

Risques dus à la définition histologique du cancer

Note du 23 mai 2006, par Bernard Junod

Pour obtenir les annexes, adressez-vous à bjunod@ensp.fr

Contexte

Un travail mené actuellement à l'Ecole nationale de la santé publique en concertation avec l'Institut national du cancer résulte d'un questionnement fondamental sur la pertinence d'une définition de la maladie cancéreuse basée sur l'examen histologique. Le 15 février 2005, à la suite d'une communication sur le dépistage du cancer du sein en France, la définition du cancer a fait l'objet d'un dialogue répercuté ensuite par le Bulletin de l'Académie nationale de médecine [1]. En voici un extrait.

Dr Bernard Junod, enseignant-chercheur à l'Ecole nationale de la santé publique :

« ... Acceptez-vous le principe d'une remise en question de la définition classique du cancer à cause de son défaut de spécificité responsable des surdiagnostics ? »

Dr Thierry Philip, Président de la Commission nationale cancer :

« Bien sûr qu'il faut accepter à terme une remise en question d'une définition classique du cancer... » (voir annexe 1).

En mars 2005, deux publications du Journal européen du cancer ont apporté des arguments majeurs à ce sujet.

Dans un commentaire éditorial intitulé « *Search and Destroy, the Right Strategy for Europeans ?* » [2], le Dr HG Welch fait état des leçons tirées de la mise en œuvre des méthodes diagnostiques classiques aux Etats-Unis et met en garde les pays européens. Son argumentation repose notamment sur des études démontrant le défaut de validité du diagnostic histologique. Une définition du cancer fondée sur l'examen histologique ne peut prédire avec certitude l'évolution de la lésion décrite. Il entraîne un surdiagnostic qui donne l'illusion de l'efficacité des traitements et contribue ainsi au renforcement indésirable du dépistage.

Un article de revue intitulé « *Does surgery unfavorably perturb the natural history of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases ?* » [3], signé par 4 auteurs travaillant dans des lieux différents (*University College of London ; Department of Medical Oncology, Milan ; Harvard Medical School, Boston ; University of South Carolina, Columbia*), présente des observations compatibles avec l'hypothèse de l'accélération des métastases par les interventions, notamment chirurgicales, entreprises sur la tumeur primaire.

A la suite de ces publications, l'Ecole nationale de la santé publique a entrepris d'organiser un atelier intitulé :

dépistage du cancer du sein, surdiagnostic et accélération de la manifestation des métastases.

Cet atelier était destiné à ouvrir un débat et à proposer des questions de recherche épidémiologique à l'attention des principaux partenaires institutionnels concernés, à savoir le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Cépidc, INSERM), le département de surveillance épidémiologique des cancers (InVS) et le département s'occupant du dépistage à l'Institut national du cancer (INCA). Lorsque les personnes pressenties du Cépidc et de l'InVS ont reçu le programme de l'atelier, elles se sont desistées.

L'atelier s'est tenu le 30 mars 2006 à l'ENSP avec la participation de professionnels de santé publique travaillant dans l'enseignement, la recherche et dans l'organisation du dépistage du cancer. Les documents préparatoires remis aux participants figurent en annexe 2. Les exposés ont abordé l'impact du dépistage sur les indices épidémiologiques, les problèmes d'interprétation des résultats d'essais contrôlés sur le dépistage par mammographie et le surdiagnostic. Les exemples étaient fondés sur des données internationales, notamment norvégiennes et suédoises.

D'autres sujets s'appuyant sur des données françaises avaient été préparés pour être discutés en présence de M. Cédric Mahé, responsable du dépistage à l'Institut national du cancer, pressenti en tant que modérateur. Cependant, deux jours avant l'atelier, il a annoncé qu'il ne pourrait venir à la réunion du 30 mars mais qu'il souhaitait rencontrer ensuite le Dr Bernard Junod, organisateur de cet atelier pour discuter des études à mener en collaboration. Cette rencontre a eu lieu le 17 mai 2006 à l'Institut national du cancer.

Résultats

Les points essentiels issus des présentations et des discussions à l'atelier du 30 mars 2006 sont les suivants.

1. L'examen des problèmes d'ordre méthodologique et des résultats des essais contrôlés ayant comparé des groupes de femmes avec et sans intervention ne permet pas de conclure à l'efficacité du dépistage du cancer du sein.
2. Des travaux menés depuis plusieurs décennies en Suède et en Norvège documentent des comparaisons à long terme de groupes de femmes où l'intensité et la séquence des interventions de dépistage sont connues. Les résultats montrent :
 - L'existence d'un « surdiagnostic », c'est-à-dire une augmentation artificielle du nombre de cas de « cancers » diagnostiqués histologiquement et traités à tort à cause de l'intensification du dépistage
 - La compatibilité des observations épidémiologiques avec l'hypothèse d'une régression spontanée de lésions susceptibles d'être diagnostiquées comme des « cancers » par un examen histologique. Un modèle d'histoire naturelle du cancer - défini histologiquement - n'incluant pas ce phénomène de régression spontanée n'est pas compatible avec les faits observés.

Lors de la réunion du 17 mai 2006 à l'Institut national du cancer, M. Cédric Mahé, responsable du dépistage, a notamment manifesté son intérêt pour un travail fondé sur des données françaises, préparé en vue de l'atelier du 30 mars, en encourageant leur publication. L'organisateur de l'atelier avait chargé des statisticiens de 3^{ème} année en formation à l'ENSAI de tester la compatibilité de l'hypothèse de l'accélération des métastases par l'intensification du dépistage à partir des données françaises disponibles. Les diapositives présentant ce sujet figurent en annexe 3. L'importance des retombées potentielles de ce travail justifie d'en faire état ici.

En France, l'intensification du dépistage n'a pas été uniforme dans tous les départements. Les taux d'intervention chirurgicale sur le cancer du sein estimés selon les données du PMSI de 1999 documentent cette disparité. Ils varient du simple au double entre départements. De plus, on dispose des taux de mortalité par

cancer du sein par département et par âge en 2002. En suivant sur 3 ans des cohortes de femmes appartenant en majorité à des groupes d'âge dans lesquels on n'a pas cherché à intensifier le dépistage, on constate l'absence d'un lien significatif entre activité chirurgicale et mortalité. Par contre, dans les groupes d'âge où on a tenté de promouvoir le dépistage, on constate un lien statistiquement significatif entre l'intensité de l'activité chirurgicale en 1999 et la mortalité en 2002. Ce résultat est compatible avec l'hypothèse d'une accélération de la manifestation des métastases par la précocité des interventions à visée diagnostique ou thérapeutique sur une tumeur primaire évolutive.

Les analyses plus approfondies par quartiles ainsi que de l'influence du type de cancer du sein opéré et de la catégorie d'établissement où l'intervention chirurgicale a eu lieu renforcent la compatibilité de cette hypothèse avec les données françaises.

Ces constatations sont en accord avec les résultats d'essais contrôlés où la mortalité est analysée en fonction de la durée écoulée depuis l'introduction du dépistage dans le groupe d'intervention [4]. L'effet de la précocité des soins sur la mortalité est seulement perceptible au cours d'une période qui suit le changement du niveau d'intensité du dépistage. Après une durée suffisante de stabilité de cette intensité, la mortalité revient à des valeurs proches de celles qui précèdent un renforcement ou une réduction du repérage précoce des cancers. Les résultats observés en France concordent également avec les hypothèses proposées en conclusion de l'article de revue publié dans le Journal européen du cancer cité précédemment [3]. La recommandation qui en résulte est la suivante :

**éviter autant que possible toute contusion et toute lésion
par piqûre ou par coupure d'une tumeur primaire.**

Depuis que le cancer a été défini à partir de l'interprétation d'une lame histologique, cette recommandation n'a pu s'imposer. En effet, les surdiagnostics sont d'autant plus probables que la tumeur prélevée est petite. En donnant l'illusion de l'efficacité d'une prise en charge précoce, ils masquent les effets délétères de prélèvements effectués précocement sur de véritables cancers évolutifs.

Projets

L'étude envisagée en priorité à ce stade de travail concerne la fiabilité des diagnostics anatomopathologiques. Un protocole est en cours de préparation, conjointement à l'Ecole nationale de santé publique et à l'Institut national du cancer. Les registres des tumeurs sont pressentis pour y apporter prochainement leur contribution.

Pour obtenir les annexes, adressez-vous à bjunod@ensp.fr

Références

1. Philip Th. Le dépistage du cancer du sein en France : bilan et limites. Discussion. Réponse à Bernard Junod. Bull. Acad. Natle Méd, 2005, 189, n°2, 338-9.
2. Welch HG. Search and destroy. The right cancer strategy for Europeans ? European Journal of Cancer 41 (2005):660-663.
3. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases ? European Journal of Cancer 41 (2005):508-515.
4. Cox B. Variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. J natl Cancer inst. Monogr. 22 (1997):69-72.