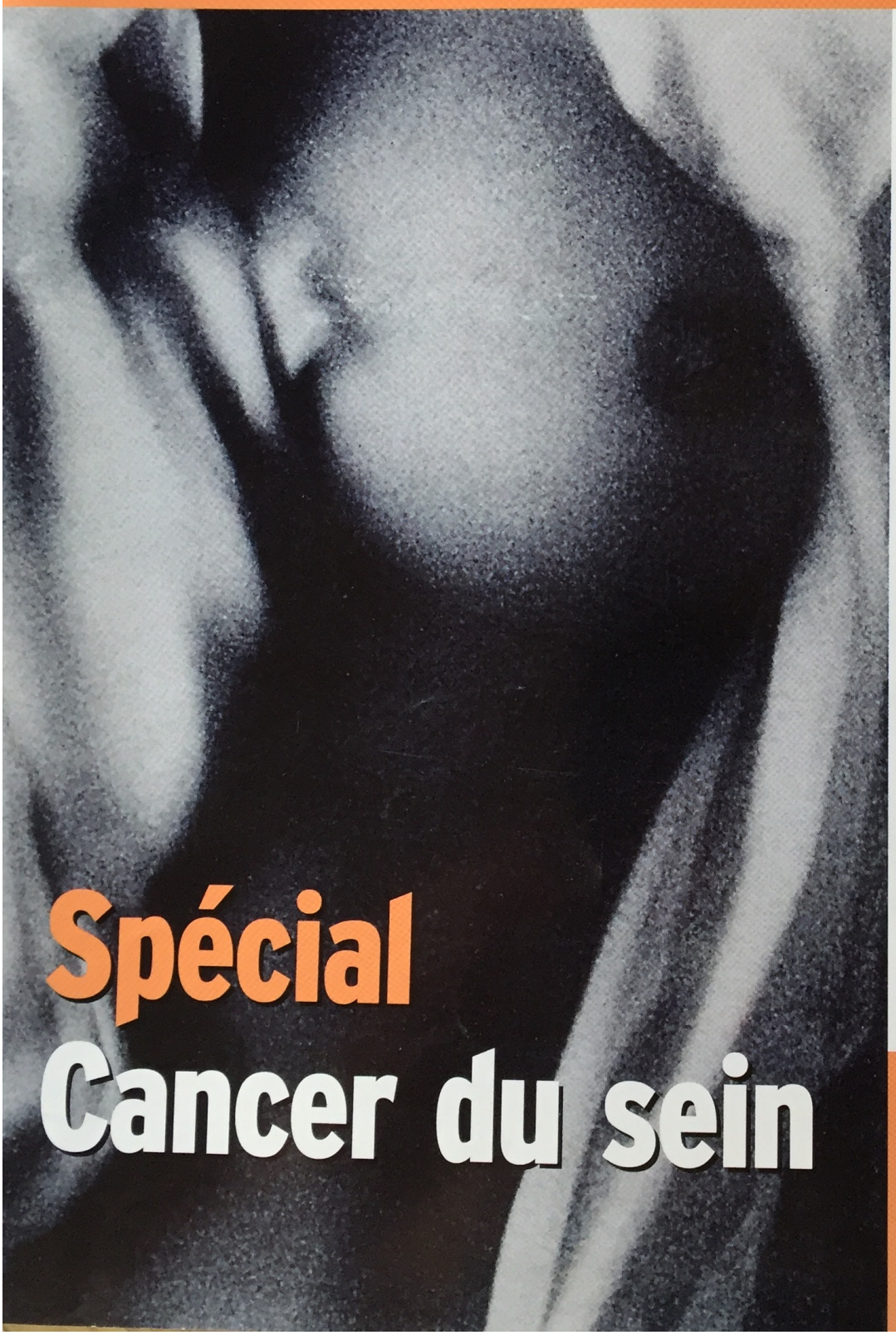
N° 265
22 MAI
2002

ABSTRACT GYNÉCOLOGIE



Spécial Cancer du sein

ÉPIDÉMIOLOGIE
Le dilemme du dépistage mammographique de masse
par le Pr Léon Boubli et le Dr Philippe Vignal p. 12

DIAGNOSTIC
Les lésions infracliniques
par le Dr Martine Meunier p. 14

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE
Ganglion sentinelle : vers un consensus
par le Dr Claude Nos p. 16

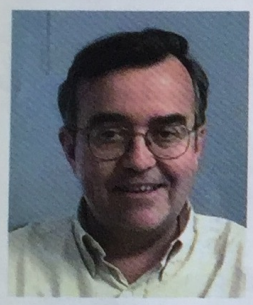
THÉRAPEUTIQUE
Hormonothérapie : des changements en perspective
par les Drs Florence Dalenc, Henri Roché et Gwenaël Ferron p. 18

La chirurgie oncoplastique
par le Dr Krishna B. Clough p. 20

FAMA-DPI
3e Journée "Génétique et reproduction" p. 10

Le dilemme du dépistage mammographique de masse

Dossier réalisé par le Pr Léon Boubli, chef de service CHU-Hôpital Nord, Marseille



et le Dr Philippe Vignal, Gynécologue-obstétricien, Paris

Au début des années 80, une étude expérimentale a montré que le dépistage mammographique laissait espérer une réduction de 30 % de la mortalité par cancer du sein (1). Ce chiffre très encourageant, promettait bien des espoirs vis-à-vis de la lutte contre le cancer du sein. Deux décennies plus tard, on aurait dû s'attendre à une nette confirmation de ces résultats, du fait des progrès techniques. Or il n'en fut rien, bien au contraire, d'après Olsen et Gotzsche (2), le dépistage mammographique de masse serait inutile.

La méta-analyse de Olsen et Gotzsche ébranle nos certitudes

Cette affirmation faisait suite aux résultats d'une méta-analyse de huit études prospectives randomisées. Ce travail, réalisé sous l'égide de la *Cochrane Collaboration*, publié dans le *Lancet* faisait suite à un article similaire parue dans ce même journal en janvier 2000, mais en leurs noms. Rappelons que la *Cochrane* est une organisation indépendante qui a pour but de promouvoir la médecine basée sur des preuves. De tels résultats soulevèrent une énorme polémique, d'emblée illustrée par celle qui opposa le rédacteur en chef du *Lancet* aux directeurs de la *Cochrane*. Car, malgré l'évidence scientifique, la *Cochrane* ne soutint pas les auteurs dans leur conclusion sur l'inutilité du dépistage, à l'inverse du rédacteur en chef du *Lancet* qui prit fait et cause pour ces derniers. Pour mémoire, parmi les huit études analysées, six avaient conclu à un effet bénéfique avec une réduction de 25 % de la mortalité, mais elles comportaient toutes des biais majeurs, décrédibilisant leurs résultats. En revanche, deux études, une canadienne et une suédoise, correctement faites et non biaisées avaient conclu à une absence de réduction de la mortalité par cancer du sein dans le groupe soumis au dépistage.

Les résultats du dépistage dépendent de la densité mammaire et de la proportion de cancers *in situ* détectés

Comment comprendre cette faillite apparente du dépistage mammographique qui paraît être en contradiction avec le bon sens, à savoir le bénéfice évident qu'il y a à dépister une tumeur de faible volume ?

Il faut rappeler deux faits

1) Le dépistage d'une maladie, et singulièrement des tumeurs à un stade précoce (cancer *in situ*) n'entraîne pas toujours un gain de survie du fait de recrutement de formes plus bénignes (3).
2) La sensibilité de la mammographie, très bonne en cas de seins lipomateux, est beaucoup moins bonne si les seins sont denses.

La mammographie, du fait de sa sensibilité dans le dépistage des microcalcifications, détecte un grand nombre de cancers *in situ* (jusqu'à 40 % des cancers détectés dans certaines séries). Ces proliférations endocanalaires représentent un stade très précoce du cancer du sein dont l'intérêt du dépistage est discutable pour certains.

Tous les cancers *in situ* n'évolueront pas forcément vers un cancer invasif

En effet, leur histoire naturelle n'est pas clairement établie, en particulier toutes n'évolueront pas vers des cancers invasifs, loin de là. Une étude dite d'autopsie (4) a mis en évidence la très grande fréquence de ces proliférations endocanalaires dans la population générale : environ 40 % des femmes entre 40 et 50 ans, décédées d'une cause autre que le cancer, étaient porteuses d'un cancer *in situ*. Il en ressort que plus des deux tiers des ces cancers ne passeront jamais au stade infiltrant. Le terme de cancer est d'ailleurs inapproprié, s'agissant d'une prolifération cellulaire respectant la membrane basale. Il devrait être remplacé par celui de néoplasie intragalactophorique (5) à l'instar des néoplasies intracervicales du col utérin.

Le diagnostic mammographique est source de diagnostic et de traitement par excès

Le problème est que ne sachant pas distinguer parmi eux ceux qui passeront au stade invasif, tous devront être traités radiochirurgicalement. Le dépistage mammographique est donc source de diagnostic et de traitement par excès. Ce « surdiagnostic » et ce « surtraitement » ont des conséquences telles sur la santé des patientes qu'ils pourraient annuler le bénéfice du dépistage précoce. Il a été montré (6) qu'il existe une surmortalité en particulier cardiovasculaire chez les patientes, porteuses d'un cancer *in situ*, traitées par radiothérapie. Par ailleurs, ils ne sont pas sans conséquence psychologique sur les femmes qui auront à vivre le restant de leur vie avec une maladie au pronostic redoutable qui n'aurait peut-être jamais vu le jour. Enfin, le traitement de ces cancers *in situ* pourra donner l'illusion de leur efficacité dans la mesure où il ne s'applique pas à la même maladie, ces lésions *in situ* étant bien plus bénignes que des cancers invasifs.

La sensibilité de la mammographie est moins bonne en cas de seins denses

La sensibilité de la mammographie est excellente pour des seins lipomateux où elle peut théoriquement atteindre 100 %. En revanche, des études récentes ont montré que cette sensibilité était fortement réduite sur des seins denses. Ces dernières ont comparé les performances de la mammographie et de l'échographie de dépistage dans une population à seins denses. Dans ce type de population, environ 30 % des cancers détectés par l'échographie ne sont pas dépistés par la mammographie. L'étude de Buchberger (7), publiée dans l'AJR en 1999, 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 infiltrantes non palpables cliniquement, alors que l'échographie n'en avait « manqué » qu'une seule.

L'échographie serait un complément utile pouvant améliorer à la fois la sensibilité et la spécificité du dépistage

Dans le travail de Kolb (8), l'échographie a détecté, seule, 11 cancers invasifs infracliniques sur les 41 de la série (37 %). Ces résultats ne sont pas étonnants si on se rappelle que les rayons X ne renseignent pas sur la nature des densités, elle-même liée à l'hydratation des tissus. Nous avons montré que la présence d'acide hyaluronique dans la matrice extracellulaire du cancer du sein fait que la tumeur est très hydratée. Dans les seins denses, eux-mêmes très hydratés, le contraste est alors insuffisant entre la tumeur et son environnement pour être visible en mammogaphie (9). On devine les conséquences néfastes d'une mammographie faussement négative dans le cas d'une lésion invasive qui rassure à tort la patiente et son médecin. Un temps précieux est alors perdu dans cette course contre la montre qu'est le dépistage du cancer. Sachant que la proportion de seins denses dans l'étude de Kolb (8) était de 40 %, l'incidence de ces faux négatifs sur le résultat du dépistage ne doit pas être négligeable.

La décroissance de la mortalité due au cancer du sein, dans les années 90, avait débuté avant l'introduction du dépistage de masse et après celle du tamoxifène

Il reste que le résultat de la méta-analyse de Olsen et Gotzsche est en contradiction avec les études historiques. Une récente étude suédoise (10) a avancé le chiffre fantastique de 60 % de réduction de mortalité du fait du dépistage. Comme le rappelle Gotzsche dans une lettre à l'éditeur (11), ce chiffre est peu plausible sachant que la mortalité globale en Suède n'a pas diminué en 30 ans. Rappelons que ce type d'étude comporte de nombreux biais que n'ont pas les études prospectives randomisées qui ont été revues par la méta-analyse de Olsen et Gotzsche. En particulier, les biais d'avance au diagnostic et d'évolutivité s'ajoutent à l'influence des progrès thérapeutiques (introduction du tamoxifène, des antiaromatases...) pour donner l'illusion de l'efficacité du dépistage. Un travail de Quinn et al. (12) a montré que la décroissance de la mortalité par au cancer du sein dans les années 90 a débuté avant l'introduction du dépistage de masse et après celle du tamoxifène. RG Blanks et al. ont calculé (13) que 6 % seulement du déclin de mortalité pouvaient être attribués au dépistage. Nous sommes bien loin des 25 %.

Faut-il pour autant revenir sur le dépistage de masse en France tel qu'il a été défini par les pouvoirs publics l'an dernier ?

Sans nier les résultats de Olsen et Gotzche, l'ANAES (14) a décidé de la poursuite de sa campagne de dépistage de masse. S'agissant d'un dépistage à la française, c'est-à-dire de proximité, avec un contrôle de qualité très précis, les résultats pourraient être différents. Le recours à des examens complémentaires, telle l'échographie, permettrait en particulier de diminuer le nombre de faux négatifs dans les seins denses. Par ailleurs, en cas de microcalcifications, pour limiter le dépistage de cancers *in situ* de bas grade, il pourrait être souhaitable de recourir plus fréquemment à l'échographie. Dans son étude, Moon (15) a en effet montré que dans une série de 100 foyers de microcalcifications, l'échographie a dépisté non seulement tous les invasifs (n = 8) mais aussi tous les cancers intra canalaires quand le foyer de microcalcification dépassait 10 mm. Dans ce cas et en absence de masse échographique, un simple suivi pourrait être proposé à la patiente.

BIBLIOGRAPHIE

1) Shapiro S, et al. JAMA 1971;215:1777-85.

2) Gotzsche PC, et al. Lancet 2001;358:1340-2.

3) Black WC, et al. NEJM 1993;328:1237-42.

4) Nielsen M, et al. Cancer 1987;56:814-9.

5) Tavassoli FA. Mod Pathol 1998;11:140-54.

6) EBCTCG Lancet 2000;355:1757-70.

7) Buchberger W, et al. AJR 1999;173:921-7.

8) Kolb TH, et al. Radiology 1998;207:191-9.

9) Vignal P, et al. J Ultrasound Med 2002;21:489-492.

10)Mayor S, et al. BMJ 2001;322:1140-5.

11) Goetzsche PC, et al. BMJ 2001;323:693.

12) Quinn M et al. BMJ 1995;311:1391-5.

13) Blanks RG, et al. BMJ 2000;321:665-9.

14) ANAES. http://www.anaes.fr.

15) Moon WK, et al. Radiology 2000;217-849-54.

16) Miettinen OS, et al. Lancet 2002;359:404-6.

Enfin, en faveur de la poursuite du dépistage, vient de paraître très récemment un article de OS. Miettinen, et al. (16) critiquant l'article danois.
Ces auteurs ont montré qu 'en choisissant un critère autre que la « mortalité toute cause », à savoir le taux de létalité des cas, un effet favorable du dépistage aurait pu être mis en évidence dans une des études suédoise de bonne qualité méthodologique. La polémique n'est pas close.