

Avec 11 172 décès en France métropolitaine pour l'année 2002, le cancer du sein est un problème de santé publique majeur. Il est responsable de 19 % des décès féminins par cancer et de 31 % des décès par tumeur maligne avant 65 ans. Depuis plusieurs décennies, le dépistage de masse s'est intensifié en France. La taille tumorale au moment du diagnostic n'a jamais cessé de diminuer, pourtant le taux de mortalité désespérément stable est resté de 1980 à 2000. Durant la même période, le nombre annuel de diagnostics de cancer du sein a doublé. Ces constatations interrogent sur le bien-fondé du dépistage et la nécessité d'une quantification du surdiagnostic.

Bernard Duperray
Hôpital St Antoine,
Service de radiologie,
Paris

Bernard Junod
École nationale
de la santé publique,
Évaluation des risques
liés à l'environnement
et au système
de soins
Rennes
bjunod@ensp.fr

Mots clés :
bénéfice/risque,
cancer du sein,
dépistage

DOI : 10.1684/med.2006.0009

Dépistage du cancer du sein

Une bonne intention, une mauvaise théorie, un résultat aberrant

Un modèle théorique de l'histoire naturelle du cancer contredisant les faits observés

On postule qu'après une première phase préclinique de plusieurs années, le seuil de détection clinique est atteint quand la tumeur mesure environ 1 cm. Grâce à la mammographie, le dépistage interviendrait 1 à 3 ans plus tôt et limiterait ainsi la possibilité de développement de métastases qui ne se produiraient qu'à partir d'une taille tumorale donnée. On suppose que ces phases se succèdent *mécaniquement* [1]. Une lésion de petit volume signifierait une lésion diagnostiquée précocement. « Petit » et donc « précoce » seraient synonymes de curable. Le schéma classique (*figure 1*) où une hyperplasie épithéliale atypique évolue en cancer *in situ* puis en cancer invasif augmentant progressivement jusqu'à une taille critique, sous-tend que la pratique du dépistage pourrait suffire à rompre cet enchaînement avant que le cancer invasif ne se développe.

Pourtant, en pratique quotidienne, les constatations cliniques montrent que le développement de la maladie n'est ni linéaire dans le temps ni *obligatoire*. On observe des évolutions par à coups, des situations

figées voire des régressions. « Petit » ne veut pas dire « précoce ». Une tumeur peut se constituer cliniquement en quelques semaines ou même en quelques jours. Une lésion millimétrique peut être accompagnée de métastases, tout comme une tumeur de petit volume peut le rester pendant de nombreuses années sans devenir un cancer mortel. Par ailleurs, de grosses tumeurs étendues peuvent n'avoir aucune traduction radiologique. Si la taille tumorale est apparemment corrélée au pronostic, elle ne l'est pas au temps. Le professeur Charles Gros le constatait déjà en 1963 dans son ouvrage de référence sur les maladies du sein [2] : « *Les chances de survie avec nos thérapeutiques locorégionales sont liées à la petitesse des lésions intramammaires. Mais la petitesse des lésions intramammaires n'est que très partiellement liée au temps. Il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre le diagnostic précoce dans le temps et dans l'espace.* » Le plus souvent, le cancer canalaire *in situ* n'évolue pas vers une lésion invasive. La révision de plus de 10 000 biopsies du sein réalisées dans les années 1952 à 1962 à Nashville (Tennessee) a révélé des cancers *in situ* chez des femmes qui avaient été considérées comme indemnes de cancer et par conséquent non traitées. 75 % de ces femmes n'ont pas développé de cancer invasif avec un recul de 10 ans [3]. Pour une même anomalie histologique définissant le cancer du sein, on observe une grande variété

d'évolutions cliniques possibles : il est des cancers qui se développent et qui tuent quoi qu'on fasse, d'autres qui semblent répondre aux traitements, d'autres qui restent quiescents, certains régressent voire disparaissent spontanément. Le schéma du modèle alternatif (figure 1) prend en considération ces observations.

La question est de savoir si ces deux types de cancer, impossibles à différencier histologiquement, sont une même maladie aux évolutions sujettes à variation, ou bien s'il s'agit d'entités complètement différentes avec les mêmes stigmates au niveau du sein. Le cancer du sein sous toutes ses formes histologiques est pour le moment une maladie dont on ne connaît pas bien l'histoire naturelle et dont la définition purement histologique à un instant donné est réductrice dès lors qu'elle est associée à un modèle d'évolution linéaire.

La baisse de mortalité n'est pas au rendez-vous malgré le dépistage

Le seul argument pour justifier la poursuite du dépistage contre l'évidence clinique a été le résultat de certaines études randomisées comme l'étude dite des « deux comtés suédois » publiée en 1985. Elle promettait aux femmes qui se feraient dépister une baisse de mortalité par cancer du sein de 25 à 30 %.

L'examen de l'ensemble des résultats des sept essais contrôlés incluant un dépistage par mammographie éclaire le niveau de connaissance disponible sur son efficacité. Sur la figure 2, on constate tout d'abord que l'importance de la mortalité varie entre études. Ceci est principalement dû aux variations entre structures par âge des cohortes de femmes étudiées. La plus grande différence de mortalité entre groupe dépisté et groupe témoin apparaît pour l'étude menée à Edinbourg et à Guildford. Il est admis aujourd'hui que cette différence résulte d'un défaut dans l'allocation dite aléatoire des femmes à chacun des groupes. Ainsi, cette étude ne permet pas d'argumenter en faveur ou en défaveur du dépistage. La deuxième plus grande différence observée va en sens inverse dans une étude canadienne. Ce résultat a aussi suscité une expertise de la qualité de l'allocation aléatoire. Mais à la

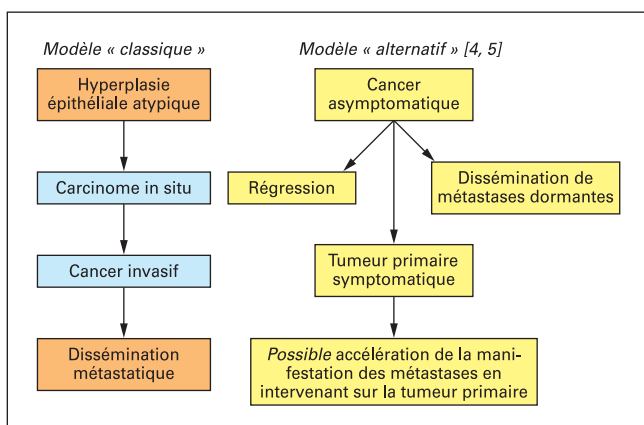


Figure 1. Exemples de modèles simplifiés d'histoire naturelle du cancer.

suite de cette expertise, les procédures utilisées et les résultats obtenus ont été considérés comme valides. Globalement, les différences de mortalité entre études ne sont pas cohérentes, tant sur le plan de leur sens que de leur importance [6, 7]. Cette constatation est en accord avec la revue Cochrane publiée en 2001 [8]. Elle avait notamment mis en évidence la précarité de l'étude des deux comtés suédois et du Health Insurance Plan à New York dès lors qu'on tient compte de la méthode de tirage au sort des échantillons, de la comparabilité des groupes, des exclusions en cours d'étude après randomisation et de la manière dont le décès fut attribué au cancer du sein. Ceci peut expliquer pourquoi en Suède, où le dépistage a la plus longue tradition, le gain de mortalité constaté dans la pratique est insignifiant : 0,8 % pour 11 % attendus.

Si la baisse de mortalité n'est pas au rendez-vous, les effets pervers y sont

Le titre d'un exposé présenté en été 1994 déjà par le Docteur Marie-Hélène Dilhuydy posait la question suivante à propos du dépistage : « Œuvre généreuse et salvatrice ou idéologie sanitaire à l'éthique perverse, le dépistage du cancer du sein est-il utile aux femmes ? » Elle précisait que le dépistage de masse diminue probablement la mortalité par cancer du sein mais que le bénéfice est très faible et très difficile à mettre en évidence avant de mettre en garde sur les effets pervers induits déjà constatés. Depuis, leur ampleur amène sans cesse à reconsidérer les modalités pratiques du dépistage.

Faux positifs

Il s'agit de femmes dont le test est positif alors qu'elles sont indemnes de cancer. Le taux de faux positifs du test mammographique a notamment été étudié en Grande-Bretagne. Le risque cumulatif de faux positifs estimé après 10 tests est de 49,1 %.

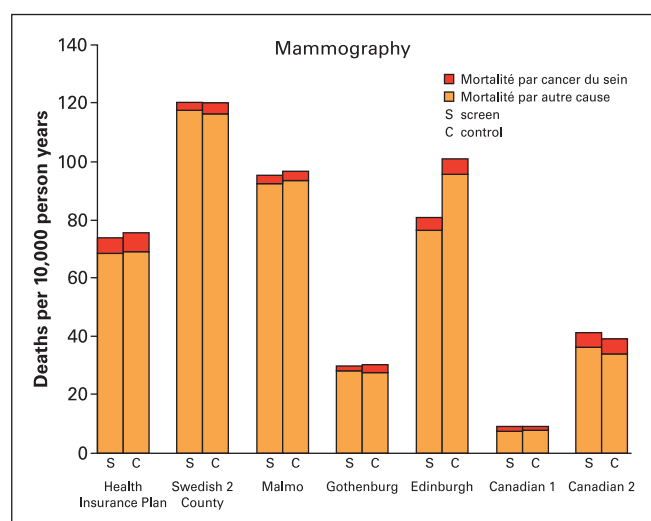


Figure 2. Mortalité dans les essais contrôlés avec mammographie de dépistage (reproduction autorisée par l'auteur [6]).

La valeur prédictive positive (VPP) représente la probabilité qu'une femme qui a un test positif soit atteinte par la maladie. En France, la VPP du test mammographique utilisant un seul cliché par sein n'a jamais dépassé au mieux 9 % alors qu'on jugeait qu'un bon test devait atteindre au moins 30 % et plus [9]. Ainsi, 91 % des femmes ayant un test positif ont été inquiétées et ont dû se soumettre à des examens de diagnostic inutiles. Les conséquences sont des examens complémentaires de plus en plus agressifs allant jusqu'à la biopsie car il devient de plus en plus difficile de rassurer sans preuve histologique. L'évolution de la classification des images radiologiques selon le Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) de l'American College of Radiology (ACR) illustre la difficulté de vouloir faire dépendre une attitude pratique d'une imagerie peu sensible et peu spécifique. Le classement de microcalcifications en ACR 3 devant conduire à une simple surveillance s'est vu progressivement réduit au profit de l'ACR 4 où la vérification histologique est recommandée. Ces vérifications sont d'autant plus inévitables que les patientes sont intimement persuadées que le moindre retard de diagnostic entraîne une perte de chances et un préjudice considérable [10].

Surdiagnostic et surtraitement

C'est sûrement un effet délétère majeur du dépistage. Il correspond aux diagnostics par excès. Le surdiagnostic ne concerne pas seulement les cancers *in situ* mais aussi des cancers invasifs lentement évolutifs ou régressant spontanément. Il correspond à la détection de cellules cancéreuses qui n'auraient jamais évolué.

Comme le montre la *figure 3*, on assiste depuis 1980 à une augmentation « épidémique » de diagnostics du cancer du sein en France [11]. Comment l'expliquer ?

Une avance au diagnostic atteignant 12 mois en moyenne n'entraînerait que 10 % de l'augmentation constatée entre 1980 et 2000. Si cette « épidémie » de diagnostics traduisait une augmentation réelle de la survenue de cancers évolutifs, il faudrait que l'efficacité thérapeutique se soit considérablement améliorée. On avait en effet un seul cancer guéri pour un cancer léthal en 1980 alors qu'on a trois cancers guéris pour un cancer léthal en 2000. Au vu des résultats des essais contrôlés et de la relative stabilité des méthodes de traitement, de tels progrès sont invraisemblables.

Une autre manière d'aborder la question du surdiagnostic est d'évaluer le réservoir des cancers du sein asymptomatiques présents dans la population féminine. Ce qui est constaté cliniquement n'est que la partie émergée de l'iceberg. Comme pour le cancer de la prostate, il existe des cancers du sein occultes qui ne se révéleront pas au cours de la vie de la patiente. Des séries d'autopsies réalisées chez des femmes qui ne savaient pas de leur vivant qu'elles avaient un cancer du sein en attestent. Des études publiées entre 1984 et 1988 donnent les résultats de recherches systématiques de cancer du sein dans des séries d'autopsies non sélectionnées en fonction d'une pathologie mammaire. Elles concernent par exemple des femmes décédées de mort violente, examinées dans un institut de médecine légale. La différence entre le nombre de cancers invasifs diagnostiqués à l'autopsie et le nombre attendu estimé à partir des données

d'incidence de l'époque est considérable : on trouve plus de cancers invasifs et surtout beaucoup plus de cancers *in situ* à l'autopsie. La découverte de ces cancers a été d'autant plus fréquente que le nombre de coupes effectuées par les anatomopathologistes était plus grand. Ainsi, plus on en cherche, plus on en trouve [12].

Plus récemment, des observations longitudinales ont documenté l'existence de diagnostics en excès. Comme le dépistage par mammographie existe depuis plusieurs décennies, le recul est maintenant suffisant pour prouver que les cohortes de femmes chez lesquelles plusieurs examens de dépistage se sont succédés ont eu significativement plus de diagnostics que celles dépistées seulement à la fin d'une période d'observation équivalente [5, 13].

Le surtraitement intervient comme conséquence du surdiagnostic dont il potentialise les effets délétères. Paradoxalement, les résultats du traitement des cancers *quiescents* ou pseudo cancers sont toujours interprétés comme satisfaisants puisqu'ils ne mettent pas la vie de la femme en danger.

Traitement intempestif

Plusieurs publications font état de l'accélération de la manifestation de métastases dans les organes vitaux consécutive aux interventions diagnostiques et/ou thérapeutiques sur un cancer du sein [4, 14]. Parmi les mécanismes évoqués, ces auteurs suggèrent par exemple qu'un acte contondant à visée diagnostique ou thérapeutique mette en circulation des produits responsables de la stimulation des métastases ou alors que l'exérèse de la tumeur primaire lève une inhibition de leur croissance.

Radiations

Même si, par une démarche qualité, l'irradiation peut être contrôlée et évaluée, sa répétition dans des délais de plus en plus courts constitue une accumulation de petites doses augmentant le risque de cancers. Selon les estimations de l'institut national du cancer aux États-Unis, une dose individuelle cumulée de 10 mSv entraînerait de 9,9 à 32 cancers par million de femmes. Pour les patientes porteuses des gènes BRCA, on constate *in vitro* une augmentation du risque lié à l'irradiation et c'est pourtant à elles que l'on propose des contrôles annuels à partir de 30 ans déjà.

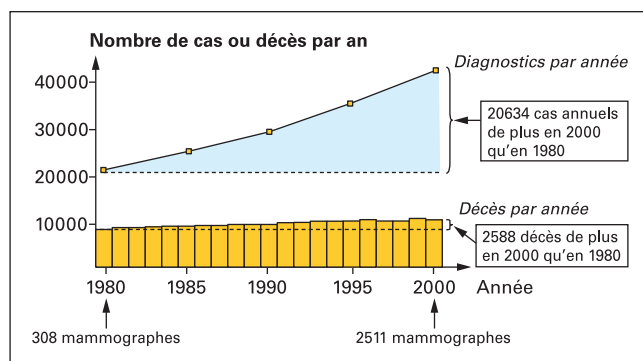
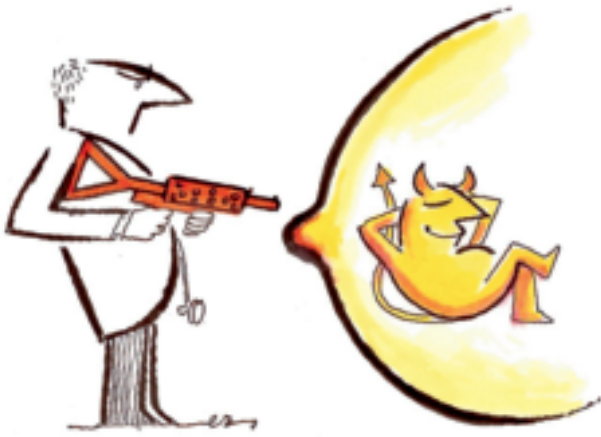


Figure 3. Cancer du sein : diagnostics et décès. France 1980-2000.



Perspectives de progrès salutaires ?

Dans la logique d'un modèle théorique d'évolution linéaire du cancer, les pays industrialisés se sont lancés dans des programmes de dépistage pour résoudre le problème de la mortalité par cancer du sein. Les préoccupations majeures du dépistage à la française sont actuellement de deux ordres : son accessibilité pour toutes les femmes et l'amélioration des pratiques en sénologie. Ainsi, l'institut national du cancer cherche à instaurer une culture du dépistage et à renforcer un contrôle de qualité intéressant aussi bien la formation des intervenants que le matériel utilisé. L'engouement pour le dépistage du cancer a révélé son inefficacité. Les indicateurs choisis pour observer la maladie ne permettent pas de progresser pour la comprendre. Ils donnent des impressions en pleine contradiction avec la réalité. Le taux de mortalité reste désespérément stable en France alors que tous les indicateurs dont on se sert sont rassurants : diminution de la taille des tumeurs, diminution du nombre d'envahissements ganglionnaires et des métastases décelables lors de la découverte de la maladie, amélioration apparente de la survie à 5 ou 10 ans.

On observe dans la plupart des pays industrialisés deux tendances contradictoires à préciser et à quantifier : d'une part, des effets iatrogènes dus à des traitements inadaptés compte tenu de la diversité des évolutions de la maladie dont on connaît mal l'histoire naturelle, ce qui contribue à aggraver le pronostic et d'autre part des progrès thérapeutiques en rapport avec des traitements mieux ciblés qui permettent d'améliorer la survie.

Le surdiagnostic engendre inévitablement dans le contexte actuel un surtraitement inutile et dangereux puisque les lésions identifiées à tort comme « maladies » cancéreuses ne se seraient jamais manifestées. Ce sont ces « succès » qui sont utilisés pour justifier la poursuite du dépistage. Ils confortent les praticiens dans le bien fondé de leur activité alors qu'ils ne font que masquer l'inefficacité des orientations suivies.

Les améliorations potentielles résultant d'une prise de conscience de la portée des faits observés sont considérables.

Conclusion

La volonté d'agir par le dépistage systématique d'une maladie dont on connaît mal les causes et l'histoire naturelle entraîne des inconvénients majeurs, notamment :

- des examens diagnostiques inutiles ;
- le traitement néfaste de cancers qui n'auraient pas eu de conséquence s'ils n'avaient pas été diagnostiqués ;
- une possible accélération de la manifestation des métastases ;
- l'induction de cancers par les radiations ionisantes dans une population de bien-portants.

Une réorientation de la recherche et des soins est nécessaire pour améliorer la spécificité de la définition du cancer et limiter les inconvénients d'un dépistage systématique généralisé.

Conflits d'intérêt : les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêt sur le sujet concerné par cet article.

Références :

1. Ménégoz F, Chérié-Challine L, et al. Le cancer en France : Incidence et mortalité, situation en 1995 et évolution entre 1975 et 1995. Ministère de l'emploi et de la solidarité et réseau Francim eds. Paris : La Documentation française ; 1998.
2. Gros C. Les maladies du sein. Paris : Masson, 1963, 573 pp.
3. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al. Continued local recurrence of carcinoma *in situ* 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma *in situ* of the breast treated only by biopsy. *Cancer*. 1995;76:1197-200.
4. Baum M, Demicheli R, et al. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer*. 2005;41:508-15.
5. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:921-4.
6. Black CB, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:167-73.
7. Mammographies et dépistage des cancers du sein. La revue Prescrire. 2006;272:348-71.
8. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*. 2001;358:1340-2.
9. Renaud R, Gairard B, Schaffer P, Haehnel, Dale G. Définition et principes du dépistage du cancer du sein. 11^{es} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire, Tours, septembre 1989.
10. Berlin L. Malpractice issues in radiology. The missed breast cancer : perceptions and realities. *AJR*. 1999;173:1161-7.
11. Remontet L, Estève J, Bouvier et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2003;51:3-30.
12. Welch HG. Dois-je me faire tester pour le cancer ? Peut-être pas et voici pourquoi. Laval ; Presses de l'université : 2005, 263 pp.
13. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006;332:689-92.
14. Cox B. Variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. *J natl Cancer inst. Monogr* 1997;22:69-72.

En résumé : Le dépistage du cancer du sein

- ▶ Les insuffisances d'une définition du cancer du sein fondée sur le résultat d'examen ponctuels et d'un modèle théorique linéaire de l'histoire de la maladie remettent en question l'intérêt de son dépistage systématique.
- ▶ Le surdiagnostic et le surtraitement sont les risques majeurs à éviter.