



Le dépistage du cancer du sein : une polémique qui divise.

Breast cancer screening: a dividing controversy

Salim Khrouf, Feryel Letaief Ksontini, Mouna Ayadi, Henda Belhaj Ali Rais, Amel Mezlini

Institut Salah Azaiz / Faculté de Médecine de Tunis,

RÉSUMÉ

Objectif: Faire une revue de la littérature des publications évaluant l'intérêt du dépistage du cancer du sein dans le monde et en Tunisie.

Méthodes: Nous avons effectué une revue de la littérature sur les bases de données bibliographiques médicales spécialisées : (Pubmed, Science Direct) en utilisant les mots-clés suivants: Dépistage / Screening, Cancer du sein/ Breast Cancer, Surdiagnostic/ Overdiagnosis, Mammographie/ Mammography, Controverse/ controversy, Tumeur in Situ/ In Situ Tumour.

Résultats: Nous avons revu 36 articles publiés entre 2001-2018 évaluant l'intérêt du dépistage du cancer du sein. La réduction de la mortalité par cancer du sein imputée au dépistage a été estimée entre 15 et 30% selon les premiers essais randomisés. Cependant, le surdiagnostic dû au dépistage est estimé entre 0-50% selon les différentes estimations dans la littérature.

Conclusion: Le dépistage du cancer du sein a rendu de grands services à la médecine en permettant la réduction de la mortalité due à cette pathologie. A l'ère des thérapies toujours plus efficaces, sa place fait aujourd'hui polémique en raison du risque de surdiagnostic. Pourtant, cette entité reste à définir avec plus de précision et à estimer plus justement.

Mot clés : Cancer du sein, dépistage, santé publique, mammographie

SUMMARY

Aim: To report the conclusions of articles and reviews assessing the benefit and harms of breast cancer screening in the world and in Tunisia.

Methods: This is a review of articles searched through specialized medical data bases (Pubmed, Science Direct) using the following keywords: Dépistage / Screening, Cancer du sein/ Breast Cancer, Surdiagnostic/ Overdiagnosis, Mammographie/ Mammography, Controverse/ controversy, Tumeur in Situ/ In Situ Tumour.

Results: We reviewed 36 articles published between 2001 and 2018 assessing the benefit of breast cancer screening. The mortality reduction due to breast cancer screening is estimated between 15-30% by the randomized trials. However, overdiagnosis is estimated between 0-50%.

Conclusion: Breast cancer screening has been useful in the fight against cancer. In the era of innovative and efficient therapies, breast cancer screening remains controversial due to the potential overdiagnosis. However, this concept still need to be defined more precisely and estimated more accurately.

Mots clefs: Breast cancer, screening, public health, mammography.

Correspondance

Salim Khrouf
Institut Salah Azaiz / Faculté de Médecine de Tunis,
selimkhrouf@gmail.com

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente, à priori, un exemple parfait d'une pathologie se prêtant au dépistage organisé puisqu'il remplit les dix critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'un dépistage organisé [1]:

1. Il s'agit tout d'abord d'un véritable problème de santé publique en étant le premier cancer féminin et la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde.
2. Un traitement d'efficacité démontrée existe pour cette maladie.
3. Les moyens de diagnostic (biopsies) et de traitement (Chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) sont disponibles.
4. Il existe pour le cancer du sein une phase de latence infra-clinique où la maladie est décelable grâce au développement de techniques de mammographie de plus en plus perfectionnées.
5. Une épreuve de dépistage efficace existe : la mammographie.
6. Cette épreuve est globalement acceptée par la population.
7. L'évolution de la maladie est connue.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis : il s'agit des recommandations des sociétés savantes.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux (eux-mêmes très onéreux).
10. La recherche des cas est un processus continu puisqu'il se fait bi-annuellement.

Ceci a valu au cancer du sein la mise en place dès les années 1980 d'un dépistage organisé dans les pays occidentaux dans le but de diminuer la morbi-mortalité de cette pathologie. Avec plus d'une trentaine d'années de recul, le bilan du dépistage organisé du cancer du sein suscite actuellement de vives polémiques parmi la communauté scientifique en raison, principalement, des risques présumés de surdiagnostic liés notamment à la détection de lésions toujours plus petites.

L'objectif de notre travail est de faire une revue des principales études traitant de l'évaluation des programmes de dépistage organisé du cancer du sein dans le monde et en Tunisie

MÉTHODES

Nous avons effectué une revue de la littérature sur les bases de données bibliographiques médicales spécialisées : (Pubmed, Science Direct) en utilisant les mots-clés suivants :

- Dépistage / Screening
- Cancer du sein/ Breast Cancer
- Surdiagnostic/ Overdiagnosis
- Mammographie/ Mammography
- Controverse/ controversy
- Tumeur in Situ/ In Situ Tumour

RÉSULTATS

Nous avons répertorié 36 articles d'intérêt en relation avec les mots-clés définis dans la méthodologie. Parmi eux, 32 articles étaient internationaux et 4 articles nationaux.

Nous avons relevé 25 articles originaux et 11 revues de la littérature.

DISCUSSION

Recommandations internationales actuelles pour le dépistage du cancer du sein

Le Tableau 1 [2] reprend les principales recommandations concernant le dépistage du cancer du sein dans 21 pays. La lecture de ce tableau montre que les recommandations sont plus ou moins semblables, la plupart des pays recommandant le dépistage entre 50 et 69ans tous les deux ans. Le Royaume-Uni opte pour un dépistage tous les trois ans alors que l'Américain College of Radiology recommande un dépistage annuel. Le Japon est le seul pays à ne pas spécifier d'intervalle.

Moyennant une information correcte des participantes sur les avantages et les risques liés au dépistage, la plupart de ces organisations considèrent le dépistage du cancer du sein comme étant globalement plus bénéfique que délétère[3]. Cependant, la faible adhésion des professionnels de la santé à discuter des bénéfices, nuisances et limites de ce test avec leurs patientes et le manque de systèmes de rappel conduisent à une plus faible participation suivant les recommandations établies. [4]

Bénéfices du dépistage du cancer du sein sur la réduction de la mortalité

Le premier bénéfice attendu d'un test de dépistage est celui de la détection de lésions plus petites qu'à leur manifestation clinique dans deux objectifs principaux : éviter la dissémination de la maladie (ce qui équivaut à réduire la mortalité) et diminuer l'intensité du traitement

(ce qui équivaut à réduire la morbidité).

En effet, la découverte du cancer du sein à des stades localisés est associée à une meilleure survie et une moindre morbidité associée au traitement (chirurgie conservatrice moins agressive, moins de chimiothérapie).

Les essais randomisés contrôlés ont démontré depuis les années 1960, grâce à l'étude *HIP Trial (Health Insurance*

Tableau 1. Tableau récapitulatif de recommandations internationales pour le dépistage du cancer du sein par pays.[2]

Country	Organization (Type)	Year	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
United States	US Preventive Services Task Force (A)	2016	Green	Blue						
United States	American Cancer Society (B)	2015	Green	Yellow						
United States ¹	American College of Obstetrics & Gynecology (C)	2017	Green	Yellow						
United States	American College of Radiology (C)	2016	Green							
Luxembourg	Ministry of Health (A)	NA			Green	Green	Green	Green		
Switzerland ²	League Against Cancer (B)	2016			Green	Green	Green	Green	Green	
Norway	Cancer Registry of Norway (B)	2010			Green	Green	Green	Green	Green	
Netherlands ³	NIPHE (A)	2017			Green	Green	Green	Green	Green	Green
Germany	Federal Joint Committee (A)	2015			Green	Green	Green	Green	Green	
Sweden ⁴	National Board of Health and Welfare (A)	2013	Green							
Ireland	National Screening Service (A)	NA			Green	Green	Green	Green	Green	
Austria	Austrian Cancer Aid Society (B)	2014		Green	Green	Green	Green	Green	Green	
Denmark	National Board of Health (A)	2014			Green	Green	Green	Green	Green	
Belgium	Foundation Against Cancer (B)	2017			Green	Green	Green	Green	Green	
Canada ⁵	CTFPHC (A)	2011	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	
Australia	Australian Government Department of Health (A)	2015			Green	Green	Green	Green	Green	
France ⁶	National Cancer Institute (A)	2015			Green	Green	Green	Green	Green	Green
Japan ⁷	National Cancer Center (A)	2016	Green							
Iceland	Icelandic Cancer Society (B)	NA	Green							
UK	UK National Screening Committee (A)	2012			Green	Green	Green	Green	Green	Yellow
Finland	Cancer Society of Finland (B)	2010			Green	Green	Green	Green	Green	
New Zealand	Ministry of Health (B)	2014		Green	Green	Green	Green	Green	Green	
Italy	National Screening Observatory (A)	2015			Green	Green	Green	Green	Green	
Spain	Cancer Strategy of National Health System (A)	2009			Green	Green	Green	Green	Green	

Recommend:	Green	Recommend selectively:	Yellow	Do not recommend	Red	Insufficient evidence:	Blue
Every 3 years:	Grey	Every 2 years:		Every 1 year:	Grey		

Type of organization: A national guideline committee, B cancer society, C specialty society, D other

¹United States American College of Obstetrics and Gynecology: screening interval of 1 or 2 years

²Switzerland: screening age of 50–70 years

³Netherlands: screening age of 50–75 years

⁴Sweden: screening interval is 18 months from age 40 to 54 years

⁵Canada: screening interval of 2 or 3 years

⁶France: screening age of 50–75 years

⁷Japan: Do not recommend a screening interval

Abbreviations: UK United Kingdom, USA United States of America, NIPHE National Institute for Public Health and the Environment, CTFPHC Canadian Task Force on Preventive Health Care, NA not available (cannot find information)

*Consider the person's life expectancy when making a decision

Plan) faite à New York, la réduction de la mortalité liée au cancer du sein grâce au dépistage[5]. Ce premier essai a rapporté une baisse de 23% de la mortalité quand les essais suivants ont rapporté une baisse estimée entre 15-30%. Le bénéfice pourrait même être plus important pour les femmes compliantes au dépistage. Mais en réalité, les essais randomisés sous-estiment l'efficacité du dépistage par deux biais. Le premier est représenté par les femmes invitées au dépistage mais qui ne s'y rendent pas. Si ces dernières décèdent du fait d'un cancer du sein, leur décès est tout de même imputé aux chiffres du groupe « dépistage ».

Le deuxième biais est représenté par versant inverse, c'est-à-dire les femmes appartenant au groupe « non dépistage » et qui auraient eu une mammographie en dehors de l'essai, d'une manière individuelle. Leur potentielle survie d'un éventuel cancer du sein grâce à cette mammographie serait imputée aux chiffres du groupe « non dépistage ».

Tous les deux, ces biais diminuent l'estimation du bénéfice du dépistage. Ces problèmes ont été palliés par la suite par les études menées à partir des données des programmes de dépistages organisés à large échelle sur la population. Ce type d'étude ne comptabilise que les femmes ayant réellement participé au dépistage, omettant celles invitées mais n'ayant pas participé. Leurs résultats montrent entre 38% et 49% de bénéfice. [4]Il est cependant important de noter que ces études étant plus récentes, leurs données proviennent de malades dépistées par des machines plus performantes et par des radiologues plus entraînés

à l'interprétation, ce qui améliore considérablement leurs résultats.

Aux origines de la controverse sur le dépistage du cancer du sein

Que reproche-t-on au dépistage du cancer du sein ?

A l'instar des cancers de la prostate, de la thyroïde et du neuroblastome, les détracteurs du dépistage du cancer du sein s'appuient sur l'exemple de ces néoplasies pour remettre en question le dogme de la détection précoce des cancers. Beaucoup de ces tumeurs, découvertes au dépistage, seraient restées latentes et ont engendré un sur-traitement. Cette assertion ouvre la voie à la notion de « Surdiagnostic ».

Le Surdiagnostic : des pièges statistiques à tous les niveaux

Une définition qui ne fait pas l'unanimité : Dès la définition du surdiagnostic, deux concepts s'affrontent. Le premier définit le surdiagnostic comme toutes les tumeurs découvertes par le dépistage et qui ne se seraient pas autrement exprimées du vivant de la femme, soit parce que ces tumeurs sont biologiquement indolentes (et donc cliniquement non progressives, voire régressives) ou bien que l'espérance de vie de la femme- réduite du fait d'autres pathologies sous-jacentes- ne leur laisse pas le temps de s'exprimer cliniquement. Il s'agit ainsi de véritables « cancers induits par le dépistage ». La Fig.1 schématise cette définition.

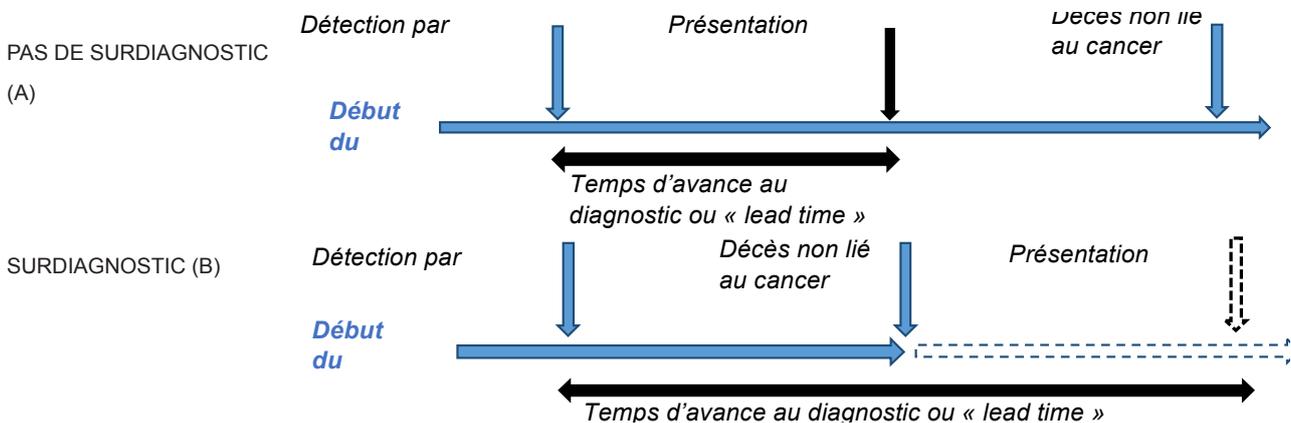


Figure 1 : Schéma de représentation du surdiagnostic. (A) Un cas non surdiagnostiqué est un cas détecté par dépistage et qui se serait cliniquement manifesté avant le décès. (B) Un cas surdiagnostiqué est un cas, détecté par dépistage, mais qui serait mort de cause non néoplasique, avant que la maladie n'ait le temps d'apparaître cliniquement. (A)(B) Le temps d'avance au diagnostic (« lead time ») est le délai entre la détection de la maladie par dépistage et la présentation clinique. Plus le temps d'avance au diagnostic est long (B) plus les risques de surdiagnostic sont élevés. Plus l'espérance de vie est courte (B) plus les risques de surdiagnostic sont élevés.

A l’opposé, le deuxième concept ne définit le surdiagnostic que par rapport aux caractéristiques biologiques mêmes de la tumeur (son indolence) et ne tient pas compte dans ses estimations de l’espérance de vie de la femme.

Ces deux approches du surdiagnostic constituent d’emblée une première source d’écart entre les résultats des différentes séries. Cependant, la première approche reste la plus utilisée dans la littérature.

Une mesure différente selon les auteurs : Des différences apparaissent également au niveau de la mesure de la fréquence du surdiagnostic.

Celui-ci est généralement présenté comme une fraction dont le numérateur est le nombre estimé de cas de surdiagnostic mais dont le dénominateur peut varier d’une étude à une autre.

Certaines le rapportent au nombre de cas détectés par dépistage, au nombre total de personnes invitées au dépistage, d’autres au nombre total de cas détectés ou encore en le rapportant au nombre de décès prévenus par dépistage. Cette étape marque encore la difficulté de comparer deux études différentes évaluant le risque de surdiagnostic puisqu’elles n’utilisent pas les mêmes repères.

Le design des études est variable : La construction de l’étude fait également varier les résultats selon son type (essai clinique ou étude d’observation), selon la population dépistée, et selon « l’intensité diagnostique » représentée par la proportion de population testée/biopsiée.

Les essais cliniques offrent l’avantage d’avoir souvent un groupe témoin permettant de mesurer l’incidence de base de la pathologie sans dépistage, quand les études d’observation se contentent d’estimer celle-ci (ce qui constitue une source potentielle de biais). Ils ont également l’avantage d’avoir des protocoles permettant le rappel régulier des participantes au dépistage, quand ce dernier est moins souvent régulier dans les études d’observation.

Enfin, considérant qu’un cas surdiagnostiqué est un cas en excès par rapport aux cas non dépistés, la variation des deux volets de la fraction (diminution de l’incidence des non dépistés/augmentation de l’incidence des dépistés) par adhésion ou non de la population aux recommandations des biopsies constitue un autre facteur influençant les estimations du surdiagnostic.

Deux approches statistiques d’estimation :

a. Méthodes statistiques

Le surdiagnostic n’étant pas directement mesurable, on a recourt à des estimations. Deux principales méthodes sont décrites dans la littérature. La première consiste à mesurer la différence d’incidence du cancer du sein avec et sans dépistage. Elle est appelée « *Approche d’excès d’incidence* ». La deuxième consiste à utiliser l’incidence sous dépistage pour obtenir des inférences statistiques du temps d’avance diagnostique et donc estimer la fréquence du surdiagnostic. Il s’agit de « *L’approche du temps d’avance diagnostique* ».

La fig2. [6] explique ces deux méthodes.

Il y est représenté une même population ayant une incidence annuelle du cancer du sein de 100 cas pour 100 000 personnes.

3 scénarios y sont simulés suite à l’introduction d’un test de dépistage :

1) **Scénario 1 :** Pas de surdiagnostic, temps d’avance au diagnostic de 1an

2) **Scénario 2 :** Pas de surdiagnostic, temps d’avance au diagnostic de 2ans

Le troisième scénario engendre 23% de surdiagnostic.

3) **Scénario 3 :** surdiagnostic de 23%, temps d’avance au diagnostic de 2ans.

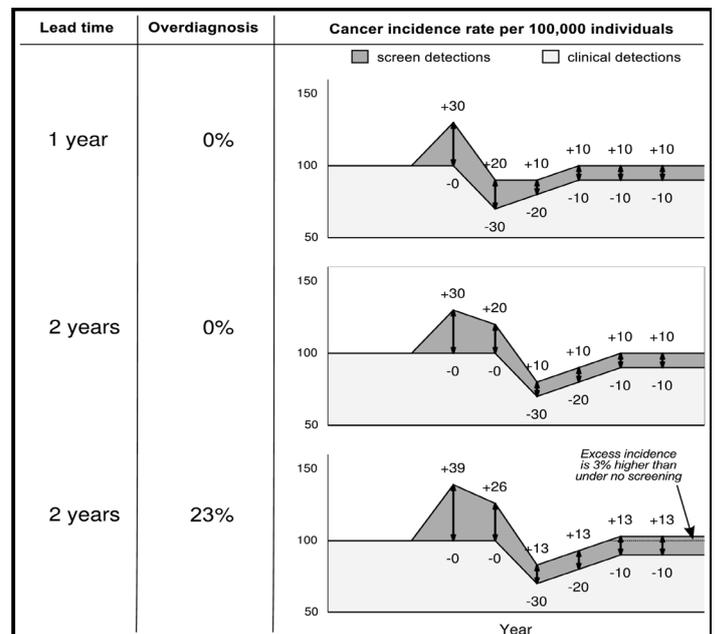


Figure 2 : Taux d’incidence de nouveaux cas suivant l’introduction d’un nouveau dépistage dans la population Etzioni et al., « Influence of Study Features and Methods on Overdiagnosis Estimates in Breast and Prostate Cancer Screening ».

L'analyse des trois courbes montre un aspect commun : l'introduction du test de dépistage génère un pic d'incidence durant les premières années, suivi par une chute de cette incidence.

Le pic initial d'incidence est un « *gain d'incidence* » et correspond à tous les nouveaux cas qui étaient latents-qui ne se sont pas encore cliniquement exprimés - et que le dépistage a révélé.

Il est suivi les années suivantes par un « *déficit d'incidence* ». Ce déficit correspond aux cas qui ont été déjà détectés lors du pic de gain d'incidence.

Le temps d'avance au diagnostic détermine le délai temporel entre les gains initiaux et leur traduction en déficits d'incidence les années suivantes.

Exemple : A la première courbe l'excès d'incidence de 30cas la première année se traduit 1 an plus tard par un déficit d'incidence de 30cas. (Puisque le temps d'avance au diagnostic est de 1an, et le surdiagnostic est nul).

Pour le deuxième scénario, où le temps d'avance diagnostic est de 2ans, ce gain est toujours compensé (pas de surdiagnostic) mais 2ans plus tard (temps d'avance diagnostic de 2 ans).

Enfin, dans le troisième scénario un gain initial de 39 cas n'est compensé que deux ans plus tard et que partiellement par 30 cas.

Il est à noter que s'il n'y a pas de surdiagnostic, l'incidence de la maladie revient à son seuil de base initial. Enfin, plus le temps d'avance est long, plus le pic d'incidence est large. Ainsi, l'excès d'incidence sous dépistage peut renseigner sur le surdiagnostic et le temps d'avance diagnostic. Les deux méthodes d'estimation du surdiagnostic s'appuient sur ces constatations.

b. Insuffisances des méthodes statistiques

Les méthodes statistiques peuvent induire un certain nombre d'erreurs statistiques.

L'approche par excès d'incidence peut comporter un biais si elle inclut dans ses estimations les premières années du dépistage.

Le premier pic d'incidence relevé les premières années est un mélange de « vrais cas » et de cas surdiagnostiqués. Il s'en suivra donc une surestimation de la valeur du surdiagnostic.

Par ailleurs, si l'incidence au dépistage est calculée uniquement pour les âges éligibles au dépistage, il y aura

une surestimation du surdiagnostic.

En effet, on comptabilisera les nouveaux cas apparus pour cette tranche d'âge, et l'on omettra de retrancher les déficits d'incidence correspondants qui « apparaîtront » chez des patientes plus âgées (ayant été dépistées plus jeunes mais non candidates au dépistage au moment de l'étude).

Enfin, l'incidence de base utilisée dans les calculs doit refléter l'incidence lorsque le dépistage n'est pas entrepris.

Dans l'exemple de la Figure2, l'incidence de base est supposée constante, ce qui n'est pas toujours le cas en réalité (peut varier selon des facteurs environnementaux/ socio-économiques...).

c. Estimations sur autopsies

Les autopsies permettent d'apprécier le pool des cancers fortuits chez des patientes non connues malades durant leur vie. Ainsi, les autopsies peuvent contribuer à estimer le surdiagnostic si des efforts sont faits pour détecter des lésions précliniques sont fournis[7]. Cependant, une attention particulière doit être donnée aux études récentes sur autopsies, puisque l'usage du dépistage durant les dernières décennies a pu détecter ces « lésions fortuites » et conduit à leur ablation, avant que ladite autopsie soit faite, d'où le risque de sous-estimer le surdiagnostic.

Quels chiffres pour le surdiagnostic ?

Les estimations des chiffres de surdiagnostic font débat parmi la communauté scientifique comme décrit plus haut. Dans la littérature, ils peuvent varier entre 0-50%[8] de l'ensemble des diagnostics, cependant les études ayant fait des ajustements statistiques du biais du temps d'avance au diagnostic et aux risques de cancer du sein rapportent des chiffres plutôt compris entre 0-10%.

Une autre approche est celle du *Canadian Task Force on Preventive Health Care* qui rapporte les cas de surdiagnostic par rapport aux décès évités. (**Figures 3,4,5**) Ainsi, pour éviter un décès par cancer du sein, avec un suivi de 11ans, il faut dépister 2100femmes de 40 à 49ans tous les deux ans. Parmi ces femmes, 10 seront traitées inutilement (surdiagnostic), 700 auront une mammographie positive à tort (faux positifs) et 75 auront une biopsie à tort pour confirmer l'absence d'un cancer.

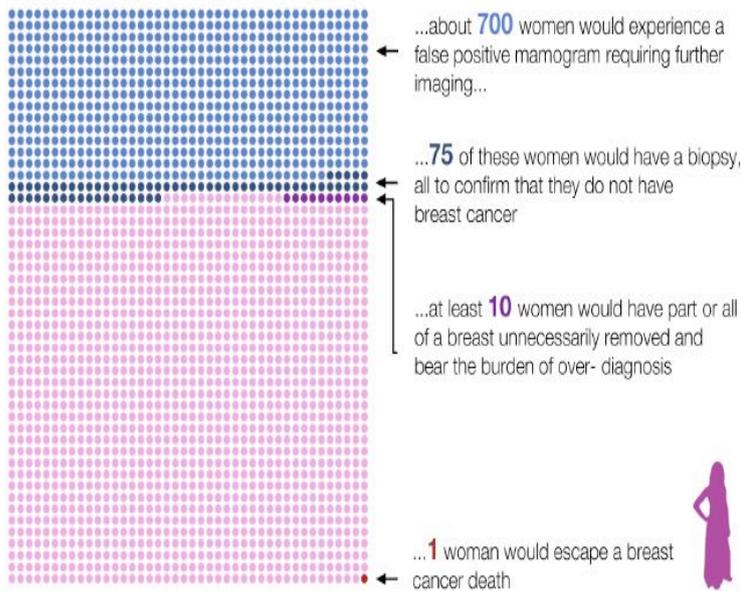


Figure 3a. Estimations du Canadian Task Force on Preventive Health Care du surdiagnostic chez les patientes âgées entre 40-49 ans

Source : www.canadiantaskforce.ca

If we screened **720** women, aged 50-69 years, at average risk of breast cancer every two years for 11 years...

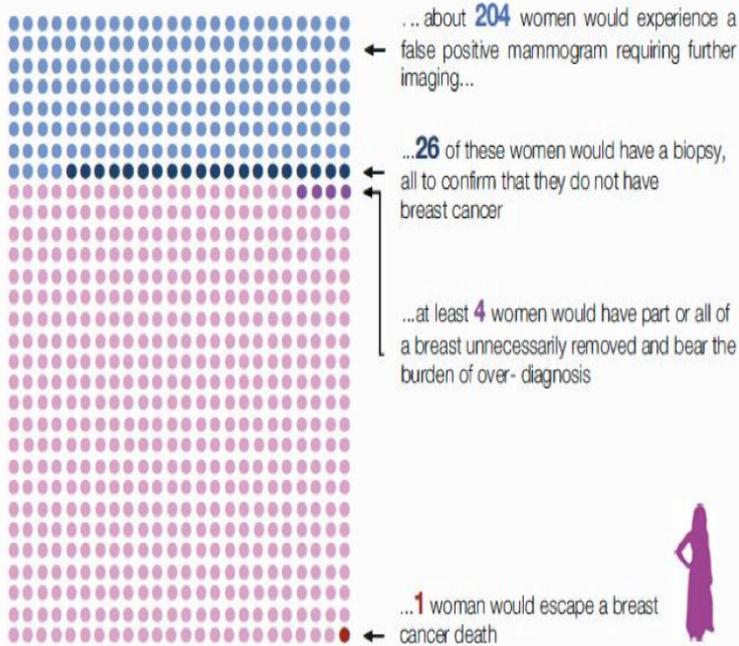


Figure 3b. Estimations du Canadian Task Force on Preventive Health Care du surdiagnostic chez les patientes âgées entre 50-69 ans

Source : www.canadiantaskforce.ca

If we screened **450** women, aged 70-74 years, at average risk of breast cancer every two years for 11 years...

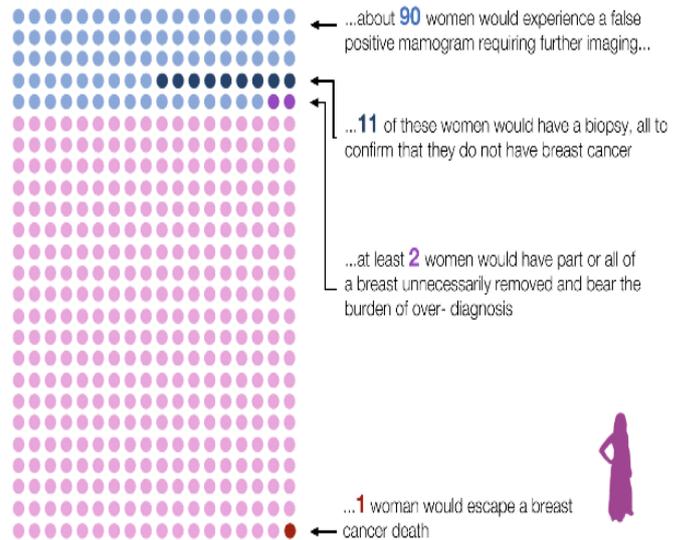


Figure 3c. Estimations du Canadian Task Force on Preventive Health Care du surdiagnostic chez les patientes âgées entre 70-74 ans

Source : www.canadiantaskforce.ca

Tous les experts ne sont cependant pas d'accord avec ces chiffres, l'étude EuroScreen 2014[9] rapporte 0.5 cas de surdiagnostic pour 1 décès évité quand l'étude menée par Gotzsche en 2013[10] indique 10 cas de surdiagnostic pour 1 décès évité.

Les faux-positifs

Une étude réalisée par Hubbard et al.[11] sur 169456 femmes dépistées entre 1994 et 2006 a trouvé que la probabilité, lorsque le dépistage commençait à partir de 40ans, d'avoir au moins une mammographie faussement-positif après 10 de suivi était de 61% (dépistage annuel) et de 42% (dépistage biennuel). Les résultats étaient sensiblement les mêmes lorsque le dépistage commençait à 50ans. La probabilité d'avoir une biopsie induite par un faux positif après 10ans de suivi était de 7% en dépistage annuel contre 5% en dépistage biennuel (pour un dépistage débuté à 40ans). Ces estimations s'élevaient respectivement à 9% et 6% pour un dépistage débuté à la cinquième décade.

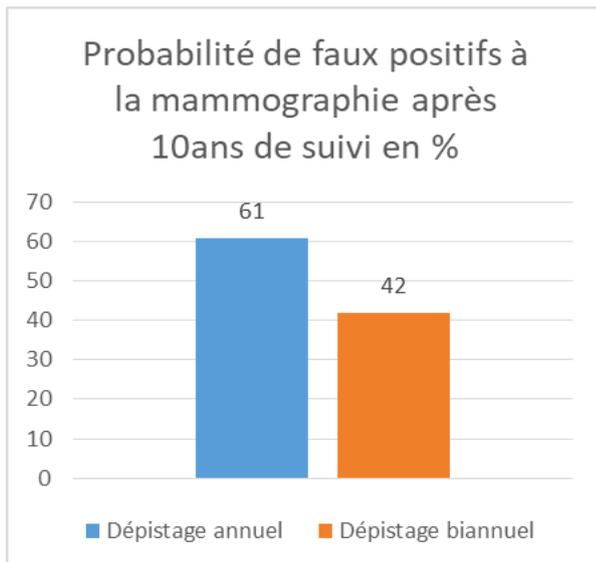


Figure 4 (a). Probabilité de faux positifs à la mammographie après 10 ans de suivi.

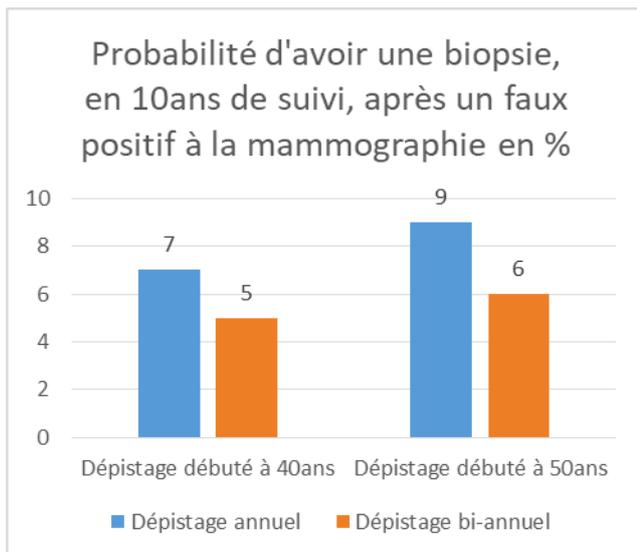


Figure 4 (b). Probabilité d'avoir une biopsie après une mammographie faussement positive après 10 ans de suivi en fonction de l'âge de début du dépistage.

L'anxiété et le stress

Les études qui se sont intéressées à l'anxiété due à la mammographie[8] ont rapporté que les femmes ayant eu une explication claire de leur résultat négatif de mammographie avaient une très faible anxiété à l'opposé des patientes rappelées pour des explorations supplémentaires[12]. Certaines études ont rapporté la persistance de l'anxiété même après des résultats négatifs quand d'autres n'avaient qu'une anxiété transitoire[13].

Cette anxiété peut impacter la participation ultérieure de la femme au dépistage. Deux études ont rapporté que les femmes ayant eu une mammographie faussement positive étaient moins enclines à participer ultérieurement[13], [14] et deux autres études n'ont pas rapporté de différence[15], [16] Enfin, les femmes ayant reçu un résultat faux positif avaient plus d'inquiétudes affectant leur humeur ou leurs activités quotidiennes (31% contre 2%)[17]. Ces patientes avaient des scores de dépression plus élevés (score HADS de 3.2 contre 2.4), cependant, ces résultats sont inférieurs à la borne diagnostiques de dépression.[18]

La douleur

La douleur est fréquemment rapportée par les femmes soumises au dépistage, allant jusqu'à 77% des femmes, cependant, elle ne semble pas être un frein à leur participation ultérieure[19]. En revanche, parmi les femmes qui ne participent pas de nouveau au dépistage, entre 11 et 46% d'entre elles évoquent la douleur comme cause.[20]

Les cancers induits par la mammographie

Une étude publiée en 2011 par Yaffe et al. [21] réalisée à travers des modèles mathématiques estime que pour chaque 100 000 femmes recevant une dose de 3.7mGy dans les deux seins annuellement entre 40 et 55ans puis bi-annuellement jusqu'à 74ans, 86 cancers seront imputés au dépistage, dont 11 conduiront au décès.

Lecture de l'étude *Canadian National Breast Screening Study*

Une des premières études à lancer la « guerre mammographique » qualifiée comme telle dans la revue effectuée par Jacqueline CM Sitt et al.[4], fut la Canadian National Breast Screening Study (CNBSS). Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé incluant 50 000 femmes

volontaires, entre 1980 et 1985, âgées entre 40 et 49ans avec pour objectif la détermination du bénéfice en mortalité chez le groupe soumis au dépistage et examen des seins contre le groupe témoin soumis au seul examen clinique des seins[22]. La deuxième étude CNBSS s'intéressa aux femmes âgées entre 50 et 59 ans[23].

La CNBSS est la seule étude randomisée contrôlée qui n'a pas montré de bénéfice en réduction de la mortalité par le dépistage du cancer du sein. Elle a même rapporté un taux de surdiagnostic de 22% (allant jusqu'à 35% en incluant des cas de carcinome canalaire in situ).

Cependant, cette étude a été vivement critiquée pour des défauts dans la randomisation, le faible pouvoir statistique, une imagerie utilisée de faible qualité et une interprétation des images par un personnel non qualifié.

Sur la randomisation, la CNBSS a été la seule étude à avoir soumis les participantes à un examen clinique initial avant inclusion. L'essai a ainsi inclus des femmes ayant des masses palpables, des rétractions mamelonnaires voire des ganglions palpables dans le « dépistage ». Près de 80% d'entre elles ont même été incluses dans le bras dépistage, ce qui remet en cause l'impartialité des médecins dans la randomisation en aveugle. L'erreur étant intentionnelle ou due au simple hasard, le déséquilibre entre les deux groupes constitue deux cohortes non comparables.

Sur la qualité des mammographies, l'étude est accusée d'avoir utilisé des mammographes de mauvaise qualité, de ne pas avoir utilisé de grilles de réduction de dispersion afin de réduire les coûts, et d'avoir eu recours à des radiologues non entraînés aux mammographies. Le manque de suivi était également critiqué : près de 25% des biopsies recommandées ne l'ont pas été.[24]

Toutes ces critiques expliquent les résultats obtenus par cette étude et ont valu à ses données d'être exclues par l'Organisation Mondiale de la Santé lors du rapport de l'*International Agency for Research on Cancer*.

Lecture de la méta-analyse du Nordic Cochrane Centre

Publiée dans le *Lancet* en 2000, la méta-analyse par Engel et Holzel[25] est une autre étude qui a lancé le débat sur l'intérêt du dépistage du cancer du sein. Cette étude a fait une revue de neuf essais randomisés mis en place entre 1963 et 1982.

Elle a en effet conclu à l'absence de bénéfice en mortalité du dépistage après avoir rejeté six des huit études

randomisées contrôlées pour des doutes concernant la randomisation, mais en ayant, cependant, gardé les résultats de la CNBSS.

Cette méta-analyse a été décriée par les experts qui lui reprochent d'avoir occulté les erreurs de la CNBSS, d'avoir surestimé les erreurs de méthodologie des études écartées, et d'avoir relevé la mortalité par toutes causes confondues et non uniquement la mortalité par cancer du sein.

Point de vue du Swiss Medical Board

En 2014, Le Swiss Medical Board (SMB), un comité indépendant travaillant sous l'égide de la conférence des ministres de la santé des cantons suisses, de l'Académie Suisse des Sciences et de la Fédération Médicale Helvétique (FMH), a émis un rapport préconisant l'arrêt de tous les programmes de dépistage du cancer du sein en Suisse.

Le SMB a remis en question l'argumentaire des experts « pro-dépistage » se basant sur les études randomisées citées plus haut. Il invoque le fait que les débats actuels se font sur la base d'analyses et de réanalyses des mêmes données datant de 50 ans, ayant montré une baisse de la mortalité lorsque les traitements étaient nettement moins efficace qu'à présent[26].

Le SMB base également son argumentaire sur les chiffres du CNBSS arguant que les inconvénients du dépistage dépassent ses avantages. Cette argumentation lui a valu la critique de la plupart des experts au vu des réserves émises plus haut sur cette étude.

Enfin, il est reproché au SMB de ne pas avoir inclus parmi son panel d'experts, un expert en imagerie mammaire à cause de potentiels conflits d'intérêts.

Evaluation du dépistage organisé aux Pays-Bas

Le dépistage organisé a été instauré aux Pays-Bas en 1989 pour les femmes âgées entre 50-69ans et en 1997 pour les femmes âgées entre 70-75ans. Autier et al.[27] ont entrepris d'évaluer l'efficacité de ce programme ainsi que le surdiagnostic qu'il induit en reprenant les données du registre des cancers entre 1989 et 2012.

Il en ressort principalement qu'après la mise en place du dépistage organisé, le taux des cancers du sein avancés n'a pas diminué au fil des années et est resté stable, à l'opposé des stades localisés et In Situ qui ont nettement augmenté (**fig 7**)[27].

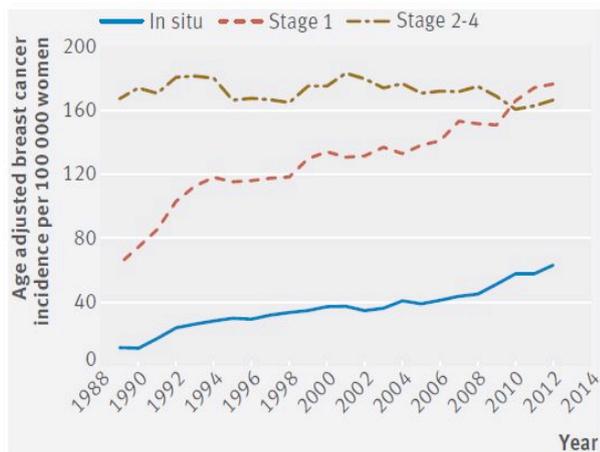


Figure 5. Incidence du cancer du sein parmi les femmes âgées de plus de 50 ans aux Pays-Bas entre 1989 et 2012

Ainsi, la réduction de mortalité de 38% observée entre 1989 et 2012 serait imputable à 85% à l'amélioration de la prise en charge des patients et à 15% uniquement à l'effet du dépistage. Cet argument est d'autant plus confirmé que la baisse de la mortalité par cancer du sein en Belgique, -pays aux conditions sanitaires et socio-économiques similaires aux Pays-Bas- a diminué de 34% alors (soit un chiffre comparable aux 38% des Pays-Bas), alors même que le dépistage du cancer du sein n'a été entrepris que 15ans plus tard en Belgique.

Enfin, l'étude rapporte un surdiagnostic de près de 52% des cancers détectés par dépistage.

Risques du non-dépistage

Nous avons énuméré plus haut les risques liés à l'usage du dépistage du cancer du sein et les différentes critiques correspondantes.

Le non-dépistage comporte également des inconvénients. Les femmes qui ne sont pas dépistées ont de plus grandes tumeurs, des stades plus évolués au diagnostic, et un coût de traitement plus élevé[28].

Une étude anglaise réalisée sur 5 millions de femmes âgées entre 50 et 64ans a montré que pour chaque trois carcinomes canaux in situ (CCIS) détectés par dépistage, il y avait un cas de cancer d'intervalle en moins dans les 3ans,[29] prouvant que le traitement des CCIS permettait de diminuer l'apparition de cancers invasifs. Rappelons qu'un cancer d'intervalle est une tumeur

du sein maligne, apparue chez une femme soumise au dépistage, alors que le résultat était négatif[30]. Cette tumeur doit apparaître avant le dépistage suivant. Elles sont caractérisées par un pronostic plus péjoratif que les tumeurs découvertes par dépistage[31].

Enfin, sur le plan financier, le traitement d'un cancer du sein avancé durant la première année suivant le diagnostic coûte le double du traitement d'un cancer du sein localisé[32].

Il est évident que le coût du traitement et de la perte de productivité due au traitement coûte plus cher que le dépistage.

Situation du dépistage en Tunisie

Le plan national tunisien de lutte contre le cancer prévoit une détection précoce faite par un examen clinique des seins à partir de 30ans dans les centres de santé de base, et les patientes ayant une anomalie reçoivent une mammographie de dépistage. Actuellement, un Guide de Pratiques cliniques du dépistage du cancer du sein est en cours d'élaboration par l'Agence Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé.

Quelques études, toutes régionales, se sont intéressées à la mise en place d'un programme de dépistage organisé et sont rapportées ci-dessous.

Perception du dépistage du cancer du sein par les femmes tunisiennes : Résultats de l'expérience de Monastir[33]

900 femmes de la région de Monastir ont été invitées en 2009 à répondre à un questionnaire testant leurs connaissances et leur perception du dépistage du cancer du sein. L'étude a inclus des femmes jeunes (médiane d'âge de 41 ans) et de faible niveau d'instruction (64% de niveau primaire).

Il en est principalement ressorti que 63% des patientes avaient une faible connaissance des méthodes de dépistage, mais que 85% d'entre elles avaient un regard positif vis-à-vis du dépistage.

Enfin, l'étude a conclu qu'une meilleure information sur le dépistage, le niveau éducatif élevé et les antécédents familiaux de cancer du sein étaient associés à une pratique régulière du dépistage.

Le lancement de programmes de sensibilisation et d'éducation de la population semble à la lumière de ces résultats nécessaire.

Résultats d'études de dépistage à large échelle : L'expérience de la région de l'Ariana et de la région de Sfax

Deux études ont mené une expérience de dépistage organisé en Tunisie, il s'agit de l'étude pratiquée dans la région de l'Ariana[34] entre 2004 et 2006 et l'étude menée dans la région de Sfax[35] entre 2004 et 2010.

Les études ont toutes deux inclus des patientes d'âge plus jeune que l'âge recommandé dans la littérature pour le dépistage (à partir de 40 ans à l'Ariana et 45ans à Sfax). Ce choix est justifié par des arguments démographiques (la population tunisienne est globalement plus jeune que les populations occidentales) et épidémiologiques (l'âge moyen d'apparition du cancer en Tunisie est de 49 ans, soit dix ans de moins que dans les études occidentales[36], ainsi que la forte proportion de cancers chez les patientes âgées de moins de 35ans (10%)[36]).

Le taux de participation était plus élevé à Sfax (17.35% contre 10%) mais avec un taux d'adhésion plus faible (deux tiers des femmes ne se sont pas représentées ultérieurement).

Le taux de rappel est de 17.9% à Sfax en prévalence et entre 11.5% et 19.5% à l'Ariana, ce qui reste supérieur aux normes européennes recommandées (<7%). Ceci pourrait s'expliquer par le jeune âge de la population aux seins denses engendrant plus de rappels pour des examens supplémentaires.

La valeur prédictive positive du test (VPP) correspond à 3.3% dans l'étude de Frikha et al. et 1.8% dans l'étude de Zaanouni et al. mais s'élevait à 2.9% après exclusion des femmes âgées entre 40 et 49 ans. Les deux études ont trouvé un taux de cancers détectés similaires (5.6 ‰ et 5.1 ‰) cependant, il n'y a pas eu de cancer in situ dans l'étude de l'Ariana quand ils représentent 19.6% des tumeurs détectées dans le centre de Sfax. La taille tumorale moyenne découverte dans ce centre est de 16.4mm.

Enfin, le coût d'un seul cas de cancer dépisté a été estimé à 6142dt[35].

Il en ressort de ces deux études que l'inclusion des femmes jeunes s'est traduit par des indicateurs moins bons. Leur inclusion à un hypothétique programme de dépistage organisé tunisien devrait alors se poser pour en évaluer le réel bénéfice.

Cette question sera probablement tranchée par les futures recommandations tunisiennes pour le dépistage du

cancer du sein, actuellement en préparation par l'Agence Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé.

CONCLUSION

Le dépistage du cancer du sein a rendu de grands services à la médecine en permettant la réduction de la mortalité due à cette pathologie. A l'ère des thérapies toujours plus innovantes et de plus grande efficacité mais encore bien souvent mutilantes et lourdes, sa place fait aujourd'hui polémique. La précision croissante des images de mammographies détectant des lésions toujours plus petites a nourrit cette polémique pointant le risque de surdiagnostic. Cependant, si la majorité des auteurs s'accordent à affirmer son risque potentiel, cette notion de surdiagnostic reste largement controversée de sa propre définition jusqu'à sa mesure qui ne fait l'objet d'aucun consensus.

En Tunisie, malgré les efforts faits pour la détection précoce du cancer du sein dans les centres de santé de base, la taille tumorale au diagnostic reste élevée. La mise en place d'un programme plus étendu et à fortiori incluant des sujets jeunes, au vu des données démographiques et épidémiologiques, doit encore faire l'objet d'une meilleure évaluation en raison de la faible performance de la mammographie pour cette catégorie d'âge. Le Guide tunisien des Pratiques Cliniques du dépistage du cancer du sein devrait fournir une réponse sur les modalités les plus appropriées et les plus adaptées à notre réalité épidémiologique et économique.

Une certitude, si le dépistage fait polémique, l'action sur les facteurs de risque reste un pilier incontournable dans la lutte contre le cancer du sein, notamment par la lutte contre le tabagisme et la sédentarité. Le dépistage, lorsqu'indiqué, devrait être accompagné d'une information claire et honnête délivrée aux femmes quant aux réels bénéfices attendus et les risques encourus.

REFERENCES

1. J. M. G. WILSON et G. JUNGNER, « PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE », p. 168.
2. M. H. Ebell, T. N. Thai, et K. J. Royalty, « Cancer screening recommendations: an international comparison of high income countries », *Public Health Rev.*, vol. 39, n° 1, déc. 2018.
3. K. M. Ray, E. R. Price, et B. N. Joe, « Evidence to Support Screening Women in Their 40s », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 55, n° 3, p. 429-439, mai 2017.
4. Hong Kong Women's Imaging Limited, Suite 319, 3/F, Central Building, Central, Hong Kong, J. C. Sitt, C. Lui, L. H. Sinn, et J. C. Fong, « Understanding breast cancer screening—past, present, and future », *Hong Kong Med. J.*, avr. 2018.
5. S. Shapiro, « Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan », *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, n° 22, p. 27-30, 1997.
6. R. Etzioni, R. Gulati, L. Mallinger, et J. Mandelblatt, « Influence of Study Features and Methods on Overdiagnosis Estimates in Breast and Prostate Cancer Screening », *Ann. Intern. Med.*, vol. 158, n° 11, p. 831, juin 2013.
7. E. T. Thomas, C. Del Mar, P. Glasziou, G. Wright, A. Barratt, et K. J. L. Bell, « Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis », *BMC Cancer*, vol. 17, n° 1, déc. 2017.
8. H. D. Nelson, M. Pappas, A. Cantor, J. Griffin, M. Daeges, et L. Humphrey, « Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation », *Ann. Intern. Med.*, vol. 164, n° 4, p. 256, févr. 2016.
9. E. Paci, M. Broeders, S. Hofvind, D. Puliti, S. W. Duffy, et the EUROSCREEN Working Group, « European Breast Cancer Service Screening Outcomes: A First Balance Sheet of the Benefits and Harms », *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 23, n° 7, p. 1159-1163, juill. 2014.
10. P.-H. Zahl, K. J. Jørgensen, et P. C. Gøtzsche, « Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis », *Br. J. Cancer*, vol. 109, n° 7, p. 2014-2019, oct. 2013.
11. R. A. Hubbard, K. Kerlikowske, C. I. Flowers, B. C. Yankaskas, W. Zhu, et D. L. Miglioretti, « Cumulative Probability of False-Positive Recall or Biopsy Recommendation After 10 Years of Screening Mammography: A Cohort Study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 155, n° 8, p. 481, oct. 2011.
12. J. Brett, C. Bankhead, B. Henderson, E. Watson, et J. Austoker, « The psychological impact of mammographic screening. A systematic review », *Psychooncology*, vol. 14, n° 11, p. 917-938, nov. 2005.
13. J. Brett et J. Austoker, « Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance », *J. Public Health Med.*, vol. 23, n° 4, p. 292-300, déc. 2001.
14. J. McCann, D. Stockton, et S. Godward, « Impact of false-positive mammography on subsequent screening attendance and risk of cancer », *Breast Cancer Res. BCR*, vol. 4, n° 5, p. R11, 2002.
15. I. O'Sullivan, S. Sutton, S. Dixon, et N. Perry, « False positive results do not have a negative effect on reattendance for subsequent breast screening », *J. Med. Screen.*, vol. 8, n° 3, p. 145-148, 2001.
16. M. Orton, R. Fitzpatrick, A. Fuller, D. Mant, C. Mlynec, et M. Thorogood, « Factors affecting women's response to an invitation to attend for a second breast cancer screening examination », *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.*, vol. 41, n° 349, p. 320-322, août 1991.
17. R. Espasa *et al.*, « The psychological impact of a false-positive screening mammogram in Barcelona », *J. Cancer Educ. Off. J. Am. Assoc. Cancer Educ.*, vol. 27, n° 4, p. 780-785, déc. 2012.
18. B. Hafslund, B. Espehaug, et M. W. Nortvedt, « Effects of false-positive results in a breast screening program on anxiety, depression and health-related quality of life », *Cancer Nurs.*, vol. 35, n° 5, p. E26-34, oct. 2012.
19. K. Armstrong, E. Moye, S. Williams, J. A. Berlin, et E. E. Reynolds, « Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians », *Ann. Intern. Med.*, vol. 146, n° 7, p. 516-526, avr. 2007.

20. P. Whelehan, A. Evans, M. Wells, et S. Macgillivray, « The effect of mammography pain on repeat participation in breast cancer screening: a systematic review », *Breast Edinb. Scotl.*, vol. 22, n° 4, p. 389-394, août 2013.
21. M. J. Yaffe et J. G. Mainprize, « Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening », *Radiology*, vol. 258, n° 1, p. 98-105, janv. 2011.
22. A. B. Miller, C. J. Baines, T. To, et C. Wall, « Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 147, n° 10, p. 1459-1476, nov. 1992.
23. A. B. Miller, C. J. Baines, T. To, et C. Wall, « Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.*, vol. 147, n° 10, p. 1477-1488, nov. 1992.
24. S. H. Heywang-Köbrunner, I. Schreer, A. Hacker, M. R. Noftz, et A. Katalinic, « Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National Breast Cancer Screening Study (CNBSS) », *Eur. Radiol.*, vol. 26, n° 2, p. 342-350, févr. 2016.
25. J. Engel et D. Hölzel, « Is screening for breast cancer with mammography really justifiable? », *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft AI*, vol. 176, n° 7, p. 336-337, juill. 2000.
26. B.-A. Nikola et J. Peter, « Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board », *N Engl J Med*, p. 3, 2014.
27. P. Autier, M. Boniol, A. Koechlin, C. Pizot, et M. Boniol, « Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study », *BMJ*, p. j5224, déc. 2017.
28. S. W. Duffy, T. H.-H. Chen, R. A. Smith, A. M.-F. Yen, et L. Tabar, « Real and artificial controversies in breast cancer screening », *Breast Cancer Manag.*, vol. 2, n° 6, p. 519-528, nov. 2013.
29. S. W. Duffy *et al.*, « Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 1, p. 109-114, janv. 2016.
30. N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, et L. von Karsa, « European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 19, n° 4, p. 614-622, avr. 2008.
31. L. Domingo *et al.*, « Phenotypic characterization and risk factors for interval breast cancers in a population-based breast cancer screening program in Barcelona, Spain », *Cancer Causes Control CCC*, vol. 21, n° 8, p. 1155-1164, août 2010.
32. A. J. Montero, S. Eapen, B. Gorin, et P. Adler, « The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective », *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 134, n° 2, p. 815-822, juill. 2012.
33. S. El Mhamdi, I. Bouanene, A. Mhirs, A. Sriha, K. Ben Salem, et M. S. Soltani, « Women's knowledge, attitudes and practice about breast cancer screening in the region of Monastir (Tunisia) », *Aust. J. Prim. Health*, vol. 19, n° 1, p. 68, 2013.
34. E. Zaanouni *et al.*, « Preliminary results and analysis of the feasibility of mammographic breast cancer screening in women younger than 50 years of the Ariana area in Tunisia. », *Tunis. Med.*, vol. 87, n° 7, p. 443-449, juill. 2009.
35. M. Frikha *et al.*, « Résultats d'un essai pilote de dépistage de cancer du sein par mammographie dans la région de Sfax, Tunisie », *J. Gynécologie Obstétrique Biol. Reprod.*, vol. 42, n° 3, p. 252-261, mai 2013.
36. M. Maalej *et al.*, « Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative clinical and epidemiological study », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 95, n° 2, p. E5-9, févr. 2008.