

Dépistage et surdiagnostic des cancers du sein

Dépistage et surdiagnostic :
sommes-nous victimes du progrès technologique ?
*Screening and overdiagnosis: are we becoming
victims of our own success?*

L. Ceugnart, S. Taieb et P. Vennin

Mots clés : dépistage, technique, surdiagnostic, cancer du sein, imagerie

Keywords: screening, technics, overdiagnosis, breast cancer, imaging

Dans une société où le progrès, « pas collectif du genre humain » selon Victor Hugo, est ressenti comme la première cause du bien-être de ses membres, poser en 2011 cette question peut paraître incongru. Comment une patiente atteinte d'un cancer du sein pourrait-elle être victime de ce que nous mettons en œuvre pour lui apporter les meilleures chances de guérison avec un souci d'efficacité maximale ?

Il importe tout d'abord de définir les termes de cette réflexion car le progrès n'a acquis son sens actuel « d'amélioration » qu'à partir du XVIII^e siècle. De même, la technologie qui désigne l'ensemble des objets matériels produits par le travail dans un but utilitaire (machine, outils, « instruments médicaux ») est

Notes

souvent confondue avec la technique qui concerne les actes et donc l'utilisation de la technologie. Ainsi, autant cette dernière est sans conscience ni morale et, de ce fait, on ne peut la craindre puisqu'elle n'est qu'un « moyen pour faire », autant les résultats de la technique peuvent avoir des conséquences positives ou négatives, souvent peu ou pas anticipées. Une réflexion sur le progrès technique dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein semble donc tout à fait appropriée dans une société qui érige la transparence, le principe de précaution voire de certitude, comme nouveaux paradigmes.

D'un point de vue épidémiologique, l'analyse de l'évolution des taux d'incidence et de mortalité des cancers du sein entre 1980 et 2010 pourrait, à lui seul, justifier de l'intérêt des progrès technologiques, même si la part du dépistage est estimée à seulement un tiers des 28 % de réduction de la mortalité, les deux tiers restants étant liés aux progrès de la thérapeutique et de l'organisation des soins [1]. De même, la mise au point d'instruments de diagnostic percutané (micro- et macrobiopsies) a entraîné une révolution dans la prise en charge des patientes. L'intérêt pour celles-ci est d'éviter des chirurgies diagnostiques *a posteriori* inutiles, de permettre la réalisation d'une exploration axillaire par la technique du ganglion sentinelle, d'obtenir une information claire sur le traitement envisagé et ainsi de participer aux décisions thérapeutiques la concernant, à moindre coût pour la société. Les exemples pourraient être multipliés dans toutes les spécialités participant à la prise en charge des patientes (telles les performances des analyses anatomopathologiques, les techniques biomoléculaires ou d'analyses génomiques.). Il ne faut pas exclure de ce domaine, les avancées organisationnelles que constituent pour les patientes les unités de diagnostic rapide ou la chirurgie ambulatoire. Ou encore les technologies de l'information qui permettent par l'intermédiaire d'internet, la consultation d'algorithmes de décision thérapeutique, des blogs de patientes et autres sites « médicaux », ces éléments participant également à la décision thérapeutique.

Notes

Pour les promoteurs et utilisateurs de ces innovations technologiques que nous sommes, en quoi pourrions-nous être victimes de ces progrès ? Être victime sous-entend d'être soit non consentant à l'utilisation de ces moyens, soit de les utiliser sans appréhender les performances de ces outils et leurs conséquences. La première hypothèse est peu envisageable, personne n'obligeant actuellement un praticien à réaliser des actes contre sa volonté et sa déontologie. Concernant la seconde, cela n'est-il pas une constance de la pratique médicale ? Non pas par une volonté délibérée des promoteurs de ces outils de dissimuler sciemment d'éventuels dysfonctionnements connus mais par le temps et les moyens que nécessite la validation des hypothèses. De par notre vision expérimentale et positiviste de la pratique médicale, toute découverte doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse. Cette méthode entraîne une accumulation de données dans la littérature médicale qui permet de valider *a posteriori* des hypothèses ou techniques, à la condition que les publications soient de qualité et de haut niveau de preuve (études randomisées, études de cohorte).

En attendant la publication des travaux validant l'innovation, s'applique à la médecine plus encore qu'aux autres domaines le principe de précaution. Celui-ci fait partie des fondements de notre pratique, du « primum non nocere » d'Hippocrate et de la théorie du « principe responsabilité » développé par Hans Jonas qui veut que la société doit protéger ses membres des conséquences imprévues de l'utilisation des techniques. Ces éléments sont à la base de la réflexion sur la bio-éthique et la biodéontologie. Cependant, ce principe de précaution ne doit pas devenir un frein à l'innovation car beaucoup d'avancées médicales n'auraient pu voir le jour sans une prise de risque minimale.

Cette évaluation est effectuée de façon stricte pour les médicaments (avec les essais thérapeutiques qui nécessitent plusieurs années avant une AMM) mais de façon beaucoup moins rigoureuse pour les « machines – outils » que nous utilisons, par exemple en imagerie. De ce fait, un médecin peut se retrouver dans une situation de « contrainte extérieure » pour utiliser une technologie

soit sous pression de son environnement professionnel (choix « marketing »), soit sous la pression des patients ou de la société plus globalement. Le développement de la mammographie est une illustration caractéristique de cette marche en avant qu'on définit comme progrès. De la découverte du rayonnement X en 1897 par Roentgen jusqu'au premier mammographe digne de ce nom élaboré par C.M. Gros dans les années soixante, peu de progrès ont été réalisés. De petites « évolutions » nous ont amenés au début de ce siècle à un nouveau « progrès » technologique, la révolution numérique... Certains se souviennent des pressions exercées par différents lobbies (et par ricochet par les patientes) sur les autorités pour valider dès 2004 l'utilisation du numérique en dépistage sous les motifs d'une meilleure qualité d'image, d'une diminution de la dose délivrée et d'une plus grande fiabilité, sous-entendant une plus grande capacité à détecter des cancers ! En 2005, l'étude DEMIST avait mis en évidence l'équivalence globale de performance entre numérique et analogique, montrait aussi qu'en termes de détection le numérique trouvait plus de lésions *in situ* au détriment des lésions invasives de petites tailles [2]. En février 2008, la mammographie numérique était autorisée en dépistage organisé en France mais les résultats des contrôles qualité avaient déjà montré que la diminution de la dose délivrée n'était pas systématique et dépendait du type de système utilisé (communications JFR 2008, 2009 ; P. Heid). L'analyse précoce du taux de détection des cancers du sein effectuée par l'INCa en 2009 sur 4 millions de mammographies mettait en évidence une baisse de la détection globale des cancers avec la technologie « par plaque » comparativement à l'analogique et au capteur plein champ. On peut noter au passage que cette évaluation n'a été réalisable que grâce à l'existence d'un système de dépistage organisé efficace, c'est-à-dire permettant une évaluation, ce qui doit être considéré comme un progrès technique au moins en termes d'organisation. Cette analyse indépendante a entraîné la modification des contrôles qualité et l'adaptation des fabricants. La roue ne devant s'arrêter de tourner, la tendance actuelle est de promouvoir la tomosynthèse ou l'angio-mammographie numérisée, de nouveau sans aucune

Notes

évaluation préalable. Où sont les victimes dans cette séquence habituelle « innovations – évaluation – adaptation » ? Tout d’abord, les patientes qui pendant quelques années ont « bénéficié » de mammographie *a posteriori* de qualité insuffisante. Mais également, les radiologues qui se sont équipés pour « être dans le coup », et pouvoir répondre à la demande émanant des cliniciens et des femmes, eux-mêmes victimes d’une information diffusée sans un niveau de preuve suffisant. Tous peuvent se considérer comme victimes d’un discours « marketing » de la part de constructeurs, ces derniers n’ayant pas les moyens de faire des évaluations dans une pratique quotidienne, décentralisée, avec des systèmes technologiques différents... Le temps économique n’est pas du même ordre que le temps médical, mais accepterait-on un tel (dys)fonctionnement avec le circuit du médicament ?

Parfois, c’est le corps médical qui ne se donne pas les moyens de démontrer l’intérêt d’une nouvelle modalité d’imagerie : l’IRM mammaire en est un autre exemple. Dès 1994, Gilles *et al.* [3] publie un article montrant les possibilités de l’IRM mammaire dans le bilan préopératoire d’un cancer du sein, avec une bonne sensibilité mais une VPP faible de 57 %. Pendant près de 15 ans, des dizaines d’études rétrospectives ou prospectives vont apporter des résultats similaires faisant la promotion de cet examen [4]. Malheureusement en 2000, aucune étude randomisée multicentrique n’a été mise en place, ce qui aurait permis d’avoir 10 ans plus tard des éléments de réponse sur la pertinence de cet examen dans l’amélioration de la prise en charge mais surtout son éventuel impact sur la récurrence et la mortalité. Les cliniciens avaient eu le courage dans les années 1970 de remettre en cause le dogme de la mastectomie radicale comme traitement du cancer du sein en proposant le traitement conservateur, qui n’est devenu un standard qu’après évaluation. Dans notre cas, les femmes qui ont subi, suite aux résultats d’une l’IRM mammaire, une chirurgie totale ou plus large que nécessaire, inutile *a posteriori*, peuvent être considérées comme victime de nos progrès techniques. Il est donc primordial d’évaluer nos évolutions

Notes

technologiques à partir de données de la littérature répondant aux standards de qualité de haut niveau de preuve avant d'en faire une règle, dans le respect des règles d'éthique. En effet, on conçoit difficilement la mise en place d'une étude randomisée sur le dépistage par IRM des femmes présentant une mutation délétère BrCa1/2 comparant bilan conventionnel *versus* IRM, au vu des performances très supérieures de cette dernière dans un contexte de risque majeur (sensibilité de l'IRM de 80 *versus* 40 % pour le bilan conventionnel).

Par ailleurs, d'autres s'interrogent sur les bénéfices réels de ces actions de santé publique de dépistage. En effet, découvrir des cellules cancéreuses ne signifie pas guérir les patientes ni même améliorer leur qualité de vie. Dès 2001, Olsen et Gøtzsche, dans une méta-analyse désormais célèbre [5], ont remis en cause 15 ans d'études prônant le dépistage du cancer du sein en argumentant sur les effets négatifs de ce type d'action : faux positifs et leurs conséquences psychologiques, irradiation inutile et surdiagnostic conduisant au surtraitement. Dans ce domaine, les imageurs sont encore une fois incriminés en association avec les pathologistes. Tout d'abord en dépistant grâce à nos mammographes numériques de plus en plus de microcalcifications (expliquant l'amélioration du taux de détection dans la campagne de dépistage irlandaise) [6], donc de lésions *in situ* au potentiel évolutif plus qu'incertain. De plus, la facilité d'utilisation, le taux de complication quasi nul et le coût réduit des procédures percutanées incitent bon nombre de radiologues à proposer d'emblée des prélèvements dans des cas où une simple surveillance aurait été proposée à l'époque de la chirurgie (« surcotation » en ACR 4 d'images ACR3). Avec l'aide des anatomopathologistes et de leurs innovations technologiques, nous contribuons à l'augmentation importante du taux de lésions histologiques frontières (hyperplasie épithéliale atypique, Lin 1-2) certaines étant d'individualisation relativement récente et au potentiel évolutif inconnu (métaplasie cylindrique atypique, par exemple). En raison d'un risque théorique de sous-estimation vis-à-vis de lésions *in situ* ou parfois invasives, la reprise chirurgicale est systématique. Aucune étude n'a été publiée sur les

Notes

conséquences de ces interventions, notamment en termes de morbidité et de coût pour la société en comparaison des bénéfices espérés (diminution du taux de récurrence et de la mortalité). Rien ne permet donc d'affirmer que ces nouveaux référentiels sont un progrès pour les patientes [7]. Par ailleurs, la découverte de telles entités histologiques au vu de l'augmentation du risque relatif qu'elles induisent, entraîne *de facto* la proposition d'une surveillance mammographique annuelle. Quelles sont les conséquences à long terme de ces irradiations répétées notamment pour les patientes chez qui on débute la surveillance avant 40 ans suite à la prescription d'une mammographie « de dépistage » (hors de tout référentiel validé) et à la réalisation d'une macrobiopsie ? Cette problématique de détection de lésions histologiques frontalières ou de bas grade est identique chez les hommes pour le cancer de la prostate avec le dosage des PSA, dans le cancer thyroïdien avec l'amélioration des échographies et la multiplication des ponctions cytologiques [8]. L'utilisation de l'échographie en complément de la mammographie, notamment dans les seins denses, est du même ordre. Le taux de détection de cancers découverts par l'échographie est estimé de 15 à 30 % dans une revue récente [9]. Pour évaluer l'apport de cette technique, l'auteur prend en compte la VPP des lésions découvertes qui est en moyenne de 15 % et la VPP des anomalies biopsiées estimée entre 8 et 13 %. De nouveau, l'apport en termes de détection doit être relativisé par les inconvénients (nombre de biopsies inutiles ou de mise en surveillance). Ces actes contribuent au surdiagnostic et ont une morbidité propre qu'il faut intégrer dans notre réflexion. Les récentes innovations (élastographie) pourront peut-être améliorer la VPP de cette technique ?

Nous n'avons ici abordé que les éléments liés au dépistage par mammographie et aux gestes induits, mais peut-être ce débat est-il déjà obsolète ? En effet, les progrès engendrés par les développements de la génomique et des manipulations génétiques (sur cellules embryonnaires ou sur cellules « totipotentes ») doivent nous interpeller. Il n'est plus du domaine de la science fiction et « du meilleur des mondes » d'Aldous Huxley de concevoir que dans quelques années cette

Notes

problématique de dépistage avec ses avantages et ses inconvénients puisse être résolue par des tests sanguins ou par une analyse du génome des patientes (à la naissance, voire *in utero* !). Quoi qu'il arrive, nos spécialités ne resteront pas à l'écart de ces évolutions avec toutes les questions éthiques et morales que cela induira inévitablement.

En conclusion, la médecine a depuis un siècle fait des progrès immenses : le dépistage et la prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein y contribue. Cependant, il convient de garder à l'esprit que toute nouveauté ne constitue pas en elle-même un progrès. Elle le devient si elle permet une amélioration des pratiques ou des résultats. Il convient donc de définir clairement les objectifs en intégrant toutes les valeurs du bien-être qui définit l'état de santé selon l'OMS. Notre but n'est pas de trouver et de traiter des cellules cancéreuses mais de dépister la maladie potentiellement létale pour une patiente, afin de la « guérir » avec le minimum de désagréments et de complications immédiates ou à plus ou moins long terme. L'imagerie, dans l'état actuel de son développement, est incapable de répondre seule à cet objectif. De ce fait, les radiologues comme tous les autres intervenants doivent naviguer entre l'obligation d'améliorer nos outils et nos pratiques en les évaluant de façon sincère et rigoureuse en respectant le principe de précaution afin de n'être victime ni par excès, ni par défaut, des progrès technologiques que nous induisons et utilisons.

Références

1. Kalager M, Zelen M, Langmark F *et al.* (2010) Effect of screening mammography on Breast cancer mortality in Norway. *NEJM* 363: 1203-10
2. Pisano E, Gatsonis C, Hendricks E *et al.* (2005) Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *NEJM* 353: 1773-83
3. Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O *et al.* (1994) Non palpable breast tumors: diagnosis with contrast enhanced subtraction dynamic MR Imaging. *Radiology* 191: 625-31
4. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B *et al.* (2010) Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 46: 1296-1313

Notes



5. Olsen O, Gøtzsche PC (2001) Screening for breast cancer with mammography Cochrane Database Syst Rev 4: CD001877
6. Hambly N, McNicholas M, Phelan N *et al.* (2009) Comparison of digital mammography and screen film mammography in Breast cancer screening: A review in the Irish breast screening program. *AJR* 193: 1010-8
7. Hall FM (2010) Identification, biopsy and treatment of poorly understood premalignant In situ and indolent low grade cancer: Are we becoming victims of our own success? *Radiology* 254: 655-9
8. Welch G, Black W (2010) Overdiagnosis in cancer. *JNCI* 102: 605-13
9. Nothaker M, Duda V, Hahn M *et al.* (2009) Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 9: 335-7

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes

