

Dépistage du cancer du sein: Doit-on réévaluer son efficacité?

Jean-Luc Bulliard, Fabio Levi

Unité d'épidémiologie du cancer, Institut de médecine sociale et préventive,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne

Quintessence

- L'impact du dépistage sur la mortalité du cancer du sein est avéré. Il baisse, indépendamment de la qualité du dépistage, en raison des importants progrès thérapeutiques des 20 dernières années.
- Les programmes de dépistage ont contribué à sensibiliser à la détection précoce, à améliorer la qualité de la mammographie et la prise en charge du cancer mammaire. Ces bénéfices s'étendent au-delà du dépistage et conduisent à sous-estimer l'effet du dépistage sur la mortalité.
- Les risques et les bénéfices du dépistage sont plus complexes à quantifier dans les programmes que dans les essais randomisés; le recours à des méthodes appropriées et rigoureuses est nécessaire.
- Les faux-positifs et le surdiagnostic liés au dépistage n'ont pas diminué, augmentant le rapport risque/bénéfice de la mammographie.

Quand le dépistage se justifie-t-il?

Le dépistage se distingue fondamentalement des autres interventions médicales par le fait qu'il concerne des sujets *a priori* sains (asymptomatiques). Il se base sur le principe que la détection et le traitement précoces d'une maladie potentiellement mortelle empêcheront son évolution vers un stade plus avancé et ainsi réduira le risque d'en décéder [1]. Cependant, une personne malade acceptera plus facilement le risque induit par la procédure diagnostique qu'un sujet apparemment indemne à qui on propose *préventivement* un examen de dépistage. Les risques et les bénéfices du dépistage doivent ainsi être particulièrement bien pesés. Afin de maximiser les bénéfices tout en minimisant les risques, la justification du dépistage doit satisfaire plusieurs critères: importance de la maladie, son histoire naturelle, performance et effets adverses du test de dépistage, son coût et son organisation [2, 3]. La balance des effets positifs et négatifs d'un dépistage est cependant difficile à quantifier et le même bilan peut être perçu différemment suivant la mesure par laquelle il est exprimé ou la sensibilité individuelle, professionnelle ou communautaire.



Jean-Luc Bulliard

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Quid du dépistage par mammographie?

Neuf essais randomisés portant sur plus de 600 000 femmes ont démontré que la pratique régulière du dépistage par mammographie réduisait la mortalité par cancer du sein chez les femmes de plus de 40 ans [4]. Aucun

dépistage du cancer n'a fait l'objet d'autant d'études randomisées et d'évaluations rigoureuses. Paradoxalement, cette abondance de résultats et la prise de conscience de la complexité du dépistage et de son évaluation ont fait qu'aucun autre examen n'a été autant controversé que la mammographie depuis plus d'une décennie [5, 6].

Un consensus politico-sanitaire a émergé depuis une vingtaine d'années, en Europe notamment, en faveur de la promotion du dépistage mammographique organisé chez les femmes de 50 à 69 ans [7, 8]. Aujourd'hui, 26 des 27 Etats-membres de l'Union européenne disposent ou mettent sur pied un programme de dépistage du cancer du sein: près de 60 millions d'européennes sont concernées et 12 millions dépistées chaque année. En Suisse, la démonstration de la faisabilité d'un dépistage organisé [9] et, surtout, le remboursement depuis 1999 par l'assurance de base d'une mammographie tous les deux ans dans le cadre d'un programme muni d'une assurance de qualité ont permis un déploiement progressif du dépistage organisé. Couvrant la Suisse romande entre 1999 et 2009, les programmes ont démarré dans les cantons alémaniques en 2010 et concernent aujourd'hui plus de 400 000 femmes (env. 1/3 de la population féminine suisse âgée de 50 à 69 ans).

En 2011, deux grandes revues (*Epidemiological Reviews*, vol 33, 1, et *Preventive Medicine*, vol 53, 3) ont consacré un numéro au dépistage du cancer, notamment du sein, et plusieurs études récentes ont rapporté des conclusions contradictoires sur son efficacité et l'ampleur de ses effets adverses. Par exemple, deux études hollandaises portant sur la période 1989–2006 ont conclu l'une à un risque de décès 76% plus bas chez les femmes dépistées dans le cadre d'un programme organisé [10], l'impact le plus grand mesuré à ce jour de la mammographie, l'autre à un effet direct nul – ou minime – du dépistage sur la base de diminutions quasi similaires de la mortalité par cancer du sein aux Pays-Bas et en Belgique voisine [11]. Comment expliquer de telles différences entre études épidémiologiques? Ces résultats sont-ils conciliables?

A l'heure où les *designs* d'études sur l'efficacité de la mammographie diffèrent notablement et se complexifient, où les résultats sont critiqués sur des bases parfois méthodologiques et parfois partisans, il devient de plus en plus difficile pour un non-spécialiste de s'y retrouver. Cet article présente une synthèse des résultats récents sur l'efficacité et les risques du dépistage mammographique, leur évolution temporelle, et rappelle les limites des approches actuelles d'évaluation. Un bref état des lieux du dépistage mammographique en Suisse est par ailleurs dressé en fin d'article.

Quelles mesures d'efficacité du dépistage?

Puisque le dépistage par mammographie vise à réduire la mortalité par cancer du sein, le niveau de son efficacité se mesure naturellement à son impact sur la mortalité par cancer mammaire (dite mortalité spécifique). En comparant la mortalité entre sujets dépistés et non dépistés, on évalue l'impact de l'intervention chez les adhérentes. Ceci mesure l'efficacité expérimentale (ou idéale) du dépistage (*screening efficacy*) et permet, au niveau individuel, de communiquer aux patientes le degré de protection à attendre de mammographies régulières. Pour mesurer l'efficacité réelle du dépistage en tant que programme de santé publique, on compare les taux de décès par cancer du sein chez des femmes invitées et non invitées au dépistage (*screening effectiveness*). Sans auto-sélection majeure au dépistage (selon le risque de cancer), l'efficacité réelle correspond à l'efficacité expérimentale multipliée par la participation. Rappelons ici que la mortalité globale (toutes causes confondues) et la survie sont des mesures inadéquates de l'efficacité du dépistage. L'utilisation de la mortalité globale pourrait se justifier si la mortalité associée aux actes de dépistage était substantielle ou la certification de la cause de décès des personnes atteintes d'un cancer

La mortalité globale et la survie sont des mesures inadéquates de l'efficacité du dépistage

du sein différerait selon la pratique ou pas du dépistage. La mortalité globale (i) dilue l'effet du dépistage par un facteur 25 (4% des décès chez la femme sont dus au cancer du sein), (ii) mélange son effet à des facteurs importants qui influencent les tendances de mortalité, et (iii) empêche toute mesure statistiquement significative d'un impact puisqu'à une telle échelle ceci nécessiterait des effectifs de plusieurs millions de femmes. La baisse de la mortalité générale de l'ordre de 1% rapportée dans des études questionnant la contribution du dépistage mammographique est ainsi pleinement compatible avec la diminution de 15 à 25% de la mortalité spécifique estimée dans plusieurs méta-analyses indépendantes [5, 12]. La survie, en revanche, exagérerait l'impact du dépistage. En effet, la détection précoce avance le diagnostic clinique habituel et ce temps de devancement améliore artificiellement la survie en allongeant la durée entre le diagnostic et le décès (*lead time bias*), indépendamment de l'efficacité du dépistage. De surcroît, les tumeurs évoluant lentement sont plus susceptibles d'être dépistées que les tumeurs plus agressives (*length time bias*). Ces biais inhérents au dépistage ne sont que partiellement corrigibles analytiquement.

Pourquoi l'évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage est-elle difficile?

Suite aux essais randomisés, la large diffusion du dépistage a considérablement complexifié l'évaluation de son impact. D'une part, cette évolution s'est effectuée alors que des traitements plus efficaces avaient déjà un impact favorable sur la mortalité dans de nombreux pays euro-

péens dès la fin des années 80 [13]. D'autre part, les outils d'évaluation disponibles (*designs* d'étude, hypothèses) sont moins robustes que pour les essais randomisés et sujets à critiques [14].

Les adhérentes au dépistage forment souvent un groupe auto-sélectionné et la large exposition à la mammographie rend de plus en plus difficile l'identification d'un collectif approprié par rapport auquel mesurer l'efficacité du dépistage. La diffusion des messages de prévention a touché la plupart des femmes concernées qui ont ainsi déjà pu bénéficier, directement ou indirectement, de mesures de prévention (palpation clinique, sensibilisation à la détection précoce, mammographie à titre individuel). La mesure de l'efficacité du dépistage mammographique s'en trouve aujourd'hui diluée, donc réduite. De plus, si l'impact d'un nouveau traitement est presque immédiat, l'effet du dépistage est différé et graduel et son ampleur n'est correctement mesurable qu'avec un recul suffisant [15]. L'efficacité du dépistage est ainsi souvent sous-estimée par une analyse trop précoce ou une période d'évaluation inappropriée [15, 16].

A titre d'exemple: le paradoxe hollandais

L'hétérogénéité des résultats sur l'efficacité du dépistage résulte en partie de la diversité des *designs* d'analyse utilisés. Les deux études hollandaises évoquées précédemment illustrent ce phénomène. D'un côté, une étude type cas-témoin (d'association causale) comparant participantes et non-participantes à un programme régional opérant depuis plus de 25 ans (soit avant la dilution probable de l'efficacité du dépistage) dans un centre de référence européen (EUREF) et bénéficiant d'un long suivi, rapporte une diminution du risque de décès par cancer du sein de 76% chez les participantes [10]. On est ici en présence de conditions très favorables au dépistage et d'une mesure de l'efficacité (*efficacy*) qui maximise le bénéfice, même si les résultats ne s'expliqueraient pas par un biais de sélection. De l'autre côté, une étude observationnelle [11] (un *design* ne permettant pas d'inférence causale) calculant la baisse de mortalité spécifique dans deux pays voisins, l'un caractérisé par un programme national de dépistage (Pays-Bas), l'autre (Belgique) par un système de santé décentralisé avec une forte prévalence du dépistage individuel et des programmes régionaux, parfois anciens, comme en Flandres [17, 18], mais où le dépistage systématique a, de manière générale, démarré plus tard. Cette étude n'évalue pas directement l'impact du dépistage, mais compare deux contextes aux modalités de dépistage différentes dont la couverture mammographique et surtout l'efficacité sont proches [19, 20]. La faible différence observée dans les tendances de mortalité (-28% aux Pays-Bas et -21% en Belgique) pourrait refléter l'effet du déploiement maximal du dépistage, observable pour l'heure aux Pays-Bas seulement, voire des causes indépendantes du dépistage.

Quelles mesures intermédiaires de l'efficacité?

Comme les tendances de la mortalité reflètent, entre autres, les effets conjugués du traitement et du dépis-

tage, et qu'un long recul est nécessaire pour évaluer l'efficacité de la mammographie, des indicateurs intermédiaires ont été proposés. Les mesures basées sur la distribution de facteurs pronostiques de la tumeur (*i.e.*, taille, grade, stade) ne sont pas des indicateurs fiables de l'efficacité du dépistage: une baisse de la proportion de cancers de stade avancé ou de la taille des cancers du sein dans la population reflètent aussi l'augmentation du nombre de tumeurs indolentes ou à évolution lente, à laquelle contribue le dépistage. Comme toute réduction de la mortalité due au dépistage sera logiquement précédée d'une baisse de l'incidence des cancers avancés et que le diagnostic est en principe indépendant du traitement, le taux de cancers avancés est un indicateur précoce de l'efficacité. Dans les essais randomisés, à chaque pour cent de diminution de l'incidence des cancers de stade avancé correspondait 1% de réduction de la mortalité [21]. Malheureusement, trop peu de séries épidémiologiques décrivent l'incidence des cancers avancés du sein.

Effets adverses du dépistage: quelle magnitude?

Les principaux risques quantifiables du dépistage sont les faux-positifs, le surdiagnostic et le surtraitement (tab. 1 ). La dose d'exposition aux radiations ionisantes due à un dépistage régulier est actuellement à peine le double de celle de l'environnement naturel de sorte que le risque d'oncogénicité est minime chez les femmes de plus de 50 ans [22]. Les faux-positifs (suspicion de cancer infirmée par des investigations complémentaires) dépendent de la qualité radiologique et de l'organisation du dépistage. Dans les programmes de qualité avérée, 3 à 5% des examens sont des faux-positifs [23, 24]. Ce risque se cumule toutefois avec la répétition du dépistage: après 10 mammographies biennales, on estime qu'une européenne sur 5 environ recevra un résultat faussement positif et une sur 50 subira une procédure invasive [25–27].

Tant qu'il est impossible d'identifier les tumeurs indolentes, le surdiagnostic restera inévitable et occasionnera des traitements (surtraitements) et des coûts superflus, péjorant la qualité de vie sans contribuer à la réduction du risque de décès. Son estimation est méthodologiquement complexe et repose sur des hypothèses puisqu'en pratique les cancers dépistés sont traités. Ces difficultés et l'absence de définition consensuelle du surdiagnostic font que les estimations actuelles sont très

hétérogènes (facteur de 50!) et parfois alarmantes [28, 29]. La non-prise en compte d'un changement du niveau de risque dans la population (par ex. prévalence des traitements hormonaux substitutifs) ou un recul insuffisant pour écarter l'effet important du *lead time* sur l'incidence induirait à considérer par exemple incorrectement certains cancers comme surdiagnostiqués [30, 31]. Les prévisions issues des études méthodologiquement rigoureuses corroborent généralement les observations basées sur le suivi des essais randomisés [32]. La surdétention y aurait causé un excès de 10 à 14% de cas, soit environ un cancer dépisté sur 6 [33, 34].

Si on observe plutôt une baisse du taux de mastectomies au fil des ans, le rôle direct du dépistage dans cette évolution reste controversé [6, 35]. A l'instar du Tamoxifen pour le traitement médical, les changements de pratique chirurgicale ont contribué à ces baisses, observables aussi dans des populations non dépistées. Les normes de qualité, la pluridisciplinarité et la centralisation de prise en charge suscitées et facilitées par les programmes organisés ont bénéficié à toutes les patientes, indépendamment du dépistage (*spin-off effect*) [36].

L'efficacité du dépistage a-t-elle évolué au cours du temps?

Deux questions se posent: 1. L'efficacité des programmes de dépistage est-elle aujourd'hui similaire à celle démontrée dans les essais randomisés? 2. Les progrès thérapeutiques ont-ils réduit l'efficacité du dépistage?

Le niveau de preuves actuel ne permet pas de répondre clairement à la première question. Une méta-analyse révèle une efficacité comparable des programmes de dépistage et des essais randomisés, tant pour les femmes invitées (*effectiveness*, 26% de réduction de mortalité) que pour les participantes (*efficacy*, 32%), alors que deux revues portant sur des études observationnelles suggèrent respectivement un effet probablement plus petit ou au moins similaire des programmes organisés [14, 37].

L'amélioration des traitements est attestée par la diminution de la mortalité du cancer du sein dans de nombreux pays européens depuis la fin des années 80, indépendamment de l'introduction de programmes de dépistage et de l'âge [13, 38, 39]. Les progrès thérapeutiques, dont l'avènement de la thérapie endocrine, bénéficient à tous les cas de cancers curables [40]. Comme une plus large fraction des cancers diagnostiqués cliniquement devient curable, la part de cancers curables

Tableau 1. Bénéfices et risques du dépistage: l'exemple du cancer du sein.

Bénéfices	Risques
Réduction de la mortalité par cancer du sein (espérance de vie augmentée)	Inconfort de l'examen et radiations ionisantes
Gain en qualité de vie (chirurgie conservatrice)	Examens supplémentaires «inutiles» (faux-positifs)
Réassurance (vrai négatif, pas de cancer)	Surdiagnostic et surtraitement
Equité d'accès*	Morbidity psychologique (anxiété, fausse réassurance)

* Uniquement dans le cadre d'un programme organisé.

grâce à une détection précoce diminue. Ainsi, la part du traitement dans la réduction de mortalité croît, indépendamment de la qualité du dépistage.

Les risques liés au dépistage ont-ils évolué au cours du temps?

Les progrès en imagerie favorisent la détection de lésions précédemment indétectables. L'impact des nouvelles technologies sur les faux-positifs et le surdiagnostic n'est cependant pas encore clairement établi [41]. Un allongement de l'intervalle entre examens de dépistage limiterait les risques liés aux technologies de plus en plus sensibles.

Lorsque l'efficacité du dépistage diminue, le rapport risque/bénéfice de la mammographie augmente puisque les risques n'ont pas baissé. Ceci touche particulièrement les femmes de moins de 50 ans puisque le bénéfice du dépistage y est moindre et les risques plus élevés, notamment de cancer radio-induit.

Comment mesurer le bilan du dépistage?

Les bénéfices et les risques sont à comparer sur une échelle simple et identique. Les quantifier en termes d'années de vie gagnées ne facilite pas un choix éclairé. Seules les participantes au dépistage sont exposées à ses désagréments: estimer son bilan sur la base du nombre de femmes invitées plutôt que de participantes peut porter à confusion.

Le nombre de femmes à dépister (*number needed to screen*) pour sauver une vie inclut implicitement les risques du dépistage et informe sur ses coûts. Cette mesure permet de comparer des interventions diverses (en gardant à l'esprit que cet indicateur est sensible à la durée du suivi) et chacun peut apprécier si le bénéfice en vaut les risques. Combien de vies épargnées pour un cas de surdiagnostic? De 2 à 0,2 suivant les estimations [34, 42]. Combien de femmes faut-il dépister pour sauver une vie? Entre 1360 (40–49 ans) et 270 (60–69 ans) [4, 43].

Conclusions et perspectives

L'efficacité d'un dépistage mammographique régulier est démontrée par des essais randomisés. Cependant, le bénéfice du dépistage diminue, principalement suite aux progrès thérapeutiques. Tout dépistage inclut un risque potentiel et la tendance à une détection de plus en plus précoce peut accroître ce risque. Ainsi, le rapport risque/bénéfice du dépistage augmente. Les efforts portant sur la qualité des programmes et la mise au point d'indicateurs fiables de surveillance de l'impact et des effets adverses du dépistage mammographique doivent être poursuivis. La morbidité psychologique et la satisfaction des femmes méritent un suivi accru et les exigences d'une information équilibrée nécessitent une réponse adéquate des programmes et des autorités de santé publique. Le dépistage hors programme ne ga-

rantit ni une équité d'accès, ni une information équilibrée, est moins coût-efficace et ses effets sont plus difficilement évaluables.

Quelle est la situation en Suisse?

Le recul (dix ans au maximum) n'a pas encore permis une analyse de l'efficacité des programmes suisses. Des projections statistiques laissent augurer une baisse de la mortalité par cancer du sein attribuable au dépistage mammographique (individuel et organisé) jusqu'à 25% dans les dix prochaines années [20]. Les performances des programmes cantonaux sont confrontées de manière régulière et indépendante aux normes internationales afin d'identifier les points perfectibles et optimiser le rapport risque/bénéfice [23, 44]. Le dépistage organisé a réduit les inégalités sociales dans l'accès à la mammographie [45] (même si les étrangères y recourent moins que les Suissesses [46]), serait deux fois plus coût-efficace que le dépistage individuel [20] et le profil pronostique des cancers du sein est plus favorable dans les cantons où le dépistage est organisé [47, 48].

Des divergences dans les tendances cantonales de mortalité par cancer du sein ont été observées avec une forte baisse dans les cantons de Genève et Vaud dès 1990 et une stabilité dans ceux de Zurich et des deux Bâle [49]. Des différences d'attitude médicale dans l'adoption des nouvelles thérapies adjuvantes et, dans une moindre mesure, du dépistage, ont été proposées pour expliquer cette forte disparité régionale. Des investigations ultérieures ont corroboré l'hypothèse de différences régionales dans la prise en charge du cancer du sein [50]. Bien que précédant manifestement le déploiement du dépistage en Suisse, ces différences cantonales de mortalité ont malheureusement été souvent interprétées et médiatisées comme un bénéfice déjà attribuable à la mammographie [51].

Les principaux risques du dépistage sont les faux-positifs, le surdiagnostic et le surtraitement

Correspondance:

Dr Jean-Luc Bulliard
Unité d'épidémiologie du cancer
Institut de médecine sociale
et préventive (IUMSP)
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
et Université de Lausanne
Route de la Corniche 2
Bâtiment Biopôle 1
CH-1066 Epalinges
[jean-luc.bulliard\[at\]chuv.ch](mailto:jean-luc.bulliard[at]chuv.ch)

Références recommandées

- Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151(10):727–37, W237–42.
- Gøtzsche P, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Data Syst Rev.* 2011; 1: CD001877. Available from: www2.cochrane.org/reviews.
- Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med.* 2011;53(3):108–14.

- Puliti D, Miccinesi G, Paci E. Overdiagnosis in breast cancer: Design and methods of estimation in observational studies. *Prev Med.* 2011; 53(3):131-3.
- Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. The decline in breast cancer mortality in Europe: An update (to 2009). *Breast.* 2012;21:77-82. doi: 10.1016/J.breast.2011.08.001.
- Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Hery C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010;341:c3620.
- Bulliard J-L, La Vecchia C, Levi F. Diverging trends in breast cancer mortality within Switzerland. *Ann Oncol.* 2006;17(1):57-9.

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

CME www.smf-cme.ch

1. Parmi les affirmations suivantes, laquelle démontre une efficacité du dépistage mammographique?
 - A La mortalité par cancer du sein diminue depuis l'instauration du programme de dépistage.
 - B La proportion de cancers de stade avancé est plus faible chez les dépistées que chez les non-participantes.
 - C La mortalité par cancer du sein est plus basse chez les femmes invitées que chez celles non invitées au dépistage.
 - D Le taux de mastectomies est plus bas chez les dépistées que chez les non-participantes.
 - E La survie du cancer du sein est supérieure chez les femmes invitées que chez celles non invitées au dépistage.
2. Parmi les affirmations suivantes concernant le dépistage mammographique du cancer du sein, laquelle est la plus vraisemblable?
 - A L'efficacité du dépistage mammographique tend à diminuer car la qualité du dépistage diminue.
 - B Le rapport risque/bénéfice du dépistage mammographique tend à augmenter car les risques ont augmenté.
 - C L'apparente baisse d'efficacité du dépistage mammographique est due au recours à des méthodes d'évaluation plus rigoureuses qu'auparavant.
 - D Les progrès thérapeutiques ont réduit l'efficacité du dépistage mammographique.
 - E En Suisse, l'efficacité des programmes de dépistage mammographique est démontrée.