

# Dans quels cas une perte de poids inexplicée justifie-t-elle des examens complémentaires à la recherche d'un cancer ?

## Référence

Nicholson BD, Aveyard P, Price SJ, et al. Prioritising primary care patients with unexpected weight loss for cancer investigation: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2020;370:m2651. DOI: 10.1136/bmj.m2651

## Analyse de

Werner van Peer, Huisarts praktijkhuis De Heuvel Boechout, praktijkassistent Centrum voor Huisartsgeneeskunde UAntwerpen et Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent

## Question clinique

Quelle est la valeur prédictive de la « perte de poids inexplicée » comme argument diagnostique en faveur d'un cancer chez les patients adultes en première ligne, et quelles sont les influences de paramètres supplémentaires, tels que l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques, et de paramètres cliniques supplémentaires tels que symptômes, signes cliniques et résultats anormaux des analyses sanguines ?

## Contexte

La « perte de poids inexplicée » est fréquente chez les adultes qui consultent un médecin généraliste. Une vaste étude de cohorte rétrospective menée au Royaume-Uni a montré qu'une perte de poids inexplicée est mentionnée par le médecin généraliste au moins une fois dans le dossier médical de 1,3% des patients (1). Au cours du suivi des patients chroniques, une « perte de poids inexplicée » est souvent considérée comme le signe que « quelque chose cloche ». À côté de l'association avec un « cancer », estimée à un peu plus de 1% dans un délai de 3 mois (1), la perte de poids inexplicée doit aussi faire penser à l'insuffisance cardiaque avancée, la BPCO, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance pancréatique, la malabsorption et les maladies endocriniennes, comme causes organiques (2). On ne trouve cependant pas de cause organique chez un quart des patients présentant une perte de poids inexplicée (2). Les causes psychiatriques sont également souvent responsables d'une perte de poids (2). Pour le clinicien, effectuer correctement le « triage » des patients présentant une perte de poids inexplicée constitue un véritable défi : dans quels cas orienter le patient pour un dépistage à la recherche d'un « cancer occulte », et quels sont ceux où un « attentisme vigilant » est possible dans le respect de la sécurité ?

## Résumé

### Population étudiée

- critères d'inclusion : patients adultes ayant au moins 18 ans, inscrits dans un cabinet de médecine générale au Royaume-Uni, dont le dossier médical informatisé (DMI), au cours d'une période d'observation de douze ans (de janvier 2000 à décembre 2012), mentionne au moins une fois un code de perte de poids inexplicée (perte de poids moyenne de  $\geq 5\%$  en six mois) comme motif de consultation ou après l'anamnèse, après la mesure du poids lors d'un examen clinique ou dans le cadre d'un bilan de santé de routine ; il fallait disposer d'au moins douze mois de données dans le dossier avant la date à laquelle le code de perte de poids inexplicée était indiqué (= date zéro)
- critères d'exclusion : prescription d'orlistat, code de chirurgie bariatrique au cours des 6 derniers mois ou diagnostic de cancer, enregistré dans le DMI
- finalement ont été inclus 63973 patients adultes de toutes tranches d'âge à partir de 18 ans, dont environ un sur deux était âgé d'au moins 60 ans et 20% de plus de 80 ans ; 42% étaient de sexe masculin ; 53% avaient un IMC normal, et 26% étaient fumeurs ou anciens fumeurs.

## Protocole de l'étude

### Étude diagnostique transversale

- tous les DMI sont enregistrés sous forme anonyme dans le Clinical Practice Research Datalink (CPRD), qui est relié au registre national britannique du cancer
- les investigateurs ont recherché dans le CPRD tous les diagnostics de cancer dans les six mois suivant la date zéro ; les cancers cutanés autres que les mélanomes ont été exclus, de même que les cancers in situ
- les données sociodémographiques avant et après la date zéro ont été extraites
- les codes liés aux signes et symptômes, ainsi que ceux liés aux analyses sanguines ont été recherchés depuis trois mois avant la date zéro jusqu'à un mois après.

### Mesure des résultats

- précision diagnostique pour le diagnostic de cancer, exprimée en **valeur prédictive d'un test positif** (VPP) (*Positive Predictive Value*, PPV) et **valeur prédictive d'un test négatif** (VPN) (*Negative Predictive Value*, NPV) et **rapport de vraisemblance positif et négatif** (LR+ et LR-), de diverses combinaisons de perte de poids inexplicée avec l'âge, le sexe, les habitudes tabagiques, les signes cliniques et des résultats anormaux aux analyses sanguines
- **analyse à variables multiples** pour la sélection des signes cliniques les plus fortement corrélés au cancer chez les patients présentant une perte de poids inexplicée
- sélection des analyses sanguines les plus demandées, avec exclusion des résultats présentant un écart important et subdivision des résultats continus en normaux et anormaux.

### Résultats

- la prévalence du cancer dans les six mois suivant la date zéro était de 1,4% ; 99,3% des cancers ont été diagnostiqués chez des sujets de  $\geq 40$  ans, et 97,1% chez des sujets de  $\geq 50$  ans ; cancer du poumon dans 24,2% des cas, cancer colorectal dans 12,6% des cas, cancer gastro-œsophagien dans 11,3% des cas, cancer du pancréas dans 8,81% des cas et lymphome dans 7,49% des cas
- la VPP de la perte de poids inexplicée pour le diagnostic de cancer était plus élevée chez les fumeurs et augmentait avec l'âge ; la VPP était  $> 3\%$  chez les fumeurs de sexe masculin âgés de  $\geq 50$  ans
- chez les patients présentant une perte de poids inexplicée, il y avait une corrélation positive entre un cancer et des douleurs abdominales, une perte d'appétit, une masse abdominale, une anémie ferriprive, l'auscultation pulmonaire anormale, un ictère et une lymphadénopathie, ainsi que la dysphagie, l'hémoptysie et des douleurs thoraciques non cardiaques (hommes uniquement) et des maux de dos, une modification des selles, une dyspepsie et des signes de thrombose veineuse profonde (femmes uniquement) ; le LR+ variait de 1,86 (avec IC à 95% de 1,32 à 2,62) pour les douleurs thoraciques non cardiaques à 6,10 (avec IC à 95% de 3,44 à 10,79) pour une masse abdominale chez les hommes, et il variait de 1,62 (avec IC à 95% de 1,15 à 2,29) pour des maux de dos à 20,9 (avec IC à 95% de 10,7 à 40,9) pour l'ictère chez les femmes (*voir tableau*) ; pour tous les paramètres cliniques, le LR- variait de 0,94 à 1,00
- un faible taux d'hémoglobine, une CRP élevée, une leucocytose, une hypercalcémie, une thrombocytose et un faible taux d'albumine avaient un LR+ entre 3,05 (avec IC à 95% de 2,82 à 3,30) pour un faible taux d'hémoglobine et 4,67 (avec IC à 95% de 4,14 à 5,27) pour un faible taux d'albumine (*voir tableau*) ; une CRP normale et une vitesse de sédimentation normale avaient un LR- de respectivement 0,35 (avec IC à 95% de 0,29 à 0,43) et 0,42 (avec IC à 95% de 0,36 à 0,49).

Tableau. Valeur prédictive faible et élevée de cancer chez tous les patients, chez les patients de sexe masculin uniquement et chez les patients de sexe féminin uniquement.

<b>Faible valeur prédictive (LR+ 2-5) de cancer chez tous les patients présentant une perte de poids inexpliquée</b>
Douleur abdominale
Appétit diminué
Lymphadénopathie
Anémie (ferriprive)
Taux d'albumine diminué
Taux de phosphatase alcaline augmenté
Leucocytose
Thrombocytose
CRP augmentée
VS augmentée
Hypercalcémie
<b>Valeur prédictive élevée (LR+ 5-16) de cancer chez tous les patients présentant une perte de poids inexpliquée</b>
Masse abdominale
Anomalie à l'auscultation pulmonaire
Ictère
<b>Faible valeur prédictive (LR+ 2-5) de cancer chez les patients de sexe masculin présentant une perte de poids inexpliquée</b>
Dysphagie
Hémoptysie
<b>2 valeurs prédictives de cancer faibles et 1 valeur prédictive de cancer élevée chez les patients de sexe féminin présentant une perte de poids inexpliquée</b>
Modification des selles (LR+ 2-5)
Dyspepsie (LR+ 2-5)
Thrombo-embolie veineuse (LR+ 5-16)

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le risque de cancer chez les adultes qui se présentent en première ligne avec une perte de poids inexpliquée est inférieur à 2%. Selon les directives britanniques, cela ne vaut pas la peine de demander des examens complémentaires. Chez les hommes de 50 ans ou plus qui ont déjà fumé et chez les patients présentant des signes cliniques supplémentaires, le risque de cancer est suffisamment élevé pour une orientation vers des examens invasifs. Les signes cliniques généralement associés à un type particulier de cancer peuvent indiquer différents types de cancers lorsqu'ils sont associés à une perte de poids inexpliquée.

### Financement de l'étude

Aucun sponsoring commercial n'est prévu dans cette étude.

### Conflits d'intérêt des auteurs

Tous les auteurs ont rempli les documents requis pour déclarer un conflit d'intérêts.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Les auteurs ont réussi à délimiter correctement une cohorte de personnes présentant une perte de poids inexpliquée. S'appuyant sur une étude préalable, ils ont constaté que les mesures de poids n'étaient pas

suffisamment consignées dans le DMI (3) pour identifier les personnes ayant une perte de poids inexplicée. Par conséquent, ils ont recherché quels codes traduisaient une perte de poids inexplicée de manière systématique dans le DMI (4). Une attention suffisante a été accordée pour exclure de la population étudiée les personnes connues pour avoir un cancer et celles qui avaient une « perte de poids intentionnelle ». Les patients atteints de maladie chronique, comme l'insuffisance cardiaque, la BPCO, l'insuffisance rénale chronique, n'ont pas été exclus. Étant donné qu'une comorbidité grave peut être associée à une perte de poids, il se pourrait que ce **facteur de confusion** ait influencé l'association entre une perte de poids inexplicée et un cancer. Les auteurs ont limité la recherche des paramètres cliniques dans les dossiers individuels à la période allant de trois mois avant la date zéro (date de la première découverte de perte de poids inexplicée dans le DMI) à un mois après. Vu l'absence de directives claires, cette période a été déterminée en fonction des estimations cliniques des auteurs. Ils partent du principe que les médecins généralistes s'appuient sur des données récentes du DMI et que la perte de poids inexplicée sera explorée de manière plus approfondie au cours du mois qui suit. De plus, une **analyse de sensibilité** prenant en compte une période de trois mois après la date zéro n'a pas réussi à sélectionner des signes cliniques pertinents supplémentaires. Il a été décidé de limiter la recherche de cancer à une période de six mois après la date zéro. Cela s'accorde avec les études qui ont montré que le risque de cancer est faible plus de six mois après une perte de poids inexplicée (1).

Pour calculer la valeur diagnostique des analyses biologiques, les auteurs n'ont pris en compte que les dossiers où ces analyses avaient effectivement été réalisées. Par conséquent, les résultats d'analyses « absents » n'ont pas été interprétés comme des résultats d'analyses « négatifs » afin d'éviter de biaiser la valeur diagnostique de ces analyses. On peut en effet supposer que le médecin généraliste demande les analyses en raison de l'intuition que « quelque chose cloche » chez son patient. Le risque de cancer est donc probablement plus élevé chez les patients pour qui le médecin demande des analyses. En outre, le nombre de vrais négatifs aurait considérablement augmenté, ce qui aurait conduit à une estimation incorrecte des rapports de vraisemblance négatifs.

### Interprétation des résultats

Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), par souci de rentabilité, a fixé à 3% le seuil pour l'orientation vers un diagnostic plus approfondi de cancer (5). Comme la prévalence du cancer dans la population globale de l'étude était de 1,4%, la « perte de poids inexplicée » en tant qu'argument isolé n'est donc pas assez forte pour dépasser ce seuil d'action. Cependant, l'étude montre que chez les hommes de plus de 50 ans qui sont fumeurs ou anciens fumeurs, la perte de poids inexplicée suffit à elle seule pour franchir le seuil d'action. Dans les autres cas, des arguments supplémentaires sont nécessaires. La plupart des arguments qui ont été sélectionnés avec l'analyse à variables multiples avaient une faible valeur prédictive (LR+ entre 2 et 5). Le seuil pour de nouvelles recherches diagnostiques en cas de perte de poids inexplicée est toutefois atteint en présence d'un seul argument à faible valeur prédictive. On a aussi trouvé quatre arguments à valeur prédictive élevée (LR+ entre 5 et 16), mais ils étaient plutôt rares dans la population de l'étude. Aucun argument clinique n'avait une valeur exclusive utile. La probabilité de cancer n'était donc **pas** réduite en l'absence de ces arguments trois mois avant à un mois après la constatation d'une perte de poids inexplicée. Le nombre de faux négatifs était élevé pour la plupart des arguments parce que les symptômes et les signes de maladie ne pouvaient être inclus dans le DMI que si les patients en avaient pris conscience et qu'ils pensaient à les mentionner ou si le médecin les recherchait activement lors de l'anamnèse et de l'examen clinique. Il en va de même pour les résultats des analyses sanguines. Le nombre de faux positifs est également élevé. Cela peut refléter le fait que, devant une perte de poids inexplicée, nombreux sont les médecins généralistes qui ont demandé des analyses de sang, même si le risque global de cancer chez ces patients était plutôt faible. On a donc trouvé beaucoup de résultats anormaux qui n'avaient rien à voir avec un cancer. Il n'a pas été possible d'effectuer une analyse à variables multiples en raison du grand nombre de tests « absents », et la valeur diagnostique de combinaisons de différentes analyses biologiques n'a pas pu être déterminée. De plus, les résultats des analyses biologiques ont été subdivisés en « normaux » et « anormaux ». Cette simplification peut conduire à une sous-estimation de la force probante car les résultats légèrement anormaux sont comptabilisés avec les résultats franchement anormaux.

Une autre constatation frappante est que les paramètres cliniques caractéristiques de cancers spécifiques (comme les douleurs abdominales dans le cancer colorectal) servent également de marqueurs pour

d'autres cancers. Les investigateurs recommandent donc, en cas de perte de poids inexpliquée, une large « mise au point diagnostique » (c'est-à-dire qui ne se limite pas à une coloscopie, par exemple). Mais il faut être attentif au risque de surconsommation et bien se garder d'induire de l'anxiété chez les patients. De plus, un « seuil d'action fixe » de 3%, tel que proposé par le NICE au Royaume-Uni, ne fait pas partie de nos usages. Concrètement, cela suppose que les médecins acceptent d'orienter « inutilement » 97% des patients pour une recherche de cancer. Plutôt que de travailler avec un seuil fixe, nous préférons utiliser un seuil qui dépend au cas par cas d'un certain nombre de facteurs variables qui sont liés au médecin, au patient et à l'action à entreprendre. Il ne faut pas oublier que l'étude portait sur une population hétérogène, la prévalence globale du cancer n'étant que de 1,4%. Si une personne se présente avec une perte de poids inexpliquée, le seuil pour l'orientation sera plus bas s'il s'agit d'un homme âgé atteint de BPCO que s'il s'agit d'une jeune femme sans comorbidité.

### Que disent les guides de pratique clinique ?

Il n'existe pas de guide de pratique consacré à la prise en charge des personnes présentant une perte de poids inexpliquée. Dans une section du guide NICE *Suspected cancer: recognition and referral* (« Suspicion de cancer : reconnaissance et orientation »), de 2015, on trouve des recommandations pour un bon traitement médical des personnes qui présentent une perte de poids inexpliquée (5). Il est recommandé de rechercher d'autres symptômes et signes de maladie ainsi que d'autres résultats pour déterminer quel cancer est le plus probable. Une évaluation ciblée avec, par exemple, une radiographie des poumons peut être utile chez les hommes fumeurs de plus de 40 ans qui présentent une perte de poids inexpliquée. Cependant, dans la plupart des cas de perte de poids inexpliquée, une « large mise au point » en centre de diagnostic multidisciplinaire est recommandée.

Cette étude identifie les indications découlant de l'anamnèse, de l'examen clinique et des analyses sanguines exploratoires qui peuvent être utiles pour décider s'il faut orienter une personne ayant une perte de poids inexpliquée vers des examens complémentaires pour rechercher un cancer.

Mise au point diagnostique en cas de perte de poids inexpliquée	Résumé des arguments « utiles » de cette étude
<b>Anamnèse</b>	appétit diminué, douleurs abdominales, dysphagie, hémoptysie, dyspepsie, modification des selles
<b>Examen clinique</b>	masse abdominale, anomalie à l'auscultation des poumons, lymphadénopathie, ictère, signes de thrombose veineuse profonde
<b>Laboratoire</b>	anémie
	taux d'albumine diminué
	taux de phosphatase alcaline augmenté
	leucocytose
	thrombocytose
	CRP augmentée
	VS augmentée
	hypercalcémie

## Conclusion de Minerva

Cette étude diagnostique, qui a été correctement menée d'un point de vue méthodologique, montre qu'une perte de poids inexpliquée associée à certains signes cliniques en combinaison avec des données anamnestiques et des analyses sanguines, se manifestant pendant la période allant de trois mois avant à un mois après le diagnostic de perte de poids inexpliquée est suffisamment alarmante pour justifier une mise au point diagnostique d'une suspicion de cancer. Aucune donnée anamnestique, aucun signe clinique, ni aucun résultat d'analyse biologique ne permettent d'exclure le cancer dans le contexte d'une perte de poids inexpliquée.

**Références :** voir site web