Exercice n° 9 : **Ne pas confondre observer et expérimenter**

Le pronostic des cancers du sein dépend de divers facteurs, dont la taille du cancer. En France, au cours d'une étude, il a été observé un taux de survie plus important chez les femmes ayant un cancer du sein peu étendu lors du diagnostic, que chez celles ayant un cancer plus étendu (lire dans ce numéro pages 526-527). Ce résultat justifie-t-il de rechercher ces cancers le plus tôt possible ? Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de publication, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu publié de cette étude, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DU COMPTE RENDU DE L'ÉTUDE (1)

Cancer du sein : suivi à dix ans d'une cohorte de patientes admises en affection de longue durée en 1994

Introduction

(...) En France, le dépistage du cancer du sein a d'abord été un dépistage individuel. À partir de 1989, les premiers programmes départementaux de dépistage organisé ont progressivement été mis en place. Depuis 1998, la nécessité de la généralisation à l'ensemble du territoire national du dépistage organisé du cancer du sein a régulièrement été rappelée au travers de différents textes de loi. En Auvergne, sa mise en œuvre a débuté à la fin de l'année 1994 pour l'Allier, en 1995 pour le Puy-de-Dôme et en 2003 pour le Cantal et la Haute-Loire.

En 1994, en Auvergne, l'ensemble des patientes affiliées au régime général ayant fait l'objet d'une déclaration d'ALD_{30} [NDLR : affection de longue durée] *pour le cancer du sein a été inclus dans une cohorte. Le devenir de ces patientes a été suivi lorsque cela était possible jusqu'en 2004. Les résultats présentés rappellent les principales caractéristiques cliniques et thérapeutiques initiales et ils évaluent la survie globale et par stade TNM retrouvée à un, cinq et dix ans des patientes incluses dans cette cohorte.*

Méthodes

1. Constitution de la cohorte

a) Critères d'inclusion

L'inclusion des patientes dans l'enquête s'est faite sur des critères médico-administratifs :

– affiliation au régime général dans un des quatre départements de la région Auvergne ;

– demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD_{30} pour tumeur maligne du sein entre le premier janvier 1994 et le 31 décembre 1994 ;

– respect des recommandations du Haut Comité médical de la sécurité sociale, à savoir un examen anatomopathologique montrant l'existence d'un cancer du sein ou, à défaut, un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques convergents.

b) Critères d'exclusion

Nous avons exclu les demandes d'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD_{30} pour des métastases prouvées mais rattachées à un cancer du sein primitif supposé et non certain.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

c) Suivi de la cohorte
Outre l'examen initial d'entrée dans la cohorte, un contact était prévu pour chaque patiente à un, deux, trois, quatre, cinq, sept et dix ans suivant la date d'inclusion dans la cohorte. (...)

3. Variables étudiées
Les données recueillies comprenaient le département de résidence, la date de diagnostic, l'âge à la date du diagnostic, l'état ménopausique avec ou sans traitement, la manière dont le cancer du sein a été découvert et par qui, l'existence d'une autre ALD_{30}, les éléments permettant de définir le stade TNM regroupé de façon pragmatique en deux classes, d'une part les tumeurs inférieures à deux centimètres sans envahissement ganglionnaire (tumeurs classées T0 ou T1, N0, M0) et d'autre part tous les autres stades TNM, les traitements instaurés à la découverte du cancer du sein (...).

4. Analyse statistique de survie
La date d'origine retenue pour l'analyse de survie était la date de diagnostic initial. Le statut de la patiente (vivante, décédée ou perdue de vue) a été évalué à l'occasion des visites de suivi de la cohorte.
La date des dernières nouvelles correspondait soit à la date de décès si la patiente était décédée, soit à la date de diagnostic allongée de dix ans si la patiente était toujours vivante la dixième année de suivi, soit à la date des dernières nouvelles pour les patientes perdues de vue avant la dixième année.
La durée de suivi de chaque patiente a été définie comme la différence entre la date des dernières nouvelles et la date d'origine quel que soit le statut de la patiente. Cette durée de suivi a été limitée à dix ans.
(...)

Résultats
Au cours de l'année 1994, 588 patientes ont présenté les critères d'inclusion. Cinq patientes ayant refusé de participer ou résidant en dehors de la région ont été exclues de cette cohorte. Au terme des dix années de suivi, les patientes décédées pour lesquelles le motif du décès (en rapport ou non avec le cancer du sein) était inconnu, ont été également exclues de l'analyse. Il en a été de même des patientes sorties de la cohorte avant la dixième année et dont la date de dernières nouvelles n'a pu être retrouvée de façon précise. Au total, cette étude a porté sur 562 patientes.

1. Caractéristiques de la population étudiée
L'origine géographique des 562 patientes était répartie entre le Puy-de-Dôme 44 %, l'Allier 33 %, la Haute-Loire 13 % et le Cantal 10 %. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 59 ans (minimum : 27 ans, maximum : 98 ans). Une exonération du ticket modérateur pour une ALD_{30} autre que le cancer du sein a été retrouvée chez 15 % des patientes (ces données étaient inconnues pour 1 % des patientes). Parmi les 65 % de patientes ménopausées, 6 % bénéficiaient d'un traitement substitutif de la ménopause. Pour 63 % des cancers du sein, l'acteur initial de la découverte était la patiente. Parmi les autres acteurs, on retrouvait le médecin généraliste (14 %), le gynécologue (11 %) et le radiologue (8 %). Les modes de découverte étaient la palpation (54 %), la mammographie (28 %) et l'inspection (11 %). Les 7 % restants s'inscrivaient dans le cadre d'une symptomatologie métastatique. Les tumeurs inférieures à 2 cm sans envahissement ganglionnaire ont concerné 41 % des patientes.
(...)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

3. Survie

À dix ans de suivi, 107 patientes (19 %) étaient décédées du cancer du sein, 51 (9 %) étaient décédées pour un motif sans rapport avec le cancer du sein, neuf (2 %) étaient perdues de vue et 395 (70 %) étaient encore vivantes.

En ne prenant en compte comme événement que les décès imputables au cancer du sein, le taux de survie observé global de l'ensemble des patientes était de 97 % à un an [96 % ; 99 %], de 86 % à cinq ans [83 % ; 89 %] et de 80 % à dix ans [77 % ; 83 %].

Les taux de survie observés à un, cinq et dix ans ont été analysés en fonction de la présence ou non de certaines caractéristiques. Cette analyse univariée a permis d'identifier les caractéristiques pour lesquelles existait un lien significatif avec la survie (tableau IV). L'existence d'une autre ALD_{30} et la gravité de la tumeur (stade TNM) étaient liées significativement à la survie. Concernant l'état ménopausique de la patiente, ce lien n'était pas significatif.

Le taux de survie observée à dix ans était de 92 % [88 % ; 96 %] pour les patientes atteintes de tumeurs inférieures à deux centimètres sans envahissement ganglionnaire et de 71 % [66 % ; 76 %] pour les patientes atteintes de tumeurs plus invasives. (…)

Discussion

(...)

Une étude plus détaillée sur les données de 17 registres européens de six pays différents a analysé, selon le stade et le traitement réalisé, la survie relative à cinq ans de 4 478 patientes ayant présenté un cancer du sein en 1990-1992. La différence de survie entre les pays était principalement liée au stade de la maladie au moment du diagnostic. La survie à cinq ans passait de 98 % pour un stade T1N0M0 à 18 % pour un stade métastatique. La meilleure survie était observée dans le groupe français formé par le Bas-Rhin, la Côte d'Or, l'Hérault et l'Isère (86 %) et la survie la plus faible en Estonie (66 %). Ces deux groupes géographiques s'opposaient aussi en ayant le taux le plus élevé (39 %) et le plus faible (9 %) de patientes présentant un stade précoce (T1N0M0) au moment du diagnostic. Une étude réalisée en Ile-de-France, concernant les patientes admises en 1994 en ALD_{30} pour cancer du sein dans l'un des trois principaux régimes d'Assurance maladie (293 patientes), montrait un taux de survie relative à cinq ans, tous stades confondus, de 82 %. Pour les cas diagnostiqués à un stade précoce (T1N0M0), ce taux était de 98 % proche de la survie de la population de patientes de même structure d'âge.

Comme d'autres études, les résultats de notre cohorte soulignent l'importance d'un diagnostic réalisé à un stade précoce en matière de survie. Avec la mise en place progressive, depuis 1995, de mesures de dépistage collectif du cancer du sein dans les quatre départements de la région, on peut espérer pour les années à venir une amélioration des données de survie mesurée par notre étude. »

1- Vialaret K et coll. "Cancer du sein : suivi à dix ans d'une cohorte de patientes admises en affection de longue durée en 1994" *Prat Organ Soins* 2007 ; **38** (3) : 169-176.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Tableau IV
Étude de la survie selon les caractéristiques des patientes atteintes du cancer du sein, Auvergne (France), 1994.

Caractéristique	Effectif	Survie % [IC 95 %] (**a**) 1 an	5 ans	10 ans	Degré de signification (**b**)
Ménopause					
Oui	365	97 [95 ; 99]	85 [81 ; 89]	78 [73 ; 82]	0,08
Non	197	98 [97 ; 100]	89 [84 ; 93]	84 [79 ; 89]	
ALD concomitante					
Oui	82	94 [88 ; 99]	78 [68 ; 88]	70 [59 ; 81]	0,01
Non	472	98 [97 ; 99]	88 [85 ; 91]	82 [78 ; 85]	
Stade TNM					
0 (stade 0 ou 1)	230	100	97 [95 ; 99]	92 [88 ; 96]	$< 10^{-3}$
1 (stade ≥ 2)	326	95 [93 ; 97]	78 [74 ; 83]	71 [66 ; 76]	

a- Survie observée calculée selon la méthode de Kaplan Meier (IC = Intervalle de confiance).
b- Test du Log-Rank (Seuil de signification : α = 5 %)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Questions

Question n° 1

Décrire en une phrase le type d'étude dont vous venez de lire des extraits.

Question n° 2

Quelles sont les caractéristiques communes à toutes les femmes qui ont été incluses dans cette étude ?

Question n° 3

À partir des résultats reproduits plus haut, pouvez-vous établir que les patientes chez qui a été diagnostiqué un cancer du sein peu étendu (c'est-à-dire défini comme étant de moins de 2 cm de diamètre, sans envahissement ganglionnaire ni métastase) ont vécu en moyenne plus longtemps que les femmes chez qui a été diagnostiqué un cancer plus étendu ?

Question n° 4

En dehors de l'étendue du cancer au moment du diagnostic, citez d'autres hypothèses pouvant expliquer la différence de survie entre les femmes qui ont un cancer du sein de moins de 2 cm de diamètre sans envahissement ganglionnaire ni métastase et les femmes qui ont un cancer à un stade plus étendu.

Question n° 5

Qu'auraient dû faire les auteurs de l'étude pour prendre en compte d'autres hypothèses que l'étendue de la tumeur ?

Question n° 6

Le paragraphe "discussion" suggère que comme d'autres études, ces résultats incitent à dépister les cancers du sein à un stade précoce pour en améliorer le pronostic. Commentez cette conclusion.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Il s'agit d'une étude épidémiologique de suivi d'une cohorte, également appelée étude longitudinale.

Question n° 2

Toutes les femmes incluses dans la cohorte sont affiliées au régime général de la Sécurité sociale dans la région Auvergne. Toutes ont eu en 1994 une demande d'exonération du ticket modérateur (au titre d'une ALD_{30}, alias affection de longue durée) pour cancer du sein. Toutes ont un diagnostic de cancer du sein établi de manière certaine.

Question n° 3

Dans cette étude, on observe que le taux de survie à partir du diagnostic a été plus élevé chez les femmes qui avaient un cancer du sein peu étendu (de moins de 2 cm de diamètre sans envahissement ganglionnaire ni métastase) que chez celles qui avaient un cancer du sein plus étendu. Mais l'âge moyen au moment du décès n'a pas été rapporté par les auteurs, ce qui ne permet pas de savoir si les femmes d'un des deux groupes sont décédées en moyenne plus âgées ou plus jeunes que celles de l'autre groupe.

Question n° 4

Il est possible que les patientes du groupe "cancer du sein plus étendu" aient eu une mortalité plus importante parce que, en moyenne, leurs tumeurs étaient d'un type histologique plus agressif, ou parce qu'elles étaient en moyenne plus âgées, ou à cause des effets indésirables des traitements qu'elles ont reçus, ou parce qu'elles ont eu dans l'ensemble un moins bon accès au soins (niveau d'éducation, niveau de prise en charge de type assurance maladie complémentaire avant et après le diagnostic, etc.), ou parce que certains facteurs accélérant l'évolution des cancers du sein (traitements hormonaux par exemple) étaient plus fréquents chez elles, etc.

Question n° 5

Pour interpréter la différence de survie, les auteurs auraient dû présenter une analyse des différences entre les deux groupes pour les autres facteurs susceptibles d'influencer la mortalité. Certains facteurs sont annoncés comme étant étudiés. Pourtant, on ne dispose pas de leur répartition selon les groupes comparés. Par exemple, on ne sait pas quel était l'âge moyen au moment du diagnostic des femmes ayant un cancer peu étendu et celui des femmes ayant un cancer plus étendu. Ni la proportion de femmes ayant une autre ALD parmi les femmes ayant un cancer peu étendu et parmi celles ayant un cancer plus étendu.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 6

On constate une différence de taux de survie chez les patientes classées selon l'étendue du cancer au moment du diagnostic. Ce constat ne suffit pas à établir que l'étendue du cancer est à l'origine de la différence de survie. Les biais et les facteurs de confusion pouvant fournir d'autres explications à la différence de survie observée ne sont pas discutés dans les extraits du compte rendu de cette étude. Cette étude d'observation n'établit pas l'intérêt d'un dépistage systématique pour améliorer la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein. Pour cela il aurait fallu faire un essai comparatif de durée suffisante, c'est-à-dire comparer l'effet du dépistage versus l'effet de l'absence de dépistage dans deux groupes de patientes ayant par ailleurs des caractéristiques semblables.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Il s'agit d'une étude épidémiologique, c'est-à-dire une étude qui consiste à observer une situation, sans intervention prédéterminée pour la modifier. On distingue plusieurs types d'études épidémiologiques, notamment les enquêtes, les études cas/témoins et les études de suivi de cohorte. Ces dernières sont aussi appelées études de cohorte, études descriptives longitudinales ou études prospectives, mais le terme "étude de suivi d'une cohorte" décrit au mieux le type d'observation effectuée dans ce cas.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. L'important est de réaliser que les femmes de cette cohorte ont peu de choses en commun, à part le fait d'avoir un cancer du sein diagnostiqué durant la même période. De nombreux autres facteurs en font un groupe hétérogène : par exemple l'âge (variant de 27 ans à 98 ans), les caractéristiques histologiques, la vitesse de développement de la tumeur, vraisemblablement les traitements reçus, etc.
Par ailleurs, toutes les femmes atteintes de cancer du sein en 1994 en Auvergne n'ont pas été incluses dans cette cohorte : les femmes relevant des régimes de Sécurité sociale autres que le régime général en sont exclues, de même que les femmes ayant un cancer métastasé dont les métastases n'ont pu être liées de manière certaine à un cancer du sein.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Si l'objectif de l'étude est d'estimer le pronostic lors du diagnostic, il est correct de mesurer la survie à partir du diagnostic. En revanche, si l'objectif est d'évaluer l'amélioration du pronostic liée à un diagnostic plus précoce, ce type de mesure expose à un biais appelé biais du "temps d'avance au diagnostic", alias "phénomène de déplacement de l'origine" ("lead time bias" en anglais).

Pour toute maladie évoluant progressivement vers la mort, faire un diagnostic plus précoce allonge la durée apparente de survie après le diagnostic, sans pour autant modifier le cours de la maladie ni l'âge du décès. Une simple comparaison de la durée de survie après le diagnostic ne suffit donc pas à déterminer quelle est la stratégie la plus adéquate pour obtenir la survie la plus longue. Un autre indicateur aurait pu être utilisé : la durée de vie totale, c'est-à-dire l'âge au décès ou à la fin de l'étude. Il se pourrait qu'un groupe ayant une courte durée de survie à partir du diagnostic ait en fait une longue durée de vie totale.

Commentaires de la Rédaction sur les questions 4 et 5. Avant de comparer (ici en termes de survie) deux groupes (définis ici par l'étendue du cancer), il faut s'assurer que les groupes ont par ailleurs des caractéristiques semblables, particulièrement les facteurs qui risquent de fausser la comparaison : les facteurs de confusion.
Une première approche consiste à analyser les caractéristiques principales des groupes comparés. Dans les extraits du compte rendu de cette étude, cette analyse n'a pas été rapportée. S'il s'avérait que les femmes ayant un cancer peu étendu étaient plus jeunes que les femmes ayant un cancer étendu, cela pourrait en partie expliquer la différence de survie entre ces groupes. De même la différence pourrait au moins en partie s'expliquer si la sévérité histologique était plus forte chez les femmes ayant un cancer plus étendu ; la vitesse de progression de la tumeur pouvant à la fois rendre un diagnostic précoce plus difficile et la survie plus courte. Des facteurs socio-économiques pourraient expliquer à la fois un retard au diagnostic et un accès

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

moins aisé à certains traitements. Les facteurs favorisant la survenue d'un cancer pourraient également en modifier la rapidité d'évolution.
L'observation conduit à constater des faits. Mais elle est souvent insuffisante pour en donner l'explication. Par exemple : c'est un fait, constaté par l'observation, qu'en France, les hommes meurent en moyenne plus tôt que les femmes. Mais cette différence d'espérance de vie est-elle liée au sexe, ou au fait qu'il y a davantage d'hommes fumeurs et consommateurs excessifs d'alcool ?

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Cette étude ne répond qu'à l'objectif qui vise à déterminer le pronostic des cancers du sein au moment du diagnostic. L'analyse de sous-groupe est intéressante pour affiner le pronostic, selon que le cancer est peu étendu (moins de 2 cm, sans envahissement ganglionnaire ni métastase) ou qu'il est à un stade plus étendu (lire dans ce numéro pages 526-527). Mais ces données ne permettent pas de conclure qu'un dépistage précoce améliorerait l'espérance de vie des femmes atteintes de cancer du sein.
D'après les essais comparatifs randomisés évaluant l'intérêt du dépistage des cancers du sein par mammographie, son efficacité sur la mortalité totale n'est pas démontrée. Selon certaines estimations, sur 10 000 femmes âgées de 50 ans à 70 ans participant à un dépistage par mammographie, 2 à 6 femmes atteintes d'un cancer du sein ne meurent pas de ce cancer grâce au dépistage ; en contrepartie, un cancer du sein est détecté chez 15 à 32 femmes sans qu'elles tirent de bénéfices de cette détection, soit parce qu'elles meurent de ce cancer malgré les traitements, soit parce qu'elles meurent d'une autre cause, indépendante de leur cancer du sein.
Une simple description ne remplace pas l'expérimentation.

Pour aller plus loin

Prescrire Rédaction "Dépistage mammographique des cancers du sein (suite). Peu de données nouvelles" 2007 ; **27** (288) : 758-762 + **28** (292) : II de couv.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,3,4,6,13,14,15,19.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement