



International  
Prevention  
Research  
Institute

# Dépistage mammographique: un problème sérieux pour la médecine, pour les femmes, et pour la société

Prof. Philippe Autier, MD, PhD.

Strathclyde Institute for Global Public Health at iPRI  
International Prevention Research Institute (iPRI), Lyon (France)

# Quelques indications sur Ph Autier...

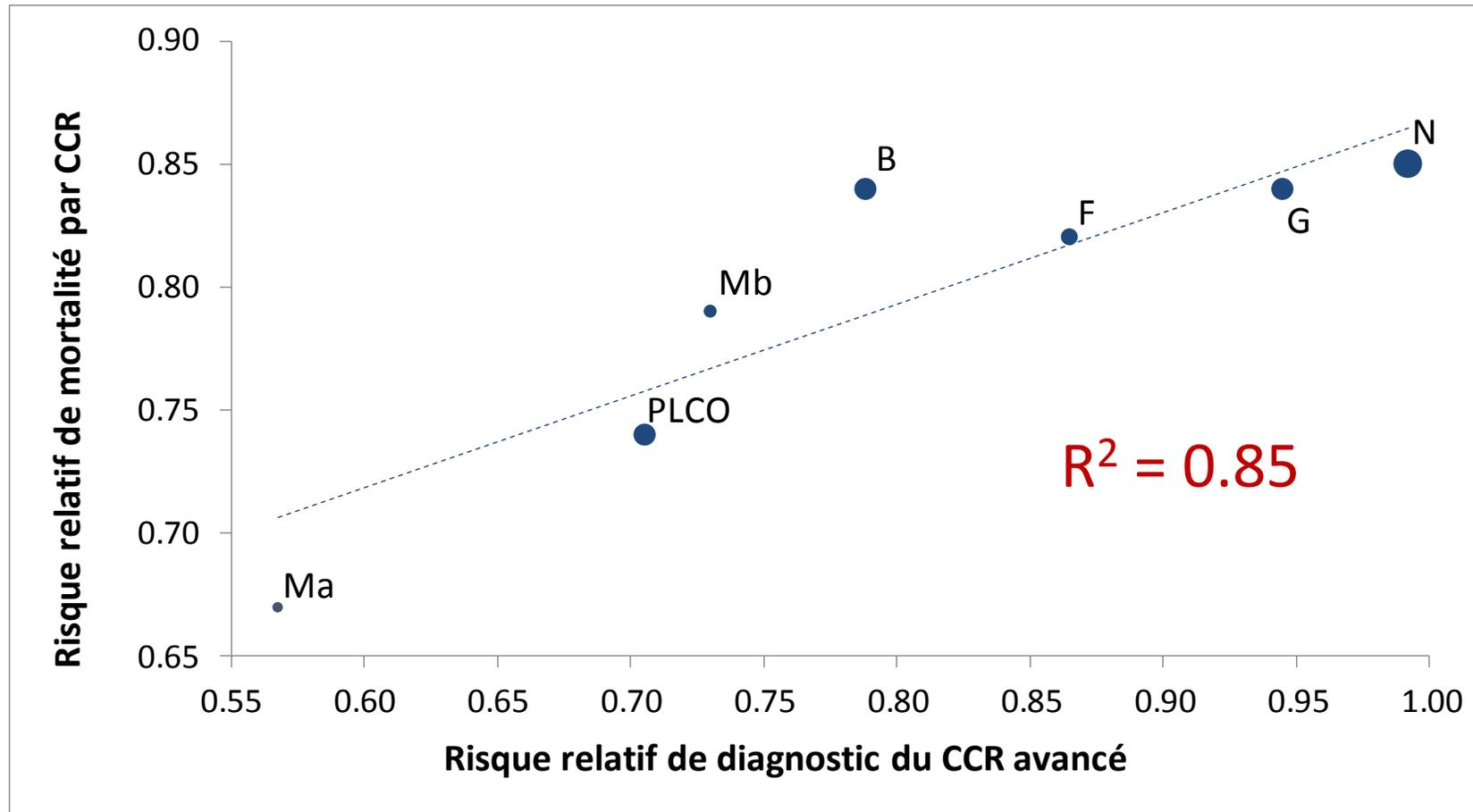
- 1992-96: Responsable du Projet Bruxellois de Dépistage du cancer du sein;
- 2002: Publication de l'évaluation du programme de dépistage mammographique du Luxembourg ans l'IJC, montrant ses bonnes performances;
- 2005-10: Chef du département d'épidémiologie des populations au CIRC (Lyon);
- 2005: Début des travaux sur le dépistage des cancers en 2005 avec la conviction que le dépistage mammographique est efficient selon les critères édictés par le "Handbook on breast cancer screening" du CIRC publié en 2002;
- 2010: Ph Autier quitte le CIRC pour rejoindre l'iPRI.

# Objectifs du dépistage des cancers

1. Empêcher le décès par cancer grâce à sa détection à un stade précoce quand il est encore curable  
→ Prévention des cancers avancés,  
c'est-à-dire avec métastases disséminées dans les ganglions lymphatiques ou dans les organes distants.  
→ Un dépistage efficace implique la réduction de l'incidence des cancers avancés.
2. Permettre des traitements moins invasifs et avec moins d'effets secondaires.

# Dépistage du cancer colo-rectal:

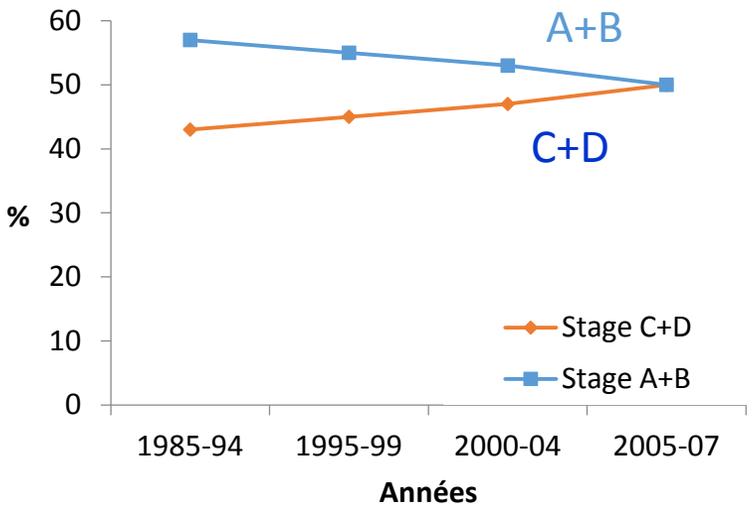
## Essais randomisés du dépistage par RSOS ou par sigmoïdoscopie (Cancer avancé sont Dukes'D + Inconnu our stade IV + Inconnu)



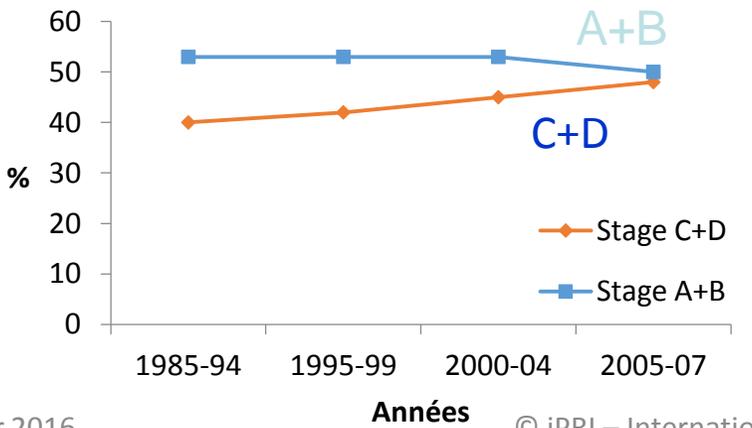
# Tendance dans la distribution du cancer colorectal par stade

Sud des Pays-Bas  
(Lemmens et al, 2010)

Colon

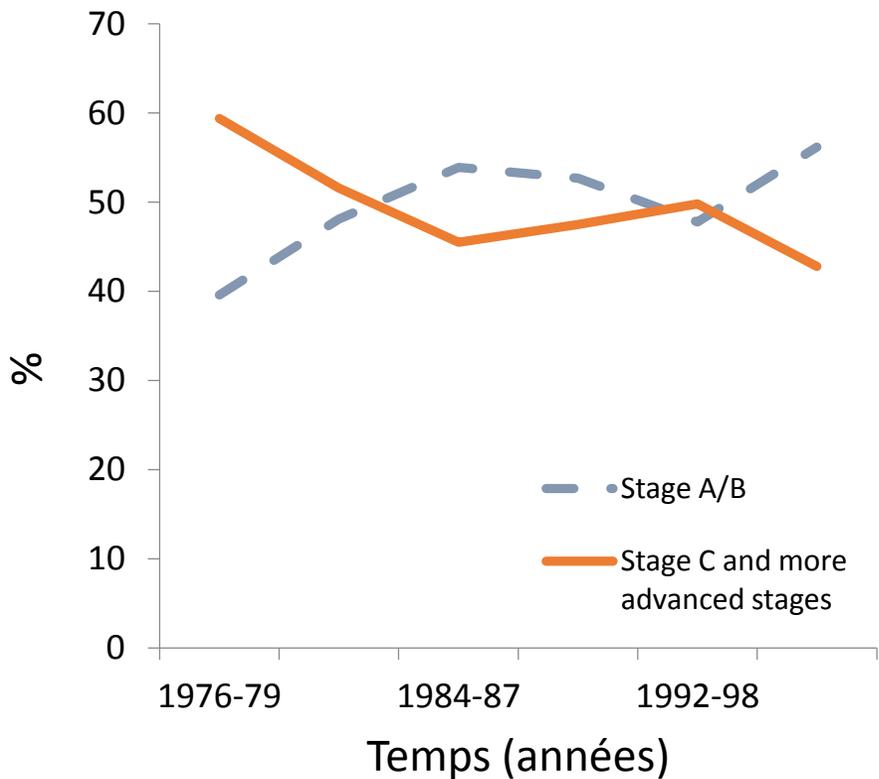


Rectum

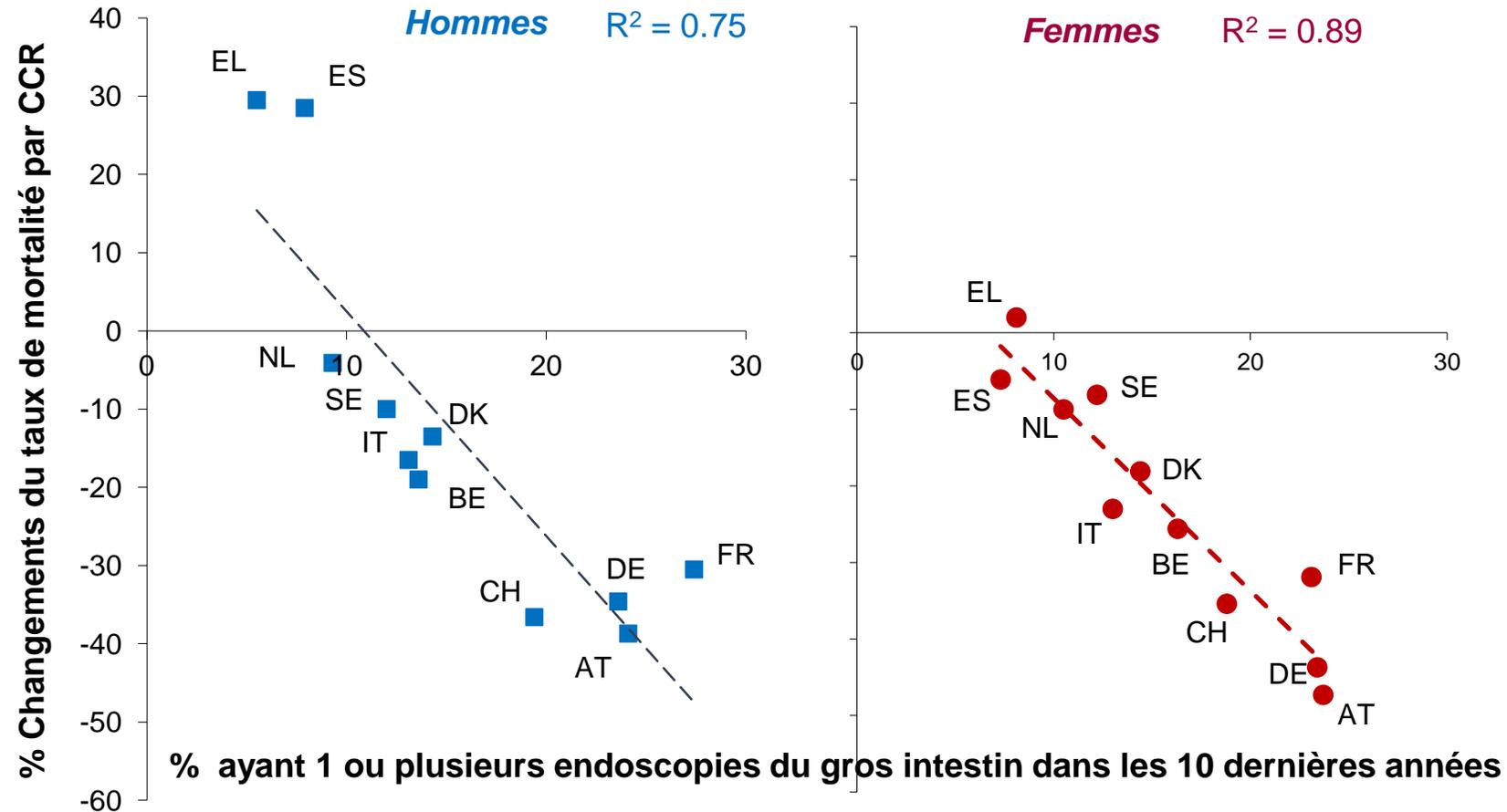


Bourgogne, France  
(Faivre-Finn et al, 2002)

Colon et rectum



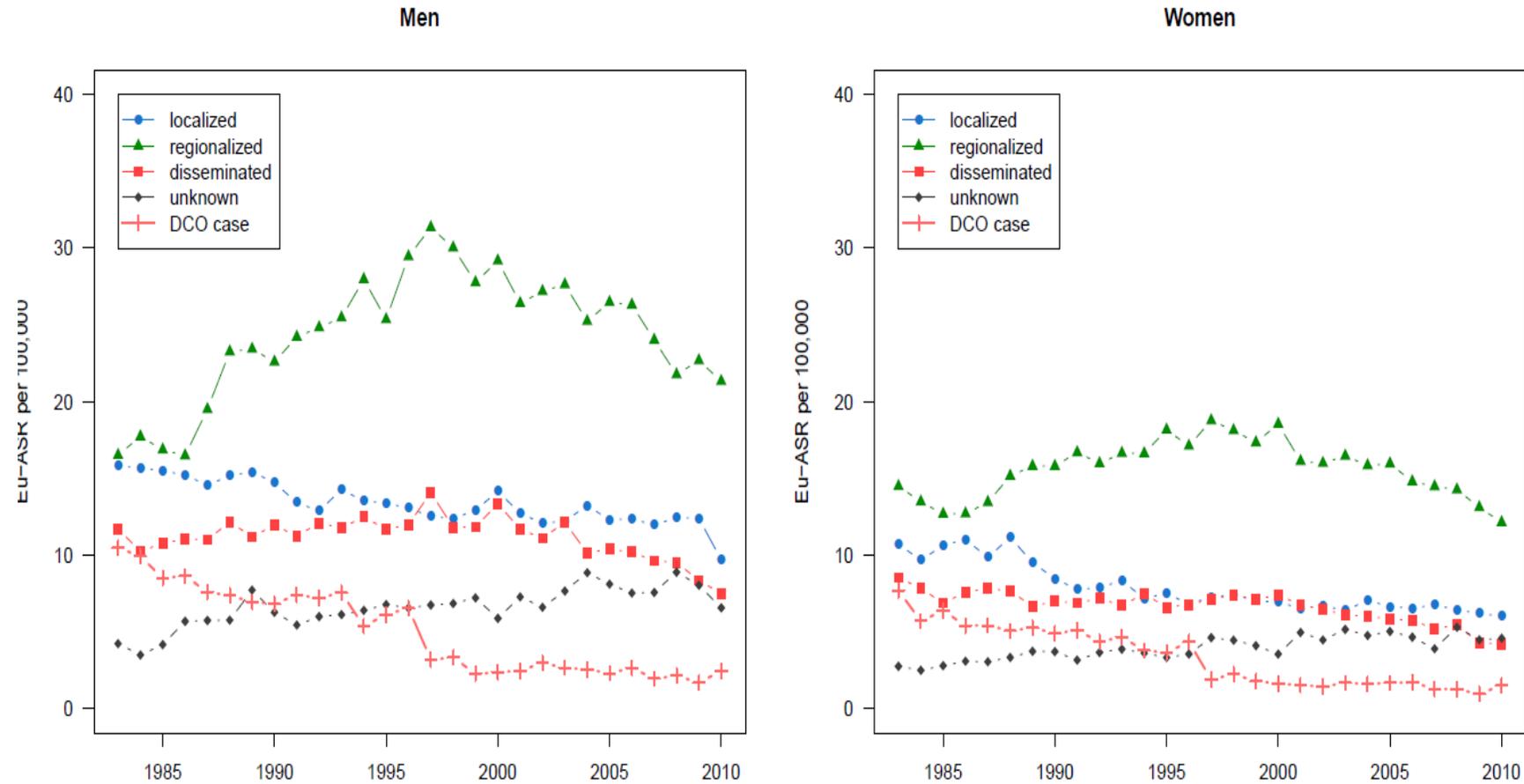
Proportions d'hommes et de femmes de 50 ans et plus qui, en 2004 et 2005, ont déclaré avoir passé un ou plusieurs examens endoscopiques du gros intestin (sigmoïdoscopie ou coloscopie) dans les 10 dernières années\*, et changements (en %) de la mortalité par cancer colorectal de 1989 à 2010



\*SHARE – [www.share-project.org](http://www.share-project.org), summarised in Stock & Brenner, Endoscopy 2010

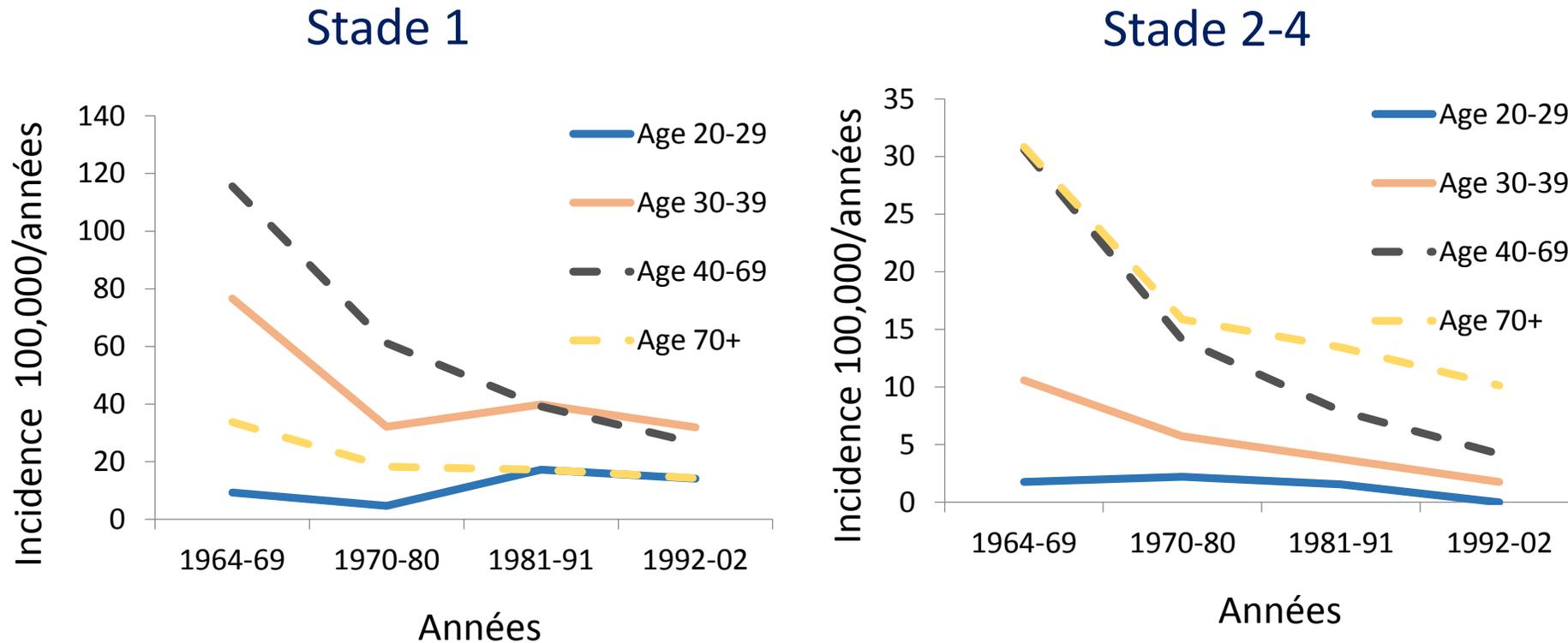
# Autriche: incidence du cancer colorectal par stade

(Statistiques Autriche)



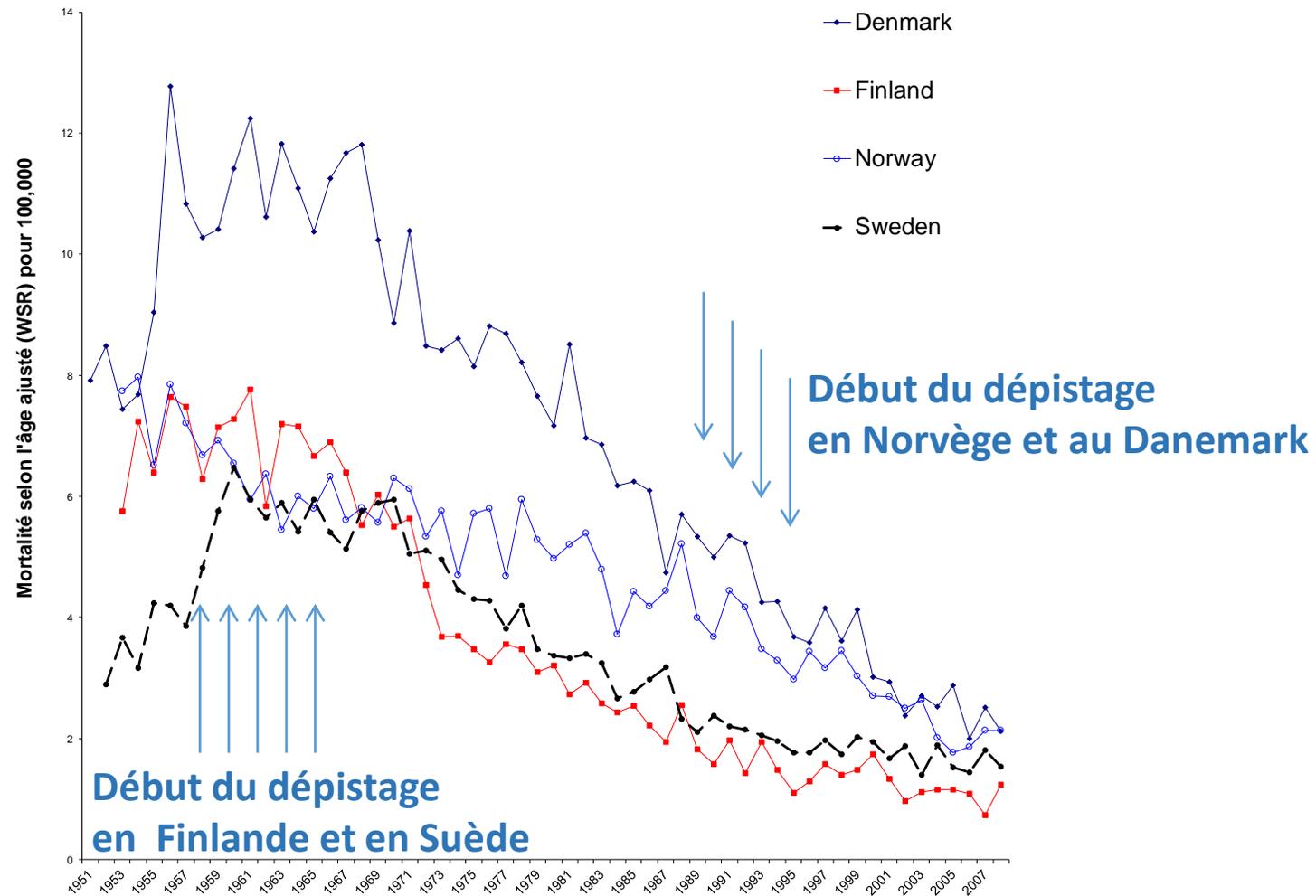
# Incidence du cancer du col utérin en Islande, où le dépistage cytologique a débuté en 1960

(Sigurdsson et al, 1995)

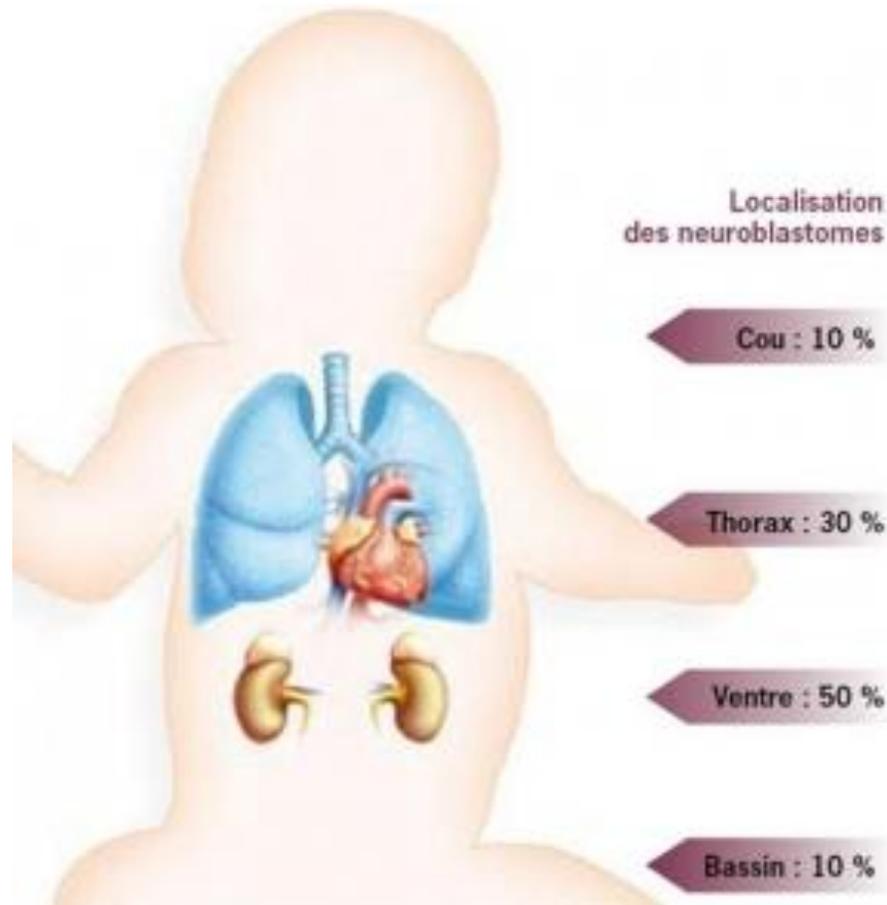


# Mortalité par cancer du col utérin dans les pays nordiques

(Läärä et al, Lancet, 1996)



# Le **neuroblastome**: cancer extra-cranien le plus fréquent avant l'âge de 5 ans (130 à 150 cas par an en France, dont la moitié avant 2 ans)

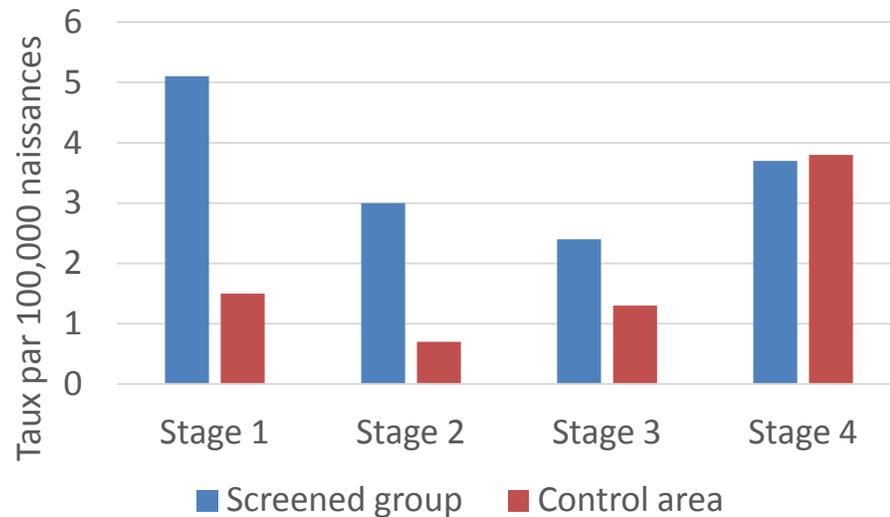


# Dépistage du neuroblastome

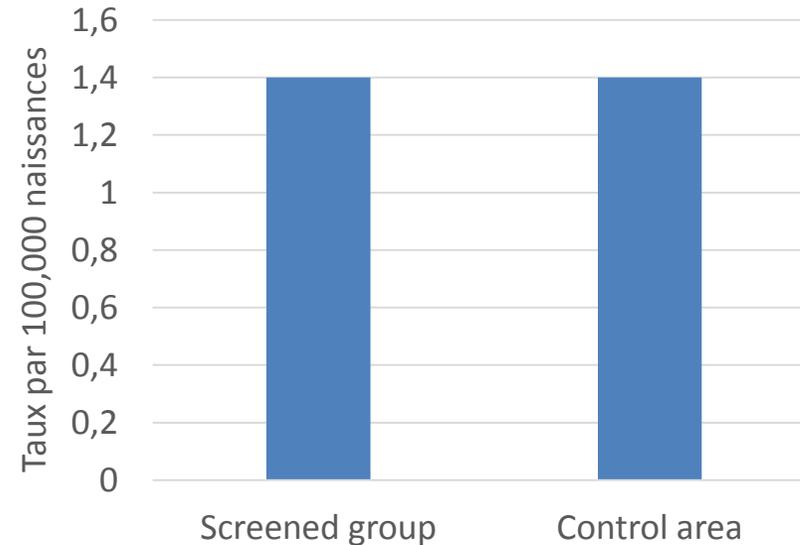
- Les enfants avec neuroblastome ont une concentration élevée de métabolites des catécholamines dans les urines (acide vanylmandélique et homovanilique)
- Dans les années 1980, promotion du dépistage de tous les enfants âgés de 1 an pour détecter une concentration élevée de catécholamines dans les urines.
- Programmes organisés mis en place au Japon (1970), au Canada (surtout au Québec de 1989 à 1994), et en Allemagne (1995).

# Dépistage du neuroblastome chez les enfants âgés de 1 an (German Neuroblastoma Screening Project, Schilling, NEJM, 2002)

- Incidence  
1995-2000  
Enfants 12-60 mois



- Mortalité  
1995-2000  
Enfants 12-60 mois



# Tous les programmes de dépistage du neuroblastome ont été interrompus début des années 1990 pour trois raisons:

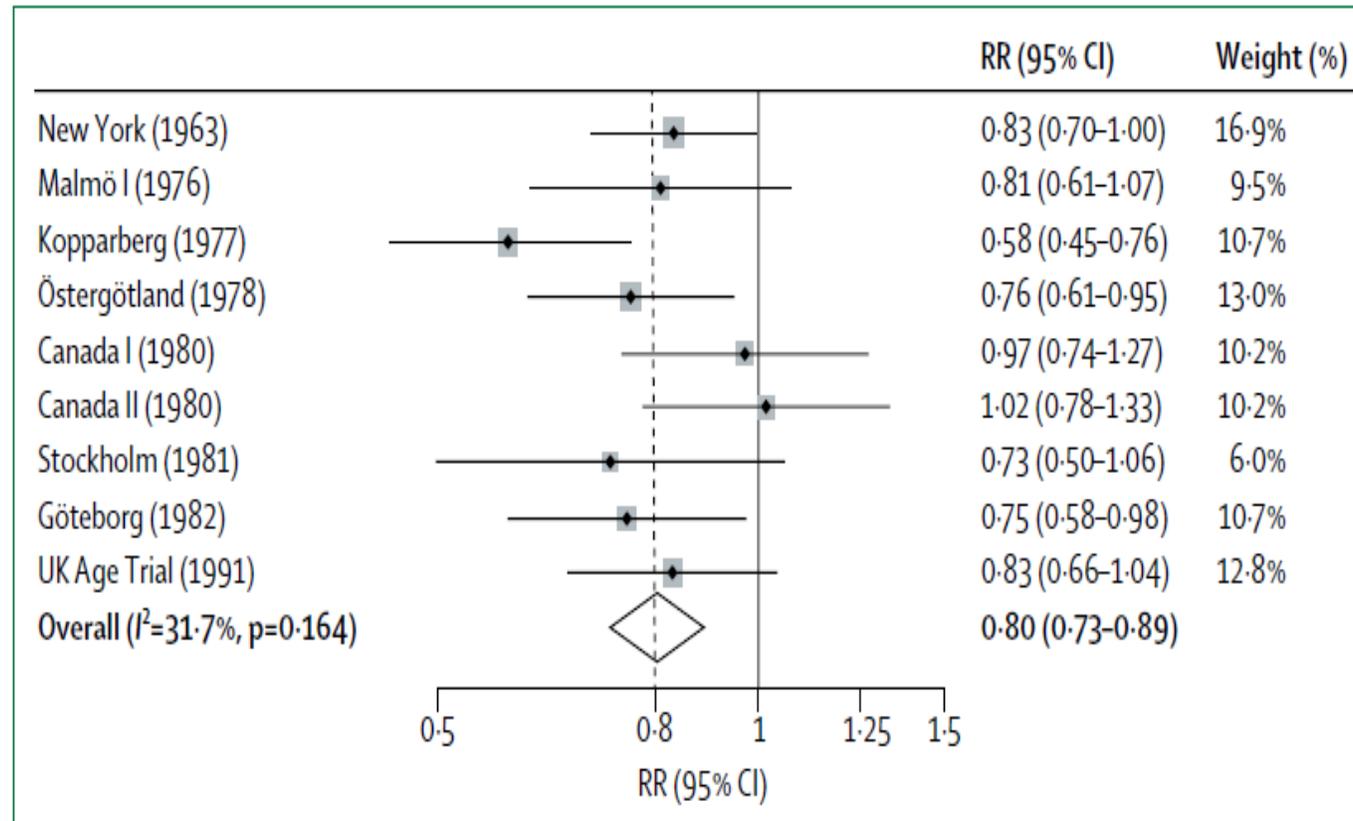
## Par rapport aux pays ou régions sans dépistage:

1. Pas de diminution de l'incidence des neuroblastomes avancés dans les pays/régions avec dépistage;
2. Pas de réduction de la mortalité par neuroblastome dans les pays/régions avec dépistage;
3. Augmentation considérable de l'incidence des petits neuroblastomes dans les pays/régions avec dépistage, la plupart étant des tumeurs non progressives, qui souvent régressent spontanément.

# Essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein: méta-analyse de la mortalité par cancer du sein après 13 ans de suivi

(adapté du Cochrane Review, Independent UK Panel, Lancet, 2012)

20% de réduction de la mortalité par cancer du sein  
si >70% des femmes de 40 à 74 ans participent au dépistage



## The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned?

Robert A. Smith, PhD<sup>a,\*</sup>, Stephen W. Duffy, MSc<sup>b</sup>, Rhian Gabe, MPhil<sup>b</sup>,  
Laszlo Tabar, MD<sup>c</sup>, Amy M.F. Yen, MSc<sup>b</sup>, Tony H.H. Chen, PhD<sup>d</sup>

**“The key feature of a successful mammographic screening program  
is a reduction in the incidence rate of advanced tumors.”**

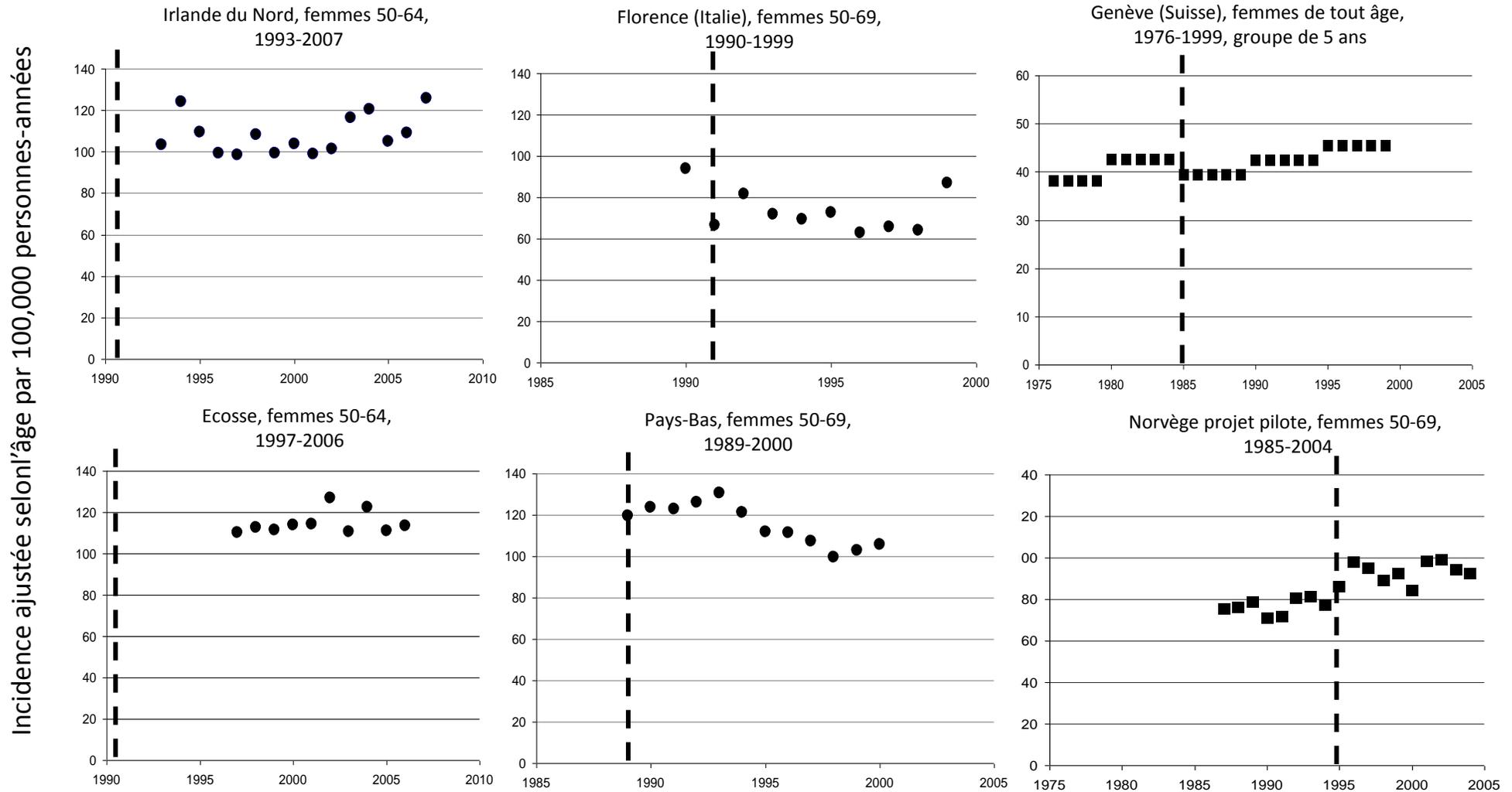
L'élément clé d'un programme de dépistage mammographique réussi est  
la réduction du taux d'incidence des tumeurs avancées.

# Pays-Bas: évaluation du programme national de dépistage de 1989 à 1997

- La mortalité par cancer du sein diminue plus rapidement dans les régions du pays où le dépistage a été mis en place plus tôt (Otto et al, Lancet, 2003);
- L'incidence des cancers du sein avancés a commencé à diminuer peu après le démarrage du programme de dépistage (Fracheboud et al, BJC, 2004).

# Taux d'incidence ajusté selon l'âge du cancer du sein avancé en Irlande du Nord, en Ecosse, à Florence (Italie), aux Pays-Bas, à Genève (Suisse) et en Norvège.

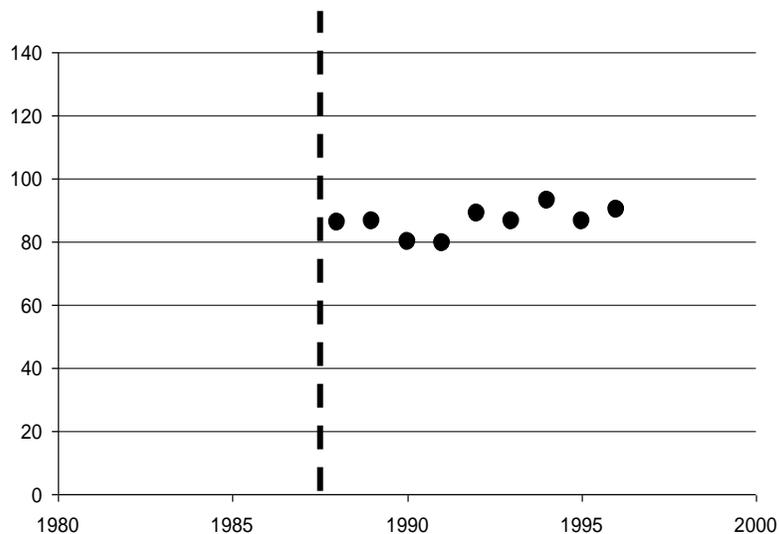
La barre verticale interrompue indique l'année de début de dépistage. Les critères du cancer avancé sont la taille de la tumeur > ou  $\geq 20$  mm (pointillé) ou cancer non-local (carré). Les taux ont été ajusté selon l'âge en utilisant la population standard mondiale (pour L'Irlande du Nord et l'Ecosse) et la population standard européenne (pour les Pays-Bas et Genève). Pour le projet pilote en Norvège et à Florence (Italie), aucune information sur l'ajustement selon l'âge n'a été donné.



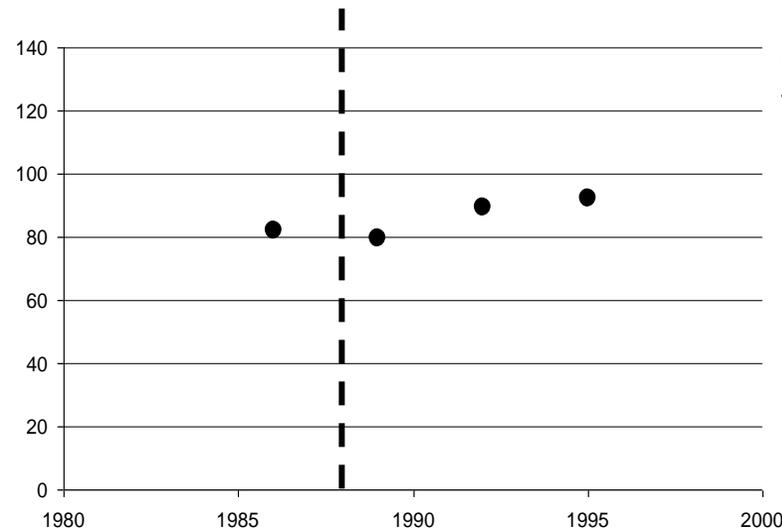
# Taux d'incidence ajusté selon l'âge du cancer du sein avancé en Victoria et en Nouvelle-Galles du Sud (Australie)

La barre verticale interrompue indique l'année de début de dépistage. Les critères du cancer avancé sont la taille de la tumeur > 15 mm en Victoria et  $\geq 20$  mm en Nouvelle-Galles du Sud et en Tasmanie. Les taux ont été ajusté selon l'âge en utilisant la population standard mondiale en Victoria et en Tasmanie et la population standard australienne de 1991 en Nouvelle-Galles du Sud

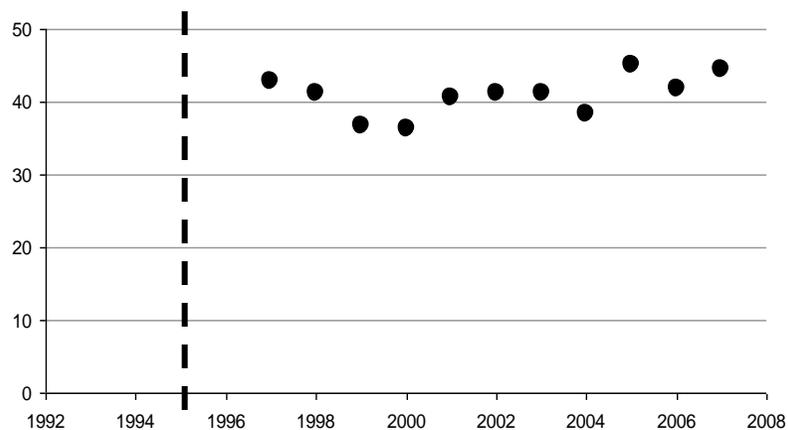
Victoria,  
femmes 25 et plus,  
1988-1996



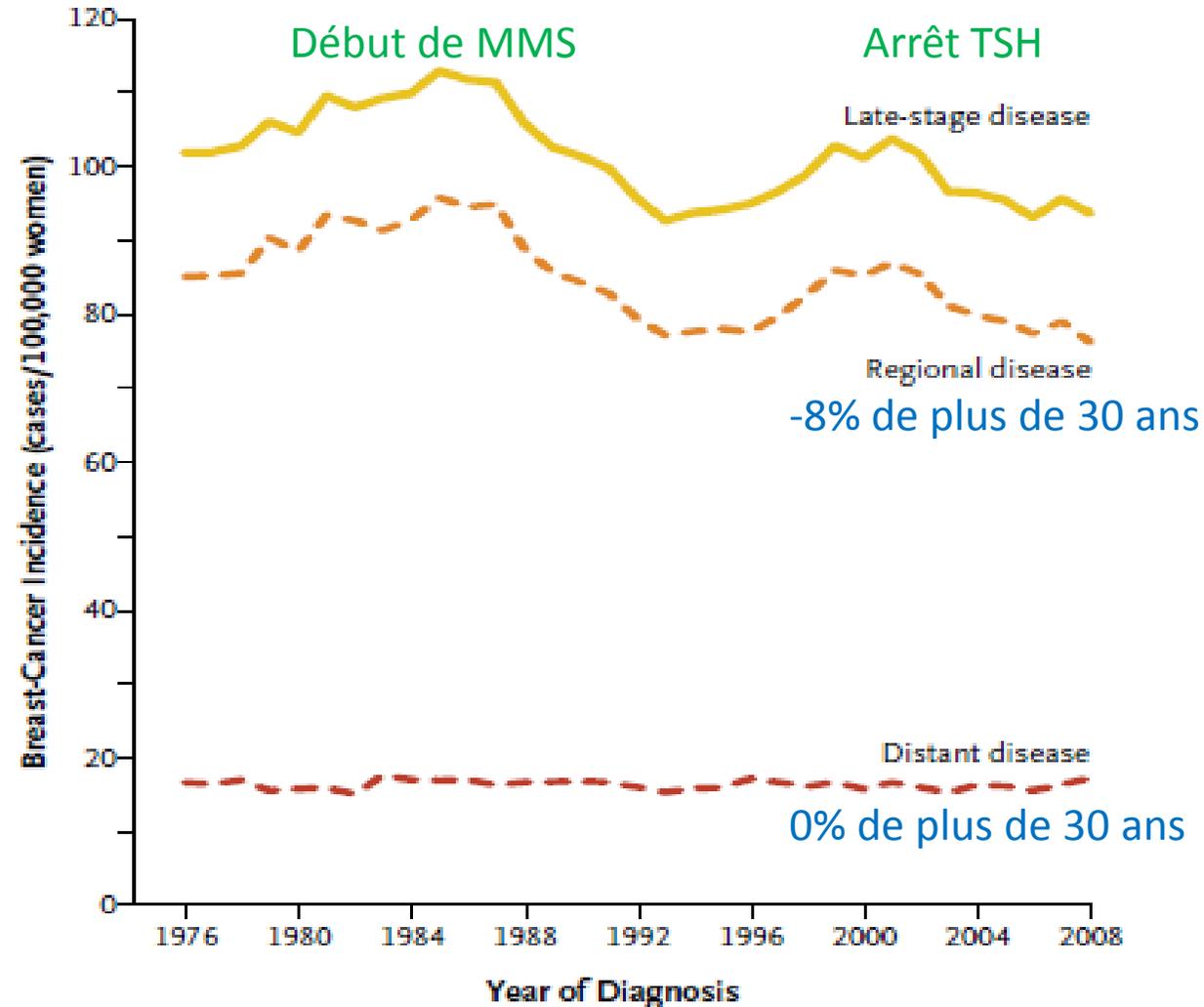
Nouvelle-Galles du Sud,  
femmes 50-69,  
1986, 1989, 1992 et 1995



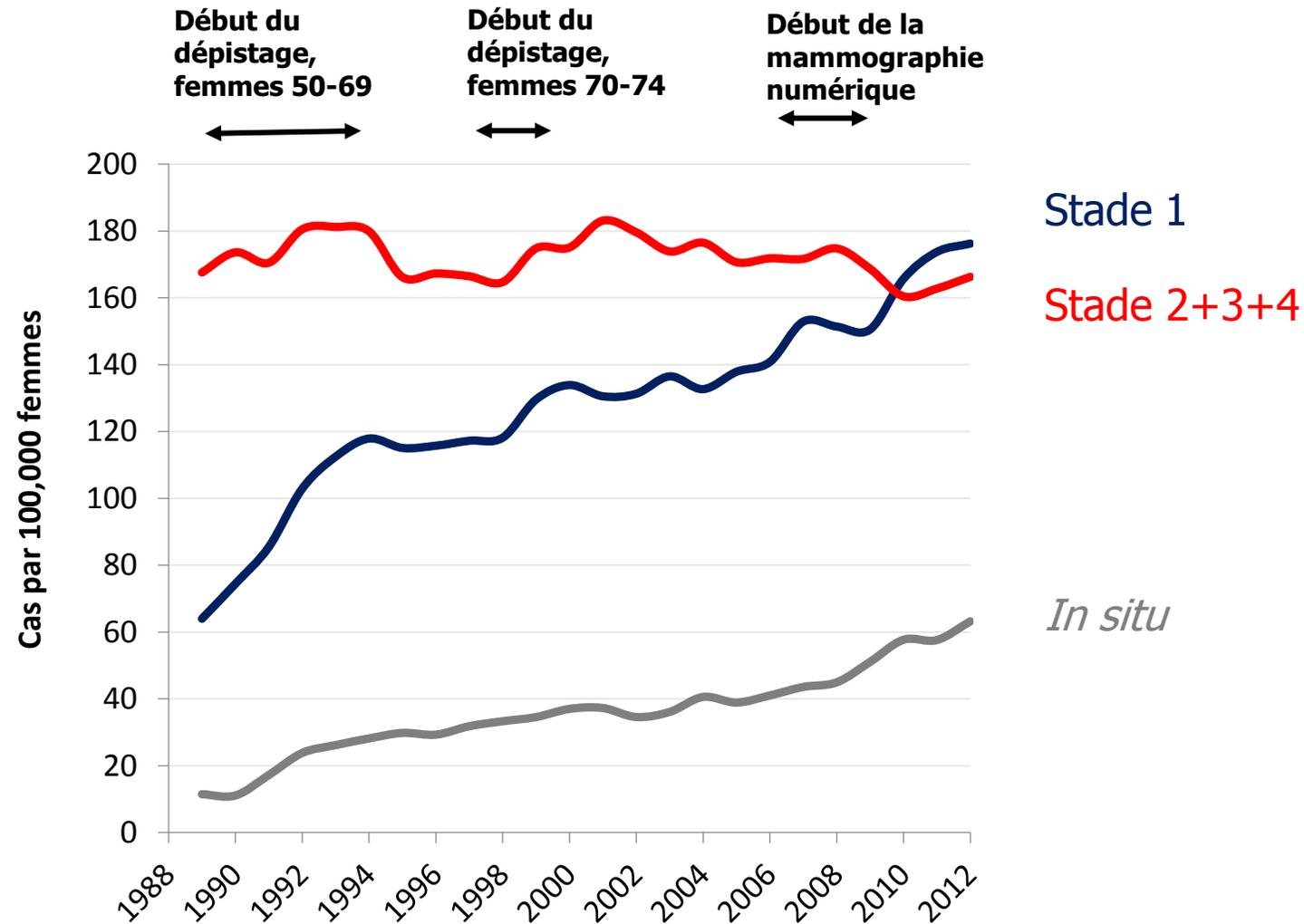
Tasmanie,  
femmes de tout âge,  
1997-2007



# Tendances de l'incidence du cancer du sein avancé (cancer régional et distant) chez les femmes Américaines de 40 ans et plus (1976–2008) (Bleyer and Welsh, NEJM, 2012)



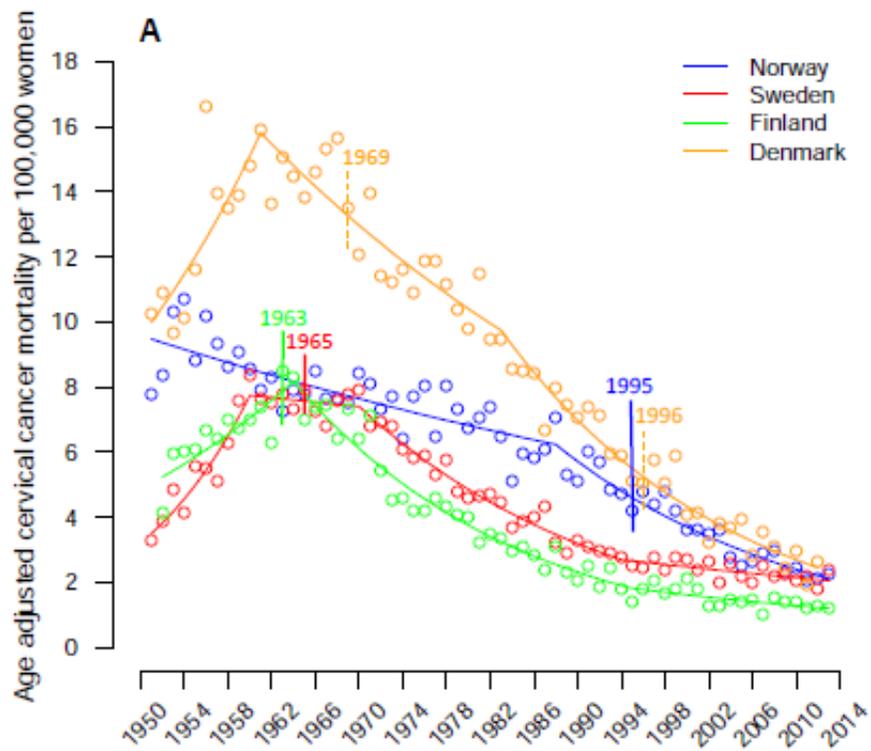
# Incidence du cancer du sein aux Pays-Bas chez les femmes de 50 ans et plus



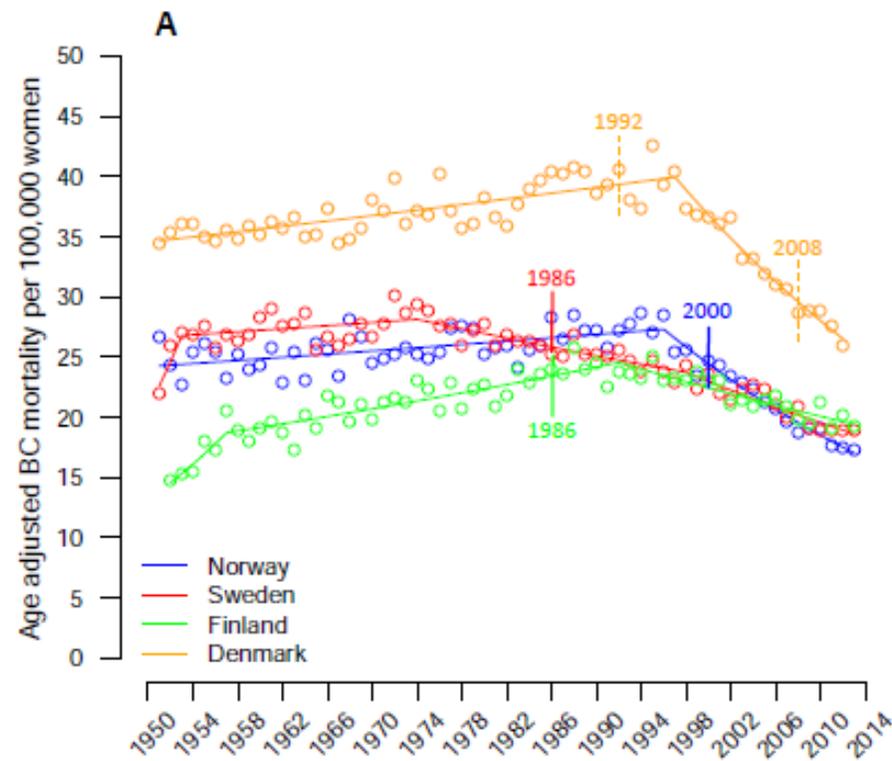
# Evolution de la mortalité par cancer chez les femmes de tout âge dans les pays nordiques

(taux de mortalité ajusté sur l'âge - population standard Européenne)

## Cancer du col utérin



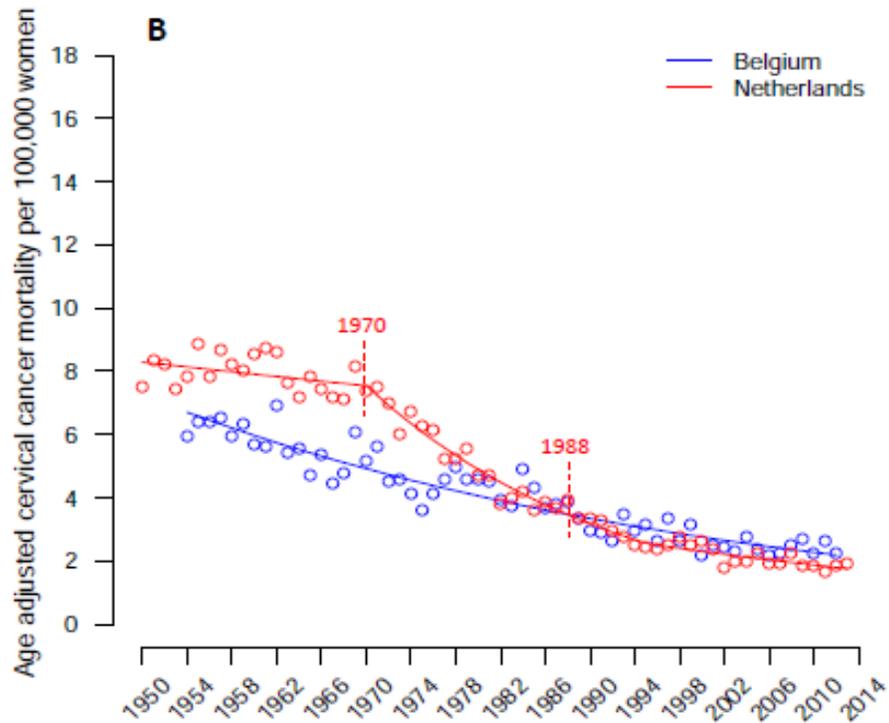
## Cancer du sein



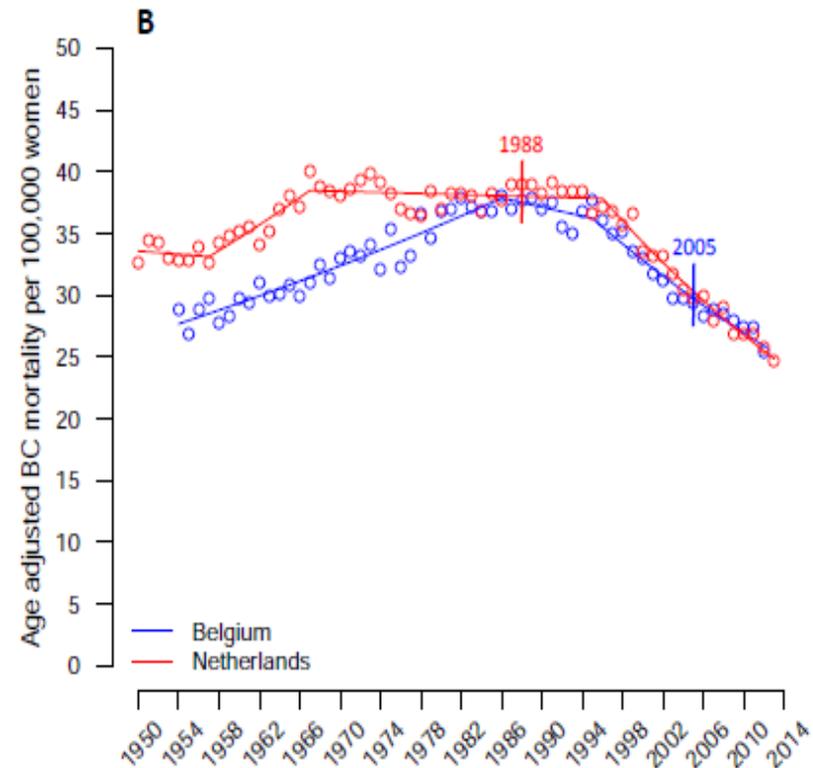
# Evolution de la mortalité par cancer chez les femmes de tout âge en Belgique et aux Pays-Bas

(taux de mortalité ajusté sur l'âge - population standard Européenne)

Cancer du col utérin



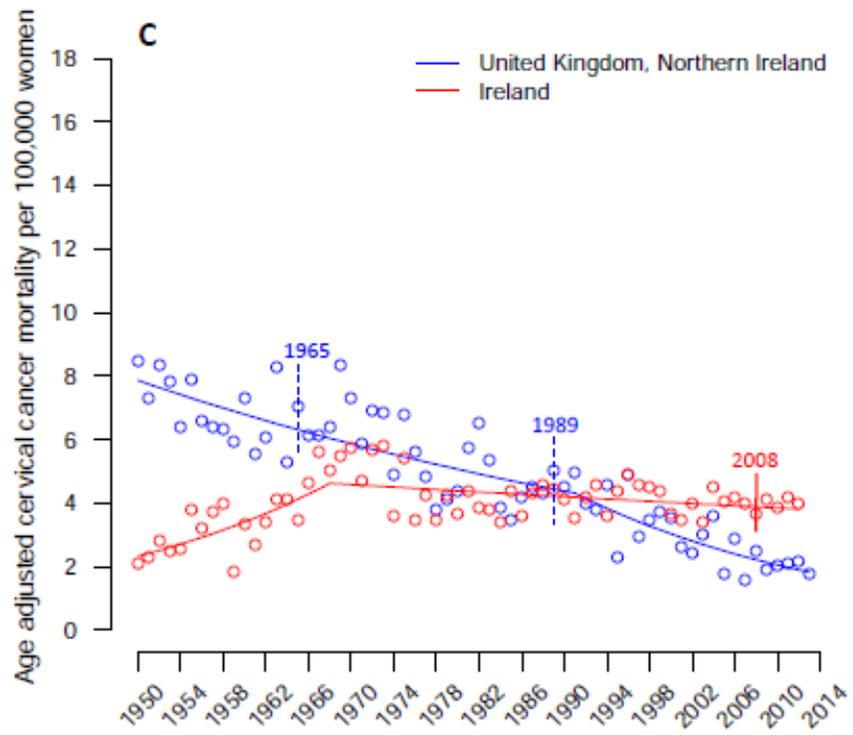
Cancer du sein



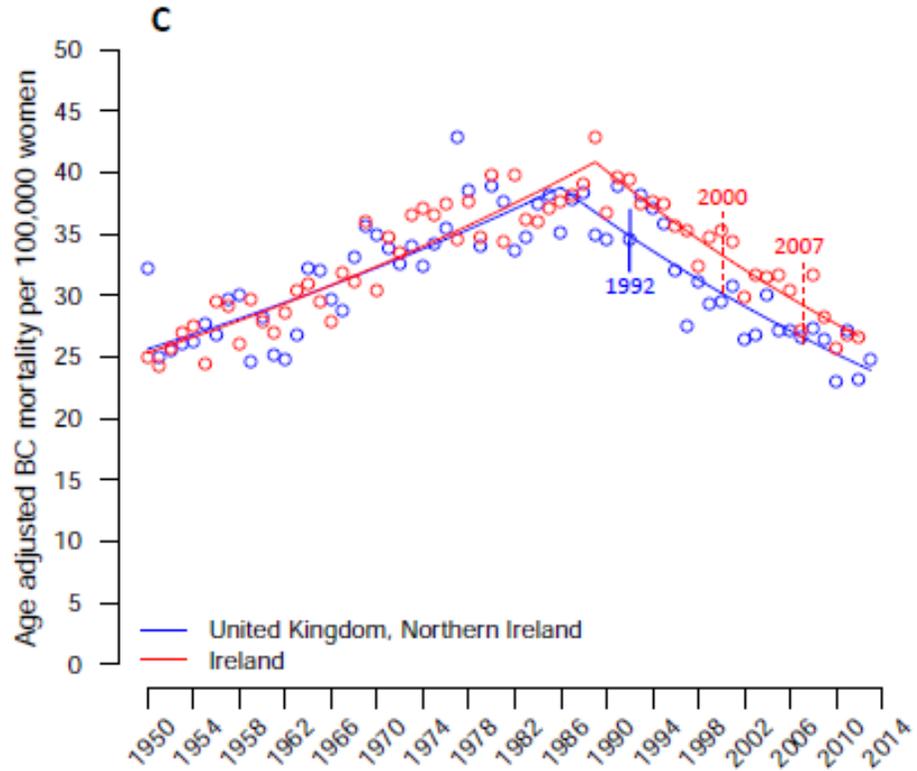
# Evolution de la mortalité par cancer chez les femmes de tout âge en Irlande du Nord et en République d'Irlande

(taux de mortalité ajusté sur l'âge - population standard Européenne)

### Cancer du col utérin



### Cancer du sein



# Surdiagnostic: cancer qui n'aurait pas été détecté pendant la vie d'une femme si le dépistage n'existait pas

Il existe deux définitions du cancer:

1. Cancer clinique qui peut être mortel en l'absence de traitement efficace (définition basée sur le comportement clinique);
2. Cancer identifié comme tel au microscope, sans savoir s'il va évoluer, rester quiescent ou régresser (définition basée sur l'histologie)  
→ Clinique + surdiagnostic, mais difficile de distinguer les deux types de cancer en cas de cancer précoce (stade 1).

A cela il faut ajouter des lésions qui sont le plus souvent traitées:

1. Cancers in situ (cancers?)
2. Lésions de signification inconnue (lésion columnaire; atypie épithéliale).

# Le cancer du sein *in situ* est une nuisance

European Journal of Cancer 39 (2003) 1755–1760

The relative contributions of screen-detected *in situ* and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease

S.W. Duffy<sup>a,\*</sup>, L. Tabar<sup>b</sup>, B. Vitak<sup>c</sup>, N.E. Day<sup>d</sup>, R.A. Smith<sup>e</sup>, H.H.T. Chen<sup>f</sup>, M.F.A. Yen<sup>g</sup>

“We conclude that compared with downward stage-shifting of invasive tumours, detection of DCIS plays a small part in saving lives from breast cancer.”

Nous concluons que (...) la détection du carcinome canalaire *in situ* (DCIS) joue un faible rôle dans la diminution du nombre de décès par cancer du sein.

## Projections of the Breast Cancer Burden to U.S. Women: 1990-2000<sup>1</sup>

LARRY G. KESSLER, SC.D., ERIC J. FEUER, PH.D., AND  
MARTIN L. BROWN, PH.D.

*Applied Research Branch, National Cancer Institute, 9000 Rockville Pike, Building EPN,  
Room 313, Bethesda, Maryland 20892*

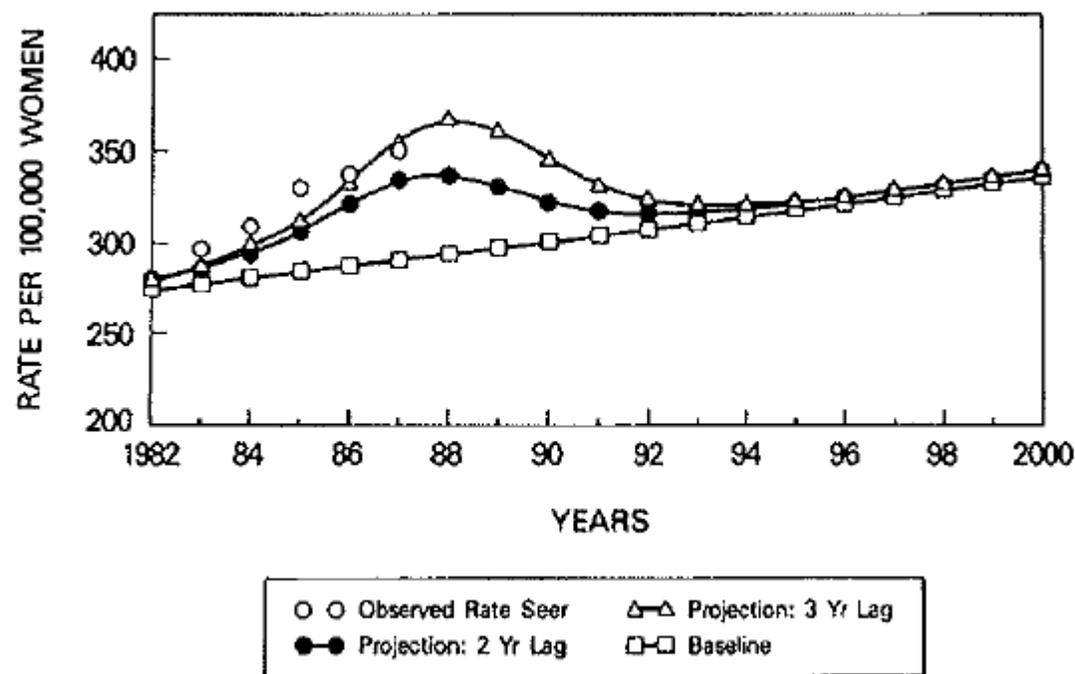
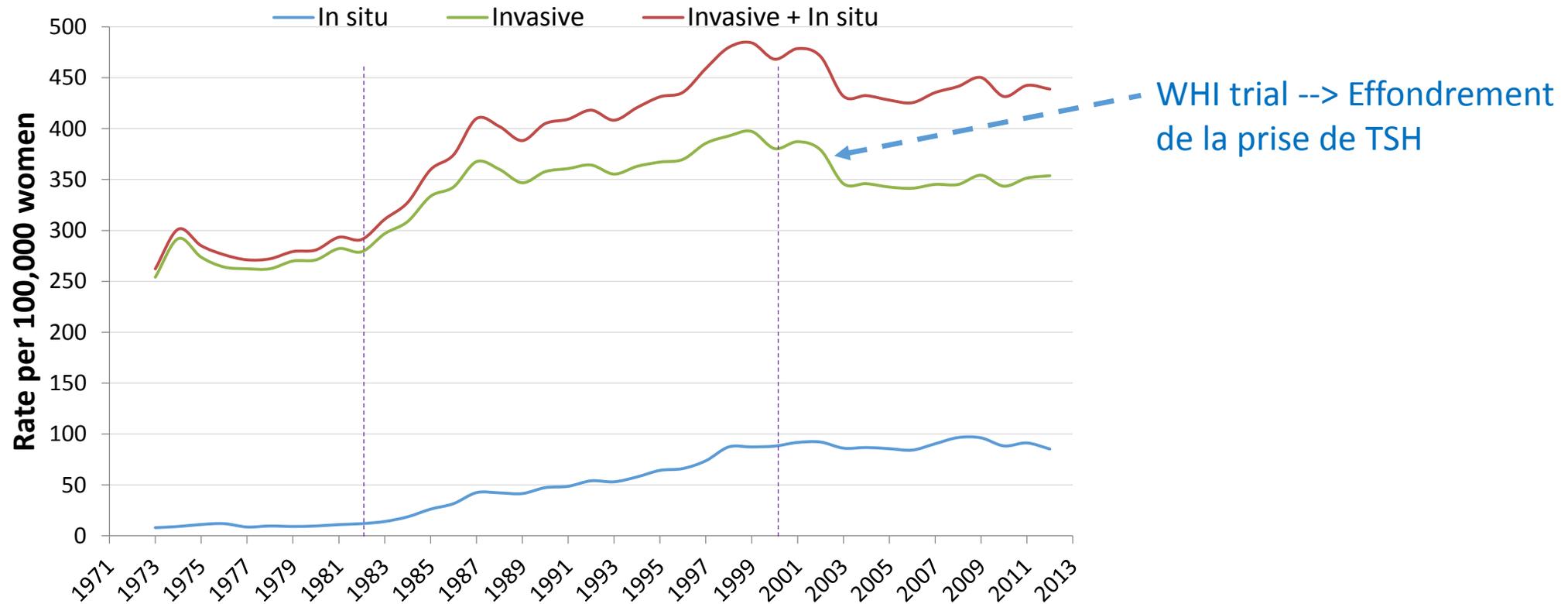
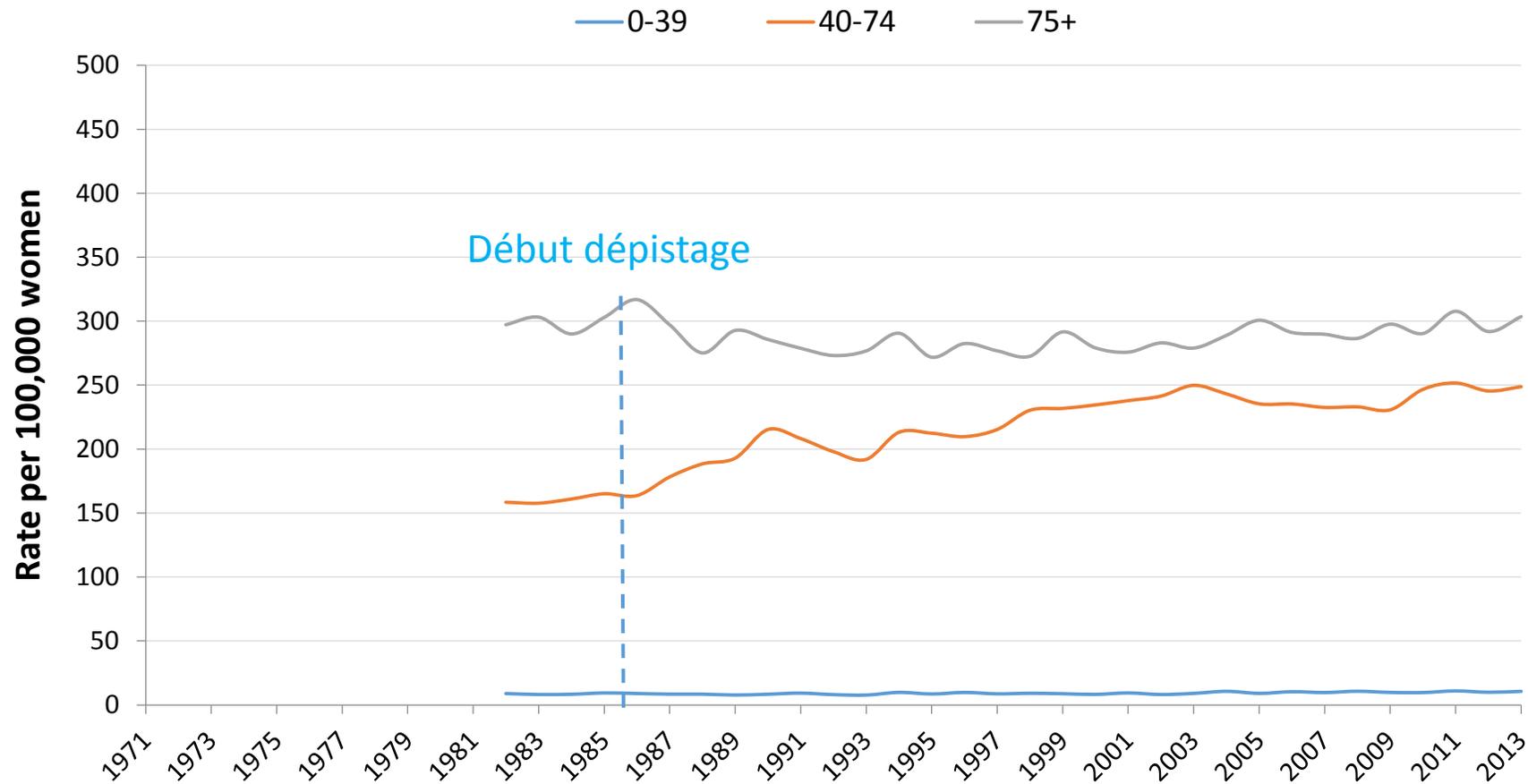


FIG. 3. Projections of breast cancer incidence: women ages 50 and over.

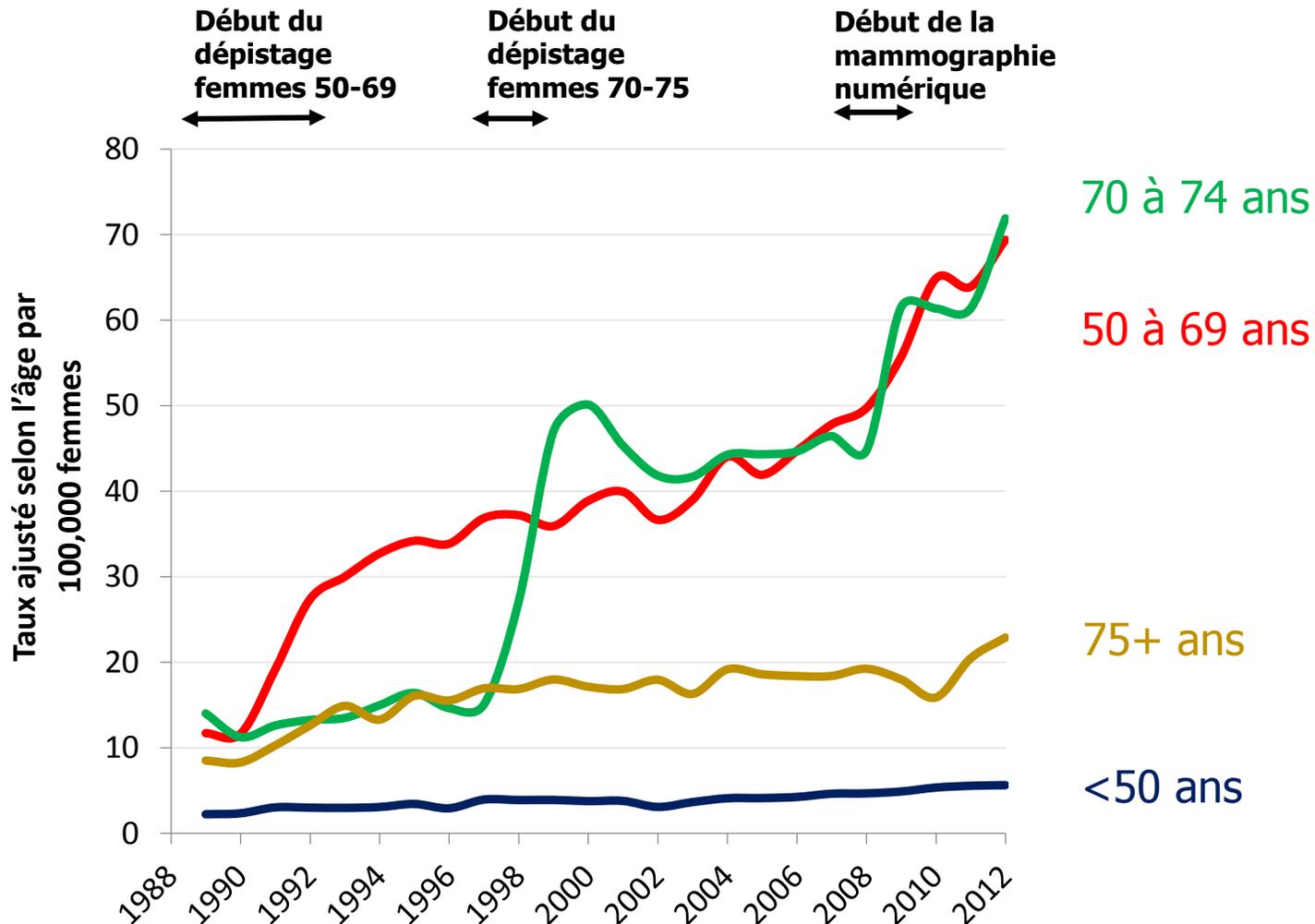
# Incidence (ajustée sur l'âge) des cancers du sein in situ et infiltrants chez les femmes américaines de 50 ans et plus (données du SEER)



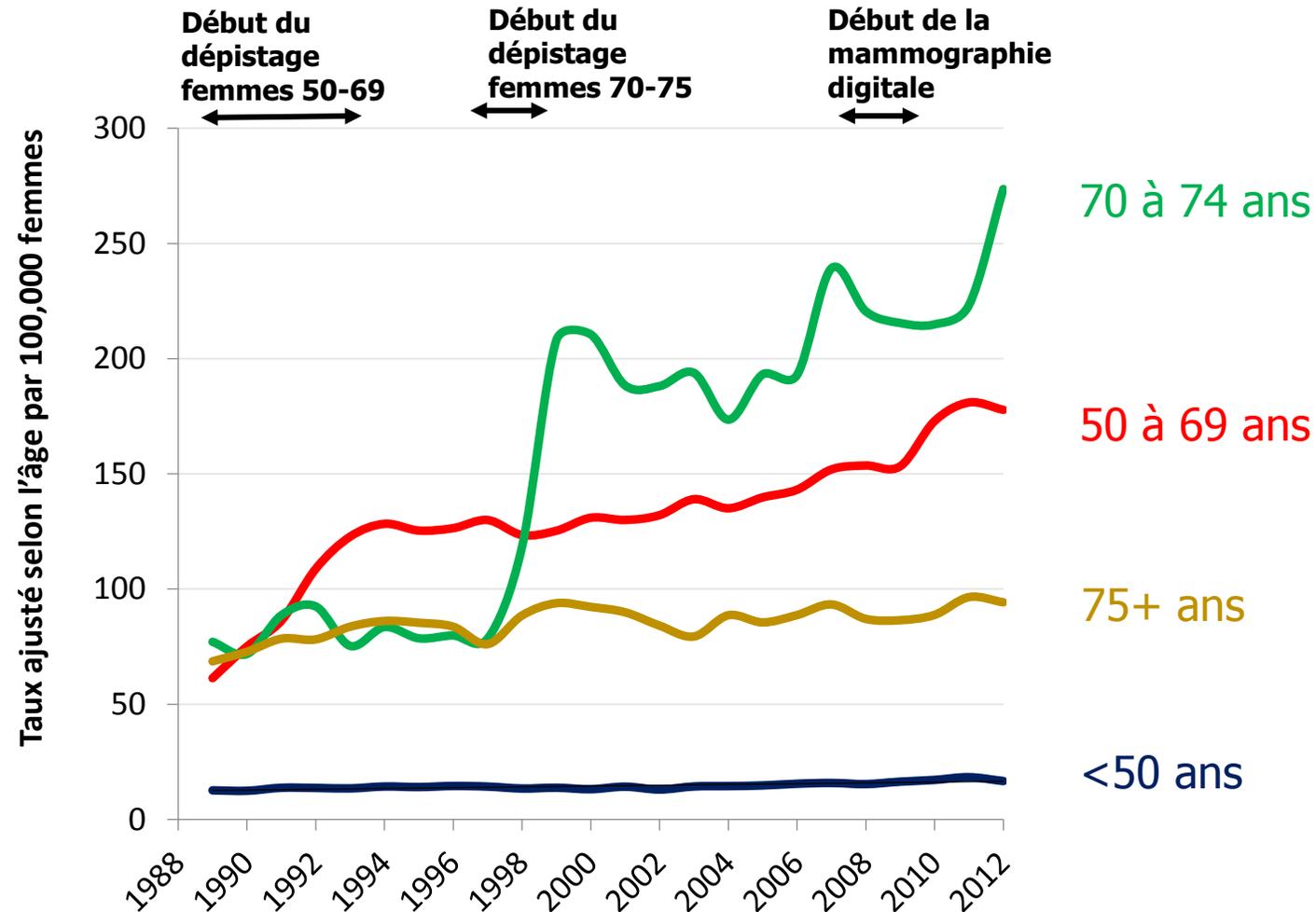
# Incidence des cancers du sein invasifs en Suède (NordCan): augmentation de l'incidence entre 40 et 74 ans mais pas de diminution après 75 ans



# Incidence du cancer du sein in situ (ajusté selon l'âge) parmi les femmes de 50 ans et plus, Pays-Bas, 1989 à 2012



# Incidence du cancer du sein de stade 1 (ajusté selon l'âge) parmi les femmes de 50 ans et plus, Pays-Bas, 1989 to 2012



# Quantification du surdiagnostic

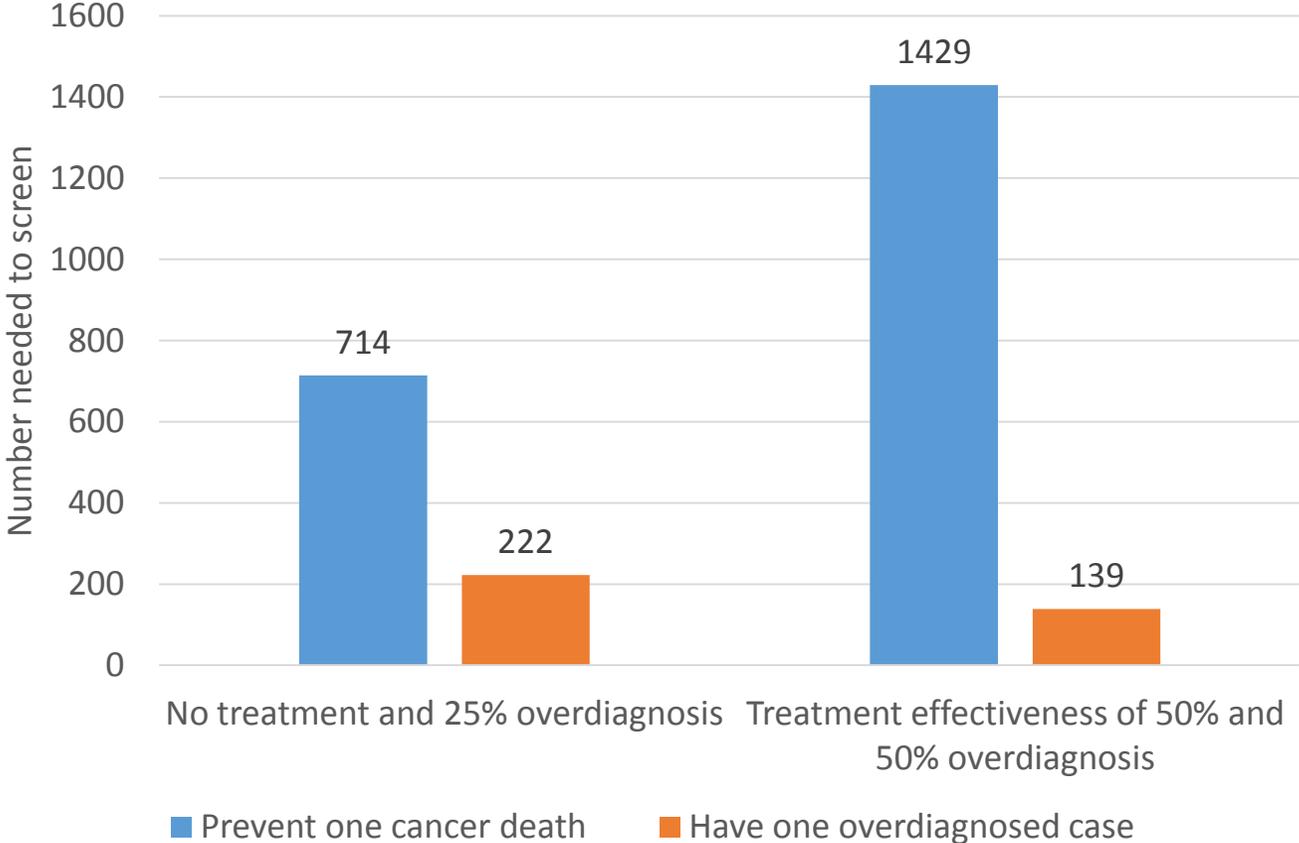
- Définition: Excès du nombre de cancer pendant une période de dépistage ou dans une population dépistée, par rapport à une période ou une population sans dépistage.
- Estimation dérivées des essais randomisés: 19% des cancers du sein parmi les femmes invitées au dépistage (UK Panel).
  - Sous-estimé car dans ces essais, 2 à 5 sessions de dépistage, alors qu'en population, les femmes peuvent se rendre à 10+ sessions de dépistage.
- Pays-Bas (notre estimation) parmi les femmes invitées au dépistage:
  - 22% (19% chez Ripping et al, 2015)
  - 30% après mammo digitale;
- 44% des cancers détectés par le dépistage seraient du surdiagnostic  
→ >50% avec la MM-digitale.

# Le dépistage du cancer du sein est-il dans une situation similaire au dépistage du neuroblastome?

1. Pas de diminution de l'incidence du cancer du sein avancé dans les pays avec dépistage généralisé depuis 20 ans ou davantage;
2. Pas de réduction plus précoce et/ou plus marquée de la mortalité par cancer du sein dans les pays avec (ou avec davantage de) dépistage, en comparaison avec les pays sans (ou avec moins de) dépistage;
3. Augmentation de 2 à 3 fois de l'incidence des cancers du sein *in situ* et de stade 1 dans les pays avec dépistage.

# L'efficacité du dépistage des cancers diminue avec l'augmentation de l'efficacité des traitements

(Birnbaum et al, AIM, 2016; Autier, AIM, 2016)

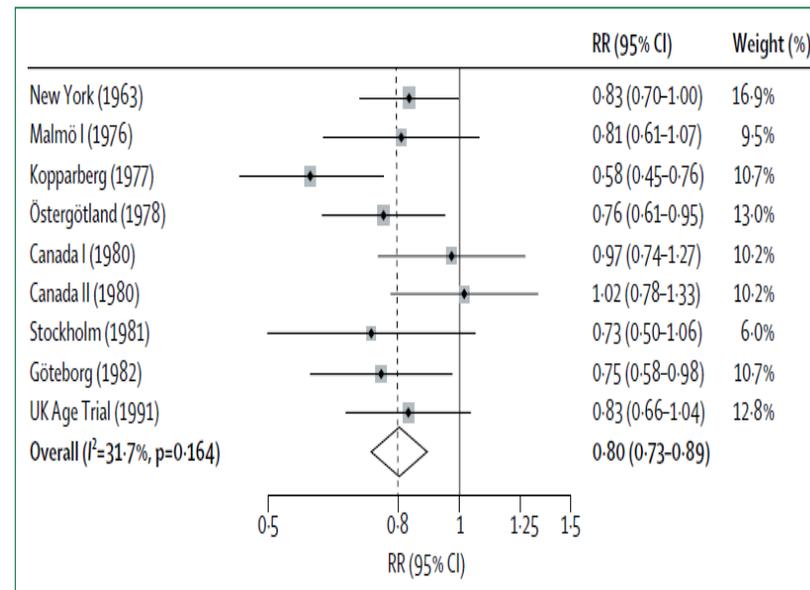


*Efficacité supposée du dépistage mammographique de 20%*

# La seule différence entre le dépistage du neuroblastome et le dépistage du cancer du sein est l'existence des essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein

QUI A RAISON ?

- Les six essais randomisés en Suède, RU et USA sont corrects;
- Les méta-analyses de ces essais sont acceptables;
- Les essais randomisés canadiens sont "biaisés"
- Les données de population ne sont pas fiables



- Les deux essais canadiens sont corrects
- Les données de population sont fiables
- Les essais randomisés en Suède, RU et USA sont biaisés et ont surestimés les bénéfices de la mammographie  
→ les méta-analyses ont surestimés les bénéfices du dépistage mammographique

# Pour les aficionados de la mammographie de dépistage, pas question de critiquer les essais randomisés sur la mammographie de dépistage (EuroScreen → IARC Viewpoint)

Si les études basées sur les méthodes habituelles ne montrent pas l'efficacité du dépistage mammographique, alors il faut changer de méthodes!

- Priorités aux **designs observationnels** type "incidence based mortality" (incidence basée sur la mortalité) et cas-témoin, ainsi qu'aux **modèles statistiques sophistiqués**.
- Occultation complète des études analysant les incidences des cancers du sein avancés.
- Rejet des études basées sur la comparaison des tendances de mortalité par cancer du sein, sous prétexte qu'il s'agit d'études "écologiques" (non basées sur des données individuelles).
- Minimisation du surdiagnostic par recours à des estimations de l'avance au diagnostic ("lead-time") dérivées de modèles statistiques invérifiables;
- Recours systématique à des concepts statistiques tels que la correction sur l'avance au diagnostic (lead time) ou prétendre qu'en l'absence de dépistage, l'incidence des cancers avancés augmenterait.

# La négation des méthodes habituelles et le recours à des méthodes alternatives sont empreints de contradictions

1. Le Handbook du CIRC sur le dépistage du cancer du sein publié en 2002 récusait les évaluations basées sur les études observationnelles (page 91):  
*“les études observationnelles basées sur l’histoire individuelle de dépistage, peu importe leur haute qualité méthodologique, ne devrait pas être considérées comme pouvant démontrer les effets du dépistage”.*
2. Pourquoi les scientifiques qui ont préconisé et utilisé les méthodes habituelles en 2000-05 les renient-ils en 2010-16 ?

## Contradictions.... (suite)

3. Pas besoin des méthodes alternatives pour démontrer l'efficacité des dépistages pour les cancers du col utérin et le CCR, ni pour démontrer l'inefficacité du dépistage du neuroblastome.  
→ Le cancer du sein serait-il un cas à part?
4. Doit-on reconsidérer le dépistage du neuroblastome selon les méthodes alternatives?
5. Les critères habituels sont rejetés car basés sur des études "écologiques". Cependant:
  - Les études d'incidence basées sur la mortalité sont aussi écologiques;
  - Certaines études dites "descriptives" sont basées sur des données individuelles comme en Norvège;
  - Les études cas-témoin montrent quasiment toujours que n'importe quelle méthode de dépistage prévient les décès par cancer.

# Thèse: les essais randomisés aux USA, en Suède et en Angleterre qui ont largement surestimé la capacité du dépistage à réduire la mortalité par cancer du sein. **Cause principale: le design “laissé en l’état”\***

6 essais en faveur du dépistage  
(HIP, TCT, MMST I, Stockholm, Göteborg, UK 40-49):

- Femmes invitées au dépistage;
- Les femmes du groupe contrôle n’étaient pas informées qu’elles participaient à un essai randomisé;
- Aucun consentement informé signé par les femmes du groupe contrôle;
- Tout le suivi était purement administratif, via les registres en utilisant les identifiants individuels.

Canadian NBSS I & II,  
en défaveur du dépistage:

- Femmes volontaires;
- Groupe dépisté et contrôle randomisés pour la mammographie ou pour l’examen physique des seins;
- Les femmes des deux groupes avaient une surveillance active (auto-examen);
- Consentement informé signé par les femmes des deux groupes.

\*«left to nature» (LTN) – « laissé en l’état »

# Dans les 6 essais randomisés avec design « laissé en l'état », par rapport aux femmes dans les groupes contrôle, les femmes (et leurs familles et médecins) invitées au dépistage:

- avaient plus d'information sur le cancer du sein;
- avaient plus de contacts avec des services de santé;
- Étaient activement incitées à la vigilance (consulter immédiatement en cas de signe ou symptôme mammaire);
- avaient sans doute un meilleur accès au soins spécialisés avec réduction des temps d'attente;
- avaient un suivi médical prioritaire en cas de cancer non détecté par dépistage (cancer d'intervalle ou cancer de femme non participante au dépistage)
- Médecins au courant des femmes invitées  
→ Biais sur les causes de décès rapportées par les médecins remplissant les certificats de décès et les comités locaux établissant les causes de décès.

- La situation la plus extrême concerne le « Two-County Trial » (Suède) parce que la randomisation s'est faite par groupes de 2.500 à 4.000 femmes de 40 à 74 ans.  
L'équivalent d'une randomisation de petites villes entières.
- Ces essais avec un design « laissé en l'état » ont créé une situation artificielle qui a contribué à déformer les résultats de ces études.

→ Peut-on prouver cela? → OUI

# Article publié dans *PLOS ONE*, 2016

La **fatalité** d'un cancer est la probabilité de décéder de ce cancer pendant la durée de l'essai randomisé.

	Groupe intervention			Groupe contrôle		
	No. patients	Fatalité (%)	No. décès par cancer	No. patients	Fatalité (%)	No. décès par cancer
Cancers précoces	$n_{ei}$	$f_{ei}$	$d_{ei}$	$n_{ec}$	$f_{ec}$	$d_{ec}$
Cancers avancés	$n_{ai}$	$f_{ai}$	$d_{ai}$	$n_{ac}$	$f_{ac}$	$d_{ac}$
Total	$N_i$	-	$D_i$	$N_c$	-	$D_c$

Traitement agit sur la fatalité

Dépistage agit sur le nombre

Normalement, dans un essai randomisé, la réduction observée des décès par cancer dûe au dépistage doit être directement proportionnelle à la réduction des cancers avancés.

Réduction de la mortalité par cancer observée et prédite par la diminution du nombre de cancers avancés (NB: pas de données pour les études Malmö, Stockholm et Goteborg).

Essai	Réduction observée	Réduction prédite par la diminution des cancers avancés
Cancer colorectal		
PLCO trial, USA	26%	24%
Cancer du sein		
HIP, EU	28%	2%
Two-county trial, Suède	31%	11%
UK Age trial, Angleterre	21%	10%

- Les différences entre réductions observées et prédites indiquent que des **facteurs autres que le dépistage** ont causé la réduction de la mortalité par cancer du sein, principalement une meilleure prise en charge des femmes invitées au dépistage et une sous-estimation de la mortalité par cancer du sein dans le groupe des femmes invitées au dépistage.
- L'influence de facteurs autres que le dépistage implique que la fatalité des cancers avancés dans le groupe dépisté est moindre que la fatalité des cancers avancés dans le group contrôle.

# C'est bien le cas pour l'étude HIP

	Screening group (N=30,239)			Control group (N=30,756)			Screening group
	No. BCs	Observed BC deaths	7-year fatality (%)	No. BCs	Observed BC deaths	7-year fatality (%)	Predicted BC deaths †
Lymph node negative	170	31	0.185	130	33	0.256	44
1+ positive lymph nodes	102	48	0.475	121	79	0.650	66
Lymph node status not known	27	16	0.592	34	21	0.620	17
In situ	38	1	0.026	24	3	0.126	5
Totals	337	97		309	136		131
Relative risk		0.72 ‡					0.98 §
95% CI		0.56 to 0.94					0.77 to 1.24

BC: breast cancer; HIP: Greater New-York Health Insurance Plan.

\*Data on BC number and on fatality from Table 12 of Shapiro et al, 1977.

† By multiplying numbers of BC of intervention group by the fatality in the control group.

‡ Observed relative risk.

§ Predicted relative risk.

Les études suédoises et le UK Age trial  
n'ont jamais publié les fatalités séparément  
pour le groupe invité au dépistage et le groupe contrôle

# Problème supplémentaire lié à l'analyse statistique des essais suédois

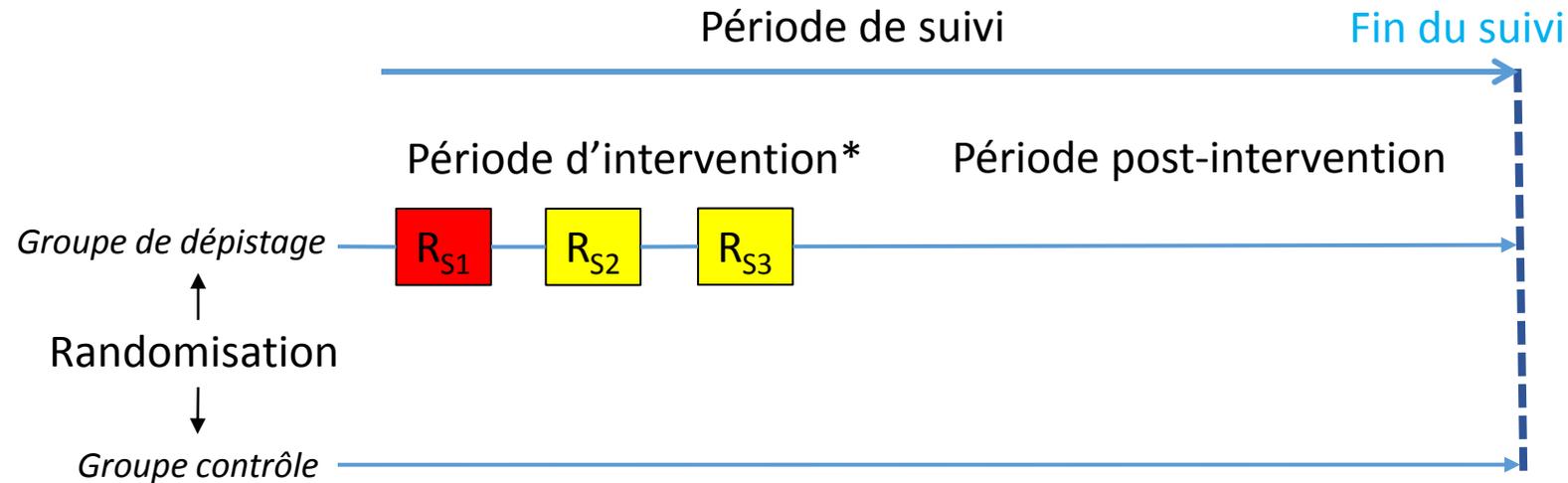
Publié dans le numéro de juillet 2015 du *Journal of the Royal Society of Medicine*

“Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomized trials on cancer screening: a systematic review”

By Philippe Autier, Mathieu Boniol, Michel Smans, Richard Sullivan and Peter Boyle

# Analyse statistique dans 17 essais randomisés de dépistage d'un cancer autre que le cancer du sein

(Autier et al, JRSM, 2015)



Risque relatif de décès par cancer =

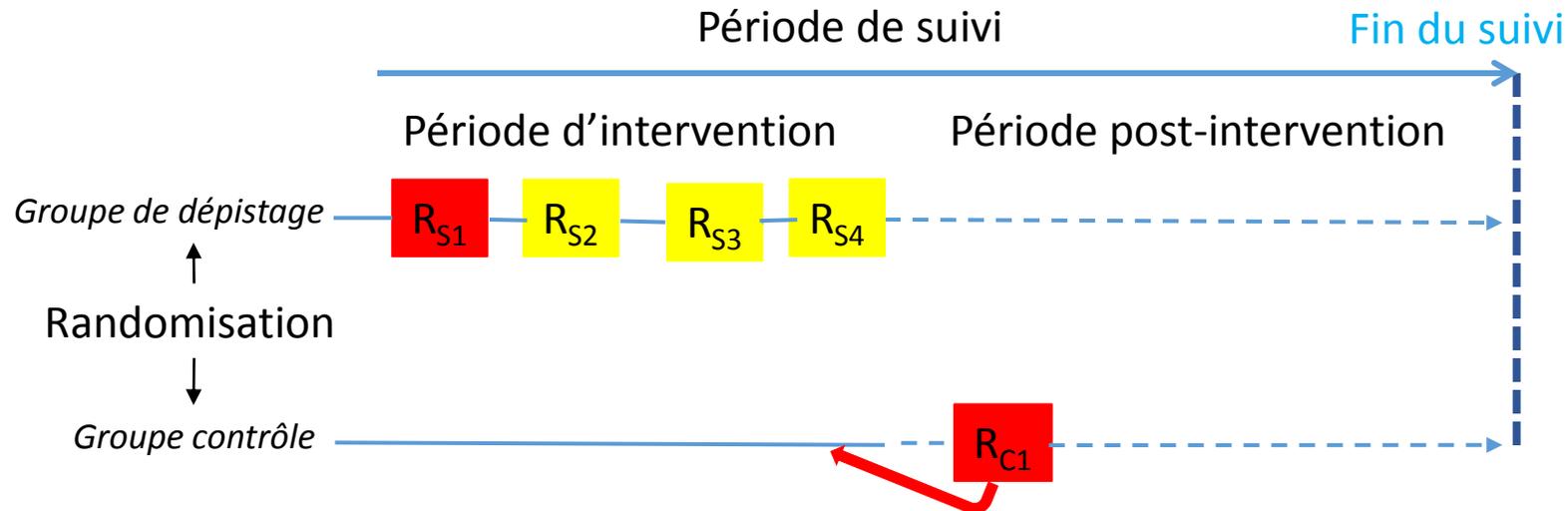
Nbre de décès par cancer dans le groupe dépisté, concernant les cancers détectés pendant la période de suivi  
 Nbre de décès par cancer dans le groupe contrôle, concernant les cancers détectés pendant la période de suivi

\*Le nombre de dépistages peut varier de 1 à 6, en fonction du type de cancer dépisté et de la méthode de dépistage

$R_S$  (red box) Dépistage prévalent  
 $R_S$  (yellow box) Dépistage incident

# Analyse statistique des essais randomisés suédois sur dépistage mammographique

(Autier et al, JRSM, 2015)



Risque relatif de décès par cancer =

Nbre de décès par cancer du sein dans le groupe de dépistage, dûs aux cancers détectés pendant la période d'intervention  
(Nbre de décès par cancer du sein dans le groupe contrôle, dûs aux cancers détectés pendant la période d'intervention)  
+ (Nbre de cancer du sein dûs aux cancers détectés lors du premier dépistage des femmes dans le groupe contrôle)]

$R_S$  Phase de dépistage prévalent

$R_S$  Phase de dépistage incident

# La mammographie de dépistage est un problème sérieux....

- Pour la médecine: les essais randomisés ont largement surestimés l'efficacité du dépistage mammographique;
  - Une analyse indépendante des données de ces essais est nécessaire;
  - situation ressemblant à celle du dépistage du neuroblastome, et aussi le dépistage du cancer de la prostate par le PSA.
- Pour les femmes:
  - Pas de diminution des femmes diagnostiquées avec un cancer du sein avancé ou métastatique;
  - surdiagnostic, surtraitement, effets psychologiques, sexualité perturbée, vie affective etc... , pour un bénéfice incertain en terme de vies sauvées;
  - Pas de diminution des mastectomies totales;
  - 1990: 1 femme sur 12  
2005: 1 femme sur 8  
2020: 1 femme sur 6 etc..
- Pour la société: coût+++ pour un résultat quasi nul et pas mal de dégâts.

# Que faire?

1. Information “indépendante” aux femmes, qui choisiront de participer ou non au dépistage mammographique.
  - Indépendance des intérêt financiers, politiques, professionnels, académiques;
  - Information donnée par les médecins? (ex du test PSA des généralistes).
  - Contradiction avec les objectifs de participation.
  - Changement de culture des médecins et des institutions publiques.
2. Tant que la mammographie sera là,  
il n’y aura pas de recherche adéquatement financée  
pour mettre au point une méthode de dépistage réellement efficiente.

Merci pour votre attention