

Surdiagnostic des cancers du sein

ANNABA

20 - 05 - 2011

HOPITAL SAINT ANTOINE

B. DUPERRAY

conflits d'intérêt : aucun



Le surdiagnostic : définition

Le surdiagnostic est le diagnostic histologique d'une "maladie" qui, si elle était restée inconnue, n'aurait jamais entraîné d'inconvénients durant la vie de la patiente.

Dans le contexte de nos connaissances actuelles, ce n'est pas une erreur de diagnostic, c'est un diagnostic correct mais sans utilité pour la patiente.

Le cancer surdiagnostiqué est un vrai cancer au regard de notre définition du cancer, qui est basée uniquement sur l'histologie. Mais son évolution est atypique ou occulte par rapport au schéma attendu.

Certains emploient pour le désigner le terme de "pseudo-cancer" : P. Broca 1850, HG Welch et B. Junod aujourd'hui.

Le surdiagnostic : problème !

Le surdiagnostic n'est identifiable ni par le soignant ni par l'anatomopathologiste ni par la patiente. Pour eux, il n'y a que des diagnostics.

Sa réalité est mise en lumière par l'épidémiologie en comparant des populations soumises à un dépistage d'intensité variable.

La validité de l'examen histologique est **bonne** pour confirmer ou non une suspicion de maladie cancéreuse fondée sur la *dynamique de symptômes*, alors qu'elle est **mauvaise** quand elle résulte des tests de dépistage en population.

le surdiagnostic : plan de l'exposé

- **Source**
- **Preuves de sa réalité**
- **Quantification**
- **Conséquences**

► Le surdiagnostic trouve ***sa source*** :

- dans une définition insuffisante de la maladie cancéreuse par la simple histologie de la tumeur épithéliale.
- dans une théorie linéaire erronée de l'histoire naturelle de la maladie, qui a engendré le dépistage de masse et catalysé le surdiagnostic.

L'histologie est insuffisante pour définir la maladie cancéreuse

Pour faire le diagnostic d'un cancer évolutif létal, l'examen ana path est à la fois nécessaire et insuffisant.

A un véritable cancer, qui évolue avec des métastases mortelles, correspond un diagnostic ana path positif.

Mais à un diagnostic ana path positif peuvent correspondre des altérations de cellules qui n'évoluent pas en cancer mortel dans des délais prévisibles.

Le surdiagnostic est étroitement lié à la définition que l'on donne de la maladie.

A partir de quand est-on malade ?
Qu'est – ce qu'un cancer :

- Une maladie mortelle qui finit par tout envahir ?
- Ou bien une anomalie cellulaire repérée au microscope à un moment T, sans préjuger de son devenir ?

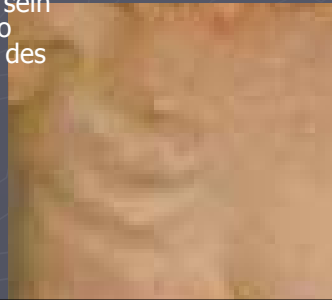
L'opinion commune aujourd'hui est que cette différence n'a pas d'intérêt, puisque les patientes qui présentent cette anomalie histologique vont souffrir de cette maladie si on ne les traite pas.

Cette opinion conduit à considérer le surdiagnostic comme négligeable.

La conception actuelle de l'histoire de la maladie suit toujours le modèle Halstedien

En 1895, Halsted annonce qu'une chirurgie radicale (sein, plan pectoral, curage etc..) diminue les récurrences et permet de guérir la maladie. Sa conception sert de standard jusqu'à dans les années 1970 et n'est pas complètement écartée aujourd'hui sur le plan théorique.

Selon celle-ci, le développement du cancer du sein est vu comme une extension progressive, loco régionale puis générale secondairement avec des métastases.



On peut résumer cette conception ainsi :

Une lésion de petit volume signifie une lésion diagnostiquée précocément.

Petit et précoce sont synonymes de curable.

La progression de la maladie est inéluçtable et linéaire dans le temps.

Cellule atypique > Carcinome in situ > cancer invasif > Métastases > Décès par cancer.

Ce modèle d'histoire naturelle de la maladie sert de base au dépistage

(Congrès de la SFS à Tours, France 1987)

Le temps moyen de "doublement" serait d'environ 100 jours, ce qui signifierait qu'il faut 7 à 8 ans pour passer de la première cellule maligne à une tumeur de 5 mm (20 duplications).

10 ans pour que la tumeur soit palpable.

La mammographie précéderait la clinique de 2 à 3 ans.

Tous les ingrédients pour faire du dépistage de masse paraissent réunis

On postule avoir avec la mammographie un bon test pour réaliser ce dépistage.

D'autant que

DEUX EXPERIENCES DE DEPISTAGE RANDOMISEES sont censées avoir prouvé l'efficacité de la mammographie dans le diagnostic précoce du cancer du sein et ainsi validé le schéma halstedien de l'histoire naturelle de la maladie

HIP, New-York, 1963.

Les Deux Comtés : Suède, 1985, 1997.

Les résultats publiés ont été identiques :

- **Baisse de la mortalité de 30%** dans le groupe dépisté par rapport au groupe témoin chez les femmes de plus de 50 ans.
- (Tabar, Reduction in mortality from breast cancer after mass sreening; Lancet 1985, 13; 1(8433)
- Méta-analyse de Kerlikowske et al. 1995. JAMA ; 273 : 149-154.

Au vu de ces résultats, il paraissait intuitivement évident que le dépistage du cancer du sein permettrait un diagnostic plus précoce, par conséquent de meilleures possibilités de traitement, de rémission, voire de guérison.

Les effets pervers du dépistage sont considérés comme marginaux, le surdiagnostic nié ou au plus vu comme un épiphénomène sans intérêt.

La réalité est pourtant aux antipodes.

En effet, en y regardant de plus près !

Quand William Halsted promulgue une chirurgie à visée curative pour le cancer du sein, il tronque ses résultats :

- Halsted a classé 89 femmes sur 210 (42 %) comme guéries à 3 ans alors que 14 d'entre elles étaient mortes de leur cancer du sein. Au total, 135 des 210 patientes sont mortes malgré la chirurgie, soit 64 %.

- En 1894, Halsted annonce trois récurrences après 50 opérations soit 6 % alors qu'il connaissait les 15 décès survenus de 1889 à 1892 chez les 25 premières femmes opérées.

Son annonce perverse est le point de départ dans les pays industrialisés de la généralisation de l'acte chirurgical radical pour soigner le cancer du sein.

[Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the Breast performed at the Johns Hopkins Hospital From June 1889 to January 1894. Ann Surg. 1894 Nov; 20(5):497-555]

[Barron.H.Lerner, Breast cancer wars, Oxford University Press, 2001.]

Dans l'hypothèse « Halstedienne » :

- la dissémination tumorale s'enchaîne mécaniquement.
- donc le type d'intervention détermine le devenir de la patiente.
- tout retard de diagnostic est préjudiciable.

Il faut attendre les années 1970 pour que Fisher et Veronesi remettent en cause cette hypothèse par des études randomisées.

Ils avancent une hypothèse alternative :

- *Il n'y a pas d'ordre dans la dissémination de la tumeur. Les variations de traitement n'affectent pas la survie.*

Ils ouvrent ainsi la voie à la chirurgie conservatrice.

En 1980, après avoir montré que l'opération très mutilante de Halsted n'était pas plus efficace qu'une intervention limitée à la tumeur, Bernard Fisher conteste le modèle linéaire de l'histoire naturelle du cancer.

Il affirme que l'examen ponctuel d'une tumeur n'est pas plus prédictif de son devenir qu'un arrêt sur image de la suite d'un film.

Nota Bene

Hippocrate, école de Cos : 460-370 avt

Broca P, 1852, Anatomie pathologique du cancer. Mémoires de l'Académie de Médecine. Tome 16. Baillière. Paris pp. 453-819.

Mac Kinnon : 1949 Breast Cancer Mortality, Ontario

Ch Gros, 1963 avaient déjà tracé le sillon.

*La nature ne se conforme pas à "l'idée".
Le schéma d'une histoire naturelle linéaire du cancer du sein est incompatible
avec les faits observés :*

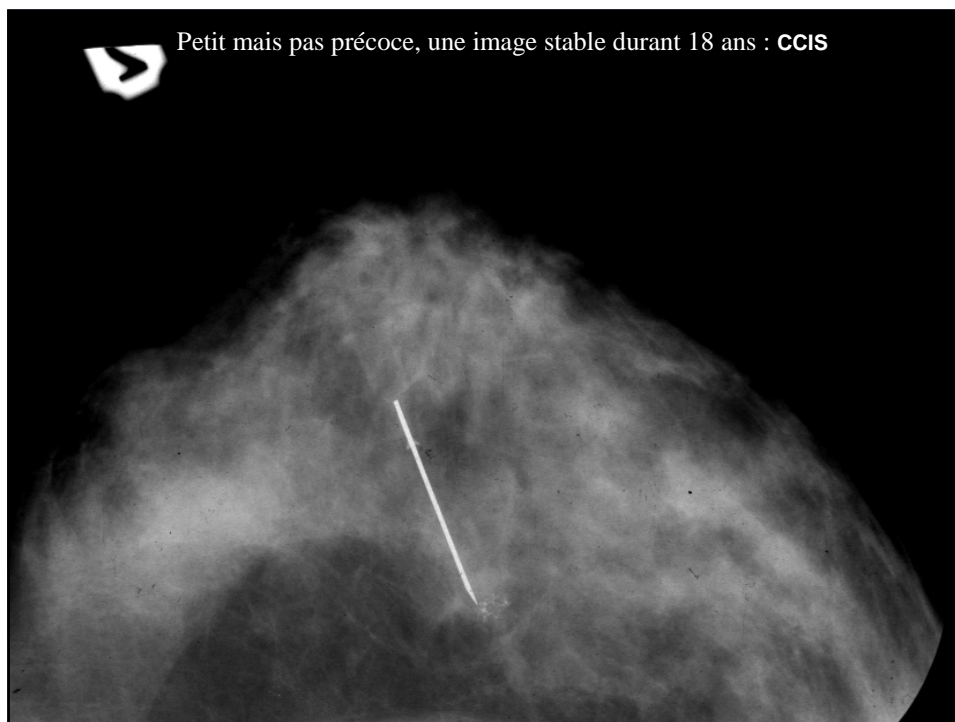
Petit ne signifie pas précoce.

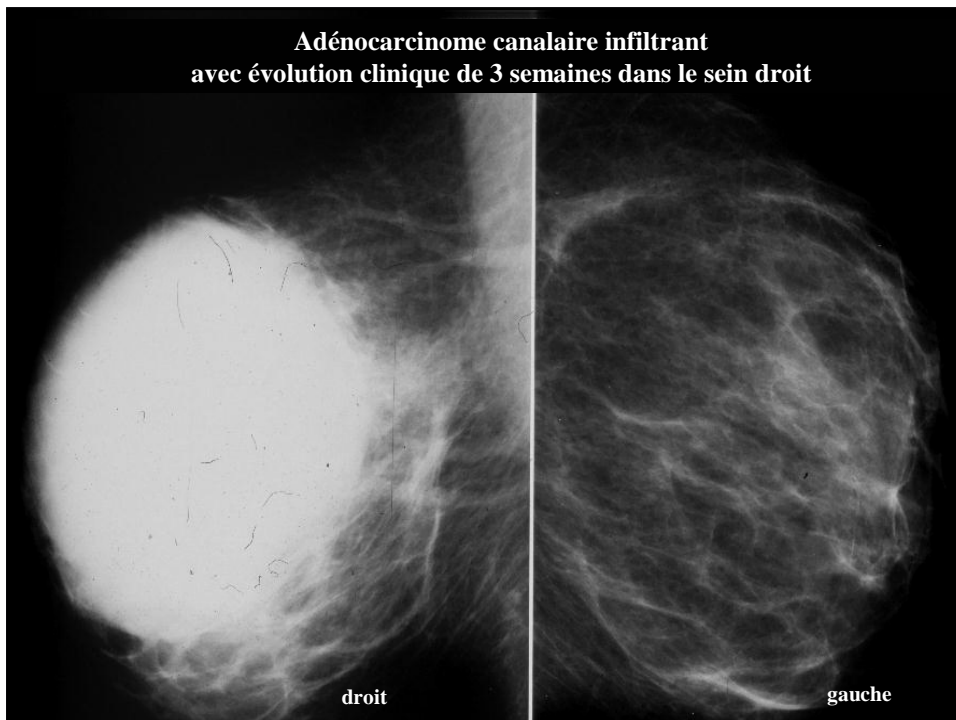
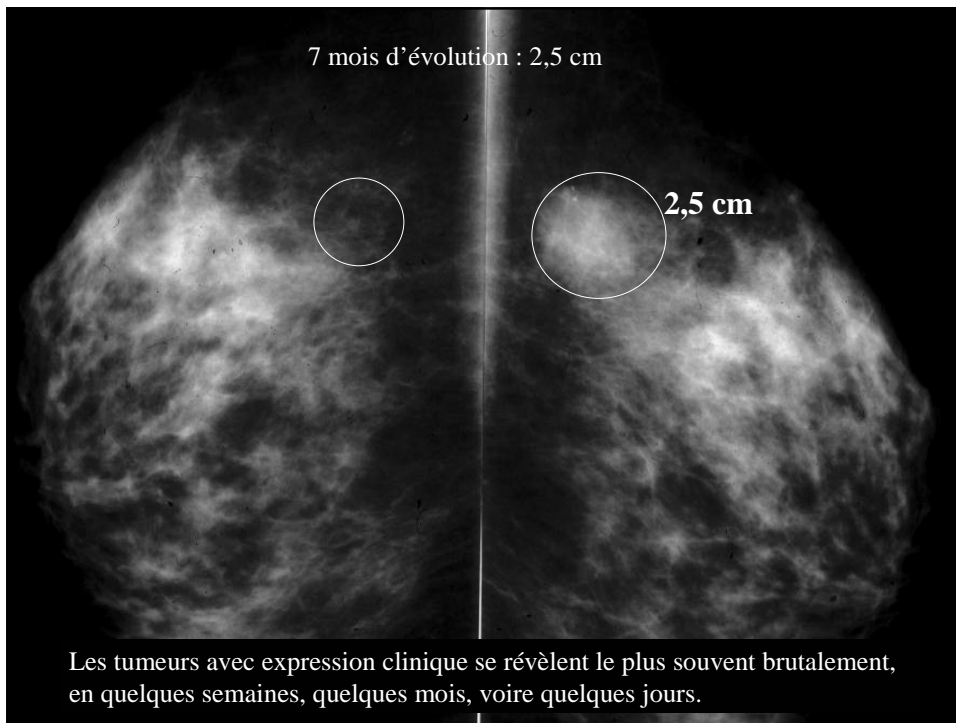
Volumineux n'exclut pas un diagnostic précoce.

Petit ne signifie pas obligatoirement bon pronostic.

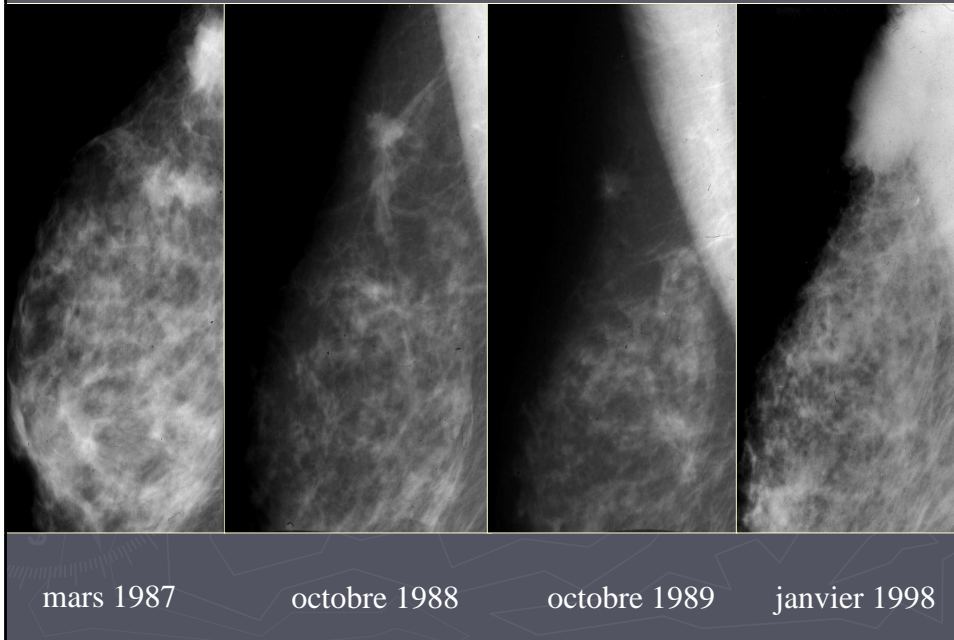
En 40 ans, le délai entre deux dépistages ne cesse de diminuer : de 5 ans à 3 ans puis 2 ans en France et 1 an aux USA.

Or, même avec un dépistage annuel, 25 % des cancers diagnostiqués restent des cancers de l'intervalle.





évolution spontanée : avancée, régression et reprise



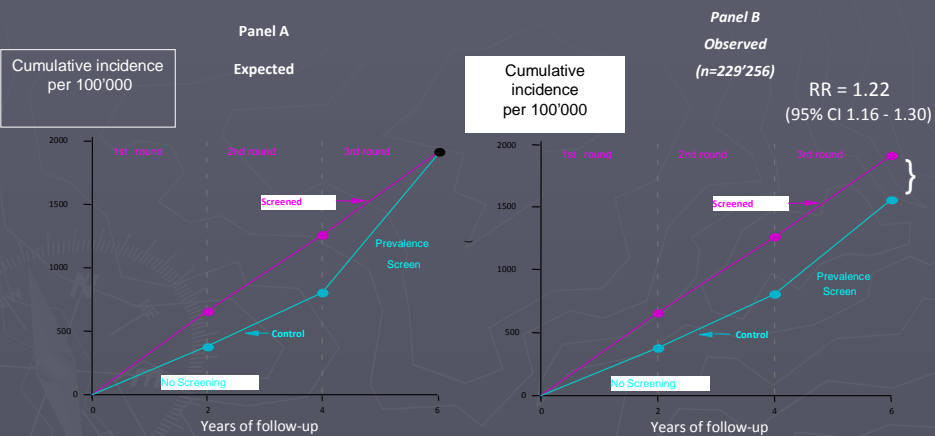
mars 1987

octobre 1988

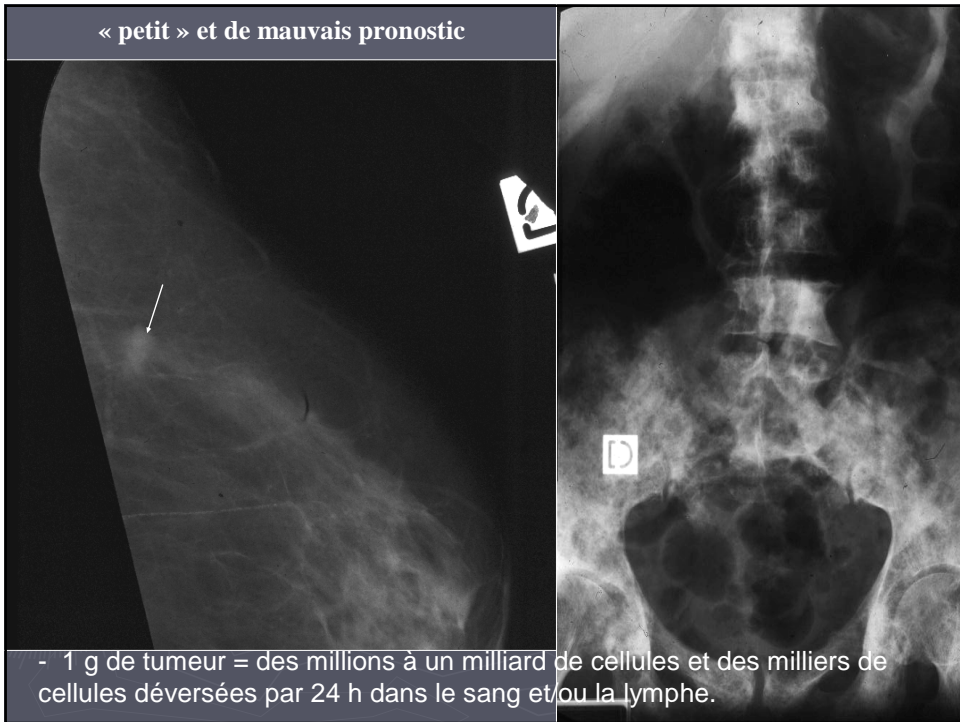
octobre 1989

janvier 1998

Per-Henrik Zahl, Jan Mæhlen, H. Gilbert Welch 2008



Cela suggère que le dépistage révèle des cancers qui auraient spontanément régressés.





état local catastrophique sans méta décelable après 11 ans d'évolution.

Depuis un demi siècle, la taille des tumeurs au moment du diagnostic n'a cessé de diminuer.

En 50 ans nous sommes passés, au moment du diagnostic, " de la prune au noyau".

	Diamètre tumoral moyen au moment du diagnostic	Métastase
1950	5,5 cm	70 %
1987	2,2 cm	25 %

Mais la mortalité est restée stable.

Les choses ne se passent décidemment pas comme prévu !

« Le diagnostic utile, c'est-à-dire celui qui donne à la malade les plus grandes chances d'efficacité thérapeutique, n'est pas synonyme de diagnostic précoce : il n'y a pas un parallélisme rigoureux entre le diagnostic précoce dans le temps et précoce dans l'espace »

Ch. Gros 1963

Ces constatations cliniques mettaient à mal la théorie halstedienne, il était dès lors prévisible que le dépistage de masse conduirait à une impasse.

Pourtant, des études randomisées auraient montré une baisse de mortalité de 30 % dans les groupes dépistés, qu'en est-il ?

Le dépistage : la polémique

Les résultats des différentes études randomisées n'étant pas concordants, plusieurs **méta analyses** ont été réalisées.

Leurs conclusions, également divergentes, ont conduit à s'interroger sur la validité du modèle justificatif du dépistage, l'efficacité de la procédure proposée et les conséquences néfastes éventuelles de celle-ci.

Parmi les expériences randomisées censées avoir prouvé une baisse de mortalité de 30 % dans les groupes dépistés, certaines ont donné lieu à des publications d'une *variabilité surprenante* tant au niveau des résultats que des informations fournies sur le processus de randomisation, la date de début de suivi et même les effectifs des groupes témoins.

Un exemple :

1) [Nyström L, Andresson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutquist LE.](#)

Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials.
Lancet 2002; 359:909-19.

2) [Tabar L, Vitak B, Chen HH et al.](#)

The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up.
Radiol Clin North Am 2000 ; 38:625-51.

Deux publications avec des résultats différents pour une même étude (Comté d'Ostergötland, inclus dans l'expérience des deux comtés suédois)

Même étude Mêmes âges Même lieu	Décès par cancer du sein dans le groupe d'intervention	Décès par cancer du sein dans le groupe témoin	Personnes-années de suivi en milliers	Risque relatif
sources :				
<u>Nyström et al. 2002 [1]</u>	177	190	1161	<u>0.90</u>
Tabar et al. 2000 [2]	167	213	1304	<u>0.76</u>

Doute confirmé

Results of the Two-County trial of mammography screening are not compatible with contemporaneous official breast cancer statistics in Sweden .

Dan. Med. Bull. 2006 ; 53 : 438-40.

ZAHL PH et coll

Ces chercheurs montrent notamment que les résultats publiés concernant l'essai des deux comtés sont incompatibles avec les données du fichier national suédois !

The Lancet, 25 – 11- 2006 : « *What is publication ?* »
à propos de la censure de ces preuves dans l'European Journal of Cancer

Le Lancet en 2000, la Cochrane de 2001 à 2011, Prescrire en 2006 et 2007 remettent en question la réalité d'une baisse de mortalité de 30 % acquise grâce au dépistage

Ils constatent que la méthodologie des essais n'obéit pas aux critères de qualité actuels et qu'aucun essai concluant en faveur du dépistage n'atteint le niveau acceptable quand on tient compte :

- De la méthode de tirage au sort,
- De la comparabilité des groupes,
- Des exclusions en cours d'étude après randomisation
- Du biais de classification des causes de décès en faveur des groupes dépistés

Conclusion du rapport du COCHRANE GROUPE : OLSEN 0

"PARMI LES 7 ETUDES RANDOMISEES DE DEPISTAGE DE GRANDE ENVERGURE DU CANCER DU SEIN :

Aucune n'est satisfaisante par sa méthodologie :

- ▶ 2 sont de qualité moyenne (Malmö et Canada)
- ▶ 3 médiocres (Two-County, Stockholm et Göteborg)
- ▶ 2 nulles (New-York HIP et Edinburgh).

Or, ce sont les études médiocres ou nulles qui ont conclu à l'efficacité observée sur le critère : décès par cancer du sein.

"Il n'existe aucune preuve sûre que le dépistage du cancer du sein diminue la mortalité." (2001)

Perception des résultats selon le mode de présentation

- ▶ Les résultats de l'étude suédoise des deux comtés ont affirmé en 1993 **une baisse de mortalité par cancer du sein de 29 %** par rapport au groupe témoin
- ▶ Mais ce pourcentage est relatif aux décès par cancer du sein :
 - Leur analyse a aussi montré qu'après 10 ans de dépistage, la réduction de mortalité correspondrait à sauver 1 femme sur 1000 (= 0,1 %).
 - En effet, sur une durée de 10 ans, 3 femmes sur 1000 vont mourir de leur cancer du sein. La réduction réelle de la mortalité par cancer du sein est donc seulement de 0,1 %. L'avantage absolu est infime.
- ▶ Ce résultat est, de plus, surestimé comme nous l'avons déjà vu, incompatible avec la réalité du fichier national suédois.
- ▶ **www.screening.dk, janv 2008.**

« Prescrire » : mars, avril, mai 2006

10 essais randomisés, concernant 400 000 femmes, ont été analysés : faible niveau de preuves, conception critiquable, imprécision....

les conclusions :

- effet estimé du dépistage sur la mortalité totale : baisse de 1 % à augmentation de 3 %.
- effet sur la mortalité par cancer du sein : non démontré. Hypothèse optimiste : pour 1 décès évité, 700 à 2500 femmes suivies pendant 14 ans.)
- diagnostics en excès (surdiagnostic) : **30 à 50 %**
- cancers de l'intervalle : 1/3 des cas.
- traitements agressifs en augmentation...

META ANALYSE COCHRANE LA PLUS RECENTE : octobre 2009

600 000 femmes incluses. 7 essais randomisés étudiés :

pour les 3 essais les plus fiables :

- pas d'effet sur la mortalité toute cause à 13 ans
- *pas d'effet sur la mortalité par cancer* à 10 ans
(Tumorectomies, mastectomies et radiothérapie plus nombreuses dans les groupes dépistés)

Il faut inclure l'ensemble des essais, y compris ceux dont les biais en faveur du dépistage sont évidents, pour estimer un gain de mortalité de 15 %. (7% à 25% dans les plus médiocres) Cela signifie alors que le dépistage de 2000 femmes pendant 10 ans est nécessaire pour sauver une seule d'entre elles de mort par cancer du sein, soit un effet de 0,05 %.

GOTZSCHE PC NIELSEN M *Screening with mammography*
(Review) Cochrane 7 octobre 2009 issue 4

Certains avancent d'autres méta analyses publiées entre 1993 et 1998 et celle de l'US Preventive Task Force (Intern Med. 2002;137(51):1347-60) pour qui il existe une réduction significative de mortalité de 26 à 34%. (A noter que pour l'US Preventive TF la réduction est de seulement 16 %)

Ils accusent la « Cochrane » de partialité.

Or si certains essais contrôlés ont été retenus par la Cochrane et pas d'autres, ce n'est pas à cause de leurs résultats mais de leur qualité et parce qu'ils ont fait **l'objet d'audits indépendants sur les biais.**

On ne peut pas accorder le même crédit à des études randomisées de qualité très inégale.

- Journal de Radiologie, 2006 ; 87. « Dépistage du cancer du sein : quand l'arrière garde se met en avant... »

Décès par cancer du sein selon que le groupe est invité ou non au dépistage par mammographie après 7 ans
Résultat des 3 essais contrôlés les plus fiables

Malmö : n = 42283 ; Canada I : n= 50430 ; Canada II (réf = palpation) : n= 39405

Etude et référence	Invitation à une mammographie	
	oui	non
Malmö [Andersson I, BMJ 1988]	44	38
Canada I [Miller AB, CMAJ 1992]	38*	28
Canada II [Miller AB, CMAJ 1992]	38	39
Total, 7 ans	120	105

Soit 15 décès par cancer du sein de plus dans le groupe dépisté

* Un audit a confirmé ces résultats : pas de biais [Bailar JC CMAJ 1997]

► Les travaux plus récents de Welch, Zahl, Junod, Jorgensen, etc, les études en population au Danemark et en Norvège accumulent les preuves et confirment la validité des travaux de la Cochrane et de Prescrire.

S'il n'y a plus aucune preuve fiable de l'efficacité du dépistage, par contre, le surdiagnostic se concrétise avec force chaque jour plus.

Certains disent malgré tout :

Peu importe la polémique sur les études randomisées et le surdiagnostic, on observe actuellement une baisse de mortalité par cancer du sein liée au dépistage. Est-ce bien vrai ?

Welch : A long run for a short slide ? Editorial, *The New England Journal of Medicine*, 363;13 sept 2010.

Welch HG, Black WC : Overdiagnosis in cancer, *JNCI* 2010 ; 102: 605-613

Evolution de la mortalité par cancer du sein dans la population générale

- Au Royaume Uni : entre 1985 et 1993, une baisse de 11% par cancer du sein avait été constatée et rapportée à l'effet du dépistage par le N.H.S, alors que celui-ci n'a été opérationnel qu'en 1988 et ne peut expliquer la baisse commencée en 1985.

BAUM M Screening for breast cancer, time to think and stop ? *The Lancet*, vol 346 ; august 12, 1995

- Aux Etats-Unis : entre 1990 et 2000, chez les femmes de 30 à 79 ans, la baisse de mortalité constatée est de 24 %, ce n'est en fait que 1,17 décès de moins qu'en 1990 pour 10 000 femmes et par an. (astuce de présentation)

BERRY D , Effet of screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer *New Engl J Med* 2005 ; 353: 1784-92

évolution du taux de mortalité par cancer du sein dans la population française de 1980 à 2007

Entre 1980 et 2005 : taux de mortalité par cancer du sein pour 100 000 femmes de 35 ans et plus : **stable**

1980 : 60,4 1990 : 66,8 2000 : 63,2 2005 : 60,8.

Peu d'évolution du risque de décès par cancer du sein :

(en 1980, 1 sur 1852 en 2005, 1 sur 1884 soit une baisse globale de 2 %)

Mais pendant la même période, **la mortalité générale a beaucoup baissé** 1/63 personnes en 1980 et 1/103 en 2005, soit une réduction sur la période de 39 %.

Entre 2004 et 2007 :

Réduction des taux de mortalité par cancer du sein de 2,7 décès pour 100 000 femmes suivies pendant 4 ans, soit une réduction de **1% du taux annuel**.

(dans la même période, on observe parallèlement une **diminution des taux de mortalité générale** de 886 décès pour 100 000 femmes, soit **1,5% du taux annuel**).

- Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès <http://www.cepdc.vesinet.inserm.fr>
- Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et CépIDCIM. IVS. Janv 2008.
- CépIDIC INSERM

Quel est le rôle du dépistage dans cette petite baisse de mortalité par cancer du sein ?

Une étude danoise donne une réponse

Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark : comparative study. Karsten Juhl Jorgensen, Per-Henrik Zahl, Gotzsche BMJ 2010 ; 340 : c1241.

- ▶ *Etude de tous les cas de décès par cancer du sein de 1971 à 2006, classés par année, par région et par tranches d'âge de 5 ans (données corrélées à la population féminine totale).*
- ▶ Il a été tenu compte des cancers du sein survenus chez des femmes exclues du dépistage : les femmes de 35 à 54 ans et de 75 ans et plus.
- ▶ La mortalité a été observée durant les 10 ans où le dépistage a pu avoir un effet.

résultats de l'étude danoise :

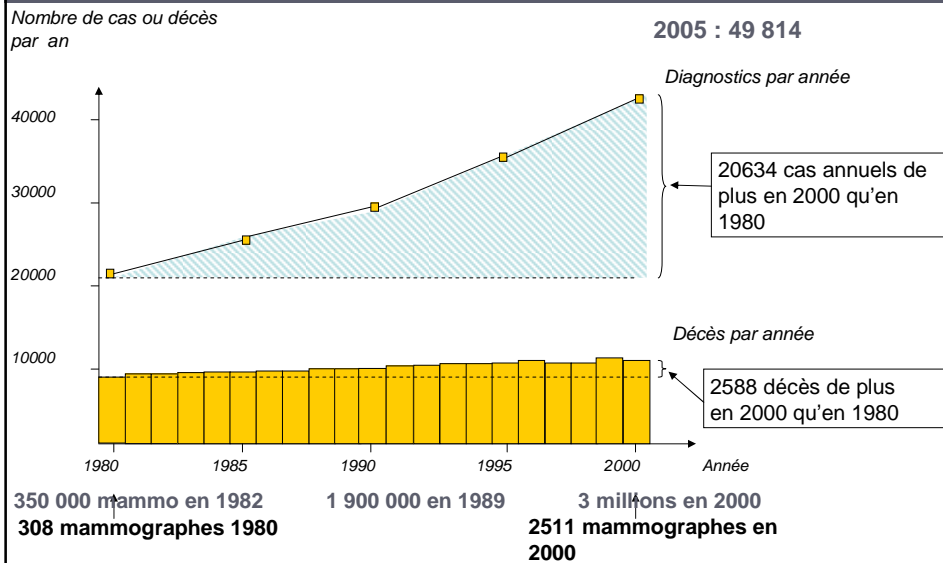
- ▶ La mortalité par cancer du sein des femmes de 55-74 ans a été réduite de 1 % dans les zones où le dépistage existait.
- ▶ Réduction de 2% dans les zones où le dépistage n'existait pas.
- ▶ Réduction de 5 % chez les femmes de 35 à 54 ans là où le dépistage existait et de 6 % dans les zones où il n'existait pas.
- ▶ Pas de modification de mortalité chez les femmes de plus de 75 ans.
- ▶ La réduction de mortalité enregistrée au Danemark n'est pas liée au dépistage mais vraisemblablement à l'amélioration des traitements médicaux.

Voir également : Effet of screening Mammography on breast cancer mortality in Norway. Mette Kalager et al. **New England journal of Medicine** sept 2010, vol 363

En résumé de la première partie :

- ▶ La taille d'une tumeur n'est que très partiellement liée au temps.
- ▶ La définition purement histologique du cancer à un moment t est insuffisante pour caractériser la maladie cancéreuse létale
- ▶ Plus une lésion est petite au moment de son diagnostic, plus la probabilité de surdiagnostic est importante, ce qui contribue à renforcer l'idée reçue que plus une lésion est petite meilleur est son pronostic.
- ▶ **La petite baisse de mortalité observée actuellement n'est pas imputable au dépistage.**
- ▶ **Il n'y a aucune preuve scientifique de l'efficacité du dépistage**
- ▶ La France, où l'on fait proportionnellement 4 fois plus de mammographies qu'en Angleterre, obtient un résultat sur la baisse de mortalité par cancer du sein bien moins bon et l'un des plus mauvais avec la Suède en Europe occidentale.
Autier P, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries : Retrospective trend analysis of WHO mortality database. **BMJ** 2010; 341:c3620 doi:10.1136.
- ▶ Le dépistage est une composante importante du surdiagnostic, c'est ce que nous allons voir :

Les faits observés : une explosion de l'incidence du cancer du sein



Source des nombres de diagnostics : Remontet et al 2003 - Source des nombres de décès : CépiDC - INSERM 2004

4 fois l'épidémie sida en France

Devant l'explosion de l'incidence et la stabilité de la mortalité, deux hypothèses :

Succès du dépistage face à une épidémie explosive de cancers avec mortalité stable

ou

Surdiagnostic massif et activité injustifiée sur une population de *bien portantes*

1ere hypothèse : l'épidémie

- ▶ Si cet accroissement continu des nouveaux diagnostics annuels correspondait à une épidémie de cancers à évolution létale,
- ▶ il faudrait alors que la réduction de mortalité grâce au dépistage soit considérable, (on aurait un cancer guéri pour un décès en 1980 et trois cancers guéris pour un décès en 2000).
- ▶ Ni les résultats les plus optimistes des essais contrôlés concernant la réduction de mortalité, ni les progrès thérapeutiques durant cette période ne peuvent soutenir cette hypothèse.

2eme hypothèse : réalité du surdiagnostic

Cette hypothèse est étayée par une convergence de constatations

RESULTATS DE 110 AUTOPSIES SYSTEMATIQUES (étude de Nielsen, Danemark, 1987)

La mammographie et l'étude anatomo pathologique des seins de femmes âgées de 20 à 54 ans montrent :

20 % de lésions malignes dont 2% d'invasives,
7 % d'hyperplasie atypique,
37 % de cancers du sein entre 40 et 54 ans,
39 % entre 40 et 49 ans.

Nielsen M, Thomsen JL, Primdahls et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women : a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 814-819.

Réalité du surdiagnostic à partir d'autopsies systématiques

- ▶ Etudes publiées entre 1984 et 1987
- ▶ 686 femmes décédées d'une autre cause qu'un cancer du sein ont été autopsiées.
- ▶ 22 cancers invasifs ont été retrouvés, soit 24 pour mille, c'est-à-dire **quatre fois** plus que le taux calculé à partir des cas diagnostiqués dans la pratique clinique pendant la même période.
- ▶ Le réservoir des diagnostics histologiques de cancer est immense.
"Plus on cherche de maladies cancéreuses, plus on trouve d'anomalies histologiques."

Réalité et importance du surdiagnostic en population

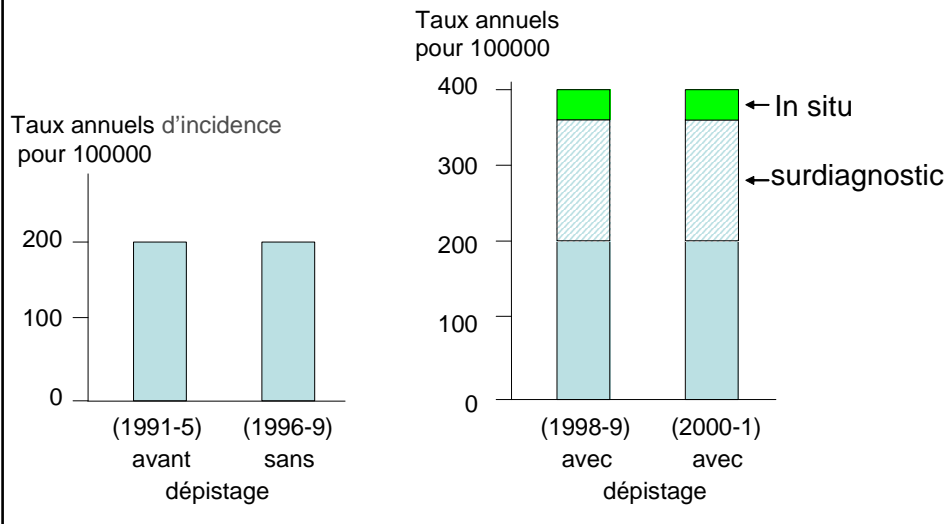
En Norvège, on dispose de suivi individuel précis de chaque femme. On sait à quelle fréquence chacune a été examinée par mammographie.

En comparant celles examinées à intervalle régulier aux autres, on constate que la mortalité par cancer du sein cumulée sur plusieurs années est la même dans les deux groupes.

Par contre, le nombre de diagnostics de cancer est d'autant plus élevé que les femmes ont eu plus souvent une mammographie de dépistage.

Surdiagnostic dans le programme de dépistage norvégien du cancer du sein

Per H. Zahl, Jan Maehlen – *Frontiers in Cancer Prevention Research* (2004)



Autre preuve du surdiagnostic en population

« The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography », *Archives of Internal Medicine*, 24/11/08
Per-Henrik Zahl, Jan Mæhlen, H. Gilbert Welch

- ▶ Institut de santé publique d'Oslo : suivi de plus de 200 000 femmes
- ▶ 119 472 femmes dépistées tous les 2 ans par mammographies
- ▶ 109 472 femmes dépistées une seule fois au bout de 6 ans
- ▶ Le taux cumulé de cancers est de 22 % plus élevé dans le groupe dépisté tous les deux ans. Les deux groupes ont les mêmes facteurs de risque.

- ▶ L'hypothèse d'une majoration du surdiagnostic liée au dépistage n'a pas de contre argument objectif.
- ▶ Pourtant, la perception du surdiagnostic est très difficile pour les cliniciens, voici pourquoi :

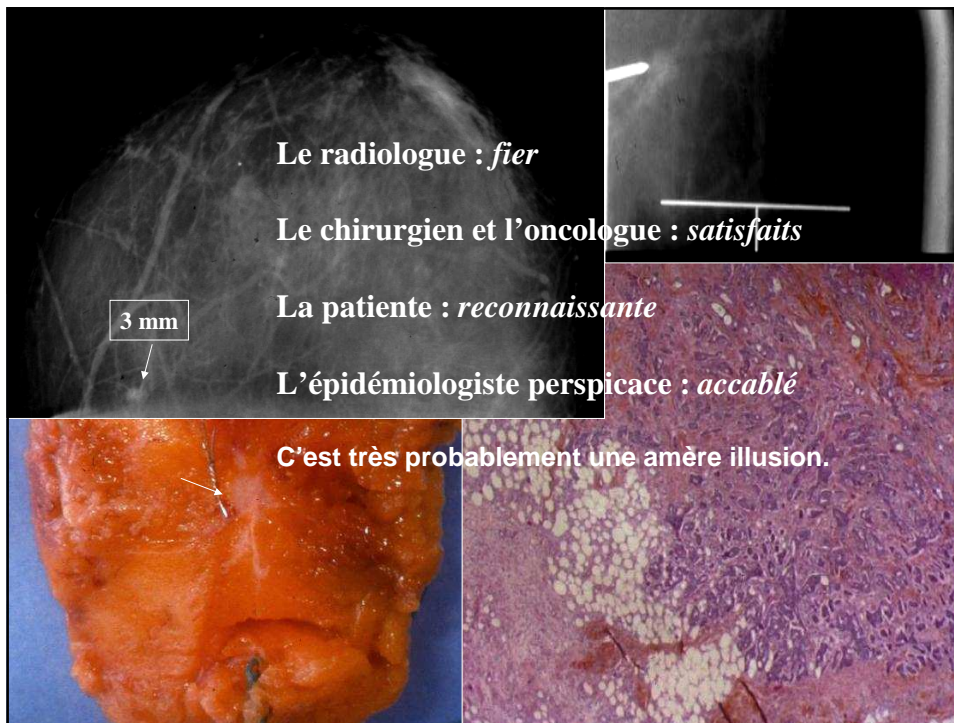
(pour le clinicien, il n'y a que des diagnostics attachés à des patientes identifiées et pas de surdiagnostic identifiable)

La confusion entre taux de létalité et taux de mortalité masque la réalité

Taux de létalité : nombre de décès *rapporté au nombre de diagnostics* de cancer du sein.

L'augmentation de l'activité diagnostique (dépistage) induit une augmentation des cas prévalents et du surdiagnostic noyé dans la masse des diagnostics, contribuant ainsi à la diminution du taux de létalité. **C'est la perception qu'a le clinicien de la maladie chez un individu.**

Taux de mortalité : nombre de décès *rapporté à l'ensemble de la population*. C'est ce qui mesure vraiment l'efficacité d'une opération de santé publique. **C'est la perception qu'a l'épidémiologiste de la maladie en population.**



Quantification du surdiagnostic attribuable au dépistage par mammographie dans les programmes organisés

K.J Jorgensen et al, BMJ ; 339 : b2587 (10-07-09)

Revue des tendances publiées de l'incidence du cancer du sein avant et après introduction du dépistage.

Données recueillies sur des périodes d'au moins 7 ans avant et 7 ans après mise en place du dépistage pour que l'estimation ne soit pas faussée par le pic de prévalence à l'introduction du dépistage.

Ont été inclus des groupes d'âge dépistés et non dépistés.

Méta analyse des données collectées à partir des 5 programmes de dépistage organisé les mieux documentés pour permettre l'estimation quantifiée.

Quantification du surdiagnostic : conclusions des auteurs de l'étude

- L'augmentation de l'incidence du cancer du sein est étroitement liée à l'introduction du dépistage et peu de cette hausse est compensé par une baisse d'incidence chez les femmes plus âgées préalablement dépistées.
- Le surdiagnostic attribuable au dépistage organisé est estimé à
 - . **52 % (IC = 95 %, 46 à 58 %) quand les in situ sont inclus,**
 - . **35 % (IC = 95 %, 29 % à 42 %) quand seul le carcinome infiltrant est pris en compte.**
- 1 sur 3 cancers infiltrants diagnostiqués dans un dépistage organisé est surdiagnostiqué.
- Le surdiagnostic n'est pas un épiphénomène, il est **massif et lourd** de conséquences.

Conséquences du surdiagnostic

- ▶ Surtraitement, agressivité thérapeutique inutile
- ▶ Vies détruites
- ▶ Elévation du niveau général d'anxiété,
- ▶ Illusions chez le médecin, la patiente, l'opinion publique
- ▶ Complications médico-légales
- ▶ Entraves à la recherche
- ▶ Coûts inutiles

Conséquences du surdiagnostic

► **Le surtraitement :**

- Le dépistage augmente de 20% le nombre des mastectomies, dont la plupart sont réalisées pour des cancers in situ (Olsen : 200).
- Ce qui aboutit à une altération de la qualité de vie pour des lésions dont l'évolution est incertaine.
- Une augmentation de la morbidité liée aux traitements inutiles (complications cardiaques, pulmonaires, cancers induits liés à la radiothérapie et aux chimiothérapies)

Les traitements utilisés en cancérologie sont-ils fondés sur des données de haut niveau de preuve ? J.P. Boissel, E. Amsallem, C.Kasparian, M. Diallo ; Risques et qualité. 2006-Vol III- N°2)

Le surdiagnostic cautionne indirectement la croissance exponentielle du nombre de mammographies, dont **le rapport bénéfique / risque est à revoir.**

L'irradiation :

- Les femmes débutent les mammographies de plus en plus jeunes
- D'après le CIRC, les cancers radio-induits représentent **1 à 5 décès** pour 100 000 femmes réalisant une mammo tous les 2 ans à partir de 50 ans (2 à 5 mGys) et **de 10 à 20 décès** si le dépistage débute à **40 ans.**

Tableau 1 : NRD en radiologie classique chez l'adulte

« Le Médecin radiologue de France, n°268, mars 2005 »

Type d'examen	<u>Dose d'entrée à la peau</u>	De en mGy pour une exposition
Thorax de face (postéro antérieur)		0,3
Thorax de profil		1,5
Rachis lombaire de face		10
Rachis lombaire de profil		30
Abdomen sans préparation		10
Bassin de face (antéro postérieur)		10
<u>Mammographie</u>		<u>10</u>
Crâne face		5
Crâne profil		3

Une augmentation du risque a été démontrée in vitro chez les femmes porteuses des gènes B.R.C.A 1 et 2. Or, c'est à ces femmes que l'on propose une surveillance annuelle dès 30 ans !

Breast screening : the facts-or maybe not

Peter Gotzsche, Ole J Hartling, Margrethe Nielsen, John Brodersen and Karsten Juhl Jorgensen

BMJ 2009 338: b 86

- ▶ L'information déséquilibrée concernant le dépistage du cancer du sein a pour conséquences des idées erronées sur ses effets. Une étude portant sur des femmes américaines et européennes a montré que :
- ▶ 68% d'entre elles croyaient que le dépistage réduisait leur risque d'être atteintes,
62% que le dépistage réduisait au moins de moitié la mortalité
75% que 10 ans de dépistage sauvaient 10 participantes sur 1000 (surestimation de 20 fois).
Une autre étude a montré que seules 8% des femmes interrogées étaient conscientes que la participation au dépistage pouvait nuire à des femmes en bonne santé.
- ▶ *Il y a conflit d'intérêt quand ceux qui sont chargés de fournir l'information sont responsables du succès du programme de dépistage.*

90%
de guérison quand
le cancer du sein est
dépisté et traité tôt

Incitation par le mensonge
Contre vérités
Démagogie
Conflit d'intérêts
Croissance du marché
avec des femmes de plus
en plus jeunes

Conséquences
médico-légales

L'année dernière, cette femme a montré
ses seins. Elle a sauvé sa vie.

Une femme sur onze est touchée par le cancer du sein. Or, il n'est jamais aussi bien soigné que lorsqu'il est
dépisté en son premier stade. Mais, le cancer du sein agit sur les femmes de façon et concerne toutes les autres. C'est
pour cette raison que le dépistage est offert à toutes les femmes de plus de 50 ans et encouragé pour toutes les femmes.
Le dépistage permet de limiter les conséquences d'un cancer du sein. Pour en savoir plus, consultez le site
www.cancerfrance.org

Les illusions créées par le *discours
démagogique* destiné à mobiliser les
femmes : « dépistage régulier = vie
protégée » influencent l'opinion
publique et la justice

Résultat des illusions créées dans la population :

- Aux Etats Unis, une épidémie de procès pour retard diagnostique (3 millions de dollars pour un cancer méconnu à la mammographie, diagnostiqué avec 4 mois de retard).
(L.Berlin, *Malpractice Issues in Radiology, AJR* : 173, Nov 1999.)
- Avec pour corollaire, une agressivité toujours plus grande du corps médical face à la peur du procès. L'évolution de la classification ACR en est une illustration !

Pourtant, un retard du diagnostic n'implique pas forcément une perte de chances, loin de là.

Le surdiagnostic est une explication des contradictions entre le succès apparent des traitements sur des cancers diagnostiqués "précocement" grâce au dépistage et l'absence de réduction significative de la mortalité par cancer dans la population.

Le surdiagnostic dans l'état actuel de nos pratiques remet en question le dépistage de masse.

Les chercheurs savent que plusieurs essais contrôlés montrent une surmortalité par cancer du sein au cours des premières années qui suivent l'introduction d'un dépistage.

Ces résultats vont à l'encontre des théories en vigueur. Cependant ils aident à comprendre mieux l'histoire naturelle de la maladie et devraient favoriser l'instauration de nouvelles pratiques et de nouvelles orientations de recherche.

Elias D. Rationnels de la chirurgie oncologique au sein d'un traitement multimodal des cancers. In Robert J Editeur : Cent ans d'innovations diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. Centenaire de la Société française du cancer. John Libbey 2006. pp 69-79

H.Crouet, A.Lesur et al Evolution des traitements locorégionaux des cancers invasifs. Peut-on encore, aujourd'hui, des traitements conservateurs dans les cancers du sein ? 28es journées de la SFSPM, Lille, nov 2006.

Au total

- ▶ Le surdiagnostic est constitué non seulement par des cancers in situ mais aussi par des cancers invasifs.
- ▶ Le surdiagnostic est intimement lié au dépistage. Il en est à la fois une conséquence et sa justification erronée.
- ▶ La spécificité du dépistage de masse organisé est le paradoxe suivant : plus il s'améliore techniquement (et on ne cesse de l'améliorer), *plus il devient pervers*.
- ▶ Il a amélioré la formation des radiologues et la qualité des examens en prenant en otage la population féminine sans rien lui apporter de significatif en retour, si ce n'est un surdiagnostic majeur.

Le tableau de G Welch résume l'avantage et les inconvénients du
dépistage

BMJ 2009, 339 : b 1245

- ▶ Pour 1000 femmes de plus de 50 ans passant une mammographie annuelle pendant 10 ans
- ▶ Avantage : 1 décès par cancer du sein sera évité.
- ▶ Inconvénients :
 - 2 à 10 femmes seront surdiagnostiquées et traitées inutilement.
 - 10 à 15 femmes sauront plus tôt qu'elles ont un cancer mais cela n'aura pas d'incidence sur leur pronostic.
 - 100 à 500 femmes auront au moins une fausse alerte et parmi elles, la moitié environ aura subi une biopsie.

- ▶ Le surdiagnostic est aussi le produit d'une débauche d'exams complémentaires, dont la sophistication ne fait que le catalyser. Une mammo toutes les 4 minutes : abattage et déshumanisation, fuite en avant, sabordage de la sénologie.
- ▶ On a tout oublié des leçons de Ch Gros :
- ▶ « Plus nous cherchons à préciser, plus nos moyens de connaissances modifient l'objet étudié et rétrécissent le champ d'étude. Plus l'objet est analysé par les appareils, plus la synthèse du réel demande d'effort, de connaissances, de culture générale. » Ch Gros. 1963
- ▶ Depuis la mort de Ch Gros 1985, la sénologie française n'a cessé de régresser, incapable de s'ouvrir à la moindre remise en question pourtant imposée par les faits. Seule la fuite en avant vers une technologie illusoire lui donne aujourd'hui sa substance et son objet.
- ▶ Numérisation plein champ, tomosynthèse, IRM, diffusion, Elasto etc Vous avez dit « Progrès » ! Certes, mais pour quoi, pour qui ?



Aussi longtemps que le surdiagnostic sera tu, le dépistage donnera l'illusion de l'efficacité du dépistage et de certains traitements.

La surconsommation médicale en cancérologie est éthiquement inacceptable, à cause de la nature des soins prodigués

Il est impératif de redéfinir la maladie cancéreuse en tenant compte des faits cliniques et épidémiologiques observés allant tous dans le même sens depuis des années. La simple histologie est insuffisante pour caractériser la maladie létale.

Conclusion

Trois attitudes face au surdiagnostic



Fuite



Perplexité



Combat

Contrairement au cancer-maladie létale, le surdiagnostic est un produit direct de l'activité humaine qui, quand on a pris conscience de sa réalité, peut être limité à défaut d'être complètement éradiqué dans l'état actuel de nos connaissances.

Pour en savoir plus

- ▶ Ch. Gros « Les maladies du sein » Masson 1963
- ▶ 2004, Zahl PH, Strand GH, Maehln, Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening : prospectiv cohort study. *BMJ* Apr 17 ; 328 (7445) : 921-4.
- ▶ « Dois je me faire tester pour le cancer ? Peut-être pas et voici pourquoi. »
G. Welch, Les presses de l'université de Laval. 2005
- ▶ Prescrire (mars, avril, mai 2006, oct 2007)
- ▶ Médecine (vol 2 N° 8 2006) « Le dépistage : Une bonne intention, une mauvaise théorie de l'histoire naturelle de la maladie, un résultat absurde » B. Duperray, B. Junod.
- ▶ « The naturel history of invasive breast cancers detected by screening mammography », *Archives of Internal Medicine*, 24/11/08
- ▶ Junod. B, Begue-Simon, « Ethique du dépistage du cancer du sein » Médecine 2008, vol 4, N°2, pp 75-79.
- ▶ « Disease, Diagnoses and dollars », Robert, M. Kaplan
Copernicus books, Springer Science + Business Media. LLC. 2009

Pour en savoir plus

Jorgensen K J, Gotzsche P C
Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends
BMJ 2009;339:b2587

Breast screening : the facts or may be not
Peter Gotzsche, Ole J Hartling, margrethe Nielsen, John Brodersen and Karsten Juhl Jorgensen
BMJ 2009 338: b 86

Tableau d'après G Welch *BMJ* 2009, 339 : b 1245.

Esserman L, Shieh Y, Thompson I,
Rethinking Screening for Breast Cancer and Prostate Cancer
JAMA, 2009;302 (15) :1685-1692

Bernard Junod : Conflits d'intérêts et surdiagnostic du cancer du sein, 5e rencontres du FORMINDEP, 20 nov 2010.

A lire : les partisans du dépistage

- Tabar L, Fagerberg CJ, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet 1985 Apr13;1(8433):829-32.
- C. Bouchardy, L. Raymond, F. Lévy, M. Tubiana, L'efficacité du dépistage par mammographie est-elle vraiment contestable ? Bulletin des médecins suisses. 2001; 82 / Nr 12.
- Réponse de l'ANAES aux travaux de Gotzsche et de la Cochrane
- B. Séradour :
Le dépistage du cancer du sein. Un enjeu de santé publique
Springer – 2003
- Journal de Radiologie, 2006 ; 87. « Dépistage du cancer du sein : quand l'arrière garde se met en avant... »

Post scriptum

- Depuis cette conférence tenue en mai, en moins de quatre mois, une série d'articles basés sur des faits avérés est venue confirmer, si besoin en était encore, les données exposées

Post scriptum :

Depuis cette conférence tenue en mai, en moins de quatre mois, une série d'articles basés sur des faits avérés est venue confirmer, si besoin en était encore, les données exposées

« An investigation of the Apparent Breast Cancer Epidemic in France :
Screening and incidence trends in birth cohorts »

B. Junod, P.H Zahl, (R M Kaplan, J Olsen, S. Greenland de l'UCLA ;
BMC Cancer 2011, 11 : 401 doi:10.1186/1471-2407-11-401

- ▶ L'épidémie est dite apparente, ce qui signifie que la fréquence de la vraie maladie cancéreuse du sein n'a pas évolué significativement en France.
- ▶ L'approche permet d'évaluer la fréquence des diagnostics dans des populations comparables exposées à des activités de dépistage contrastées : relativement peu intenses de 1980 à 1990 et relativement plus intenses de 1995 à 2005.

« Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment : trend analysis of WHO mortality database »

Autier et coll BMJ, 28 juillet 2011 ; 343:d4411 doi:10.1136/BMJ.D4411

- ▶ L'évolution des taux de mortalité par cancer du sein varie peu entre les pays dans lesquels les femmes avaient bénéficié d'un dépistage par mammographie pendant une longue période et les pays dans lesquels les femmes n'avaient quasiment pas eu accès à un dépistage durant la même période.
- ▶ Résultats comparés en fonction de l'intensité du dépistage dans le temps et par pays similaires en terme de structure de population, sociaux économiques, qualité des services de soins etc,
- ▶ Irlande du nord et République d'Irlande, Pays-Bas, Belgique ; Suède, Norvège.
- ▶ Autier confiait au Monde fin octobre 2011 :
« Quand j'ai commencé à travailler sur ce sujet, j'étais convaincu que le dépistage était efficace. Mais, manifestement, il y a un décalage entre les résultats des essais et ce qui est observé dans les populations et il faut comprendre pourquoi. »

“Effet of mammography sreening on surgical treatment for breast cancer in Norway.”

Surke P et coll BMJ 2011 ; 343 :d4692 doi:10.1136

► **Confirmation du surtraitement :**

- Le dépistage augmente de 20% le nombre des mastectomies, dont la plupart sont réalisées pour des cancers in situ (Olsen : 200).
- Ce qui aboutit à une altération de la qualité de vie pour des lésions dont l'évolution est incertaine.

- Une augmentation de la morbidité liée aux traitements inutiles (complications cardiaques, pulmonaires, cancers induits liés à la radiothérapie et aux chimiothérapies)

Les traitements utilisés en cancérologie sont-ils fondés sur des données de haut niveau de preuve ? J.P. Boissel, E. Amsallem, C.Kasparian, M. Diallo ; Risques et qualité. 2006-Vol III- N°2)

« DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. »

C. Colin et coll, International Journal of Radiation Biology, 2011

- L'étude a été réalisée après irradiation in vitro de tissu mammaire aux doses mammographiques de 2 mGy.
- Constatations :

- Deux fois 2 mGy produit plus de cassures d'ADN que 4mGy en une fois

- Les lésions d'ADN étaient d'autant plus accentuées et en grand nombre qu'il s'agissait de femmes jeunes à risque et ce sont à ces femmes à qui l'on voudrait faire une mammographie annuelle !

- Ces effets délétères sont minimisés par ceux qui s'accrochent à l'idée que le rapport bénéfice / risque reste favorable au dépistage alors que plus rien ne permet de le justifier.