

Mammographie bisannuelle : mortalité par cancer du sein réduite ?

Analyse : B. Garmyn, Domus Medica Themaverantwoordelijke borstkankerscreening

Référence : Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010;363:1203-10.

Question clinique

Une mammographie bisannuelle modifie-t-elle la mortalité par cancer du sein chez des femmes âgées de 50 à 69 ans ?

Contexte

Traduire en chiffres l'intérêt d'un dépistage du cancer du sein grâce à la mammographie n'est pas une tâche aisée. Le tenter sur base d'études d'observation relève d'un important défi quand il faut trouver des groupes comparables. En outre, les facteurs contextuels se modifient au fil du temps de suivi d'une cohorte. Les femmes sont davantage sensibilisées au problème et les techniques de diagnostic et de traitement s'améliorent dans les groupes dépistés comme de contrôle¹. Ces éléments représentent des risques de **biais** importants lors de la quantification de l'effet de l'intervention.

Résumé de l'étude

Population étudiée

- 40 075 femmes âgées de 50 à 69 ans recrutées dans 19 provinces norvégiennes, présentant un diagnostic de cancer du sein dans les années 1986 à 2005.

Protocole d'étude

- étude de cohorte prospective
- de 1996 à 2005, programme de dépistage du cancer du sein réalisé environ dans le même laps de temps chez toutes les femmes âgées de 50 à 69 ans dans 6 régions
- dans chaque région, comparaison du programme de dépistage avec une cohorte historique (1986 à 1996)
- 4 groupes déterminés :
 - ~ femmes dans une région avec programme de dépistage durant la période 1996-2005 (= groupe dépistage)
 - ~ femmes dans une région sans programme de dépistage durant la période 1996-2005 (= groupe contrôle)
 - ~ femmes du groupe dépistage durant la période 1986-1995
 - ~ femmes du groupe contrôle durant la période 1986-1995.

Mesure des résultats

- diminution de la mortalité par cancer du sein grâce à la réalisation d'un programme de dépistage
- différence de mortalité dans les deux groupes pour les périodes 1986-1995 versus période 1996-2005 et comparaison des différences pour les deux groupes.

Résultats

- réduction de la mortalité dans le groupe dépistage : de 25,3 par 100 000 années-patients dans la période 1986-1995 à 18,1 par 100 000 années-patients dans la période 1996-2005, soit une réduction de 7,2 décès par 100 000 années-patients, soit une réduction de la mortalité de 28%
- réduction de la mortalité dans le groupe contrôle : de 26 par 100 000 années-patients dans la période 1986-1995 à 21,2 par 100 000 années-patients dans la période 1996-2005, soit une réduction de 4,8 décès par 100 000 années-patients, soit une réduction de la mortalité de 18%
- grâce au dépistage, réduction des décès de 2,4 par 100 000 années-patients, soit une réduction de mortalité de 10%.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la réalisation d'un programme de dépistage réduit la mortalité liée au cancer du sein ; seul 1/3 de la diminution de la mortalité peut être lié à ce dépistage.

Financement de l'étude : registre norvégien du cancer et Conseil de la Recherche norvégien.

Conflits d'intérêt des auteurs : aucun pour les centres qui effectuent eux-mêmes le dépistage.

Considérations sur la méthodologie

En Norvège, le programme de dépistage du cancer du sein n'a pas été introduit en même temps dans les différentes provinces, ce qui a permis la présente comparaison groupe dépisté/groupe contrôle avec correction possible pour des biais tels qu'une amélioration des traitements et une plus grande attention réservée au fil du temps pour le cancer du sein durant la période d'observation. D'autre part, une comparaison directe entre les groupes n'était pas possible étant donné les différences entre provinces avant l'instauration du programme, en termes de délai entre diagnostic et décès par cancer du sein et en termes de mortalité par cancer du sein. Grâce à une référence à une cohorte historique dans chaque province, une comparaison devenait possible.

Soulignons dans cette étude, comme dans les précédentes RCTs, l'absence d'interprétation des chiffres en fonction d'un contrôle d'un dépistage effectif pour les femmes qui y étaient convoquées. La comparaison est faite entre femmes convoquées pour un dépistage et femmes non convoquées, base de la randomisation. Nous savons par ailleurs que le taux de participation pour les femmes convoquées est de 77% ce qui est élevé pour un tel programme. Nous ne savons pas combien de femmes ont effectué un dépistage opportuniste dans la région sans programme de dépistage, élément pouvant réduire l'ampleur de l'efficacité mais jugé négligeable par les auteurs.

Mise en perspective des résultats

Cette étude montre une réduction des décès de 28% dans le groupe dépisté. Cette ampleur d'effet se situe dans les écarts de 16 à 36% enregistrés dans une synthèse méthodique de programme de dépistage au long cours de cancer du sein en Australie, au Canada, au Danemark, en Finlande, en Islande, en Italie, en Hollande, en Espagne, en Suède et au Royaume-Uni¹. Les mêmes chercheurs ont également montré une réduction de la mortalité chez les femmes ayant effectué au moins un dépistage, de 24 à 48% après contrôle d'un biais de sélection. La réduction de la mortalité serait liée, selon ces auteurs, à l'amélioration des traitements adjuvants. Dans l'étude de Kalager ici analysée, deux tiers de cette réduction de mortalité seraient liés à d'autres facteurs que le dépistage systématique : une plus grande conscience d'un risque de cancer du sein, des techniques diagnostiques améliorées, une meilleure stadification, un meilleur traitement en équipes multidisciplinaires, de meilleures chimiothérapies. Le programme de dépistage du cancer du sein en Norvège est allé de pair avec une amélioration des soins pour ce cancer. Des cliniques du sein se sont construites avec des équipes multidisciplinaires. Le programme de dépistage instauré en Belgique n'a pas comporté les mêmes aménagements connexes. Les résultats de cette observation norvégienne ne sont donc pas extrapolables sans réserve à la situation belge.

Outre les études d'observation, plusieurs RCTs ont été réalisées, la randomisation portant, comme énoncé plus haut, sur la (non) invitation au dépistage. Une synthèse méthodique de 7 RCTs de ce type² montre une diminution de la mortalité par cancer du sein de 15 à 20% grâce à une mammographie de dépistage dans un groupe de femmes âgées de 50 à 70 ans.

Cette réduction relative des décès ne représente cependant qu'une réduction absolue des décès de 0,05% à titre individuel pour une femme. Les auteurs de cette synthèse ne font pas de

distinction entre études incluant des femmes âgées de 40 à 50 ans avec des études incluant des femmes plus âgées, de 50 à 70 ans. Une autre synthèse méthodique effectuée par Nelson et coll.³ montre un bénéfice moindre en termes de réduction absolue de mortalité chez des femmes âgées de 50 à 59 ans, de 0,075%, versus femmes âgées de 60 à 69 ans, de 0,2%.

Conclusion de Minerva

Cette étude de cohorte de bonne qualité méthodologique, avec corrections de biais importants, montre que la mise en route d'un programme de dépistage du cancer du sein avec mammographie tous les deux ans diminue la mortalité par cancer du sein chez des femmes âgées de 50 à 69 ans. Un tiers seulement du bénéfice observé est à attribuer au seul dépistage.

Pour la pratique

La plupart des guides de pratique recommandent un dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans^{4,5}. Le nombre de femmes à dépister pour éviter un décès supplémentaire chez l'une d'entre elles est cependant élevé : Nombre Nécessaire à Dépister de 1 008 (Intervalle de crédibilité à 95% de 531 à 2 128) pour les femmes de 39 à 74 ans (pas de chiffre pour les 50-69 ans)⁵. Le bénéfice d'un dépistage doit être mis en balance avec le risque de résultats faussement positifs avec examens complémentaires inutiles et coûteux, avec insécurité importante pour la patiente, mais aussi avec le risque de résultats faussement négatifs (et cancers survenant dans l'intervalle entre examens) et le risque lié à l'irradiation lors de l'examen de dépistage^{4,5}. L'étude de Kalager confirme l'intérêt d'une mammographie de dépistage chez des femmes âgées de 50 à 69 ans mais suggère aussi qu'il est important d'ensuite diriger les femmes vers des équipes expérimentées, en clinique du sein reconnue, pour le diagnostic et le traitement.

Références

- Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009;45:1916-23.
- Cøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4.
- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:727-37.
- Garmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.
- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE); 2005 avril. KCE Reports vol. 11B.