de 6 à 102 tests par praticien, 4 médecins ayant réalisé à eux seuls 63% des tests. Au cours des 18 mois de l'étude, 79% des tests ont été réalisés dans les 6 premiers mois et les rappels répétés n'ont pas modifié la participation des confrères ni l'inclusion des patientes.

Population étudiée

Elle est le reflet de la clientèle des 11 médecins ayant réellement contribué à l'étude. L'âge

moyen est de 62 ans 3 mois; l'âge moyen de survenue de la ménopause de 50 ans avec un délai moyen depuis la ménopause de 12 ans. Le poids moyen est de 63,7 kg, soit un excès pondéral moyen de 5 kg. Le nombre moyen de grossesses est de 3,31 par patiente et le nombre d'enfants de 3,07.

Acceptabilité par les patientes

Tel qu'il était présenté, le test a été correctement accepté par les patientes : sur les 389 proposés, 340 tests ont été effectivement réalisés, soit 87%. Ce taux d'acceptation est stable d'un prescripteur à l'autre (supérieur à 80%) à l'exception d'un confrère ayant essuyé 23 refus sur 25 propositions et qui a pu, après une réunion portant sur la méthodologie de présentation, proposer le test à 12 patientes avec succès. Lorsque survenait une hémorragie de privation, les examens complémentaires prévus par le protocole ont été acceptés par 83% des patientes.

Résultats du test de stimulation hormonale

Une hémorragie de privation est survenue dans 96 cas soit un taux de positivité de 28,24%. Certaines différences significatives peuvent être mises en évidence entre la population des patientes ayant présenté une hémorragie de privation (test positif) et celle des patientes ayant un test négatif: plus jeune âge (60 ans 3 mois vs 63 ans), délai moindre depuis la ménopause (9 ans 4 mois vs 12 ans 10 mois), poids moyen plus élevé (66,1 kg vs 63,1 kg), plus grand nombre de grossesses (3,8 vs 3) et d'enfants (3,5 vs 2,8).

Résultats des explorations pratiquées

Quatre-vingt-trois échographies pelviennes ont été pratiquées (86,4% des tests positifs), 65 étaient interprétées comme normales, 18 ne

montraient que des anomalies mineures. Soixante-dix-huit hystérogaphies ont été réalisées (81,25% des tests positifs): 36 (46%) étaient normales ou montraient une atrophie muqueuse, 16 (20,5%) une lacune intracavitaire ou une encoche d'un bord, 9 (11,5%) une lacune ou une empreinte cervico-isthmique, 15 des images de myome ou de polype endométrin, 2 présentaient des images d'hyperplasie muqueuse. Dans 36 cas, ces images hystérogaphiques anormales ont conduit à réaliser un curetage biopsique avec analyse histologique: atrophie endométriale: 18 cas; polype endocervical: 6 cas; polype endométrin: 5 cas; hyperplasie glandulo-kystique: 2 cas; matériel peu significatif: 5 cas. Aucun cancer de l'endomètre, ni aucune hyperplasie atypique considérée comme préneoplasique n'ont été mis en évidence dans cette série.

Evénements intercurrents

Un an après un test de stimulation à la progestérone bien suivi et strictement négatif, une patiente a présenté des métrorragies spontanées. Les explorations pratiquées alors ont mis en évidence un adénocarcinome de l'endomètre T2, métastasé lors de l'intervention aux ganglions iliaques et aux annexes. Compte tenu de l'évolutivité habituelle des cancers endométriaux, il paraît probable que cette lésion était déjà présente un an auparavant, lors du test et a donc échappé au dépistage.

Coût de l'étude réalisée

Le coût total de l'étude réalisée a été estimé en tenant compte des consultations, des actes, des médicaments et examens complémentaires prescrits et d'une hospitalisation moyenne de 2 jours pour les curetages biopsiques. Le coût total de ces actes est de 240 430 F dont 1/3

représente les examens échographiques et radiologiques et la moitié correspond aux actes liés aux curetages biopsiques (hospitalisations, actes chirurgicaux et anesthésiques). Rapporté aux 340 patientes réellement soumises au dépistage, le coût moyen par test s'élève à 707 F.

Discussion

L'augmentation de la fréquence du cancer de l'endomètre le place actuellement au premier rang des cancers invasifs de l'appareil génital féminin [12]. Son incidence globale qui atteint 20/100 000 dans certaines études [5], n'est que de 13/100 000 dans le département de la Manche où cette étude a été réalisée, mais ces chiffres doivent être pondérés en fonction des tranches d'âge et, en période post-ménopausique, sa fréquence devient importante, 55/100 000 dans la région considérée [2]. Ces données, confrontées à un taux de survie à 5 ans de 70% tous stades confondus et de moins de 50% pour les formes évoluées, justifient la recherche de techniques systématisables de dépistage précoce.

Si les frottis cervico-vaginaux sont reconnus par tous comme inadaptés au dépistage du cancer de l'endomètre, de multiples méthodes de prélèvements endo-utérins ont été proposées depuis de nombreuses années [3, 12]. Quel que soit le matériel utilisé, ces techniques nécessitent un entraînement et sont génératrices d'un certain nombre d'incidents qui les font réserver habituellement aux spécialistes [5]. Surtout, toutes ces méthodes souffrent d'un nombre important de résultats ininterprétables voire de faux négatifs, en particulier dans le diagnostic précoce des hyperplasies [10]. La plupart des auteurs ne leur reconnaissent une place que dans le diagnostic précoce, comme examen de débrouillage devant une métrorragie de la ménopause par exemple.

L'idée d'utiliser une prescription de progestérone pour dépister les lésions néoplasiques et préneoplasiques de l'endomètre est née de la meilleure connaissance physiopathologique du déterminisme hormonal des hyperplasies endométriales et de leur place dans la genèse des adénocarcinomes de l'endomètre ainsi que du rôle correcteur d'un traitement progestatif sur ces anomalies à leur début [7]. Le déclenchement d'une hémorragie de privation à l'arrêt des progestatifs permet d'isoler une population à risque potentiel car présentant une hyperœstrogénie persistante, soit générale, endogène ou exogène, soit relative, hypersensibilité des récepteurs endométriaux [8]. A partir de ces données, les aspects pratiques du test de dépistage à la progestérone ont été développés [9], en particulier par l'équipe du Pr Erny à Marseille [4, 5, 6]. Cette technique a ensuite été popularisée dans la grande presse médicale [1, 11] mais aucun essai en pratique généraliste n'avait, à notre connaissance, été réalisé jusqu'alors.

Les difficultés rencontrées dans la participation à l'étude tiennent non pas au caractère exceptionnel de cette démarche en médecine générale – tous les médecins concernés incluent des actes de dépistage dans leur pratique quotidienne – mais aux caractéristiques particulières de la méthode. Il s'agit, en effet, non pas d'un geste diagnostique ou thérapeutique, mais d'une prescription qui vise à provoquer un symptôme, lui-même déclenchant des explorations complémentaires n'ayant qu'une faible chance d'aboutir à un diagnostic. Le but réel du test est, en fait, de définir une population à risque théorique pour laquelle l'examen de dépistage préconisé sera une hystérogaphie systématique [4]. Certains confrères y ont vu un problème d'éthique, craignant d'inquiéter inutilement leurs patientes, d'autres ont jugé trop agressives ou trop coûteuses les explorations prévues dans le protocole. Dans notre étude, sur 95 tests positifs,

seules 78 patientes soit 81% ont accepté la réalisation d'une hystérogaphie; les patientes ayant refusé cet examen ne peuvent être considérées comme soumises à un dépistage efficace qui ne peut être réalisé que par des explorations endo-cavitaires. Ceci souligne la difficulté d'introduire des explorations agressives dans un protocole de dépistage de masse; d'autre part, aucune des patientes ayant refusé ces explorations n'a présenté, à ce jour, de symptomatologie particulière.

Nous n'avons pu, dans ce travail, reproduire les résultats encourageants d'autres séries [9]. Erny *et al* [6], sur 1790 tests, provoquent un saignement dans 13% des cas et trouvent 6 cancers de l'endomètre soit 3,35‰ et 74 hyperplasies mais aussi 2 cancers et 3 lésions bénignes de l'ovaire. Dans notre série, seules 2 hyperplasies glandulo-kystiques sans atypie ont été mises en évidence, malgré des métrorragies observées dans 28% des cas.

Si l'on s'en tient aux chiffres bruts d'incidence annuelle observée, 55/100 000, le faible échantillon de population étudiée ne permettait certes pas d'espérer des résultats plus encourageants avec moins de 0,2 cancers attendus. Mais d'une part la mise en œuvre, sur une période courte, d'une méthode de dépistage devrait permettre de découvrir un nombre de lésions au stade préclinique, voire préneoplasique plus important que celui habituellement observé, d'autre part les résultats publiés par d'autres équipes laissent entrevoir une meilleure rentabilité de la méthode, jusqu'à 6 fois le nombre théorique de cancers attendus [6].

Le taux élevé de positivité observé dans notre série tient peut-être au progestatif utilisé, ce qui était déjà noté dans d'autres études [4] mais représente, dans tous les cas, un contingent très important de faux positifs ce qui entraîne inutilement des explorations coûteuses et agressives. Plus inquiétante est la survenue de faux négatifs avec la mise en évidence d'une lésion très évoluée de l'endomètre un an

après un test bien conduit et n'ayant entraîné aucun saignement; 2 observations similaires ont déjà été rapportées [6, 9].

En ce qui concerne les études de coût, elles doivent, à notre avis dans un tel cas, tenir compte de la totalité des explorations engendrées par la méthode de dépistage et, en particulier, des curetages biopsiques qui grèvent lourdement le coût total de cette technique. Il paraît en effet difficile, face à une image hystérogaphique anormale, de se contenter d'une microbiopsie endométriale, voire de revenir au prélèvement cytologique endo-utérin dont il s'agissait de pallier les inconvénients; l'hystéroskopie ambulatoire trouvera peut-être là une indication mais on sort alors des techniques de dépistage de masse utilisables en médecine générale.

D'un point de vue méthodologique, il nous paraît essentiel, avant de préconiser à grande échelle [1, 11] une technique nouvelle de diagnostic ou de traitement, d'en tester la faisabilité dans ses conditions réelles d'utilisation, en dehors des particularités d'une consultation universitaire. En ce qui concerne le dépistage et la prévention, l'inclusion systématique des médecins généralistes dans de telles études paraît indispensable comme le démontre, dans notre travail, l'acceptation du test par 87% des patientes, taux remarquable dans une campagne de dépistage en France et traduisant la conviction des praticiens concernés.

Conclusion

Bien que séduisant sur le plan théorique, le principe du dépistage des lésions néoplasiques et préneoplasiques de l'endomètre par le test à la progestérone nous est apparu difficile à mettre en œuvre dans le cadre de la pratique quotidienne d'un médecin généraliste. Sa rentabilité en terme de dépistage semble discutable avec des résultats très variables selon la

population étudiée et traduisant mal l'incidence réelle de cette pathologie. Surtout, cette technique souffre d'un manque de sensibilité avec un fort taux de fausse positivité, ce qui la rend coûteuse et indirectement agressive mais également avec un certain nombre de faux négatifs et sa fiabilité reste à démontrer. La méthode généralisable de dépistage des cancers endométriaux reste encore, à notre avis, à mettre au point.

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec le soutien du Comité départemental de la Manche de la Ligue nationale contre le cancer. Ont également participé à ce travail les Drs JL Mouchel, A Hamonic, J Letellier, F Etienne, B Dolbecq, M Dossman, M Jossier, J Girès, médecins généralistes du département de la Manche.

Références

- 1 Brun P (1985) Dépistage du cancer de l'endomètre: le test aux progestatifs est fiable et facile à réaliser. *Panorama Médecin* 2205, 18
- 2 Collignon A (1986) Le Cancer dans la Manche 1979, 1980, 1981. Observatoire Régional de la Santé de Basse-Normandie, Caen
- 3 Creasman WT, Weed JC (1976) Screening techniques in endometrial cancer. *Cancer* 38, 436-441
- 4 Erny R, Isnard S, Boubli L (1986) Tests aux progestatifs après la ménopause. *Rev Fr Gynécol Obstet* 81, 195-198
- 5 Erny R, Serradimigni F (1984) Dépistage des hyperplasies et des cancers de l'endomètre. *Rev Fr Gynécol Obstet* 79, 91-96
- 6 Erny R, Siboni C, Boubli L, Isnard S (1987) Dépistage du cancer de l'endomètre. In: *Mises à jour en gynécologie et obstétrique*. Vigot, Paris, 5-28
- 7 Gambrell RD, Bagwell CA, Greenblatt RB (1983) Role of oestrogen and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer. Review. *Am J Obstet Gynecol* 148, 696-707
- 8 Gambrell RD, Massey RM, Castadena TA, Ugenas AJ, Ricci CA, Wright JM (1980) Use of the progesterone challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 55, 732-737
- 9 Hanna JH, Brady WK, Hifl JM, Phillips GL (1983) Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test. *Am J Obstet Gynecol* 148, 872-875
- 10 Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Mousouris HF, Lesser M (1984) Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 64, 1-11
- 11 Martin A, Bremond A (1986) Cancers gynécologiques, un dépistage malaisé. *Prat Medic Quotid* 410, 5-9
- 12 Schaerer JW, Menegoz F, Lutz JM, Swiercz P, Mousseau M (1986) Difficulties and results of endometrial cancer. Registration by a Cancer Registry. In: *Endometrial Cancer* (Bolla, Racinet, Vrousos eds) *5th Cancer Res. Workshop, Grenoble*, Karger, Basel, 5-11