

Adaptation en français de l'article : Junod B, Zahl PH, Kaplan RM, Olsen J, Greenland S. An Investigation of the Apparent Breast Cancer Epidemic in France: Screening and incidence trends in birth cohorts. BMC Cancer 2011, 11:401

**Investigation de l'épidémie apparente de cancer du sein en France :
dépistage et évolution de l'incidence par le suivi de cohortes de naissance**

Bernard Junod¹, Per-Henrik Zahl², Robert M Kaplan³, Jørn Olsen⁴, Sander Greenland^{4,5}.

¹ Adresse actuelle: FORMINDEP, Roubaix, France. Précédemment: Département d'épidémiologie, École des Hautes Études en Santé Publique, Rennes, France.

² Institut norvégien de santé publique, Oslo, Norvège

³ Université de Californie Los Angeles (UCLA), Ecoles de santé publique et de médecine, Los Angeles, USA

⁴ Département d'épidémiologie, École de santé publique, UCLA, Los Angeles, USA

⁵ Département de Statistique, Facultés de lettres and de science, UCLA, Los Angeles, USA

Auteur correspondant:

Bernard Junod

La Maison Neuve

35520 La Chapelle des Fougeretz

France

02 99 66 43 25

0625775147

Adresses courriel :

Junod.bernard@wanadoo.fr

Per-Henrik.Zahl@fhi.no

rmkaplan@ucla.edu

jo@ucla.edu

lesdomes@ucla.edu

Résumé

Contexte. Les données descriptives officielles sur le cancer du sein en France montrent une forte augmentation de l'incidence de 1980 à 2005 alors que la mortalité a peu changé. Cette étude quantifie la part de l'augmentation de l'incidence attribuable à l'évolution temporelle de l'exposition aux facteurs de risque et au surdiagnostic dû au dépistage organisé et opportuniste. Le surdiagnostic est défini comme des tumeurs non évolutives diagnostiquées comme cancer à l'histologie ou des cancers évolutifs qui n'auraient pas provoqué de symptômes jusqu'au décès de la femme pour une autre cause.

Méthodes. Comparaison entre cohortes appariées selon l'âge de 1980 à 2005. Toutes les femmes résidant en France et nées de 1911 à 1915, de 1926 à 1930 et de 1941 à 1945 sont incluses. Les sources proviennent de bases de données officielles et de rapports sur la mammographie de dépistage. Elles incluent l'incidence et la mortalité par cancer du sein selon l'âge et la période, l'exposition aux traitements hormonaux substitutifs, à l'alcool et à l'obésité. Les résultats donnent les différences d'incidence de cancer du sein ajustées selon les changements d'exposition aux facteurs de risque entre des cohortes dépistées selon des intensités variables.

Résultats : Le nombre d'appareils de mammographie utilisés en France a augmenté d'un facteur 8 de 1980 à 2000. Le dépistage opportuniste et organisé a augmenté au cours du temps. En comparaison avec des cohortes de même âge, à 15 ans d'intervalle, l'incidence ajustée cumulée sur 11 ans augmenta de 76% [Limites de confiance à 95 % (LC95%) : 67%, 85%] pour les femmes de 50 à 64 ans et de 23 % [LC95 % : 15 %, 31 %] chez les femmes de 65 à 79 ans. Comme la mortalité n'a pas changé, cette augmentation de l'incidence cumulée sur 11 ans fut considérée comme une estimation du surdiagnostic.

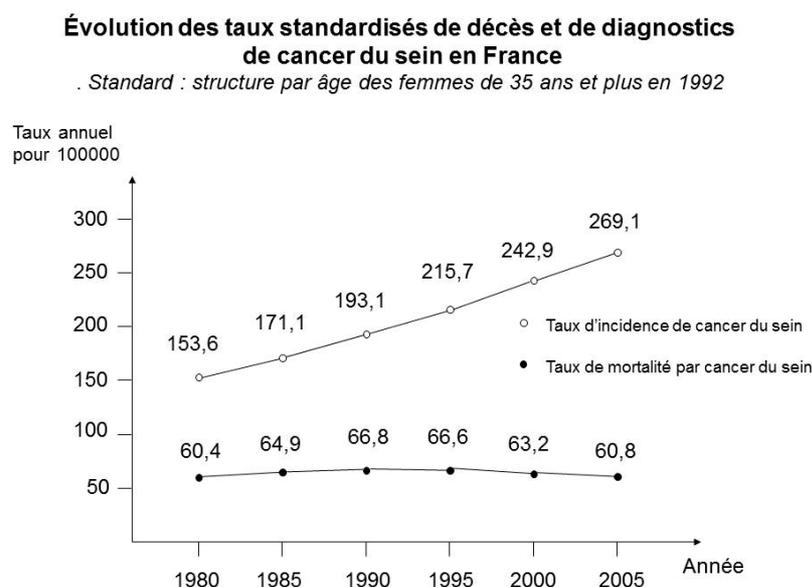
Conclusions : Le surdiagnostic du cancer du sein provient d'une augmentation de diagnostics de tumeurs à évolution lente, sans danger pour la vie de la femme et de diagnostics posés par erreur chez des femmes sans maladie cancéreuse évolutive. Nous suggérons que ces effets peuvent expliquer dans une large mesure « l'épidémie » de cancer du sein rapportée en France. Une meilleure classification des tumeurs prédictives d'une véritable maladie cancéreuse est nécessaire pour éviter des diagnostics de cancer et des traitements inutiles.

Contexte

De 1980 à 2005, l'incidence du cancer standardisée selon l'âge s'est accrue de 38% en France, principalement par l'augmentation de l'incidence du cancer de la prostate rapportée chez l'homme et du cancer du sein et du poumon chez la femme[1]. Le taux de létalité du cancer du sein estimé à partir de l'incidence et de la mortalité a décliné en passant de 39% en 1980 à 23% en 2005. L'augmentation de l'incidence du cancer du sein peut être reliée à l'exposition croissante à de facteurs causals, tels que l'usage d'hormones de substitution, l'alcool, l'obésité ou le nombre d'enfants, mais elle peut aussi être un artefact dû à l'augmentation du dépistage.

Les rapports du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) ont pris en considération la distinction entre augmentation réelle et artificielle de la fréquence du cancer en France en privilégiant les données de mortalité par rapport à celles de l'incidence [2,3]. Comparant les évolutions temporelles entre localisations de cancer, le rapport du CIRC émet l'hypothèse que l'augmentation de l'incidence observée est une conséquence de la mise en œuvre de méthodes de détection précoce, indépendamment de facteurs de risque liés au style de vie ou à l'environnement. La figure 1 montre l'incidence et la mortalité par cancer du sein pour la période 1980 à 2005 et révèle leur divergence.

Figure 1



Si l'incidence vraie du cancer du sein n'a pas augmenté dans le temps, alors le dépistage et les améliorations du traitement auraient dû réduire considérablement la mortalité par cancer du sein. L'augmentation de l'activité de dépistage peut aussi se produire sans programme organisé. Par exemple, après modélisation, le surdiagnostic fut estimé à plus de 40% dans les cohortes de femmes jeunes exposées à la mammographie en Catalogne [8].

Une étude norvégienne a suggéré que le dépistage par mammographie entraîne une augmentation de cancers du sein infiltrants qui dépasse celle explicable par le diagnostic précoce ou par l'exposition à des facteurs de risque. Les auteurs suggèrent que la mammographie de dépistage détecte beaucoup de tumeurs qui, sinon, auraient régressé spontanément [9].

La plupart des cancers du sein sont diagnostiqués par une biopsie qui suit une détection par auto palpation, examen clinique par un médecin ou par mammographie. Le surdiagnostic est inévitable lorsqu'on détecte par des tests des maladies au stade précédant la symptomatologie, ce qui est le cas de presque tous les programmes de dépistage. Les cliniciens utilisent l'histologie dans le but de diagnostiquer une véritable maladie évolutive qui, sans traitement, provoquerait des métastases et entraînerait la mort, pour autant qu'il n'y ait pas d'autre problème de santé qui interfère avec cette progression. La validité de l'histologie en tant que procédure de détection d'un véritable cancer évolutif dépend de la sensibilité et de la spécificité des lames réalisées à partir de la biopsie. Le nombre de vrais cancers évolutifs détectés dans une population reflète la fréquence des examens parmi les femmes atteintes d'un cancer évolutif, de la sensibilité des procédures diagnostiques qui précèdent la biopsie et de la sensibilité de l'examen histologique.

La *sensibilité globale* est la proportion de cancers évolutifs correctement identifiés dans une population. Toutes les tumeurs non évolutives diagnostiquées comme cancer à l'histologie sont des surdiagnostics. Elles reflètent la fréquence des examens parmi les femmes sans cancer évolutif, la spécificité des procédures à visée diagnostique appliquées avant la biopsie et la proportion des femmes sans cancer évolutif correctement considérées comme telles par l'histologie. Toutes les femmes sans cancer qui ne sont pas examinées contribuent à augmenter la *spécificité globale*: la proportion des femmes sans cancer évolutif correctement considérées comme telles dans la population. Le dépistage augmente la sensibilité

globale. De ce fait, il diminue également la spécificité globale, qui, à son tour produit plus de surdiagnostic.

Le surdiagnostic inclut toutes les tumeurs non évolutives diagnostiquées comme cancer à l'histologie ainsi que les cancers progressifs qui n'auraient jamais entraîné de symptômes ou la mort pendant la durée de vie de la patiente. Ces derniers cas sont des *surdiagnostics fonctionnels* qui dépendent du devenir des patients plutôt que des causes physiologiques ou structurelles du surdiagnostic. Le surdiagnostic fonctionnel ne dépend pas seulement du cancer, mais également des autres causes de mort et de l'espérance de vie. Il se produit plus fréquemment lorsque le dépistage est réalisé parmi les femmes dont l'espérance de vie est réduite et lorsque la sensibilité globale est élevée.

Notre étude procède à l'investigation de l'association entre augmentation du dépistage par mammographie et augmentation apparente de l'incidence de cancer du sein en France. Elle contribue au débat sur les bénéfices et les effets secondaires du dépistage [10-15].

Méthodes

Cette investigation porte sur la période 1980-2005 et sur les départements de la France métropolitaine, la partie européenne du pays.

Données

Les décès par cancer du sein et les populations de femmes proviennent du Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès (Cépidc) [16]. Le nombre annuel de nouveaux diagnostics de cancers du sein infiltrants et la population des femmes en France furent utilisées pour estimer l'évolution temporelle de la fréquence du cancer du sein. Les diagnostics de cancer du sein infiltrants furent estimés à partir de registres de cancer opérant sur des populations en France [17]. En 1992 (le milieu de la période d'étude) l'estimation nationale reposait sur 2193 cas rapportés [18]. L'incidence des cancers infiltrants provient de l'institut de veille sanitaire [19].

L'exposition aux hormones de substitution selon l'âge et la période [20,21], à l'alcool [22] et à l'obésité [23] en France fut estimée à partir de données publiées. Pour les hormones de substitution, la prévalence d'utilisation selon l'âge repose sur deux cohortes disponibles en France : « ESPS-EPAS » (échantillon du registre de la sécurité sociale) et « 3C (femmes de Bordeaux, Dijon et Montpellier). Les estimations

du risque relatif furent obtenus à partir de quatre modèles utilisés dans le rapport [21]. Chaque modèle prend en considération trois catégories d'usage des hormones de substitution : œstrogènes seuls, œstrogènes plus progestérone, et œstrogènes plus progestine. Les femmes furent considérées comme exposées à l'alcool si elles buvaient au moins 6 verres ou plus à une occasion et/ou au moins 14 verres par semaine. L'obésité fut définie par un indice de masse corporelle au moins égal à 30 kg/m². Pour l'alcool et l'obésité, les estimations du risque relatif furent fondées sur la littérature internationale [24].

Changements dans les procédures diagnostiques

Nous avons utilisé deux sources de données pour évaluer les changements de pratique de mammographie. Premièrement, nous avons estimé le nombre d'appareils enregistrés annuellement selon les mêmes méthodes de 1980 jusqu'à 2000 [25]. Le nombre moyen d'examens par appareil de mammographie en France est disponible pour l'année 1988 [26]. En second lieu, nous avons estimé l'implantation des programmes de dépistage du cancer du sein par mammographie en France jusque en 2004 [27]. En 1995, pour deux départements, nous disposons de la distribution par âge des femmes passant une mammographie, soit dans le cadre du programme organisé, soit par initiative personnelle [28].

Changement d'incidence due aux changements d'exposition aux facteurs de risque

L'incidence de cancer du sein attribuable au changement d'exposition aux facteurs de risque dans le temps fut calculée par classe d'âge à partir de l'incidence au cours de la période de référence, de la prévalence de l'exposition disponible pour chaque période et des estimations de risque relatif. L'annexe 1 fournit les formules utilisées pour ces calculs.

Estimation du surdiagnostic à partir des changements d'incidence et de mortalité par cancer du sein

Le changement d'incidence cumulative fut obtenu en comparant des cohortes appariées sur l'âge à 15 ans d'intervalle. Les comparaisons d'incidence par paire de cohortes soumises à des activités de dépistage contrastées portent séparément sur les femmes d'âge moyen soit de 50 à 64 ans et sur les femmes plus âgées, soit de 65 à 79 ans. Dans chaque paire, la cohorte de référence fut celle observée au cours de la période la plus ancienne, lorsque l'activité de dépistage était moins intense. La

cohorte de référence fut observée 15 ans avant la cohorte de comparaison dans le groupe d'âge étudié. Pour les femmes d'âge moyen, la cohorte de référence inclut les femmes nées entre 1926 et 1930. Elle est comparée à la cohorte des femmes nées en 1941-1945. Chez les femmes âgées, la cohorte de référence inclut les femmes nées en 1911-1915. Elle fut comparée à la cohorte des femmes nées en 1926-1930. Pour les femmes d'âge moyen et pour les femmes âgées, l'incidence fut observée annuellement par groupes d'âge quinquennaux. Le changement d'incidence cumulative brute associé à la différence d'activité de dépistage à 15 ans d'intervalle est la différence d'incidence cumulative sur 11 ans dans chaque paire de cohortes. Le calcul détaillé de l'incidence cumulative est donné dans l'annexe 2. La même procédure fut appliquée pour la mortalité par cancer du sein.

Dans chaque paire de cohortes, l'incidence attribuable aux changements de prévalence et de mortalité cumulative, s'ils se produisent, fut soustraite de la proportion d'incidence brute pour obtenir une estimation du surdiagnostic entre les deux cohortes comparées.

Méthodes statistiques

Les limites de confiance ont été obtenues selon une approximation normale de la distribution de proportions pour comparer les procédures initiales menant au diagnostic de cancer du sein selon la période. Les limites de confiance des différences entre proportions d'incidence furent obtenues à partir des données officielles françaises et des cas observés dans les registres du cancer en activité en 1992 [18]. Les limites de confiance n'ont pas été calculées pour les estimations portant sur des populations entières. Les formules utilisées sont données dans le fichier additionnel N°2 .

Résultats

Evolution temporelle de la disponibilité et de la pratique du dépistage par mammographie

Le nombre d'appareils de mammographie a augmenté constamment : 308 en 1980, 499 en 1984, 1351 en 1990, 2282 en 1994 et 2511 en 2000. Il y eut environ 8 fois plus d'appareils de mammographie en 2000 qu'en 1980.

Trois départements avaient un programme de dépistage organisé en 1989, 13 en 1994 et 31 en 1999. En 2004, le dépistage organisé a été étendu à l'ensemble des 96 départements.

Le dépistage organisé commençait à 50 ans et en 1999, la limite d'âge pour inviter les femmes à se faire dépister tous les deux ans fut prolongée de 69 à 74 ans. Pendant toute la période, les pratiques de dépistage ne furent pas restreintes aux femmes incluses dans les programmes organisés.

Dans deux départements avec programme organisé en 1995, les taux de mammographie avant 50 ans ou après 69 ans correspondaient au 59% des taux de mammographie de ceux du programme organisé pour les femmes âgées de 50 à 69 ans [28]. En 1988, le nombre moyen de mammographies de dépistage par appareil de mammographie se montait à 1050 par an [26,28].

Évolution temporelle de l'exposition aux facteurs de risque

Tableau 1

Evolution de la prévalence d'exposition aux facteurs de risque dans le temps

Groupe d'âge	THS (RR = 1.17 [21] ^a)		Alcool (RR = 1.7 [24] ^b)		Obésité (RR = 2.0 [24] ^c)	
	1980 -1990	1995 – 2005	1980 -1990	1995 -2005	1980 –1990	1995 -2005
50-59	7.9 %	31.6 %	16.7 %	13.5 %	4.1 %	6.4 %
60-69	7.7 %	30.7 %	7.0 %	5.7 %	6.1 %	10.4 %
70-79	2.3 %	9.0 %	3.7 %	3.0 %	6.1 %	10.4 %

^a Risque relatif (RR) lié aux traitements hormonaux de substitution (THS) résultant des quatre modèles disponibles dans la table six du rapport de l'AFSSAPS [21]. $RR = \text{Total des cas exposés attendus (3922,15)} / \text{Total des cas attendus non exposés (3358,78)} = 1.17$

Les données de prévalence se restreignent aux échantillons issus de populations“(ESPS–EPAS” and “3C)” [21].

^b Interpolation entre les résultats fournis (1.5 and 2.0)

^c La prévalence dans le groupe d'âge 60-69 ans fut extrapolée au groupe d'âge 70-79 ans.

Les changements d'exposition aux facteurs de risque sont résumés dans le tableau 1.

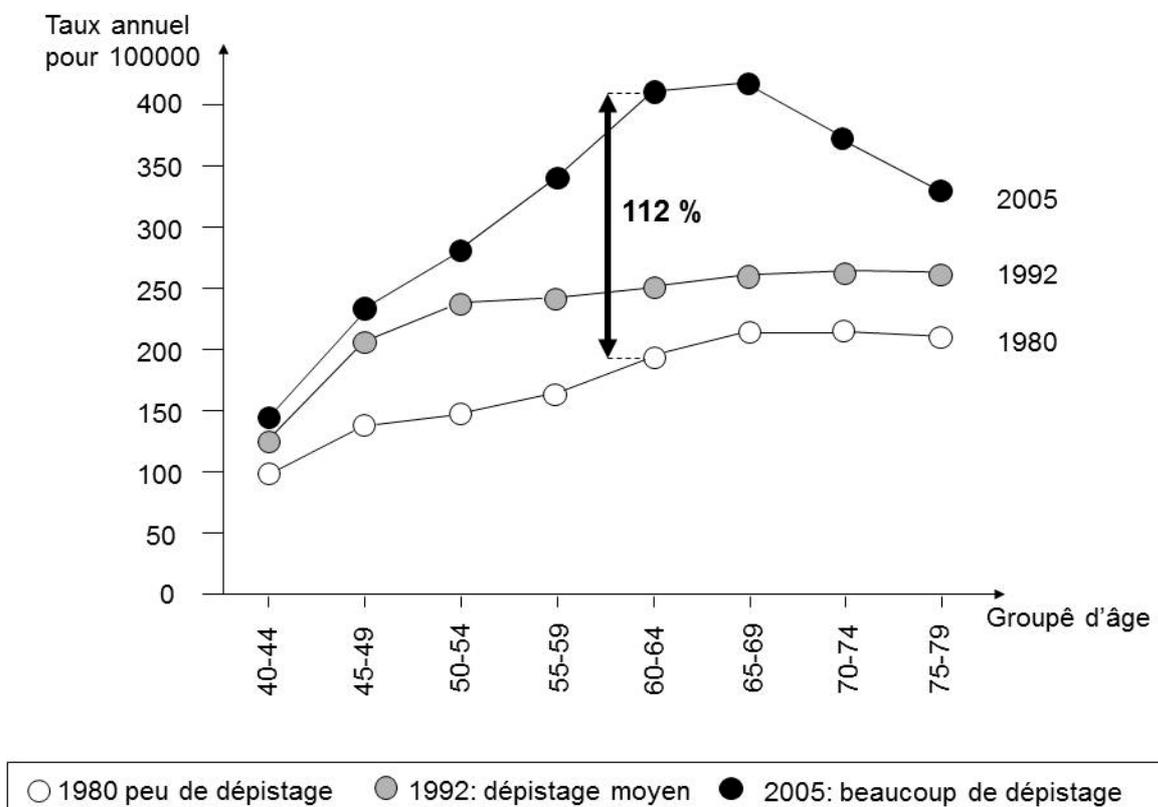
En comparaison avec la période 1980-1990, on constate une augmentation de la prévalence du recours aux hormones de substitution et de l'obésité en 1995-2005, tandis que la consommation d'alcool a diminué chez les femmes.

Évolution temporelle de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein

La figure 2 montre l'augmentation au cours du temps de l'incidence par âge. Chez les femmes de 50 à 69 ans, l'incidence en 2005 est le double de celle de 1980. La plus forte augmentation apparaît en 2005 chez les femmes âgées de 60 à 64 ans. En 2005, l'incidence du cancer du sein est moins élevée après 74 ans par rapport aux femmes de 60 à 69 ans ; la forme de la distribution des taux d'incidence a évolué en passant d'une augmentation régulière à une courbe en cloche.

Figure 2

Taux d'incidence du cancer du sein par âge et selon l'activité de dépistage



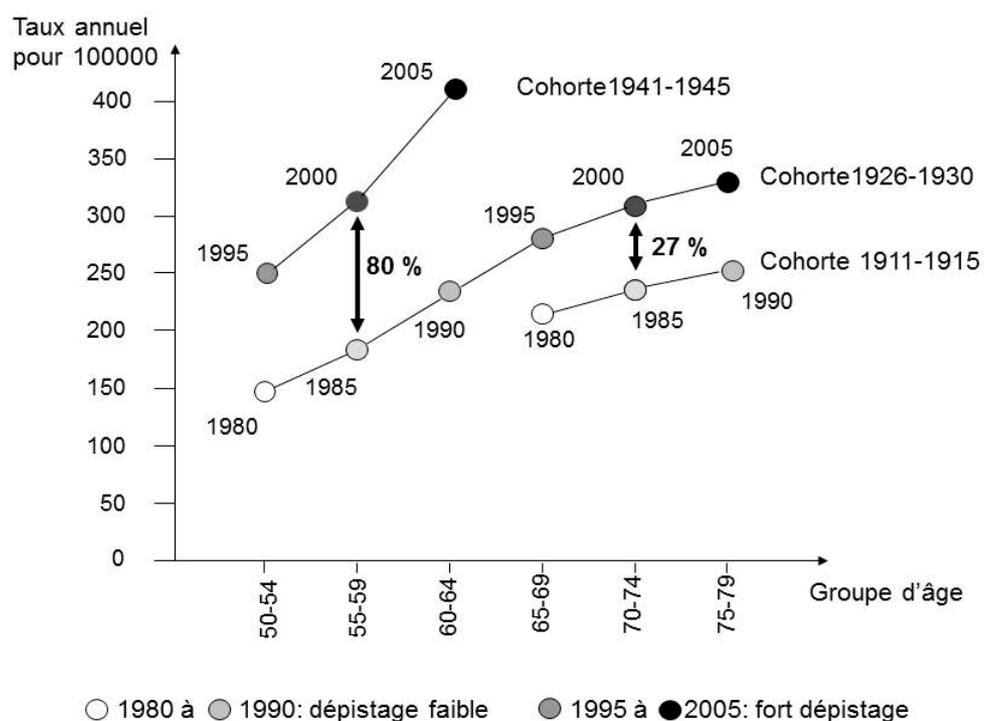
Dans les cohortes où le dépistage fut plus intense, on s'attendait à une diminution de l'incidence après 74 ans, du fait que les tumeurs à croissance lente auraient dû être détectées auparavant, mais ce ne fut pas le cas. Dans chaque paire de cohortes, l'augmentation de l'incidence est même plus importante à la fin de la période de comparaison qu'au début, 11 ans auparavant. Ceci apparaît dans la figure 3 pour les groupes d'âge 65-69 ans et 75 à 79 ans. La mortalité par cancer du sein selon l'âge fut similaire dans les deux paires de cohortes. Dans la paire de cohortes des femmes d'âge moyen (50 à 64 ans), le taux de mortalité par cancer du sein fut de 6,7/1000 de 1980 à 1990 et de 6.6 /1000 de 1995 à 2005. Dans les cohortes de femmes plus âgées (65-79 ans), le taux cumulé de mortalité par cancer du sein fut de 9.9/1000 de 1980 à 1990 et de 10.7/1000 de 1995 à 2005.

Estimation du surdiagnostic

Les taux d'incidence observés dans les cohortes sont donnés dans la figure 3.

Figure 3

Incidence du cancer du sein dans les cohortes de naissance selon le niveau d'activité de dépistage – France, 1980 à 2005



Pour les femmes âgées de 50 à 64 ans, la proportion d'incidence, à savoir la proportion de femmes nouvellement diagnostiquées avec un cancer du sein pendant 11 ans, fut de 20/1000 dans la cohorte de référence observée de 1980 à 1990. Elle augmenta de 80% [LC95% : 72%, 89%] à 37/1000 dans la cohorte appariée selon l'âge observée de 1995 à 2005. Chez les femmes de 65 à 79 ans, la proportion de celles ayant été nouvellement diagnostiquées avec un cancer du sein pendant 11 ans fut de 24/1000 dans la cohorte de référence observée de 1980 à 1990. Elle augmenta de 27% [LC95% : 20%, 34%] à 31/1000 dans la cohorte appariée selon l'âge observée de 1995 à 2005.

L'estimation du surdiagnostic donnée dans le tableau 2 prend en considération les changements de proportions d'incidence et les ajustements dus aux changements de prévalence des facteurs de risque. Etant donné que la mortalité par cancer du sein s'est modifiée de moins de 0,1/1000 par an dans des directions opposées selon le groupe d'âge considéré, elle n'a pas été prise en compte dans les ajustements.

Tableau 2

Évolution de la proportion d'incidence de cancer du sein de 1980-1990 à 1995-2005 en France
Comparaison à 15 ans d'intervalle de cohortes appariées sur l'âge suivies pendant 11 ans,

Age dans la cohorte	Proportion d'incidence des diagnostics de cancer du sein pendant 11 ans		Proportion d'incidence attribuable au changement d'exposition aux facteurs de risque entre 1980-1990 et 1995-2005			Changement relatif de la proportion d'incidence ajustée attribuable au surdiagnostic
	<i>Cas pour 1000</i>		<i>Cas pour 1000</i>			<i>Accroissement relatif ajusté</i>
	(1) 1980 – 1990	(2) 1995 – 2005	(3) THS	(4) Alcool	(5) Obésité	$\{(2)-(1)-(3)-(4)-(5)\} / (1)$
50-64	20,4	36,8	0,82	– 0,40	0,48	76,0 % LC95% :66,7; 85,0
65-79	24,3	30,9	0,89	– 0,25	0,33	23,0 % LC95% : 15,2 %; 30,9 %

Les estimations du surdiagnostic sont légèrement plus basses que la différence brute entre proportions d'incidence dans chaque paire de cohortes. L'ajustement pour l'augmentation du recours aux hormones de substitution et de l'obésité a entraîné une légère réduction de la différence brute entre proportions d'incidence. Au contraire, la diminution de consommation d'alcool a légèrement augmenté l'estimation du surdiagnostic dans chaque paire de cohortes. Les estimations du surdiagnostic pour la période 1995-2005 sont de 76% [LC95% : 67% ; 85%) pour les femmes âgées de 50 à 64 ans et 23% [LC95% : 15% ; 31%] pour les femmes âgées de 65 à 79 ans.

Discussion

Nous avons observé que les taux d'incidence standardisés de cancer du sein ont augmenté régulièrement de 1980 à 2005 avec l'intensification des moyens utilisés pour le dépistage, tandis que la mortalité par cancer du sein standardisée a peu changé pendant cette période. Ces évolutions pourraient refléter une augmentation progressive à une exposition inconnue et une diminution de la létalité due à un meilleur traitement. Cependant, nos résultats sont en cohérence avec d'autres études qui ne démontrent pas de bénéfice du dépistage du cancer du sein au niveau de populations entières.

Les opinions sur la valeur du dépistage par mammographie sont encore divergentes. Plusieurs investigateurs, particulièrement des radiologues, sont favorables au dépistage en population [10,12,29]. D'un autre côté, certaines, mais pas toutes les méta-analyses des essais contrôlés ne parviennent pas à montrer des bénéfices en terme de survie [14]. Les méta-analyses parviennent à des conclusions différentes du fait qu'elles appliquent des critères variables pour exclure certaines études. Celles qui recourent à des critères plus stricts tendent vers la nullité des effets du dépistage, particulièrement pour les femmes de moins de 50 ans. Cependant, certains ont argumenté que le choix des critères de qualité est subjectif [12], ou résulte d'hypothèses [11]. De plus, les évaluations quasi expérimentales systématiques de Norvège rapportent des bénéfices minimes de survie parmi les femmes dépistées [30]. Au Danemark, des études similaires suggèrent que la diminution de mortalité par cancer du sein fut plus importante dans les régions sans dépistage que dans les zones géographiques où le dépistage avait été institué [31].

Une étude récente fondée sur les données de l'OMS a comparé les évolutions de la mortalité par cancer du sein dans trois paires de pays européens : Irlande du Nord versus République d'Irlande, Pays-bas versus Belgique et Suède versus Norvège. Bien qu'un des pays de chaque paire eut une politique de dépistage plus agressive, les réductions en terme de mortalité par cancer du sein furent similaires dans les trois paires. Ces résultats sont en cohérence avec des essais cliniques et d'autres situations quasi expérimentales qui ont échoué pour montrer des réductions significatives de mortalité directement attribuables à la mammographie [32].

Les programmes de dépistage bien conduits devraient induire une augmentation des cas prévalents et du temps de devancement, et ensuite une diminution subséquente des tumeurs avancées observées qui ne s'est pas produite. Après 74 ans, lorsque les femmes ne sont pas invitées à un programme de dépistage organisé, le taux d'incidence ne devrait pas augmenter autant que lorsque le dépistage a eu lieu auparavant dans la cohorte [33]. Cependant, en comparaison avec des âges plus précoces, l'augmentation de l'incidence de cancer du sein fut même plus forte pour les femmes de 75 à 79 ans en 1995 qu'en 1990, lorsque le dépistage était moins intense jusqu'à 74 ans. L'augmentation inattendue de l'incidence de cancer du sein chez les femmes âgées peut refléter un surdiagnostic dû à un dépistage plus intense [34,35].

La période d'observation fut choisie pour assurer la stabilité des systèmes d'enregistrement des décès et de l'incidence, ainsi que des nomenclatures en usage. Avant 1978, l'incidence du cancer du sein n'était pas disponible et l'évolution de la mortalité par cancer du sein était faussée du fait que des décès dus au cancer du sein étaient parfois déclarés comme « cancer » sans spécifier la localisation de la tumeur primaire. Les statistiques sont disponibles sur la distribution par âge des interventions chirurgicales pratiquées en 1999 pour cancer du sein en France [36]. Parmi les femmes âgées de 50 à 79 ans, il y a 16,5 % d'interventions de plus que de cas incidents de cancer infiltrant. Cette différence est compatible avec l'inclusion de femmes ayant eu plus d'une intervention ou un carcinome in situ.

Notre étude a plusieurs limitations importantes. Seule une petite proportion de la population française est incluse dans les registre de tumeurs (environ 7% au milieu de la période d'étude). De plus, nous ne pouvons exclure l'occurrence de changements temporels d'autres facteurs de risque de cancer du sein, tels que l'âge

de la mère lors de la première naissance, la proportion de nullipares ou le statut socio-économique. Les ajustements des changements dans les traitements hormonaux substitutifs, l'alcool et la prévalence de l'obésité dans le temps sont forcément imparfaits.

Les programmes de dépistage organisés ne donnent pas une juste appréciation de l'activité de dépistage effective en France : ils n'incluent pas le dépistage opportuniste qui fut consistant [28]. Une augmentation du nombre d'appareils de mammographie en France est susceptible d'expliquer l'évolution des procédures à visée diagnostique utilisées en premier recours, comme le montre une étude conduite dans le Département de Haute Vienne [37]. Pendant la période 1986-1989, 80% des cancers (298 sur 372) furent découverts par le patient, tandis que cette proportion tomba à 52% (176 sur 341) pendant la période 1997-1998. La différence entre les deux groupes fut de 28,5% [LC95% 21.8%, 35.2%]. Cette diminution fut essentiellement compensée par l'augmentation de la proportion des cancers du sein découverts par mammographie : 24.5% [KC95% : 20.2% ;28.8%]. La durée plus brève de la deuxième période donne une fréquence accrue de diagnostics de cancer du sein. Cet accroissement observé à 10 ans d'intervalle dans le district de la Haute Vienne correspond au 2/3 de l'augmentation observée à 15 ans d'intervalle dans les cohortes de 50 à 79 ans au niveau national.

Une diminution de 1% de la spécificité globale suffirait à expliquer l'augmentation de l'incidence du cancer du sein en France. Supposons que parmi 1000 femmes, 4 ont un véritable cancer évolutif non symptomatique et 996 n'en ont pas. Si les femmes ne sont pas examinées, les quatre cas en viendront à se faire diagnostiquer lorsque les cancers deviendront symptomatiques et la spécificité est de 100%. Si ces 1000 femmes se font dépister avec une sensibilité globale de 90% et une spécificité globale de 99%, on aurait 90% de 4, soit 3,6 vrais positifs ; 99% de 996, soit environ 986 vrais négatifs ; 10% de 4, soit 0,4 faux négatifs et 1% de 996, soit environ 10 faux positifs. La valeur prédictive positive parmi les 13,6 « cancers » diagnostiqués est ainsi de l'ordre de 3,6/13,6, soit moins de 30%. Cet exemple illustre comment le surdiagnostic peut augmenter avec le dépistage, même sans changement dans la sensibilité et la spécificité intrinsèques de chaque procédure diagnostique.

Les changements de prévalence des facteurs de risque n'ont expliqué qu'une faible part de l'augmentation de l'incidence par cancer du sein pendant la période étudiée.

L'émergence du surdiagnostic est une explication plausible de l'évolution de l'incidence du fait de la longue période pendant laquelle l'intensité du dépistage a augmenté.

Une divergence analogue entre évolutions de l'incidence et de la mortalité fut observée de 1927 à 1947 au Canada. La confiance dans l'efficacité de la mastectomie radicale proposée par Halsted contribua à augmenter le dépistage précoce par auto-examen des seins. McKinnon émit l'hypothèse que les limitations du diagnostic confirmé par histologie, « pétri d'incertitude », expliquait tout ou partie de l'amélioration apparente de la survie des cancers dépistés à un stade précoce pendant cette période [38].

Des cancers du sein infiltrants existent chez les femmes au moment du décès dû à d'autres causes. Welch et Black ont recouru à des études d'autopsie pour estimer l'importance des « réservoirs » de cancer intra-canaliculaire in situ [39]. Ces études ont aussi révélé des cancers du sein infiltrants non détectés jusqu'au décès par d'autres causes [40-43]. D'autres publications rapportent une fréquence élevée de lésions lentes ou non progressives [44] dont certaines sont susceptibles d'être diagnostiquées à tort comme cancer évolutifs [45]. Aussi est-il possible que le dépistage opportuniste explique la plupart de l'excès de surdiagnostic avant 50ans et après 74 ans. Une mortalité par cancer du sein similaire observée de 1980 à 1990 et celle observée de 1995 à 2005 montre également que le surdiagnostic est une explication possible de l'augmentation de l'incidence de 50 à 79 ans.

Le rapport de 2003 de la Commission « Cancer » de l'Académie Nationale de Médecine donne la clé d'interprétation de cette augmentation de l'incidence : « le surdiagnostic (diagnostic de tumeurs à la limite de la malignité) constitue un problème sérieux parce qu'il peut augmenter artificiellement l'incidence du cancer et les résultats des traitements »[46]. En 2005, une discussion à l'Académie Nationale de Médecine a suggéré que la définition du cancer devrait changer pour inclure la preuve de la progression de la tumeur au cours du temps [47].

Conclusion

En résumé, on a constaté une augmentation substantielle de l'incidence de cancer du sein en France sans augmentation correspondante de la mortalité. Bien que ceci puisse s'expliquer par une parfaite compensation entre augmentation de l'incidence

et amélioration de la survie, nous pensons que l'augmentation de l'incidence de cancer du sein observée en *France depuis 1980 reflète dans une large mesure l'augmentation du surdiagnostic. Ce dernier inclut des erreurs de diagnostic et de vraies lésions cancéreuses qui n'auraient pas eu d'impact sur la santé de la femme pendant toute sa vie. Une meilleure classification des tumeurs prédictives d'une véritable maladie cancéreuse est nécessaire pour éviter des diagnostics de cancer et des traitements inutiles.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de liens d'intérêts entrant en conflit avec cette recherche.

Remerciements

A Barron Lerner pour le témoignage de son livre, « The Breast Cancer Wars », très éclairant pour promouvoir l'éthique médicale.

A l'Institut national de la santé des États-Unis, bureau des recherches comportementales et en sciences sociales qui a contribué au financement de ce travail.

Références

- [1] Guerin S, Doyon F, Hill C. The frequency of cancer in France in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends. Bull Cancer 2009 Feb; 96(1): 51-7.
- [2] World Health Organization. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. IARC Working Group Reports. Volume 3. WHO, Geneva, 2007.
- [3] Cancers-environnement. Expertise collective. INSERM. Octobre 2008. 907 pages.
- [4] Boer, WP, de Koning H, van Oortmarssen G. Extrainsidencidence caused by mammographic screening. The Lancet 1994(343): 979.
- [5] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. BMJ 2006; 332: 689–92.
- [6] Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. BMJ 2009; 339; b2587.

- [7] Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: Lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *JNCI* 2002; 94(13): 981-90.
- [8] Martinez-Alonzo M, Vilapinyo E, Marcos-Gragera R, Rue M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):R58. Epub 2010 Aug 3.
- [9] Zahl PH, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med.* 2008; 168(21): 2311-6.
- [10] Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 43-55.
- [11] Gøtzsche PC On the benefits and harms of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 56-64.
- [12] Freedman DA, Petiti DB, Robins JM. Rejoinder. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 69-73.
- [13] Welch HG Screening mammography - A long run for a short slide? *N Engl J Med* 2010; 363(13): 1276-8.
- [14] Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for Breast Cancer with Mammography. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4): CD001877.
- [15] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in Cancer. *JNCI* 2010;102 : 605-13.
- [16] Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès. <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/>
- [17] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Macé-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schvartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 Feb;51:3-30.
- [18] Parkin DM, Whelan SI, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Vol VII. IARC Scientific Publication 143. Lyon IARC 1993.
- [19] Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Estimations à partir des données des registres du réseau FRANCIM et du CeperDCIM. Institut de la veille sanitaire. Janvier 2008. <http://www.ecosante.fr/FRANFRA/141.html>
- [20] Tamborini A. Menopause, THS et osteoporose post-menopausique: quoi de neuf? *Réalités en Gynécologie-Obstétrique* 2008 130: 1-7.
- [21] Traitement hormonal substitutif de la menopause. *Afssaps.* Sept 2005. 68 pp.
- [22] Com-Ruelle L, Dourgnon P, Jusot F, Lengagne P. Les problemes d'alcool en France: quelles sont les populations à risque. *Questions d'économie de la sante.* IRDS 2008. N°129: 1-6.
- [23] De Saint Pol T. Evolution de l'obésité en France de 1981 à 2003 : Les disparités entre milieux sociaux augmentent. *Obésité* 2007 June (2): 188-94.

- [24] Rochefort H, Rouesse J. Cancers du sein, incidence et prevention. Bull. Acad Natle Med 2008; 192: 161-74.
- [25] Laugier A. Annuaire de la cancérologie / radiothérapie et des imageries médicales en France (ACRIM). Paris, 2002.
- [26] Dubois G. Le dépistage des cancers. Situation et perspectives en France. Acta Endoscopica 1992; 22:115-18.
- [27] <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/074000352/0000.pdf>
- [28] Wait S, Schaffer P, Seradour B, Chollot M, Demay M, Dejouhanet S. Opportunistic breast cancer screening in France. Bull Cancer 1997; 84(6): 619-24.
- [29] Kopans DB. The 2009 US Preventive Services Task Force (USPSTF) guidelines are not supported by science: the scientific support for mammography screening. Radiol Clin North Am 2010; 48(5): 843-57.
- [30] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. N Engl J Med 2010; 363(13):1203-10.
- [31] Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. BMJ 2010; 340: c1241.
- [32] Autier, P, Moniol, M, Gavin, A, Natten, LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2011; 343:d4411
- [33] Vainio H, Bianchini F, editors. IARC Handbook of Cancer Prevention Volume 7 Breast Cancer Screening. Lyon . IARC Press. 2002.
- [34] Hofvind S, Sørum R, Thoresen S. Incidence and tumour characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. Acta Oncologica, 2008; 47: 225-31.
- [35] Kaplan RM, Saltzstein SL. Reduced mammographic screening may explain declines in breast carcinoma in older women. J Am Geriatr Soc 2005; 53(5): 862-6.
- [36] Mouquet MC, Cherie-Challine L, Marescaux C. L'analyse des séjours chirurgicaux au sein du PMSI: un nouvel indicateur pour l'observation des cancers. DRESS 2002; 27:1-32.
- [37] Aubard Y, Genet D, Eyraud JL, Clavere P, Tubiana-Mathieu N, Philippe HJ. Impact of screening on breast cancer detection. Retrospective comparative study of two periods ten years apart. Eur.Gynaec Oncol J 2002; 23: 37-41.
- [38] McKinnon NE. Breast Cancer mortality, Ontario, 1909-1947. The lack of any decline, and its significance. Can J Pub Health 1949 ; 40: 257-69.
- [39] Welch HG, Black WC. Using Autopsy series to estimate "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: How much more breast cancer can we find? Ann Intern Med 1999; Dec 1; 127(11):1023-8

- [40]Nielsen M, Jensen J, Andersen J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 1984; 54: 612-5.
- [41]Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, Russell IS. Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br J Cancer* 1985; 51: 271-8.
- [42]Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teaf SR. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer* 1987; 60: 2751-60.
- [43]Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen JA. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987; 56: 814-9.
- [44]Zahl PH, Strand GH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: Prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 921-4.
- [45]Zakrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 5 years after end of Malmo mammographic screening trial: Follow-up study. *BMJ* 2006; 332: 689-92.
- [46]Académie nationale de médecine. Analyse du rapport de la commission d'orientation sur le cancer. Académie de médecine. Paris, 2003.
- [47]Philip T, Kasparian C, Fagnani F, Moatti JP, Meunier A, Parodi AL, Mornex R, Paolaggi JB, Godeau P, Vacheron A, Dreux C, Dubois F, Junod B, Picard JD. Le dépistage du cancer du sein en France : bilan et limites. Discussion. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 189 (2005), n°2, 321-39.

Formules des variations d'incidence dues aux variations de prévalence ($p'_e - p_e$) d'exposition aux hormones de substitutions, à l'alcool et à l'obésité

Pour chaque facteur de risque, la variation d'incidence au cours du temps allant de I à I' fut obtenue par un modèle où l'incidence observée I est la somme pondérée de l'incidence parmi les femmes non-exposées (I_o) et exposées (I_e), comme le montre l'équation [a].

$$I = I_o \cdot (1 - p_e) + I_e \cdot p_e \quad [a]$$

Le risque relatif (RR) est donné dans l'équation [b]

$$RR = I_e / I_o \quad [b]$$

L'équation [c] donne l'incidence attendue (I') quand le niveau d'exposition spécifique de l'âge et de la période a varié en passant de p_e à p'_e .

$$I' = I_o \cdot (1 - p'_e) + I_e \cdot p'_e \quad [c]$$

Le modèle est défini par les équations [a], [b], and [c]. Les inconnues sont I_e , et I' . A partir de ces équations, le changement d'incidence ($I' - I$) attribuable au changement de prévalence du facteur de risque sera exprimé comme une fonction de I , p_e , p'_e , et RR .

A partir de l'équation [b],

$$I_o = I_e / RR \quad [d]$$

Remplaçant I_o dans l'équation [a] par sa valeur obtenue de l'équation [d],

$$I = (I_e / RR) \cdot (1 - p_e) + I_e \cdot p_e \quad [e]$$

d'où,

$$I = I_e \cdot \{1/RR - p_e/RR + p_e\} \quad [f]$$

d'où

$$I = I_e \cdot \{1/RR - p_e \cdot (1/RR - 1)\} \quad [g]$$

De même, à partir de [c] and [d],

$$I' = I_e \cdot \{1/RR - p'_e \cdot (1/RR - 1)\} \quad [h]$$

A partir de [g],

$$I_e = I / \{1/RR - p_e \cdot (1/RR - 1)\} \quad [i]$$

d'où,

$$I_e = I \cdot RR / \{1 + p_e (RR - 1)\} \quad [j]$$

A partir de [j] et [h],

$$I' = I \cdot RR / \{1 + p_e (RR - 1)\} \cdot \{1/RR - p'_e \cdot (1/RR - 1)\} \quad [k]$$

En réordonnant et en simplifiant le produit $RR \cdot 1/RR$, on obtient

$$I' = I \cdot \{1 + p'_e \cdot (RR - 1)\} / \{1 + p_e (RR - 1)\} \quad [l]$$

Soustrayant I des deux côtés de l'équation [l]

$$I' - I = I \cdot \{1 + p'_e \cdot (RR - 1)\} / \{1 + p_e (RR - 1)\} - I \quad [m]$$

d'où,

$$I' - I = I \cdot \{1 + p'_e \cdot (RR - 1)\} - \{1 + p_e (RR - 1)\} / \{1 + p_e (RR - 1)\} \quad [n]$$

d'où,

$$I' - I = I \cdot \{p'_e \cdot (RR - 1) - p_e (RR - 1)\} / \{1 + p_e (RR - 1)\} \quad [o]$$

$$I' - I = I \cdot (p'_e - p_e) \cdot (RR - 1) / \{1 + p_e (RR - 1)\} \quad [p]$$

Cette différence fut obtenue séparément pour les hormones de substitution ($I' - I$), l'alcool ($I'' - I$), et l'obésité ($I''' - I$). En supposant l'indépendance des changements de prévalence et l'absence d'interaction entre risques relatifs spécifiques RRs, la variation d'incidence attribuable aux hormones de substitution, à l'alcool et à l'obésité vaut:

$$(I' - I) + (I'' - I) + (I''' - I) = I' + I'' + I''' - 3 \cdot I \quad [q]$$

Annexe 2

Formules des proportions d'incidence et des limites de confiance dans les cohortes

Une cohorte est une population de femmes nées pendant une période de 5 années consécutives. Les données officielles donnent les cas et les taux en France pour chaque année du calendrier dans des classes d'âge contiguës. Pour chaque cohorte, les cas et les populations sont disponibles tous les 5 ans de 1980 à 2005, sans interpolation. Pour les années intermédiaires, les populations et les cas sont obtenus par interpolation des données disponibles sur des cohortes contiguës. .

Les cas officiellement produits pour la France résultent de modèles appliqués aux données disponibles dans les registres du cancer. Pour calculer les limites de confiance, nous prenons en considération le nombre des cas disponibles en 1992, le milieu de la période étudiée.

Populations (P), Cas (C) et proportion d'incidence (IP)

i: groupe d'âge variant par 5 ans: 40-44, 45-49,...

j: année du calendrier

n: *j* modulo 5; *n* varie de 4 à 5 pour incrémenter un *i*^{ème} groupe d'âge

i,n: Groupe d'âge de 5 ans déplacé de *n* années. Pour *i* = 40-44 et *n* = 1, alors *i,n* = 41-45. Lorsque *j* augmente de 5, *i* augmente d'un groupe d'âge de 5 ans. Dans une cohorte, l'évolution du temps du calendrier et de l'âge sont liés.

R: taux

$$P_{i,n,j} = P_{i,j} \cdot (1 - 0.2n) + P_{i+1,j+5} \cdot (0.2n)$$

$$C_{i,n,j} = C_{i,j} \cdot (1 - 0.2n) + C_{i+1,j+5} \cdot (0.2n)$$

$$R_{i,n,j} = C_{i,n,j} / P_{i,n,j}$$

Pour la cohorte de naissance *b*, de l'année *j=f* et pour une durée de *d* années

$$C_{b,f,d} = \sum_{j=f}^{f+d-1} C_{i,j} \cdot (1 - 0.2n) + C_{i+1,j+5} \cdot (0.2n)$$

$$IP_{b,f,d} = 1 - \left\{ \prod_{j=f}^{f+d-1} [1 - R_{i,n,j}] \right\}$$

Limites de confiance de la différence brute (D) entre IP et IP'

Pendant l'année 1992, le milieu de la période d'étude, 2193 cas incidents ont été comptabilisés par les registres de cancer. La même année, l'estimation officielle du nombre

total de cas en France fut de 31818. Le ratio applicable pour estimer la variabilité du nombre de cas vaut $2193/31818=0,0689$.

Le nombre effectif de cas suit une distribution de Poisson. Il fut estimé en appliquant le facteur de correction 0,0689 à C_{ij} and $C_{i+1,j+5}$ pour obtenir respectivement CC_{ij} and $CC_{i+1,j+5}$.

La variance V de la somme ajustée des cas $CC_{b,f,d}$ obtenue par interpolation interpolation vaut alors

$$V(CC_{b,f,d}) = \sum_{j=f}^{j=f+d-1} CC_{ij} \cdot (1 - 0.2n)^2 + CC_{i+1,j+5} \cdot (0.2n)^2$$

$$\text{Soit } IP_{b,f,d} = V(CC_{b,f,d}) / x$$

$$\text{Alors } V(IP_{b,f,d}) = V(CC_{b,f,d}) \cdot (1/x)^2 \text{ where } (1/x) = (IP_{b,f,d} / V(CC_{b,f,d}))$$

$$V(IP_{b,f,d}) = V(CC_{b,f,d}) * (IP_{b,f,d} / V(CC_{b,f,d}))^2 = (IP_{b,f,d})^2 / V(CC_{b,f,d})$$

Lorsqu'on compare les proportions d'incidence obtenues dans une paire de cohortes, $IP_{b,f,d}$ et $IP'_{b',f',d}$ la variance de la différence vaut $V(D) = V(IP_{b,f,d}) + V(IP'_{b',f',d})$.

$$\text{Les limites de confiance à 95\% valent } D - 1.96 \cdot [V(D)]^{.5}; D + 1.96 \cdot [V(D)]^{.5}$$

Limites de confiance de la différence ajustée (D') entre proportions d'incidence

Les cas attribuables (AC) au changement d'exposition aux facteurs de risque entre cohortes comparées sont obtenus pour chaque facteur de risque à partir de l'incidence observée I et de paramètres fixes (voir annexe 1). Sous l'hypothèse d'une distribution de Poisson de I , la variance totale (VCCE) de la correction de proportion d'incidence due au changement d'exposition aux hormones de substitution (ACHRT), à l'alcool (ACALC), et à l'obésité (ACOB) est estimée par:

$$VCCE = \{ACHRT + ACALC + ACOB\} * k^2$$

où k est le facteur utilisé pour obtenir la proportion d'incidence pour 1000 femmes à partir de $ACHRT + ACALC + ACOB$. La variance de la différence ajustée entre proportions d'incidence ($V(D')$) vaut alors :

$$V(D') = V(D) + VCCE$$

Les limites de confiance à 95% sont alors: $D' - 1.96 \cdot [V(D')]^{.5}; D' + 1.96 \cdot [V(D')]^{.5}$