

Le dépistage mammographique de masse : une arme peu efficace à double tranchant.

La généralisation annoncée du dépistage systématique du cancer du sein en France survient étonnamment un an après la parution dans le prestigieux journal médical, *The Lancet*, d'un article de PC Gotszche (1) ayant démontré son inutilité dans des études expérimentales. Cet auteur, directeur de la Cochrane Collaboration pour le Danemark, organisme mondialement reconnu pour son indépendance, a analysé huit études contrôlées concernant l'intérêt du dépistage de masse du cancer du sein. Parmi celles-ci, six avaient conclu à un effet bénéfique avec une réduction de 25 % de la mortalité par cancer du sein, mais elles comportaient toutes des biais majeurs, décrédibilisant leurs résultats. En revanche, les deux autres études, une canadienne et une suédoise, correctement contrôlées et non biaisées, ont conclu à une absence de réduction de la mortalité par cancer du sein dans le groupe soumis au dépistage. Un chiffre de 30 % de réduction de mortalité par le dépistage mammographique avait été donné pour la première fois (2) au début des années 1970 à un moment où les mammographies n'avaient pas la qualité des radiographies modernes et seraient d'ailleurs considérées aujourd'hui comme ininterprétables. Si ces résultats n'étaient pas biaisés, ils auraient dû être largement confirmés depuis grâce aux progrès techniques. Or il n'en fut rien, bien au contraire.

Cette absence de résultat dans les études expérimentales est en contradiction apparente, d'une part, avec la constatation d'une baisse de la mortalité par cancer du sein constatée dans les pays développés et, d'autre part, avec le bénéfice évident qu'il y a à dépister une tumeur de faible volume.

En fait la cause de la baisse de mortalité par cancer du sein est multifactorielle et il est difficile de faire la part de ce qui revient au dépistage mammographique et de ce qui revient aux progrès thérapeutiques, en particulier aux tamoxifène. Il a été montré que la réduction de la mortalité avait commencé avant le début du dépistage de masse en Angleterre et Ecosse (3). Dans les études historiques, ces biais liés aux progrès thérapeutiques sont rarement pris en compte, comme dans la récente étude suédoise (4) qui a conclu à une réduction de 60 % de la mortalité du fait du dépistage. Or, comme le dit Goetzche dans une lettre à l'éditeur(5), une telle réduction est peu plausible sachant que la mortalité en Suède n'a pas bougé depuis 30 ans. Ce qui n'est pas le cas de la Grande Bretagne (3) où le taux de mortalité tend à décliner mais seule une réduction de 6 % de la mortalité serait attribuable au dépistage. Dans ces mêmes études historiques, bien différentes des études prospectives randomisées contrôlées, les biais d'avance au diagnostic et d'évolutivité s'ajoutent au biais précédent (6) pour donner l'illusion de l'efficacité du dépistage de masse.

En ce qui concerne le bénéfice du dépistage à un stade précoce, le problème est complexe car les cancers dépistés sont très hétérogènes quant à leur gravité et le dépistage n'apporte pas un bénéfice égal selon qu'il s'agit de cancer à évolution lente, moyenne ou rapide. Dans le cas des cancers à évolution rapide, le dépistage est inutile car le diagnostic est toujours trop tardif dans les cas à évolution lente, il en est de même car la patiente a toutes les probabilités de mourir d'une autre cause quelle que soit la date du diagnostic. En fait, seuls les cancers d'évolution intermédiaire bénéficient du dépistage. Dans les cancers à évolution lente, même si le diagnostic précoce n'entraîne aucun gain de survie (date de décès inchangée), l'intervalle diagnostic décès se trouve mathématiquement allongé du temps écoulé

entre le dépistage et le moment où le diagnostic aurait été fait en l'absence de dépistage. Le seul gain est alors de vivre un peu plus longtemps avec la connaissance de la maladie.

Or la mammographie privilégie le diagnostic des formes à évolution lente (7) car souvent associées à des microcalcifications, bien visibles avec cette méthode). Ces cancers à évolution lente sont, pour la majorité d'entre eux, des cancers *in situ*. Ceux-ci s'opposent aux cancers invasifs en ce qu'ils ont un développement limité à l'intérieur du canal, sans rupture de la membrane basale et donc incapables de métastaser. Leur dénomination de cancer est donc abusive et il serait plus juste de parler (8) de néoplasie intra galactophorique, à l'instar des néoplasies du col de l'utérus. De plus si la mammographie dépiste très bien, trop bien ces derniers, elle détecte relativement mal les cancers invasifs, d'évolution intermédiaire ou rapide. En effet, une étude (9), destinée à évaluer l'échographie dans le dépistage du cancer du sein, a montré que la mammographie, faite dans des conditions idéales, avait manqué 35 cancers invasifs parmi 95 tumeurs cancéreuses non palpables cliniquement, alors que l'échographie n'en avait manqué qu'un seul. En revanche la mammographie s'était montrée nettement plus performante que l'échographie dans le dépistage des cancers *in situ*.

Le dépistage mammographique est donc à la fois trop et pas assez sensible. Le manque de sensibilité dans la détection des cancers invasifs entraîne un retard au diagnostic particulièrement préjudiciable dans ce type de tumeur à potentialité métastatique. La sensibilité trop forte dans la détection des cancers d'évolution lente, quant à elle, est source de « surdiagnostic » et de « surtraitement ». Même s'ils ne sont pas mortels, ces effets néfastes du dépistage ont un coût et ne sont pas sans conséquence psychologique. Nombreuses sont les femmes qui auront à vivre le restant de leur vie avec une maladie au pronostic redouté qui n'aurait, dans la majorité des cas, jamais vu le jour. Dans l'étude de Schwartz (10), seules 6 % des femmes connaissaient l'existence des cancers *in situ* mais la majorité pensait que la mammographie pouvait détecter tous les cancers du sein. Aussi il serait souhaitable que les patientes qui entrent dans une campagne de dépistage mammographique soient prévenues de ces deux risques : la possibilité de passer à côté d'un cancer invasif et le risque de découvrir des néoplasies *in situ* d'évolution incertaine qui seront pourtant considérées et traitées comme de véritables cancers. Pour le moment aucun formulaire de consentement éclairé n'est soumis aux patientes, alors qu'il est courant de le faire dans le cadre du dépistage prénatal de la trisomie 21. Car si le dépistage du cancer du sein peut sauver des vies, il peut aussi en prendre (faux négatifs) et en rendre d'autres insupportables (faux positifs).

Le cancer du sein est une maladie redoutable qui touche durement les femmes. Le dépistage de masse par la mammographie n'est probablement pas la bonne réponse car s'il est efficace, c'est probablement dans une faible mesure avec, en revanche, des effets néfastes bien réels et importants. Beaucoup de ressources pourraient ainsi être disponibles pour la recherche dans le cadre de la prévention primaire et de celle de nouveaux traitements en particulier préventifs, tel le raloxifène.

Il serait bon avant de se lancer dans un tel programme d'évaluer rigoureusement le dépistage mammographique et de réfléchir sur la façon d'améliorer son efficacité en y intégrant peut-être l'échographie. Un recours plus large à l'échographie en cas de seins denses et une utilisation plus fréquente de l'échographie dans le suivi des patientes porteuses de microcalcifications semblent les voies les plus prometteuses.

Références

1. Gotzsche PC et al. Lancet 2000;355:129-34
2. Blanks RG et al BMJ 2000 ;321:665-9
- 3 Shapiro S et al JAMA 1971;215:1977-85
4. Mayor S et al BMJ 2001;322:11140-45
5. Gotzsche PC BMJ 2001 ;323 :693
- 6.Black WC et al NEJM 1993;328:1237-42
7. Hatama M et al Lancet 1995;343 :221-224
8. Tavassoli FA. Mod Pathol 1998 ;11:140-54
9. Buchberger W et al AJR 1999 ;173:921-7
- 10.Schwartz L et al BMJ 2000 ;320 :1635-40