

L'étude dont on rêvait

Pourrait-on proposer une alternative à l'étude MyPeBS ?

Un essai randomisé, c'est à dire en attribuant par tirage au sort des femmes dans deux groupes, un "dépistage stratifié sur le risque" versus "pas de dépistage" est, d'un point de vue théorique, tout à fait possible.

On inclurait des femmes sans opinion catégorique sur le dépistage et bien informées sur le but de l'étude.

La moitié de la population concernée par le dépistage ne participe de toute façon pas au dépistage proposé, et les taux de participation en France sont même à la baisse ces dernières années.

La randomisation assurera la comparabilité des 2 groupes (groupe avec dépistage et groupe sans dépistage).

Il y a bien sûr toujours un problème de la compliance, ou de "l'obéissance" dans le groupe "sans dépistage", c'est à dire qu'une femme de ce groupe peut échapper et quand-même avoir recours durant l'étude à un dépistage ; c'est le problème des violations de protocole, inhérent à toutes les essais.

Dans ce cas il y a une façon de gérer ce problème.

Toutes les femmes incluses dans l'essai seraient analysées, sans exception, comme si elles avaient respecté à la lettre le protocole.

On comparerait donc des femmes soumises à un dépistage organisé stratifié sur le risque à des femmes non soumises à un dépistage organisé, mais libres de passer des mammographies à titre individuel. Dans ce cas on ne répondrait donc pas à la question "le dépistage organisé stratifié fait-il mieux que pas de dépistage du tout ?" mais on répondrait à la question : "le dépistage organisé stratifié fait-il mieux que pas de dépistage organisé ?".

Idéalement, on ferait en parallèle une analyse en per protocole, c'est à dire en sélectionnant pour cette analyse spécifique uniquement les femmes qui ont réellement respecté rigoureusement le protocole.

En fait, le principal problème d'un essai randomisé dépistage stratifié sur le risque versus pas de dépistage n'est pas d'ordre statistique mais d'ordre réglementaire. L'étude devra être approuvée par un comité de protection des personnes (CPP), mais ce qu'on peut redouter c'est qu'en l'état actuel des discours officiels sur le dépistage, coercitifs et angoissants envers les réfractaires au dépistage mammographique (femmes et praticiens), il n'est pas garanti qu'un CPP accepterait de la valider, sous des prétextes d'éthique, même si on s'efforçait de produire un formulaire de consentement de très bonne qualité, complet, neutre, qui explique bien le but et les tenants de l'étude.

Cette procédure que nous imaginons permettrait de répondre à la (vraie) question : le dépistage organisé stratifié sur le risque fait-il mieux que pas de dépistage organisé ?

Qu'est-ce qu'on aurait pu imaginer ?

Notre statisticien suggère :

"Ce qu'il aurait fallu faire :

- une étude randomisée comparant 3 bras (40.000 non dépistées, 40.000 dépistées de manière standard et 40.000 dépistées de manière individualisée)
- des résultats exprimés sous la forme d'intervalle de confiance à 95%* des **différences de cancers stade 2 ou plus** (3 intervalles de confiance : 1 pour la différence pas de dépistage / dépistage standard, 1 pour la différence pas de dépistage / dépistage individualisé et 1 pour la différence dépistage individualisé / dépistage standard).

Avec les intervalles de confiance, on n'impose pas de conclusion, basée sur des règles discutables. On laisse le public (décideurs, médecins, femmes) s'approprier les résultats et en tirer eux-mêmes les conclusions."

Soit la conclusion s'impose, soit les résultats sont interprétables.

Ce procédé est beaucoup plus honnête du point de vue scientifique même si moins séduisant.

**Il existe une certaine variabilité des essais cliniques. Cela signifie que si on recommence l'essai, exactement de la même façon mais avec un autre échantillon, on ne va pas retrouver exactement le même résultat que la 1ère fois. Et aucun des 2 résultats n'est, a priori, plus juste que l'autre. On ne peut donc pas affirmer que le résultat d'un essai clinique reflète exactement la vérité. En revanche, les statisticiens sont capables de calculer une plage, de part et d'autre du résultat, qui a 95 chances sur 100 de contenir la vérité (cette plage est désignée sous le nom d'intervalle de confiance à 95%).*

Quel serait l'intérêt d'un groupe supplémentaire de comparaison "pas de dépistage du tout" ?

On pourrait avoir une idée concernant l'efficacité de chaque groupe sur la réduction des cancers graves, et savoir ce qu'il en est de ces "20% de réduction de mortalité" allégués constamment par les autorités et fortement mis en doute par les dernières publications récentes et indépendantes.

En revanche, pour ce qui est du surdiagnostic, l'étude peut ne pas apporter de conclusion probante.

Dans l'estimation des surdiagnostics, il faut :

- constater et estimer une différence d'incidence (de nouveaux cas) des cancers selon la stratégie de dépistage.
- mais aussi comprendre à quoi correspond cette différence (si elle existe), pour pouvoir isoler la partie "surdiagnostic".

La randomisation permet d'avoir une estimation plus fiable (sans facteurs de confusion) de la différence d'incidence dans chaque groupe, selon la stratégie de dépistage appliquée.

Mais il sera hasardeux de faire la différence entre ce qu'on appelle "avance au diagnostic" et surdiagnostic.

Le fait de devancer la maladie (phénomène d'avance au diagnostic), c'est à dire de détecter des cancers avant qu'interviennent les signes cliniques, augmente

automatiquement l'incidence des cancers en tout début du dépistage, mais ensuite ce taux se stabilise puisqu'on a trouvé d'un coup des cancers avant leur manifestation, avec un résultat qui tend à l'équilibre sur le long terme, c'est à dire au bout de plusieurs années.

Dans l'étude MyPEBS prévue, il y a un résultat attendu après une première période de suivi de 4 ans. Les participations au dépistage sur cette période devraient être stables. Ensuite un autre résultat est attendu après une période de 10 à 15 ans mais pendant laquelle les femmes seront libres de faire ce qu'elles veulent, participer à un dépistage ou pas.

Dans cette deuxième période la stabilité de la participation n'est plus garantie du tout.

On peut donc se demander si les 4 années de suivi des femmes incluses dans l'étude seront suffisantes pour arriver à cette phase d'équilibre du taux d'incidence (c'est à dire après l'augmentation initiale de l'incidence due au phénomène d'avance au diagnostic). Rappelons que l'étude d'Oslo de 2008 comparait deux cohortes, une de femmes dépistées tous les deux ans, et l'autre sans dépistage, avec un bilan de l'étude au bout de 6 années.

Et ensuite, en deuxième période les résultats seront de toute façon ininterprétables puisqu'une participation stable des femmes à leur groupe n'est pas garantie, rendant impossible la récolte de résultats fiables.

En conclusion

Autant une bonne étude randomisée avec un groupe de comparaison "sans dépistage" devrait permettre de faire le point sur l'efficacité des différentes stratégies de dépistage (taux des cancers graves, idée du gain éventuel sur la mortalité), autant pour les surdiagnostics, cette étude n'a pas ni la durée ni la rigueur suffisante.

Elle permettra au mieux de se faire une idée de la différence de surdiagnostic entre deux groupes, mais pour estimer correctement la valeur du surdiagnostic il faudrait imaginer une étude dédiée, suffisamment longue, avec une cohorte "pure" de femmes sans dépistage, c'est à dire sans contamination du groupe témoin ; en somme refaire l'étude d'Oslo de 2008.

Ceci paraît très difficile, même avec une bonne information des femmes, vu le caractère angoissant des messages médicaux, sociaux et médiatiques qui sont infligés aux femmes se soustrayant au dépistage.