

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2012

N° 172

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S DE SANTÉ PUBLIQUE ET MÉDECINE SOCIALE

par

Antoine Vanier

Né le 02 Novembre 1983 à Vendôme (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2012

**L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DU
CANCER DU SEIN DANS LA LITTÉRATURE INTERNATIONALE / EXEMPLE
D'ÉTUDE EN LOIRE-ATLANTIQUE BASÉE SUR DES CRITÈRES D'ÉVALUATION
PRÉCOCES**

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre Lombrail

Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence Molinié

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
I/ DONNÉES DE CONTEXTE	3
1. Épidémiologie descriptive du cancer du sein	3
2. Les facteurs de risque du cancer du sein	5
A. L'âge.....	5
B. Les facteurs génétiques.....	7
C. Les antécédents personnels.....	7
D. Les facteurs hormonaux	8
E. Les facteurs liés au mode de vie	9
F. Synthèse	9
3. Les facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein	9
A. Les facteurs clinico-histopathologiques	10
B. Les facteurs biologiques	11
C. Le développement des classifications moléculaire : l'ère de la génomique.....	12
D. Synthèse.....	13
4. Les modes de découverte du cancer du sein	13
5. Principes d'un dépistage de masse	14
A. Rappels sur la notion de prévention	14
B. Rationnel motivant la mise en place d'un dépistage de masse du cancer du sein.....	15
6. Historique de la mise en place des programmes de dépistage du cancer du sein	17
A. Dans le monde	17
B. En Europe	18
C. En France.....	18
7. Organisation du programme de dépistage organisé en France et en Loire-Atlantique	19
A. Les structures.....	19
B. Modalités de réalisation.....	19
8. Synthèse de la première partie	22
II/ ÉVALUATION DES BÉNÉFICES DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN	23
1. Les essais randomisés contrôlés : preuves d'un impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein	23
A. Vue synthétique des différents essais randomisés réalisés.....	23
B. Principes du design des essais randomisés	25
C. Principaux résultats issus des essais randomisés	28
2. Les études populationnelles : évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage sur la mortalité par cancer du sein en population générale	36
A. Motivations pour la mise en place d'études populationnelles.....	36
B. Généralités sur la design des études populationnelles.....	37
C. Observation de l'évolution du taux de mortalité par cancer du sein au cours du temps	38
D. Les études « cas/témoins »	39
E. Les enquêtes de cohortes « avant/après » et « ici/ailleurs »	48
F La modélisation.....	56

G. Points de débats récents concernant l'efficacité du dépistage organisé en population dans la littérature internationale	58
H. Autres modalités de l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage de masse	63
3. Synthèse de la seconde partie	64
III/ EXEMPLE D'ÉTUDE EN LOIRE-ATLANTIQUE BASÉE SUR DES CRITÈRES D'ÉVALUATION PRÈCOCES	65
1. Introduction	65
2. Méthodologie	66
A. Définition des cas	66
B. Sources de données.....	66
C. Variables étudiées.....	67
D. Analyses statistiques.....	68
3. Résultats	69
A. Évolution de l'incidence du cancer du sein.....	69
B. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein selon le mode de découverte (50-74 ans)	77
4. Discussion	81
A. Evolution de l'incidence du cancer du sein.....	82
B. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein selon le mode de découverte.....	84
C. Limites et forces méthodologiques.....	85
5. Conclusion.....	86
IV/ ÉVALUATION DES EFFETS NÉGATIFS (SURDIAGNOSTIC) DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN	87
1. Définition du concept de surdiagnostic	87
A. Définition restreinte dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein	87
B. Définition générale du concept de surdiagnostic en médecine.....	89
2. Arguments épidémiologiques en faveur de l'existence de cancers surdiagnostiqués dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein.....	90
A. Études histologiques sur la base d'autopsies.....	90
B. Évolution de l'incidence du cancer du sein dans une cohorte de femmes soumise au dépistage.....	90
C. Autres arguments épidémiologiques suggérant l'existence de surdiagnostic	92
D. Synthèse des arguments épidémiologiques suggérant l'existence du surdiagnostic ..	93
3. Nécessité d'évaluer la proportion de cancers surdiagnostiqués dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein	93
4. Problématiques méthodologiques de l'évaluation de la proportion de surdiagnostic	94
A. Principaux points méthodologiques à prendre en compte pour l'évaluation du surdiagnostic.....	94
B. Grands types d'étude utilisés.....	98
5. Résultat des principales études sur le surdiagnostic.....	101
6. Autres modalités de l'évaluation des risques d'un programme de dépistage	105
7. Alternatives proposées au dépistage de masse du cancer du sein	106
8. Synthèse de la quatrième partie.....	107
CONCLUSION GÉNÉRALE	108
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	110
ANNEXES	128

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Principaux facteurs de risque de développement d'un cancer du sein.....	9
Tableau 2. Principaux facteurs pronostiques du cancer du sein.....	13
Tableau 3. Questions principales examinées par le CTFPHE, pour évaluer la pertinence d'un programme de dépistage de masse	17
Tableau 4. Évolution des modalités de dépistage organisé en France entre 2000 et 2003	21
Tableau 5. Classification des niveaux de preuve scientifique (<i>Source : HAS</i>)	24
Tableau 6. Lieu et date de début des différents essais randomisés sur le dépistage de masse du cancer du sein	25
Tableau 7. Principales critiques émises dans la littérature internationale du design des essais randomisés.....	33
Tableau 8. Évaluation de la qualité du design des essais randomisé selon Götzsche et Nielsen	34
Tableau 9. Réduction de la mortalité estimée par les principales études observationnelles réalisées	39
Tableau 10. Problématiques méthodologiques à prendre en compte dans les études « cas/témoins ».....	43
Tableau 11. Synthèse des résultats des études « cas/témoins » présentées.....	47
Tableau 12. Synthèse des résultats des enquêtes de cohortes présentées.....	54
Tableau 13. Évolution annuelle du risque relatif de décès selon l'âge et la période, dans l'étude de Jørgensen et al. (<i>Source : Jørgensen et al, BMJ, 2010</i>)	59
Tableau 14. Caractéristiques des pays étudiés dans l'étude d'Autier et al. (<i>Source : Autier et al., BMJ, 2011</i>).....	61
Tableau 15. Résultats principaux de l'étude d'Autier et al. (<i>Source : Autier et al., BMJ, 2011</i>)	61
Tableau 16. Caractéristiques des cancers du sein en Loire-Atlantique par tranches d'âge (période 1991-2007).....	70
Tableau 17. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence standardisée du cancer du sein selon le comportement infiltrant en Loire-Atlantique	72
Tableau 18. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein, par tranches d'âge (invasifs), en Loire-Atlantique.....	73
Tableau 19. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein selon le mode de découverte (invasifs), en Loire-Atlantique	74
Tableau 20. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence des cancers du sein invasifs selon le critère T1-2N0M0, en Loire-Atlantique	75
Tableau 21. Pourcentages annuels de changements des taux d'incidence des cancers du sein invasifs selon le statut des récepteurs hormonaux, en Loire-Atlantique.....	76
Tableau 22. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein selon le mode de découverte (in situ), en Loire-Atlantique.....	77
Tableau 23. Nombre et proportion de cancers diagnostiqués selon le mode de découverte et la période, en Loire-Atlantique (50-74 ans).....	77
Tableau 24. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers découverts par dépistage organisé versus diagnostic clinique pour la période 1996-2002, en Loire-Atlantique (50-74 ans).....	78
Tableau 25. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé versus diagnostic clinique pour la période 2003-2007, en Loire-Atlantique (50-74 ans).....	79

Tableau 26. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découvert par dépistage organisé versus dépistage individuel pour la période 1996-2002, en Loire-Atlantique (50-74 ans).....	80
Tableau 27. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé versus dépistage individuel pour la période 2003-2007, en Loire-Atlantique (50-74 ans).....	81
Tableau 28. Principaux arguments épidémiologiques soutenant l'existence du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein.....	93
Tableau 29. Synthèse des difficultés méthodologiques à prendre en compte pour l'évaluation du surdiagnostic.....	101
Tableau 30. Synthèse des résultats des principales études sur le surdiagnostic à l'internationale	102

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Place des différents niveaux de prévention en fonction de l'évolution de la maladie	14
Figure 2. Période d'intérêt du dépistage vis-à-vis de l'histoire naturelle de la maladie pour un sujet donné.....	15
Figure 3. Modalités de lecture des mammographies dans le cadre du programme de dépistage organisé français (Source : DGS).....	21
Figure 4. Diagramme de flux général d'un essai randomisé contrôlé évaluant l'impact du dépistage systématique du cancer du sein sur la mortalité.....	26
Figure 5. "Forest plot" des résultats des essais randomisés, critère de jugement : mortalité par cancer du sein après 13 ans de suivi (Source : Gøtzsche et Nielsen, Cochrane Nordic Centre, 2011).....	35
Figure 6. Démarche épidémiologique générale en santé publique.....	37
Figure 7. Tableau de contingence type d'une étude « cas/témoins ».....	40
Figure 8. Design de base d'une enquête de cohorte « avant/après »	48
Figure 9. Design de base d'une enquête de cohorte « ici/ailleurs ».....	49
Figure 10. Design d'une enquête de cohorte « avant/après » avec modélisation de la mortalité prédite en l'absence de dépistage et isolement de l'effet des progrès de prise en charge par estimation de la réduction de mortalité sur une tranche d'âge non cible du dépistage organisé	50
Figure 11. Design d'une enquête de cohorte « ici/ailleurs » avec isolement du risque non égal de décès entre les cohortes d'étude et témoin à la date d'instauration du dépistage.....	51
Figure 12. Schématisation de la prise en compte du « lead time »	52
Figure 13. Illustration du phénomène du « length biais » (Source : Kramer et Miller-Croswell, Annu.Rev.Med, 2009)	88
Figure 14. « Length biais » et surdiagnostic dans les études sur le dépistage du cancer (Source : Etzioni et al., Nature reviews, 2003)	89
Figure 15. Illustration de l'évolution de l'incidence selon l'âge dans une cohorte de femmes soumise au dépistage en l'absence de surediagnostic (Source : Biesheuvel et al., Lancet Oncol, 2007).....	91
Figure 16. Illustration de l'évolution de l'incidence selon l'âge dans une cohorte de femmes soumise au dépistage en présence de surediagnostic (Source : Biesheuvel et al., Lancet Oncol, 2007).....	92
Figure 17. Cadre de travail général nécessaire pour l'évaluation d'un programme d'un test de dépistage selon l'USPSTF (Source : USPSTF, Am.J.Prev.Med, 2001)	93
Figure 18. Évolution théorique de l'incidence du cancer du sein selon l'âge entre une cohorte de femmes soumise ou non au dépistage en présence de surdiagnostic.....	95
Figure 19. Schématisation du principe de la quantification du surdiagnostic selon Jørgensen et al.	100

INDEX DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Taux de mortalité observés (standardisés monde) chez la femme pour les principales localisations cancéreuses, période 2003-2007 (Source : InVS, CepiDC, Inserm) ..	4
Graphique 2. Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France entre 1980 et 2005 (Source : InVS, Francim, Hospices civils de Lyon, Inserm)	5
Graphique 3. Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France en 2005, selon l'âge (Source : InVS, Francim, Hospices civils de Lyon, Inserm)	6
Graphique 4. Incidence du cancer du sein en France par âge, selon la cohorte de naissance (Source : IARC, Francim, Hospices civils de Lyons, Inserm).....	7
Graphique 5. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs en Loire-Atlantique de 1991 à 2007	71
Graphique 6. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein in situ en Loire-Atlantique de 1991 à 2007	71
Graphique 7. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs, par tranche d'âge au cours de la période 1991- 2007, en Loire-Atlantique.....	72
Graphique 8. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs, selon le mode de découverte de 1991 à 2007, en Loire-Atlantique	74
Graphique 9. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein in situ, selon le mode de découverte de 1991 à 2007	76

ABRÉVIATIONS

ACR	American College of Radiology
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Anaes	Agence national d'accréditation et d'évaluation en santé
ATCD	Antécédent
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
BRCA1	Breast cancer 1, early onset
BRCA2	Breast cancer 2, early onset
CepiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	Centre international de recherche contre le cancer
CISH	Hybridation <i>in situ</i> chromogène
CISNET	Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network
Cnil	Commission national de l'informatique et des libertés
CNR	Comité National des Registres
CRLC	Centre de Recherche et de Lutte contre le Cancer
CTFPHE	Canadian Task Force on Periodic Health Examination
DC	Diagnostic clinique
DGS	Direction générale de la santé
DI	Dépistage individuel
DO	Dépistage organisé
EAC	Europe contre le cancer
EBCN	European Breast Cancer Network
ENCR	European Network of Cancer Registries
EPIC-PL	ÉPIDémiologie des Cancers en Pays de la Loire
EUREF	European Network of Reference Centres for Breast Cancer Screening
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>in situ</i> par fluorescence
FNPEIS	Fond national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire
Francim	FRANce Cancer Incidence et Mortalité (réseau français des registres du cancer)
GRELL	Groupeement des REgistres de Langue Latine
HAS	Haute autorité de santé
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalle de confiance
IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95 %
ICDO 3	Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie 3 ^e édition
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut national de veille sanitaire
MICE	Multiple Imputations by Chained Equations
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institute of Health

NPI	Nottingham Prognostic Index
NS	Non Significatif
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
ORS	Observatoire Régional de la Santé
PAC	Pourcentage annuel de changement
Ro	Récepteurs hormonaux aux œstrogènes
Rp	Récepteurs hormonaux à la progestérone
RR	Risque Relatif
SBR	Scarff Bloom et Richardson (grade histopronostique de)
SOSSEG	Swedish Organized Service Screening Evaluation Group
THM	Traitement Hormonal substitutif de la Ménopause
TIS	Taux d'incidence standardisé
UICC	Union internationale contre le cancer
USPSTF	United States Preventive Services Task Force
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHI	Women's Health Initiative

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le dépistage de masse du cancer du sein est une mesure de santé publique maintenant implantée dans de nombreux pays industrialisés (1), le plus souvent sous forme organisée (institutionnelle), parfois sous la forme d'un dépistage à titre individuel. L'instauration de nombreux programmes de dépistage à partir des années 1980 dans les pays européens, fait notamment suite à la publication de résultats positifs d'essais randomisés de grande envergure (2,3), évaluant l'impact sur la mortalité de la détection précoce des cancers du sein par des mammographies de dépistage.

En France, après quelques initiatives locales, le programme a débuté sous la forme d'expérimentations dans une dizaine de départements pilotes de 1989 à 1991 (4). En 2000, 32 départements français proposaient un programme de dépistage organisé, la généralisation à l'ensemble de la France entière est effective depuis 2004 (5). Dépistage organisé et dépistage individuel coexistent en France.

Dans une démarche de santé publique, il est nécessaire d'évaluer les actions instituées, dont le programme de dépistage organisé du cancer du sein. Si l'évaluation épidémiologique du programme à l'échelle nationale est du ressort de l'Institut national de veille sanitaire (InVS) (6), selon des indicateurs (d'activité, de qualité, d'organisation) définis au niveau européen (7), l'organisation effective des programmes de dépistage organisé des cancers est assurée par des structures de gestion agissant à l'échelle départementale (l'association Cap Santé Plus 44 en Loire-Atlantique). À l'échelle de la Loire-Atlantique, le registre des cancers de Loire-Atlantique (EPIC-PL) a structuré un axe de recherche sur l'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein, notamment à partir de critères précoces d'évaluation.

C'est dans ce cadre que j'ai été chargé de réaliser une étude comparant les caractéristiques des cancers du sein selon le mode de découverte, ainsi que l'évolution de l'incidence des cancers du sein en Loire-Atlantique, au regard de l'instauration du programme de dépistage organisé en 1996. Si cette étude, présentée dans ce manuscrit, apporte des données de veille sanitaire sur l'évolution des caractéristiques du cancer du sein depuis la mise en place du dépistage organisé en Loire-Atlantique ; elle fait néanmoins partie d'un contexte scientifique plus général qui est celui de l'évaluation de l'efficacité du dépistage de masse du cancer du sein, dont l'objectif *in fine* est de réduire la mortalité par cancer du sein à l'échelle sociétale.

L'évaluation de la balance « bénéfiques/risques » des différents programmes nationaux de dépistage organisé du cancer du sein est l'objet, parmi la communauté scientifique internationale, d'une controverse encore importante (8). De nombreux éditoriaux, revues, lettres à l'éditeur et commentaires ont été publiés de 2010 à 2012 dans des revues de recherche médicale majeures (1,8–17), preuves que le débat est à cette date prégnant.

La quantification des bénéfices d'un programme de dépistage organisé en population, sous l'angle d'un impact sur la mortalité par cancer du sein, est ainsi source d'un débat maintenant ancien (10). Sur le plan des risques, la quantification du surdiagnostic (c'est-à-dire la détection de tumeurs, qui en l'absence de dépistage, ne se seraient pas traduites

cliniquement sur l'ensemble de la vie d'une femme (18)) engendrée par le dépistage de masse est le débat actuel prédominant. La principale source de débats concernant ces différents aspects est liée à des difficultés méthodologiques, principalement épidémiologiques, ayant trait au design des études. Les critiques méthodologiques concernent aussi les résultats des essais randomisés initiaux, qui ont fait l'objet d'un débat sur plusieurs décennies : la dernière méta-analyse de ces essais a été publiée en 2011 (19).

Ainsi, la littérature internationale scientifique sur l'évaluation de l'efficacité du dépistage de masse du cancer du sein couvre maintenant une période de près de 50 ans. La quantité de travaux publiés est très importante. Il est complexe d'identifier aisément les points méthodologiques et résultats majeurs qui constituent la source du débat actuel. Il n'existe pas en langue française, à notre connaissance, une synthèse actuelle de la littérature internationale sur ce sujet.

Le travail que j'ai effectué au registre est une application concrète locale d'une des modalités indirectes d'évaluation du dépistage organisé en population. Il a suscité un intérêt pour comprendre toute la problématique de l'évaluation du dépistage du cancer du sein. Ce thème permet d'aborder de nombreuses problématiques méthodologiques en épidémiologie et d'appréhender les difficultés de l'évaluation des actions de santé publique. C'est pourquoi, au-delà de la présentation de l'étude menée au registre, j'ai décidé d'orienter ma thèse vers une revue synthétique de principaux aspects de l'évaluation du dépistage du cancer du sein et des difficultés et débats actuels en découlant.

Aussi, l'objectif principal de ce manuscrit est de proposer un état de l'art des principaux travaux internationaux publiés à ce jour sur l'évaluation de l'efficacité du dépistage systématique du cancer du sein : les difficultés méthodologiques qui sont sources de débat seront exposées et les principaux résultats présentés.

La première partie présentera des données de contexte sur l'épidémiologie du cancer du sein ainsi que sur l'organisation des programmes de dépistage de masse du cancer du sein à l'internationale. La seconde partie présentera les principaux travaux (résultats et critiques méthodologiques) concernant l'évaluation de l'impact du dépistage systématique du cancer du sein sur la mortalité (essais randomisés et études populationnelles). La troisième partie présentera l'étude en Loire-Atlantique sus citée, elle est organisée selon la structure d'un article de recherche biomédicale standard et peut être envisagée indépendamment du reste de ce manuscrit. Enfin, la dernière partie présentera les travaux réalisés à l'internationale sur l'évaluation du surdiagnostic lié au dépistage du cancer du sein, avec un focus particulier sur les difficultés méthodologiques constatées.

I/ DONNÉES DE CONTEXTE

Cette première partie présentera des données de contexte sur l'épidémiologie du cancer du sein (incidence, mortalité, survie), une présentation synthétique des principaux facteurs de risques et facteurs pronostiques identifiés dans la littérature, ainsi que les modes de découverte du cancer du sein en France. Nous présenterons ensuite les grands principes sous-jacents à la réalisation d'un dépistage de masse (principes de prévention, rationnel motivant la mise en place d'un dépistage de masse), l'historique de la mise en place du dépistage systématique du cancer du sein dans le monde et en France. Enfin, nous présenterons brièvement l'organisation du dépistage organisé du cancer du sein en France.

1. Épidémiologie descriptive du cancer du sein

Le cancer du sein est la localisation cancéreuse la plus fréquente chez la femme dans le monde, avec un nombre de cas estimé à 1 643 000 en 2010 (20). Le cancer du sein est presque exclusivement féminin (moins d'1 % des cas surviennent chez un homme). Sur le plan histologique, les cancers du sein se présentent principalement sous la forme de carcinomes (le reste du manuscrit se focalisera ainsi sur cette présentation histologique).

Si les incidences cumulées les plus élevées sont enregistrées dans les pays à haut niveau de vie, le nombre de cas a augmenté de 3,1 % par an en moyenne, sur l'ensemble du monde entre 1980 et 2010 (20).

Des travaux publiés en 2007 ont décrit une baisse importante de l'incidence du cancer du sein aux États-Unis. Cette baisse était observée à partir de 2003 chez les femmes âgées de plus de 50 ans (21,22). Par la suite, des diminutions de l'incidence du cancer du sein ont également été observées en Australie, au Canada et en Europe (23–29). Cette baisse n'a cependant pas été constatée aux Pays-Bas (30), elle n'est apparue qu'à partir de 2006 en Norvège (31). De nombreux auteurs ont mis en relation ces diminutions d'incidence avec la baisse de consommation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THM) (22,23,28,29). Les prescriptions de THM ont diminué au début du 21^e siècle, notamment en France (29), suite à plusieurs études montrant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un THM (32,33). D'autres auteurs ont suggéré un effet plateau lié au dépistage plusieurs années après sa mise en place (25,27).

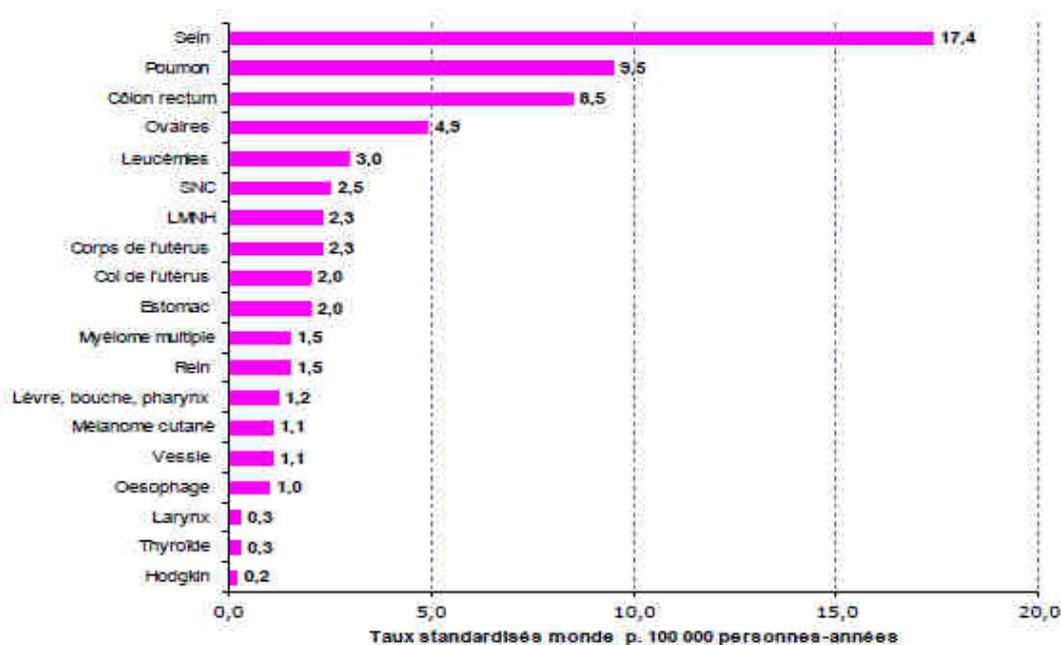
Concernant la mortalité, on estime à 425 000 le nombre de femmes décédées d'un cancer du sein en 2010 dans le monde (20).

En France, selon les estimations du réseau français des registres du cancer (Francim), 49 000 nouveaux cas de cancer du sein sont survenus chez la femme en 2005, soit 36 % de l'ensemble des cancers de la femme. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge est estimé à 101,5 cas/100 000 personnes-années (34), et l'âge moyen de survenue est 61 ans (35). Le taux d'incidence standardisé du cancer du sein a augmenté de 2,4 % par an en moyenne au cours de la période 1980-2005, soit une augmentation totale de l'incidence de 80 % (34).

Malgré une survie relative globale à 5 ans estimée à 84 % chez la femme en France (36), une des plus élevées en Europe (37), le cancer du sein est la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France, avec 11 000 décès estimés en 2005, pour un taux de

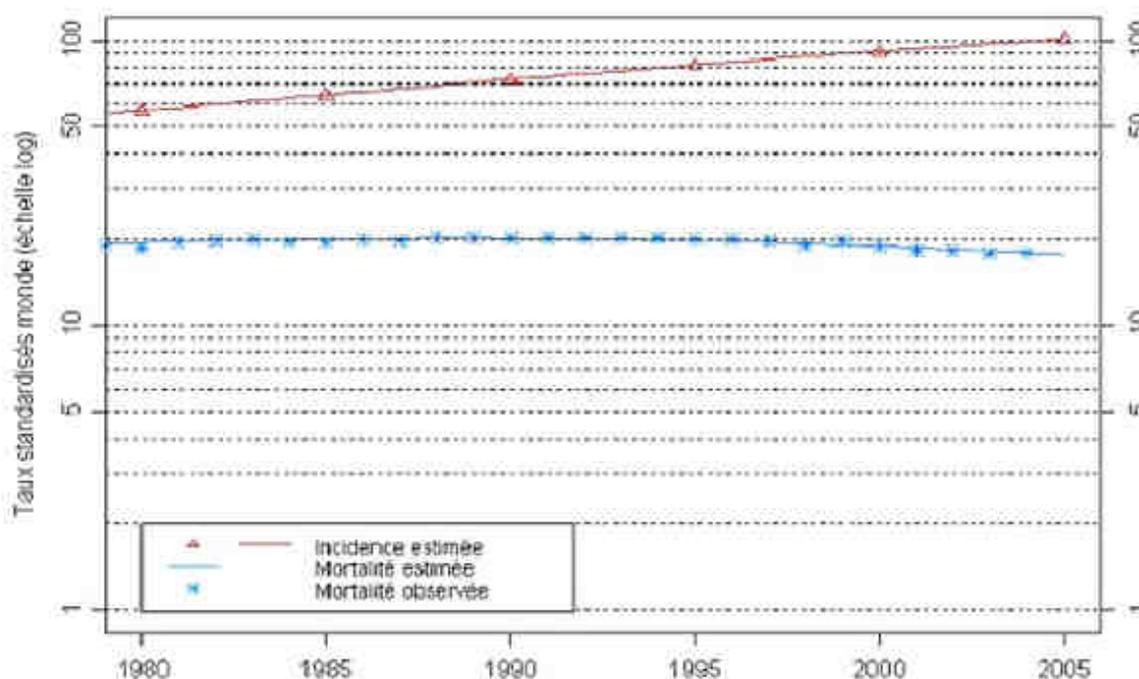
mortalité observé standardisé de 17,4 cas/100 000 personnes-années, pour la période 2003-2007 (34,35) (Graphique 1).

Graphique 1. Taux de mortalité observés (standardisés monde) chez la femme pour les principales localisations cancéreuses, période 2003-2007 (Source : InVS, CepiDC, Inserm)



Une réduction de la mortalité par cancer du sein a été observée dans la plupart des pays occidentaux depuis le début des années 1990. Une étude récente estimait à 19,9 % la réduction médiane de la mortalité par cancer du sein dans 30 pays européens sur la période 1989-2006 (pourcentage annuel médian d'évolution de -1,2 %) (38). Aux États-Unis, une évolution similaire a été observée sur la période 1990-2007, avec un pourcentage annuel d'évolution estimé à -2,2 % (39). En France, la mortalité, qui était restée stable depuis 1980, a amorcé une décroissance depuis la fin des années 1990 (-1,3 % par an sur la période 2000-2005) (34) (Graphique 2). Une grande part de la réduction de la mortalité par cancer du sein observée dans ces pays au cours des dernières décennies est attribuée aux progrès de la prise en charge thérapeutique (40). L'impact du dépistage organisé sur cette réduction de la mortalité est actuellement débattu (1,8,10,11,19).

Graphique 2. Tendances chronologiques d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France entre 1980 et 2005 (Source : InVS, Francim, Hospices civils de Lyon, Inserm)



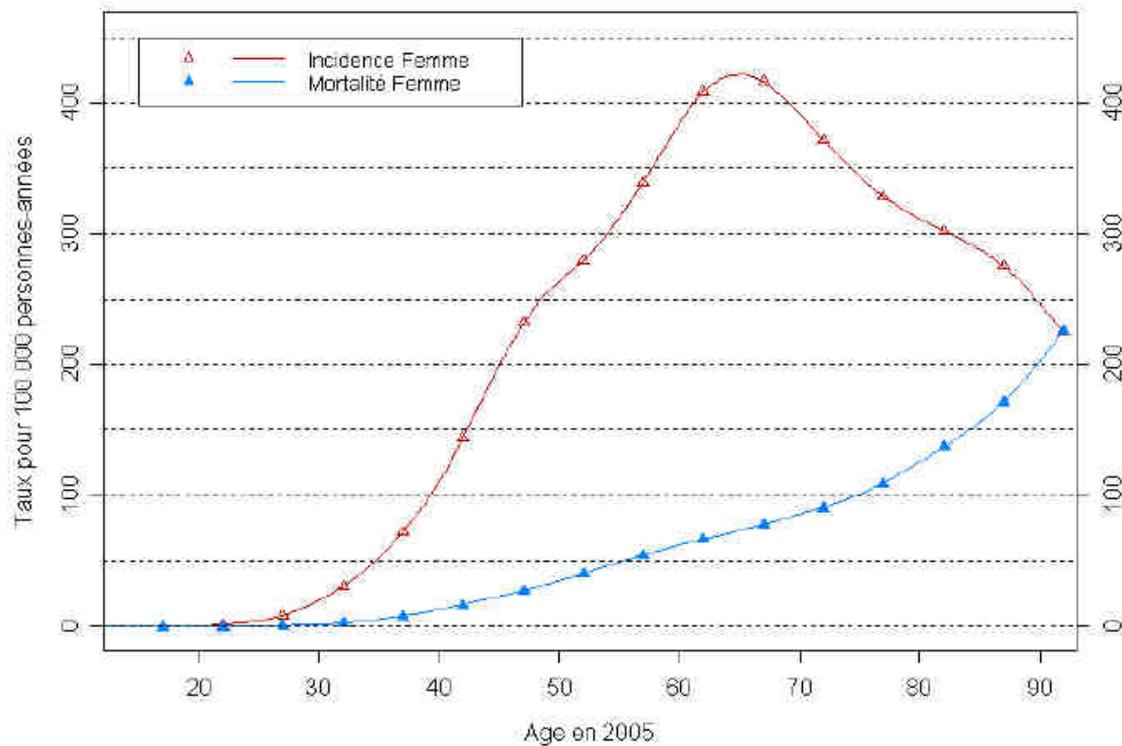
2. Les facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Nous citons les principaux facteurs de risque sans les détailler (41,42).

A. L'âge

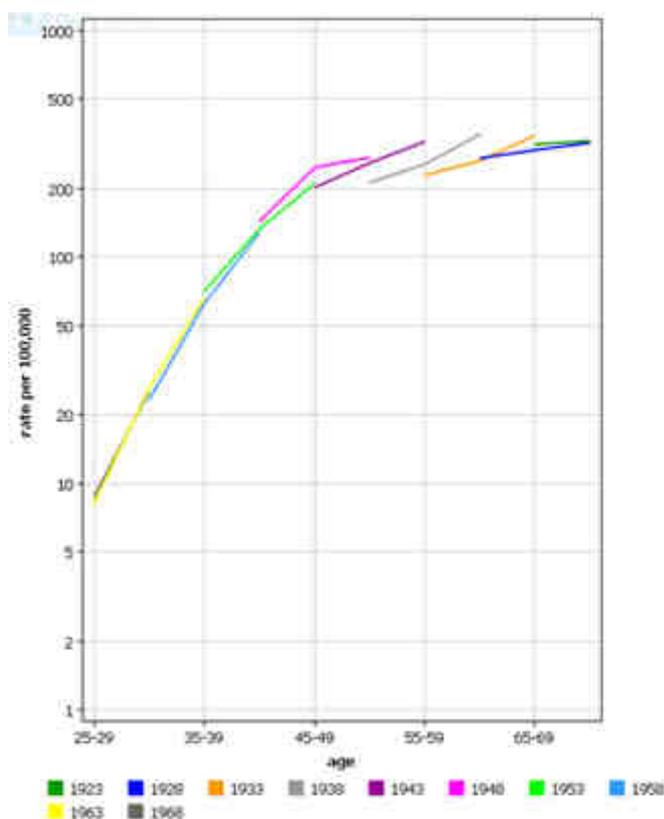
En 2005, plus de 69 % des nouveaux cas de cancers du sein en France sont survenus chez des femmes de 45 à 74 ans. L'âge médian au diagnostic était d'environ 60 ans. Rare avant 30 ans, l'incidence du cancer du sein augmente jusque l'âge de 60 ans, puis diminue progressivement (Graphique 3) (43).

Graphique 3. Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France en 2005, selon l'âge (Source : InVS, Francim, Hospices civils de Lyon, Inserm)



Toutefois, l'effet de l'âge sur l'incidence n'est interprétable qu'à partir de courbes longitudinales, c'est-à-dire en représentant les taux d'incidence selon l'âge, par cohorte de naissance (44). En effet, une représentation transversale (Graphique 3) pour une année donnée, mélange des femmes nées à des périodes différentes. Le Graphique 4 représente l'évolution du taux d'incidence selon l'âge, en fonction de la cohorte de naissance. On constate que l'incidence du cancer du sein augmente rapidement jusqu'à l'âge de 50 ans, l'augmentation étant ensuite plus lente.

Graphique 4. Incidence du cancer du sein en France par âge, selon la cohorte de naissance (Source : IARC, Francim, Hospices civils de Lyons, Inserm)



B. Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques sont suspectés devant plusieurs cas de cancers du sein dans une famille, devant des cancers bilatéraux ou devant certaines associations de cancers (ovaire, côlon). L'histoire familiale est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif (RR) pour toute forme de parenté est d'environ 1,9. L'excès de risque est plus marqué chez les femmes de moins de 40 ans et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur) avant l'âge de 50 ans (45).

Certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 présentent un risque accru de cancer du sein. La probabilité de développement d'un cancer sur l'ensemble d'une vie associée aux mutations de ces gènes est estimée à 0,28 à l'âge de 50 ans, et dépasse 0,80 à l'âge de 70 ans (46).

C. Les antécédents personnels

Un antécédent de lésion précancéreuse (hyperplasie atypique, néoplasie lobulaire *in situ*) augmente le risque de survenue de cancer du sein (41). Des antécédents d'irradiation thérapeutique du thorax avant l'âge de 40 ans sont également un facteur de risque de cancer du sein (47).

D. Les facteurs hormonaux

a. Facteurs hormonaux endogènes

La puberté précoce est un facteur de risque reconnu de cancer du sein. Une étude basée sur des données de 322 647 femmes en Amérique du nord et en Europe de l'ouest, a comparé les cas de cancers du sein chez les femmes atteignant la puberté à l'âge de 15 ans ou plus, par rapport aux femmes atteignant la puberté avant l'âge de 12 ans. Elle a montré une réduction du risque de cancer du sein de 25 % pour les femmes ayant une puberté plus tardive (48).

Les femmes qui sont ménopausées après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement (49).

b. Facteurs liés à la reproduction

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent en moyenne un risque de cancer du sein après la ménopause diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (50). Cependant, certaines études indiqueraient une augmentation transitoire du risque pendant et 3 à 4 ans après la grossesse, liée à l'exposition hormonale particulière pendant la grossesse (51,52).

L'allaitement naturel semble réduire le risque de cancer du sein. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (53).

c. La prise d'oestrogènes de synthèse

- **Les contraceptifs oraux :**

Une méta-analyse publiée en 2006 a conclu que l'utilisation d'une contraception orale était liée à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause (« odds ratio » = 1,19 [1,09-1,29]) (54). Cette association était plus forte quand les contraceptifs oraux étaient utilisés avant la première grossesse (« odds ratio » = 1,44 [1,28-1,62]) par rapport à après la première grossesse (« odds ratio » = 1,15 [1,06-1,26]).

- **Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause :**

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause a été commercialisé aux États-Unis à partir de 1943 pour traiter les symptômes de la ménopause. Depuis 1980, les THM ont été de plus en plus utilisés, à la fois pour prévenir l'ostéoporose (55,56), mais également pour prévenir la survenue des maladies cardio-vasculaires (57,58) et la démence (59).

L'utilisation des THM a été remise en cause à partir des années 1990, puis plus particulièrement en 2002, suite aux résultats de l'étude contrôlée randomisée « Women's Health Initiative » (WHI). Cette étude montrait l'absence de bénéfice cardio-vasculaire en prévention primaire et l'augmentation du risque de cancer du sein (32). Cette large étude en double aveugle avait inclus 27 347 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, et fut arrêtée prématurément en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein retrouvée lors d'une analyse intermédiaire de sécurité. En 2003, une étude de cohorte incluant plus d'un million de femmes âgées de 50 à 64 ans en Grande-Bretagne (« Million Women Study ») a montré une

augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un THM, par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisées, avec un risque relatif de 2,00 [1,91 ; 2,09] (33).

Malgré des limites soulevées sur les résultats de ces études (60,61), les indications de prescription des THM ont été revues et leur utilisation a diminué dans la plupart des pays utilisant ces traitements, dont la France (62).

E. Les facteurs liés au mode de vie

L'alcool augmente le risque de cancer du sein d'environ 7 % pour chaque addition supplémentaire de 10 grammes d'alcool (une dose standard d'alcool) ramenée à une consommation journalière (63).

L'obésité chez les femmes ménopausées est associée à un profil hormonal supposé favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité post-ménopausale augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées (41). Cette association n'a pas été retrouvée chez les femmes avant la ménopause (41).

F. Synthèse

Le Tableau 1 présente de manière synthétique les principaux facteurs de risque du cancer du sein identifiés dans la littérature internationale. D'autres facteurs font encore l'objet d'étude comme l'exposition au tabac, certaines expositions environnementales (organochlorés, dioxine, travail de nuit...)...

Tableau 1. Principaux facteurs de risque de développement d'un cancer du sein

Typologie	Facteurs de risque
Âge	-
Génétique et antécédents personnels	Antécédent familial Antécédent personnel - cancer du sein - cancer de l'ovaire, du côlon - lésion précancéreuse - irradiation thérapeutique Mutation génétique (BRCA1, BRCA2)
Hormonaux	Puberté précoce Première grossesse tardive (> 30 ans) Nulliparité Ménopause tardive (> 50 ans) Contraception orale THM
Mode de vie	Consommation d'alcool Obésité après la ménopause

3. Les facteurs pronostiques et prédictifs du cancer du sein

Le rationnel ayant motivé la mise en place d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein dans de nombreux pays, suppose que le dépistage permet une détection de cancers conduisant au diagnostic à un stade précoce, de meilleur pronostic (64). Aussi, il est important de décrire succinctement les facteurs pronostiques majeurs du cancer du sein identifiés dans la littérature internationale (65) : ces facteurs sont en effet des éléments de mesure utilisés dans le cadre de l'évaluation d'un programme de dépistage.

A. Les facteurs clinico-histopathologiques

a. L'âge

Un âge avancé est un facteur péjoratif en ce qui concerne la réponse aux chimiothérapies systémiques ou à l'hormonothérapie (65).

Un âge inférieur à 35 ans au diagnostic est un facteur associé à des tumeurs de haut grade histopathologique et à une plus faible survie globale (66). L'effet pronostique de l'âge lui-même est discuté.

b. L'extension tumorale : la classification TNM

Pour la majorité des tumeurs solides, et par extension pour les cancers du sein, la taille de la tumeur au diagnostic, la présence d'un envahissement ganglionnaire régional, et la présence de métastases à distance sont des facteurs pronostiques classiques. Ces éléments ont motivé la mise en place d'une classification internationale standardisée, proposée par le chirurgien français Pierre Denoix, de l'Institut Gustave Roussy entre 1943 et 1952 (67) : la classification TNM, représentant l'extension anatomique de la tumeur. À chaque tumeur, selon sa localisation organique initiale, est associée 3 codes : une valeur « T » (taille de la tumeur), une valeur « N » (extension ganglionnaire régionale) et une valeur « M » (extension métastatique à distance).

Le développement et la mise en œuvre de la classification sont assurés par l'Union internationale contre le cancer (UICC). La classification est régulièrement révisée pour chacune des grandes localisations tumorales considérées, l'édition en vigueur est la 7^e édition, publiée en 2010 (68).

La stadification d'un cancer selon la classification TNM peut être divisée en deux grandes catégories : la stadification clinique (dite « cTNM », où les éléments diagnostiques qui ont permis de classer la tumeur sont de nature clinique et paraclinique), et la stadification pathologique (dite « pTNM », où la classification repose sur l'étude anatomopathologique des prélèvements tissulaires). La stadification pathologique, notamment pour les cancers du sein, est généralement considérée comme un « gold standard ».

Différentes combinaisons de TNM selon les localisations cancéreuses initiales peuvent être regroupées selon des stades globaux : du stade 0 (tumeur *in situ*) au stade IV (cancer métastatique). La classification TNM (7^e édition) et la stadifications AJCC (« American Joint Committee on Cancer ») du cancer du sein sont présentées en Annexes 3 et 4.

Selon Sant et al. (69), le stade au diagnostic est un élément pronostique majeur du cancer du sein. Dans une étude estimant la survie attendue à 5 ans des patientes atteintes de cancer du sein en Europe, diagnostiquées entre 1995 et 1999 ; il était évalué en France que si la survie à 5 ans de patientes dont le diagnostic est un cancer localisé de petite taille (*T1 N0 M0*) était proche de 100 % ; elle était de 80,1 % avec envahissement ganglionnaire (*T1-3 N+ M0*), de 60 % pour les tumeurs d'extension localisée (*T4 NX M0*), et de 8,1 % pour les tumeurs avec envahissement métastatique (*TX NX M1*).

c. Le grade histopathologique

Les carcinomes invasifs du sein sont morphologiquement subdivisés selon leur type histologique et leur degré de différenciation, ce dernier représentant la proximité de ressemblance entre les cellules tumorales, et des cellules normales de l'épithélium mammaire (70). Le grade histopathologique reflète ce degré de différenciation. Pour les cancers du sein : la classification utilisée est le grade de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade SBR) (71). Le grade SBR, variant de 1 (tumeurs bien différenciées) à 3 (tumeurs peu différenciées), est une évaluation semi quantitative reposant sur la mesure de 3 critères :

1. l'architecture tubulaire,
2. la présence d'atypies cytonucléaires,
3. le nombre de mitoses (71).

La pertinence pronostique du grade SBR pour les cancers du sein, notamment son pouvoir prédictif en terme de rechute (tumeurs de haut grade), a été démontrée initialement en 1991 (71), puis subséquemment validée dans de multiples études (72–74). Bien que considéré comme un facteur pronostique indépendant, combiné avec le statut nodulaire et la taille de la tumeur, il est utilisé pour la détermination d'un indice pronostique : le « Nottingham Prognostic Index » (NPI) (75).

B. Les facteurs biologiques

a. Le statut des récepteurs hormonaux

La découverte de la présence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes (Ro) et/ou à la progestérone (Rp) pour environ 60 % des tumeurs du sein (76), a permis le développement de traitements inhibiteurs ciblés (77). En effet, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone participent à l'initiation et à la promotion du processus de carcinogénèse. Ainsi, la détection de la positivité d'un échantillon tumoral à ces récepteurs, par immunohistochimie, oriente la stratégie thérapeutique vers l'utilisation d'hormonothérapie ciblée anti-récepteurs (78).

L'utilisation de l'hormonothérapie ciblée a permis une augmentation de la survie globale, une diminution des rechutes, notamment pour les cancers du sein de stade précoce (79). De plus, la positivité aux récepteurs hormonaux est considérée comme un facteur de bon pronostic, indépendamment de l'utilisation de thérapie ciblée (77).

b. Le récepteur pour les facteurs de croissance épidermique humains (HER-2)

Le gène *cerbB₂*, de locus 17q21 est traduit en une glycoprotéine, HER-2, appartenant à la famille des facteurs de croissance épithéliaux, importante notamment pour la différenciation cellulaire, l'adhésion et la motilité (80). Le gène *cerbB₂* est faiblement exprimé par les cellules épithéliales mammaires normales (65). Entre 15 à 20 % des tumeurs surexpriment HER-2 (81).

La positivité à HER-2, évaluée par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou hybridation *in situ* chromogène (CISH), est associée à un plus grand risque de rechute, et un pronostic péjoratif (82,83). Toutefois, cette positivité permet l'utilisation d'une thérapie systémique ciblée, sous forme d'anticorps monoclonaux anti HER-2.

L'utilisation notamment du trastuzumab est associée à une diminution du risque de récurrence et à une augmentation de la survie globale, utilisé seul, ou combiné avec une chimiothérapie systémique chez des patientes avec cancer métastatique (84).

c. Autres facteurs biologiques

De nombreux autres facteurs biologiques seraient susceptibles d'être des facteurs pronostiques de cancer du sein. Toutefois, d'une part, un certain nombre de ces facteurs sont actuellement objet de recherche et la translation en terme de pertinence clinique est jusqu'ici faible, d'autre part, les traiter abondamment dépasserait le cadre de ce travail. Nous pouvons juste citer pour information certains facteurs susceptibles d'intérêts : les facteurs liés à l'angiogenèse, à la prolifération, à la régulation du cycle cellulaire, les protéases, les protéines liées au processus de métastase (65)...

C. Le développement des classifications moléculaire : l'ère de la génomique

Le développement depuis la fin des années 1990 et plus particulièrement depuis les années 2000 des techniques d'identification d'expression génique à haut-débit, via la technologie des puces à ADN, est susceptible de remanier la classification pronostique des cancers selon les critères histopathologiques et biologiques usuels, notamment pour les cancers du sein (85).

Certains auteurs considèrent que les critères pronostiques usuels, d'une part ne reflètent pas efficacement l'hétérogénéité de la nosographie des cancers, d'autre part ont un pouvoir prédictif insuffisant au niveau individuel (70,86,87). L'élaboration d'une classification moléculaire des cancers du sein basée sur des « signatures multigéniques », en fonction du profil d'expression génétique des tumeurs (transcriptomique), fait l'objet de nombreux travaux (88).

Les résultats de ce nouveau champs de recherche translationnelle en génomique, associés à l'émergence de la bioinformatique, permettraient l'élaboration de classifications pronostiques plus pertinentes, une meilleure compréhension des mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans la carcinogénèse, et la découverte de nouvelles cibles moléculaires pour l'élaboration de thérapies spécifiques (88).

Des signatures moléculaires pronostiques ont été identifiées (89,90). La signature dite des « 70 gènes » a été certifiée par la « Food and Drug Administration » (FDA) américaine en 2008, et commercialisée (MammaPrint™). Les résultats d'une étude de faisabilité, concernant un essai clinique prospectif international (MINDACT TRIAL/EORTC), visant à évaluer la possibilité de ne pas recourir à une chimiothérapie adjuvante systémique, pour des patientes au pronostic favorable selon la signature génétique MammaPrint™ ont été publiés en 2011 (91).

Une présentation détaillée de ce vaste champ de recherche dépasserait le cadre d'étude de ce manuscrit, il paraissait cependant nécessaire de présenter ce qui est actuellement un axe de recherche majeur en terme d'identification de facteurs pronostiques du cancer du sein.

D. Synthèse

Le Tableau 2 présente de manière synthétique les facteurs pronostiques majeurs du cancer du sein identifiés dans la littérature internationale. Certains autres facteurs peuvent néanmoins être cités : la bilatéralité, le caractère multifocal des lésions, le type histologique, l'envahissement lymphovasculaire, les marges d'exérèse...

Tableau 2. Principaux facteurs pronostiques du cancer du sein

Typologie	Facteur pronostique
Clinico-histopathologiques	Âge Extension tumorale (TNM) Grade histopathologique SBR NPI
Biologiques	Statut des récepteurs hormonaux (Ro et Rp) Statut de HER-2 Angiogenèse (VEGF) Prolifération cellulaire (MIBI/Ki67/TLI) Régulation du cycle cellulaire (p53/c-myc/cyclines) Protéases (Urokinase/Cathepsine D) Protéines liées au processus métastatique

4. Les modes de découverte du cancer du sein

En France, 3 principaux modes de découverte d'un cancer du sein coexistent :

1. le dépistage organisé, qui fera l'objet d'un chapitre spécifique,
2. le dépistage individuel,
3. le diagnostic clinique.

La mammographie de dépistage individuel du cancer du sein est réalisée en l'absence de tout symptôme à l'initiative de la femme ou de son médecin (généraliste, gynécologue ou radiologue). À l'inverse du dépistage organisé, le dépistage individuel n'est pas réalisé dans un cadre prédéfini, n'est pas restreint à une population cible, n'inclut pas de double lecture et ne fait pas l'objet d'une évaluation. Le nombre de femmes concernées et le rythme des examens effectués ne sont donc pas connus.

Un symptôme ou signe clinique lié au cancer du sein peut également être découvert par la femme ou par le médecin.

La place relative des trois modes de découverte est difficile à estimer, notamment parce que peu de données sont disponibles sur le nombre de femmes qui bénéficient d'un dépistage individuel. En 2005, la participation au dépistage organisé sur l'ensemble du territoire national était estimée à 44,8 % (5). Cependant, 65 % des femmes de 50 à 74 interrogées dans le cadre de l'enquête Baromètre-Santé déclaraient avoir réalisé une mammographie au cours des années 2004 et 2005 (92). En 1994, une étude spécifique sur six départements a permis à Lacour et al. d'estimer que 20 à 40 % des femmes de 50 à 69 ans, et 12 à 22 % des femmes de moins de 50 ans, avaient réalisé une mammographie de dépistage individuel dans les trois années précédentes (93). L'accès et les motifs de recours à l'un ou l'autre mode de dépistage dépendent, entre-autres, de facteurs socio-économiques et psychologiques (94).

Cette coexistence d'un dépistage organisé institutionnel, et d'un dépistage individuel n'est pas retrouvée dans tous les pays. Certains pays (comme la Norvège (95)), disposent d'une gestion centralisée du dépistage organisé, le dépistage individuel y est ainsi théoriquement inexistant. D'autres pays, comme certains états des Etats-Unis (96), dénomment « dépistage organisé » ce qui s'apparenterait en France à du dépistage individuel. Ces différences organisationnelles sont à prendre en compte lorsqu'il s'agit d'interpréter les résultats provenant de la littérature internationale sur l'évaluation d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein.

5. Principes d'un dépistage de masse

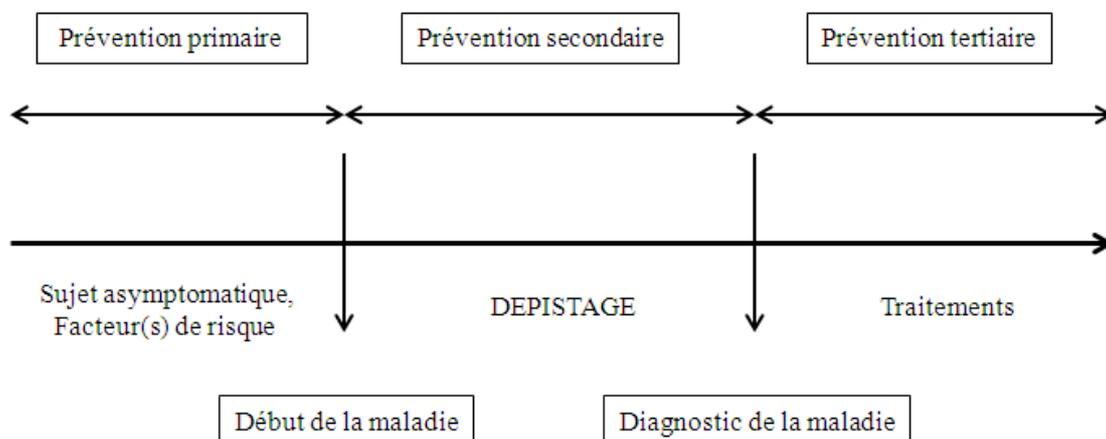
A. Rappels sur la notion de prévention

Le dépistage de masse d'un cancer est une mesure de prévention, il est nécessaire de rappeler brièvement ce que recouvre la notion de prévention en santé publique.

La prévention est l'ensemble des mesures qui visent à éviter la survenue des maladies ou à maintenir et à améliorer la santé (97). On peut individualiser 3 niveaux de prévention (Figure 1), dont le but est de diminuer l'incidence, la morbidité, ou la mortalité d'une maladie :

1. *la prévention primaire* a pour objectif la diminution de l'incidence de la maladie, elle cherche à éviter son apparition. Elle s'adresse aux sujets sains, non porteurs de l'affection, et consiste à réduire, voire éliminer les facteurs de risque de la maladie. Elle est peu applicable au cancer du sein pour lequel la plupart des facteurs de risque sont inévitables (âge, risque génétique, puberté précoce et ménopause tardive) ;
2. *la prévention secondaire* vise à limiter les conséquences de la maladie, à poser précocement un diagnostic, chez des sujets asymptomatiques mais porteurs de lésions préexistantes au diagnostic ;
3. *la prévention tertiaire* cherche à prévenir les rechutes ou les complications, à réduire les conséquences des maladies, à favoriser la réinsertion des malades (97).

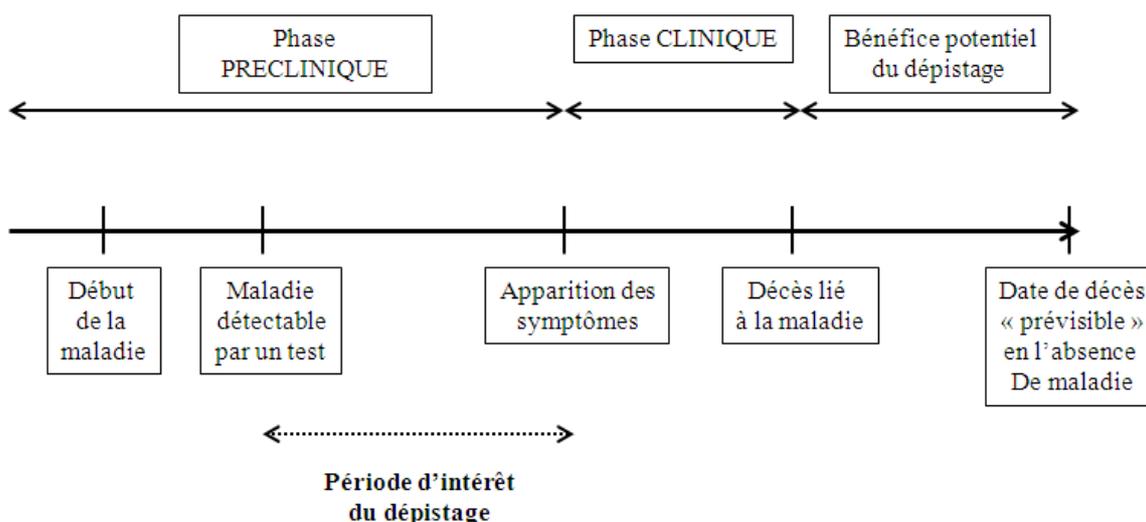
Figure 1. Place des différents niveaux de prévention en fonction de l'évolution de la maladie



B. Rationnel motivant la mise en place d'un dépistage de masse du cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein est une action de prévention secondaire. Il a pour but d'identifier dans une population ou un groupe de la population apparemment indemne d'un cancer, les sujets susceptibles d'être porteur de cette affection. La notion de dépistage est donc différente de celle de diagnostic, il permet de sélectionner les sujets auxquels seront proposés les examens diagnostiques, parfois plus invasifs, dangereux ou coûteux que le test de dépistage. La Figure 2 schématise la période d'intérêt du dépistage vis-à-vis de l'histoire naturelle de la maladie pour un sujet donné.

Figure 2. Période d'intérêt du dépistage vis-à-vis de l'histoire naturelle de la maladie pour un sujet donné



Pour pouvoir justifier la mise en place d'une campagne de dépistage de masse, certaines conditions sont requises :

- l'*affection* que l'on veut dépister doit être *fréquente et grave* (morbidité et/ou mortalité) et donc représenter un problème de santé publique ;
- il faut qu'un *diagnostic* de la pathologie soit *possible* à un *stade précoce*, potentiellement *curable* ;
- il faut disposer d'un *test de dépistage efficace*, à la fois *sensible* (faible taux de faux négatifs) et *spécifique* (engendrant peu de faux positifs) ;
- le test de dépistage doit être *simple, reproductible, non douloureux*, et *sans danger* afin d'être *acceptable pour la population* à laquelle il s'adresse ;
- ce *test* doit être *disponible*, avec un nombre suffisant d'acteurs expérimentés pour réaliser le test (faisabilité), et à un *coût modéré* ;
- un *traitement* dont l'*efficacité* a été *prouvée* doit pouvoir être *proposé* à toutes les personnes chez qui la maladie aura été finalement diagnostiquée.

Le dépistage doit donc s'adresser à une population cible, pour laquelle les études épidémiologiques ont montré qu'il avait un effet bénéfique. Il est ainsi une action de santé publique, qui n'a pas pour objectif un bénéfice individuel, mais un bénéfice pour l'ensemble de la population.

Ces conditions, formalisées sous la forme de 3 questions (Tableau 3), ont été évaluées par le « Canadian Task Force on Periodic Health Examination » (CTFPHE), un des premiers groupes d'experts constitué dans un pays occidental dans le but d'émettre des recommandations notamment sur la mise en place d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein, en 1976 (1). Ce groupe a proposé un système d'évaluation graduée, visant à définir le niveau de recommandation d'une mise en place d'un programme de dépistage de masse pour une pathologie considérée : de A (évidence de l'intérêt d'un dépistage de masse) à E (absence d'intérêt d'un dépistage de masse). Le cancer du sein, a été évalué de grade A (1), d'autres expertises de divers pays ont statué ensuite de façon identique (1).

En effet : le cancer du sein est une pathologique fréquente, grave, potentiellement mortelle (34). L'évolution de la tumeur, en termes de taille et d'extension est progressive (cette progression de la maladie est toutefois à moduler en fonction des différents types histologiques du cancer du sein) (98,99). Le dépistage permettrait une détection de cancers ensuite diagnostiqués à un stade précoce, de meilleur pronostic, avec possibilité de traitements moins agressifs, et à terme, une réduction de la mortalité par cancer du sein (64).

Le test de dépistage est la mammographie : examen simple, reproductible, peu coûteux, efficace, et assez bien accepté par les femmes. Le nombre de mammographes en France, et leur répartition sur l'ensemble du territoire est satisfaisant : en janvier 2004 était répertorié en France plus de 2800 mammographes, secteurs publics et privés confondus (*Source : Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection*).

La sensibilité de la mammographie dans le cadre d'un dépistage organisé varie entre 68 et 96 % (100–105) en fonction des séries et des modes de calcul dans la littérature internationale. La spécificité varie entre 91 et 98,8 % (100,103–105).

Tableau 3. Questions principales examinées par le CTFPHE, pour évaluer la pertinence d'un programme de dépistage de masse

1. Quelle est la gravité de la pathologie considérée, en termes de sévérité et de fréquence, à l'échelle individuelle et sociétale ?

À l'échelle individuelle, quels sont les éléments permettant de statuer sur l'impact de la pathologie sur la mortalité, morbidité, le handicap, l'inconfort ?

À l'échelle sociétale, quelle est l'impact de la pathologie sur la mortalité, morbidité et le coût ?

2. Quelle est la qualité du test de dépistage utilisée pour détecter la pathologie considérée en termes de :

Sensibilité
Spécificité
Sécurité
Simplicité

Acceptabilité
Effets secondaires
Coût

3. Quel est l'efficacité du traitement résultant ou des potentielles mesures de prévention ?
Le traitement ou les mesures proposées, pour les sujets détectés par le test de dépistage, a-t-il une balance bénéfice/risque favorable ?

« L'efficience d'une intervention proposée dépend à la fois de l'efficacité et de la compliance.

L'efficience d'un traitement débuté pendant la phase asymptomatique doit être supérieure à celle d'un traitement débuté une fois des symptômes cliniques apparus. »

6. Historique de la mise en place des programmes de dépistage du cancer du sein

A. Dans le monde

En 1963, débute le premier essai randomisé évaluant l'apport de la mise en place d'un dépistage de masse par mammographies, vis-à-vis de la prise en charge classique, sur la réduction de la mortalité par cancer du sein : le « Health Insurance Plan of New York », à New York, aux États-Unis (1). Les premiers résultats sont publiés en 1971 (106).

En 1976, au Canada, est mis en place le CTFPHE (107), groupe d'experts académiques en sciences cliniques et/ou en épidémiologie et biostatistiques, dans le but d'émettre des recommandations sur des politiques de santé publique. Sur 78 problèmes de santé examinés, 57 sont liés au principe d'un dépistage de masse (10 concernant une pathologie cancéreuse, dont le cancer du sein) (1). La même année débute à Malmö, en Suède, le second essai randomisé, évaluant le dépistage de masse du cancer du sein, suivi par l'essai des Deux Comtés en 1977. Un collège, d'objectifs similaires au CTFPHE, est institué en 1984 aux États-Unis : le « U.S Preventive Services Task Force » (USPSTF) (108).

La publication des résultats, en faveur du dépistage de masse du cancer du sein par mammographies, des essais randomisés suédois dans les années 1980 (2,3), a favorisé

l'instauration de programmes de dépistage dans les pays industrialisés (États-Unis, Canada, Europe).

B. En Europe

Le parlement européen adopte en 1986 le programme « Europe contre le cancer » (EAC). Un comité international d'experts en cancérologie rédige des recommandations pour la prévention du cancer et entame une réflexion sur l'intérêt d'un programme de dépistage du cancer du sein (109).

En 1989, le programme EAC fonde le « European Breast Cancer Network » (EBCN), regroupant des projets pilotes nouveaux et des programmes déjà existants (Finlande, Suède), puis l'EUREF (« European Network of Reference Centres for Breast Cancer Screening»), conduisant à la création de centres multidisciplinaires spécialisés, dans le but d'améliorer la détection précoce du cancer du sein (109).

Des recommandations en assurance qualité concernant les modalités de dépistage du cancer du sein et le contrôle des installations mammographiques sont publiées et périodiquement révisées (« European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis ») (7).

C. En France

Dès la fin des années 80, quelques départements mettent en place des programmes de dépistage, à partir d'initiatives locales.

De 1989 à 1991, le Fond national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire (FNPEIS), lance une campagne de dépistage systématique du cancer du sein pour les femmes âgées de 50 à 69 ans dans 10 départements « pilotes » à titre expérimental, sur un modèle décentralisé, c'est-à-dire basé sur les structures de soins déjà existantes publiques ou privées (4).

Le programme national de dépistage systématique du cancer du sein a été établi par la Direction générale de la santé (DGS) en 1994 (110). Il était basé sur les recommandations européennes pour la formation, le contrôle de qualité et l'évaluation (111), et les expériences du programme pilote. Il est décidé d'étendre progressivement la couverture territoriale du programme, 22 départements supplémentaires sont inclus, dont la Loire-Atlantique en 1996. En 2000, 32 départements français avaient mis en place un programme de dépistage organisé du cancer du sein (5).

L'obligation de mettre en place des programmes de dépistage organisé pour les maladies aux conséquences mortelles évitables a été inscrite dans la loi de sécurité sociale de 1998 (112), et le programme national de lutte contre le cancer a défini en février 2000 comme priorité la généralisation du dépistage organisé du cancer du sein (113).

Une circulaire de la DGS de juillet 2000 relative au dépistage du cancer du sein (114) a acté les modalités préconisées par les recommandations de l'évaluation technologique de 1999 effectuée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) (115). Le cahier des charges national de la généralisation a été publié en octobre 2001 et sa mise à

jour en décembre 2006 (116). En janvier 2004, le dépistage organisé du cancer du sein est généralisé à l'ensemble des départements français.

Un arrêté publié en février 2008 a introduit la possibilité de réaliser des mammographies numériques dans le cadre du dépistage organisé (117).

7. Organisation du programme de dépistage organisé en France et en Loire-Atlantique

A. Les structures

Un Comité national de pilotage est chargé d'homogénéiser l'organisation et les pratiques des différents programmes. Le pilotage du programme de dépistage organisé en France, sur le plan territorial, est assuré au niveau départemental : en Loire-Atlantique, la structure de gestion des programmes de dépistage organisé des cancers est l'association Cap Santé Plus 44.

Un programme d'assurance qualité de la chaîne mammographique au sein des structures radiologiques participantes au dépistage, est introduit en France, en 1994. Depuis 2003, le contrôle du matériel radiologique est sous la compétence de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Depuis 1998, l'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de l'évaluation du programme de dépistage de masse organisé du cancer du sein. Une évaluation épidémiologique du programme est régulièrement publiée (6).

B. Modalités de réalisation

Depuis 2003, en France, et a fortiori en Loire-Atlantique, les modalités du programme sont définies par un cahier des charges national, édité par le ministère de la santé en Octobre 2001 (118), mis à jour en 2006 (116).

En 2001, la Société française de radiologie recommande l'utilisation de la classification BIRADS de « l'American College of Radiology » (ACR) pour l'interprétation de la mammographie, qu'elle soit de diagnostic ou de dépistage (Annexes 5 et 6). Cette classification a été retenue pour le programme de dépistage organisé par l'Anaes (119).

Les femmes de 50 à 74 ans sont invitées tous les deux ans à bénéficier d'une mammographie de dépistage (2 clichés par sein) prise en charge dans le cadre du tiers payant (sans avance de frais). Cela garantit un accès égal au dépistage sur l'ensemble du territoire et fait bénéficier chaque femme de la même garantie de qualité et de prise en charge.

Les objectifs du cahier des charges sont les suivants :

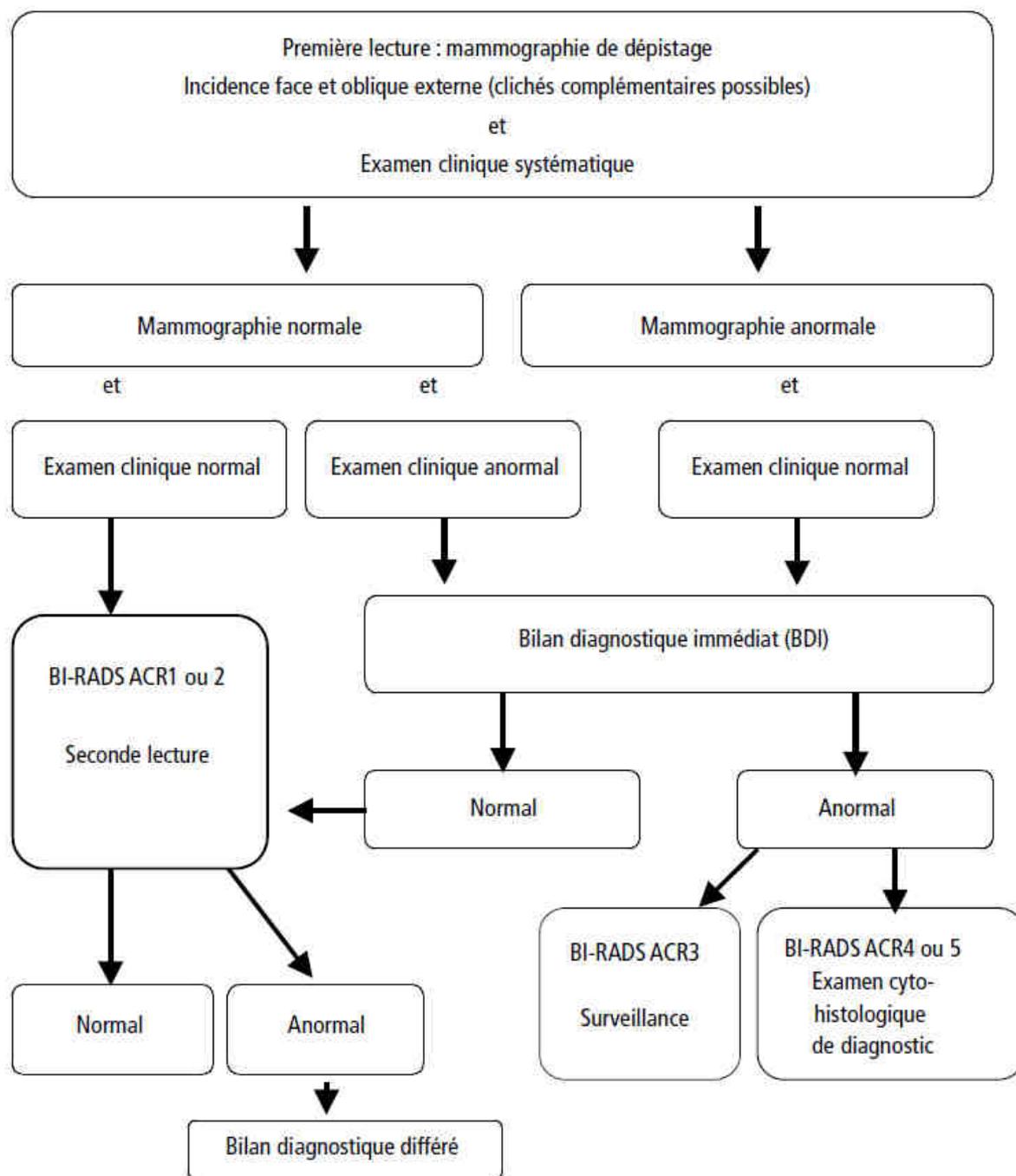
- réduire le nombre de faux positifs par la réalisation si nécessaire de clichés complémentaires immédiats ;
- réduire le nombre de faux négatifs par la réalisation d'un examen clinique systématique des seins et d'une double lecture des mammographies normales ou avec image bénigne (*BIRADS ACRI*, 2) ;
- permettre qu'un bilan complémentaire diagnostique immédiat soit effectué sans avoir à rappeler la femme en cas d'images positives ;

- augmenter la participation des femmes en rapprochant les deux modalités de dépistage, individuel et organisé (résultat immédiat de la 1^{ère} lecture, retour des clichés aux femmes après 2^e lecture).

Les femmes sont invitées par courrier par la structure de gestion à faire une mammographie.

La 2^e lecture centralisée des clichés normaux, bénins ou normalisés après bilan, doit être effectuée systématiquement. Seules les mammographies anormales ne sont pas soumises à une seconde lecture. Les modalités de lecture des mammographies sont présentées en Figure 3.

Figure 3. Modalités de lecture des mammographies dans le cadre du programme de dépistage organisé français (Source : DGS)



Entre 2000 et 2003, les modalités de réalisation du dépistage organisé du cancer du sein ont évolué. L'évolution des modalités est présentée dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4. Évolution des modalités de dépistage organisé en France entre 2000 et 2003

Modalité	Avant 2000	Après 2003
Population cible	Femmes de 50 à 69 ans	Femmes de 50 à 74 ans
Intervalle entre 2 examens	36 mois	24 mois
Incidences par sein	1 incidence	2 incidences
Examen clinique	Non obligatoire	Obligatoire
Bilan complémentaire si anomalie	Différé	Immédiat

8. Synthèse de la première partie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (environ 50 000 cas par an), et la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France (environ 10 000 décès). L'incidence du cancer du sein a fortement augmenté dans le monde depuis 1980 (+ 3,1 % par an sur l'ensemble du monde). Il est cependant constaté depuis 2003 dans divers pays industrialisés une baisse brutale de l'incidence, attribuée à la diminution de la prescription des THM, ou pour certains à un effet de saturation du dépistage du cancer du sein.

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein (âge, puberté précoce, ménopause tardive, susceptibilités génétiques) sont peu accessibles à la prévention primaire.

Aussi, afin de réduire la mortalité par du cancer du sein, de nombreux pays industrialisés ont mis en place suite à la publication de résultats d'essais randomisés favorables un programme de dépistage de masse du cancer du sein, mesure de prévention secondaire. Cette politique de santé publique repose sur le concept d'une progression lente du cancer du sein d'un stade précoce favorable, à un stade avancé au pronostic péjoratif. Le dépistage par mammographies permettrait donc de détecter avant l'apparition de symptômes cliniques des tumeurs au pronostic favorable. Selon les pays, le dépistage est organisé institutionnellement, et/ou réalisé à titre « individuel ». En France, le programme de dépistage organisé a été initié en 1989 sur un mode décentralisé (gestion au niveau départemental, basé sur les structures existantes). Il est généralisé à l'ensemble de la France en 2004 pour les femmes de 50 à 74 ans. Le dépistage organisé coexiste en France avec le dépistage individuel.

Si on constate une diminution de la mortalité par cancer du sein dans divers pays industrialisés depuis les années 1990 (en France, depuis le début des années 2000), l'attribution de cette diminution, soit au dépistage de masse, soit aux progrès de la prise en charge thérapeutique fait l'objet d'un débat. Il est nécessaire d'évaluer l'efficacité d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein.

III/ ÉVALUATION DES BÉNÉFICES DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN

Cette seconde partie traitera des études réalisées à l'internationale afin d'évaluer l'efficacité d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein sur la mortalité. Nous présenterons tout d'abord les essais randomisés contrôlés réalisés afin de démontrer l'impact du dépistage sur la mortalité : contexte, principes de design, principaux résultats, critiques méthodologiques, résultats des méta-analyses récentes. Nous présenterons ensuite les études réalisées en population : motivations, grands types d'études, principes de design, principaux résultats, critiques méthodologiques et points de débats récents.

1. Les essais randomisés contrôlés : preuves d'un impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein

A. Vue synthétique des différents essais randomisés réalisés

En 1963 débute le premier essai randomisé évaluant l'apport de la mise en place d'un dépistage de masse par mammographies, vis-à-vis de la prise en charge classique, sur la réduction de la mortalité par cancer du sein : le « Health Insurance Plan of New York », à New York, aux États-Unis (1). Les premiers résultats sont publiés en 1971 (106). Par la suite, 8 essais randomisés subséquents, de grande envergure, dans différents pays occidentaux, sont initiés des années 1970 à 1990 (19). Certains de ces essais sont subdivisés en deux sous essais.

Ces essais randomisés prennent place dans un contexte de structuration de politiques de santé publique en matière de prévention. En 1976, le CTFPHE au Canada, concernant la politique canadienne en matière de prévention secondaire, exprime une volonté de remplacer la pratique classique d'un examen physique annuel non spécifique, par la mise en place de procédures de dépistage spécifiques de certaines pathologies, en accord avec un âge et un genre cible (1).

Un autre apport du CTFPHE concerne l'évaluation du niveau de preuve scientifique des travaux évaluant la mise en place d'une procédure de prévention secondaire en matière de santé publique. Il est considéré que des preuves fondées sur les résultats d'essais randomisés bien conduits, ont plus de poids, en vue d'émettre des recommandations, que des résultats provenant d'une étude de cohorte, ou qu'une opinion d'expert (1). En ce sens, cette gradation du niveau de preuve rejoint la classification adoptée en France par la Haute autorité de santé (HAS), sur le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature en matière d'études thérapeutiques (120) (Tableau 5). Aussi, concernant l'impact éventuel sur la mortalité par cancer du sein d'un dépistage de masse par mammographies, l'essai randomisé constitue le « gold standard » en matière de preuve scientifique (1).

Tableau 5. Classification des niveaux de preuve scientifique (Source : HAS)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<p><i>Niveau 1</i> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées</p>	<p>A Preuve scientifique établie</p>
<p><i>Niveau 2</i> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte</p>	<p>B Présomption scientifique</p>
<p><i>Niveau 3</i> Études cas-témoin</p> <p><i>Niveau 4</i> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives</p> <p>Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)</p>	<p>C Faible niveau de preuve scientifique</p>

Les essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein par mammographies sont caractérisés par une production scientifique très importante. Du premier essai conduit en 1963, au dernier principal essai en 1991, environ 675 000 femmes ont été incluses (19). Aucune autre pathologie potentiellement concernée par un dépistage de masse n'a à ce jour fait l'objet d'une telle mise en œuvre de moyens. Les résultats de nombreux essais ont été actualisés après analyses de données ultérieurement collectées (19), de nombreuses méta-analyses ont été publiées (10,19). Les résultats des essais ont aussi été utilisés dans le but d'émettre des hypothèses sur l'histoire naturelle du cancer du sein (64,121), et certains résultats initiaux ont ensuite fait l'objet de diverses critiques méthodologiques (8,19). La discussion dans la littérature internationale des résultats liés à ces essais couvre ainsi une période de près de 50 ans : la dernière méta-analyse publiée date de 2011 (19).

Il est donc fastidieux de prétendre discuter de tous les résultats publiés, aussi les chapitres suivants s'attacheront à présenter une synthèse des résultats tels qu'ils sont présentés récemment, les critiques récentes, et les résultats provenant des dernières méta-analyses.

Le Tableau 6 présente de manière synoptique les caractéristiques générales de temps et de lieu des différents essais conduits.

Tableau 6. Lieu et date de début des différents essais randomisés sur le dépistage de masse du cancer du sein

Lieu de l'essai	Date de début de l'essai	Nombre de femmes randomisées
New-York (États-Unis)	1963	62 184
Malmö (Suède)	1976	42 482*
Deux-Comtés (Suède)	1977	
Kopparberg	1977	70 047*
Östergötland	1978	92 934*
Edimbourg (Écosse)	1978	44 288*
Canada	1980	
Canada a	1980	50 472
Canada b	1980	39 459
Stockholm (Suède)	1981	60 261*
Göteborg (Suède)	1982	52 222*
Göteborg a	1982	
Göteborg b	1982	
UK « age trial » (Royaume-Uni)	1991	160 921
Singapour ¹	1994	166 600

*Susceptible de varier selon les publications 1Essais non considéré dans les méta-analyses pour défauts méthodologiques majeurs : l'unique intervention est une mammographie prévalente, 1500 exclusions post-randomisation sont survenues uniquement dans le bras « dépistage » pour un antécédent personnel de cancer, 468 sujets étant déjà décédés

B. Principes du design des essais randomisés

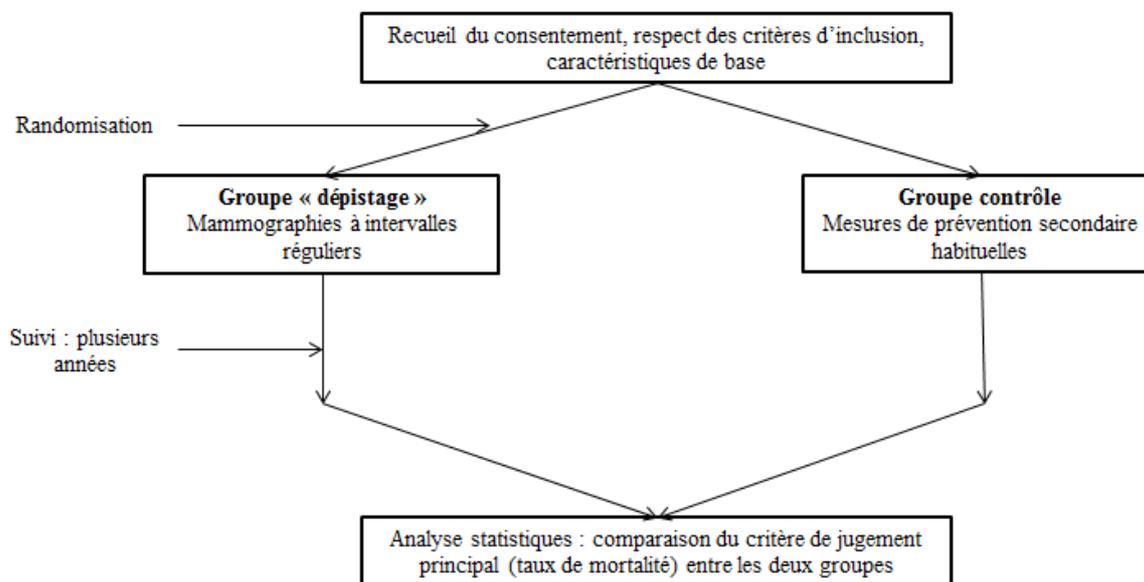
a. Généralités

Le principe général des essais randomisés concernant l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage sur la mortalité par cancer du sein est simple, et découle du principe d'un essai randomisé thérapeutique. Les essais consistent, au recrutement de femmes indemnes de toute pathologie cancéreuse mammaire, qui sont ensuite randomisées selon deux bras : un bras « dépistage » (« screening arm »), il est proposé aux femmes incluses dans ce bras des mammographies périodiques de dépistage ; un bras contrôle, sans interventions de prévention secondaire autre que ce qui était préexistant. Après un suivi de plusieurs années, le taux de mortalité entre les deux groupes est comparé : s'il est significativement plus faible dans le bras « dépistage », il est alors considéré que l'introduction d'un dépistage périodique du cancer du sein par mammographies est une mesure susceptible de réduire la mortalité.

Si ce principe général prévaut globalement pour l'ensemble des essais randomisés réalisés, les essais conduits peuvent cependant différer sur certaines caractéristiques de design. Ces différences de caractéristiques ont pu être sources de critiques méthodologiques.

La [Figure 4](#) présente le principe général d'un essai randomisé contrôlé évaluant l'impact du dépistage systématique du cancer du sein sur la mortalité.

Figure 4. Diagramme de flux général d'un essai randomisé contrôlé évaluant l'impact du dépistage systématique du cancer du sein sur la mortalité



b. Caractéristiques du design des essais randomisés

1. Critères d'inclusion des participantes

Les femmes incluses devaient, à la date d'invitation pour participation à l'essai, avoir un âge correspondant au minimum à la borne inférieure de la tranche d'âge cible convenue. La tranche d'âge cible retenue dans la plupart des essais était des femmes âgées entre 45 et 64 ans. Toutefois, l'essai du Canada était subdivisé en 2 essais, dont un était spécifiquement centré sur les femmes de 40 à 49 ans (122). L'essai « UK age trial » a invité des femmes de 39 à 41 ans (123). Les essais de Malmö et d'Edimbourg ont continué à recruter des femmes au fur et à mesure qu'elles atteignaient la borne inférieure de la tranche d'âge cible (124,125).

2. Critères de non inclusion des participantes

La présence d'une pathologie cancéreuse mammaire au moment de l'invitation était un critère de non inclusion, ainsi que tout antécédent personnel de pathologie cancéreuse mammaire sur l'ensemble de la vie. Les critères d'investigation des antécédents personnels sont variables selon les essais, de l'auto-déclaration à une recherche plus approfondie des antécédents via des documents médicaux.

3. Critères d'exclusion a posteriori des participantes

Un antécédent personnel de cancer du sein découvert après randomisation était un critère d'exclusion a posteriori des participantes, quel que soit le bras.

4. Type d'interventions

Les femmes du bras « dépistage » étaient invitées à une mammographie périodique, en général à un rythme biennal. Entre 4 et 9 mammographies de dépistage ont été réalisées selon les essais, hormis l'essai des Deux-Comtés et l'essai de Stockholm où une large part des participantes n'ont été invitées qu'à 2 ou 3 examens (19). Les essais de New-York et

d'Edimbourg proposaient un examen clinique lié à chaque mammographie de dépistage (19), l'essai des Deux-Comtés invitait les femmes à procéder à une autopalpation mammaire chaque mois (19).

Le nombre d'incidences par sein (1 ou 2), et les incidences choisies pouvaient varier selon les essais.

Les femmes du bras contrôle ne recevaient aucunes consignes de soins particulières. Une mammographie était éventuellement réalisée en cas de suspicion d'un processus malin sur la base de symptômes cliniques.

Les femmes du bras contrôle n'ont jamais été invitées à participer au dépistage périodique dans l'essai de New-York. Le dépistage mammographique a cependant été proposé après 10 ou 13 ans de suivis dans les essais de Malmö, Edimbourg et « UK age trial » (123–125). Dans l'essai du Canada, la plupart des femmes ont été invitées à participer au dépistage à la fin de l'essai (19). Certaines femmes ont été invitées à participer au dépistage, alors que l'essai était toujours en cours, pour les essais de Göteborg, Stockholm et des Deux-Comtés (126,127).

Des indicateurs de performance, concernant la qualité des mammographes, ont rarement été évalués, ils ont été publiés pour l'essai du Canada (taux de diagnostic et sensibilité des mammographes) (128).

5. Procédure de randomisation

Hormis l'essai du Canada, où la procédure de randomisation était individuelle, après invitation et signature du consentement de chacune des femmes, les autres essais ont basé leur randomisation selon diverses procédures concernant un groupe de femmes d'une cohorte de naissance, afin d'être invité dans un bras ou l'autre (par clusters, sur un groupe global selon une procédure informatique...) (19).

6. Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient la mortalité spécifique par cancer du sein, la mortalité par tout type de cancer, et la mortalité toute cause confondue (ces 3 critères n'étaient pas forcément tous étudiés dans les différents essais).

Certains essais ont inclus des critères de jugement secondaires évaluant la proportion de recours aux thérapeutiques entre les deux bras : type de chirurgie, chimiothérapie systémique adjuvante et radiothérapie.

Le relevé de la cause de mortalité, selon les essais, n'a pas toujours été réalisé en aveugle, et ne reposait pas forcément sur une autopsie (19).

7. Analyses statistiques

Le taux de mortalité (par cancer du sein, pour tout cancer, ou toute mortalité entre les deux groupes) était comparé entre les deux bras. Le risque relatif de décès du bras « dépistage » par rapport au bras contrôle était ainsi obtenu, un intervalle de confiance à 95% de ce risque relatif était estimé. Certains essais ont ajusté l'estimation de ce risque, sous forme d'un « odds ratio » obtenu par régression logistique, ajusté sur différentes caractéristiques de

base des participantes. Une réduction relative du risque de décès, ainsi attribué au dépistage par mammographies pouvait être estimée.

L'évaluation portait généralement après 7, 10 et 13 ans de suivi des femmes des deux bras. Les analyses statistiques ont été réalisées en intention de traiter.

C. Principaux résultats issus des essais randomisés

a. Résultats spécifiques

1. L'essai de New-York de 1963

Les premiers résultats du « Health Insurance Plan of New-York », premier essai randomisé débuté en 1963, ont été publiés en 1971 (106). Toutefois, les résultats ont été réanalysés, notamment avec une plus longue période de suivi (129). Ce premier essai concernait un effectif d'environ 62 184 femmes (de légères variations du nombre de femmes randomisées ont été relevées entre les différentes publications traitant de l'essai), chaque bras était ainsi constitué de 31 092 femmes âgées de 40 à 64 ans, randomisées par paires, chaque paire étant ajustée sur l'âge, la taille de la famille, et la catégorie socio-professionnelle. Les femmes du bras « dépistage » étaient invitées à un dépistage annuel, associé à un examen clinique, 4 examens ont été prévus, avec des taux de participation de 65, 58, 50 et 40 % respectivement (19).

L'essai conclut à une réduction relative du risque de décès par cancer du sein de 30 % après 5 ans de suivi, 29 % après dix ans de suivi, en faveur du dépistage de masse. Ce résultat est retrouvé après 18 ans de suivi, toutefois, les auteurs concluent que concernant le groupe des 40-49 ans, le bénéfice est relevé une fois que ces femmes étaient âgées de plus de 50 ans (129).

Cependant, des faiblesses méthodologiques ont été relevées (cf II/C/b), aussi, il est de consensus actuellement de ne plus prendre en considération les résultats de ce premier essai.

2. Les essais suédois

Quatre essais randomisés ont été conduits en Suède : l'essai de Malmö débutant en 1976, l'essai des Deux-Comtés en 1977, l'essai de Stockholm en 1981, et l'essai de Göteborg en 1982. Les premiers résultats des différents essais ont été publiés dans les années 1980. Ces quatre essais ont fait l'objet d'une méta-analyse, publiée en 1993 (126). Cette méta-analyse est ainsi basée sur le suivi de 282 777 femmes, avec un temps de suivi variant entre 5 et 13 ans. Les différents essais incluaient des femmes entre 40 et 74 ans. Les femmes du bras « dépistage » étaient invitées à des examens de rythme biennal, ou tous les 18 mois pour l'essai de Göteborg. Le taux de participation variait entre 91 et 65 % selon les essais et le tour de dépistage (19). Les analyses poolées ont été réalisées selon un modèle à effets fixes, via la méthode de Mantel-Haenszel, et un test d'hétérogénéité.

La méta-analyse de 1993 conclut à une réduction relative du risque de décès par cancer du sein de 24 % (IC_{95%} : [13–34 %]), pour l'ensemble des femmes âgées de 40 à 74 ans, en faveur du dépistage par mammographies. Ce résultat est retrouvé dans chacun des 4 essais : avec une variation du risque relatif selon les essais entre 0,68 et 0,84, variation considérée comme non-hétérogène. La réduction relative du risque est spécifiquement

retrouvée pour le groupe des femmes âgées de 50 à 69 ans (29 %). L'effet du dépistage de masse pour les femmes de 70 à 74 ans est estimé marginal. Une réduction relative du risque de 13 % est retrouvée pour le groupe d'âge 40-49 ans, résultat non significatif (126).

La publication des résultats de ces 4 essais dans les années 1980 a été d'un fort impact, pour la décision de mise en place de programmes de dépistage de masse du cancer du sein dans divers pays industrialisés, particulièrement pour les pays européens.

En 2002, cette méta-analyse a été actualisée : en effet, après la fin des essais, un suivi de la survenue de décès chez les femmes des deux bras a été assuré, par le biais du registre des cancers suédois (qui enregistre les causes de décès). De plus, l'essai de Malmö a été prolongé (essai MMST II). Toutefois, une partie de l'essai des Deux-Comtés (le comté de Kopparberg) n'a pu être inclus. Le temps médian de suivi des femmes initialement randomisées était ainsi de 15,8 ans (de 5,8 à 20,2 ans). Le temps médian de survenue d'un premier examen de dépistage pour les femmes du bras contrôle était de 6,5 ans (de 3 à 18,1 ans) (124).

La réduction relative de la mortalité du cancer du sein, en faveur du dépistage de masse, est de 21 % (IC_{95%} : [21-30 %]), elle est plus importante pour les femmes âgées de 60 à 69 ans (33 %). Elle est de 24, 32, et 31 % pour les groupes 55-59, 60-64 et 65-69 ans respectivement. L'impact du dépistage de masse sur la mortalité par cancer du sein est faible pour les femmes âgées de 50 à 54 ans (risque relatif = 0,95). L'impact du dépistage de masse, sur une réduction du taux de mortalité cumulé par cancer du sein, est apparent à partir de 4 ans après la randomisation, et continue à augmenter 10 ans après la randomisation. Aussi, l'étude conclut que le bénéfice de l'instauration d'un programme de dépistage de masse, en termes de réduction absolue du risque de mortalité, est apparent sur l'ensemble de la période d'observation (124).

3. Les essais centrés sur les femmes de moins de 50 ans

Deux essais randomisés sont spécifiquement centrés sur les femmes de moins de 50 ans : un des 2 sous-essais de l'essai du Canada de 1980 (femmes de 40 à 49 ans) (122), et le « UK age trial » (femmes de 39 à 41 ans) (123).

Concernant l'essai canadien, les premiers résultats ont été publiés en 1992 (130). L'essai comprenait 54 030 femmes, pour une durée moyenne de suivi de 8,5 ans. Le rythme des examens de dépistage, pour les femmes du bras concerné, était annuel, associé à un examen clinique.

Le risque relatif de décès par cancer du sein, entre les femmes dépistées et contrôles, est estimé à 1,36 (IC_{95%} : [0,84-2,21]) (130).

Les premiers résultats du « UK age trial » ont été publiés en 1999 (123), révisés en 2006 (131). L'essai comprenait 169 921 femmes. Il était proposé aux femmes du bras « dépistage » un examen annuel jusqu'à l'âge de 48 ans. La durée moyenne de suivi était de 10,7 ans. Après 10 ans de suivi, le risque relatif de décès des femmes par cancer du sein dans le bras « dépistage » est estimé à 0,83, toutefois non significatif (IC_{95%} : [0,66-1,04]) (131).

Aussi, comme les analyses en sous-groupes réalisées dans les autres essais, ces deux essais n'ont pu mettre en évidence une réduction de la mortalité par cancer du sein via un dépistage de masse, pour les femmes de 40 à 49 ans.

L'intérêt du dépistage de masse du cancer du sein par mammographies pour les sujets de 40 à 49 ans fait néanmoins toujours l'objet d'un débat (10).

b. Critiques des essais randomisés

Certains points méthodologiques, susceptibles de biaiser les résultats des essais randomisés dans une plus ou moins grande proportion, ont été soulevés dans la littérature internationale. Le design des différents essais réalisés, a fait l'objet d'une évaluation indépendante dans la dernière méta-analyse publiée en 2011 (19).

Certains des biais méthodologiques relatés, déjà évoqués précédemment dans la littérature internationale, ont conduit les auteurs de cette méta-analyse à exclure certains essais de l'étude. Aussi, nous présentons les principales critiques méthodologiques évoquées, avant de présenter les résultats de la méta-analyse la plus récente.

1. La recherche d'antécédents personnels de cancer du sein

Un antécédent personnel de cancer du sein était dans l'ensemble des essais réalisés un critère de non inclusion d'une patiente. En effet, un antécédent personnel de cancer, à un âge précoce, suppose que le sujet présente un risque de survenue d'un cancer sur l'ensemble de la vie plus important qu'en population générale. Par ailleurs, la surveillance de la survenue d'une récurrence rentre dans le cadre de la prévention tertiaire et ne peut donc pas être assimilée à du dépistage.

La procédure de recherche de cet antécédent fut différente selon les essais. Des exclusions postérieures à la randomisation sont survenues après découverte d'un antécédent personnel. Si ces exclusions ne sont pas équilibrées entre les deux bras, il se pose la question du maintien de la comparabilité des deux groupes après randomisation.

Un déséquilibre d'exclusion entre les deux bras fut constaté dans certains essais. C'est par exemple particulièrement le cas pour l'essai de New-York de 1963 : 853 femmes ont été exclues du bras « dépistage », contre seulement 336 pour le bras contrôle (pour un même nombre de sujets initiaux dans chaque bras). Vingt ans après le début de l'essai, il a été constaté que certaines femmes auraient dû être exclues pour antécédent personnel de cancer du sein. Ce biais favorise le bras « dépistage » (19).

2. La qualité de la procédure de randomisation

Les premiers essais, de New-York, les essais Suédois, et l'essai d'Edimbourg ont débuté des années 1960 à la fin des années 1970. Depuis, les recommandations concernant la mention des critères de randomisation ont progressé. Ces critères étaient moins rigoureusement définis à la date de début de ces études. La qualité de la procédure de randomisation a été questionnée : notamment pour l'essai de New-York, d'Edimbourg, et des Deux-Comtés. Selon les publications, des variations du nombre de sujets randomisés dans chaque bras ont été constatées, sans que la cause ne soit identifiable (19).

Ces problèmes de randomisation peuvent altérer le maintien de la comparabilité des groupes post-randomisation, en faveur ou défaveur du bras « dépistage » selon le problème. Il a été constaté, notamment dans l'essai des Deux-Comtés, des différences de nombres de sujets recrutés, affectant particulièrement le bras contrôle, ce qui peut avoir biaisé les résultats en faveur du bras « dépistage » (19).

3. La contamination du bras contrôle par la réalisation de mammographies chez ces sujets

Certains sujets du bras contrôle ont bénéficié de mammographies de dépistage avant la fin de l'essai : 18 % dans l'essai du Canada, 19 % dans l'essai de Göteborg. Par ailleurs, les sujets du bras contrôle pouvaient avoir réalisé une mammographie de dépistage peu avant le début de l'essai : 25 % des femmes du bras contrôle de l'essai de Stockholm sont concernés, dans les deux années précédant le début de l'essai (19).

Ce fait peut biaiser les résultats en défaveur du dépistage.

4. L'évaluation de la cause de décès

Le critère de jugement principal des essais étant la mortalité par cancer du sein, la cause de décès doit être rigoureusement certifiée, et si possible en aveugle. Le protocole d'identification de la cause de décès de certains essais a été critiqué : notamment la proportion de recours à des autopsies, et l'évaluation en aveugle, particulièrement pour les essais suédois.

Une reclassification en aveugle de la cause de décès a été réalisée, en conjonction avec une méta-analyse des essais suédois en 1993 (126). Dix-sept décès ont été reconsidérés, dans le bras contrôle, comme causés par un cancer du sein. Ceci suggère un biais de classification différentielle en faveur du bras « dépistage ».

Ces quatre premiers biais sont considérés comme de première importance. D'autres biais sont cependant susceptibles d'être reportés.

5. Le choix du critère de jugement principal

Les résultats présentés précédemment étaient basés sur la mortalité spécifique par cancer du sein. Toutefois, certains auteurs considèrent que la mortalité toute cause confondue devrait être le critère de jugement principal (132).

Plusieurs arguments sont évoqués en faveur du choix de la mortalité toute cause confondue comme critère de jugement principal :

- l'identification de la cause de décès dans les essais randomisés est complexe, parfois peu fiable, des erreurs de classification surviennent lorsqu'il s'agit de relier des décès spécifiquement à un cancer du sein, alors qu'il suffit de comptabiliser les décès lorsque le critère est la mortalité toute cause confondue, aussi retenir ce critère permettrait de s'affranchir d'un potentiel biais de classification ;
- évaluer l'efficacité d'un dépistage de masse vis-à-vis de la mortalité toute cause confondue permet de prendre en compte d'éventuels décès imputables à la prise en charge du cancer du sein (événements indésirables graves liés aux thérapeutiques...) ;

- *in fine*, le but d'un dépistage de masse d'une pathologie grave est de réduire la mortalité de la population cible, peu importe la cause, la mortalité toute cause confondue serait donc le critère de jugement principal le plus légitime (132).

Néanmoins, le choix de la mortalité par cancer du sein comme critère de jugement principal fait l'objet d'un consensus pragmatique : la puissance statistique nécessaire pour démontrer par un essai randomisé l'impact d'un dépistage de masse du cancer du sein sur la mortalité toute cause confondue nécessiterait le recrutement de plusieurs millions de femmes (133). Cette estimation est conditionnée par la proportion de décès imputables au cancer du sein par rapport à l'ensemble des décès : Tabar et al. l'évaluent à 4 %. Ces auteurs supposent qu'une réduction relative du risque de décès par cancer du sein de 20 % serait responsable d'une réduction de la mortalité toute cause confondue autour de 1 % (134).

Ainsi, aucun essai randomisé ayant évalué la mortalité toute cause confondue n'a pu mettre en évidence un effet du dépistage de masse (19). Toutefois, il est fréquemment considéré qu'il y a une relation directe entre réduction relative du risque spécifique, et réduction de la mortalité globale. Donc, on suppose qu'une réduction relative du risque spécifique se traduit en diminution globale de la mortalité, que l'on ne peut mettre en évidence par manque de puissance statistique (10).

6. L'évaluation des critères de qualité des mammographes

Des indicateurs de la qualité des mammographes n'ont pas été présentés pour de nombreux essais randomisés. Le premier essai randomisé (New-York) ayant débuté en 1963, la qualité des mammographes a été discutée, ce qui a pu impacter sur le taux de cancer détecté par mammographies de dépistage (8,10).

7. Le choix d'analyser les résultats en intention de traiter

Le taux de participation au dépistage de masse dans le bras « dépistage » varie entre 40 et 90 % selon les essais et le tour de dépistage. Ainsi, certains auteurs arguent qu'analyser les résultats en intention de traiter entraîne une sous-estimation du véritable impact d'un dépistage précoce des cancers du sein par mammographies, sur la mortalité par cancer du sein (10). Glasziou et al., après correction des analyses en intention de traiter, estiment que la réduction relative du risque présentée dans les essais, serait de 30 à 50 % plus importante, si les résultats étaient analysés selon une méthodologie « *per protocol* » (135).

Conceptuellement, présenter un résultat « *per protocol* » peut être plus pertinent en vue d'une décision au niveau individuel. Mais, les essais randomisés ont été réalisés dans le but de fournir des preuves afin de prendre une décision de santé publique (mettre en place un programme institutionnel de dépistage). Dans cette optique, la pénalisation de l'estimation de la réduction relative du risque induite par une analyse en intention de traiter permet une généralisabilité des résultats plus adéquate, sachant qu'un taux de participation de 100 % dans la population cible n'est jamais atteint.

Le Tableau 7 synthétise les principales critiques rencontrées dans la littérature internationale concernant les essais randomisés.

Tableau 7. Principales critiques émises dans la littérature internationale du design des essais randomisés

Critiques	Essais principalement concernés	Type et sens du biais potentiel
Critiques de première importance		
Exclusion post-randomisation pour ATCD personnel de cancer du sein	New-York, Edimbourg	Biais de sélection, en faveur du bras « dépistage »
Qualité de la procédure de randomisation	Deux-Comtés, Stockholm, Göteborg, Edimbourg	Maintien de la comparabilité des groupes
Réalisation de mammographies dans le bras contrôle	Canada, Göteborg, Stockholm	Biais de confusion, en défaveur du bras « dépistage »
Évaluation de la cause de décès	Essais suédois	Biais de classification différentielle, en faveur du bras « dépistage »
Critiques de seconde importance		
Choix du critère de jugement principal	-	-
Critère de qualité des mammographes	New-York	-
Réalisation des analyses en intention de traiter	-	-

c. Les résultats de la dernière méta-analyse publiée à ce jour

Une méta-analyse des différents essais randomisés réalisés est régulièrement publiée par un groupe Cochrane. La première publication date de 2001 (136). La méta-analyse a été ensuite révisée 3 fois. La dernière révision date de 2011 (19).

1. Méthodologie

Les 9 essais randomisés précédemment cités (Tableau 6) ont été sélectionnés par les auteurs de la méta-analyse. Les deux auteurs de la méta-analyse ont évalué indépendamment quels essais inclure, un potentiel désaccord étant résolu par discussion. Un essai a été initialement exclu des analyses pour défauts méthodologiques majeurs : Singapour 1994.

La qualité du design des 8 essais considérés a été évaluée selon des critères standardisés. Les essais ont ainsi été classés dans deux groupes : les essais au design optimal et suboptimal. Les analyses poolées des 8 essais portent selon le critère de jugement sur environ 600 000 femmes.

Chaque auteur a extrait les différentes données, un consensus était recherché en cas de désaccord. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter, par un modèle à effets fixes, de Mantel-Haenszel. L'hétérogénéité des résultats entre les essais a été testée. Selon les différents critères de jugement (mortalité par cancer du sein, mortalité par cancer, mortalité toute cause confondue), les résultats sont présentés après 7 et 13 ans de suivi. Les analyses ont été réalisées pour toutes les femmes, ainsi que stratifiées selon l'âge (moins de 50, et 50 ans ou plus), et la qualité du design des essais. Les intervalles de confiance des risques relatifs estimés n'ont pu être ajustés sur des covariables, cependant les auteurs ont constaté que leurs estimations, par essai, sont proches de ceux des publications initiales.

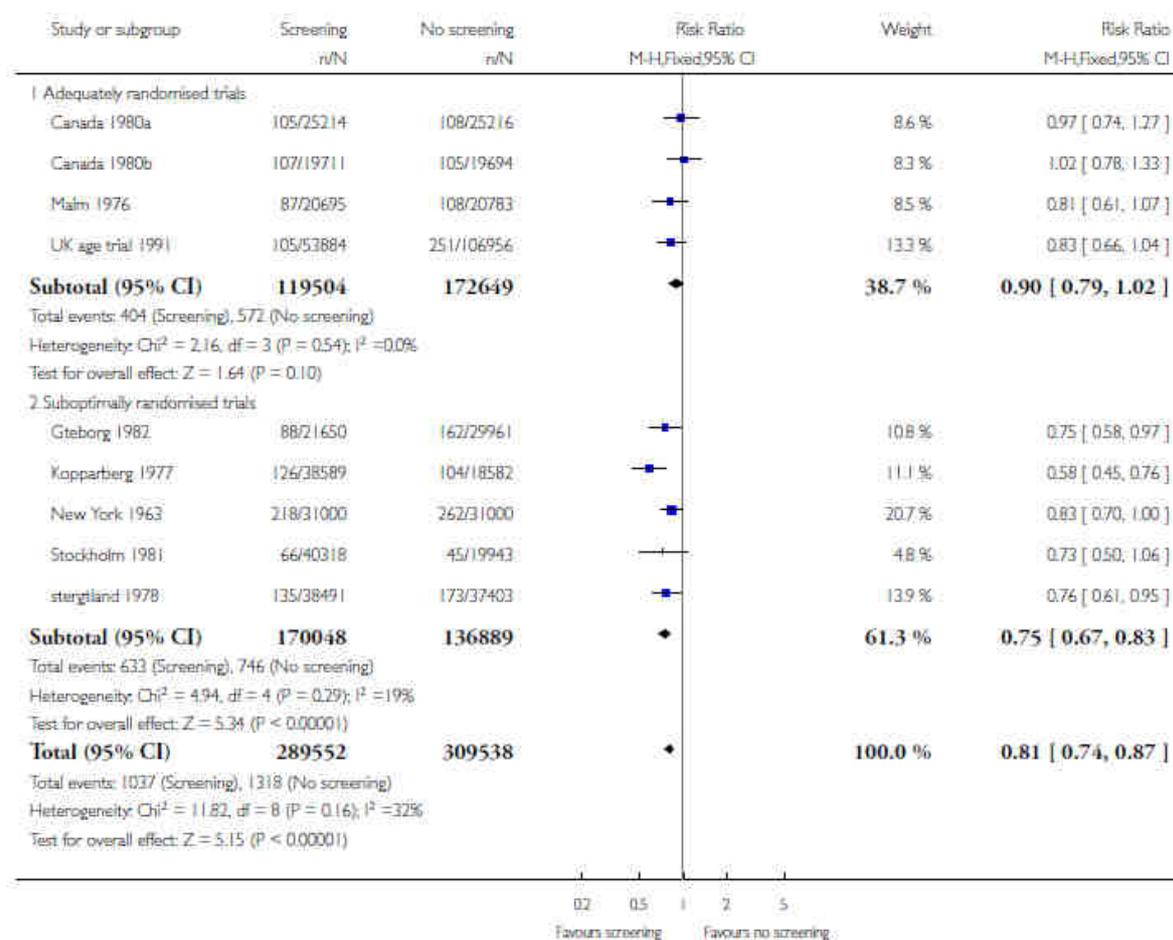
2. Synthèse des résultats

Trois essais ont été classés dans le groupe des essais au design optimal, quatre dans le groupe des essais au design suboptimal. Les critiques concernant la qualité de la procédure de randomisation de l'essai d'Edimbourg ont conduit les auteurs à présenter les résultats de cet essai indépendamment des autres. Il faut signaler que le groupe des essais au design optimal contient les 2 essais étant spécifiquement centrés sur des femmes de moins de 50 ans (Canada1980a, et le « UK age trial »).

Tableau 8. Évaluation de la qualité du design des essais randomisé selon Götzsche et Nielsen

Qualité du design	Essais randomisés
Design optimal	Canada 1980 Malmö 1976 UK age trial 1991
Design suboptimal	New-York 1963 Deux-Comtés 1977 Stockholm 1981 Göteborg 1982

Le risque relatif de décès par cancer du sein est estimé après 13 ans de suivi, sur l'ensemble des essais, tous âges confondus, à 0,81 (IC_{95%} : [0,74-0,87]), en faveur du dépistage de masse du cancer du sein. Les résultats sont différents selon la stratification des essais selon la qualité de leur design : un risque relatif de 0,90 (non significatif, IC_{95%} : [0,79-1,02] est estimé pour les essais avec un design qualifié d'optimal; le résultat est de 0,75 (IC_{95%} : [0,67-0,83]) pour les essais au design qualifié de suboptimal. Les résultats après 7 ans de suivi sont proches. Le test d'hétérogénéité ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle d'homogénéité des résultats entre les essais. Ces résultats sont synthétisés par la [Figure 5](#).

Figure 5. "Forest plot" des résultats des essais randomisés, critère de jugement : mortalité par cancer du sein après 13 ans de suivi (Source : Gøtzsche et Nielsen, Cochrane Nordic Centre, 2011)

Ce risque relatif en faveur du dépistage de masse est différent selon la stratification par l'âge : il est estimé à 0,72 après 7 ans de suivi (ensemble des essais) pour les femmes de 50 ans et plus, contre 0,89 (non significatif, IC_{95%} : [0,77-1,04]) pour les femmes de moins de 50 ans. Le risque estimé à 13 ans de suivi pour les femmes de moins de 50 ans, est cependant significatif (ensemble des essais), avec une valeur à 0,84. Il est toutefois non significatif dans le groupe des essais qualifiés d'optimaux.

Concernant la mortalité par cancer, et la mortalité toute cause confondue, l'étude ne met pas en évidence un impact du dépistage, quel que soit la durée de suivi, et la stratification par groupes d'âge ou de qualité de design, avec des risques relatifs variant entre 0,97 et 1,07.

Au final, les auteurs concluent à une estimation de la réduction relative du risque de décès par cancer du sein, en faveur du dépistage, de 15 % sur l'ensemble des femmes. Il est estimé qu'il est nécessaire de dépister 2000 femmes pendant 10 ans pour prolonger la vie d'une femme.

2. Les études populationnelles : évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage sur la mortalité par cancer du sein en population générale

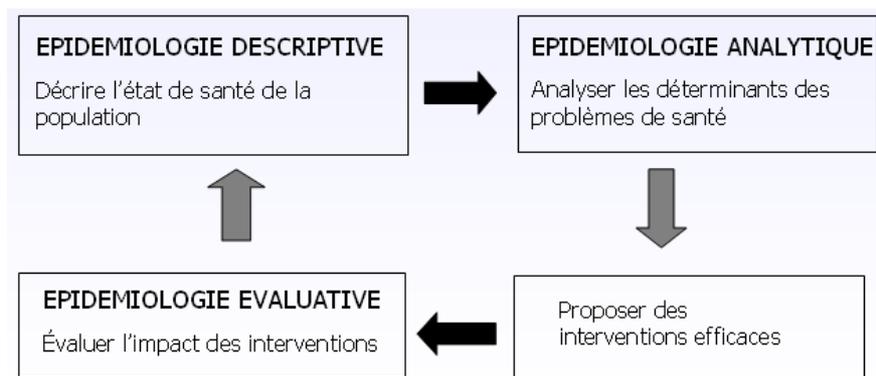
A. Motivations pour la mise en place d'études populationnelles

La mise en place de programmes de dépistage de masse du cancer du sein dans de nombreux pays industrialisés à partir des années 1980, a été conditionnée aux résultats des essais randomisés conduits à cette époque. Les essais randomisés réalisés (principalement les essais suédois), concluaient alors que la mise en place d'un programme de dépistage du cancer du sein s'accompagnerait d'une réduction de la mortalité par cancer du sein de 25 à 30 % (2,3,126).

Toutefois, il est nécessaire de confirmer ces résultats par des études populationnelles, une fois les programmes mis en place. En effet, il est classiquement reconnu que les essais randomisés, que ce soit dans le cadre d'un essai thérapeutique, ou pour l'évaluation de la mise en place d'un programme de prévention, constituent un cadre expérimental qui peut être excessivement rigoureux. Les sujets participant aux essais sont sélectionnés sur des critères d'inclusion potentiellement trop stricts, le suivi des sujets est optimisé, le protocole thérapeutique ou préventif est appliqué avec grande rigueur.

Aussi, il apparaît plausible que le protocole d'un essai randomisé ne couvre pas de façon adéquate la variété des situations possibles une fois la thérapeutique ou le programme de prévention disponible sur le terrain (10,11,40). En d'autres termes, la généralisabilité des résultats d'un essai randomisé à la population cible est questionnée, l'essai randomisé constituant une situation « idéale ».

Par ailleurs, la réalisation d'études populationnelles fait partie intégrante d'une démarche globale de santé publique : à partir de l'observation de l'état de santé de la population, on définit des priorités de santé publique, puis on met en place des actions de santé publique. Ici, une fois identifiées la fréquence et la gravité du cancer du sein en population générale, une fois évaluée par des essais randomisés la pertinence de l'instauration d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein, on met en place ce programme. Il est ensuite nécessaire d'évaluer le résultat des actions réalisées : les études populationnelles visant à estimer si une réduction de la mortalité par cancer du sein, attribuable au dépistage, a été observée en population générale sont ainsi un exemple d'épidémiologie évaluative (Figure 6).

Figure 6. Démarche épidémiologique générale en santé publique

Ces études sont nécessaires au niveau national. Les modalités de réalisation d'un programme de dépistage sont susceptibles de varier selon les choix nationaux de politique de dépistage de masse. Ces différences organisationnelles peuvent impacter l'efficacité du programme sur la réduction de la mortalité par cancer du sein (137). On peut citer par exemple : le choix de la tranche d'âge cible, le rythme des examens mammographiques, le nombre et le choix des incidences mammographiques, les modalités de lecture des mammographies, l'organisation structurelle du dépistage (gestion centralisée, décentralisée...), la connexion entre les structures de dépistage et les filières de soins. Ces modalités peuvent de plus évoluer dans le temps (en France, le cahier des charges national du dépistage organisé a été modifié entre 2000 et 2003) (116).

Ainsi, il est considéré par certains auteurs que la réalisation d'études populationnelles permet non pas d'évaluer uniquement l'impact même d'un dépistage précoce par mammographies sur la mortalité par cancer du sein (ce que les auteurs appellent en langue anglo-saxonne « screening effectiveness »), mais l'ensemble d'un programme de dépistage (« program effectiveness ») (40,138).

B. Généralités sur la design des études populationnelles

De nombreuses études populationnelles ont été réalisées dans différents pays. Ces études ont généralement débuté à partir des années 1990 et la plupart d'entre elles ont ainsi été publiées à partir du début des années 2000 (10).

Afin d'évaluer l'impact de la mise en place d'un dépistage sur la mortalité par cancer du sein, différents designs d'étude ont été proposés.

Cinq grands types de designs peuvent être identifiés :

1. l'observation de l'évolution du taux de mortalité par cancer du sein au cours du temps,
2. les études « cas/témoins »,
3. les enquêtes de cohorte de type « avant/après »,
4. les enquêtes de cohorte de type « ici/ailleurs »,
5. la modélisation.

Une réduction de la mortalité par cancer du sein a été observée dans la plupart des pays occidentaux depuis le début des années 1990 (cf I/1). La problématique majeure des études populationnelles réalisées est d'estimer la part de réduction de la mortalité qui peut être

attribuable au programme de dépistage. Nous présenterons ainsi le principe général des différents types de design, ainsi que les difficultés méthodologiques spécifiques quant à l'estimation de l'impact du dépistage sur la réduction de la mortalité par cancer du sein. Nous présenterons pour chaque grand type de design, les résultats des principales études réalisées.

C. Observation de l'évolution du taux de mortalité par cancer du sein au cours du temps

a. Méthodologie générale

Il s'agit ici, simplement, d'observer l'évolution du taux de mortalité par cancer du sein, à partir de statistiques nationales sur les décès (avec identification de la cause). Ces études observationnelles sont fréquemment réalisées par des structures de veille sanitaire et/ou les structures chargées de la réalisation du programme du dépistage du cancer du sein.

Globalement, une réduction de la mortalité par cancer du sein, chez la femme, a été observée dans de nombreux pays industrialisés à partir des années 1990 (cf I/1). Des études observationnelles plus spécifiques, centrées sur la tranche d'âge cible concernée par le dépistage du cancer du sein, ainsi que sur la période successive à la mise en place du dépistage de masse, ont été réalisées dans certains pays.

b. Limites de ce type d'études

Les limites de ce type d'études procèdent plus généralement des limites classiquement décrites en ce qui concerne les études longitudinales observationnelles. Qu'une temporalité plausible entre l'introduction d'un nouvel élément (ici le début d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein) et l'effet attendu (une diminution du taux de mortalité par cancer du sein) soit observée, est une condition nécessaire mais non suffisante pour affirmer que l'instauration d'un programme de dépistage est responsable de la diminution de mortalité observée (17).

Un facteur confondant principal est mis en avant dans la littérature internationale : le début des programmes de dépistage de masse dans de nombreux pays, au début des années 1990, coïncide avec la diffusion de l'hormonothérapie ciblée. L'utilisation de l'hormonothérapie ciblée a permis une augmentation de la survie globale, une diminution des rechutes, notamment pour les cancers du sein de stade précoce (79). Par ailleurs, des progrès ont aussi été réalisés en matière de techniques chirurgicales (recours à la zonectomie ou à la tumorectomie, au lieu de la mastectomie totale). Aussi, l'observation simple de tendances chronologiques du taux de mortalité ne permet pas de déterminer la part qui reviendrait à la mise en place du programme de dépistage organisé, de ce qui serait imputable à l'évolution des thérapeutiques et de la prise en charge (10,40).

Dissocier l'effet du progrès thérapeutique, de l'effet du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité par cancer du sein observée, constitue ainsi l'enjeu majeur des designs d'études qui seront subséquentement présentés.

c. Résultats des principales études spécifiques

Le programme australien de dépistage de masse du cancer du sein (« National Program for the Early Detection of Breast Cancer ») a été initié en 1991. Il cible les femmes de 50 à 69 ans, bien que les femmes de moins de 50 ou de 70 ans et plus peuvent avoir accès à

des mammographies de dépistage. En 2003, le taux de participation est de 56,1 %. Un rapport de 2006, émanant d'une structure nationale de veille sanitaire (« Australian Institute of Health and Welfare »), rapporte une réduction de la mortalité par cancer du sein estimée à 24,5 % entre 1990 et 2004 pour le groupe d'âge 40-85 ans (139).

Le programme national néerlandais de dépistage débute en 1989. La couverture de l'ensemble du territoire national est effective en 1997. Ciblant initialement les femmes de 50 à 69 ans, il est étendu aux femmes de 70-75 ans en 1998. Le taux de participation est alors autour de 80 %. Un rapport publié en 2006 estime la réduction de la mortalité par cancer du sein, chez les femmes de 55 à 74 ans, à 25,5 % entre 1988 et 2004 (140).

Le programme de dépistage en province de Navarre, en Espagne, débute en 1990. Il cible les femmes de 45 à 65 ans. Le taux de participation atteint rapidement 85 %. Une réduction de la mortalité par cancer du sein, chez les femmes de 50 à 69 ans de 52 % (IC_{95%} : [33 – 65 %]) est observée entre 1990 et 2004. Elle est de 22 % pour la tranche d'âge non concernée par le dépistage (30-44 ans et 70 ans et plus) (141).

Le programme national de dépistage au Royaume-Uni débute en 1989, ciblant initialement les femmes de 50-64 ans, puis 50-70 depuis 2001. La couverture de l'ensemble du territoire est assurée depuis 1994. L'organisme de production de statistiques nationales (« Office for National Statistics ») rapporte une réduction de la mortalité par cancer du sein de 39 % chez les femmes de 50 à 64 ans, entre 1989 et 2006 (142).

d. Synthèse des résultats

Le Tableau 9 présente une vue synthétique des résultats des études observationnelles présentées.

Tableau 9. Réduction de la mortalité estimée par les principales études observationnelles réalisées

Zone concerné	Début du dépistage	Tranche d'âge cible	Période étudiée	Tranche d'âge étudiée	Réduction de mortalité observée
Australie	1991	50-69	1990-2004	40-85	24,5 %
Pays-Bas	1989-1997	50-75	1988-2004	55-74	25,5 %
Navarre	1990	45-65	1990-2004	50-69	52 %
Royaume-Uni	1989-1994	50-70	1989-2006	50-64	39 %

D. Les études « cas/témoins »

a. Méthodologie générale

Le principe général d'une étude « cas/témoins » est de comparer des sujets décédés d'un cancer du sein sur une période de temps donnée, à des sujets en vie au moment du décès des cas. Ainsi les cas sont des sujets décédés d'un cancer du sein. Pour chaque cas, un ou plusieurs sujets témoins sont sélectionnés : ils doivent en vie à la date de décès des cas (143).

Les antécédents de mammographies de dépistage précédents le diagnostic de cancer des cas sont comparés entre les deux groupes. Si le programme de dépistage organisé a un impact sur la réduction de mortalité par cancer du sein, alors il est attendu d'observer une plus faible fréquence d'antécédents de mammographies de dépistage chez les cas par rapport aux témoins (143,144). Ce que l'on compare est donc un « odds ratio » d'une variable

représentant l'exposition au programme de dépistage entre les cas et les témoins. Fréquemment, la mesure comparée est « l'odds ratio » d'avoir réalisé au moins un examen de dépistage *versus* aucun, entre les cas et les témoins (143). Un appariement des cas et des témoins est réalisé (âge, niveau d'exposition aux invitations au programme), certaines variables peuvent être utilisées pour ajustement (niveau socio-économique...), aussi « l'odds ratio » est fréquemment estimé par régression logistique conditionnelle. La Figure 7 présente le tableau de contingence engendré par ce type d'étude.

Figure 7. Tableau de contingence type d'une étude « cas/témoins »

	Cas = Sujets décédés d'un cancer du sein	Témoins = Sujets en vie à la date de décès des cas
Exposés = ATCD d'au moins 1 mammographie de dépistage	a	b
Non exposés = Absence d'ATCD de mammographies	c	d

Odds-ratio = Rapport de côtes d'exposition

$$OR = \frac{\text{Cas chez exposés} / \text{Témoins chez exposés}}{\text{Cas chez non exposés} / \text{Témoins chez non exposés}} = \frac{a / b}{c / d} = \frac{a d}{b c}$$

Les études « cas/témoins » ont largement été utilisées pour évaluer l'intérêt de programmes de dépistage systématique pour d'autres localisations cancéreuses, par exemple pour le cancer du col de l'utérus, les cancers colorectaux, les cancers broncho-pulmonaires. De nombreuses études ont été publiées dès le début des années 1980 (143). Sur le plan logistique, ces études ont l'avantage d'être moins complexes à initier que des essais randomisés contrôlés, elles sont aussi moins coûteuses (144,145). Cette méthodologie est aussi un choix potentiel dans le cadre de l'épidémiologie évaluative. Toutefois, du fait de l'absence de randomisation, et de contrôle de l'allocation de l'intervention aux sujets d'études, l'interprétation des études « cas/témoins » est susceptible d'être altérée par des biais importants (145,146). Le chapitre suivant présente plus précisément les problèmes méthodologiques potentiels.

b. Problématiques spécifiques liés au design des études « cas/témoins »

Les études « cas/témoins » pour être interprétables supposent la constitution de deux groupes comparables. Si le principe général du design est simple, garantir de constituer un groupe de cas et de témoins dont la comparabilité est exempt de biais s'avère complexe en pratique (143,145). Il faut noter que ces difficultés méthodologiques impliquent, afin de constituer deux groupes a priori comparable, que le programme évalué soit un programme de dépistage organisé avec une invitation régulière d'une population cible à participer au dépistage.

Voici différents problèmes à prendre en compte qui ont été mis en évidence dans la littérature internationale.

1. La sélection des cas

Le critère d'inclusion des cas étant qu'ils doivent être décédés d'un cancer du sein, il s'agit de relier avec précision le décès des sujets à inclure avec la cause de décès. Sinon, le risque est d'inclure dans le groupe de cas des sujets dont le décès n'est pas lié à un cancer du sein, et donc d'induire un biais de sélection (143,147).

2. La comparabilité des cas et des témoins en termes de possibilité d'exposition au dépistage

La variable comparée entre les cas et les témoins étant liée à l'exposition des sujets au dépistage de masse : les cas et les témoins doivent être des sujets qui ont pu avoir l'opportunité d'être invités à participer au dépistage de façon équivalente. Ceci implique qu'hypothétiquement, si le programme de dépistage n'a pas d'impact sur la mortalité par cancer du sein, alors les antécédents de participation au dépistage entre les cas et témoins seraient similaires (143,148).

Il est ainsi recommandé en premier lieu d'apparier les sujets sur l'âge (143).

De même : il faut exclure tout sujet qui n'a jamais été invité à participer au programme de dépistage, ainsi que les décès survenus au début du programme (par exemple dans les deux premières années), car ces sujets ont pu être diagnostiqués avant d'avoir reçu leur première invitation au programme (147).

Certains auteurs proposent, afin d'assurer que l'opportunité de participation des cas et des témoins soit équivalente, d'apparier chaque cas, avec des témoins ayant reçu le même nombre d'invitations au dépistage organisé, la même année, avant le diagnostic du cas (148).

3. La sélection des témoins

Les témoins, outre qu'ils doivent être vivants au moment du décès du cas apparié, peuvent être atteints, ou non, d'un cancer du sein, que ce soit avant ou après la date de diagnostic du cas. Il est considéré que d'inclure uniquement des témoins atteints de la pathologie est inadéquat, car ils proviennent ainsi d'une population source qui n'est pas comparable à celle des cas (143,145).

Par ailleurs, les témoins devraient être indemnes de cancer du sein, à la date de diagnostic des cas, afin de s'assurer qu'ils aient été susceptibles de participer au dépistage (143,145).

4. La mesure de l'exposition au dépistage organisé

La variable d'intérêt nécessite une quantification des examens de dépistage réalisés avant le diagnostic pour les cas (si des examens ont été réalisés). Ceci suppose donc de pouvoir les identifier correctement (145). Pour les témoins, il faut de plus ne pas comptabiliser les invitations à participer au dépistage qui sont postérieures à la date du diagnostic du cas apparié : en effet, une fois le diagnostic survenu pour le cas, il n'est plus susceptible de participer au programme (144).

Enfin, il faut s'assurer que chaque examen de dépistage réalisé soit bien un examen réalisé dans le cadre du dépistage organisé, et non un examen réalisé sur la base de symptômes, afin de ne pas classer des sujets comme ayant été exposés au dépistage par erreur (145).

5. Le problème du biais d'auto-sélection (« self-selection bias »)

Il est considéré que les sujets ayant participé au dépistage ne sont pas comparables à ceux ayant refusé d'y participer : on considère a priori que les sujets acceptant l'invitation ont un meilleur état de santé général que ceux refusant l'invitation, et ainsi une probabilité de décès plus faible. Ce fait, identifié comme étant le biais d'auto-sélection, biaise les résultats en faveur du dépistage (149).

Une procédure de correction de « l'odds ratio » initialement estimé a été proposée par Duffy et al. en 2002 (149). « L'odds ratio » est corrigé par un facteur qui évalue le taux relatif de décès par cancer du sein de sujets ayant refusé l'invitation au dépistage par rapport à des sujets n'ayant jamais été invités. Ce facteur correcteur est évalué à partir des données des essais randomisés suédois : les sujets ayant refusé l'invitation étant les non participants du bras « dépistage », et les sujets jamais invités les sujets du bras témoin.

En utilisant cette correction dans une étude « cas/témoins », on fait néanmoins l'hypothèse que le taux relatif de décès entre non participants et non invités est le même dans la population source que dans l'échantillon des essais randomisés.

La formule de correction de « l'odds ratio » est présentée ci-dessous :

$$\text{OR corrigé} = \frac{p \Psi Dr}{1 - (1 - p)Dr}$$

avec p représentant le taux participation, Ψ l'OR initial, et Dr le facteur correcteur.

Le Tableau 10 récapitule les différents problèmes méthodologiques rencontrés.

Tableau 10. Problématiques méthodologiques à prendre en compte dans les études « cas/témoins »

Problématique	Type et sens du biais potentiel	Prise en compte méthodologique
1. Sélection des cas	Biais de sélection, inclusion de cas non décédés d'un cancer du sein	Cause de décès précisément identifiée.
2. Exposition à l'invitation au dépistage comparable entre les groupes	Maintien de la comparabilité des groupes	Appariement sur l'âge. Exclusion de tout sujet non invité au programme, décédé au début du programme. Apparier chaque cas avec un témoin ayant été exposé de façon identique aux invitations de dépistage.
3. Sélection des témoins	Maintien de la comparabilité des groupes	Témoins indemnes de cancer du sein à la date de diagnostic du cas. Groupe témoin comprenant des sujets sains et malades.
4. Mesure de l'exposition au dépistage organisé	Maintien de la comparabilité des groupes	Examens de dépistage postérieurs à la date de diagnostic du cas non comptabilisés chez les témoins.
5. Biais d'auto-sélection	Biais de sélection en faveur de l'effet du dépistage	Correction de « l'odds ratio ».

c. Résultat des principales études « cas/témoins »

Si des études « cas/témoins » focalisées sur le dépistage de masse du cancer du sein ont été publiées dès les années 1980, les travaux présentés ci-dessous sont publiés au cours des années 2000.

Les travaux publiés sont nombreux, aussi ce choix de restreindre cet exposé aux travaux les plus récents se fonde sur :

- des programmes évalués se déroulant au cours des années 1990, soit des programmes nationaux largement déployés et non des phases pilotes ;
- des études sélectionnées qui, en grande partie, tiennent compte des difficultés méthodologiques mises en avant dans la littérature des années 1990 et du début des années 2000 (143,145) ;
- ces études sont celles citées dans la littérature contemporaine (138).

- **Fielder et al. (2004, Pays de Galles) (147)**

Cette étude évalue le programme de dépistage organisé au Pays de Galles. Le programme a débuté en 1989, avec une couverture effective du territoire en 1991 et cible les femmes de 50 à 64 ans.

Le groupe des cas est constitué de 419 sujets, âgés de plus de 50 ans, décédés d'un cancer du sein diagnostiqué à partir de 1991, jusqu'à 2000. Un à deux sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 717 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas. Les sujets n'ayant jamais été invités au programme ont été exclus. Les potentiels examens de dépistage réalisés chez les témoins après la date de diagnostic du cas n'ont pas été pris en compte.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,62 (IC_{95%} : [0,47 – 0,82]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,75 (IC_{95%} : [0,49 – 1,14]).

- **Gabe et al. (2007, Islande) (150)**

Cette étude est basée sur le programme de dépistage organisé en Islande. Le programme a débuté en 1987 à Reykjavik et couvre l'ensemble du territoire en 1990. Il cible les femmes de 40 à 69 ans.

Le groupe des cas est constitué de 226 sujets, âgés de plus de 40 ans, décédés d'un cancer du sein diagnostiqué entre 1990 et 2002. Quatre sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 902 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas. Les sujets n'ayant jamais été invités au programme ont été exclus.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,59 (IC_{95%} : [0,41 – 0,84]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,65 (IC_{95%} : [0,39 – 1,09]).

- **Roder et al. (2008, Australie Méridionale) (151)**

Cette étude est basée sur le programme de dépistage organisé en Australie Méridionale (un des 8 états de l'Australie). Le programme a débuté en 1991 et cible les femmes de 50 à 69 ans.

Le groupe des cas est constitué de 491 sujets, âgés de 45 à 80 ans, décédés d'un cancer du sein entre 2002 et 2005, le diagnostic ayant été réalisé à partir de 1994. Trois sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 1473 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,59 (IC_{95%} : [0,47 – 0,74]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,70.

- **Allgood et al. (2008, Est-Anglie) (144)**

Cette étude évalue le programme de dépistage organisé en Est-Anglie, une région de l'est de l'Angleterre. Le programme a débuté en 1989, ciblant initialement les femmes de 50-64 ans, puis 50-69 ans à partir de 2001.

Le groupe des cas est constitué de 284 sujets, âgés de 50 à 70 ans, décédés d'un cancer du sein diagnostiqué à partir de 1995, jusqu'à 2004. Deux sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 568 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas. Les sujets n'ayant jamais été invités au programme ont été exclus. Les potentiels examens de dépistage réalisés chez les témoins après la date de diagnostic du cas n'ont pas été pris en compte.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,35 (IC_{95%} : [0,24 – 0,51]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,65 (IC_{95%} : [0,48 – 0,88]).

- **Puliti et al. (2008, Italie) (152)**

Cette étude est basée sur le programme de dépistage organisé dans cinq régions en Italie. Le programme a débuté en 1990, initialement à Florence et Turin, il a ensuite été étendu aux différentes régions de l'Italie par vagues successives. Il cible les femmes de 50 à 69 ans.

Le groupe des cas est constitué de 657 sujets, âgés de 50 à 74 ans, décédés d'un cancer du sein diagnostiqué à partir de l'année de démarrage du dépistage dans la région concernée, jusqu'à 2002. Quatre sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 2628 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas. Les potentiels examens de dépistage réalisés chez les témoins après la date de diagnostic du cas n'ont pas été pris en compte.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,46 (IC_{95%} : [0,38 – 0,56]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,55 (IC_{95%} : [0,36 – 0,85]).

- **Otto et al. (2011, Sud-Ouest des Pays-Bas) (148)**

Cette étude évalue le programme de dépistage organisé dans le Sud-Ouest des Pays-Bas. Le programme a débuté en 1989, ciblant initialement les femmes de 50-69 ans, puis 50-75 ans à partir de 1998.

Le groupe des cas est constitué de 728 sujets, âgés de 49 à 75 ans, décédés d'un cancer du sein diagnostiqué entre 1995 et 2003. Cinq sujets témoins ont été appariés selon leur date de naissance à chaque cas (soit 3606 sujets témoins). Ils devaient être en vie à la date de décès du cas, et ne pas avoir un antécédent de cancer du sein dont la date de diagnostic était antérieure à celle du cas. Les témoins étaient appariés aux cas si leur date de première invitation au dépistage correspondait à celle du cas, de même pour toutes les invitations successives. Les potentiels examens de dépistage réalisés chez les témoins après la date de diagnostic du cas n'ont pas été pris en compte.

« L'odds ratio » ainsi estimé (de décès entre les sujets participants *versus* non participants) est de 0,49 (IC_{95%} : [0,41 – 0,58]). Après correction pour le biais d'auto sélection, il est de 0,57 (IC_{95%} : [0,44 – 0,72]).

d. Remarques générales sur les résultats des études « cas/témoins »

La réduction de mortalité estimée, en faveur du dépistage, varie selon les études entre 41 et 69 % avant correction pour le biais d'auto-sélection, et varie de 25 à 45 % après correction.

Ces différences de résultats peuvent refléter en partie certaines différences de designs : par exemple, l'inclusion ou non des premières années de mise en place du programme. Les designs de ces études récentes sont toutefois très similaires, aussi la variation des résultats peut refléter les différences organisationnelles des programmes (taux de participation, structure), ainsi que des différences en termes de prise en charge et de traitement.

Les résultats présentés ici, estiment une réduction de la mortalité par dépistage élevée, au minimum aussi élevée que celle rapportée dans les essais randomisés les plus optimistes (136). L'estimation de « l'odds ratio » dans ces études suppose de comparer des sujets qui ont participé au minimum à un examen de dépistage : certains auteurs considèrent que ceci est équivalent à une évaluation de type « screening effectiveness », ce qui surestime l'impact du programme, pour un taux de participation inférieur à 100 % (138,145).

Enfin, la complexité de ces études, en termes de constitution de deux groupes comparables, est discutée (145).

e. Synthèse des résultats des études « cas/témoins »

Le Tableau 11 présente une synthèse des résultats des études « cas/témoins » présentées.

Tableau 11. Synthèse des résultats des études « cas/témoins » présentées

Étude	Programme de dépistage	Cas	Témoins	Prise en compte des problèmes méthodologiques*	Résultat
Fielder et al. 2004	Pays de Galles Début : 1989-1991 Femmes de 50 à 64 ans	419 cas de plus de 50 ans Cancer diagnostiqué entre 1991 et 2000	717 : 1 à 2 témoins/ cas	1 : Oui 2 : Partiellement 3 : Oui 4 : Oui 5 : Oui	OR¹ = 0,75 IC_{95%} : [0,49 – 1,14]
Gabe et al. 2007	Islande Début : 1987-1990 Femmes de 40 à 69 ans	226 cas, plus de 40 ans Cancer diagnostiqué entre 1990 et 2002	902 : 4 témoins/1 cas	1 : Oui 2 : Partiellement 3 : Oui 4 : Non 5 : Oui	OR = 0,65 IC_{95%} : [0,39 – 1,09]
Roder et al. 2008	Australie-Méridionale Début : 1991 Femmes de 50 à 69 ans	491 cas, 45-80 ans Cancer diagnostiqué depuis 1994, décédés entre 2002 et 2005	1473 : 3 témoins/1 cas	1 : Oui 2 : Partiellement 3 : Oui 4 : Non 5 : Oui	OR = 0,70
Allgood et al. 2008	Est-Anglie Début : 1989 Femmes de 50 à 64 ans jusqu'en 2001 puis 50-69	284 cas, 50-70 ans Cancer diagnostiqué depuis 1995 à 2004	568 : 2 témoins/1 cas	1 : Oui 2 : Partiellement 3 : Oui 4 : Oui 5 : Oui	OR = 0,65 IC_{95%} : [0,48 – 0,88]
Puliti et al. 2008	5 régions italiennes Début : 1990 Femmes de 50 à 69 ans	657 cas, 50-74 ans Cancer diagnostiqué depuis 1990 jusqu'à 2002	2628 : 4 témoins/1 cas	1 : Oui 2 : Partiellement 3 : Oui 4 : Oui 5 : Oui	OR = 0,55 IC_{95%} : [0,36 – 0,85]
Otto et al. 2011	Sud-Ouest des Pays-Bas Début : 1989 Femmes de 50 à 69 ans jusqu'en 1998 puis 50-75	728 cas, 49-75 ans Cancer diagnostiqué depuis 1995 jusqu'à 2003	3606 : 5 témoins/1 cas	1 : Oui 2 : Oui 3 : Oui 4 : Oui 5 : Oui	OR = 0,57 IC_{95%} : [0,34 – 0,72]

* Les chiffres (1 à 5) se rapportent à la numérotation des problématiques du [Tableau 10](#) 1 Ce que représente l'OR est décrit [Figure 7](#)

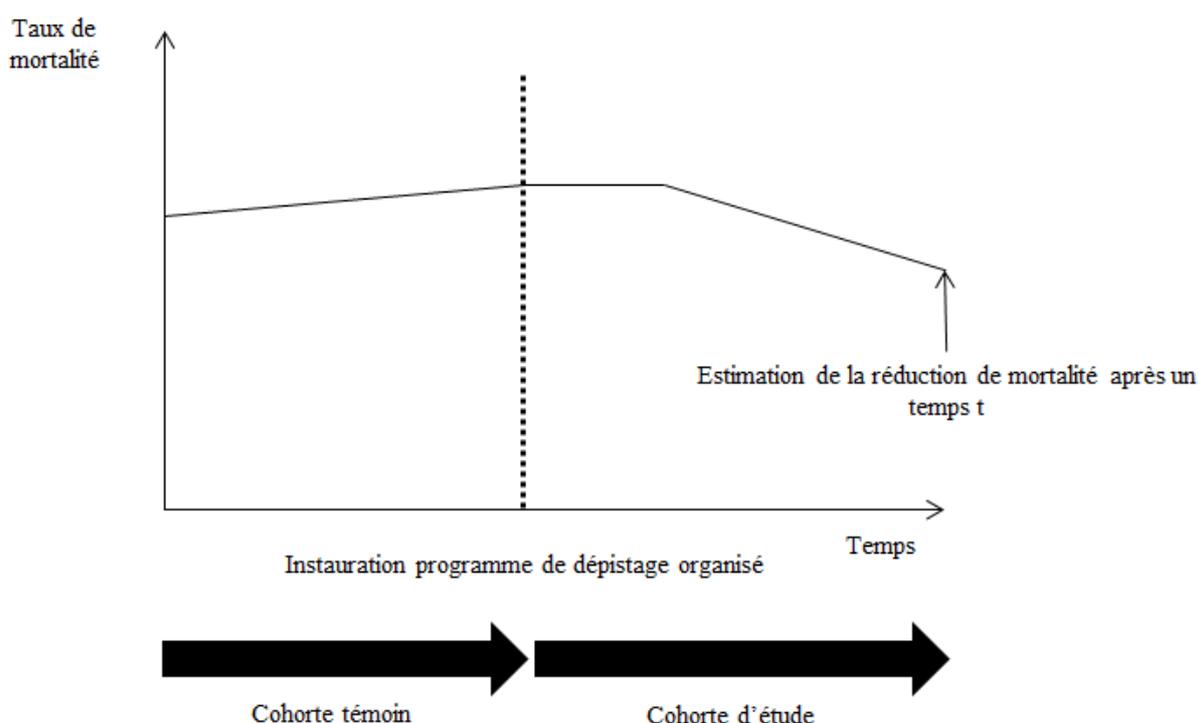
E. Les enquêtes de cohortes « avant/après » et « ici/ailleurs »

a. Méthodologie générale

1. Enquêtes de cohortes « avant/après »

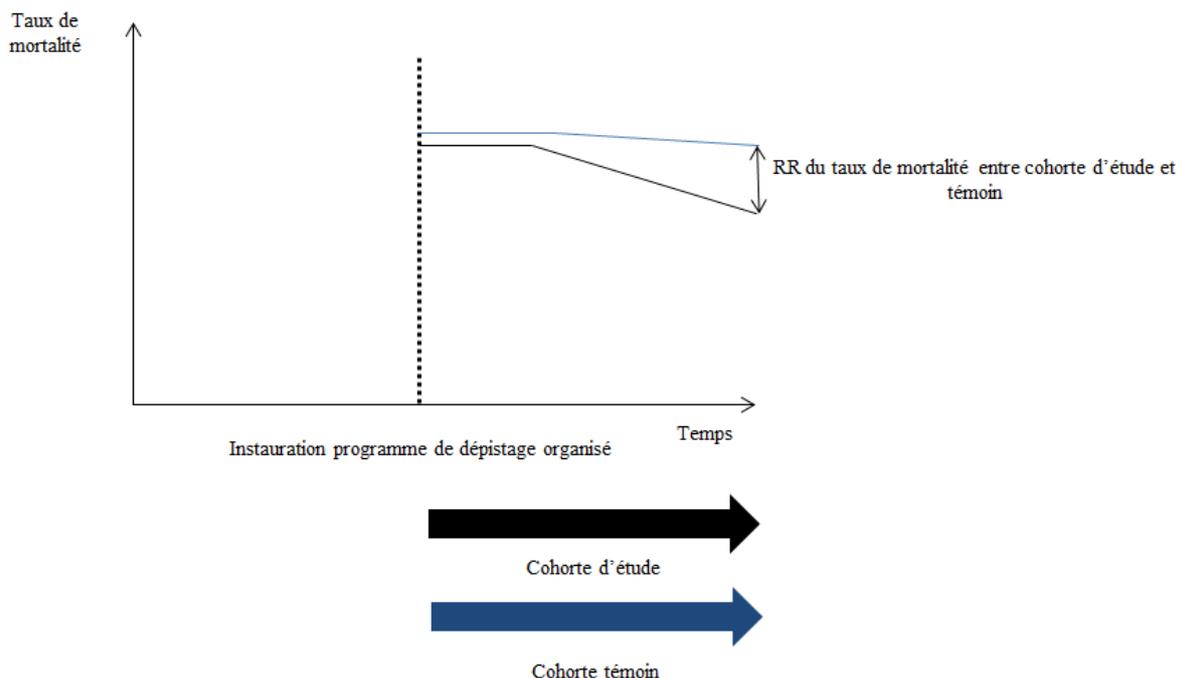
Le principe général d'une enquête de cohortes « avant/après » est de constituer une cohorte de sujets exposés à un programme de dépistage sur une zone géographique définie (cohorte d'étude), l'âge des sujets correspondant à la tranche d'âge cible du dépistage. Le taux de mortalité par cancer du sein de la cohorte est suivi sur une période de temps donnée, il est ensuite comparé au taux de mortalité par cancer du sein d'une cohorte de même tranche d'âge, sur la même zone géographique, avant la mise en place du programme de dépistage (cohorte témoin) (153). Il est attendu un taux de mortalité plus faible après mise en place du programme de dépistage dans la cohorte d'étude (Figure 8).

Figure 8. Design de base d'une enquête de cohorte « avant/après »



2. Enquêtes de cohortes « ici/ailleurs »

Dans ce cadre, la cohorte d'étude est constituée sur les mêmes critères que pour une enquête « avant/après ». Toutefois, la cohorte témoin est constituée différemment : elle est ainsi composée de sujets de même tranche d'âge que la cohorte d'étude, suivis sur la même période, mais vivant dans une zone géographique qui ne dispose pas d'un programme de dépistage organisé (154). Le taux de mortalité par cancer du sein, à la fin du suivi est ainsi comparé entre les deux cohortes. Il est attendu un taux de mortalité plus faible pour la cohorte d'étude (Figure 9).

Figure 9. Design de base d'une enquête de cohorte « ici/ailleurs »

b. Problématiques spécifiques liés au design des enquêtes de cohortes

1. Enquêtes de cohortes « avant/après »

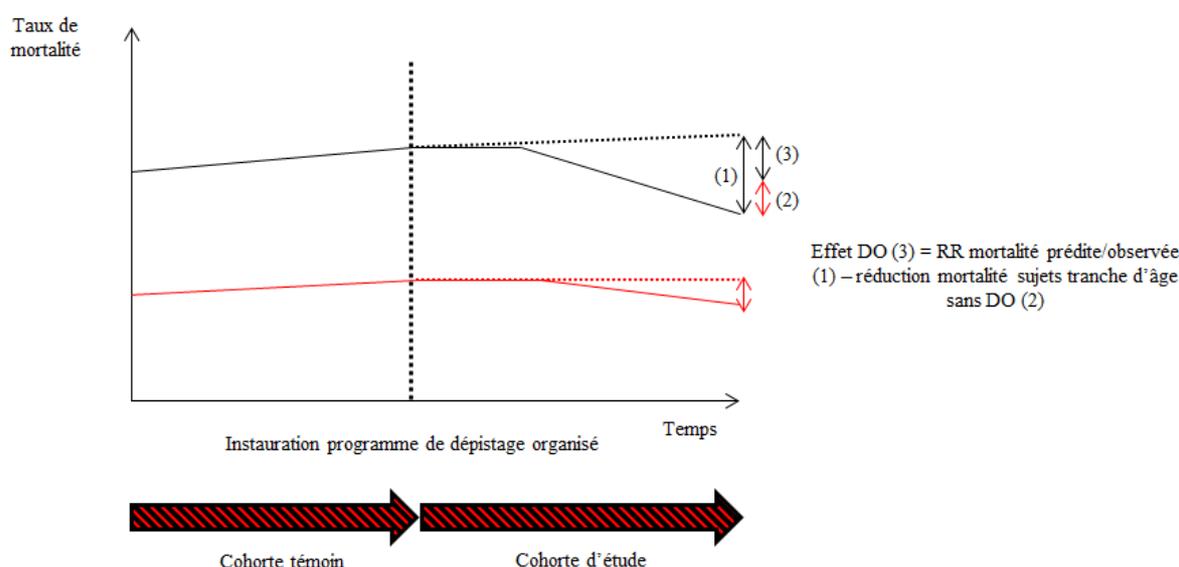
Dans sa forme la plus simple, une enquête de cohortes « avant/après » est équivalente à l'observation de l'évolution du taux de mortalité au cours du temps. Ainsi, si le risque de décès d'un sujet par cancer du sein n'est pas constant au cours du temps, indépendamment de l'introduction du dépistage, des facteurs confondants sont susceptibles d'expliquer la diminution du taux de mortalité éventuellement observée. Une évolution de l'exposition aux facteurs de risque du cancer du sein est possible (se traduisant par une augmentation de l'incidence sous-jacente), ainsi qu'une évolution en matière de prise en charge et de thérapeutique (se traduisant par une diminution de la mortalité sous-jacente) (10,40).

Il est ainsi nécessaire de corriger la diminution de mortalité observée. Une première approche est de modéliser (par régression de Poisson, par exemple avec un modèle âge-cohorte) la mortalité prédite en l'absence d'introduction du programme de dépistage, à la date de fin de suivi de la cohorte d'étude, en se basant sur la tendance évolutive observée avec la cohorte témoin. On compare ainsi le taux de mortalité prédite en l'absence de dépistage, avec le taux de mortalité observée dans la cohorte d'étude à la fin du suivi (153).

Si cette approche peut être satisfaisante, afin d'établir une mortalité prédite qui prenne en compte une tendance évolutive de l'incidence et de la mortalité sous-jacente, elle suppose toutefois que les changements éventuels en matière d'exposition aux risques, ou d'évolution des thérapeutiques soient linéaires après introduction du dépistage. Si cela peut être raisonnable en ce qui concerne la prise en compte de l'évolution sous-jacente de l'incidence du cancer du sein, c'est toutefois peu adapté en ce qui concerne les progrès de prise en charge, susceptibles d'induire une diminution brutale de la mortalité.

Certains auteurs proposent alors d'observer l'évolution de la mortalité, après mise en place du programme, dans des cohortes constituées de sujets non concernés par le dépistage, car n'appartenant pas à la tranche d'âge cible (153). Une éventuelle diminution de la mortalité constatée sera ainsi considérée comme étant le reflet des progrès de prise en charge, et pourra être retranchée pour évaluer l'effet du programme de dépistage dans la cohorte d'étude. Ceci suppose toutefois que l'effet de l'évolution de la prise en charge par cancer du sein soit constant selon l'âge (Figure 10).

Figure 10. Design d'une enquête de cohorte « avant/après » avec modélisation de la mortalité prédite en l'absence de dépistage et isolement de l'effet des progrès de prise en charge par estimation de la réduction de mortalité sur une tranche d'âge non cible du dépistage organisé



Enfin, une autre problématique spécifique des enquêtes de cohorte « avant/après » est la couverture du territoire considéré par le programme de dépistage lors de l'établissement de celui-ci. Si la couverture entière du territoire n'est pas immédiatement effective, alors la cohorte d'étude est susceptible d'être composée de sujets qui n'ont pu être exposés au programme de dépistage les premières années, l'effet du programme est ainsi potentiellement sous-évalué (154).

2. Enquêtes de cohortes « ici/ailleurs »

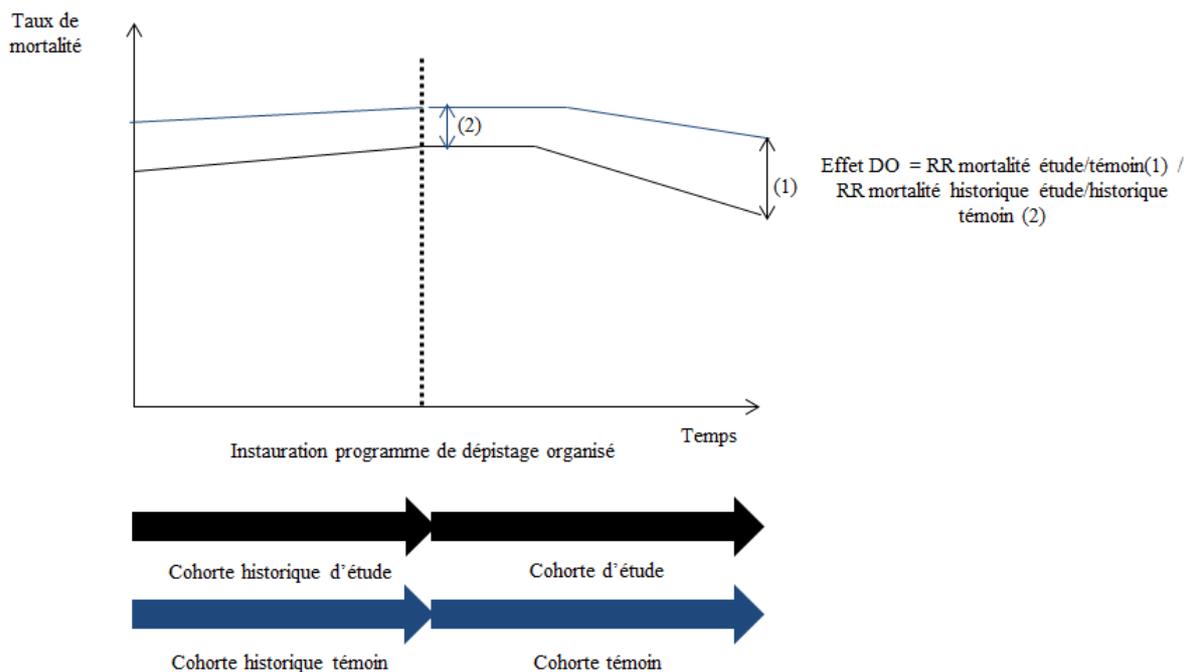
Les taux de mortalité comparés entre les deux cohortes, reposent sur le suivi de cohortes à la même période, aussi ce type de design apparaît comme étant moins sujet à un biais lié à l'évolution de la prise en charge thérapeutique au cours du temps, en supposant néanmoins que la prise en charge a évolué de façon homogène sur l'ensemble du territoire couvert par les deux cohortes comparées (40).

Cependant, les taux de mortalité entre les deux régions comparées peuvent être différents au moment de l'introduction du dépistage. Aussi certains auteurs considèrent qu'il est nécessaire de corriger l'estimation initiale (40,154,155). Le ratio du taux de mortalité, estimé par régression de Poisson, entre la cohorte d'étude, et la cohorte témoin estime un risque relatif de décès des sujets exposés au dépistage versus non exposés ($RR_{\text{étude/témoin}}$). De même, le ratio du taux de mortalité, entre une cohorte de même localisation géographique que

la cohorte d'étude mais précèdent la date d'instauration du dépistage (cohorte historique d'étude), et une cohorte de même localisation géographique que la cohorte témoin mais précèdent le début du dépistage (cohorte historique témoin), produit un risque relatif de décès reflétant la différence de mortalité précédent le dépistage ($RR_{\text{historique étude/historique témoin}}$).

En estimant $RR_{\text{étude/témoin}} / RR_{\text{historique étude/historique témoin}}$, on suppose ainsi isoler l'effet de l'instauration du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité (Figure 11) (154).

Figure 11. Design d'une enquête de cohorte « ici/ailleurs » avec isolement du risque non égal de décès entre les cohortes d'étude et témoin à la date d'instauration du dépistage



3. Problématiques communes aux deux types de designs

L'estimation du taux de mortalité dans la cohorte d'étude et/ou témoin est susceptible de biaiser l'estimation de l'effet du dépistage si deux paramètres ne sont pas pris en compte :

1. dans la cohorte d'étude, certains auteurs considèrent qu'il est nécessaire d'exclure les décès survenant chez des sujets dont le diagnostic de cancer est antérieur à l'instauration du programme de dépistage, ces sujets n'ayant pu être exposés au programme, la mortalité est ainsi estimée sur les cas incidents (« incidence based mortality ») (155) ;
2. des auteurs arguent qu'il ne faut pas restreindre l'estimation du taux de mortalité uniquement aux sujets correspondant à la tranche d'âge cible du dépistage, si par exemple la borne limite supérieure d'âge est de 69 ans, l'effet du dépistage est susceptible de se manifester une fois les sujets plus âgés (154).

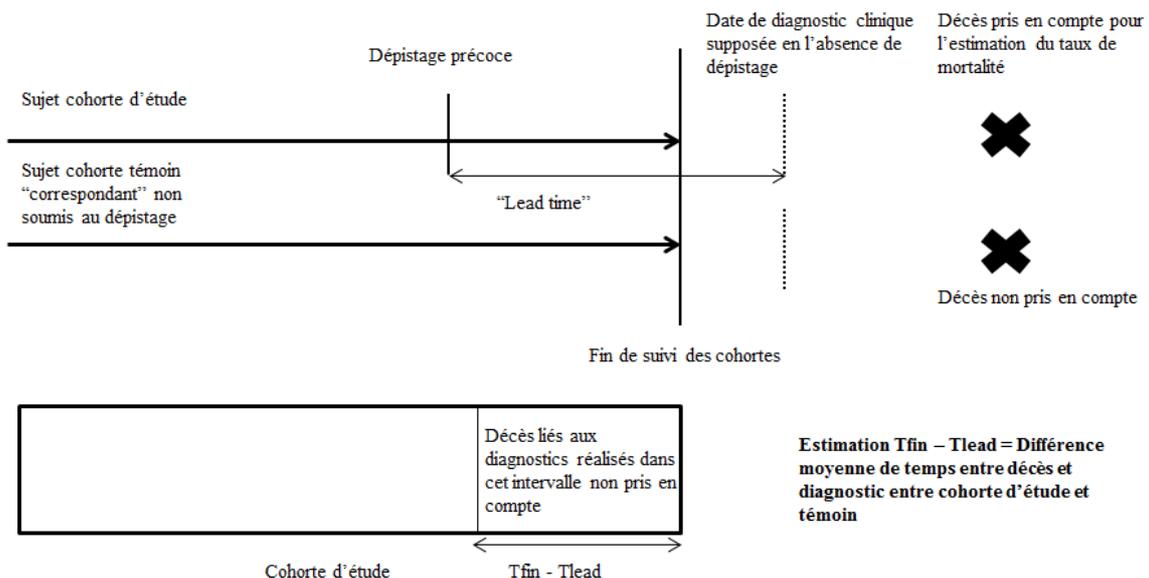
La période de suivi post-instauration du dépistage doit être suffisamment longue, en effet il est fréquemment considéré que l'effet du dépistage n'est observable qu'à partir de 3 à 4 ans de suivi, et s'amplifie jusqu'à après 10 ans de suivi (124,154).

La contamination de la cohorte témoin par la possibilité de dépistage individuel est susceptible de biaiser les résultats en défaveur du dépistage organisé (40).

Des auteurs considèrent qu'il est nécessaire de prendre en compte ce qui est décrit dans la littérature internationale comme le « lead time » (délai d'avance au diagnostic). Le « lead time » désigne le fait que les cancers dépistés par mammographies, sont diagnostiqués précocement, « en avance » par rapport aux cas basés sur un diagnostic clinique. Ainsi, ces cas, dans une cohorte d'étude de dépistage peuvent être inclus pendant la période de recrutement, alors que des cas « correspondants », dans la cohorte témoin, ne le sont pas, car diagnostiqués « plus tardivement ». Certains auteurs jugent que ceci constitue un biais en défaveur du dépistage (seul les cas menant à un décès sont potentiellement problématiques). Afin de prendre en compte ce phénomène, des auteurs suggèrent qu'il est nécessaire de retirer de la cohorte d'étude les cas de décès dont le diagnostic survient entre la fin du recrutement, et une borne de temps antérieure correspondante au « lead time », estimée comme la différence moyenne de temps entre le diagnostic et le décès entre les cohortes d'étude et témoin (Figure 12) (156).

La prise en compte de ce phénomène est néanmoins discutée (40), certains auteurs la considèrent superflue, d'autres estiment que la méthode de correction nécessite une hypothèse forte sur l'estimation du « lead time » dont la quantification est mal connue (11).

Figure 12. Schématisation de la prise en compte du « lead time »



Enfin, de base, les enquêtes de cohorte évaluent l'effet du dépistage organisé sur des sujets invités au dépistage, peu importe le mode de découverte effectif des cas, aussi l'effet observé est dépendant du taux de participation au dépistage (10). Certains auteurs ont ainsi proposé de corriger les estimations obtenues, afin de mesurer l'effet du programme sur les sujets réellement dépistés. Cette distinction peut être considérée comme analogue au fait de réaliser des analyses en intention de traiter ou « *per protocol* » dans un essai randomisé (157). L'estimation non corrigée correspond à une analyse en intention de traiter, elle évalue le programme en prenant en compte le fait que le taux de participation n'est pas de 100 %

(« program effectiveness »), au contraire d'une estimation corrigée (« screening effectiveness »).

c. Synthèse des résultats des enquêtes de cohortes

Le Tableau 12 présente une synthèse des résultats des enquêtes de cohortes présentées. Une présentation plus détaillée des caractéristiques et principaux résultats des études considérées est consultable en Annexe 7.

La majorité de ces études attribuent un impact de l'instauration d'un programme de dépistage organisé sur la réduction de la mortalité par cancer du sein observée dans les pays concernés. Le résultat de l'étude de Jonsson et al. (2001) est toutefois statistiquement non significatif (155).

La magnitude de l'effet estimé selon les études varie entre 6,4 et 36 %. Cette différence peut être rapportée, en partie, à des différences de caractéristiques et d'organisation des programmes, ainsi qu'au contexte des différents lieux d'étude. Toutefois les caractéristiques des différents programmes étudiés sont relativement proches.

Des différences méthodologiques sont plus susceptibles d'expliquer la variation d'estimation constatée. La cohorte d'étude au Royaume-Uni (Blanks et al.) concerne l'ensemble de la zone géographique étudiée dès 1990 alors que la couverture du territoire par le dépistage n'est effective qu'en 1994, le suivi est relativement court et les cas considérés ne le sont pas selon le principe de « l'incidence based mortality » (153) : ces éléments ont pu contribuer à sous-estimer l'effet du dépistage de masse sur la mortalité (154). L'étude du SOSSEG (158), ainsi que l'étude de Parvinen et al. (159) n'envisagent pas de prise en compte spécifique de facteurs confondants (comme les progrès de prise en charge) ce qui a pu entraîner une surestimation de l'effet estimé (154).

Enfin, l'étude de Kalager et al. (40), conduite selon une méthodologie particulière tirant partie de l'implémentation séquentielle du programme en Norvège (cf Annexe 7 pour une description détaillée de la méthodologie) retrouve un impact modeste du dépistage sur la mortalité par cancer du sein en Norvège (10 %). Si la méthodologie de cette étude est considérée par certains auteurs comme robuste (10), la durée de suivi est toutefois courte.

2. Les études populationnelles : évaluation de l'efficacité des programmes de dépistage sur la mortalité par cancer du sein en population générale

Tableau 12. Synthèse des résultats des enquêtes de cohortes présentées

Étude	Caractéristiques du programme de dépistage	Type de design	Remarques sur la méthodologie	Réduction de mortalité « attribuable au DO »
Blanks et al. 2000 (153)	Royaume-Uni Début en 1989 Femmes de 50 à 64 ans jusqu'en 2001 puis 50-69 Taux de participation ? Dépistage individuel ?	Avant/après 1990-1998 Suivi de 8 ans.	Suivi débuté en 1990 sur ensemble du territoire mais couverture complète du dépistage en 1994 Comparaison mortalité prédite (selon 1979-1989) et observée (1990-1998) retranchée de la réduction de mortalité constatée dans tranche d'âge non DO (Figure 10)	6,4 % (5,4 – 11,8 %)
Jonsson et al. 2001 (155)	Suède Début en 1986 Femmes de 50-69 ans ou 40-69 ou 40-74 selon les comtés Taux de participation : 70-90 % Dépistage individuel marginal	Ici/ailleurs 1986-1997 Suivi moyen de 10,6 ans	Etude : 9 comtés avec début 1986-1988 Témoin : 5 comtés avec début 1993-1997 Cohortes historiques : 1979-1990 « Incidence based mortality » Correction pour « lead time »	16 % NS IC_{95%} : [-5 % - 33 %]
Olsen et al. 2005, 2007 (154,157)	Danemark Début en 1991 Femmes de 50 à 69 ans Taux de participation : 71 % (1 ^{er} tour), puis 53 % Dépistage individuel ?	Ici/ailleurs 1991-2001 Suivi de 10 ans	Etude : Copenhague Témoin : 13 régions sans DO Cohortes historiques : 1987-1991 « Incidence based mortality » Prise en compte des décès chez les sujets qui ont dépassé la tranche d'âge cible	25 % IC_{95%} : [11 % - 37 %]
Parvinen et al. 2006 (159)	Finlande, ville de Turku Début en 1987 Femmes de 55 à 69 ans Taux de participation ? Dépistage individuel ?	Avant/après 1987-2001 Suivi de 14 ans	Comparaison mortalité prédite et observée Comparaison mortalité prédite et observée à Helsinki (absence de programme) « Incidence based mortality »	Turku : 36 % IC_{95%} : [12 % – 53 %] Helsinki : - 11 % IC_{95%} : [-29 % – 5 %]

II/ ÉVALUATION DES BÉNÉFICES DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN

<p>SOSSEG. 2006 (158)</p>	<p>Suède Début en 1986 Femmes de 50-69 ans ou 40-69 ou 50-74 selon les comtés Taux de participation : 70- 90 % Dépistage individuel marginal</p>	<p>Avant/après (1980-1990) – 2001 Suivi de 11 à 21 ans</p>	<p>« Incidence based mortality » Comparaison post et pré instauration du dépistage</p>	<p>27 % IC_{95%} : [23 % – 31 %]</p>
<p>Jonsson et al. 2007 (156)</p>	<p>Suède du Nord Début en 1989 Femmes de 40 à 74 ans Taux de participation : 78- 88 % Dépistage individuel marginal</p>	<p>Ici/ailleurs 1989-2001 Suivi médian de 11 ans</p>	<p>Etude : 2 comtés de Suède du Nord Témoin : 2 autres comtés de Suède du Nord Cohortes historiques : 1981-1989 « Incidence based mortality » Prise en compte des décès chez les sujets qui ont dépassé la tranche d'âge cible Correction pour « lead time »</p>	<p>26 % IC_{95%} : [12 % – 37 %]</p>
<p>Kalager et al. 2010 (40)</p>	<p>Norvège Début en 1996 Femmes de 50 à 69 ans Taux de participation : 77 % (1^{er} tour) Dépistage individuel possible mais faible</p>	<p>Autre (<u>Annexe 7</u>)</p>	<p>Description de la méthodologie : <u>Annexe 7</u></p>	<p>10 %</p>

F La modélisation

a. *L'étude américaine de Berry et al. (2005) (160)*

Cette étude publiée, en 2005, se propose d'estimer par modélisation la contribution respective de l'introduction du dépistage de masse et des thérapeutiques (hormonothérapie et chimiothérapie adjuvante), sur la mortalité par cancer du sein aux États-Unis de 1975 à 2000, chez les femmes de 30 à 79 ans. Elle fait partie intégrante de CISNET (« Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network »), un consortium d'investigateurs sponsorisé par le NCI (« National Cancer Institute ») et le NIH (« National Institutes of Health »), dont le but est de mettre au point des modèles permettant d'estimer l'impact de la mise en place d'actions thérapeutiques ou de sante publique en pathologie cancéreuse. Cinq localisations cancéreuses sont concernées : le cancer colorectal, du poumon, de l'œsophage, de la prostate et du sein (161).

L'étude de Berry et al. repose sur des estimations provenant de 7 modèles différents, ces modèles ayant été développés dans des universités américaines. Ces modèles reposent le plus souvent sur le principe de la microsimulation (162) : à partir de données de veille sanitaire concernant l'incidence et la prévalence du cancer du sein, l'histoire naturelle de ce cancer, l'évolution des thérapeutiques, l'accessibilité au dépistage de masse, on génère une population d'individus virtuelle à partir de laquelle est estimée l'évolution de la mortalité par cancer du sein.

Différents scénarios sont ainsi envisagés :

- absence de mise en place du dépistage et absence d'introduction de l'hormonothérapie,
- mise en place de l'hormonothérapie seule,
- mise en place du dépistage de masse seul,
- introduction de l'hormonothérapie et mise en place du dépistage de masse.

L'impact des différents scénarios sur la mortalité par cancer du sein est évalué, la part respective de l'hormonothérapie ciblée et du dépistage sur cette mortalité est estimée en comparant les différents scénarios.

En fonction des modèles, la réduction de la mortalité par cancer du sein entre 1975 et 2000 est ainsi estimée entre 24,5 et 38,3 %. Le dépistage de masse serait responsable d'une réduction de la mortalité évaluée entre 7,5 (28 % de la réduction estimée) et 22,7 % (68 % de la réduction estimée). La médiane de l'effet du dépistage, entre les 7 modèles, est ainsi de 15,3 % : soit 46 % de la réduction médiane estimée, le reste étant attribué aux progrès thérapeutiques.

Si cette méthodologie permet de s'affranchir des problématiques de designs inhérentes aux études populationnelles quasi-expérimentales, il nous est néanmoins impossible d'en évaluer la qualité. Comme toute modélisation, la qualité des résultats repose sur la qualité des hypothèses a priori, la qualité des données utilisées pour l'estimation du modèle, et la qualité de la spécification du modèle (ce qui est reflété par la variabilité des résultats entre les différents modèles). Hors, la modélisation par microsimulation est d'une grande complexité : la monographie, disponible sur internet ([Journal of National Cancer Institute](#)), présentant une

synthèse de la méthodologie de constitution des différents modèles totalise 126 pages, et nécessite une expertise spécifique pour la comprendre (163).

b. L'étude française d'Uhry et al. (2010) (164)

Cette étude, publiée en 2010, se propose d'évaluer le risque relatif de mortalité d'une population soumise en dépistage organisé *versus* une population de référence, à partir de données concernant les femmes de 50 à 69 ans, diagnostiquées entre 1990 et 1996.

L'étude propose d'estimer le nombre de cas détectés par dépistage organisé, à chaque tour de dépistage, en fonction de la présence d'un envahissement ganglionnaire. Le nombre de cas de cancers de l'intervalle (cancers diagnostiqués entre deux tours de dépistage après un dépistage négatif), en fonction du statut ganglionnaire est aussi estimé. Ces estimations, basées sur des données des registres de cancers et de structures de dépistage, dans des départements ayant participé au programme pilote de dépistage entre 1990 et 1996 (Bas-Rhin, Isère et Rhône), sont réalisées par un modèle de Markov multi-états.

Le principe général d'un modèle de Markov multi-états est de modéliser la progression naturelle d'un cancer en différents états finis au cours du temps (de l'absence de pathologie, au stade préclinique, à la pathologie symptomatique avec envahissement ganglionnaire), le modèle évalue une probabilité de transition entre deux états au cours du temps. Cinq états ont été ici considérés.

Une fois le nombre de cas, en fonction du statut ganglionnaire et du mode de détection, estimé par le modèle markovien, la survie relative (excès de mortalité toute cause, par rapport à la mortalité attendue dans la population générale) peut être évaluée par un modèle de survie, en fonction du statut ganglionnaire et du mode de détection. L'étude évalue la survie relative à 8 ans après le dernier tour (en 2004). On peut ainsi comparer la survie relative à 8 ans du groupe dépisté par rapport à une population de référence. En France, le dépistage individuel est fréquent, aussi la population de référence potentielle est contaminée par le dépistage individuel. Deux populations de référence ont ainsi été considérées : une population de référence générale, et une population de référence uniquement constituée de cas diagnostiqués cliniquement (population sans dépistage), à partir des données du registre des cancers de Loire-Atlantique qui enregistre le mode de détection des cas. Ainsi, l'effet du dépistage organisé sur la mortalité est estimée de façon plus ou moins conservative, en fonction de la population de référence choisie.

L'étude estime ainsi le risque relatif de décès de la population soumise au dépistage organisé à 0,73 (IC_{95%} : [0,60 – 0,91]) par rapport à la population de référence générale (contaminée par le dépistage individuel, approche conservative), ou 0,64 (IC_{95%} : [0,53 – 0,80]) par rapport à la population sans dépistage (approche non conservative).

En France, la fréquence de recours au dépistage individuel rend difficile l'évaluation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par une enquête de cohortes. Cette étude, en fonction de la population de référence choisie propose ainsi une estimation de l'impact de la contamination d'un groupe de référence par le dépistage individuel.

Dans cette étude, c'est l'excès de mortalité toute cause des femmes avec un cancer du sein, par rapport à la mortalité attendue à 8 ans, en fonction du mode de détection, qui est

comparé. Ainsi, théoriquement, ce critère de jugement permet de s'affranchir de l'effet des progrès thérapeutiques. Toutefois, les analyses de survie relative nécessitent d'estimer la mortalité toute cause en population générale à partir des tables de mortalité. On suppose que les cas étudiés sont représentatifs de la population générale, en termes de mortalité, pour les causes autres que le cancer du sein. Cette hypothèse risque d'entraîner une surestimation de la survie des sujets dépistés. Des corrections ont ainsi été effectuées en fonction du risque relatif de mortalité selon la classe socio-économique provenant d'autres études : sans correction, les RR estimés selon le groupe de référence étaient de 0,70 et de 0,61.

De même, les résultats dépendent de diverses hypothèses a priori (par exemple le pourcentage de cas détectés par dépistage individuel), de la qualité de la spécification du modèle et de la qualité du modèle de survie, particulièrement pour le groupe dépistage. L'estimation de la survie relative du groupe dépistage est sujette à une grande variabilité (ce qui est reflétée par la variabilité de l'intervalle de confiance des risques relatifs présentés), le modèle présente des problèmes d'adéquation aux données.

Toutefois, des analyses de sensibilité peuvent être réalisées pour estimer l'impact des choix quant aux hypothèses de modélisation. Le RR ainsi estimé varie entre 0,63 et 0,81 (les estimations extrêmes des bornes inférieures et supérieures de l'IC_{95%} étant respectivement de 0,53 et 1,03) selon les hypothèses envisagées.

G. Points de débats récents concernant l'efficacité du dépistage organisé en population dans la littérature internationale

Malgré les résultats des essais randomisés et de certaines études populationnelles quasi-expérimentales, l'efficacité du dépistage de masse sur la réduction de la mortalité par cancer du sein reste discutée. De nombreux éditoriaux, revues, lettres à l'éditeur et commentaires ont été publiés de 2010 à 2012 (1,8–17). Ce débat fait notamment suite aux résultats de l'étude de Kalager et al. (40) (cf II/2/E/c), à la publication de travaux épidémiologiques descriptifs sur l'évolution de la mortalité et de l'incidence des cancers de stade avancé dans certains pays, et à des commentaires sur le rationnel scientifique motivant le dépistage. Nous présenterons ces points de débat récents.

a. Étude en 2010 de l'évolution de la mortalité par cancer du sein au Danemark

Cette étude, publiée en 2010, propose des résultats descriptifs à partir de statistiques nationales sur l'évolution de la mortalité au Danemark dans différentes tranches d'âge (165). La réalisation de cette étude a été motivée par la publication de l'enquête de cohortes « ici/ailleurs » d'Olsen et al. attribuant une réduction de la mortalité par cancer du sein de 25 % au programme de dépistage organisé danois de 1991 à 2001 (154) (cf II/2/E/c). Jørgensen et al. considèrent que ce résultat est surestimé selon 3 arguments principaux :

1. la réduction de la mortalité constatée par Olsen et al. apparaît principalement 3 ans après le début du programme, ce qui semble trop précoce ;
2. le comté de Funen, dont le programme de dépistage a débuté en 1993, n'a pas été inclus dans les analyses en ce qui concerne la définition de la cohorte d'étude ;

3. une absence de réduction de la mortalité dans des cohortes de tranche d'âge non concernées par le dépistage aurait renforcé les résultats, hors cet aspect n'a pas été étudié (165).

Aussi, Jørgensen et al. proposent d'estimer, par régression de Poisson, l'évolution du taux de mortalité dans la zone géographique où le programme est effectif au Danemark (en incluant Funen), dans 3 tranches d'âge (une tranche d'âge où il est attendu un effet du dépistage (55-74 ans), 2 tranches d'âge où il n'est pas attendu d'effet du programme (35-54 et 75-84 ans)), de 1997 à 2006 (soit un début de suivi de 4 à 6 ans après le début du programme), et de comparer cette évolution vis-à-vis du reste du Danemark (sans programme sur cette période), ainsi que par rapport à 1982-1991.

L'évolution annuelle du risque relatif de décès dans les différents groupes est présentée dans le [Tableau 13](#).

Tableau 13. Évolution annuelle du risque relatif de décès selon l'âge et la période, dans l'étude de Jørgensen et al. (Source : Jørgensen et al, *BMJ*, 2010)

	Before screening (1982-91)	After screening (1997-2006)
Ages 35-54 years		
Screened areas	1.02 (0.99 to 1.06)	0.95 (0.92 to 0.98)
Non-screened areas	1.00 (0.99 to 1.02)	0.94 (0.92 to 0.95)
Ages 55-74 years		
Screened areas	1.01 (0.99 to 1.03)	0.99 (0.96 to 1.01)
Non-screened areas	1.02 (1.01 to 1.03)	0.98 (0.97 to 0.99)
Ages 75-84 years		
Screened areas	0.99 (0.97 to 1.02)	1.00 (0.98 to 1.03)
Non-screened areas	0.99 (0.98 to 1.02)	0.99 (0.98 to 1.02)

Sur la période 1997-2006, si une baisse annuelle du risque relatif de décès est estimée dans la tranche d'âge 55-74 ans, dans la zone géographique concernée par le dépistage (-1 % par an), la diminution de la mortalité est plus importante dans la zone géographique non couverte par le programme de dépistage (-2 % par an). De même, une diminution plus importante est constatée chez les 35-54 ans (-5 et -6 % par an pour les zones couvertes et non couvertes par le dépistage respectivement). Le dépistage individuel est considéré comme marginal au Danemark selon les auteurs, ainsi que les migrations éventuelles de population (165).

Au final, les auteurs concluent qu'on ne peut attribuer la réduction de mortalité par cancer du sein observée au Danemark sur la période 1997-2006 à la mise en place du programme de dépistage organisé, mais aux progrès de prise en charge (165).

b. Commentaires suite à la publication de l'étude de Kalager et al.

L'étude de Kalager et al. (cf II/2/E/c) (40) sur le programme norvégien de dépistage organisé a suscité divers commentaires publiés dans le New England Journal of Medicine (15). En effet, la conclusion de l'étude (une réduction de la mortalité par cancer du sein de 10 % attribuable au programme de dépistage) estime une contribution modeste du dépistage sur la réduction de la mortalité, par rapport aux résultats internationaux précédents.

Jørgensen et al. remarquent que ces résultats soutiennent leurs conclusions sur l'absence d'impact du dépistage organisé sur la réduction de la mortalité observée au Danemark (cf II/2/G/a) : selon ces auteurs, l'organisation de la filière de soins en Norvège (gestion centralisée du dépistage, intrication directe entre les structures de dépistage et les filières de soins), et les progrès de prise en charge sont responsables de la réduction de mortalité observée, non le dépistage précoce des cancers en soit (15).

Toutefois, plusieurs auteurs questionnent la durée moyenne de suivi de la cohorte d'étude, courte. Des auteurs indiquent qu'avec un taux de participation égal à celui du programme norvégien (77 %), une durée de suivi proche, pour la même tranche d'âge (50-69 ans), 10 % de réduction de la mortalité est estimée par microsimulation aux Etats-Unis (cf II/2/F). Toutefois, avec 5 ans de suivi additionnel, 16 % de réduction de la mortalité est estimée par microsimulation, avec un bénéfice supplémentaire observé chez les plus de 70 ans (15).

c. Comparaison de l'évolution de la mortalité entre différents pays européens (166)

En 2011 est publiée une étude se proposant de comparer l'évolution de la mortalité par cancer du sein dans différents pays européens, à partir des données sur la mortalité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Trois paires de pays ont été constituées (Suède et Norvège, Pays-Bas et Belgique, Irlande du Nord et République d'Irlande) selon les critères suivants : les pays devaient être frontaliers, et devaient être proches en matière de structure démographique, de niveau socio-économique, de prise en charge du cancer du sein (accès et filières de soins). Cependant, l'année d'implémentation du programme de dépistage de masse était différente (de plusieurs années) entre 2 pays pairs.

L'évolution de la mortalité était ainsi estimée dans chaque pays, sur la période 1989-2006, par régression de Poisson, dans 3 tranches d'âge (40-49, 50-69 et 70-79 ans). Une analyse de l'évolution de la mortalité a été réalisée par méthode de type « joinpoint » (167) afin de déterminer pour chaque pays l'année correspondante à une rupture de tendance.

Les caractéristiques des pays étudiés sont présentées dans le Tableau 14, les résultats sur l'évolution de la mortalité dans le Tableau 15.

Tableau 14. Caractéristiques des pays étudiés dans l'étude d'Autier et al. (Source : Autier et al., *BMJ*, 2011)

Characteristics	Country pairs					
	Northern Ireland	Republic of Ireland	Netherlands	Belgium, Flanders	Sweden	Norway
Predominant type of screening activities, 1995-9	Organised (1990)	Non-organised	Organised (1989)	Non-organised, non-organised	Organised (1986)	Organised (1996 in 4/19 counties)
% of women aged 50-69 screened, 1995-9*	>70	<30	>70	<30, <30	>80	<30
Predominant type of screening activities, 2000-5*	Organised	Non-organised and organised (2000)	Organised	Non-organised and organised (2001), organised (2001) and non-organised	Organised	Organised
% of women screened, 2000-5*	>70	50	>75	50, 50	>80	>70
Age groups invited to organised screening (interval in years), 2005	50-64 (3)	50-64 (2)	50-74 (2)	50-69 (2), 50-69 (2)	40-74 (2)†	50-69 (2)

Tableau 15. Résultats principaux de l'étude d'Autier et al. (Source : Autier et al., *BMJ*, 2011)

Country	Mean mortality rate		Overall % change 1989-2006	Joinpoint year for start of decrease after 1980*	Joinpoint years when forcing one additional joinpoint	Overall % change 1989-2006 by age group		
	1987-9	2004-6				40-49	50-69	70-79
Northern Ireland	37.0	28.1	-29.6	1991	1994/1997	-50.7	-36.7	-11.1
Republic of Ireland	40.3	30.5	-26.7	1991	1984/1989	-45.2	-27.7	-18.7
Netherlands	39.0	30.1	-25.0	1994	1991/1999	-25.2	-28.0	-26.7
Belgium‡	37.5	29.7	-19.9	1996	1986/1996	-37.5	-21.4	-14.1
Flanders	38.9	30.1	-24.6	1996	1982/1996	NA	NA	NA
Sweden	25.6	22.0	-16.0	No joinpoint year†	1992/2006	-35.5	-16.0	-9.7
Norway	27.4	21.5	-24.1	1994	1993/1995	-33.5	-22.8	-22.8

Hormis une réduction de la mortalité estimée plus importante aux Pays-Bas qu'en Belgique, les auteurs concluent que ces données ne permettent pas d'établir une corrélation claire entre l'implémentation d'un programme de dépistage organisé, et les réductions de mortalité observées dans les pays étudiés. Selon la méthode « joinpoint », l'année d'infléchissement de la mortalité précède ou suit de près l'implémentation du programme de dépistage dans les différents pays. Hormis pour les Pays-Bas, une plus grande réduction de la mortalité est observée dans les différents pays pour la tranche d'âge 40-49 ans.

d. Évolution de l'incidence des cancers de stade avancé

Le dépistage par mammographies suppose une détection des cancers à un stade précoce pour être efficace, aussi une réduction de l'incidence des cancers de stade avancé devrait être observée après mise en place d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein (64). Une corrélation entre réduction de l'incidence des cancers de stade avancé, et réduction de la mortalité a été observée à partir des données des essais randomisés sur le dépistage du cancer du sein (168).

Certaines études descriptives en population ont montré une réduction de l'incidence des cancers de stade avancé (T > 2 ou envahissement régional et/ou métastatique) : au Connecticut (169), en Italie (170), aux Pays-Bas (171). Toutefois, des travaux publiés plus récemment questionnent ces résultats.

Autier et al. ont publié en 2011 une revue systématique de la littérature des travaux internationaux estimant l'évolution de l'incidence des cancers du sein de stade avancé (172). Les cancers de stade avancé étaient définis comme des cancers de taille supérieure à 20 mm

ou avec envahissement régional et/ou métastatique. Les études sélectionnées devaient proposer des données avec un suivi post-implémentation du programme de dépistage de masse d'au moins 7 ans, avec un taux de participation au programme supérieur à 60 %. (8 études sélectionnées, sur 35 études candidates à partir de 590 articles initiaux).

Globalement, l'évolution de l'incidence des cancers du sein de stade avancé est jugée stable ou en augmentation dans 10 régions (pourcentage annuel de changement de -0,5 à 1,7 %). Une diminution de l'incidence des cancers de stade avancé a été observée suite à l'instauration du dépistage dans 4 régions, mais les auteurs constataient un retour progressif à l'incidence pré-dépistage sur la fin de la période d'étude (172).

Une étude publiée en 2012 aux Pays-Bas (173), sur la période 1997-2008, analysant le taux de cancers de stade avancé pour 1000 femmes dépistées, estime l'évolution du taux stable sur la période d'étude (de 1,5 à 1,9).

Certains auteurs considèrent que ces résultats mettent en doute l'efficacité du dépistage de masse. Le rationnel même du dépistage est discuté (11,12). S'appuyant sur des travaux biologiques sur l'évolution naturelle du cancer du sein, des auteurs ont discuté récemment l'argument de détection précoce des cancers du sein par mammographies de dépistage (11). Selon eux, postulant qu'en moyenne le temps de développement d'un cancer du sein avant d'être détectable par mammographies est de 20 ans (taille de 10mm au minimum) (174), postulant que pour les tumeurs les plus agressives évoluer de 10 à 20mm ne correspond qu'à quelques mois de développement (175) : la fenêtre de temps pendant laquelle le dépistage aurait un intérêt est trop courte (11,12).

Le dépistage détecterait ainsi des tumeurs faiblement agressives, au développement lent (en langue anglo-saxonne, ce phénomène est nommé le « length biais ») (11). Ce phénomène corroborerait les résultats récents sur l'évolution de l'incidence des cancers de stade avancé. Couplé à l'augmentation d'incidence des cancers de stade précoce constaté après la mise en place du dépistage, des auteurs considèrent que ceci est le reflet du surdiagnostic (11,12) : c'est-à-dire la détection de tumeurs qui sans dépistage auraient régressées ou n'auraient pas évoluées sur l'ensemble de la vie d'une femme (18). L'estimation de la quantité de cancers surdiagnostiqués par le dépistage fait actuellement débat (176), ce qui fera l'objet de la partie IV de ce manuscrit.

Néanmoins, ces réflexions récentes sont aussi critiquées :

- des auteurs considèrent que les résultats de l'étude néerlandaise sur l'incidence des cancers de stade avancé sont mésinterprétés, la tendance évolutive avant le début du programme de cette incidence est à l'augmentation, aussi il est proposé que le dépistage coïncide avec une diminution relative de l'incidence des cancers de stade avancé, d'autres facteurs sous-jacents ayant pu jouer un rôle quant à l'évolution de cette incidence (13) ;
- des auteurs appellent à considérer les résultats descriptifs décrits dans les paragraphes précédents avec prudence (16,17), selon eux, ces résultats sont nécessaires en terme d'évaluation des programmes au niveau local (« program effectiveness »), mais ne remettent pas en cause l'efficacité du dépistage précoce en lui-même, déjà évalué par les essais randomisés, en ce sens,

Kalager et al. considèrent que leur étude évalue le programme norvégien de dépistage, non le principe du dépistage (15) ;

- certains auteurs considèrent enfin que de dissocier dépistage de masse, thérapeutiques et filières de soins est superflu, la réduction de la mortalité observée serait le résultat d'une synergie entre ces différents aspects (1,15–17).

H. Autres modalités de l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage de masse

Si cette seconde partie s'est attachée à décrire les travaux issus de la littérature internationale sur l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage de masse principalement sous l'angle de la réduction de la mortalité, il est nécessaire d'indiquer que l'évaluation du dépistage recouvre de nombreuses autres modalités d'abord.

Nous pouvons citer les travaux concernant la caractérisation et l'évolution de l'incidence des cancers de l'intervalle, définis comme des cancers survenant entre 2 tours de dépistage après un premier examen mammographique négatif.

De même, l'évaluation épidémiologique du programme de dépistage français est fréquemment réalisée par l'InVS (6), selon des indicateurs (d'activité, de qualité, d'organisation) définis au niveau européen (7).

Nous pouvons aussi citer diverses autres voies d'abord : l'évaluation médico-économique (notamment les comparaisons cout-efficacité entre dépistage organisé et individuel), l'impact du dépistage organisé sur l'accès aux soins et la réduction des inégalités sociales en matière de santé, l'étude des facteurs conditionnant la réussite de l'implémentation d'un programme de dépistage de masse, l'étude des facteurs psychologiques et sociologiques influant sur la participation au dépistage, l'impact de la détection précoce des cancers par dépistage sur le recours aux thérapeutiques...

Enfin, le dépistage par mammographies supposant une détection des cancers à un stade précoce pour être efficace, le stade au diagnostic et les facteurs pronostiques usuels peuvent être utilisés comme critères précoces pour évaluer un programme de dépistage de masse. Un exemple d'étude réalisée en Loire-Atlantique basée sur ce type de critères est présentée en partie III de ce manuscrit.

3. Synthèse de la seconde partie

Considérés comme le « gold standard » afin de démontrer l'efficacité d'une détection précoce des cancers du sein par dépistage mammographique, 9 essais randomisés de grande envergure, recrutant en tout 675 000 femmes ont été réalisés dans divers pays. Les 4 essais suédois du début des années 1980, estimant un impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein de 25 à 30 % ont, entre autres, motivés la mise en place de programmes de dépistage nationaux. Divers points méthodologiques des essais randomisés ont cependant été critiqués (qualité de la procédure de randomisation, contamination du bras contrôle par des examens de dépistage, établissement de la cause de décès). La dernière méta-analyse de ces essais en 2011 évaluait l'effet du dépistage sur la réduction de mortalité par cancer du sein à 15 %. Les essais n'ont pu démontrer un impact sur la mortalité toute cause par manque de puissance statistique.

Il est nécessaire d'évaluer l'impact de l'établissement des programmes en population, les essais randomisés représentant un cadre expérimental « trop idéal ». L'observation de l'évolution de la mortalité par cancer du sein dans de nombreux pays indique une baisse de cette mortalité, notamment dans la tranche d'âge cible du dépistage. Cependant, cette réduction de la mortalité observée à partir du début des années 1990 coïncide avec des progrès de prise en charge thérapeutique (diffusion de l'hormonothérapie ciblée, progrès en chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante, filières de prise en charge...). Dissocier l'effet des progrès de prise en charge de l'impact du dépistage sur la réduction de la mortalité observée est ainsi une difficulté méthodologique majeure. Les études cas-témoins, comparant l'exposition au programme de dépistage entre des sujets décédés d'un cancer du sein et des sujets vivants est une approche utilisée par plusieurs études. L'impact du dépistage sur la réduction de la mortalité est évalué entre 25 et 45 % selon les études. Cependant, créer deux groupes comparables selon ce type de design est particulièrement complexe et divers problèmes méthodologiques ont été soulevés. On considère que ce type d'étude surestime l'impact d'un programme de dépistage. Les études quasi-expérimentales (enquêtes de cohortes « avant/après » et « ici/ailleurs ») sont considérées comme le design de choix en population, malgré des difficultés méthodologiques liées à l'intrication entre progrès thérapeutiques et établissement du dépistage. Selon les études, l'impact sur la mortalité est évalué entre 6,4 % et 26 % (avec un résultat non significatif pour certaines études).

Une étude populationnelle récente, réalisée en Norvège, avec un design jugé comme particulièrement robuste, retrouve un impact du dépistage modeste de 10 %, avec cependant une durée de suivi jugée trop courte par certains auteurs. Au Danemark, et dans certains pays européens, l'évolution de la mortalité ne semble pas corrélée à la présence d'un programme de dépistage, que ce soit en termes géographiques, ou de tranche d'âge concernée. Ces résultats récents, alimentent un débat actuel sur l'efficacité des programmes de dépistage.

Enfin, l'évolution de l'incidence des cancers de stade avancé, jugée stable ou en légère augmentation dans divers pays, interroge le principe du dépistage, et fournit un des arguments appuyant l'hypothèse d'une proportion de surdiagnostic générée par le dépistage. La quantification du surdiagnostic fait l'objet d'un débat méthodologique présenté en partie IV de ce manuscrit.

III/ EXEMPLE D'ÉTUDE EN LOIRE-ATLANTIQUE BASÉE SUR DES CRITÈRES D'ÉVALUATION PRÉCOCES

1. Introduction

Selon les estimations du réseau français des registres du cancer (Francim), le cancer du sein est à la fois le cancer le plus fréquent (49 000 nouveaux cas en 2005 en France), et la première cause de mortalité par cancer (11 000 décès en 2005) chez la femme française. Afin de réduire la mortalité liée au cancer du sein, plusieurs pays ont mis en place un programme de dépistage organisé à la suite, entre autres, de résultats d'essais randomisés contrôlés (124,126). En 2011, une méta-analyse des résultats de 8 essais randomisés montrait une réduction de la mortalité de 15 % en cas de diagnostic par le dépistage organisé (19). Des études populationnelles de grande envergure ont estimé que le dépistage organisé serait responsable d'une réduction de la mortalité par cancer du sein de 6,4 à 27 % selon les études (40,153–156,158).

La réduction de la mortalité doit être le critère de jugement principal pour évaluer un programme de dépistage de masse. Si une réduction de la mortalité par cancer du sein a été observée dans la plupart des pays industrialisés ces dernières décennies (38,39) (-10,7 % en France de 1989 à 2006), des difficultés méthodologiques sont soulevées concernant la possibilité de discriminer l'effet de l'amélioration de la prise en charge, de l'effet du programme de dépistage de masse (40,154,165). Néanmoins, le dépistage par mammographies suppose une détection des cancers à un stade précoce pour être efficace, aussi le stade au diagnostic et les facteurs pronostiques usuels peuvent être utilisés comme critères précoces pour évaluer un programme de dépistage de masse (177–180).

En France, dépistages organisé et individuel coexistent. Le dépistage individuel n'est pas défini par un cadre structurel, mais il est supposé être un mode de détection fréquent : 30 % de l'ensemble des cancers du sein étaient considérés comme détectés par dépistage individuel en 1995 en Isère (93). À cause de l'absence de collecte systématique de données sur cette activité, la comparaison des caractéristiques des cancers du sein entre dépistage individuel et organisé reste rare (181,182). En France, une meilleure connaissance des caractéristiques des cancers découverts par dépistage individuel serait nécessaire pour évaluer l'efficacité du programme de dépistage institutionnel (183).

Une étude précédente réalisée à partir des données du registre des cancers de Loire-Atlantique, a comparé les facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé, sur la période 1996-2002. Cette étude montrait que les cancers du sein diagnostiqués par dépistage organisé étaient de plus petite taille et de grade SBR plus faible que les cancers diagnostiqués selon un autre mode de découverte. Toutefois, l'étude ne distinguait pas, parmi les cancers diagnostiqués hors dépistage organisé, le dépistage individuel du diagnostic clinique (184).

Le contexte du dépistage organisé du cancer du sein a évolué en Loire-Atlantique depuis cette étude, notamment en raison des modifications du cahier des charges national du dépistage organisé de 2000 à 2003. La population cible du dépistage organisé a été élargie des

femmes de 50-69 ans aux femmes de 50-74 ans, l'intervalle entre deux mammographies de dépistage a été réduit de 3 à 2 ans, le nombre de clichés a été augmenté à deux incidences par sein, l'examen clinique est devenu obligatoire, et un bilan complémentaire immédiat en cas d'anomalie a été mis en place (116). Ces évolutions ont pu exercer un impact sur la sensibilité des mammographies de dépistage. En outre, selon les données de la structure de gestion du dépistage en Loire-Atlantique (Cap Santé Plus 44), le taux de participation des femmes au dépistage organisé en Loire-Atlantique a augmenté au cours des dernières années, passant de 49,4 % en 2002 (5) à 66 % en 2007 (185).

Outre la nécessité d'une évaluation régulière du programme de dépistage organisé, les éléments d'évolution du contexte national et local depuis 2002, justifient la réalisation d'une nouvelle étude.

En conséquence, les 2 objectifs de cette étude sont :

1. d'évaluer l'évolution de l'incidence du cancer du sein au regard de l'instauration du dépistage organisé et de ses changements de modalités d'application ;
2. de comparer les caractéristiques pronostiques des cancers du sein selon leurs modes de détection (dépistage organisé, dépistage individuel, diagnostic clinique).

Nous présenterons en premier lieu la méthodologie de l'étude. Puis, seront présentés les résultats des analyses. Enfin, nous discuterons les résultats.

2. Méthodologie

A. Définition des cas

L'étude porte sur l'ensemble des cas incidents de cancer du sein invasifs et *in situ* survenant chez la femme de 1991 à 2007, en Loire-Atlantique. Les lymphomes, sarcomes, et carcinomes lobulaires *in situ* ont été exclus.

B. Sources de données

Deux bases de données ont été utilisées :

1. La base de données du registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée

Le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée (présentation en Annexe 1) couvre, en Loire-Atlantique, une population de 1 246 798 personnes (*Source : Insee* (Institut national de la statistique et des études économiques)), recensement de 2007), soit 2 % de la population française. Il enregistre, depuis 1991, tous les nouveaux cas de cancers du sein invasifs et *in situ* diagnostiqués chez des patientes résidant en Loire-Atlantique au moment du diagnostic (fiche d'enregistrement standardisée en Annexe 2). Pour assurer l'exhaustivité du recueil, le registre a mis en place progressivement un réseau de déclarants (laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques, départements d'information médicale des établissements de santé publics et privés, médecins libéraux ou hospitaliers généralistes et spécialistes, et Caisses d'assurance maladie), en Loire-Atlantique et dans les départements limitrophes. Un retour systématique au dossier médical est effectué par le personnel enquêteur du registre pour tous les cancers du sein. Des contrôles de qualité sont systématiquement

réalisés, comprenant une recherche de doublons ainsi que des contrôles de cohérence grâce au logiciel IARCTools, développé à cet effet par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

2. La base de données de la structure départementale de gestion du dépistage (Cap Santé Plus 44)

L'association Cap Santé Plus 44 est la structure départementale de gestion du dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique, et a pour mission l'organisation et l'évaluation de ce dépistage dans sa globalité. Pour chaque femme effectuant une mammographie dans le cadre du dépistage organisé sont recueillis les critères suivants : l'identité de la patiente, le nombre de participations au dépistage, la campagne de dépistage, la date de la mammographie, le résultat de la mammographie.

Le croisement des données du registre des cancers de Loire-Atlantique et des données de Cap Santé Plus 44 est autorisé par la Cnil (Commission nationale de l'informatique et des libertés). La qualité du croisement des données repose sur une vérification de la complétude et de la cohérence. Un retour au dossier doit être effectué si nécessaire.

C. Variables étudiées

• **Diagnostic de cancer du sein**

- Date du diagnostic, âge au diagnostic.
- *Circonstance de découverte* : dépistage organisé, dépistage individuel, diagnostic clinique.

• **Caractéristiques du cancer**

- *Le comportement infiltrant* : invasif, in situ.
- *La morphologie* : canalaire, lobulaire, autres. Recueillis selon la Classification International des Maladies pour l'Oncologie version 3 (ICDO 3).
- Le grade SBR (Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis).
- *Le statut des récepteurs hormonaux* : positivité ou négativité aux deux types de récepteurs (œstrogène (Ro) et progestérone (Rp)), ou positivité d'au moins un type de récepteurs.
 - *Taille de la tumeur, présence d'un envahissement ganglionnaire, présence de métastase (TNM)*: Recueillis en suivant les recommandations du TNM 5^e version. Le stade pathologique (pTNM) a été le stade de référence chaque fois que possible. Pour les cancers invasifs, si des données manquaient (absence de chirurgie, traitement néo-adjuvant, données non recueillies), une imputation a été réalisée à partir des données du stade clinique (cTNM) et/ou yTNM (présence d'un traitement néo-adjuvant avant stadification), selon des règles de décision détaillées en Annexe 9.
 - *Critères T10* : Taille inférieure ou égale à 10 mm, taille supérieure à 10 mm. Ce critère est défini au niveau européen et habituellement utilisé dans l'évaluation du dépistage organisé.
 - *Critère T1-2N0M0* :
 - Tumeurs localisées : T (TNM) égal à 1 ou 2 (taille inférieure ou égale à 50 mm) et absence d'envahissement ganglionnaire et métastatique.

- Tumeurs avancées : T (TNM) supérieur à 2 (taille supérieure à 50 mm ou extension localisée) ou envahissement ganglionnaire ou métastatique. Ce critère défini par l'ENCR distingue des cancers de pronostic favorable versus défavorable.

D. Analyses statistiques

a. Qualité des données

Un contrôle de la qualité des données a été effectué, comprenant une vérification de la complétude, la recherche de valeurs aberrantes et d'incohérences.

b. Estimation des taux d'incidence standardisés

Les taux d'incidence standardisés sur l'âge ont été estimés selon la méthode de standardisation directe, par classes d'âge quinquennales, en prenant la population mondiale comme population de référence (Annexe 8), et exprimés pour 100 000 femmes-années. La population de Loire-Atlantique par année a été fournie par l'Insee.

c. Évolution de l'incidence des cancers du sein en Loire-Atlantique

L'évolution des taux d'incidence standardisés sur l'âge des cancers du sein invasifs et *in situ* a été décrite en Loire-Atlantique entre 1991 et 2007 pour l'ensemble des cancers du sein. Pour apprécier l'évolution des taux d'incidence, des pourcentages annuels de changement ont été estimés, par régression de Poisson, ajustés sur la classe d'âge quinquennale et sur l'année de diagnostic (effet période). Les modèles n'ont pas été ajustés sur la cohorte de naissance.

Le modèle de Poisson utilisé est le suivant :

$$\log(\text{Cas}) = \beta_0 + \beta_1.\text{Age} + \beta_2.\text{Période} + \text{offset}(\log(\text{Population})).$$

Puis, le pourcentage annuel de changement (PAC) est ainsi estimé :

$$\text{PAC} = 100 * (e^{\beta_2} - 1).$$

Bien que les données de l'étude soient basées sur un recensement, nous avons estimé des intervalles de confiance à 95 %, pour apprécier la précision des pourcentages annuels de changement. L'estimation de la significativité de l'effet période, ainsi que la précision des intervalles de confiance, ont été corrigées pour tenir compte d'une éventuelle sur-dispersion, par estimation d'une quasi-vraisemblance (quasi-poisson) (186).

L'incidence a été décrite sur 3 périodes :

- 1991-1996 : avant la mise en place du dépistage organisé en Loire-Atlantique,
- 1996-2003 : après la mise en place du dépistage organisé et avant l'infléchissement d'incidence observé à partir de 2003,
- 2003-2006 : période d'infléchissement d'incidence observée, après la mise en place des nouvelles modalités de dépistage organisé.

d. Analyses stratifiées de l'évolution de l'incidence

Des analyses stratifiées de l'évolution de l'incidence ont été réalisées en fonction :

- de l'âge : moins de 50 ans, 50 à 74 ans (tranche d'âge cible du dépistage organisé), 75 ans et plus.
- au sein de la tranche d'âge 50-74 ans, en fonction :

- du comportement infiltrant,
- du mode découverte,
- du critère T1-2N0M0,
- du statut des récepteurs hormonaux (période 2003-2006).

e. Comparaison des caractéristiques des cancers du sein selon le mode de découverte

Les caractéristiques des cancers du sein invasifs ont été décrites au cours du temps, par tranche d'âge (moins de 50 ans, 50-74 ans, plus de 75 ans) et en fonction du mode de découverte du cancer (dépistage organisé *versus* dépistage individuel *versus* diagnostic clinique).

Les caractéristiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé ont été comparées, selon 2 périodes (1996-2002 et 2003-2007), dans la tranche d'âge des 50-74 ans, aux caractéristiques des cancers du sein découverts par diagnostic clinique, ainsi qu'aux caractéristiques des cancers du sein découverts par dépistage individuel.

Malgré l'absence d'échantillonnage dans cette étude, la comparaison des caractéristiques deux à deux a été testée par des régressions logistiques ajustées sur l'âge (continu).

f. Logiciel utilisé

L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel R 2.12.2 (R Development Core Team (2011). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3. Résultats

A. Évolution de l'incidence du cancer du sein

a. Analyses descriptives de l'incidence du cancer du sein

Entre 1991 et 2007, 14 609 cancers du sein ont été diagnostiqués chez les femmes de Loire-Atlantique, se répartissant en 13 286 (90,9 %) cancers invasifs et 1323 (9,1 %) cancers *in situ*. Les principales caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de ces cancers sont présentées pour l'ensemble des patientes et par tranche d'âge dans le Tableau 16. Sur ces 14 609 cas, 3566 (24,4 %) ont été diagnostiqués chez les moins de 50 ans, 8754 (59,9 %) chez les femmes de 50 à 74 ans et 2289 (15,7 %) chez les 75 ans et plus.

Tableau 16. Caractéristiques des cancers du sein en Loire-Atlantique par tranches d'âge (période 1991-2007)

	Tranches d'âge							
	< 50 ans		50-74 ans		> 74 ans		Ensemble	
	N = 3566		N = 8754		N = 2289		N = 14 609	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>Comportement infiltrant</i>								
In situ	339	9,5	922	10,5	62	2,7	1323	9,1
Invasif	3227	90,5	7832	89,5	2227	97,3	13 286	90,9
<i>Mode de découverte</i>								
Dépistage individuel	953	26,7	2202	25,2	336	14,7	3491	23,9
Dépistage organisé	3	0,1	2566	29,3	68	3,0	2637	18,0
Diagnostic clinique	2113	59,3	3101	35,4	1490	65,1	6704	45,9
Découverte fortuite	134	3,8	244	2,8	102	4,5	480	3,3
Inconnu	363	10,2	641	7,3	293	12,8	1297	8,9
<i>Critère T1-2N0M0*</i>								
T1 ou T2 et N0 et M0	1655	51,3	4622	59,0	1094	49,1	7371	55,5
T > 2 ou N+ ou M1	1419	44,0	2826	36,1	833	37,4	5078	38,2
Inconnu	153	4,7	384	4,9	300	13,5	837	6,3
<i>Envahissement ganglionnaire*</i>								
N+	1392	43,1	2732	34,9	767	34,4	4891	36,8
N0	1754	54,4	4845	61,9	1243	55,8	7842	59,0
Inconnu	81	2,5	255	3,3	217	9,7	553	4,2
<i>Récepteurs hormonaux* **</i>								
Ro - et Rp -	204	19,2	380	13,3	109	12,6	693	14,5
Ro + seul	81	7,6	523	18,3	131	15,1	735	15,3
Rp + seul	56	5,6	49	1,7	16	1,8	121	2,5
Ro + et Rp +	687	64,6	1810	63,2	542	62,7	3039	63,4
Inconnu	136	3,4	102	3,6	67	7,7	205	4,3

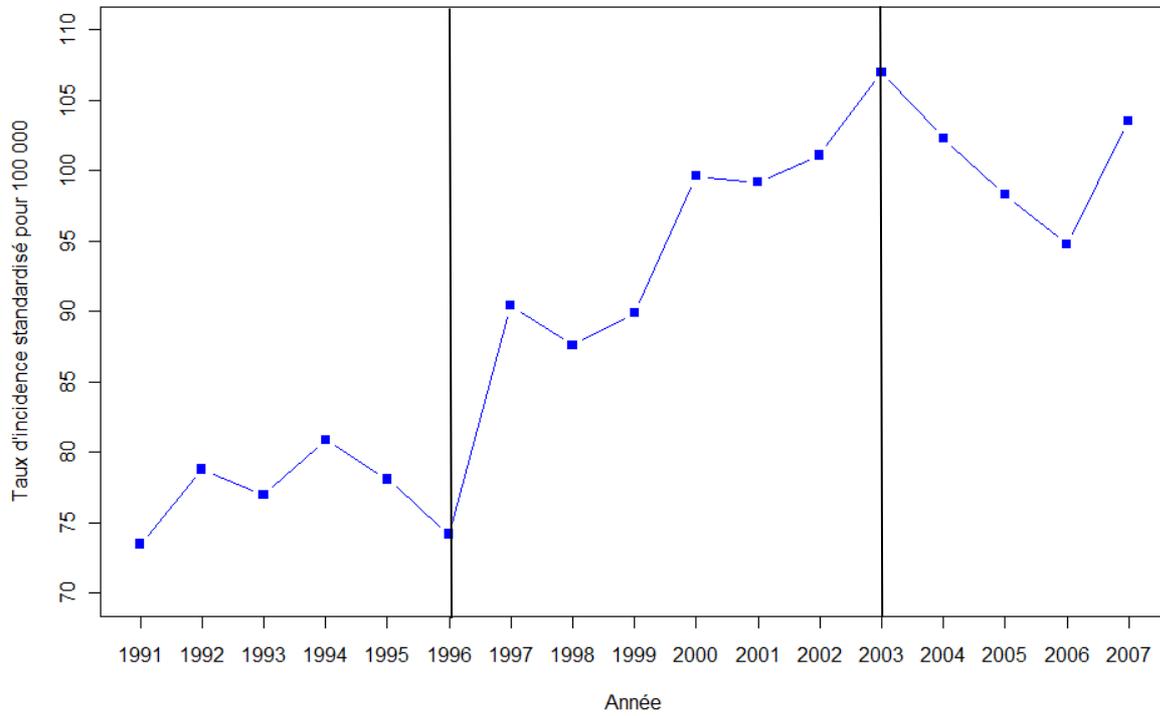
*Invasifs uniquement, ** Période 2003-2007 uniquement

Le nombre de cancers du sein invasifs est passé de 550 en 1991 à 1035 en 2007. Le taux d'incidence standardisé des cancers invasifs est passé de 73,5 en 1991 à 107,0 en 2003, 94,8 en 2006, et 103,5 en 2007.

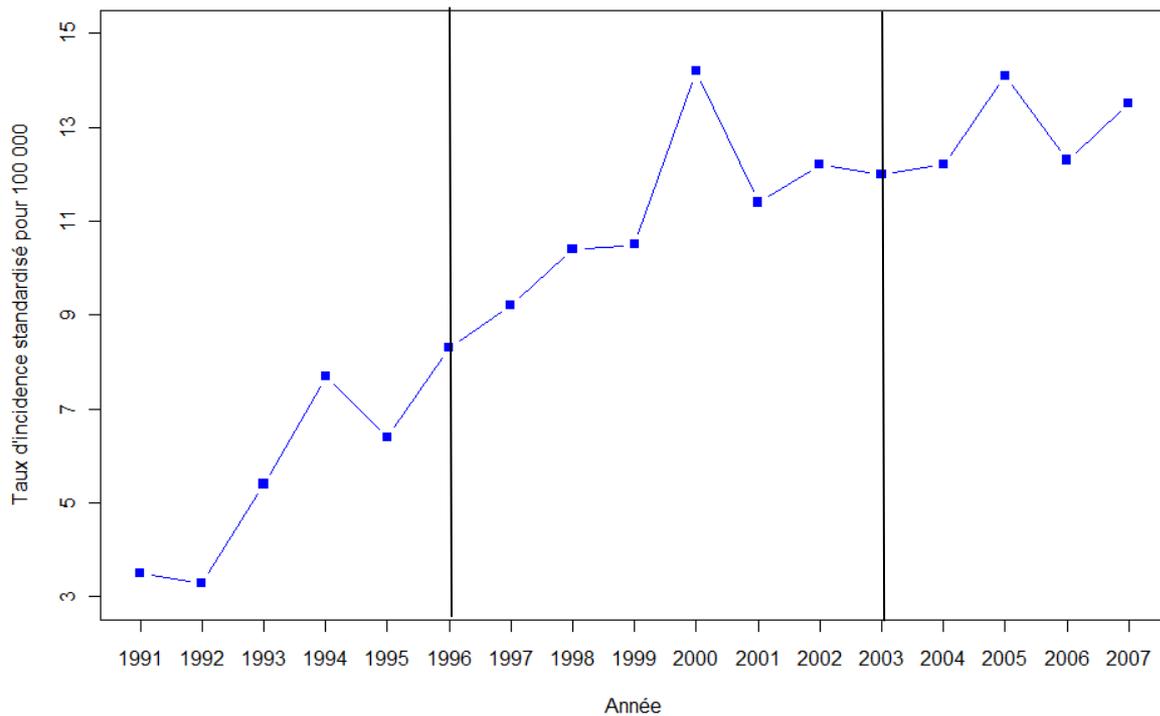
Le nombre de cancers du sein *in situ* est passé de 22 en 1991 à 128 en 2007. Le taux d'incidence standardisé des cancers *in situ* a augmenté de 3,5 en 1991 à 12,0 en 2003 (avec un pic à 14,2 en 2000), et est resté globalement stable jusqu'à 2007 (13,5) ([Annexe 10](#))

Les taux d'incidence standardisés ont été représentés ci-dessous pour les cancers invasifs et *in situ* ([Graphiques 5 et 6](#)).

Graphique 5. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs en Loire-Atlantique de 1991 à 2007



Graphique 6. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein in situ en Loire-Atlantique de 1991 à 2007



Les pourcentages annuels de changement sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 17). L'incidence des cancers invasifs est restée stable de 1991 à 1996, puis a augmenté de 4,1 % par an de 1996 à 2003, et a diminué de 3,1 % par an de 2003 à 2006.

L'incidence des cancers *in situ* a augmenté de 19,5 % par an de 1991 à 1996, puis a augmenté plus modérément de 5,1 % par an de 1996 à 2003, puis est restée stable de 2003 à 2006.

Tableau 17. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence standardisée du cancer du sein selon le comportement infiltrant en Loire-Atlantique

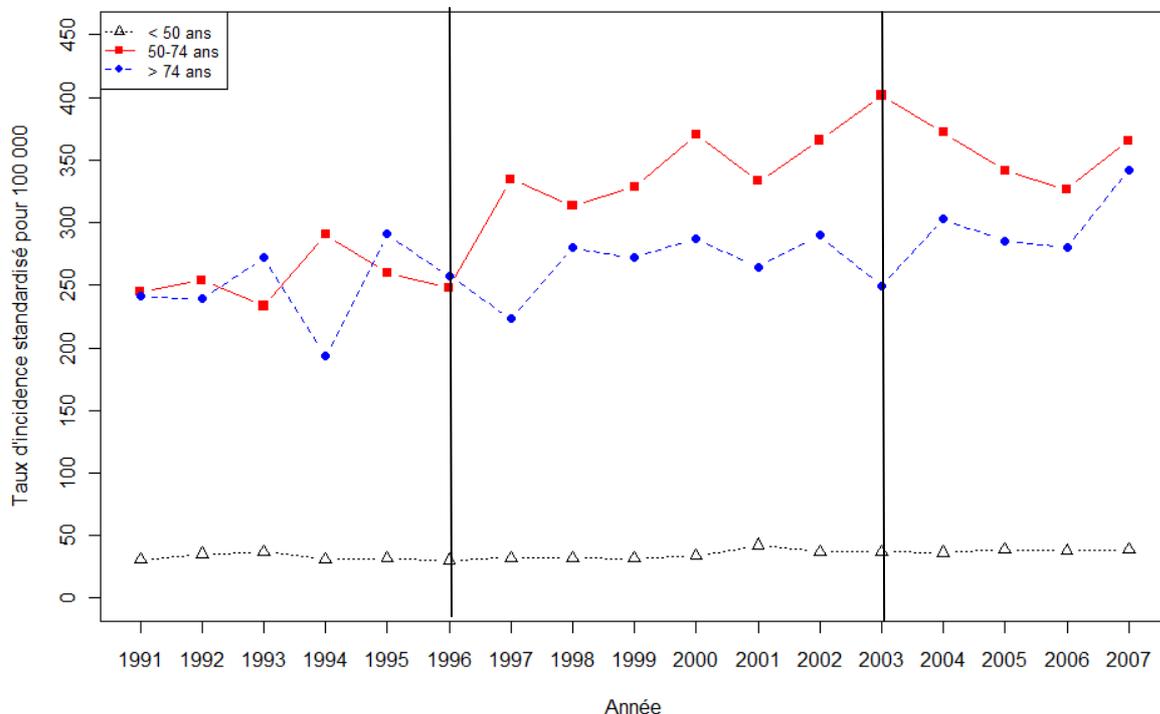
Période	Invasifs			In situ		
	PAC ¹	IC _{95%}	p	PAC ¹	IC _{95%}	p
1991-1996	0,2	[-1,4 ; 1,9]	0,79	19,5	[11,9 ; 27,5]	< 0,001
1996-2003	4,1	[2,9 ; 5,3]	< 0,001	5,1	[2,0 ; 8,3]	0,001
2003-2006	- 3,1	[-5,7 ; -0,3]	0,03	1,8	[-5,0 ; 9,1]	0,61

¹Pourcentage annuel de changement

b. Analyses stratifiées de l'incidence des cancers du sein invasifs selon la tranche d'âge

L'évolution de l'incidence des cancers du sein invasifs est représentée graphiquement pour les trois grandes tranches d'âge (moins de 50 ans, 50 à 74 ans, 75 ans et plus) sur le Graphique 7.

Graphique 7. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs, par tranche d'âge au cours de la période 1991- 2007, en Loire-Atlantique



L'augmentation de l'incidence des cancers du sein invasifs de 1996 à 2003, et sa diminution entre 2003 et 2006, ont été plus marquées dans la tranche d'âge 50-74 ans que dans les autres tranches d'âge (Tableau 18). Dans ce groupe, l'incidence a augmenté de 4,9 %

de 1996 à 2003 pour diminuer de 6,3 % de 2003 à 2006. Chez les femmes de plus de 75 ans, une faible augmentation de l'incidence est observée de 1991 à 2006. Chez les femmes de moins de 50 ans, l'incidence a augmenté de 3,6 % par an de 1996 à 2003, puis de 1,6 % par an de 2003 à 2006.

Tableau 18. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein, par tranches d'âge (invasifs), en Loire-Atlantique

Période	Tranches d'âge		
	< 50 ans	50-74 ans	> 74 ans
1991-1996	- 1,5 [-4,2 ; 1,2] p = 0,27	1,0 [-1,6 ; 3,5] p = 0,46	0,7 [-4,2 ; 5,9] p = 0,79
1996-2003	3,6 [1,7 ; 5,4] p < 0,001	4,9 [2,8 ; 7,0] p < 0,001	1,9 [-0,9 ; 4,8] p = 0,19
2003-2006	1,6 [-2,7 ; 6,2] p = 0,47	- 6,3 [-10,1 ; -2,4] p = 0,008	2,7 [-4,6 ; 10,6] p = 0,49

c. *Analyses stratifiées de l'incidence des cancers du sein invasifs chez les femmes de 50 à 74 ans selon le mode de découverte, le critère T1-2N0M0, le statut des récepteurs*

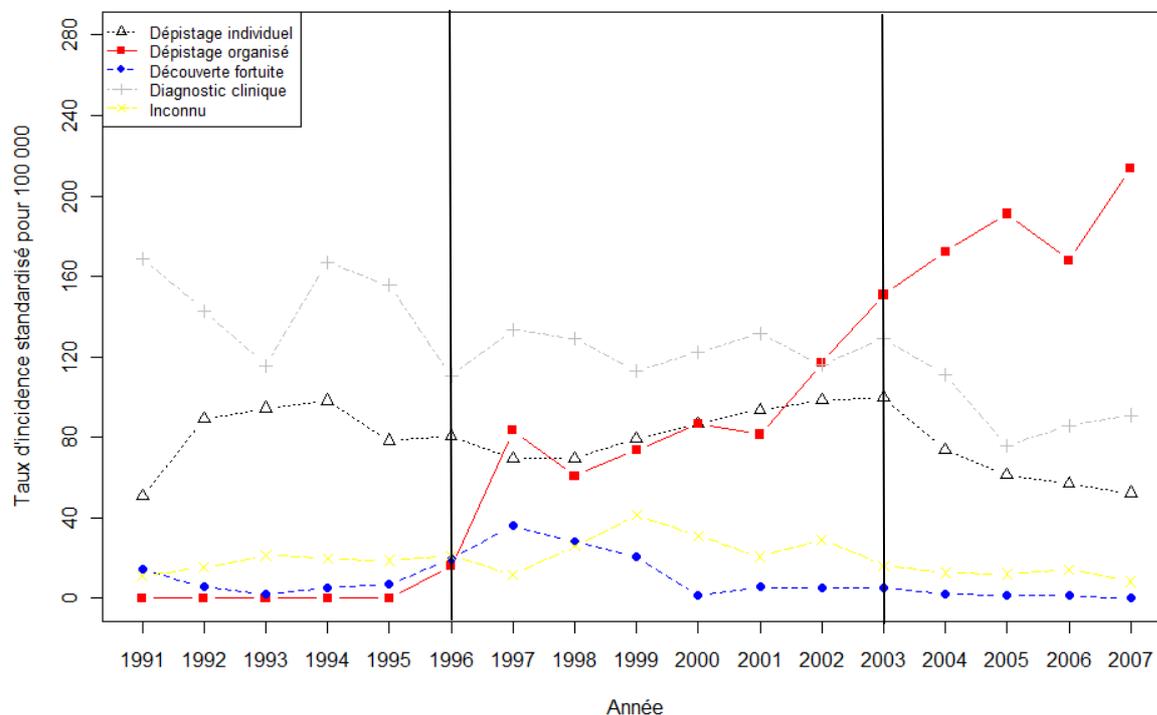
Entre 1991 et 2007, 8754 cancers du sein ont été diagnostiqués chez les femmes de 50 à 74 ans (Tableau 16).

- **Évolution d'incidence en fonction du mode de découverte**

Chez les femmes de 50 à 74 ans, 2566 cancers étaient découverts par dépistage organisé (29,3 % sur l'ensemble de la période, de 8,6 % en 1996 à 58,2 % en 2007), 2202 par dépistage individuel (25,2 % sur l'ensemble de la période, de 22,1 % en 1991 à 32,4 % en 1996, pour 16,4 % en 2007) et 3101 par diagnostic clinique (35,4 % sur l'ensemble de la période, de 67,8 % en 1991 à 43, % en 1996, pour 23,2 % en 2007).

L'évolution de l'incidence des cancers du sein par mode de découverte sur la période d'étude est représentée ci-dessous pour les cancers invasifs (Graphique 8).

Graphique 8. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs, selon le mode de découverte de 1991 à 2007, en Loire-Atlantique



Le taux d'incidence des cancers invasifs du sein découverts par dépistage organisé a augmenté de 1996 à 2003 de 20,4 % par an, puis de 4,2 % par an de 2003 à 2006 (Tableau 19). Le taux d'incidence des cancers invasifs découverts par dépistage individuel a augmenté plus modérément de 1996 à 2003 (5,6 % par an). Le taux d'incidence des cancers diagnostiqués cliniquement a été stable sur la période 1991-2003. L'incidence des cancers découverts par dépistage individuel et diagnostic clinique a ensuite fortement chuté de 2003 à 2006 (-17,9 % et -14,5 % par an respectivement).

Tableau 19. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein selon le mode de découverte (invasifs), en Loire-Atlantique

Période	Mode de découverte		
	Dépistage organisé	Dépistage individuel	Diagnostic clinique
1991-1996	-	3,4 [-2,0 ; 9,1]	- 3,5 [-7,9 ; 1,2]
	-	$p = 0,23$	$p = 0,15$
1996-2003	20,4 [12,4 ; 29,0]	5,6 [2,6 ; 8,7]	- 0,3 [-2,9 ; 2,4]
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,82$
2003-2006	4,2 [-0,7 ; 9,4]	-17,9 [-24,4 ; -10,8]	- 14,5 [-21,1 ; -7,2]
	$p = 0,11$	$p < 0,001$	$p = 0,002$

• **Évolution d'incidence en fonction du critère T1-2 N0M0 (cancers invasifs)**

De 1996 à 2003, le taux d'incidence des cancers localisés a augmenté de 6,2 % par an, cette augmentation est particulièrement marquée pour les cancers invasifs découverts par dépistage organisé, bien moindre pour les cancers découverts par dépistage individuel (23,8 % et 3,6 % par an respectivement). Sur la même période est aussi constatée une augmentation de

l'incidence des cancers avancés, cependant plus faible (3,5 % par an), concernant les cancers découverts par dépistage organisé et individuel (Tableau 20).

De 2003 à 2006, on constate une diminution plus marquée de l'incidence pour les cancers avancés que pour les cancers localisés (-10,3 % et -6,6 % par an respectivement), cette diminution étant retrouvée pour les cancers découverts par dépistage individuel et diagnostic clinique.

L'évolution du pourcentage de tumeurs localisées selon le mode de découverte, par an, est présentée en Annexe 11.

Tableau 20. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence des cancers du sein invasifs selon le critère T1-2N0M0, en Loire-Atlantique

Période	Totalité	Dépistage organisé	Dépistage individuel	Diagnostic clinique
Invasifs - T = 1 ou T = 2 et N0 et M0				
1991-1996	1,6 [-1,9 ; 5,3] p = 0,38	-	4,5 [-0,6 ; 9,9] p = 0,09	- 2,1 [-8,0 ; 4,1] p = 0,50
1996-2003	6,2 [3,6 ; 8,9] p < 0,001	23,8 [15,1 ; 33,2] p < 0,001	3,6 [0,4 ; 6,8] p = 0,03	- 0,8 [-4,4 ; 2,9] p = 0,66
2003-2006	- 6,6 [-11,4 ; -1,4] p = 0,02	2,4 [-4,3 ; 9,5] p = 0,50	- 16,9 [-25,4 ; -7,3] p = 0,004	- 15,9 [-26,1 ; -4,2] p = 0,02
Invasifs - T > 2 ou N+ ou M1				
1991-1996	- 0,6 [-4,5 ; 3,4] p = 0,76	-	0,1 [-10,4 ; 11,9] p = 0,98	- 4,8 [-10,3 ; 1,0] p = 0,12
1996-2003	3,5 [1,0 ; 6,0] p = 0,008	14,4 [6,4 ; 23,0] p < 0,001	11,9 [5,3 ; 19,0] p < 0,001	0,3 [-2,9 ; 3,7] p = 0,82
2003-2006	- 10,3 [-16,4 ; -3,9] p = 0,008	5,7 [0,0 ; 11,5] p = 0,06	- 22,7 [-35,5 ; -7,5] p = 0,01	- 18,1 [-24,7 ; -10,9] p < 0,001

- **Évolution d'incidence en fonction du statut des récepteurs hormonaux (cancers invasifs)**

De 2003 à 2006, une baisse de l'incidence des cancers invasifs est retrouvée pour les cancers positifs aux récepteurs hormonaux (moins 7,1 % par an), cette baisse concerne particulièrement les cancers découverts par dépistage individuel et diagnostic clinique (-19,1 % et -15,5 % par an respectivement) (Tableau 21). Une baisse de l'incidence des cancers du sein négatifs aux récepteurs hormonaux est estimée pour les cancers diagnostiqués cliniquement (-14,6 % par an), cette tendance est retrouvée pour l'ensemble des cancers invasifs, mais est cependant non significative (-11,4 % par an, p = 0,08).

Hormis une hausse de l'incidence des cancers positifs seulement à Ro, retrouvée pour les cancers découverts par dépistage organisé (21,4 % par an), la modélisation ne met pas en évidence de tendance particulière pour les cancers positifs à un type de récepteurs hormonal. Les estimations sont fortement imprécises, particulièrement pour les cancers positifs seulement à Rp, le nombre de cas étant faible, et les variations annuelles très importantes sur la période considérée.

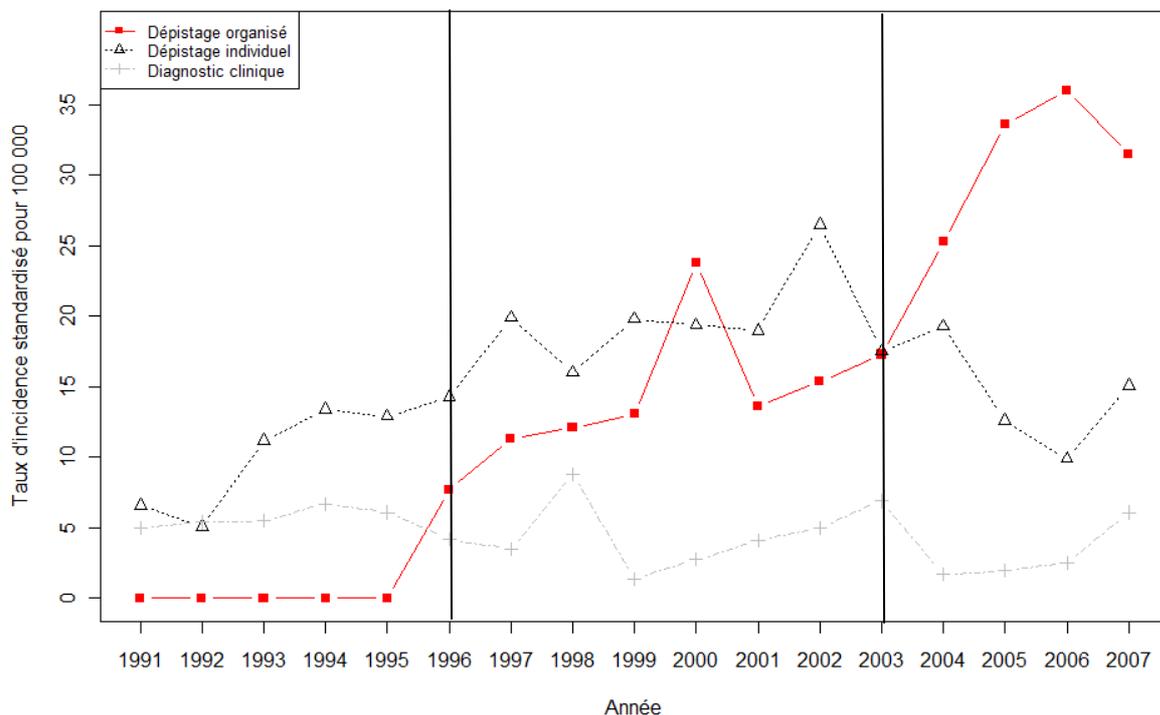
Tableau 21. Pourcentages annuels de changements des taux d'incidence des cancers du sein invasifs selon le statut des récepteurs hormonaux, en Loire-Atlantique

Période	Totalité	Dépistage organisé	Dépistage individuel	Diagnostic clinique
Invasifs – Ro + et Rp +				
2003-2006	- 7,1 [-11,6 ; -2,3] $p < 0,001$	3,8 [-3,2 ; 11,3] $p = 0,31$	- 19,1 [-27,6 ; -9,6] $p = 0,002$	- 15,5 [-24,4 ; -5,8] $p = 0,009$
Invasifs – Ro + seul				
2003-2006	5,9 [-1,9 ; 14,3] $p = 0,16$	21,4 [10,1 ; 33,9] $p = 0,001$	- 5,1 [-17,0 ; 8,4] $p = 0,45$	- 10,7 [-27,2 ; 9,6] $p = 0,30$
Invasifs – Rp + seul				
2003-2006	11,3 [-17,4 ; 50,0] $p = 0,49$	26,9 [-23,9 ; 111,7] $p = 0,38$	- 18,3 [-48,7 ; 30,2] $p = 0,41$	95,2 [-21,6 ; 386,2] $p = 0,17$
Invasifs – Ro - et Rp -				
2003-2006	- 11,4 [-22,1 ; 0,7] $p = 0,08$	- 4,8 [-21,5 ; 15,3] $p = 0,61$	- 23,2 [-44,2 ; 5,7] $p = 0,13$	- 14,6 [-24,5 ; -3,4] $p = 0,02$

d. Analyses stratifiées de l'incidence des cancers du sein in situ chez les femmes de 50 à 74 selon le mode de découverte

L'évolution de l'incidence des cancers du sein par mode de découverte sur la période d'étude est représentée ci-dessous pour les cancers *in situ* (Graphique 9).

Graphique 9. Évolution du taux d'incidence standardisé des cancers du sein in situ, selon le mode de découverte de 1991 à 2007



L'augmentation d'incidence des cancers *in situ* constatée pour la période 1991-1996 est retrouvée pour les cancers découverts par dépistage individuel (21,3 % par an), l'augmentation constatée pour la période 1996-2003 est par contre retrouvée pour les cancers découverts par dépistage organisé (9,1 % par an) (Tableau 22). Enfin s'il est estimé une diminution de l'incidence des cancers *in situ* découverts par dépistage individuel et diagnostic clinique de 2003 à 2006 (-17,9 % et -33,1 % par an respectivement), on constate cependant

une augmentation de l'incidence des cancers *in situ* découverts par dépistage organisé (26,3 % par an).

Tableau 22. Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein selon le mode de découverte (in situ), en Loire-Atlantique

Période	Mode de découverte		
	Dépistage organisé	Dépistage individuel	Diagnostic clinique
1991-1996	-	+ 21,3 [6,8 ; 37,6]	- 4,0 [-16,6 ; 10,5]
		$p = 0,006$	$p = 0,57$
1996-2003	9,1 [1,0 ; 17,8]	2,3 [-6,0 ; 11,3]	4,9 [-7,8 ; 19,4]
	$p = 0,03$	$p = 0,60$	$p = 0,47$
2003-2006	26,3 [13,9 ; 40,0]	- 17,9 [-28,4 ; -5,7]	- 33,1 [-51,8 ; -7,2]
	$p < 0,001$	$p = 0,01$	$p = 0,03$

B. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein selon le mode de découverte (50-74 ans)

a. Nombre et proportion de cancers diagnostiqués selon le mode de découverte et la période (50-74 ans)

Tableau 23. Nombre et proportion de cancers diagnostiqués selon le mode de découverte et la période, en Loire-Atlantique (50-74 ans)

Période	Invasifs				In situ			
	DO ¹	DI ²	DC ³	Total	DO	DI	DC	Total
	N (%)	N (%)	N (%)	N	N (%)	N (%)	N (%)	N
1991-1996	766 (23,3)	802 (24,4)	1226 (37,3)	3281	140 (33,7)	157 (37,8)	37 (8,9)	415
2003-2007	1432 (50,0)	537 (18,7)	778 (27,1)	2684	228 (57,0)	116 (29,0)	31 (7,7)	400

1 Dépistage organisé 2 Dépistage individuel 3 Diagnostic clinique

b. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers diagnostiqués par dépistage organisé versus diagnostic clinique

Le Tableau 24 présente la comparaison des caractéristiques pour la période 1996-2002, et le Tableau 25 pour la période 2003-2007.

Pour la période 1996-2002, les cancers *in situ* étaient plus fréquents parmi les cancers découverts par dépistage organisé que par diagnostic clinique (15,5 versus 2,9 %) (Tableau 24). Les cancers invasifs découverts par dépistage organisé étaient plus fréquemment de plus faible potentiel évolutif (grade 1 : 34,5 versus 20,5 %). Ils étaient plus fréquemment de petite taille (inférieure ou égale à 10mm : 34,7 versus 15,5 %), sans envahissement ganglionnaire (67,9 versus 50,5 %), sans métastase associée (98,5 versus 88,5 %), positifs aux récepteurs hormonaux (69,8 versus 60,8 %). La proportion de cancers invasifs lobulaire découverts par dépistage organisé était plus faible que par diagnostic clinique (8,1 versus 11,4 %). Les cancers dépistés étaient plus fréquemment localisés (66,9 versus 47,0 %).

Pour la période 2003-2007 (Tableau 25), les cancers découverts par dépistage organisé étaient plus fréquemment sans envahissement ganglionnaire que ceux découverts par dépistage organisé entre 1996 et 2002 (74,8 versus 67,9 %), plus fréquemment localisés (74,4 versus 66,9 %), moins fréquemment de grade 3 (12,2 versus 14,2 %). Les « odds ratio » modélisant le risque que le cancer soit diagnostiqué par dépistage organisé étaient légèrement plus favorables pour le dépistage organisé (T1-2N0M0, grade 3, envahissement ganglionnaire) pour la période 2003-2007 que 1996-2002. La proportion de cancers lobulaires selon le mode de découverte était similaire (13,6 versus 13,5 %) pour la période 2003-2007.

Tableau 24. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers découverts par dépistage organisé versus diagnostic clinique pour la période 1996-2002, en Loire-Atlantique (50-74 ans)

	DO ¹ 1996-2002		DC ² 1996-2002		OR ³	IC _{95%}	<i>p</i> Global
	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)			
<i>Type de cancer</i>							
Invasif	766	84,5	1226	97,1	0,16	[0,11 ; 0,23]	< 0,001
In situ	140	15,5	37	2,9	1		
<i>Envahissement ganglionnaire*</i>							
N0	494	67,9	602	50,5	1		< 0,001
N+	234	32,1	590	49,5	0,49	[0,40 ; 0,59]	
<i>Présence de métastase*</i>							
M0	652	98,5	930	88,5	1		< 0,001
M1	10	1,5	121	11,5	0,12	[0,06 ; 0,21]	
<i>T10*</i>							
Taille > 10mm	478	65,3	916	84,5	0,34	[0,27 ; 0,43]	< 0,001
Taille ≤ 10 mm	254	34,7	168	15,5	1		
<i>T1-2N0M0*</i>							
T > 2 ou N > 0 ou M1	239	33,1	623	53,0	0,44	[0,37 ; 0,54]	< 0,001
T1 ou T2 et N0 et M0	483	66,9	553	47,0	1		
<i>Grade SBR*</i>							
Grade 1	243	34,5	226	20,5	1		< 0,001
Grade 2	361	51,3	545	49,5	0,61	[0,49 ; 0,77]	
Grade 3	100	14,2	329	29,9	0,28	[0,21 ; 0,37]	
<i>Type histologique*</i>							
Canalaire	666	86,9	998	81,4	1		0,002
Lobulaire	62	8,1	140	11,4	0,65	[0,47 ; 0,89]	
Autres	38	5,0	88	7,2	0,62	[0,41 ; 0,91]	
<i>Statut des récepteurs*</i>							
Ro - et Rp -	61	10,1	203	20,5	1		< 0,001
Ro + seul	113	18,8	168	17,0	2,22	[1,54 ; 3,24]	
Rp + seul	8	1,3	16	1,6	1,69	[0,66 ; 4,05]	
Ro + et Rp +	420	69,8	601	60,8	2,31	[1,70 ; 3,18]	

*Invasifs uniquement 1 Dépistage organisé 2 Diagnostic clinique 3 « odds ratio » obtenus par régressions logistique, ajustées sur l'âge, modélisant le risque d'avoir un cancer découvert par dépistage organisé (référence : diagnostic clinique)

Tableau 25. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé versus diagnostic clinique pour la période 2003-2007, en Loire-Atlantique (50-74 ans)

	DO ¹ 2003-2007		DC ² 2003-2007		OR ³	IC _{95%}	p Global
	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)			
<i>Type de cancer</i>							
Invasif	1432	86,3	778	96,2	0,24	[0,16 ; 0,35]	< 0,001
In situ	228	13,7	31	3,8	1		
<i>Envahissement ganglionnaire*</i>							
N0	1054	74,8	418	55,5	1		< 0,001
N+	355	25,2	335	44,5	0,43	[0,36 ; 0,52]	
<i>Présence de métastase*</i>							
M0	1393	99,1	673	90,1	1		< 0,001
M1	13	0,9	74	9,9	0,08	[0,04 ; 0,14]	
<i>T10*</i>							
Taille > 10mm	881	62,0	587	82,0	0,36	[0,29 ; 0,45]	< 0,001
Taille ≤ 10 mm	539	38,0	129	18,0	1		
<i>T1-2N0M0*</i>							
T > 2 ou N > 0 ou M1	358	25,6	360	48,7	0,37	[0,31 ; 0,45]	< 0,001
T1 ou T2 et N0 et M0	1040	74,4	379	51,3	1		
<i>Grade SBR*</i>							
Grade 1	486	35,4	136	18,5	1		< 0,001
Grade 2	720	52,4	403	54,7	0,49	[0,39 ; 0,62]	
Grade 3	168	12,2	198	26,9	0,24	[0,18 ; 0,31]	
<i>Type histologique*</i>							
Canalaire	1148	80,2	618	79,4	1		0,69
Lobulaire	195	13,6	105	13,5	0,98	[0,76 ; 1,27]	
Autres	89	6,2	55	7,1	0,86	[0,60 ; 1,23]	
<i>Statut des récepteurs*</i>							
Ro - et Rp -	140	10,2	175	23,1	1		< 0,001
Ro + seul	271	19,7	129	17,0	2,51	[1,85 ; 3,42]	
Rp + seul	26	1,9	7	0,9	4,94	[2,18 ; 12,7]	
Ro + et Rp +	942	68,3	447	59,0	2,58	[2,01 ; 3,31]	

*Invasifs uniquement 1 Dépistage organisé 2 Diagnostic clinique 3 odds ratio obtenus par régressions logistique, ajustées sur l'âge, modélisant le risque d'avoir un cancer découvert par dépistage organisé (référence : diagnostic clinique)

c. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers diagnostiqués par dépistage organisé versus dépistage individuel

Le Tableau 26 présente la comparaison des caractéristiques pour la période 1996-2002, et le Tableau 27 pour la période 2003-2007.

De 1996 à 2002, la proportion de cancers *in situ* était comparable entre le dépistage organisé et individuel (15,5 versus 16,4 %) (Tableau 26). La distribution selon le grade était semblable dans les deux groupes. Les cancers découverts par dépistage individuel étaient plus fréquemment de petite taille (inférieure ou égale à 10 mm : 40,7 versus 34,7 %), sans envahissement ganglionnaire (21,8 versus 32,1 %). Les proportions de cancers positifs aux récepteurs hormonaux et de cancers sans métastase associée étaient comparables. Les cancers découverts par dépistage individuel étaient plus fréquemment de type histologique lobulaire (12,0 versus 8,1 %). Ils étaient plus fréquemment localisés (77,5 versus 66,9 %).

Pour la période 2003-2007, les cancers découverts par dépistage individuel étaient plus fréquemment *in situ* (17,8 versus 13,7 %) (Tableau 27). Si les cancers découverts par dépistage individuel restaient plus fréquemment de petite taille (inférieure ou égale à 10 mm :

3. Résultats

44,6 versus 38,0 %), la fréquence de cancer selon le mode de découverte devenait comparable pour l'absence d'envahissement ganglionnaire (73,1 versus 74,8 %). La distribution des cancers localisés selon le mode de découverte devenait proche (74,4 versus 72,7 %), ainsi que la proportion de cancers de type histologique lobulaire (13,6 versus 13,6 %).

Tableau 26. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découvert par dépistage organisé versus dépistage individuel pour la période 1996-2002, en Loire-Atlantique (50-74 ans)

	DO ¹ 1996-2002		DI ² 1996-2002		OR ³	IC _{95%}	<i>p</i> Global
	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)			
<i>Type de cancer</i>							
Invasif	766	84,5	802	83,6	1,02	[0,79 ; 1,31]	0,87
In situ	140	15,5	157	16,4	1		
<i>Envahissement ganglionnaire*</i>							
N0	494	67,9	611	78,2	1		< 0,001
N+	234	32,1	170	21,8	1,79	[1,42 ; 2,26]	
<i>Présence de métastase*</i>							
M0	652	98,5	736	99,1	1		0,38
M1	10	1,5	7	0,9	1,55	[0,59 ; 4,33]	
<i>T10*</i>							
Taille > 10mm	478	65,3	455	59,3	1,28	[1,04 ; 1,58]	0,02
Taille ≤ 10 mm	254	34,7	312	40,7	1		
<i>T1-2N0M0*</i>							
T > 2 ou N > 0 ou M1	239	33,1	174	22,5	1,78	[1,42 ; 2,25]	< 0,001
T1 ou T2 et N0 et M0	483	66,9	598	77,5	1		
<i>Grade SBR*</i>							
Grade 1	243	34,5	260	35,4	1		0,82
Grade 2	361	51,3	373	50,8	1,03	[0,82 ; 1,30]	
Grade 3	100	14,2	101	13,8	1,11	[0,80 ; 1,55]	
<i>Type histologique*</i>							
Canalaire	666	86,9	666	83,0	1		0,03
Lobulaire	62	8,1	96	12,0	0,63	[0,45 ; 0,88]	
Autres	38	5,0	40	5,0	0,92	[0,58 ; 1,46]	
<i>Statut des récepteurs*</i>							
Ro - et Rp -	61	10,1	69	11,0	1		0,76
Ro + seul	113	18,8	125	19,9	1,03	[0,67 ; 1,59]	
Rp + seul	8	1,3	13	2,1	0,76	[0,28 ; 1,94]	
Ro + et Rp +	420	69,8	420	67,0	1,12	[0,77 ; 1,63]	

*Invasifs uniquement 1 Dépistage organisé 2 Dépistage individuel 3 odds ratio obtenus par régressions logistique, ajustées sur l'âge, modélisant le risque d'avoir un cancer découvert par dépistage organisé (référence : dépistage individuel)

Tableau 27. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé versus dépistage individuel pour la période 2003-2007, en Loire-Atlantique (50-74 ans)

	DO ¹ 2003-2007		DI ² 2003-2007		OR ³	IC _{95%}	p Global
	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)			
<i>Type de cancer</i>							
Invasif	1432	86,3	537	82,2	1,29	[1,01 ; 1,65]	0,04
In situ	228	13,7	116	17,8	1		
<i>Envahissement ganglionnaire*</i>							
N0	1054	74,8	391	73,1	1		0,70
N+	355	25,2	144	26,9	0,96	[0,76 ; 1,20]	
<i>Présence de métastase*</i>							
M0	1393	99,1	526	99,2	1		0,71
M1	13	0,9	4	0,8	1,24	[0,43 ; 4,43]	
<i>T10*</i>							
Taille > 10mm	881	62,0	294	55,4	1,35	[1,10 ; 1,65]	0,004
Taille ≤ 10 mm	539	38,0	237	44,6	1		
<i>T1-2N0M0*</i>							
T > 2 ou N > 0 ou M1	358	25,6	145	27,3	0,96	[0,77 ; 1,21]	0,97
T1 ou T2 et N0 et M0	1040	74,4	386	72,7	1		
<i>Grade SBR*</i>							
Grade 1	486	35,4	183	36,6	1		0,70
Grade 2	720	52,4	263	52,6	1,03	[0,82 ; 1,28]	
Grade 3	168	12,2	54	10,8	1,17	[0,82 ; 1,67]	
<i>Type histologique*</i>							
Canalaire	1148	80,2	418	77,8	1		0,17
Lobulaire	195	13,6	73	13,6	0,97	[0,73 ; 1,31]	
Autres	89	6,2	46	8,6	0,69	[0,48 ; 1,01]	
<i>Statut des récepteurs*</i>							
Ro - et Rp -	140	10,2	54	10,4	1		0,77
Ro + seul	271	19,7	98	19,0	1,00	[0,67 ; 1,47]	
Rp + seul	26	1,9	15	2,9	0,70	[0,35 ; 1,46]	
Ro + et Rp +	942	68,3	350	67,7	1,01	[0,71 ; 1,41]	

*Invasifs uniquement 1Dépistage organisé 2 Dépistage individuel 3 odds ratio obtenus par régressions logistique, ajustées sur l'âge, modélisant le risque d'avoir un cancer découvert par dépistage organisé (référence : dépistage individuel)

4. Discussion

Cette étude en Loire-Atlantique a mis en évidence des résultats importants :

- 1/ des évolutions d'incidence compatible avec l'introduction du dépistage organisé ;
 - une hausse d'incidence des cancers du sein invasifs sur la période 1991-2003, particulièrement de 1996 à 2003 chez les femmes de 50 à 74 ans ;
 - une diminution d'incidence des cancers du sein invasifs sur la période 2003-2006 chez les femmes de 50 à 74 ans, particulièrement pour les tumeurs positives aux récepteurs hormonaux, malgré une tendance à la hausse pour les cancers découverts par dépistage organisé ;
 - une évolution de l'incidence des cancers *in situ* à la hausse de 1991 à 2003, et stable de 2003 à 2006, malgré une hausse persistante pour les cancers découverts par dépistage organisé ;

2/ des différences de caractéristiques au diagnostic des cancers du sein selon le mode de découverte ;

- des cancers découverts par dépistage organisé plus fréquemment localisés et de plus faible potentiel évolutif, dès la période 1996-2002 ;
- une évolution modérée mais favorable des caractéristiques des cancers découverts par dépistage organisé de 2003 à 2007 en absolu, ainsi que relativement aux cancers découverts par diagnostic clinique ;
- des cancers découverts par dépistage individuel plus fréquemment localisés que par dépistage organisé sur la période 1996-2002, les caractéristiques des cancers en fonction de ces deux modes de découverte devenant similaires sur la période 2003-2007.

A. Evolution de l'incidence du cancer du sein

a. Hausse d'incidence des cancers du sein en Loire-Atlantique de 1991 à 2003

Entre 1991 et 2003, le taux d'incidence standardisé des cancers du sein invasifs, est passé de $73,1/10^5$ à $107/10^5$ en Loire-Atlantique, soit une augmentation annuelle de 4,1 % par an entre 1996 et 2003. Cette évolution à la hausse est proche des estimations nationales : une augmentation de 2,4 % par an de l'incidence des cancers du sein invasifs a été estimée par Francim entre 1980 et 2005 (34). Cette augmentation est attribuée en partie à l'introduction du dépistage organisé et au développement du dépistage individuel (34).

Plusieurs arguments sont en faveur d'un impact de la mise en place du dépistage organisé du cancer du sein en 1996 en Loire-Atlantique sur la hausse d'incidence observée au cours de la période 1996-2003. D'une part, l'augmentation d'incidence concernait plus particulièrement la tranche d'âge cible du dépistage organisé. D'autre part, l'incidence des cancers du sein invasifs en 2000 en Loire-Atlantique ($99,6/10^5$) était supérieure à la moyenne nationale ($91,5/10^5$) (34), alors que peu de départements avaient mis en place un programme de dépistage organisé (5). Cette hausse d'incidence est fréquemment observée au début de la mise en place d'un programme de dépistage organisé, une partie des cancers étant détectée plus précocement qu'en l'absence de dépistage (179,180). La modification du cahier des charges du dépistage organisé, notamment l'extension aux 69-74 ans en 2000, et la réduction du délai entre deux examens de 3 à 2 ans (115), a également pu participer à l'augmentation d'incidence entre 2000 et 2003.

La détection précoce de certains cancers par le dépistage organisé peut expliquer en partie la hausse d'incidence des cancers *in situ* observée de 1996 à 2003. Cette hausse d'incidence était parallèle à une augmentation du pourcentage des cancers *in situ* diagnostiqués en Loire-Atlantique : de 3,8 % en 1991 à 9,3 % en 2003. Toutefois, un impact important du dépistage individuel avant 1996 est possible : la hausse d'incidence des cancers *in situ* était plus importante de 1991 à 1995 (19,5 % par an) que de 1996 à 2003 (5,1 % par an). De 1991 à 1995, la proportion de cancers découverts par dépistage individuel évoluait de 19,2 à 27,6 %, suggérant une augmentation de la participation au dépistage individuel.

Une part de la hausse d'incidence observée après la mise en place du programme de dépistage organisé peut correspondre à des surdiagnostics : c'est à dire la détection de tumeurs, qui en l'absence de dépistage, n'auraient pas eu d'évolution clinique sur l'ensemble de la vie d'une femme (18). Théoriquement, si l'ensemble des cancers détectés précocement par dépistage organisé était destiné à se manifester cliniquement avec l'âge, une diminution de l'incidence serait observée chez les femmes plus âgées, compensant parfaitement la hausse

d'incidence liée à la détection plus précoce des tumeurs (187). Cette diminution, dans de nombreux pays, n'est pas de magnitude attendue (188), ce qui pose l'hypothèse du surdiagnostic (19). L'évaluation de la proportion de surdiagnostic reste actuellement sujette à débat (176). On ne peut donc exclure que la hausse d'incidence observée en Loire-Atlantique de 1996 à 2003 soit en partie liée à ce phénomène, que nous ne pouvons évaluer dans notre étude.

Enfin, on ne peut exclure qu'une part de la hausse d'incidence des cancers du sein invasifs observée de 1991 à 2003 soit liée à une évolution de l'exposition à des facteurs de risque, en témoignerait l'augmentation de l'incidence des cancers de stade avancé jusqu'à 2003 en Loire-Atlantique. Le traitement hormonal de la ménopause, dont la prescription a nettement augmenté en France au début des années 1990, a été évoqué. La spécificité de ce facteur de risque est qu'il concerne presque exclusivement les classes d'âge incluses dans le dépistage organisé (50-65 ans). Mais il est probable que d'autres facteurs de risque (comme la diminution de la parité pour les femmes nées entre 1935 et 1950) ont aussi pu jouer un rôle, car l'augmentation d'incidence en France était antérieure aux années 1990 (34).

b. Diminution de l'incidence des cancers invasifs de 2003 à 2006 en Loire-Atlantique, stabilisation de l'incidence des cancers in situ

En 2003, l'évolution de l'incidence des cancers du sein invasifs s'est infléchi et l'incidence a diminué de 3,1 % par an entre 2003 et 2006. Des résultats similaires ont été décrits dans plusieurs pays industrialisés (21,23-26).

Cette diminution de l'incidence des cancers du sein invasifs a été attribuée par de nombreux auteurs à la baisse de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (22,23,27,28), dans de nombreux pays industrialisés, et en France (29). La plupart des études suggèrent que les femmes utilisant un THM ont plus de cancers positifs aux récepteurs oestrogéniques, que celles n'en utilisant pas (189). Dans notre étude, les analyses stratifiées selon les caractéristiques des tumeurs ont montré que la baisse de l'incidence du cancer du sein était plus marquée pour les cancers positifs aux récepteurs hormonaux. Ce résultat est en faveur d'un lien entre la baisse de la prescription des THM et la diminution de l'incidence des cancers du sein.

Un autre facteur évoqué pour expliquer cette diminution est un effet de saturation du dépistage organisé du cancer du sein. En effet, la mise en place d'un programme de dépistage entraîne un diagnostic à la fois des cancers incidents et prévalents, ce qui résulte en une augmentation de l'incidence. En théorie, lorsque la plupart de la population cible a été dépistée, le nombre de cancers prévalents diminue et l'incidence du cancer du sein n'augmente plus, à niveau d'exposition aux facteurs de risque constant (27). Toutefois, en Loire-Atlantique, le taux de participation des femmes au dépistage organisé a évolué de 49,4 % en 2002 (5) à 66 % en 2007 (185). La proportion de cancers découverts par dépistage organisé a augmenté chez les 50-74 ans : de 38,4 % en 2003 à 58,2 % en 2007. Ces observations ne sont donc pas en faveur d'une explication de la diminution d'incidence observée en Loire-Atlantique par un effet de saturation du dépistage organisé.

Nos résultats montrent une stabilité de l'incidence des cancers *in situ* de 2003 à 2006. On constate une augmentation de la proportion de cancers *in situ* diagnostiqués entre 2003 et

2007, de 9,3 % à 11,0 %. Cette augmentation est retrouvée pour les cancers découverts par dépistage organisé (9,8 % à 13,0 %), et individuel (17,0 % à 19,0 %). Cette augmentation de la fréquence des cancers *in situ* pourrait traduire l'évolution des modalités de dépistage (dépistage organisé), et les changements de procédure diagnostique avec l'apparition des mammographies numériques, plus performantes dans l'analyse des micro-calcifications. Cette augmentation de la proportion de cancers *in situ* pourrait contrebalancer un éventuel effet de la baisse de l'utilisation des THM, effet cependant mal établi sur l'incidence des cancers *in situ* (190,191).

B. Comparaison des caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers du sein selon le mode de découverte

a. Dépistage organisé versus diagnostic clinique

Les cancers découverts par dépistage organisé, que ce soit pour la période 1996-2002 ou pour la période 2003-2007 (Tableau 24 et 25), étaient plus fréquemment de petite taille, de stade précoce, de grade SBR plus faible. Le dépistage organisé était un mode de découverte plus fréquent des cancers *in situ* que le diagnostic clinique. Ces différences de caractéristiques entre cancers découverts par dépistage organisé et diagnostic clinique sont retrouvées dans différentes études à l'internationale (177–180,192–198), et dans d'autres départements français (4,199) (une synthèse des résultats de ces études est disponible en Annexe 13). Les cancers à faible potentiel évolutif restent plus longtemps à un stade peu avancé, la détection de cancers à un stade plus précoce par dépistage organisé était attendue (64).

Notre étude retrouvait une proportion de cancers positifs aux récepteurs hormonaux plus élevée parmi les cancers découverts par dépistage organisé que parmi les cancers diagnostiqués cliniquement. Ce résultat a été retrouvé dans cinq études (177,178,197,198,200), trois études ne constatant pas de différences (193–195). Les cancers positifs aux récepteurs hormonaux sont de meilleur pronostic, indépendamment de la prescription d'hormonothérapie ciblée (77), et sont plus fréquents parmi les tumeurs de petite taille, et de grade SBR faible (76,201). Certains auteurs supposent que le processus de carcinogénèse des tumeurs mammaires est un processus multi-étape : la promotion du processus étant plus susceptible de s'effectuer via les œstrogènes sur des tumeurs positives aux récepteurs hormonaux (stade précoce), qui deviennent négatives aux récepteurs à un stade avancé (76). Aussi, cette proportion plus importante de tumeurs positives aux récepteurs hormonaux parmi les cancers découverts par dépistage organisé pourrait être liée à la détection précoce de ces tumeurs par le dépistage (177).

Une autre hypothèse est que cette importante proportion de tumeurs positives aux récepteurs hormonaux et de stade précoce, découverts par dépistage organisé, reflèterait en partie la détection de tumeurs aux caractéristiques biologiques différentes, n'évoluant pas défavorablement sur l'ensemble de la vie d'une femme, ce qui constituerait du surdiagnostic dans le cadre du dépistage organisé (177).

b. Dépistage organisé versus dépistage individuel

Peu d'études à l'internationale ont porté sur le dépistage individuel : le recueil systématique de données lié à cette activité, sans cadre institutionnel, étant rare. Néanmoins, une étude publiée en 2008 comparant les caractéristiques de tumeurs découvertes par

dépistage organisé en Norvège, avec des tumeurs découvertes par dépistage individuel dans l'état du Vermont (182), de 1997 à 2003, retrouvait des caractéristiques similaires entre les deux modes de découverte, en terme de taille, et d'envahissement ganglionnaire. De même, les caractéristiques et facteurs pronostiques des cancers découverts par dépistage organisé étaient proches des caractéristiques des cancers découverts par dépistage individuel dans une étude comparative menée en Suisse (181), où le dépistage individuel est un mode de découverte important. Ces résultats sont concordants avec les résultats observés en Loire-Atlantique pour la période 2003-2007 : les proportions de cancers sans envahissement ganglionnaire et localisés étaient proches entre les deux modes de découverte.

c. Evolution des caractéristiques des cancers découverts par dépistage organisé entre 1996-2002 et 2003-2007

Les « odds ratio » modélisant le risque que le cancer soit découvert par dépistage organisé, vis à vis du diagnostic clinique, ont évolué modérément, mais favorablement, entre les deux périodes d'étude, pour l'absence d'envahissement ganglionnaire, les tumeurs de grade 3, les tumeurs localisées (Tableau 24 et 25). Si les cancers découverts par dépistage individuel étaient plus fréquemment localisés et sans envahissement ganglionnaire, que par dépistage organisé, pour la période 1996-2002, ces caractéristiques devenaient similaires pour la période 2003-2007.

La mise en place des nouvelles modalités de dépistage a pu contribuer à l'évolution favorable des caractéristiques du dépistage organisé entre les deux périodes. La hausse d'incidence des cancers localisés de 1996 à 2003 découverts par dépistage organisé, est plus importante que celle des tumeurs avancées (Tableau 20). Le pourcentage de tumeurs localisées détectées par dépistage organisé progresse particulièrement à partir de 2000 (Annexe 11), année à partir de laquelle sont instituées les nouvelles modalités de dépistage. L'évolution des modalités de dépistage (deux incidences radiologiques par sein, examen clinique obligatoire, bilan complémentaire immédiat si anomalie), a aussi pu contribuer à l'augmentation de la proportion de carcinomes lobulaires découverts par dépistage organisé (8,1 % à 13,6 %).

C. Limites et forces méthodologiques

Plusieurs limites méthodologiques doivent être prises en considération pour l'interprétation des résultats de l'étude.

L'estimation des pourcentages annuels de changement par modélisation selon régression de Poisson n'a pas été ajustée sur la cohorte de naissance. S'il est peu probable qu'un effet cohorte explique le changement brutal d'évolution de l'incidence observé en 2003, l'évolution de l'incidence des cancers du sein est vraisemblablement soumise à des effets liés à la cohorte de naissance sur le long terme (34).

Le pourcentage de données manquantes était élevé pour certaines caractéristiques entre 1996 et 2002 : pour la présence de métastases (13,5 % pour le dépistage organisé), le grade SBR (entre 8,1 et 10,3 % selon le mode de découverte), le statut des récepteurs hormonaux (entre 19,1 et 21,4 % selon le mode de découverte). Des analyses de sensibilité avec imputations multiples (« Multiple Imputations by Chained Equations » : MICE) (202)

(10 jeux de données imputés) ont été menées, les résultats étaient similaires avant et après imputations (Annexe 12). Entre 1996 et 2002, le mode de découverte était inconnu pour 10,5 % des cancers chez les femmes de 50 à 74 ans. Les caractéristiques de ces cancers étaient globalement proches de celles des cancers découverts par diagnostic clinique, toutefois, on ne peut exclure que certains cas de cancers au mode de découverte inconnu soient des cancers de dépistage individuel.

Le registre de Loire-Atlantique et de Vendée, étant un ancien registre spécialisé des cancers du sein, dispose de données détaillées et proche de l'exhaustivité sur le mode de découverte et les caractéristiques des tumeurs du sein, ce qui est une des forces de l'étude.

5. Conclusion

Les cancers découverts par dépistage organisé en Loire-Atlantique au cours de la période 1996-2002 étaient plus souvent de petite taille, sans envahissement ganglionnaire, et de faible potentiel évolutif que les cancers découverts par diagnostic clinique. Ces résultats sont en faveur d'un impact du dépistage organisé sur la précocité du diagnostic des cancers du sein. Cette détection plus précoce, ainsi que l'évolution des modalités de dépistage à partir de 2000 peuvent expliquer en partie la hausse d'incidence des cancers du sein invasifs et *in situ* observée de 1996 à 2003 en Loire-Atlantique.

Une évolution modérée, mais favorable, des caractéristiques des cancers du sein découverts par dépistage organisé est observée, entre la période 1996-2002 et la période 2003-2007. Cette évolution peut être en partie rapportée à l'instauration des nouvelles modalités de dépistage organisé à partir de 2000.

Les caractéristiques des tumeurs découvertes par dépistage organisé ou individuel étaient proches pour la période 2003-2007. La proximité des caractéristiques au diagnostic des cancers découverts par dépistage individuel et dépistage organisé est toutefois un critère insuffisant, pour conclure que les deux modes de découverte sont aussi efficaces : d'une part notre étude n'évalue pas l'impact du dépistage organisé et individuel sur la mortalité, d'autre part le dépistage organisé comporte d'autres objectifs spécifiques essentiels (assurance qualité des mammographies, réduction du nombre de faux négatifs par la double lecture, objectif d'égalité d'accès aux soins...).

IV/ ÉVALUATION DES EFFETS NÉGATIFS (SURDIAGNOSTIC) DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN

Cette quatrième partie traitera des études réalisées afin de quantifier le phénomène du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein. Nous définirons le concept de surdiagnostic, décrirons les arguments épidémiologiques soutenant l'existence de ce phénomène dans le cadre du dépistage. Nous aborderons ensuite les difficultés méthodologiques liées à l'évaluation du surdiagnostic, les principaux designs utilisés et les principaux résultats.

1. Définition du concept de surdiagnostic

A. Définition restreinte dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein

Dans le cadre d'un dépistage de masse du cancer du sein, une définition restreinte du concept de surdiagnostic (« overdiagnosis » dans la littérature anglo-saxonne) peut être la suivante :

- le surdiagnostic désigne la détection de tumeurs par une mammographie de dépistage, qui en l'absence de dépistage n'auraient pas eu d'évolution clinique sur l'ensemble de la vie d'une femme, ou auraient régressé spontanément (18,170).

Le concept de surdiagnostic résulte d'une interaction entre examens de dépistage, dans le but de détecter au stade préclinique des cancers du sein, et l'histoire naturelle d'une certaine proportion de tumeurs : sans mammographies de dépistage, ce concept serait sans pertinence (170).

Le surdiagnostic, dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein, peut être envisagé comme une forme extrême de ce qui est désigné dans la littérature internationale en langue anglo-saxonne comme le « length biais » (203,204). L'histoire naturelle d'un cancer du sein peut être subdivisée en 3 étapes :

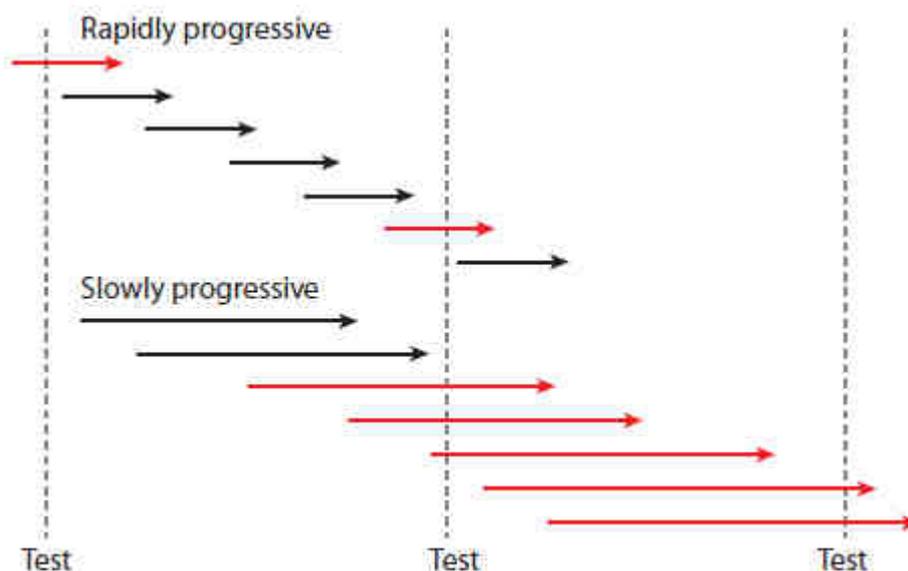
1. une phase où le sujet est considéré comme « sain » (la tumeur peut avoir commencé à se développer mais elle est indétectable) ;
2. une phase préclinique où la tumeur n'a aucune traduction en termes de symptômes cliniques, et n'est détectable que par examen de détection précoce, le « sojourn time » définissant la période de temps pendant laquelle une tumeur est dans la phase préclinique ;
3. une phase clinique, où la tumeur se traduit par une symptomatologie clinique (203).

Les tumeurs de développement lent, moins agressives, ont une phase préclinique plus longue que les tumeurs de développement rapide, plus agressives. Les tumeurs de développement lent ont ainsi une probabilité plus élevée d'être détectées par une mammographie de dépistage (177,203).

La Figure 13 explicite le concept du « length biais » dans le cadre de la réalisation d'examens de dépistage avec itérations à intervalles réguliers. Les flèches représentent des

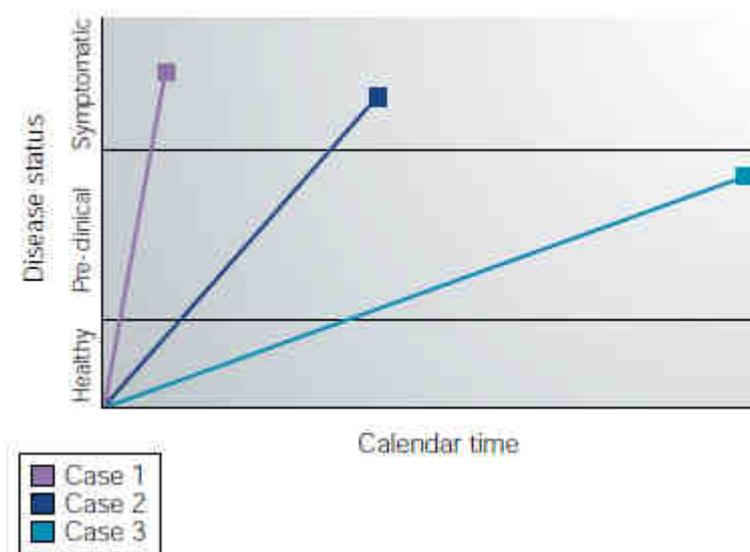
tumeurs. Le corps de la flèche représente la phase préclinique, la tête de la flèche l'apparition de la symptomatologie clinique. Les lignes verticales représentent la réalisation d'examens de dépistage successifs. On constate ainsi que les tumeurs de développement lent ont une phase préclinique plus longue, et sont les plus susceptibles d'être détectées par le dépistage (203).

Figure 13. Illustration du phénomène du « length biais » (Source : *Kramer et Miller-Croswell, Annu.Rev.Med, 2009*)



Le surdiagnostic est ainsi une variante extrême du « length biais », ou la tumeur détectée précocement par dépistage a une phase préclinique de durée supérieure à l'ensemble du restant de la vie d'un sujet : le cas 3 de la [Figure 14](#) représente ce phénomène (le cas 1 correspondant à une tumeur de développement rapide et le cas 2 à une tumeur de développement lent) (18). Le surdiagnostic est donc un phénomène reflétant l'hétérogénéité du cancer du sein en tant qu'entité nosographique : la catégorie « cancer du sein » recouvre un ensemble de processus malins dont le développement, l'agressivité et le pronostic sont très divers (18).

Figure 14. « Length biais » et surdiagnostic dans les études sur le dépistage du cancer (Source : Etzioni et al., Nature reviews, 2003)



Sur le plan histopathologique, un cancer du sein correspondant à la définition d'un surdiagnostic présente les critères morphologiques et biologiques d'un processus malin usuel. La lésion ne présente ainsi pas de « véritable » potentiel malin (ou se développe si lentement que le sujet décèdera d'une autre cause), mais elle ne peut être distinguée d'un « vrai » cancer du sein selon des critères histopathologiques de diagnostic actuellement connus : certains auteurs parlent ainsi de pseudo-maladie (« pseudodisease » dans la littérature anglo-saxonne) (18,170,203).

Initialement, un cancer surdiagnostiqué étant supposé être une tumeur de développement lent, aux caractéristiques peu agressives, il a été proposé que le contingent de tumeurs surdiagnostiquées soit majoritairement inclus dans la catégorie morphologique des carcinomes canauxaires *in situ*. Toutefois, il est actuellement considéré que les carcinomes invasifs peuvent aussi comprendre des cancers surdiagnostiqués via le dépistage mammographique (1).

B. Définition générale du concept de surdiagnostic en médecine

Le concept de surdiagnostic n'est pas exclusif au dépistage de masse du cancer du sein, il n'est pas non plus exclusif au dépistage de masse (en tant que mesure de prévention secondaire).

Le concept de surdiagnostic fait partie du concept plus général de surmédicalisation : dans un objectif d'amélioration des soins, les progrès thérapeutiques, de prise en charge, l'établissement de nouvelles procédures de dépistage peuvent être *in fine* source d'une iatrogénie propre, cette iatrogénie se répercutant sur des sujets a priori sains (205). Le surdiagnostic est ainsi une des formes de surmédicalisation, avec notamment le surtraitement et la surdétection (205).

La détection d'une pathologie, par un examen de dépistage, qui n'aurait pas eu de traduction clinique sur l'ensemble de la vie du sujet, n'est pas l'unique voie en pratique médicale pouvant mener à un surdiagnostic. On peut citer les progrès en sensibilité des tests

diagnostiques pouvant mener à la détection de formes mineures de pathologies, les « incidentalomes » en imagerie, la modification de la définition d'entités nosographiques pouvant amener à considérer des sujets auparavant jugés sains comme malades (205).

Ainsi, le cancer du sein n'est pas l'unique pathologie ou une littérature internationale existe au sujet du surdiagnostic.

2. Arguments épidémiologiques en faveur de l'existence de cancers surdiagnostiqués dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein

Les cancers correspondant à la définition de surdiagnostic ne pouvant être distingués des « véritables » processus malins sur la base de critères histopathologiques, l'évocation de l'existence d'une proportion de cancers surdiagnostiqués via le dépistage de masse du cancer du sein résulte d'arguments épidémiologiques indirects.

Lors de l'instauration des premiers essais randomisés évaluant l'efficacité du dépistage du cancer du sein, le concept de surdiagnostic n'était pas apparent (1). L'hypothèse du surdiagnostic est le résultat d'observations épidémiologiques subséquentes, qui ont ainsi contribué à redéfinir la conception qu'un processus identifié comme malin est forcément de pronostic léthal.

Nous synthétiserons ici les arguments avancés dans la littérature internationale.

A. Études histologiques sur la base d'autopsies

Des études de pièces histopathologiques provenant de séries d'autopsies, pratiquées sur des sujets non décédés d'un cancer, et sans antécédent connu de cancers ont suggéré l'existence du concept de surdiagnostic : en effet, il a été détecté chez ces sujets l'existence de tumeurs présentant les critères histopathologiques de malignité usuels.

Ces études ont été particulièrement déterminantes dans l'établissement du concept de surdiagnostic dans le cancer de la prostate chez l'homme : des lésions évoquant l'existence de tumeurs de la prostate avec critères de malignité ont été retrouvées post-mortem avec une prévalence d'environ 33 % (hommes de 50 ans et plus décédés d'une autre cause) (206).

La prévalence de tumeurs du sein post-mortem chez la femme est plus faible, mais a été attestée. À partir d'une revue (couvrant une période de 1966 à 1997) de 7 séries d'autopsies publiées, une prévalence médiane de 1,3 % (étendue de 0 à 1,8 %) a été constatée pour les tumeurs invasives, et de 8,9 % pour les carcinomes canauxaires *in situ* (étendue de 0 à 14,7 %) (207).

Ces observations sont ainsi des arguments pour attester de la présence d'un « réservoir » de tumeurs indolentes, qui peuvent ainsi être surdiagnostiquées via un examen de dépistage mammographique.

B. Évolution de l'incidence du cancer du sein dans une cohorte de femmes soumise au dépistage

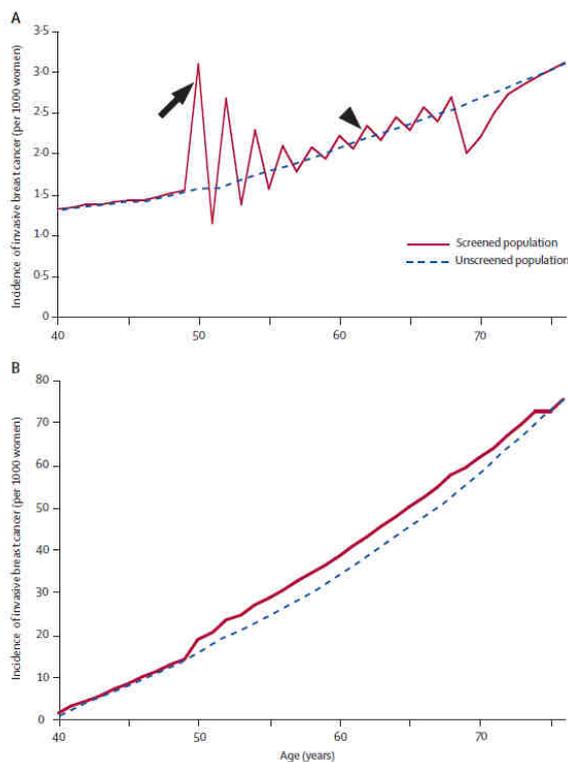
Un des principaux arguments de l'existence du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein résulte d'une inadéquation entre l'évolution théorique (en l'absence de

surdiagnostic) de l'incidence du cancer du sein, pour une cohorte de femmes soumise au dépistage, et l'évolution de l'incidence observée (188,208).

La Figure 15 illustre le phénomène. Théoriquement, en l'absence de surdiagnostic, partant d'une cohorte de femmes à qui est proposée la réalisation d'examens de dépistage à un rythme régulier, un pic d'incidence (excès d'incidence) est observé, contemporain de la réalisation du premier tour de dépistage. Ce pic correspond à la détection précoce de cancers prévalents, préexistants dans cette cohorte de femmes, qui n'auraient pas été détectés en l'absence du dépistage (« lead time »). À chaque tour de dépistage, un nouveau pic est observé, correspondant à la détection de nouveaux cas de cancers incidents, ainsi qu'à la détection des cancers prévalents non détectés au premier tour. Une fois atteint l'âge limite supérieur de dépistage, une chute compensatrice d'incidence doit être observée (déficit d'incidence), correspondant au fait que par rapport à une population non soumise au dépistage, le « pool » de cancers a été épuisé par la détection précoce. Ce déficit d'incidence, sous réserve que l'incidence sous-jacente soit stable, doit compenser exactement l'excès d'incidence préalable, et après un temps d'observation correspondant au « lead time » moyen, le taux d'incidence observé dans la cohorte soumise au dépistage devrait être équivalent à celui observé dans une cohorte non soumise au dépistage (187).

En termes d'incidence cumulée, le dépistage itératif se traduit par un excès d'incidence cumulée dans la cohorte soumise au dépistage tant que le dépistage a lieu, puis l'incidence cumulée doit revenir à une valeur correspondante à celle qui serait observée dans une cohorte non soumise (187).

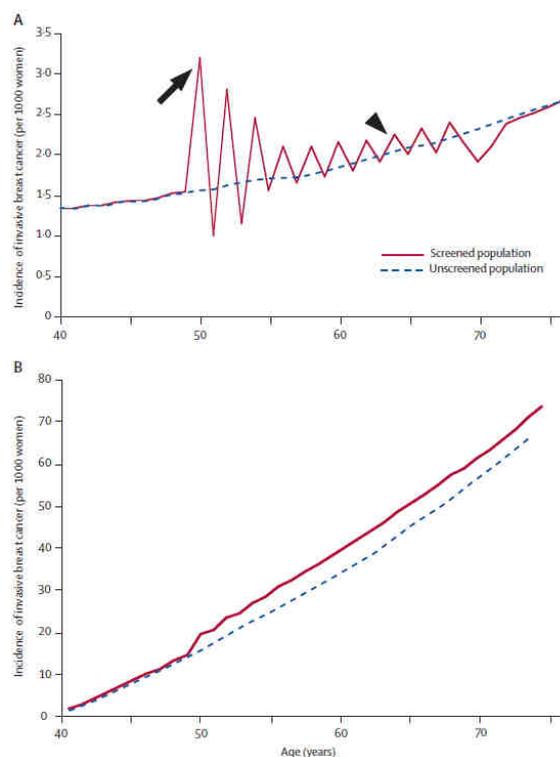
Figure 15. Illustration de l'évolution de l'incidence selon l'âge dans une cohorte de femmes soumise au dépistage en l'absence de surdiagnostic (Source : Biesheuvel et al., *Lancet Oncol*, 2007)



A représente le taux d'incidence, B l'incidence cumulée

En réalité, dans divers pays, le déficit d'incidence observé ne compense pas l'excès d'incidence initial (208) (illustration [Figure 16](#)). Ainsi le dépistage ne proposerait pas qu'une détection précoce, mais détecterait aussi des tumeurs qui ne se seraient pas manifestées cliniquement sinon.

Figure 16. Illustration de l'évolution de l'incidence selon l'âge dans une cohorte de femmes soumise au dépistage en présence de surdiagnostic (Source : Biesheuvel et al., Lancet Oncol, 2007)



A représente le taux d'incidence, B l'incidence cumulée

C. Autres arguments épidémiologiques suggérant l'existence de surdiagnostic

D'autres arguments épidémiologiques peuvent être mis en avant, afin de justifier l'existence du surdiagnostic lié au dépistage de masse duc cancer du sein :

- la mise en place du dépistage de masse a été associée, dans divers pays, à une hausse d'incidence des carcinomes canauxaires *in situ*, bien que non invasifs, ces carcinomes sont associés à un risque de développement ultérieur de cancers invasifs, aussi il a été supposé que cette détection importante de cancers *in situ* serait accompagnée d'une chute de l'incidence des cancers invasifs, qui ne s'est pas produite (39) ;
- le suivi au long-terme des cohortes constituées pour les essais randomisés, a montré, notamment dans l'essai de Malmö, qu'un excès de cancers détectés persistait dans le groupe « dépistage », 15 ans après la fin du dépistage par rapport au groupe contrôle, cet excès ne devrait pas persister en l'absence de surdiagnostic (209) ;
- la stagnation ou légère augmentation des cancers de stade avancé ([cf II/2/G/d](#)) dans divers pays ne compensant pas l'augmentation d'incidence des cancers de stade précoce consécutive à la mise en place du dépistage fait supposer que

l'augmentation d'incidence des cancers de stade précoce correspond, en partie, à du surdiagnostic, et non uniquement à de la détection précoce (172).

D. Synthèse des arguments épidémiologiques suggérant l'existence du surdiagnostic

Le Tableau 28 synthétise les arguments épidémiologiques soutenant l'existence du surdiagnostic lié au dépistage du cancer du sein avancés dans la littérature internationale.

Tableau 28. Principaux arguments épidémiologiques soutenant l'existence du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein

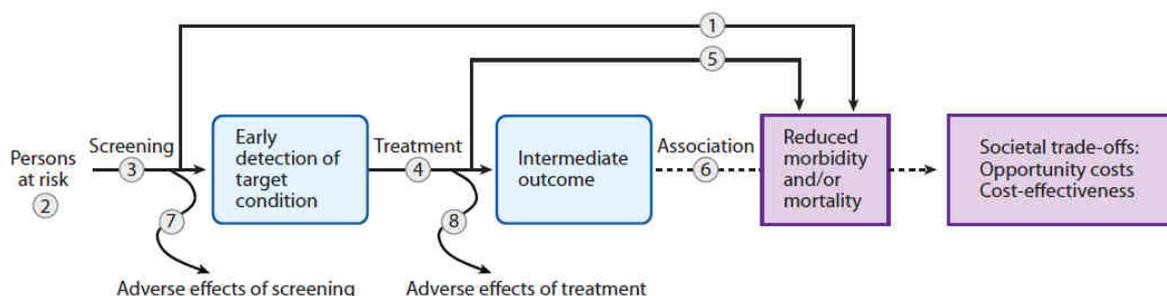
Arguments
Arguments majeurs
Inadéquation entre l'évolution théorique (en l'absence de surdiagnostic) de l'incidence dans une cohorte de femmes soumise au dépistage et l'évolution observée
Séries d'autopsies témoignant de la présence de lésions malignes du sein chez des sujets sans antécédent connu de cancer du sein
Autres arguments
Augmentation d'incidence des DCIS contemporaine au dépistage sans baisse compensatoire de l'incidence des cancers invasifs
Excès de cancers persistant dans le groupe « dépistage » des essais randomisés 15 ans après suivi par rapport au groupe contrôle
Stagnation ou augmentation de l'incidence des cancers de stade avancé malgré une hausse d'incidence des cancers de stade précoce

3. Nécessité d'évaluer la proportion de cancers surdiagnostiqués dans le cadre du dépistage de masse du cancer du sein

Si le fait que la mise en place des programmes de dépistage de masse du cancer du sein s'accompagne nécessairement d'une proportion de cancers surdiagnostiqués fait actuellement consensus(13), il faut justifier en quoi évaluer quantitativement la proportion de cancers surdiagnostiqués est nécessaire.

Une schématisation du cadre de travail requis pour l'évaluation d'une politique de dépistage proposée par l'USPSTF indique que l'évaluation d'un test de dépistage suppose d'en évaluer les bénéfices, mais aussi les risques (Figure 17) (210).

Figure 17. Cadre de travail général nécessaire pour l'évaluation d'un programme d'un test de dépistage selon l'USPSTF (Source : USPSTF, Am.J.Prev.Med, 2001)



La nécessité de l'évaluation du surdiagnostic se rapporte donc à l'évaluation de la balance « bénéfiques / risques » d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein (soit la balance entre le nombre absolu de décès prévenu par le dépistage par rapport au nombre de

cas surdiagnostiqués dans une population (211)). Les cancers du sein potentiellement surdiagnostiqués par le dépistage ne pouvant être dissociés des cancers à « véritable » potentiel malin, donc à « véritable » pronostic péjoratif, leur prise en charge est identique. Le surdiagnostic mène ainsi au surtraitement : c'est-à-dire à une prise en charge a priori inutile (205).

Le surdiagnostic est source d'une iatrogénie potentielle : liée aux éventuels événements indésirables dus à la réalisation d'explorations complémentaires à la suite de la découverte d'une image considérée comme suspecte via le test de dépistage ; et surtout aux événements indésirables liés à la prise en charge du cancer surdiagnostiqué (205). Le surdiagnostic est aussi source d'une iatrogénie psychologique. Il est enfin lié à une utilisation de ressources médicales a priori inutile (18).

4. Problématiques méthodologiques de l'évaluation de la proportion de surdiagnostic

De nombreuses études visant à évaluer la proportion de cancers du sein qui seraient surdiagnostiqués en lien avec le dépistage de masse ont été réalisées dans divers pays. La majorité de ces études ont été publiées à partir du début des années 2000 (187). Les estimations de la magnitude du surdiagnostic varient grandement : les difficultés méthodologiques sont une des causes majeures avancées pour expliquer cette variation (212). L'établissement de la méthodologie la plus adéquate fait ainsi l'objet d'un débat (1).

Nous commencerons par présenter les principaux points méthodologiques soulevés dans la littérature internationale concernant l'évaluation du surdiagnostic. Nous présenterons ensuite les principaux types de designs envisagés, et ainsi comment ces différents types de designs sont supposés tenir compte des points méthodologiques soulevés.

A. Principaux points méthodologiques à prendre en compte pour l'évaluation du surdiagnostic

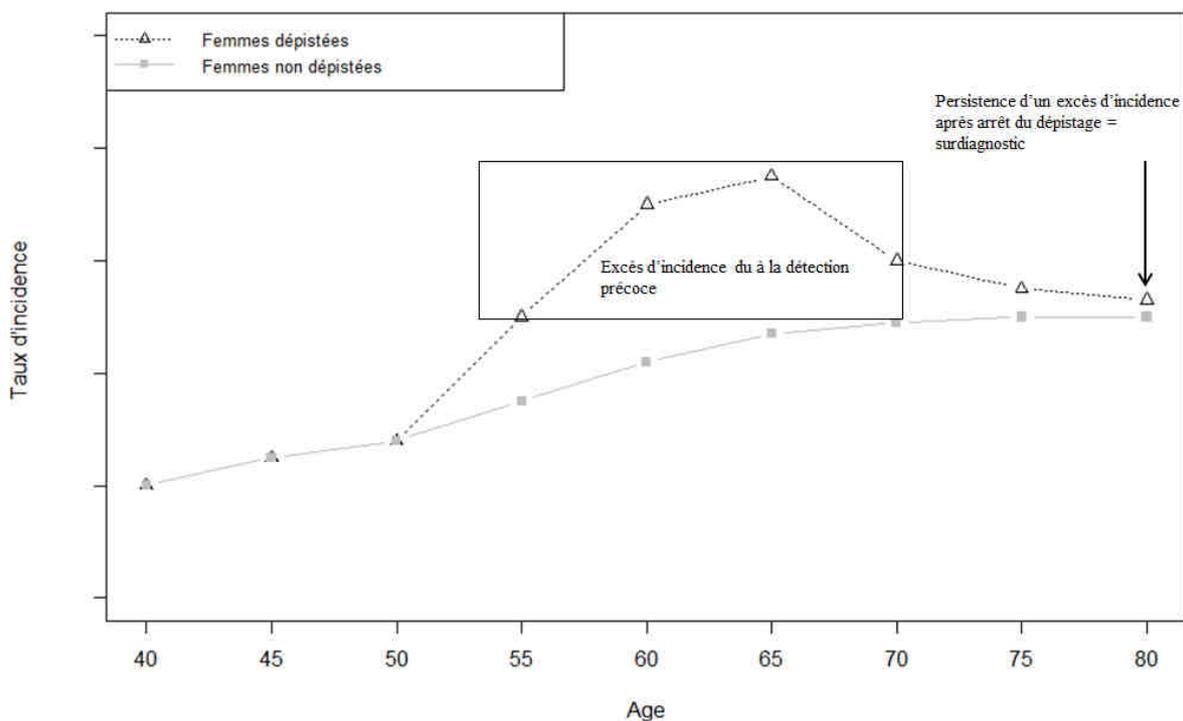
a. Principe de base de l'évaluation de la proportion de cancers surdiagnostiqués

Ce principe de base découle de ce qui est supposé en termes d'évolution de l'incidence du cancer du sein dans une cohorte de femmes soumise au dépistage (cf IV/2/B).

Théoriquement, si l'ensemble des cancers détectés précocement par dépistage organisé était destiné à se manifester cliniquement avec l'âge, une diminution de l'incidence serait observée chez les femmes d'âge supérieure à l'âge cible du dépistage, compensant parfaitement la hausse d'incidence liée à la détection plus précoce des tumeurs (187) (Figure 15).

Ainsi, en présence de surdiagnostic, dans une cohorte de femmes soumise au dépistage, après arrêt des examens mammographiques (atteinte de l'âge limite auquel est proposé le dépistage), il persiste un excès de cancers diagnostiqués par rapport à une cohorte de femmes non soumise au programme, se traduisant par un excès d'incidence (Figure 16). Cet excès relatif de cancers, rapporté à un nombre total de cancers diagnostiqués sur la période constitue ainsi la mesure de la proportion de cancers surdiagnostiqués (Figure 18) (187).

Figure 18. Évolution théorique de l'incidence du cancer du sein selon l'âge entre une cohorte de femmes soumise ou non au dépistage en présence de surdiagnostic



Cette mesure du surdiagnostic peut être représentée formellement de la façon suivante :

$$\text{Proportion de surdiagnostic} = \frac{\text{Excès en nombre de cancers du sein après arrêt du dépistage entre femmes dépistées ou non}}{\text{Nombre total de cancers du sein observé chez les femmes non dépistées}}$$

Cette mesure, indirecte, du surdiagnostic, apparaît simple, elle suppose néanmoins de nombreuses hypothèses pour être valide.

b. Le problème du « lead time »

Le « lead time » désigne le fait que les cancers dépistés par mammographies sont diagnostiqués précocement, « en avance » par rapport aux cas basés sur un diagnostic clinique (203). Ce phénomène est représenté Figure 15 A : les pics d'incidence observés à chaque tour de dépistage illustrent que la détection précoce par mammographies « avance » le diagnostic des cancers détectés. Ainsi, en présence de surdiagnostic (Figure 16 A), les pics d'incidence reflètent à la fois la détection précoce, et le surdiagnostic (187).

Dans une cohorte de femmes soumise au dépistage, l'excès d'incidence peut refléter le « lead time ». L'excès de cancers relatif sur lequel se fonde la mesure du surdiagnostic doit ainsi être évalué, après prise en compte du « lead time ». En fonction des designs d'étude, ce problème peut être plus ou moins majeur.

La prise en compte du « lead time » a une conséquence pratique sur le choix de l'indicateur d'incidence utilisé (taux d'incidence ou incidence cumulée).

Il est possible de comparer le taux d'incidence du cancer du sein dans un groupe d'âge spécifique, sur une certaine période, entre des femmes soumises au dépistage ou non. En

l'absence de surdiagnostic, l'excès d'incidence chez les femmes dépistées se rapportera uniquement au « lead time » (Figure 15 A), sinon cela signera la présence de surdiagnostic une fois le « lead time » pris en compte (Figure 16 A) (187). Ici, la prise en compte du « lead time » nécessite d'exclure les cas de cancers liés au tour prévalent (on retire ainsi une majorité du « lead time » due à la détection des cas prévalents) (176,187), et d'ajuster sur le « lead time » des cas incidents. Ajuster sur le « lead time » des cas incidents peut être réalisé en comparant le taux d'incidence des femmes dépistées avec des femmes non dépistées plus âgées de quelques années (puisque la détection précoce « avance » le diagnostic) (212). Cela suppose d'une part d'estimer correctement le temps de « lead time » moyen, d'autre part on sous-estime le surdiagnostic par exclusion des cas prévalents (187).

De fait, des auteurs considèrent qu'utiliser l'incidence cumulée comme mesure de l'incidence est plus approprié dans ce contexte. Ici, on compare l'incidence cumulée du cancer du sein entre des femmes soumises ou non au dépistage, plusieurs années après l'arrêt du programme chez les femmes dépistées (par exemple 5 ans ou plus, ce qui permet de prendre en compte le « lead time ») (13,187). En l'absence de surdiagnostic, l'incidence cumulée est équivalente entre les deux groupes à ce moment (Figure 15 B), en présence de surdiagnostic, il y a excès relatif d'incidence cumulée (Figure 16 B) dans le groupe des femmes dépistées. L'observation de l'incidence cumulée permet de ne pas exclure des analyses les cas de cancers liés au tour prévalent (187).

c. Le risque de cancer du sein entre les 2 groupes comparés, et les facteurs confondants susceptibles d'avoir un impact sur l'incidence des cancers du sein

Comme le surdiagnostic se rapporte à un excès relatif de cas de cancers entre un groupe soumis au dépistage et un groupe non soumis, il est nécessaire que le risque individuel de développer un cancer du sein soit identique entre les deux groupes. En effet, si ce risque n'est pas identique, alors la différence d'incidence observée (après prise en compte correcte du « lead time ») n'est pas uniquement consécutive au surdiagnostic, mais résulte du risque inégal de développer un cancer du sein (187,208,212,213).

Si l'exposition à des facteurs de risque est de plus grande prévalence dans le groupe des femmes dépistées, un excès d'incidence y sera associé, entraînant une surestimation du surdiagnostic. Inversement si l'exposition à des facteurs de risque est de plus faible prévalence dans le groupe des femmes dépistées (187).

Ce fait est de conséquence quant au choix du groupe de femmes non concerné par le dépistage utilisé pour la comparaison. Idéalement, le risque individuel de développer un cancer du sein doit rester égal au cours du temps par rapport aux femmes dépistées. Sinon, il est nécessaire d'ajuster sur la base de niveaux d'exposition à des facteurs de risque. Si le risque évolue différemment selon le temps (par exemple en comparant deux groupes à des périodes différentes), il faut prendre en compte cette tendance temporelle (187,212).

La diffusion massive des THM, souvent contemporaine de l'introduction des programmes de dépistage est fréquemment mise en avant comme facteur potentiellement confondant. De même, la diminution de l'utilisation des THM, associée à une diminution d'incidence dans de nombreux pays à partir de 2003 peut ainsi complexifier l'évaluation du

surdiagnostic après cette période (212). On peut aussi citer l'évolution de la prévalence de l'obésité (212).

d. Le choix de la définition de la mesure

La mesure du surdiagnostic est une proportion (cf IV/4/A/a), aussi le choix du dénominateur peut avoir une influence directe sur le résultat, et l'interprétation de la mesure (176,187).

Différentes définitions de la mesure sont utilisées selon les études. Il est possible d'en répertorier 7 principales (176). Il faut noter que ces définitions dépendent du design d'étude : notamment du fait d'utiliser un nombre de cancers observé, ou attendu (prédit par exemple par une régression ou par extrapolation du taux d'incidence).

Soit E représentant l'excès de cancers du sein chez les femmes en âge d'être dépistées (différence entre nombre observé avec dépistage et nombre attendu sans dépistage), D le déficit de cancers chez les femmes plus âgées (différence entre nombre attendu de cancers sans dépistage et nombre observé de cancers avec) et $T_{0, \text{âge } 0-100}$, représentant le nombre total attendu de cancers du sein dans une population de 0 à 100 ans sans dépistage, les différentes mesures du surdiagnostic peuvent être (176) :

1. $(E-D)/T_{0, \text{âge } 0-100}$, augmentation relative des cancers du sein due au surdiagnostic (E-D) sur le nombre attendu de cancers du sein sans dépistage chez l'ensemble des femmes ;
2. $(E-D)/T_{0, \text{âge dépistage et plus}}$, augmentation relative des cancers du sein due au surdiagnostic (E-D) sur le nombre attendu de cancers du sein sans dépistage chez les femmes en âge d'être dépistées et plus ;
3. $(E-D)/T_{0, \text{âge dépistage}}$, augmentation relative des cancers du sein due au surdiagnostic (E-D) sur le nombre attendu de cancers du sein sans dépistage chez les femmes en âge d'être dépistées ;
4. $(E-D)/T_{1, \text{âge dépistage}}$, proportion de surdiagnostic sur tous les cancers du sein diagnostiqués chez des femmes en âge d'être dépistées, dans une situation avec dépistage ;
5. $(E-D)/SD$, proportion de surdiagnostic parmi l'ensemble des cancers détectés par dépistage (SD) ;
6. $T_{1, \text{âge dépistage}}/T_{0, \text{âge dépistage}}$, risque relatif de cancer du sein chez des femmes en âge d'être dépistées dans une situation avec dépistage, par rapport à un nombre attendu de cancers chez des femmes du même âge, dans une situation sans dépistage ;
7. $T_{1, \text{âge dépistage}}/T_{1, \text{âge dépistage, corrigé}}$, risque relatif de cancer du sein chez des femmes en âge d'être dépistées dans une situation avec dépistage, par rapport à un nombre attendu de cancer dans une situation avec dépistage, en l'absence théorique de surdiagnostic ;

L'indicateur de mesure du surdiagnostic est donc différent selon les études, le choix de cet indicateur peut avoir un impact en termes d'estimation de la magnitude du surdiagnostic, ainsi qu'en termes d'interprétation de la mesure.

De Gelder et al. ont étudié à partir du programme néerlandais de dépistage l'impact du choix de la mesure sur l'évaluation de la proportion de surdiagnostic (176). Globalement, en fonction de la mesure, les estimations varient selon un facteur de 3,5. En utilisant l'estimateur 1 (sur les femmes de tous âges), le résultat est 1,8 fois plus faible qu'en utilisant l'estimateur 3 (sur les femmes en âge d'être dépistées uniquement) : en effet, l'estimateur 1 inclut des femmes qui de par leur âge n'ont jamais été dépistées donc jamais à risque d'être surdiagnostiquées. Le résultat est 1,3 fois plus faible en utilisant l'estimateur 1 au lieu du 2 (sur les femmes en âge d'être dépistées et plus) : ici l'estimateur 2 prend en compte le fait que l'impact du dépistage peut se manifester chez des femmes passées la limite d'âge. Si le surdiagnostic est estimé comme une proportion de cancers détectés par dépistage uniquement (estimateur 5), alors l'estimation est 3,2 fois plus importante que par l'estimateur 1.

Des auteurs proposent que le choix d'une mesure dépende de l'objectif de l'étude : pour des comparaisons du surdiagnostic entre différentes populations avec des programmes aux modalités différentes, l'estimateur 1 paraît le plus pertinent (176). Si l'objectif principal est l'évaluation d'un programme, l'estimateur 2 paraît le plus adapté (1,176). Pour informer du risque de surdiagnostic au niveau individuel (probabilité qu'a une femme d'être surdiagnostiquée en participant au dépistage), l'estimateur 5 semble alors plus approprié (176,214).

e. Facteurs rendant difficile l'extrapolation d'un résultat entre différents programmes de dépistage

Les modalités de dépistage, différentes entre les programmes sont susceptibles de rendre difficile l'extrapolation d'une proportion de surdiagnostic issue d'une étude, aux autres programmes (215).

Le rythme des examens peut avoir une influence, un intervalle plus court entre deux examens augmente la probabilité de surdiagnostic (176,215). L'influence du taux de participation est du même ordre (176,187). De même pour l'augmentation de la sensibilité du test de dépistage, ou les différences de pratiques en termes de rappel, ou de surveillance des lésions classées comme douteuses à l'issue du test (176,215).

La possibilité de dépistage individuel, et donc la contamination du groupe de femmes non soumis au programme par des examens de dépistage est un facteur susceptible de sous-estimer l'évaluation du surdiagnostic (187,216).

Enfin, la proportion de surdiagnostic varie selon l'inclusion ou non dans les études des carcinomes canaux *in situ* (176).

B. Grands types d'étude utilisés

a. Évaluation de la proportion de surdiagnostic à partir du suivi des cohortes de femmes incluses dans les essais randomisés

Le suivi des femmes randomisées dans les essais évaluant l'efficacité du dépistage sur la mortalité permet de disposer de fait d'un groupe de femmes dépistées et non dépistées.

Ainsi, à la condition d'un temps de suivi suffisant après la fin des examens dans le groupe « dépistage », en approchant l'évaluation du surdiagnostic par l'incidence cumulée (afin de prendre en compte le « lead time »), ce design est considéré par certains auteurs

comme le plus approprié (1,13,187,208). En effet, les femmes des deux groupes ayant été randomisées, ayant le même âge pendant l'essai, provenant de la même zone géographique, et étant suivies sur la même période, la distribution du risque de cancer du sein entre les deux groupes est a priori équilibrée (187).

Cependant, la généralisabilité des résultats issus de ces travaux, en termes d'extrapolation de la mesure du surdiagnostic aux programmes de dépistage actuellement en cours est remise en cause par certains auteurs (208,215,216).

En effet, pour que ces estimations reflètent le plus fidèlement possible la proportion de surdiagnostic dans les programmes actuels, il semble nécessaire que la période de dépistage proposée dans les essais randomisés soit aussi longue que celle proposée en population : hors elle a été plus courte (cf II/1/B/b) (208). Par ailleurs, la proposition d'examens de dépistage aux sujets du groupe contrôle en cours d'essai, ou à la fin de ces essais, fait discuter la validité de ce groupe comme non exposé au dépistage (cf II/1/C/b) (187,216). Enfin, la sensibilité des tests de dépistage a vraisemblablement évolué entre l'époque de réalisation des principaux essais et l'époque contemporaine (cf II/1/C/b) (215). De même, les modalités de réalisation du dépistage (âge cible, fréquence des examens...) peuvent être différentes entre les programmes actuels et les modalités de essais randomisés.

Donc, certains auteurs considèrent que des études populationnelles sont nécessaires, l'évaluation du surdiagnostic étant dépendante des caractéristiques d'un programme de dépistage (208).

b. Évaluation de la proportion de surdiagnostic en population

L'évaluation de la proportion de surdiagnostic a été réalisée dans différents pays en utilisant les données issues des programmes actuels. Ceci permet de placer l'évaluation du surdiagnostic dans le cadre de l'épidémiologie évaluative, donc d'évaluer les programmes en conditions réelles de déroulement.

Cependant, les difficultés majeures de l'évaluation du surdiagnostic en population résident dans le choix du groupe de femmes non concerné par le dépistage, l'ajustement de l'évolution de l'incidence sur l'évolution de l'exposition aux facteurs de risque, et la prise en compte du « lead time » (212,216,217).

En population il faut pouvoir constituer un groupe de femmes non concerné par le dépistage qui soit comparable en termes de risques de cancer du sein au groupe de femmes dépistées. Si le risque de cancer du sein diffère entre les deux groupes (zone géographique différente, période étudiée différente), il faut ainsi ajuster sur cette différence de risque, de même si le risque n'est pas constant selon le temps (208,212,213). L'établissement d'un nombre important de programmes de dépistage étant contemporain de la diffusion massive des THM, l'augmentation d'incidence liée à l'exposition aux THM est un potentiel facteur confondant (212).

Si l'étude aborde l'évaluation du surdiagnostic par le taux d'incidence, la prise en compte du « lead time » semble nécessaire. Certains auteurs ajustent sur le « lead time » en comparant l'incidence chez les femmes dépistées à un âge donné, avec des femmes non

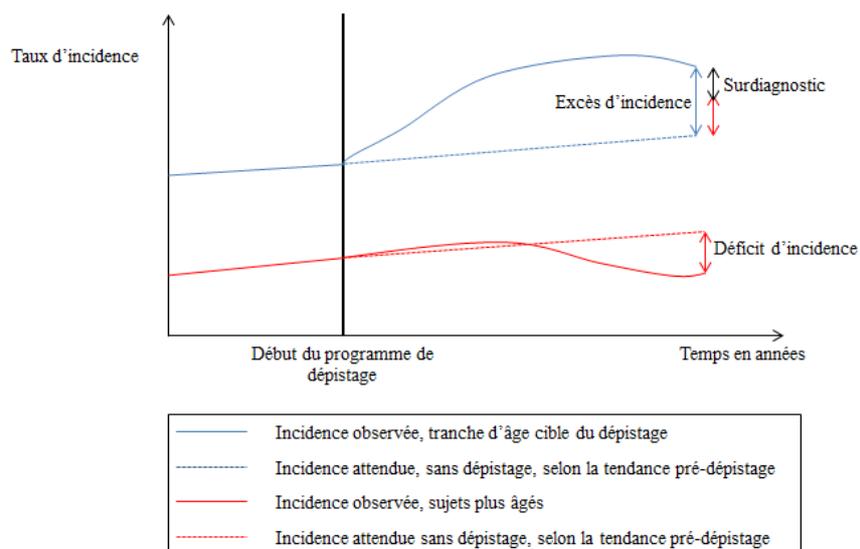
dépistées plus âgées de quelques années, l'intervalle de temps correspondant au temps moyen de « lead time » supposé (212).

Toutefois, la méthodologie d'ajustement sur le « lead time » fait l'objet d'un débat. Le « lead time » moyen estimé dans le cancer du sein varie entre 2 et 5 ans (134). Cependant, des auteurs considèrent que le « lead time » est mésestimé : notamment car il serait artificiellement augmenté du fait de la présence de cancers surdiagnostiqués pour son estimation (cancers qui ont un « lead time » supérieur à l'ensemble du restant de la vie d'une femme) (217). Par ailleurs, Jørgensen et al., à partir de données sur l'évolution de l'incidence selon l'âge dans 5 pays, constatent que la chute d'incidence qui devrait être apparente une fois l'âge limite de dépistage atteint, est très faible ou inexistante. Selon eux, ces observations font discuter le principe même de la prise en compte du « lead time » (208).

Jørgensen et al ont ainsi basé leur évaluation du surdiagnostic en population sur une autre approche. En utilisant les années précédant la mise en place du programme, l'incidence du cancer du sein dans la tranche d'âge cible du dépistage est extrapolée par régression linéaire (elle représenterait l'incidence attendue sans dépistage). La comparaison de cette incidence attendue avec l'incidence observée constitue la mesure du surdiagnostic (208).

Toutefois, cette comparaison n'ajuste pas sur un éventuel déficit d'incidence compensant l'excès dû au dépistage dans le groupe plus âgé. L'incidence attendue sans dépistage dans ce groupe d'âge est aussi extrapolée par régression linéaire. Si il est observé un déficit d'incidence dans ce groupe d'âge entre l'incidence observée et celle attendue sans dépistage, alors l'estimation de ce déficit est utilisé pour corriger l'estimation initiale du surdiagnostic (Figure 19) (208). Jørgensen et al considèrent cette méthode plus adéquate (11,12,208), d'autres auteurs considèrent qu'elle ne corrige pas pour le « lead time » et est source d'une surestimation du surdiagnostic (13,215).

Figure 19. Schématisation du principe de la quantification du surdiagnostic selon Jørgensen et al.



c. La modélisation

Comme pour l'évaluation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité, l'évaluation du surdiagnostic en population peut être abordée sous l'angle de la modélisation.

Diverses approches ont été utilisées : par microsimulation (176), par modèles markoviens (218), et d'autres (219,220). Comme explicité auparavant (cf II/2/F/a), ces méthodes sont d'une grande complexité statistique : la qualité des résultats repose sur la qualité des hypothèses a priori, la qualité des données utilisées pour l'estimation du modèle, et la qualité de la spécification du modèle.

Elles peuvent néanmoins avoir l'avantage de modéliser une incidence attendue en l'absence de dépistage pour une population que l'on caractérise, via la modélisation, comme étant comparable au groupe de femmes confronté au dépistage. Ainsi le problème de différence éventuelle de risque de cancer du sein entre les groupes comparés peut être résolu, à condition que la qualité de la modélisation soit adéquate (176).

Enfin, ces méthodes peuvent permettre une certaine flexibilité : la quantité de surdiagnostic étant dépendante des caractéristiques du programme, et de l'histoire naturelle du cancer du sein (« sojourn time » moyen, « lead time » moyen...), la modélisation est dépendante des hypothèses a priori sur ces phénomènes, cependant plusieurs scénarios peuvent être envisagés, via des analyses de sensibilité (215).

d. Synthèse sur le design d'étude et les problèmes méthodologiques soulevés dans la littérature internationale sur l'évaluation du surdiagnostic

Le Tableau 29 synthétise les difficultés méthodologiques à prendre en compte pour l'évaluation du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein.

Tableau 29. Synthèse des difficultés méthodologiques à prendre en compte pour l'évaluation du surdiagnostic

Problématique	Type et sens du biais potentiel	Type de design le plus susceptible d'être affecté
1. Prise en compte du « lead time »	Surestimation si ajustement insuffisant, sous-estimation sinon	Études en population.
2. Différence de risque de cancer du sein entre les groupes	Surestimation si la différence d'exposition se traduit en un excès d'incidence dans le groupe dépisté, sous-estimation sinon	Études en population
3. Choix de l'indicateur de mesure et du dénominateur	Variable Interprétation différente de la mesure produite	Tous
4. Modalités des programmes différentes, évolution de la technologie de test, hypothèses sur l'histoire naturelle du cancer du sein	Variable Difficulté quant à l'extrapolation des résultats issus d'une étude aux autres programmes	Études issues des essais randomisés Modélisation

5. Résultat des principales études sur le surdiagnostic

Le Tableau 30 synthétise les résultats issus des principales études sur l'évaluation du surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein, ainsi que des informations sur le design des études.

Tableau 30. Synthèse des résultats des principales études sur le surdiagnostic à l'internationale

Étude	Temps et lieu	Type de design	Estimateur	Proportion de surdiagnostic estimée
Utilisation des données des essais randomisés				
Moss et al., 2005 (209)	8 essais randomisés Période selon les essais : de 1963-1970 à 1982-1991	Revue sur les essais randomisés 5 à 13 ans de suivi après la randomisation Incidence cumulée	(E-D)/T ₀ , âge dépistage et plus	-5,8 à 30,5 %
Duffy et al., 2005 (204)	Essais des Deux-Comtés et de Göteborg Suède 1977-1984 et 1982-1991	Données basée sur 2 essais randomisés Modélisation markovienne, suivi le temps de vie restant à partir de la fin des essais	(E-D)/T ₁ , âge dépistag,	1 à 5 %
Zackrisson et al., 2006 (221)	Essai randomisé de Malmö Suède 1976-1986	Estimation 15 ans après la fin de l'essai Incidence cumulée	(E-D)/T ₀ , âge dépistage et plus	10 %
Duffy et al., 2010 (211)	Essai des Deux-Comtés Suède 1977-1984	Données basées sur essai randomisé Modélisation, suivi le temps de vie restant à partir de la fin des essais (autre méthode que Duffy et al., 2005)	(E-D)/T ₁ , âge dépistage	12 %
Welch et al., 2010 (214)	Essais randomisé de Malmö Suède 1976-1986	Estimation 15 ans après la fin de l'essai Incidence cumulée	(E-D)/SD	24 %
Études populationnelles				
Zahl et al., 2004 (222)	Suède : 1986-2000 Norvège : 1996-2000	Données populationnelles 1 à 4 années de suivi après implémentation complète du programme Taux d'incidence Pas de prise en compte spécifique du « lead time »	T ₁ , âge dépistage/T ₀ , âge dépistage	45 à 54 % (sans les DCIS)
Jonsson et al., 2005 (223)	Suède 1986-2000	Données populationnelles 7 à 14 ans de suivi après le début du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time »	T ₁ , âge dépistage/T ₀ , âge dépistage	21 à 54 % (sans les DCIS)

IV/ ÉVALUATION DES EFFETS NÉGATIFS (SURDIAGNOSTIC) DU DÉPISTAGE DE MASSE DU CANCER DU SEIN

Duffy et al., 2008 (212)	Suède 1986-2000	Données populationnelles 7 à 14 ans de suivi après le début du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time »	T_1 , âge dépistage/ T_0 , âge dépistage	39 % (sans les DCIS)
Jørgensen et al., 2009 (224)	Copenhague, Danemark 1991-2003	Données populationnelles 2 à 10 ans de suivi après implémentation complète du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time »	$(E-D)/T_0$, âge dépistage	33 %
Jørgensen et al. (2), 2009 (208)	4 pays : Angleterre, Canada, Norvège, Suède Période selon les pays : de 1993-1999 à 2000-2006	Données populationnelles 7 à 9 ans de suivi après implémentation complète du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time »	$(E-D)/T_0$, âge dépistage	52 %
Puliti et al., 2009 (225)	Florence, Italie 1990-2004	Données populationnelles 5 à 10 ans de suivi une fois l'âge limite du dépistage dépassé Incidence cumulée	$(E-D)/T_0$, âge dépistage et plus	1 à 13 %
Morrel et al., 2009 (226)	Australie : New South Wales 1991-2001	Données populationnelles 5 ans de suivi après implémentation complète du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time » (2 méthodes)	T_1 , âge dépistage/ T_0 , âge dépistage	30 à 42 % (sans les DCIS)
Kalager et al., 2012 (213)	Norvège 1996-2005	Données populationnelles 1 à 9 ans de suivi après début du programme Taux d'incidence Prise en compte spécifique du « lead time » (2 méthodes)	T_1 , âge dépistage/ T_0 , âge dépistage	15 à 25 % (sans les DCIS)

5. Résultat des principales études sur le surdiagnostic

Modélisation				
De Koenig et al., 2006 (227)	Pays-Bas 1989-2002	Microsimulation Modélisation, suivi le temps de vie restant à partir de l'implémentation complète du programme	$(E-D)/T_0$, âge 0-100	3 %
Olsen et al., 2006 (218)	Copenhague, Danemark 1991-1995	Modélisation markovienne, suivi à partir des deux premiers tours	$(E-D)/T_1$, âge dépistage	4,8 %
Paci et al., 2006 (219)	Nord et centre de l'Italie 1990-1995	Modélisation (méthode spécifique), suivi à partir des 5 premières années du programme	$(E-D)/T_0$, âge dépistage	4,6 %
Martinez et al., 2010 (228)	Catalogne, Espagne 1990- ?	Microsimulation Modélisation, suivi sur le temps de vie restant depuis le début du programme	T_1 , âge dépistage/ T_1 , âge dépistage, corrigé	0,4 à 46 %
De Gelder et al., 2011 (176)	Pays-Bas 1990-2007	Microsimulation Modélisation, suivi sur le temps de vie restant depuis le début du programme	1 : $(E-D)/T_0$, âge 0-100 2 : $(E-D)/T_0$, âge dépistage et plus 3 : $(E-D)/T_0$, âge dépistage	1 : 2,8 % 2 : 3,6 % 3 : 9,8 %
Seigneurin et al., 2011 (220)	France, Isère 1991-2006	Modélisation (approche stochastique bayésienne), suivi à partir du début du programme	$(E-D)/T_1$, âge dépistage	Invasifs : 1,5 % In situ : 28 % [2,2- 58 %]

En première approximation, on peut considérer que les études basées sur la modélisation donnent les estimations de surdiagnostic les plus faibles, proches des estimations basées sur les données des essais randomisés. Les études en population proposent en général des estimations de surdiagnostic plus importantes.

Dans une revue publiée en 2007 comparant les méthodologies de différentes études (187), Biesheuvel et al. considèrent que l'étude de Zackrisson et al. est la moins susceptible d'être soumise à des biais importants (221). Ce résultat, bien qu'appuyé par d'autres auteurs (1,13,212,215), a cependant été tempéré (208,216). En effet : 24 % des femmes du bras contrôle de l'essai de Malmö (sur lequel se base l'étude) ont été dépistées, la période de dépistage proposée au bras interventionnel est plus courte que dans un programme actuel, et la sensibilité des mammographes a vraisemblablement progressé depuis l'essai (216). L'estimation de 10 % de surdiagnostic est ainsi potentiellement sous-estimée (187,216). Par ailleurs, la généralisabilité des résultats aux programmes actuels est questionnée (208,215).

De Gelder et al., considèrent que l'évaluation de la proportion de surdiagnostic à partir de données populationnelles peut mener à une surestimation, si le programme évalué n'est pas dans une phase stable de fonctionnement après implémentation complète, car le flux de femmes participant au programme n'est pas stabilisé (176). Outre les hypothèses sur la prise en compte du « lead time » (217), une évaluation d'un programme en population trop proche de son implémentation est un facteur susceptible d'expliquer des estimations de surdiagnostic importantes dans les études populationnelles (176).

Au final, certains auteurs considèrent qu'actuellement, il n'y a pas de consensus sur la méthode la plus appropriée pour quantifier le surdiagnostic (1,176). La nécessité de fonder un groupe de travail international dans le but d'émettre des recommandations sur la méthodologie adéquate d'évaluation du surdiagnostic est mise en avant (1).

6. Autres modalités de l'évaluation des risques d'un programme de dépistage

Si l'évaluation du surdiagnostic est considérée comme la modalité d'importance majeure en matière d'évaluation des risques d'un programme de dépistage du cancer du sein (1,205), il est nécessaire de rappeler que d'autres types de risques peuvent être liés au dépistage.

Une autre problématique est le taux de faux positifs. Aux États-Unis, de 6,2 à 18,8 % des tests de dépistage résultent en un rappel pour des explorations complémentaires (229). Toutefois, de 91 à 98,8 % (chez les femmes de 40 à 70 ans) des mammographies initialement anormales s'avèrent être des faux positifs après explorations complémentaires (229). En France en 2009, 8,8 % des mammographies sont jugées initialement anormales, alors que le taux de rappel (des mammographies normales en première lecture) après seconde lecture est de 1,3 % (6). Une étude américaine estime que selon un rythme annuel de dépistage, une femme sur deux est à risque d'avoir au moins un examen faux-positif sur une période 10 ans (230). En Europe, selon un rythme biennal, l'incidence cumulée serait de 21 % après 10 mammographies (231). Les examens de dépistage faux-positifs ont été associés à des troubles anxieux (232).

Nous pouvons aussi citer la problématique des faux négatifs (qui se rapporte à la sensibilité du test de dépistage (100–105)), engendrant une fausse réassurance chez des femmes en réalité malades, mais dont l'examen de dépistage est considéré négatif. Une partie des cancers survenant à la suite d'un examen faux négatif constitue le contingent des cancers de l'intervalle (233). Enfin, nous pouvons brièvement mentionner des problématiques de sécurité qui font l'objet de recherche, par exemple l'impact de l'exposition à des rayonnements ionisants liés aux examens itératifs de dépistage.

Dans diverses publications récentes, des auteurs considèrent que la communication aux usagers des programmes de dépistage en matière de risques potentiels, est insuffisante (1,19).

7. Alternatives proposées au dépistage de masse du cancer du sein

Si de nombreux auteurs considèrent la balance « bénéfiques / risques » du dépistage de masse du cancer du sein favorable (9), et l'établissement des programmes de dépistage comme un progrès en matière de politique de lutte contre le cancer (9) ; les débats récents sur l'efficacité et les risques du dépistage ont conduit certains auteurs à proposer des stratégies alternatives. Sans juger du résultat absolu actuel du dépistage en termes de balance « bénéfiques / risques », et sans préjuger de l'évolution future des politiques de santé publique en matière de prise en charge du cancer du sein, nous rapporterons certaines des pistes évoquées.

Des auteurs considèrent la balance « bénéfiques / risques » du dépistage de masse du cancer du sein défavorable (11). Se basant sur des estimations de surdiagnostic importantes (de 30 à 50 %), ils considèrent que ce qui doit être privilégié est la réduction de l'incidence du cancer du sein, non la détection précoce (11). Aussi, ils préconisent l'arrêt du dépistage de masse, ce qui selon eux diminuerait l'incidence des cancers invasifs d'un tiers (11).

D'autres auteurs proposent de focaliser l'effort de recherche sur la stratification de la population selon le risque de développement d'un cancer du sein (1). Il serait envisagé de ne proposer le dépistage qu'à des sujets initialement considérés à haut risque. Cependant, en termes de pouvoir discriminant, les connaissances actuelles sur les facteurs de risque du cancer du sein sont insuffisantes (1). Il est aussi rappelé que de nombreux facteurs sont liés à un risque faible de cancer (cf I/2) (1), ce qui complexifie la possibilité de la stratification de l'ensemble d'une population selon le risque (234).

Certains auteurs supposent que les progrès futurs en termes de classification moléculaire des cancers, via la génomique, seraient susceptibles de réduire le problème du surdiagnostic (18). À la suite d'un examen de dépistage associé à une image suspecte, le principe serait d'identifier, selon un profil d'expression génétique, les tumeurs susceptibles de rester indolentes (18). Une stratégie alternative à la prise en charge classique serait alors proposée pour ces tumeurs.

Enfin, certains auteurs considèrent que les progrès futurs en matière de prise en charge thérapeutique et de prévention primaire, rendront caduque la nécessité du dépistage de masse, ainsi vu comme une période de transition dans l'histoire de la lutte contre le cancer (1).

8. Synthèse de la quatrième partie

L'introduction du dépistage de masse du cancer du sein dans divers pays s'est accompagnée d'une augmentation importante de la détection des carcinomes canauxaires *in situ*. L'augmentation d'incidence consécutive des cancers invasifs dans la tranche d'âge cible du dépistage n'est pas compensée parfaitement par un déficit d'incidence chez les sujets plus âgés. Il a été constaté dans certains pays un déséquilibre entre l'évolution d'incidence des cancers de stade avancé et précoce. Ces éléments épidémiologiques supportent l'hypothèse d'un surdiagnostic lié au dépistage de masse du cancer du sein.

L'évaluation du surdiagnostic, défini comme la détection de tumeurs qui en l'absence de dépistage n'auraient pas eu de traduction clinique sur l'ensemble de la vie d'une femme, est nécessaire en tant qu'appréciation de la balance « bénéfiques / risques » du dépistage du cancer du sein. Le surdiagnostic, via le surtraitement associé, est source d'une iatrogénie physique et psychologique.

Les cancers (invasifs ou *in situ*) représentant du surdiagnostic ne peuvent être distingués des cancers au « véritable » potentiel malin sur la base de critères histopathologiques usuels. Aussi, la quantification du surdiagnostic lié au dépistage se fonde sur l'appréciation d'arguments épidémiologiques indirects (excès d'incidence chez les sujets dépistés par rapport à une situation sans dépistage, sous l'hypothèse d'une incidence sous-jacente stable).

L'estimation du surdiagnostic est rendue complexe, à cause de l'intrication du phénomène avec de nombreux facteurs. Les caractéristiques liées à l'histoire naturelle du cancer du sein (« sojourn time », « lead time »...), l'évolution sous-jacente du risque individuel du cancer du sein en fonction de l'exposition aux facteurs de risque, le choix de l'estimateur, et les caractéristiques du programme (fréquence des examens, taux de participation, sensibilité des mammographes...) sont autant de facteurs susceptibles d'impacter l'estimation du surdiagnostic.

Les estimations varient grandement selon les principales études publiées dans les années 2000 à l'internationale : de 0,4 à 54 %. Si certains auteurs considèrent que les résultats basés sur le suivi des essais randomisés sont les moins susceptibles d'être altérés par des biais, la contamination du bras contrôle des essais par du dépistage peut être source de sous-estimation. La généralisabilité de ces résultats est de plus questionnée. En population, la prise en compte du « lead time » ainsi que l'ajustement sur l'évolution sous-jacente de l'incidence du cancer du sein rend l'estimation complexe et est source de débat. L'approche par modélisation, qui donne généralement des estimations faibles peut être une possibilité alternative mais la complexité statistique de cette méthode peut rendre difficile son interprétation.

La nécessité d'un consensus et de recommandations sur la méthodologie la plus adéquate quant à la quantification du surdiagnostic apparaît comme un enjeu majeur pour certains auteurs : l'appréciation de l'efficacité d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein ne peut s'envisager sans une quantification adéquate du surdiagnostic.

CONCLUSION GÉNÉRALE

A ce jour, l'évaluation de la balance « bénéfiques/risques » des programmes de dépistage de masse du cancer du sein en population reste l'objet d'un débat parmi la communauté scientifique internationale.

L'impact d'une détection précoce des cancers du sein par mammographies de dépistage sur la mortalité a été jugé initialement positif, par la réalisation d'essais randomisés dans différents pays au cours des années 1970 à 1980. Les premiers essais concluaient à une réduction de la mortalité par cancer du sein autour de 25 à 30 %. Toutefois, la qualité méthodologique des différents essais conduits a été critiquée jusqu'à récemment : la dernière méta-analyse publiée en 2011 conclut à un impact du dépistage précoce sur la mortalité par cancer du sein de 15 %.

Il est nécessaire d'évaluer les programmes effectivement instaurés en population. De nombreuses études populationnelles selon diverses méthodologies (« cas/témoins », enquêtes de cohortes quasi-expérimentales, modélisation) ont été réalisées. La majorité de ces études considèrent plausible l'existence d'un impact de l'instauration des programmes de dépistage sur la réduction de la mortalité par cancer du sein observée dans de nombreux pays occidentaux depuis les années 1990. Selon les lieux étudiés, les enquêtes de cohortes (design jugé le plus adéquat) retrouvent un résultat variant entre 6,4 et 26 % de réduction de la mortalité par cancer du sein. Certaines études concluent toutefois à un résultat non significatif. Malgré une méthodologie parfois complexe, il semble difficile en population de parfaitement discriminer l'impact du dépistage de l'impact des progrès de prise en charge sur la réduction de la mortalité par cancer du sein.

Les études abordant la problématique sous l'angle de la modélisation retrouvent un impact du dépistage de masse entre 15,3 (États-Unis) et 27 % (France). Toutefois, si la modélisation permet de s'affranchir de certains problèmes inhérents aux études de cohortes, il est difficile d'en appréhender la qualité sans une expertise statistique suffisante.

Outre les résultats d'une étude publiée en 2010, à la méthodologie jugée robuste, qui estiment un impact modeste du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein en Norvège (10 %), différents résultats épidémiologiques descriptifs publiés depuis (réduction de la mortalité semblant non corrélée au Danemark avec l'introduction du dépistage, stabilité ou augmentation modérée de l'incidence des cancers invasifs de stade avancé dans certains pays) font discuter l'intérêt de la détection précoce des cancers du sein par mammographies. De nombreux auteurs considèrent néanmoins que l'introduction du dépistage de masse est responsable, en partie, d'une diminution de la mortalité par cancer du sein.

Non envisagé lors de l'établissement des essais randomisés, diverses observations épidémiologiques (dont une inadéquation entre l'évolution de l'incidence observée et l'évolution théorique attendue) ont établi que le dépistage de masse du cancer du sein engendre du surdiagnostic, source d'une iatrogénie physique et psychologique. Le surdiagnostic est considéré comme le risque de première importance lié au dépistage du cancer du sein. Malgré de nombreuses études publiées à l'internationale à partir du début des années 2000, les estimations de la proportion de cancers du sein surdiagnostiqués via le

dépistage varient grandement : de 0,4 à 54 %. Cette variation peut s'expliquer en majeure partie par des difficultés méthodologiques importantes. Un consensus sur la méthodologie la plus appropriée semble nécessaire pour une évaluation future précise du surdiagnostic, ce qui constitue actuellement la problématique prédominante en termes d'évaluation d'un programme de dépistage du cancer du sein.

Les caractéristiques et le contexte (notamment la coexistence avec le dépistage individuel) liés au dépistage du cancer du sein peuvent expliquer en partie les variations d'estimations d'efficacité (mortalité et surdiagnostic) selon les lieux d'étude : chaque programme devrait ainsi être évalué par une méthodologie rigoureuse la plus adéquate.

Quels que soient les résultats des futurs travaux sur l'évaluation de l'efficacité du dépistage de masse du cancer du sein, le débat passé et actuel est un exemple montrant que malgré un rationnel relativement simple (détecter des cancers précocement par mammographies engendrera une réduction de la mortalité), évaluer les résultats d'une politique de santé publique en population peut s'avérer d'une grande complexité méthodologique, et nécessite une expertise spécifique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fletcher SW. Breast cancer screening: a 35-year perspective. *Epidemiol Rev.* 2011 juill;33(1):165-75.
2. Andersson I. Breast cancer screening in Malmö. *Recent Results Cancer Res.* 1984;90:114-6.
3. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G, Gad A, Grönroft O, South MC, et al. Breast screening, prognostic factors and survival--results from the Swedish two county study. *Br. J. Cancer.* 1991 déc;64(6):1133-8.
4. Séradour B. Le programme de dépistage des cancers du sein en France : l'évolution vers un nouveau protocole. *J Le Sein.* 2003;(13):80-2.
5. Gorza M, Salines E, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du sein-Evaluation épidémiologique-Données 2005. Institut de veille sanitaire; 2008.
6. Lastier D, Salines E, Rogel A. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France : résultats 2009, évolutions depuis 200. Institut de veille sanitaire; 2012.
7. Perry N, Broeders M, De Wolf C, Törnberg S, Holland R, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. — summary document. *Annals of oncology.* 2008;19(4):614.
8. Evans WP. Breast cancer screening: successes and challenges. *CA Cancer J Clin.* 2012 févr;62(1):5-9.
9. Bock K, Borisch B, Cawson J, Damtjernhaug B, de Wolf C, Dean P, et al. Effect of population-based screening on breast cancer mortality. *Lancet.* 2011 nov 19;378(9805):1775-6.
10. Glasziou P, Houssami N. The evidence base for breast cancer screening. *Prev Med.* 2011 sept;53(3):100-2.
11. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Zahl P-H, Mæhlen J. Why mammography screening has not lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes Control.* 2012 janv;23(1):15-21.
12. Jørgensen K. Is the tide turning against breast screening? *Breast Cancer Research.* 2012;14(4):107.
13. Kopans DB. Do not jump too quickly to conclusions. *Breast Cancer Research.* 2012;14(4):108.
14. Mandelblatt J, Buist D. The Elusive Goal of Maintaining Population Cancer Screening: It Is Time for a New Paradigm. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 2010 juin;102(14):998-9.
15. van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EAM, de Koning HJ. More on screening mammography. *N. Engl. J. Med.* 2011 janv 20;364(3):282-283; author reply 285-286.

16. Segnan N, Rosso S, Ponti A. Is the Breast Cancer Mortality Decrease in Sweden Due to Screening or Treatment? Not the Right Question. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2012 juill 17;104(14):1040-1.
17. Vannier MW. Screening Mammography: What Good Is It and How Can We Know If It Works? *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2012 juill 17;104(14):1039-40.
18. Etzioni R, Urban N, Ramsey S, McIntosh M, Schwartz S, Reid B, et al. The case for early detection. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(4):243-52.
19. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD001877.
20. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lozano R, Lopez AD, Murray CJL, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2011 oct 22;378(9801):1461-84.
21. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2007 avr 19;356(16):1670-4.
22. Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J. Natl. Cancer Inst*. 2007 août 1;99(15):1152-61.
23. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res. Treat*. 2008 févr;107(3):427-30.
24. Bouchardy C, Usel M, Verkooijen HM, Fioretta G, Benhamou S, Neyroud-Caspar I, et al. Changing pattern of age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva. *Breast Cancer Res. Treat*. 2010 avr;120(2):519-23.
25. Zanetti R, Ponti A, Rosso S, Ricceri F, Pitarella S, Segnan N. The beginning of a decline in breast cancer incidence in Italy? *Tumori*. 2008 juin;94(3):293-6.
26. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V. Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med. J. Aust*. 2008 juin 2;188(11):641-4.
27. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Remington PL. The contribution of postmenopausal hormone use cessation to the declining incidence of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2011 janv;22(1):125-34.
28. Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010 sept;1205(1):268-76.
29. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P. [Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend]. *Bull Cancer*. 2008 janv;95(1):11-5.

30. Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MWJ, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J. Clin. Oncol.* 2007 nov 1;25(31):5038-5039; author reply 5039-5040.
31. Weedon-Fekjær H, Bakken K, Vatten LJ, Tretli S. Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ.* 2012;344:e299.
32. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 juill 17;288(3):321-33.
33. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 août 9;362(9382):419-27.
34. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008 juin;56(3):159-75.
35. *Survie attendue des patients atteints de cancers en France* : état des lieux. Institut National du Cancer; 2010.
36. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur. J. Cancer.* 2007 janv;43(1):149-60.
37. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer.* 2009 avr;45(6):931-91.
38. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, LaVecchia C, Vatten L, Gavin A, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010;341:c3620.
39. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. Edwards BK. Available on: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007
40. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H-O. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N. Engl. J. Med.* 2010 sept 23;363(13):1203-10.
41. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001 mars;2(3):133-40.
42. Nkondjock A, Ghadirian P. Facteurs de risque du cancer du sein. *Erudit Médecine/Sciences.* 2005 févr 2;21(2):175-80.
43. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Institut de veille sanitaire; 2008.

44. Bossard N. Incidence et mortalité par cancer du sein. Des particularités françaises □? Que nous disent les données d'épidémiologie descriptive □? 33è journée de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Marseille; 2011.
45. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 1997 mai 29;71(5):800-9.
46. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* 1998 mars;62(3):676-89.
47. Boice JD Jr. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol Suppl.* 1996;1:29-34.
48. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 janv;8(1):49-56.
49. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997 oct 11;350(9084):1047-59.
50. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1989;42(10):963-73.
51. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvåle G. Family history of breast cancer and short-term effects of childbirths on breast cancer risk. *Int. J. Cancer.* 2006 sept 15;119(6):1468-74.
52. Mathelin C, Youssef C, Brettes J-P, Rio M-C. [Paradoxical interactions between pregnancy and breast cancer]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007 mai;35(5):449-56.
53. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002 juill 20;360(9328):187-95.
54. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2006 oct;81(10):1290-302.
55. Aitken JM, Hart DM, Lindsay R. Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br Med J.* 1973 sept 8;3(5879):515-8.
56. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet.* 1980 nov 29;2(8205):1151-4.

57. Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Arthur M, Henderson BE. Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1981 avr 18;1(8225):858-60.
58. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999 févr 13;353(9152):571-80.
59. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol*. 1977 avr;4(1):31-47.
60. Shapiro S. Risks of estrogen plus progestin therapy: a sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Climacteric*. 2003 déc;6(4):302-310; discussion 310-313.
61. Strickler RC. Women's Health Initiative results: a glass more empty than full. *Fertil. Steril*. 2003 sept;80(3):488-90.
62. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Orientations générales, conclusions et recommandations. AFSSAPS; 2004.
63. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br. J. Cancer*. 2002 nov 18;87(11):1234-45.
64. Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AMF, Chen THH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol. Clin. North Am*. 2004 sept;42(5):793-806, v.
65. Bundred NJ. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat. Rev*. 2001 juin;27(3):137-42.
66. Richards MA, Gregory WM, Smith P, Millis RR, Fentiman IS, Rubens RD. Age as prognostic factor in premenopausal breast cancer. *Lancet*. 1993 juin 5;341(8858):1484-5.
67. Denoix P. Enquête permanente dans les centres anticancéreux. *Bull Inst Natl Hyg*. 1946 mars;(1):12-7.
68. Kushi LH, Gospodarowicz MK, Wittekinf CH. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell-UICC; 2010.
69. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer*. 2003 sept 1;106(3):416-22.
70. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.

71. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991 nov;19(5):403-10.
72. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res. Treat.* 1999 janv;53(1):1-8.
73. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, Cobau CD, Falkson CI, Gilchrist KW, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J. Clin. Oncol.* 2000 mai;18(10):2059-69.
74. Warwick J, Tabàr L, Vitak B, Duffy SW. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer*. 2004 avr 1;100(7):1331-6.
75. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 1992;22(3):207-19.
76. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, Brawley O, Brinton LA. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(1):18.
77. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer - the present. *Histopathology*. 2007 déc;52(1):82-90.
78. Yaghjian L, Colditz GA. Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer Causes Control*. 2011 avr;22(4):529-40.
79. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998 mai 16;351(9114):1451-67.
80. Hanna W, Kahn HJ, Trudeau M. Evaluation of HER-2/neu (erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside. *Mod. Pathol.* 1999 août;12(8):827-34.
81. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 janv 9;235(4785):177-82.
82. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N. Engl. J. Med.* 2005 oct 20;353(16):1652-4.
83. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001 avr 15;19(8):2334-56.
84. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 2001 mars 15;344(11):783-92.

85. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 août 17;406(6797):747-52.
86. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol*. 2011 juill;18(4):255-67.
87. de Cremoux P. [Molecular prognostic and predictive markers of breast cancer treatment]. *Bull Cancer*. 2010 nov;97(11):1297-304.
88. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell*. 2012 févr 3;148(3):409-20.
89. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AAM, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002 janv 31;415(6871):530-6.
90. Wang Y, Klijn JGM, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet*. 2005 févr 19;365(9460):671-9.
91. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloe S, Veer LV 't, Rubio IT, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur. J. Cancer*. 2011 déc;47(18):2742-9.
92. Guilbert P, Gautier A. Baromètre Santé 2005□: premiers résultats. Editions Inpes; 2006.
93. Lacour A, Mamelle N, Arnold F, Bazin B, Bohec C, Brégeault A, et al. [Mass screening programs for breast cancer in France. Comparative evaluation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1997;26(5):470-83.
94. Ancelle-Park R, Nicolau J, Paty AC. Programme de dépistage organisé du cancer du sein: tendances des indicateurs précoces. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'InVS. Numéro Thématique*. 2003;14.
95. Erzaas A. Quality assurance manual of the Norwegian Breast Cancer screening Program. Oslo: The Cancer Registry of Norway, 2003. [Internet]. 2003. Available on: <http://www.kreftregisteret.no>
96. Screening for breast cancer: recommendations and rationale. *Ann. Intern. Med*. 2002 sept 3;137(5 Part 1):344-6.
97. San-Marco J-L, Bourdillon F, Tubiana M. Définitions. *Traité de prévention*. Paris: Flammarion; 2009. p. 421.
98. Tabár L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer*. 1999 août 1;86(3):449-62.
99. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, et al. The process of metastasisation for breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 2003 août;39(12):1794-806.

100. Poplack SP, Tosteson AN, Grove MR, Wells WA, Carney PA. Mammography in 53,803 women from the New Hampshire mammography network. *Radiology*. 2000 déc;217(3):832-40.
101. Autier P, Shannoun F, Scharpantgen A, Lux C, Back C, Severi G, et al. A breast cancer screening programme operating in a liberal health care system: the Luxembourg Mammography Programme, 1992-1997. *Int. J. Cancer*. 2002 févr 20;97(6):828-32.
102. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA*. 1996 juill 3;276(1):33-8.
103. Schaffer P, Gairard B, Guldenfels C, Haehnel P, Dale G, Bellocq JP, et al. [A decentralized breast cancer screening program in the French department of Bas-Rhin]. *J Radiol*. 2000 août;81(8):845-57.
104. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology*. 2002 oct;225(1):165-75.
105. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA*. 1996 juill 3;276(1):39-43.
106. Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA*. 1971 mars 15;215(11):1777-85.
107. The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J*. 1979 nov 3;121(9):1193-254.
108. U.S. Preventive Services Task Force. About USPSTF [Internet]. USPSTF; 2011. Available on: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/about.htm#Background>
109. Scharpantgen A, Broeders B, Gairard B, Nyström L. Le réseau européen du dépistage du cancer du sein : la mise en route et les progrès réalisés durant les années 1989 à 2000. *J Le Sein*. 2003;(13):70-4.
110. Cahier des charges du programme national de dépistage systématique du cancer du sein DGS 1994 - mise à jour : 1996. Comité national de pilotage; 1996.
111. European guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. European Commission 1996 – mise à jour 2001. Europe against cancer; 2001.
112. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale. Chapitre II Bis relatif à la lutte contre les maladies aux conséquences mortelles évitables. *JO*; 1998.
113. Programme National de lutte contre le cancer. Direction générale de la santé; 2000.
114. Circulaire relative au dépistage des cancers du sein. DGS/2000/361; 2000.

115. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Evaluation technologique. Anaes; 1999.
116. Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein. Ministère de la santé; 2006.
117. Arrêté du 24 janvier 2008 portant introduction de la mammographie numérique dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein. Bulletin Officiel 2008/30; 2008.
118. Arrêté du 27 septembre 2001, fixant le modèle de la convention-type (mentionnée à l'article L. 1411-2 du code de la santé publique). [10] JO 3 octobre 2001. Cahier des charges relatif à l'organisation du dépistage des cancers, aux structures de gestion, aux radiologues, annexés à la convention-type entre les organismes d'assurance maladie et les professionnels de santé. Bulletin Officiel 2001/43; 2001.
119. Classification en 6 catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique – [13] Correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR). Anaes; 2002.
120. Haute Autorité de Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2000. Available on: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
121. Tabar L, Yen M-F, Vitak B, Chen H-HT, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003 avr 26;361(9367):1405-10.
122. Miller AB, Howe GR, Wall C. The National Study of Breast Cancer Screening Protocol for a Canadian Randomized Controlled trial of screening for breast cancer in women. *Clin Invest Med*. 1981;4(3-4):227-58.
123. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. *J Med Screen*. 1999;6(3):144-8.
124. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet*. 2002 mars 16;359(9310):909-19.
125. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br. J. Cancer*. 1994 sept;70(3):542-8.
126. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*. 1993 avr 17;341(8851):973-8.
127. Frisell J, Eklund G, Hellström L, Glas U, Somell A. The Stockholm breast cancer screening trial--5-year results and stage at discovery. *Breast Cancer Res. Treat*. 1989 janv;13(1):79-87.

128. Baines CJ, McFarlane DV, Miller AB. Sensitivity and specificity of first screen mammography in 15 NBSS centres. *Can Assoc Radiol J*. 1988 déc;39(4):273-6.
129. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985 mai;67:65-74.
130. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ*. 1992 nov 15;147(10):1459-76.
131. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 déc 9;368(9552):2053-60.
132. Penston J. Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? Yes. *BMJ*. 2011 oct 13;343:d6395-d6395.
133. Steele RJC, Brewster DH. Should we use total mortality rather than cancer specific mortality to judge cancer screening programmes? No. *BMJ*. 2011 oct 13;343:d6397-d6397.
134. Tabar L, Duffy SW, Yen M-F, Warwick J, Vitak B, Chen H-H, et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen*. 2002;9(4):159-62.
135. Glasziou PP. Meta-analysis adjusting for compliance: the example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol*. 1992 nov;45(11):1251-6.
136. Olsen O, Gøtzsche P. Screening for breast cancer with mammography. In: *The Cochrane Collaboration, Olsen O, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001. Available on: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001877>*
137. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Annals of internal medicine*. 2009;151(10):738.
138. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *European journal of cancer*. 2009;45(11):1916-23.
139. Australian Institute of Health and Welfare and National Breast Cancer Centre. *Breast cancer in Australia: an overview, 2006*. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2006.
140. Erasmus MU. *Main results breast cancer screening programme in the Netherlands. Rotterdam, The Netherlands: NETB interim report 2006; 2006*.
141. Ascunce EN, Moreno-Iribas C, Barcos Urtiaga A, Ardanaz E, Ederra Sanz M, Castilla J, et al. Changes in breast cancer mortality in Navarre (Spain) after introduction of a screening programme. *J Med Screen*. 2007;14(1):14-20.

142. Cancer Research UK. UK breast cancer mortality statistics [Internet]. 2009. Available on: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/breast/mortality/>
143. Cronin KA, Connor RJ, Prorok PC, Weed DL. Case-control studies of cancer screening: theory and practice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(7):498-504.
144. Allgood PC, Warwick J, Warren RML, Day NE, Duffy SW. A case-control study of the impact of the East Anglian breast screening programme on breast cancer mortality. *Br. J. Cancer*. 2008 janv 15;98(1):206-9.
145. Walter SD. Mammographic screening: case-control studies. *Annals of Oncology*. 2003 août 1;14(8):1190-2.
146. Weiss NS. Application of the case-control method in the evaluation of screening. *Epidemiol Rev*. 1994;16(1):102-8.
147. Fielder HM, Warwick J, Brook D, Gower-Thomas K, Cuzick J, Monypenny I, et al. A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen*. 2004;11(4):194-8.
148. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek ALM, Boer R, Reijerink-Verheij JCIY, Otten JDM, et al. Mammography Screening and Risk of Breast Cancer Death: A Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. [Internet]. 2011 déc 6; Available on: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147362>
149. Duffy SW, Cuzick J, Tabar L, Vitak B, Hsiu-Hsi Chen T, Yen MF, et al. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*. 2002;51(2):235-43.
150. Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF, Olafsdóttir GH, Sigurdsson K, Duffy SW. A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiol*. 2007 nov;48(9):948-55.
151. Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P, et al. Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Res. Treat*. 2008 avr;108(3):409-16.
152. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, De Lisi V, Federico M, Ferretti S, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br. J. Cancer*. 2008 août 5;99(3):423-7.
153. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ*. 2000 sept 16;321(7262):665-9.
154. Olsen AH, Njor SH, Lynge E. Estimating The Benefits of Mammography Screening. *Epidemiology*. 2007 juill;18(4):487-92.

155. Jonsson H, Nyström L, Törnberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen*. 2001;8(3):152-60.
156. Jonsson H, Bordás P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in northern Sweden: effects on breast cancer mortality—an update. *Journal of medical screening*. 2007;14(2):87-93.
157. Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W, Dalgaard P, Jensen M-B, et al. Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. *BMJ*. 2005 janv 29;330(7485):220.
158. SOSSEG. Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006 janv;15(1):45-51.
159. Parvinen I, Helenius H, Pylkkänen L, Anttila A, Immonen-Räihä P, Kauhava L, et al. Service screening mammography reduces breast cancer mortality among elderly women in Turku. *Journal of medical screening*. 2006;13(1):34-40.
160. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2005 oct 27;353(17):1784-92.
161. Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network [Internet]. National Cancer Institute, U.S National Institutes of Health; 2012. Available on: <http://cisnet.cancer.gov/>
162. Feuer EJ. Chapter 1: Modeling the Impact of Adjuvant Therapy and Screening Mammography on U.S. Breast Cancer Mortality Between 1975 and 2000: Introduction to the Problem. *JNCI Monographs*. 2006 oct 10;2006(36):2-6.
163. CISNET. The Impact of Mammography and Adjuvant Therapy on U.S. Breast Cancer Mortality (1975–2000): Collective Results from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network [Internet]. *Journal of the National Cancer Institute*; 2006. Available on: <http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2006/36.toc>
164. Uhry Z, Hédelin G, Colonna M, Asselain B, Arveux P, Exbrayat C, et al. Modelling the effect of breast cancer screening on related mortality using French data. *Cancer Epidemiol*. 2011 juin;35(3):235-42.
165. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gøtzsche PC. Breast cancer mortality in organised mammography screening in Denmark: comparative study. *BMJ*. 2010;340:c1241.
166. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten 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 juill 28;343(jul28 1):d4411-d4411.

167. Colonna M. [Descriptive analysis of trend of epidemiological observational data using JoinPoint: a user-friendly tool, seemingly]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011 avr;59(2):123-33.
168. Autier P, Héry C, Haukka J, Boniol M, Byrnes G. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J. Clin. Oncol*. 2009 déc 10;27(35):5919-23.
169. Connecticut Cancer registry. Connecticut department of Health [Internet]. 2010. Available on: <http://www.ct.gov/dph/cwp/view.asp?a=3129&q=389716>
170. Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis and overtreatment in service screening. *Breast Cancer Res*. 2005;7(6):266-70.
171. Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JAAM, Broeders MJM, Verbeek ALM, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br. J. Cancer*. 2004 août 31;91(5):861-7.
172. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore J-F, Hery C, Zheng T, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Annals of Oncology*. 2011 janv 20;22(8):1726-35.
173. Nederend J, Duijm LEM, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MWJ. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Research*. 2012;14(1):R10.
174. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA. Rates of growth of human neoplasms: Part II. *J Surg Oncol*. 1996 janv;61(1):68-83.
175. Bailey SL, Sigal BM, Plevritis SK. A simulation model investigating the impact of tumor volume doubling time and mammographic tumor detectability on screening outcomes in women aged 40-49 years. *J. Natl. Cancer Inst*. 2010 août 18;102(16):1263-71.
176. de Gelder R, Heijnsdijk EA., van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiologic Reviews*. 2011;
177. Nagtegaal ID, Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, Sullivan EO, Tappenden N, et al. Prognosis and pathology of screen-detected carcinomas: how different are they? *Cancer*. 2011 avr 1;117(7):1360-8.
178. Pérez-Fidalgo JA, Miranda J, Chirivella I, Ibáñez J, Bermejo B, Pons C, et al. Impact of a mammography screening programme on the breast cancer population of the Region of Valencia (Spain). *Clin Transl Oncol*. 2008 nov;10(11):745-52.
179. Swedish organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer*. 2007 juin 1;109(11):2205-12.

180. Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S, Federico M, De Lisi V, Bucchi L, et al. The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur. J. Cancer.* 2003 août;39(12):1776-82.
181. Bulliard JL, Ducros C, Jemelin C, Arzel B, Fioretta G, Levi F. Effectiveness of organised versus opportunistic mammography screening. *Annals of Oncology.* 2009;20(7):1199.
182. Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, Weaver DL, Geller BM. Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008;100(15):1082.
183. Eilstein D, Uhry Z, Ancelle-Park R, Arveux P, Asselain B, Bloch J, et al. Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein. Contexte, méthodologie et faisabilité. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007.
184. Molinié F, Billon-Delacour S, Allioux C, Blais S, Bercelli P, Lombrail P. [Incidence and prognostic factors of breast cancer diagnosed within and outside of the organised screening program in the department of Loire-Atlantique (1991-2002)]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2008 févr;56(1):41-9.
185. Rapport d'activité de l'année 2008. *Cap Santé plus;* 2009.
186. Gardner W, Mulvey EP, Shaw EC. Regression analyses of counts and rates: Poisson, overdispersed Poisson, and negative binomial models. *Psychol Bull.* 1995 nov;118(3):392-404.
187. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdiagnosis with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2007 déc;8(12):1129-38.
188. Zahl P-H, Maehlen J, Welch HG. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch. Intern. Med.* 2008 nov 24;168(21):2311-6.
189. Lee S, Kolonel L, Wilkens L, Wan P, Henderson B, Pike M. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Int. J. Cancer.* 2006 mars 1;118(5):1285-91.
190. Farhat GN, Walker R, Buist DSM, Onega T, Kerlikowske K. Changes in invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ rates in relation to the decline in hormone therapy use. *J. Clin. Oncol.* 2010 déc 10;28(35):5140-6.
191. Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M, Adolfsson J, Bardage C, Fornander T, et al. Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010 juin;121(3):679-83.
192. Weigel S, Batzler WU, Decker T, Hense HW, Heindel W. First epidemiological analysis of breast cancer incidence and tumor characteristics after implementation of population-based digital mammography screening. *Rofo.* 2009 déc;181(12):1144-50.

193. Chuwa EW., Yeo AW., Koong HN, Wong CY, Yong WS, Tan PH, et al. Early Detection of Breast Cancer through Population-Based Mammographic Screening in Asian Women: A Comparison Study between Screen-Detected and Symptomatic Breast Cancers. *The Breast Journal*. 2009;15(2):133-9.
194. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, Lázár G, Nyári T, Thurzó L, et al. Tumor Characteristics in Screen-Detected and Symptomatic Breast Cancers. *Pathol. Oncol. Res*. 2008 mars;14(2):161-7.
195. Bare M, Bonfill X, Andreu X, others. Relationship between the method of detection and prognostic factors for breast cancer in a community with a screening programme. *Journal of Medical Screening*. 2006;13(4):183.
196. Coburn NG, Chung MA, Fulton J, Cady B. Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in Rhode Island: an example of a well-screened population. *Cancer Control*. 2004 août;11(4):222-30.
197. Jensen AR, Garne JP, Storm HH, Ewertz M, Cold S, Alvegaard T, et al. Stage and Survival in Breast Cancer Patients in Screened and Non-screened Danish and Swedish Populations. *Acta Oncol*. 2003 janv;42(7):701-9.
198. Ernst MF, Roukema JA, Coebergh J-WW, Repelaer van Driel OJ, van Beek MWPM, van der Sangen MJC, et al. Breast cancers found by screening: earlier detection, lower malignant potential or both? *Breast Cancer Res. Treat*. 2002 nov;76(1):19-25.
199. Paziault M, Terrade FX, Fermeaux V, Pascal B, Darreye G, Dussartre C, et al. Caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein dépistés versus diagnostiqués hors dépistage. *Bulletin du cancer*. 2006;93(7):731-6.
200. Burke JP, Power C, Gorey TF, Flanagan F, Kerin MJ, Kell MR. A comparative study of risk factors and prognostic features between symptomatic and screen detected breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2008;34(2):149-53.
201. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI, others. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R6.
202. van Buuren S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res*. 2007 juin;16(3):219-42.
203. Kramer BS, Croswell JM. Cancer Screening: The Clash of Science and Intuition. *Annual Review of Medicine*. 2009 févr;60(1):125-37.
204. Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, Vitak B, Bjurstam N, Björneld L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(6):258-65.
205. Moynihan R, Doust J, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ*. 2012 mai 29;344(may28 4):e3502-e3502.

206. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *The American College of Physicians. Ann. Intern. Med.* 1997 mars 1;126(5):394-406.

207. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease « reservoir » for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? *Ann. Intern. Med.* 1997 déc 1;127(11):1023-8.

208. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ.* 2009;339:b2587.

209. Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):230-4.

210. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med.* 2001 avr;20(3 Suppl):21-35.

211. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH, Vitak B, Allgood PC, Chen THH, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen.* 2010;17(1):25-30.

212. Duffy SW, Lynge E, Jonsson H, Ayyaz S, Olsen AH. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer screening. *Br. J. Cancer.* 2008 oct 7;99(7):1176-8.

213. Kalager M, Adami H-O, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann. Intern. Med.* 2012 avr 3;156(7):491-9.

214. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010 mai 5;102(9):605-13.

215. Wu D, Pérez A. A limited review of over diagnosis methods and long-term effects in breast cancer screening. *Oncology Reviews.* 2011 mai 11;5:143-7.

216. Zahl P-H, Jørgensen KJ, Maehlen J, Gøtzsche PC. Biases in estimates of overdetection due to mammography screening. *Lancet Oncol.* 2008 mars;9(3):199-201; author reply 201-202.

217. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ, Mæhlen J, Zahl P-H. Estimation of lead time and overdiagnosis in breast cancer screening. *British Journal of Cancer.* 2009 janv 13;100(1):219-219.

218. Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, Sojourn Time, and Sensitivity in the Copenhagen Mammography Screening Program. *The Breast Journal.* 2006 juill;12(4):338-42.

219. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, Baldazzi P, De Lisi V, Falcini F, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res.* 2006;8(6):R68.
220. Seigneurin A, Francois O, Labarere J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ.* 2011 nov 23;343(nov23 1):d7017-d7017.
221. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of overdiagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ.* 2006 mars 25;332(7543):689-92.
222. Zahl P-H, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ.* 2004 avr 17;328(7445):921-4.
223. Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int. J. Cancer.* 2005 déc 10;117(5):842-7.
224. Jørgensen KJ, Zahl P-H, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health.* 2009;9:36.
225. Puliti D, Zappa M, Miccinesi G, Falini P, Crocetti E, Paci E. An estimate of overdiagnosis 15 years after the start of mammographic screening in Florence. *Eur. J. Cancer.* 2009 déc;45(18):3166-71.
226. Morrell S, Barratt A, Irwig L, Howard K, Biesheuvel C, Armstrong B. Estimates of overdiagnosis of invasive breast cancer associated with screening mammography. *Cancer Causes & Control.* 2009 nov 6;21(2):275-82.
227. de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res.* 2006;8(1):202.
228. Martinez-Alonso M, VilaprinYO E, Marcos-Gragera R, Rue M. Breast cancer incidence and overdiagnosis in Catalonia (Spain). *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):R58.
229. Breast Cancer Surveillance Consortium. Performance measures for 3,884,059 screening mammography examinations from 1996 to 2007 by age & time (months) since previous mammography [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, National Institutes of Health; 2009. Available on: http://breastscreening.cancer.gov/data/performance/screening/perf_age_time.html
230. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N. Engl. J. Med.* 1998 avr 16;338(16):1089-96.

231. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2004 oct 1;101(7):1501-7.
232. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann. Intern. Med.* 2007 avr 3;146(7):502-10.
233. Porter GJR, Evans AJ, Burrell HC, Lee AHS, Ellis IO, Chakrabarti J. Interval breast cancers: prognostic features and survival by subtype and time since screening. *J Med Screen.* 2006;13(3):115-22.
234. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985;14(1):32-8.

ANNEXES

Annexe 1. Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée (EPIC-PL)	129
Annexe 2. Fiche de recueil du registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée	132
Annexe 3. Classification TNM (7 ^e édition) (<i>Source : TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed, UICC, 2010</i>).....	133
Annexe 4. Groupements par stade de la classification TNM selon l'AJCC (<i>Source : TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed, UICC, 2010</i>).....	134
Annexe 5. Classification des anomalies mammographiques (<i>Source : SOR 2001</i>)...	135
Annexe 6. Classification BIRADS des anomalies mammographiques adaptée d'après celle de l'ACR (<i>Source : SOR 2001</i>)	136
Annexe 7. Présentation détaillée des principales études quasi-expérimentales populationnelles réalisées à l'internationale sur l'impact du dépistage de masse sur la mortalité par cancer du sein	137
Annexe 8. Effectifs par classes d'âge de la population de référence (Monde) pour le calcul des taux d'incidence standardisés (étude en Loire-Atlantique).....	142
Annexe 9. Règles de décision pour l'imputation des valeurs de pT, de pN et de M manquantes (étude en Loire-Atlantique).....	143
Annexe 10. Nombre de cas et taux d'incidence standardisés du cancer du sein par année de 1991 à 2007 en Loire-Atlantique	144
Annexe 11. Évolution du pourcentage de cas diagnostiqués de tumeurs localisées, selon le mode de découverte, de 1991 à 2007 en Loire-Atlantique	145
Annexe 12. Comparaisons de certaines caractéristiques, selon le mode de découverte, après imputations multiples, de 1996 à 2002 en Loire-Atlantique	146
Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic	147

Annexe 1. Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée (EPIC-PL)

• Présentation du registre

Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée est le registre général couvrant la plus importante population en France.

Selon le Comité national des registres (CNR), un registre est une structure qui réalise un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées.

L'association d'Epidémiologie des Cancers en Pays de la Loire (EPIC-PL), issue de la fusion du registre des cancers du sein et du colon de Loire-Atlantique et du registre général des cancers de Vendée, recense depuis 1998 tous les nouveaux cancers chez les personnes domiciliées en Loire-Atlantique ou en Vendée (1,8 millions d'habitants). Le registre est labellisé scientifiquement. Le Comité national des registres lui attribue une qualification renouvelable tous les quatre ans, avec l'expertise de l'Inserm et de l'InVS. L'évaluation et le financement se fondent sur l'intérêt du registre en termes de santé publique, la qualité du fonctionnement pour construire la base de données et la pertinence des travaux scientifiques.

Les missions sont doubles :

1. Le registre des cancers a une mission de santé publique. Il contribue à la veille sanitaire et à la planification du système de soins par la production d'indicateurs descriptifs : fréquence des nouveaux cancers, évolution au cours du temps, répartition géographique.
2. Le registre des cancers a également une mission de recherche. Il participe à des études, ou réalise des études, de sa propre initiative ou sollicitation de partenaires (notamment dans le cadre du réseau Francim). Les principaux thèmes de recherche concernent l'évaluation des programmes de dépistage organisé, l'étude des pratiques de prise en charge et des facteurs d'inégalité, la recherche sur les facteurs de risque et les facteurs professionnels. Le registre développe un intérêt particulier pour les études sur le cancer du sein et le cancer du poumon.

Le registre de Loire-Atlantique-Vendée appartient au réseau Francim qui regroupe l'ensemble des registres français de cancers généraux et spécialisés qualifiés par le CNR. De nombreux partenariats scientifiques sont développés localement (avec notamment l'ORS (Observatoire régional de la santé) des Pays de la Loire, le CHU et le CRLC de Nantes), nationalement (avec le Réseau Francim, l'InVS, l'Inserm) et internationalement (avec l'ENCR, le CIRC et le GRELL (Groupe des registres de langue latine)).

• Fonctionnement du registre en routine

Le registre des cancers recense depuis 1998, tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les personnes résidant en Loire-Atlantique depuis 1991 pour les cancers du sein ou du côlon, depuis 1998 pour tous les cancers en Loire-Atlantique, depuis 1997 pour tous les cancers en Vendée. Le recueil ne concerne pas les tumeurs malignes diagnostiquées

chez des patients non domiciliés dans ces départements, ni les métastases, les extensions, les récurrences de tumeurs malignes déjà enregistrées.

Afin d'atteindre un recueil le plus exhaustif possible, le registre des cancers a mis en place un réseau de déclarants dès 1991. Les sources de notification des cas incidents de cancer sont ainsi multiples : laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques, médecins libéraux généralistes et spécialistes, praticiens des établissements de santé publics ou privés, départements d'information médicale des établissements de santé, les déclarations d'Affection de Longue Durée du Régime Général de l'Assurance Maladie, du Régime des Salariés Agricoles et du Régime Social des Indépendants. Les médecins déclarants notifient les cas rencontrés soit spontanément, soit sur sollicitation du registre pour complément d'information, confirmation ou infirmation de cas déjà notifiés. Le croisement des données obtenues à partir de sources multiples permet de conforter leur qualité et leur validité.

Le support du recueil des informations est une fiche de déclaration standardisée (Annexe 2) organisée en trois parties :

1. le premier volet concerne l'identité et l'adresse du patient, indispensables pour le croisement des informations de sources différentes et l'élimination des doublons ;
2. le second volet contient les items médicaux utilisés pour l'analyse, la vérification et le suivi des cas ;
3. le dernier volet permet d'identifier les sources d'information : le médecin déclarant et les éventuelles sources médicales complémentaires.

Les premières sources de données arrivant au registre sont les données anatomopathologiques avec un délai de 3 à 6 mois par rapport à la date d'examen. Les autres sources de données ne sont disponibles que 12 à 18 mois plus tard. L'ensemble des déclarations pour un même cancer fait l'objet d'une synthèse. En cas de discordance entre les sources de données ou si certains items obligatoires ne peuvent être remplis de façon satisfaisante à partir des déclarations, des compléments d'information sont recherchés. Afin de confirmer ou infirmer un diagnostic, des enquêteurs du registre se déplacent, avec l'accord des médecins, dans les établissements de soins afin de consulter les dossiers cliniques ou solliciter directement les médecins.

Pour permettre leur exploitation et assurer la comparabilité avec les autres registres des cancers, les informations collectées pour un nouveau diagnostic de cancer sont synthétisées et codées en suivant les recommandations internationales édictées par le CIRC, l'ENCR et le réseau Fancim. La topographie et l'histologie des cancers sont codées à l'aide de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (ICDO). Des recherches de doublons sont réalisées systématiquement à la saisie et périodiquement sur l'ensemble de la base. Des contrôles de cohérence sont réalisés à la saisie et périodiquement notamment grâce au logiciel développé à cet effet par le CIRC (IARCTools). Enfin, des contrôles d'exhaustivité sont effectués par un ensemble de méthodes indirectes.

De nombreuses études sont développées au sein du registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée, notamment en réponse à des appels d'offre nationaux. Le Conseil

d'Administration, le Bureau et l'équipe du registre, ainsi que l'activité, les résultats statistiques descriptifs et les études en cours sont consultables sur le site :

<http://www.sante-pays-de-la-loire.com/registre-des-cancers/>

Annexe 2. Fiche de recueil du registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée

REGISTRE DES TUMEURS DE LOIRE-ATLANTIQUE ET DE VENDEE - Preneurs des notes, 50 rue St Sébastien, 44093 Nantes Cedex 1 - Tél : 02 40 84 69 81 - Fax : 02 40 84 69 82 Date d'impression : 25/09/2009

Identifiants : N° Patient : _____ N° Cancer : _____

PATIENT NOMS : _____ NOMJF : _____ H F

Prénoms : _____ Date naiss : ____/____/____

Lieu naiss : _____ Régime AM : _____
 Adresse/CP : _____

Insee res : _____ Commune res : _____
 Date dern nouv : ____/____/____ Etat : 0. vivant 1. décédé Source : _____

ANTCD autres cancers

N°	Date diag	Topo	Lat	Morpho	HI

TUMEUR Cert dg : _____ Jarcood : _____ Etude : _____ Hors incid : _____
 Date diag : ____/____/____ Date décl : ____/____/____ **CM10 C** _____

Base diag : 7. histio sur prim 5. cyto-histolo 3. exam paracin 1. certif de seul
 6. histio sur meta 4. biologie 2. clinique seule 9. inconnu-autre

Circ drc : 0. dépistage inviv 2. tortuit 4. autopsie 8. autre
 1. dépistage org 3. signes cliniq 5. surveillance 9. inconnu

Mammographies de dépistage du cancer du sein : N°DO _____ K int

Date : ____/____/____ ACR : ____ 1. patho - 2. dout - 3. norm - 9. nsp DO - DI - DC - S - nsp
 Date : ____/____/____ ACR : ____ 1. patho - 2. dout - 3. norm - 9. nsp DO - DI - DC - S - nsp

Lat : D - G - hist - nsp **ADICAP** : _____
CMOC : _____
CMOC : _____
CMOC M : ____/____/____

Sein : SBR : _____ RO : _____ RP : _____ RB2 : _____
 Mélanome : Clark : _____ Breslow : _____ ulcer : O - N - nsp
 Prostate : Gleason : ____ + ____ = ____ PSA : _____

Foie : AFP : _____

Autre grade : IP : O - N - NP Différenciation : BM : O - N - NP Cavo : O - N - NP ESP : O - N - NP
 Hémato : CG : O - N - NP CG : O - N - NP
 Tt ant : chémo radio curie immuno autre inconnu Biast med % : _____ Lympho/mm³ : _____

T : Taille (mm) : _____ N : _____ M : _____ Stade : _____
 pT : _____ Nb gg ex : _____ pM : _____ Facteur C : _____
 Multifocal : O - N - nsp PN : _____ IHC Facteur R : _____
 pN1(s/n) : _____ IHC IHC

TRAITEMENT Crete : Tit / type : _____ Lieu : _____
 Date T traitement : _____
 tit neo refus tit int
 pas tit palliatif

EVOLUTION Méastase : _____ Topo méta : _____ Récidive : _____ Acquisition : _____ CIMO M acut : _____
 ____/____/____

SOURCES DE DECLARATION

Date de déclaration ou d'enquête :	Labo	N° examen	Type	Enquêteur :

Sources potentielles : Nom prénom médecin _____ Spécialité _____ Déclia ON/A/R _____

Sources de notification ou d'information	Année	Eng	Consult	Info

COMMENTAIRES :

Annexe 3. Classification TNM (7^e édition) (Source : TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed, UICC, 2010)

Tis	in situ		
T1	≤2 cm		
T1mi	≤0.1 cm		
T1a	>0.1 cm to 0.5 cm		
T1b	>0.5 cm to 1.0 cm		
T1c	>1.0 cm to 2.0 cm		
T2	>2 cm to 5 cm		
T3	>5 cm		
T4	Chest wall/skin	ulceration, skin nodules, inflammatory	
T4a	Chest wall		
T4b	Skin	ulceration, satellite skin nodules, skin oedema	
T4c	Both T4a and T4b		
T4d	Inflammatory carcinoma		
N1	Movable axillary	pN1mi	Micrometastasis >0.2 mm to 2 mm
		pN1a	1–3 axillary nodes
		pN1b	Internal mammary nodes with microscopic/macrosopic metastasis by sentinel node biopsy but not clinically detected
		pN1c	1–3 axillary nodes and internal mammary nodes and internal mammary nodes with microscopic/macrosopic metastasis by sentinel node biopsy but not clinically detected
N2a	Fixed axillary	pN2a	4–9 axillary nodes
N2b	Internal mammary clinically apparent	pN2b	Internal mammary nodes, clinically detected, without axillary nodes
N3a	Infra-clavicular	pN3a	≥10 axillary nodes or infraclavicular
N3b	Internal mammary and axillary	pN3b	Internal mammary nodes, clinically detected, with node(s) or >3 axillary nodes and internal axillary mammary nodes with microscopic metastasis by sentinel node biopsy but not clinically detected
N3c	Supra-clavicular	pN3c	Supraclavicular

**Annexe 4. Groupements par stade de la classification TNM selon l'AJCC
(Source : TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed, UICC, 2010)**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0, T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0, T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stage IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Note: *T1 includes T1mi.

Annexe 5. Classification des anomalies mammographiques (Source : SOR 2001)

Niveau A.C.R. équivalent	Description morphologique combinant l'ACR et la classification de Le Gal [LEGAL1984]
ACR 1	La mammographie est normale
ACR 2	La mammographie montre des anomalies bénignes : <ul style="list-style-type: none"> • masse opaques rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) • masse opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire) • image de densité grasseuse ou mixte • cicatrices connues • macrocalcifications isolées • microcalcifications de type 1 d'après Le Gal • calcifications vasculaires
ACR 3	La mammographie montre une anomalie probablement bénigne. La probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5 % <ul style="list-style-type: none"> • microcalcifications de type 2 d'après Le Gal, en foyers unique ou diffusés nombreuses • microcalcifications dispersées groupées au hasard • masse opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites • asymétries focales de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse
ACR 4	La mammographie montre une anomalie suspecte. La probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50%. <ul style="list-style-type: none"> • microcalcifications de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples • microcalcifications de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses • images spiculées sans centre dense • masse opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contour microlobulé ou masqué • distorsions architecturales • asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes
ACR 5	La mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer. La probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95%. <ul style="list-style-type: none"> • microcalcifications de type 5 d'après Le Gal ou de type 4 nombreuses et groupées • foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quel que soit le type • calcifications évolutives ou associées à des anomalies architecturales ou à une masse opaque • masse opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers • masse opaques spiculées à centre dense

Annexe 6. Classification BIRADS des anomalies mammographiques adaptée d'après celle de l'ACR (Source : SOR 2001)

Après découverte et confirmation d'une anomalie mammographique infra clinique, le choix entre l'arrêt de la démarche diagnostique, la simple surveillance, le recours aux procédures diagnostiques dépend essentiellement du degré de suspicion de malignité établi à l'imagerie selon la classification BIRADS [ANON1998].

- **Devant un aspect d'anomalie mammographique bénin (ACR 2)**, il est recommandé d'arrêter la démarche diagnostique et de n'engager aucune surveillance particulière (grade C). Le suivi s'effectue selon les modalités de dépistage individuel, en fonction des facteurs de risque. Il n'y a pas de contre-indication à débiter ou à poursuivre un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou une contraception orale.
- **Dans les anomalies probablement bénignes (ACR 3)**, une surveillance clinique et mammographique est recommandée (grade C) à condition que les données de l'imagerie soient concordantes, qu'il n'existe pas de facteurs de risque particuliers et que la surveillance soit possible. La décision de surveiller est prise, au mieux, de façon multidisciplinaire (radiologue, chirurgien, médecin ou gynécologue de la patiente, anatomopathologiste), et avec le consentement de la patiente obtenu après information. Le premier contrôle a lieu entre 4 et 6 mois selon le degré de suspicion et la nature de l'anomalie (plutôt 4 mois pour les masses opaques circonscrites et 6 mois pour les microcalcifications), puis tous les ans pendant au minimum 2 ans avant de reprendre le schéma de dépistage habituel. Dans les autres cas (données de l'imagerie non concordantes, risque élevé de cancer du sein, conditions non réunies pour permettre une surveillance, femmes débutant une grossesse) ces anomalies doivent être explorées.
- **Les anomalies suspectes (ACR 4)** doivent faire l'objet d'un prélèvement pour diagnostic histologique, dans la mesure du possible par technique de sénologie interventionnelle non chirurgicale. Les masses opaques peuvent être prélevées par toutes les techniques de sénologie interventionnelle depuis la micro-biopsie 14 G jusqu'à la macro-biopsie sous guidage échographique ou radiologique stéréotaxique. Les microcalcifications seront au mieux prélevées par macro-biopsie sous repérage stéréotaxique avec une table dédiée Abbi®. Les asymétries de densité et les désorganisations architecturales ne sont pas une bonne indication des prélèvements guidés par l'imagerie et seront, au mieux, prélevées par une biopsie chirurgicale après repérage radiologique. Enfin, la biopsie ou l'exérèse chirurgicale peuvent être préférées aux prélèvements non chirurgicaux lorsque :
 - les techniques interventionnelles non chirurgicales sont difficilement accessibles ;
 - la patiente préfère, après une bonne information, une intervention chirurgicale d'emblée.
- **Devant les images de type malin, de catégorie ACR 5**, il est habituellement recommandé de réaliser systématiquement une biopsie chirurgicale, mais les prélèvements guidés par l'imagerie trouvent de plus en plus d'indications. La biopsie percutanée à titre de bilan préchirurgical, permet de connaître le diagnostic histologique, de mieux programmer l'intervention et d'informer la patiente. Le diagnostic histologique pré-chirurgical d'une composante invasive permet de prévoir le geste ganglionnaire axillaire et le diagnostic de multifocalité permet de prévoir une mastectomie. Cette procédure a alors l'avantage d'éviter un temps chirurgical, celui de la biopsie à visée diagnostique. En cas de refus de la chirurgie par la patiente, on peut également faire un prélèvement percutané pour la convaincre de la nécessité d'un traitement.

Annexe 7. Présentation détaillée des principales études quasi-expérimentales populationnelles réalisées à l'internationale sur l'impact du dépistage de masse sur la mortalité par cancer du sein

- **Blanks et al. (2000, Royaume-Uni)**

L'étude évalue le programme national de dépistage au Royaume-Uni qui débute en 1989. Ciblait initialement les femmes de 50-64 ans, il est étendu jusqu'aux femmes âgées de 70 ans depuis 2001. La couverture de l'ensemble du territoire est assurée depuis 1994.

L'étude est une enquête de type « avant/après ». Utilisant la mortalité observée entre 1971 et 1989 (période précédant la mise en place du dépistage), les auteurs ont modélisé une mortalité prédite pour la période 1990-1998, en l'absence hypothétique de dépistage (par régression de Poisson, modèle âge-cohorte, stratifié par classes d'âge quinquennales). La mortalité observée entre 1990 et 1998 est ensuite comparée à la mortalité prédite : pour les groupes d'âge 50-54 ans et 75-79 ans, la différence entre mortalité prédite et observée est supposée refléter uniquement des facteurs liés à la prise en charge thérapeutique ; pour les groupes d'âge restants, cette différence reflète à la fois l'impact du dépistage et des thérapeutiques.

La différence entre mortalité prédite et observée pour la tranche d'âge 55-69 ans est de - 23,6 % sur la période 1990-98. La réduction de mortalité estimée dans les groupes d'âge non concernés par le dépistage est de 14,9 %. Aussi, la réduction de la mortalité attribuable au dépistage selon les auteurs est de 6,4 % (5,4 – 11,8 %) chez les femmes de 50-69 ans, sur la période 1990-1998.

- **Jonsson et al. (2001, Suède)**

L'étude est basée sur le programme de dépistage organisé en Suède qui débute en 1986 (excepté un comté en 1980). La date d'instauration du programme diffère selon les comtés : le programme débute en 1986-1988 dans 9 comtés, entre 1993 et 1997 dans 5 autres comtés. Les femmes entre 40 et 49 ans sont invitées au dépistage dans environ la moitié des comtés, certains comtés ciblent aussi les femmes entre 70 et 74 ans.

L'étude est une enquête de type « ici/ailleurs ». Les comtés dans lesquels le dépistage débute en 1986-1987 constituent la cohorte d'étude (en moyenne 161 986 femmes), les autres la cohorte témoin (en moyenne 96 806 femmes). L'inclusion des sujets dans la cohorte d'étude débute le mois suivant la mise en place du programme dans le comté correspondant. Le taux de mortalité dans la cohorte d'étude est estimé selon la méthode dite « incidence based mortality ». La période 1979-1990 a été utilisée afin de constituer des cohortes historiques d'étude et témoin. Les sujets ont été suivis jusqu'en 1997, soit une durée médiane de suivi de 10,6 ans. Une correction pour ajustement en fonction du « lead time » est effectuée.

L'estimation du $RR_{\text{étude/témoin}} / RR_{\text{historique étude/historique témoin}}$ est de 0,84 (IC_{95%} : [0,67 – 1,05]). L'étude conclut ainsi que sur la période 1986-1997, le dépistage est lié à une diminution de la mortalité par cancer du sein de 16 % (toutefois non significative) chez les femmes de 50 à 69 ans.

- **Olsen et al. (2005, 2007, Danemark)**

L'étude est basée sur le programme de dépistage organisé au Danemark qui débute en 1991. Seul 3 régions administratives (dont Copenhague) sur les 16 que comporte le Danemark, proposent un programme de dépistage organisé du cancer du sein. Les femmes de 50 à 69 ans sont concernées, hormis pour le second tour qui ciblait les femmes de 50 à 71 ans.

L'étude est une enquête de type « ici/ailleurs ». Copenhague constitue la cohorte d'étude (environ 40 000 femmes invitées au premier tour), le reste du Danemark (excepté les 2 autres régions administratives avec un programme) la cohorte témoin. L'inclusion des sujets dans la cohorte d'étude débute à la mise en place du programme à Copenhague (1^{er} Avril 1991). Le taux de mortalité dans la cohorte d'étude est estimée selon la méthode dite « incidence based mortality ». La période 1981-1991 a été utilisée afin de constituer des cohortes historiques d'étude et témoin. Les sujets ont été suivis jusqu'en 2001, soit une durée de suivi de 10 ans. Le taux de mortalité estimé dans les différentes cohortes prend en compte les décès chez des sujets qui ont dépassé la tranche d'âge cible.

L'estimation du $RR_{\text{étude/témoin}} / RR_{\text{historique étude/historique témoin}}$ est de 0,75 (IC_{95%} : [0,63 – 0,89]). L'étude conclut ainsi que sur la période 1991-2001, le dépistage est lié à une diminution de la mortalité par cancer du sein de 25 % chez les femmes de 50 à 69 ans.

- **Parvinen et al. (2006, Finlande)**

L'étude évalue le programme de dépistage organisé en Finlande. Il débute à Turku en 1987, ciblant les femmes de 55-69 ans. Sur la période d'étude, il n'y a pas de programme de dépistage organisé effectif à Helsinki.

L'étude est principalement une enquête de type « avant/après ». La cohorte d'étude est composée des femmes de la ville de Turku âgées entre 55 et 69 ans à l'initiation du programme de dépistage en 1987. Utilisant la mortalité observée entre 1976 et 1986 (période précédant la mise en place du dépistage), les auteurs ont modélisé une mortalité prédite pour la période 1987-2001 (soit une durée de suivi de 14 ans), en l'absence hypothétique de dépistage (par régression de Poisson, modèle âge-cohorte, stratifié par classes d'âge quinquennales). La mortalité observée entre 1987 et 2001 (« incidence based mortality ») est ensuite comparée à la mortalité prédite. Par ailleurs, le « Risk-Ratio » du taux de mortalité entre 1987-2001 et 1976-1986 a été estimée pour Helsinki (ville sans programme de dépistage organisé). Le taux de mortalité estimé à Turku pour 1987-2001 est comparée à celui de Helsinki (sans correction toutefois pour une éventuelle différence de risque de mortalité en 1987).

Le RR du taux de mortalité pour Turku (1987-2001 vs 1976-1986) est estimé à 0,64 (IC_{95%} : [0,47 – 0,88]), soit une réduction de la mortalité par cancer du sein de 36 % après introduction du dépistage organisé. Ce RR à Helsinki est de 1,11 (IC_{95%} : [0,95 – 1,29]). Le RR entre Turku et Helsinki pour la période 1987-2001 est de 0,58 (IC_{95%} : [0,41 – 0,83]), le taux de mortalité à Turku en 1987 est toutefois plus faible qu'à Helsinki (47,2/10⁵ vs 53,0/10⁵).

- **Swedish Organized Service Screening Evaluation Group (2006, Suède)**

L'étude est basée sur le programme de dépistage organisé en Suède (cf Jonsson et al 2001, même chapitre).

L'étude est une enquête de type « avant/après ». Treize régions constituent la cohorte d'étude, dans lesquelles le dépistage organisé débute entre 1980 et 1990. Les femmes incluses sont comprises dans la tranche d'âge cible du dépistage à la date de début du programme (566 423 femmes en moyenne). Le suivi est assuré jusqu'à 2001, soit entre 11 et 21 ans de suivi selon les régions. La cohorte témoin (542 187 femmes en moyenne) est constituée de femmes de même tranche d'âge cible, dans les mêmes régions, pour une période précédant le dépistage de même durée que la période post instauration du dépistage (début en 1958 pour la région ou le dépistage débute en 1980). Le taux de mortalité dans la cohorte d'étude est estimée selon la méthode dite « incidence based mortality », tronqué à 69 ans.

Les auteurs rapportent une réduction de la mortalité de 27 % entre les périodes post et pré instauration du dépistage : RR de 0,73 (IC_{95%} : [0,69 – 0,77]).

- **Jonsson et al. (2007, Suède)**

L'étude est basée sur le programme de dépistage organisé en Suède du nord. Le programme de dépistage organisé débute dans le comté de Norrbotten en Janvier 1989, dans le comté de Västernorrland en Janvier 1990. Il cible les femmes de 40 à 74 ans.

L'étude est une enquête de type « ici/ailleurs ». Les deux comtés précédemment cités constituent la cohorte d'étude (environ 108 000 femmes). L'inclusion des sujets de la cohorte d'étude débute au mois suivant l'instauration du programme de dépistage dans le comté considéré. Deux autres comtés du nord de la Suède constituent la cohorte témoin (Västerbotten et Jämtland, environ 97 000 femmes), le programme de dépistage débutant dans ces 2 comtés en 1995 et 1996. Seul les décès par cancer du sein, pour des cas survenus entre 1989 et 1994 ont été considérés, afin d'éviter d'inclure dans les cohortes des décès liés à des cas de cancer diagnostiqués une fois le programme de dépistage organisé débuté dans les deux comtés témoins. Le suivi a été assuré jusqu'en 2001, soit une durée médiane de suivi de 11 ans. Le taux de mortalité dans la cohorte d'étude est estimée selon la méthode dite « incidence based mortality ». La période 1981-1989 a été utilisée afin de constituer des cohortes historiques d'étude et témoin. Le taux de mortalité estimé dans les différentes cohortes prend en compte les décès chez des sujets qui ont dépassé la tranche d'âge cible. Une correction pour ajustement en fonction du « lead time » est effectuée.

L'estimation du $RR_{\text{étude/témoin}} / RR_{\text{historique étude/historique témoin}}$ est de 0,74 (IC_{95%} : [0,62 – 0,88]). L'étude conclut ainsi que sur la période 1989-2001, le dépistage est lié à une diminution de la mortalité par cancer du sein de 26 %, chez les femmes de 40 à 74 ans.

- **Kalager et al. (2010, Norvège)**

L'étude évalue le programme de dépistage organisé en Norvège. La méthodologie de cette étude se base sur l'implémentation séquentielle particulière du programme de dépistage dans ce pays. Un programme pilote débute en Norvège en 1996 dans 4 comtés. Il cible les

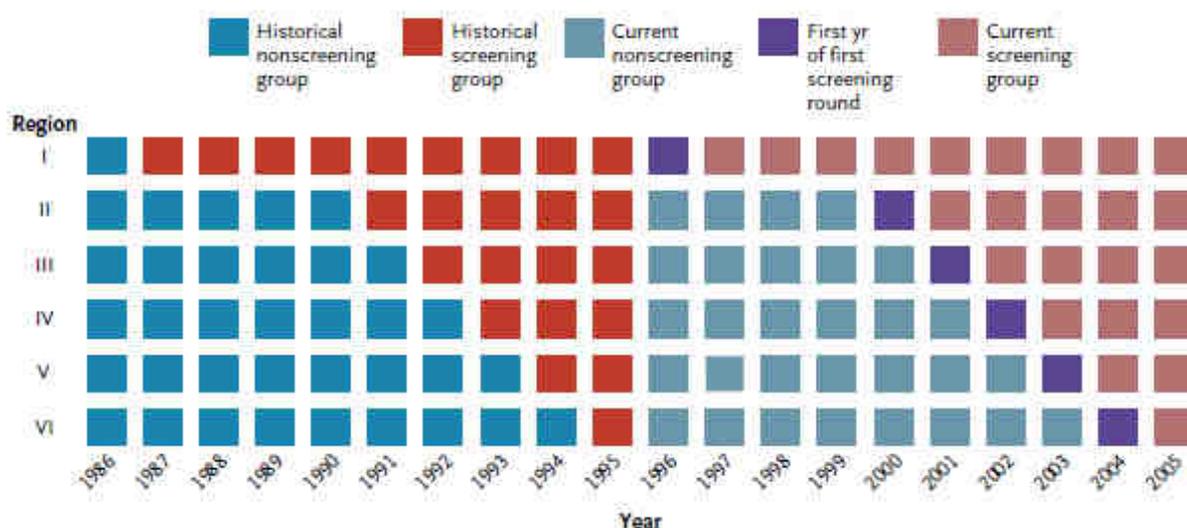
femmes de 50 à 69 ans. De 1996 à 2005, le programme a été instauré de façon séquentielle dans les 15 comtés restants, sans motif géographique particulier. Ainsi, le programme couvre depuis 2005 l'ensemble du territoire. La gestion du programme, des filières de soins associées, ainsi que la veille sanitaire sont assurés de façon centralisée, au niveau national.

Les 19 comtés, regroupés en 6 régions (en fonction de la date d'instauration du dépistage organisé), permettent la constitution de 4 cohortes :

- une cohorte d'étude incluant les différents comtés au fur et à mesure qu'ils rejoignent le programme ;
- une cohorte témoin, contemporaine de la cohorte d'étude, composée des comtés dans lesquels le programme n'a pas débuté, mais qui rejoignent la cohorte d'étude au fur et à mesure ;
- deux cohortes historiques étude et témoin, « miroirs » historiques des cohortes d'étude et témoin à 10 ans.

La figure suivante schématise le design de constitution des cohortes selon les régions en fonction du temps.

Schématisation de l'inclusion des sujets dans les différentes cohortes en fonction du temps dans l'étude de Kalager et al. (Source : Kalager et al. *NEJM*, 2010)



Le programme est ainsi évalué sur l'ensemble du territoire, chaque comté fait successivement partie de la cohorte témoin, puis d'étude. Dans chaque région, le temps de suivi de la population d'un comté est égal.

Le $RR_{\text{étude/historique étude}}$ (taux de mortalité par cancer du sein, selon la méthode « incidence-based mortality ») est ainsi une comparaison du taux de mortalité post et pré-dépistage, reflétant le changement lié à la fois à l'instauration du programme, et aux autres effets temporels (amélioration des thérapeutiques...). Le $RR_{\text{témoin/historique témoin}}$ est quant à lui une comparaison du taux de mortalité uniquement affectée par l'évolution temporelle non attribuable au dépistage.

En soustrayant $RR_{\text{étude/historique étude}}$ à $RR_{\text{témoin/historique témoin}}$, les auteurs supposent ainsi isoler l'effet du programme de dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein.

Cette estimation est réalisée dans 3 tranches d'âge : 50-69 ans (tranche d'âge concernée par le dépistage), ainsi que 70-84 ans et 20-49 ans.

Au premier tour de dépistage, 454 331 femmes ont été invitées. La durée moyenne de suivi est de 2,2 ans (maximum 8,9 ans).

Pour la tranche d'âge 50-69 ans, le $RR_{\text{étude/historique étude}}$ est estimé à 0,72 (IC_{95%} : [0,63 – 0,81]), le $RR_{\text{témoin/historique témoin}}$ à 0,82 (IC_{95%} : [0,71 – 0,93]). Ainsi, une réduction relative du risque de mortalité de 28 % est observée entre la cohorte étude et témoin, 10 % résulterait du programme de dépistage ($0.82 - 0.72 = 0.10$), et 18 % de l'amélioration de la prise en charge (ou autres effets temporels), pour la période 1996-2005.

Chez les 70-74 ans, une réduction relative du risque de 26 % est estimée, dont 18 % résulterait d'effets temporels non liés au dépistage. Une réduction relative du risque de mortalité de 23 % est estimée chez les 20-49 ans, quasi exclusivement attribuable à des effets temporels non liés au dépistage.

Annexe 8. Effectifs par classes d'âge de la population de référence (Monde) pour le calcul des taux d'incidence standardisés (étude en Loire-Atlantique)

<u>Classes d'âge</u>	<u>Effectifs</u>
0-4	12000
05-09	10000
10-14	9000
15-19	9000
20-24	8000
25-29	8000
30-34	6000
35-39	6000
40-44	6000
45-49	6000
50-54	5000
55-59	4000
60-64	4000
65-69	3000
70-74	2000
75-79	1000
80-84	500
85 et plus	500
Total	100000

Annexe 9. Règles de décision pour l'imputation des valeurs de pT, de pN et de M manquantes (étude en Loire-Atlantique)

- **Variables initiales utilisées pour l'imputation**

Variables	Signification	Modalités
pt	TNM = T pathologique	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, NA
pn	TNM = N pathologique	0, 1, 2, 3, 4, 5, NA
nsn	TNM = N pathologique par ganglion sentinelle (GS)	0, 1, 2, 3, 4, 5, NA
ct	TNM = T clinique	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, NA
cn	TNM = N clinique	0, 1, 2, 3, 4, 5, NA
pm	TNM = M pathologique	0, 1, 2, NA
cm	TNM = M clinique	0, 1, 2, NA
insitu	Statut in situ	1 : In situ, 0 : Invasif
neopt	pT détermine après traitement néo-adjuvant	1 : Oui, 0 : Non, NA
neopn	pN détermine après traitement néo-adjuvant	1 : Oui, 0 : Non, NA
neonsn	pN détermine après traitement néo-adjuvant	1 : Oui, 0 : Non, NA
pndouble	pN déterminé par GS et curage	1 : Oui, 0 : Non, NA

- **Correspondances entre étiquette et modalités**

pt : T0 = 0 ; T1, T1m, T1a, T1b = 1 ; T1c = 2 ; T2 = 3 ; T3 = 4 ; T4a, T4b, T4c, T4d = 5 ; TX = 6. **ct** : idem que pt

pn : N0 = 0 ; N1, N1a, N1b, N1c, N1m = 1 ; N2 = 2, N3 = 3 ; NX = 4 ; N+ = 5. **nsn** : idem que pn. **cn** : idem que pn

pm : M0 = 0 ; M1, M1b = 1, MX = 2. **cm** = idem que cm

- **Procédure d'imputation**

- Variable t

1 : t = pt

2 : Si donnée manquante à pt : alors t = valeurs de ct

3 : Si pt = 6 : alors t = valeurs de ct

4 : Si donnée manquante à pt et ct = 0 : alors t = 1

5 : Si neopt = 1 et ct non égal à 6 : alors t = valeur la plus grande entre pt et ct

- Variable n

1 : n = pn

2 : Si donnée manquante au pn : alors n = valeur de cn

3 : Si pndouble = 1 et nsn non égal à 4 : alors n = valeur la plus grande entre pn et nsn

4 : Si pn = 4 : alors n = valeur de cn

5 : Si pn = NA, nsn = 1 et cn = 0 : alors n = nsn

6 : Si neopn = 1 : alors n = valeur la plus grande entre n et cn

- Variable m

1 : m = cm

2 : Si pm = 1 : alors m = 1

3 : Si (t = 1 ou 2) et n = 0 et (m manquant ou = 2) : alors m = 0

4 : Si t = 1 et (n = 4 ou n = manquant) et (m = 2 ou manquant) : alors m = 0

- **Variables t, n, m finales (facteurs)**

Si t = 2 => 1c ; t = 3 => 2 ; t = 4 => 3 ; t = 5 => 4 ; t = 6 => X

Si n = 4 => X ; n = 5 => N+ ; Si m = 2 => X

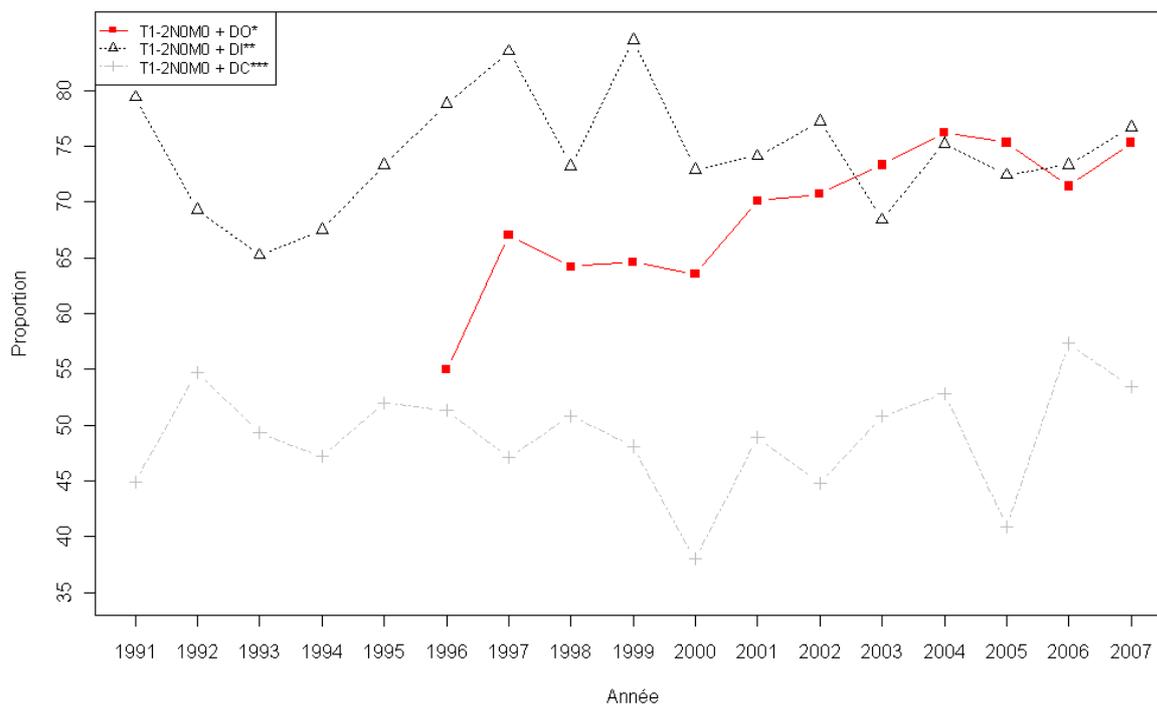
Annexe 10. Nombre de cas et taux d'incidence standardisés du cancer du sein par année de 1991 à 2007 en Loire-Atlantique

Année	Invasifs		In situ	
	Nombre de cas	TIS ¹	Nombre de cas	TIS ¹
1991	550	73,5	22	3,5
1992	586	78,8	23	3,3
1993	597	77,0	38	5,4
1994	630	80,9	54	7,7
1995	629	78,1	46	6,4
1996	607	74,2	60	8,3
1997	727	90,4	68	9,2
1998	745	87,6	79	10,4
1999	765	89,9	79	10,5
2000	873	99,6	111	14,2
2001	862	99,2	90	11,4
2002	922	101,1	99	12,2
2003	962	107,0	99	12,0
2004	945	102,3	104	12,2
2005	936	98,3	117	14,1
2006	915	94,8	106	12,3
2007	1035	103,5	128	13,5

¹Taux d'incidence standardisé

Annexe 11. Évolution du pourcentage de cas diagnostiqués de tumeurs localisées, selon le mode de découverte, de 1991 à 2007 en Loire-Atlantique

Année	Dépistage organisé		Dépistage individuel		Diagnostic clinique	
	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)	Effectif	Taux (%)
1991	0	0,0	50	79,4	92	44,9
1992	0	0,0	79	69,3	94	54,7
1993	0	0,0	73	65,2	73	49,3
1994	0	0,0	81	67,5	101	47,2
1995	0	0,0	77	73,3	105	52,0
1996	11	55,0	78	78,8	78	51,3
1997	75	67,0	76	83,5	80	47,1
1998	52	64,2	71	73,2	91	50,8
1999	62	64,6	87	84,5	76	48,1
2000	73	63,5	78	72,9	63	38,0
2001	82	70,1	103	74,1	92	48,9
2002	128	70,7	105	77,2	73	44,8
2003	170	73,3	104	68,4	97	50,8
2004	202	76,2	82	75,2	86	52,8
2005	222	75,3	71	72,4	47	40,9
2006	187	71,4	63	73,3	71	57,3
2007	259	75,3	66	76,7	78	53,4



*Dépistage organisé, **Dépistage individuel, ***Diagnostic clinique

Annexe 12. Comparaisons de certaines caractéristiques, selon le mode de découverte, après imputations multiples, de 1996 à 2002 en Loire-Atlantique

- **Dépistage organisé versus diagnostic clinique**

	OR	IC _{95%}
<i>Statut des récepteurs</i>		
Ro - et Rp -	1	
Ro + seul	2,32	[1,97 ; 2,68]
Rp + seul	1,54	[0,71 ; 2,37]
Ro + et Rp +	2,44	[2,14 ; 2,74]
<i>Grade SBR</i>		
Grade 1	1	
Grade 2	0,57	[0,35 ; 0,80]
Grade 3	0,26	[0,01 ; 0,54]
<i>Présence de métastase</i>		
M0	1	
M1	0,11	[0,01 ; 0,76]
<i>Stade (AJCC)</i>		
Stade 1	1	
Stade 2	0,44	[0,24 ; 0,65]
Stade 3	0,09	[0,01 ; 0,73]
Stade 4	0,09	[0,01 ; 0,74]
<i>T10N0</i>		
Taille > 10mm ou N+	1	
Taille ≤ 10 mm et N0	0,29	[0,05 ; 0,54]

- **Dépistage organisé versus dépistage individuel**

	OR	IC _{95%}
<i>Statut des récepteurs</i>		
Ro - et Rp -	1	
Ro + seul	1,08	[0,64 ; 1,51]
Rp + seul	0,76	[0,01 ; 1,71]
Ro + et Rp +	1,16	[0,77 ; 1,56]
<i>Grade SBR</i>		
Grade 1	1	
Grade 2	1,04	[0,82 ; 1,27]
Grade 3	1,11	[0,79 ; 1,44]
<i>Présence de métastase</i>		
M0	1	
M1	1,55	[0,57 ; 2,53]
<i>Stade (AJCC)</i>		
Stade 1	1	
Stade 2	1,58	[1,36 ; 1,80]
Stade 3	2,40	[1,47 ; 3,34]
Stade 4	1,87	[0,93 ; 2,81]
<i>T10N0</i>		
Taille > 10mm ou N+	1	
Taille ≤ 10 mm et N0	1,40	[1,18 ; 1,63]

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Auteur, année	Pays Période	Type étude Population	Nombre cas	Facteurs étudiés	Analyse	Résultats			Remarques
						Incidence	Caractéristiques DO / hors DO	% diag. par DO	
Nagtegaal, 2010	Royaume-Uni	En population / registre cancer	21382 invasifs	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO ¹ /Intervalle/hors DO)	Régression logistique	DO/Int/N DO%	1988 : 5.9 2004 : 55.0	Mise en place du programme en 1988	
	West Midlands	Femmes 50-69 ans	1199 <i>in situ</i>		PAC ² / Régression logistique				<i>In situ</i> 15.5/3.6/3.2 Invasifs 83.6/95.9/96.6 SBR I 26.4/12.3/7.1 GG ³ + 22.3/39.1/36.5 ≤10mm 30.0/11.1/9.8 Lobulaire 11.8/14.0/10.7 Tubulaire 8.4/2.0/2.1 RO ⁴ + 23.1/19.7/10.2 RP ⁵ + 4.9/3.6/2.2
	1998-2004			- période (Début DO/DO largement mis en place)		88-96/97-04 %		Taux de participation au DO : 1988 : 5.9% 2004 : 76.1%	
				Taux de cancers diagnostiqués par DO		PAC Invasifs -10/-5 GG + -7/-0.08 SBR III -10/+1 ≤10mm +3/+1 ≥50mm -7/+4 Lobulaire +4/- Tubulaire +8/-4			
Mathis, 2010	Etats-Unis 2000	Etude hospitalière Femmes tous âges	590 invasifs	Caractéristiques cancers : -par mode de découverte (DO+DI ⁶ /Diagnostic Clinique)	Bivariées	DO + DI/DC Type diag 57/43% Taille mm 15±12/26±18	57	Objectif principal = % de cancers diagnostiqués cliniquement sur ceux pris en charge dans l'hôpital concerné en 2000	
				Type de diagnostic					
Weigel, 2009	Allemagne Région de Muenster	En population / registre cancer Femmes 50-69 ans	811 invasifs 146 <i>in situ</i>	TI⁷ par : - invasif/ensemble - période avant (2002-2004)/après (2007)	Descriptives Bivariées	Avant/2007 297.9/532.9 2005/2007 Invasifs : 290.3/446.5	DO/ hors DO % DCIS ⁸ 24.1 / 10.2 Invasifs 75.9 / 89.8 SBR I 16.9/26.4* ≤0mm 37/15 pN0 74.7 / 61.2	Mise en place du programme en 2005 Taux de participation au DO 55% Mammographies digitalisées ↑ TIS plus importante après DO	

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Chuwa, 2009	Singapour 2002-2003	Etude hospitalière Femmes tous âges	640 invasifs 127 <i>in situ</i>	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/DC) Taux de cancer diagnostiqués par DO	Bivariées	<i>DCIS</i> ≤10mm SBR I et II GG + Stade 0-2 (AJCC) Chir cons ⁹ RO + RP + HER2 ¹⁰ +	DO/DC % 31.0/14.3 23.9/14.3* 70.9/60.0 35.2/45.0* 95/83.2 45.6/28.2 71.2/66.7* 60.6/51.1* 25.0/30.1*	14	Taux de participation au DO : 39.2%
Palka, 2008	Hongrie 2004-2007	En population / unité de recherche universitaire Femmes tous âges	569 invasifs	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO + DI/Intervalle/Clinique)	Bivariées	SBR I Lobulaire ≤10mm GG + RO +/RP + HER2 + Chir cons Chim adj	DM/Int/N DM% 29.2/10.0.16.7 13.6/14.4/14.6* 34.1/7.2/6.2 30.6/51.7/50.0 84.8/79.4/77.1* 12.9/16.0/20.8* 86.4/49.8/54.2 36.8/53.6/66.7		Taux de participation au DO : 40 % DO + DI : 60 %
Hofvind, 2008	Vermont & Norvège 1997-2003	En population / registre cancer Femmes 50-69 ans	Vermont 422 invasifs 134 <i>in situ</i> Norvège 1511 invasifs 330 <i>in situ</i>	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DI (Vermont), DO (Norvège)) ! Pour 1 année de suivi	Bivariées	Taille moy Taille méd ≤15mm GG +	DO/DI 14±9/14±9* 12/12* 68.2/68.6* % 22.1/25.0*		Fréquence dépistage : Rythme annuel Vermont Rythme biennal Norvège

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Molinié, 2008	France Loire-Atlantique 1991-2002	En population / registre cancer Femmes tous âges	8506 invasifs <i>757 in situ</i>	TI standardisés sur l'âge par : - stade au diagnostic - période de 3 ans (avant/après DO) - tranche âge (<50, 50-74, ≥75 ans) Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/hors DO) - période (avant/après DO) Taux de cancers diagnostiqués par DO	Régression de Poisson Régression logistique	Incidence 91-93/94/96/97-99/00-02 In situ < 50 ans 2.0/3.6/3.5/4.7 50-74 ans 14.3/22.8/39.2/50.7 > 74 ans 2.8/10.4/7.0/5.9 Invasifs < 50 ans 35.5/33.1/33.3/39.8 50-74 ans 245.8/267.4/327.5/363.2 > 74 ans 234.2/246.8/255.2/265.9	<i>In situ</i> invasifs Lobulaire Tubulaire SBR I <10mm pN0 T10N0 ¹¹ <i>In situ</i> invasifs Lobulaire Tubulaire SBR I <10mm pN0 T10N0	DO/ N DO % 14.1 / 10.8 85.9 / 89.2 8.9/12.0 1.1/0.5* 34.2/26.0 33.4 / 23.4 70.2 / 61.8 28.1 / 16.7 Av DO/Ap DO 6.1/9.7 93.9/90.4 7.7/10.4 0.7/0.5* 20.5/25.0 19.6/22.0 32.6/31.0* 15.2/16.0*	23.6	Mise en place du DO : 1996 Taux de participation au DO : 48% ↑ TIS plus importante après DO
Pérez-Fidalgo, 2008	Espagne Région de Valence 1993-2002	En population / registre cancer Femmes de 45 à 69 ans	3662 invasifs	Caractéristiques cancer : - par mode découverte (DO/ DI + DC + Fortuit) - distinction prévalent/incident/Non DO	Bivariées		Stade I (UICC) T1 GG – RO + RP + Chir cons Stade I (UICC) T1 GG – RO + RP + Chir cons	DO/ N DO % 55.3/26.1 70.2/41.0 66.4/52.2 77.0/66.1 67.1/66.0 51.2/33.6 Prév/Inci/N DO 56.6/53.3/26.1 71.4/68.4/41.0 68.0/64.1/52.2 77.9/75.7/66.1 69.2/64.0/60.0 53.5/47.8/33.6		

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

SOSSEG, 2007	Suède 6 régions 1978-2001	En population / registre cancer	23092 cas	TI selon : - caractéristiques cancer selon classes d'âge IRR combiné toutes régions de : - caractéristiques après DO/avant DO - pour exp/NExp/Effectif total période DO Ajustés sur : - Proportion de données manquantes selon époque - Hausse de l'incidence due à détection plus précoce période DO Taux de cancer diagnostiqués par DO	Calcul d'IRR	IRR 40-49 ans GG + > 20mm Stade II+ (AJCC) 50-69 ans GG + > 20mm Stade II+ (AJCC) Tous âges GG + > 20mm Stade II+ (AJCC)	Exp/N Exp/ Tot période DO 0.71/1.12*/0.77 0.55/1.11*/0.64 0.68/1.07*/0.73 0.84/1.07*/0.89 0.67/1.00*/0.74 0.79/1.00*/0.84 0.83//1.08*/0.88 0.65/1.01*/0.72 0.78/1.01*/0.83	40-49 ans 50 50-69 ans 57	Invitation au programme de DO : La moitié des régions recrute à partie de 40 ans L'autre moitié à partir de 50 ans
Burke, 2007	Irlande Dublin 2002-2003	Etude hospitalière Femmes de tous âges	100 DO 100 DC	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/DC)	Bivariées	DO/DC Taille moy 15.4/29.3 Grade moy 1.95/2.44 GG + 17/44 % RO + 94/ 81% RP + 75.4/ 51.8 %			

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Baré, 2006	Espagne Nord-Est, 12 municipalités à 69 ans 1995-2002	En population / registre cancer Femmes de 50 à 69 ans	531 invasifs 72 <i>in situ</i>	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/Interval/Autres) (DO + Int / Autres)	Bivariées		DO/Int/ N DO %	
						T1 GG – Stade (UICC) Diff ¹² I SBR I RO + RP + NPI ¹³ I Lobulaire	75.7/36.4/50.7 69.1/59.3/54.4 57.0/32.1/34.7 12.7/9.7/10.4* 22.0/7.1/20.6* 79.9/67.4/72.6* 35.1/52.2/40.1* 39.1/19.0/28.1 3.8/14.8/10.2	
							DO+Int/ N DO	
						T1 GG – Stade (UICC) Diff I SBR I RO + RP + NPI I Lobulaire	66.5/50.7 66.8/54.4 51.1/34.7 12.2/10.4* 19.2/20.6* 77.3/72.6* 61.4/59.9* 35.2/28.1* 6.4/10.2	
Paziault, 2006	France Haute- Vienne 1998-2002	En population/ Structure de dépistage Femmes de tous âges	1198 invasifs 137 <i>in situ</i>	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO + Intervalle/Hors DO/ - de 50 ans)	Bivariées		DO/N DO/- 50	Taux de participation
						DCIS	12.9/9.6/14.2*	au DO :
						< 20mm	65.5/50.2/41.1	1998-2000 : 41.9%
						< 10mm	22.4/16.3/11.1	2000-2002 : 39.4%
						GG + Lobulaires SBR I	27.2/39.6/45.2 17.2/17.5/8.5* 25.2/19.1/14.1	

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Coburn, 2004	Etats-Unis Rhode-Island 1987-2001	En population / registre cancer Femmes de tous âges	11301 invasifs 1660 <i>in situ</i>	TI standardisés sur l'âge par : - stade au diagnostic - période (1987-1989/1999-2001) - tranche âge (<50, 50-64, ≥65 ans) Caractéristiques cancers : - par période (1987-1989/1999-2001)	Rate ratio Bivariées	Incidence 87-89/99-01 In situ < 50 ans 16.7/60.7 (+ 263%) 50-64 ans 35.8/80.7 (+ 126%) > 64 ans 30.7/88.6 (+ 182%) Invasifs < 50 ans 114.5/157.9* 50-64 ans 301.0/291.9* > 64 ans 470.1/452.1*	<i>DCIS</i> Taille moy Taille med Stade I (AJCC) GG + 1 GG + 2-3 GG +	87-89/99-01 10.2/19.8 % 2.5/2.0 2.0/1.5 44.5/53.5 % 95-97/99-01 NS 36.9/43.8 28.3/27.3	Taux de participation au dépistage : < 50 ans 1987 : 46% 2001 : 79% 50-64 ans 1987 : 40% 2001 : 88% > 64 ans 1987 : 34% 2001 : 84% Rythme < 50 ans : Annuel ≥ 50 ans : Biennal
Oluwole, 2003	Etats-Unis New York 1995-2000	Etude hospitalière Femmes de tous âges	291 invasifs 33 <i>in situ</i>	Caractéristiques cancers : - par période (1964-1986/1995-2000)	Bivariées		<i>In situ</i> Stade I (AJCC) Chir cons ¹	64-86/95-2000 + 11 % 6.0/29.0 % 29.0/ 55 %	Mise en place programme de DO : 1986
Jensen, 2003	Danemark, Northern Juthland/ Funen/ Aarhus Suède, Malmö 1996-1997	En population / registre cancer Femmes de tous âges	2104 cas	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte : Ici = DO = Funen (F) Malmö (M) Ailleurs = Non DO = Northern Juthland (NJ)/Aarhus (A)	Bivariées		Taille med ≤10mm GG + Stade I Lobulaires SBR I RO + Chir cons	M/F/ A/NJ 18/17/20/20 21/16/14/11 % 23/30/33/34 % 34/38/31/29 % 16/9+/8/9* % 18/31+/28/34+ 55/77/65/68 % 40/29+/22/11+	Mise en place programme de DO : Funen 1993, femmes de 50 à 70 ans, biennal Malmö 1991, femmes de 50 à 69 ans, biennal

Annexe 13. Revue des publications portant sur l'impact des programmes de dépistage organisé du cancer du sein sur le stade au diagnostic

Buiatti, 2003	Italie Centre / Nord 1988-1999	En population / 7 registres cancer Femmes 40-79 ans	16,554 invasifs 1,063 <i>in situ</i>	TI standardisés sur l'âge par : - stade au diagnostic (Précoce/Avancé) - Taille - période (avant/après DO)	Régression de Poisson	IRR	Tot / Prec/ Avan	≤ 10 mm/11-20mm		↑ TIS après DO entièrement expliquée par ↑ TIS des stades précoces										
											Ferrara	1.34 / 1.59/ 1.21	1.21/1.27	52.2						
											Florence	1.09 * / 1.23 / 1.00*	1.38/1.21	43.3						
											Modena	1.11 / 1.39 / 0.91	1.38/1.01*	27.7						
											Parma	1.07* / 1.47 / 0.95*	1.02*/1.22	39.3						
											Ragusa	1.18 / ---- / ----		12.0						
											Romagna	1.42 / 1.82 / 1.10	1.48/1.17	48.1						
											Turin	1.20 / 1.48 / 1.12	1.25/1.19	13.8						
											IRR par régions : - caractéristiques après DO/avant DO									
											Ajustés sur : - % de cas diagnostiqués par DO									
Taux de cancers diagnostiqués par DO																				
Ernst, 2002	Pays-Bas Sud-Est 1996-1999	En population / registre cancer Femmes de 50 à 69 ans	1198 invasifs	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/DC)	Bivariées			DO/DC %												
											≤ 10mm	29/17								
											GG –	72/57								
											RO +	82/74								
	RP +	75/67																		
McCann, 1998	Royaume-Uni East-Anglia 1976-1995	En population / registre cancer Femmes de tous âges	7652 invasifs	Evolution TI selon : - groupes d'âge - stade (I/II-IV)	Descriptives	TI (50-69 ans)	81-86/87/88/89/90/91/92/93/94/95		1989	Réduction estimée de l'incidence des cancers à stade avancé : 7 à 19%										
											Stade I	56/76/89/141/160/142/124/141/119	1995							
											Stade II-IV	131/162/159/141/130/110/134/135/132								
											Inconnu	10/7/8/7/8/6/5/5/3								
											Tout stade	196/245/256/289/297/257/263/282/253								
Klemi, 1992	Finlande, Ville de Turku 1987-1990	En population / registre cancer Femmes de 40 à 74 ans	126 DO 125 DC	Caractéristiques cancers : - par mode de découverte (DO/DC)	Bivariées			DO/ DC %		Taux de participation au DO : 87%										
											≤ 10mm	46/10								
											GG +	18/43								
											Diff I	38/13								
											RO +	88/71								
											RP +	68/48								
											Lobulaires	26/14								

* Non Significatif 1Dépistage organisé 2Pourcentage annuel de changement 3Envahissement ganglionnaire 4Récepteurs aux oestrogènes 5Récepteurs à la progestérone 6Dépistage individuel 4Taux d'incidence 8Carcinome canalaire in situ 9Chirurgie conservatrice 10Human Epidermal growth factor Receptor 2 11Taille ≤ 10 mm et N0 12Grade nucléaire 13Nottingham Prognostic Inde

NOM : Vanier

PRENOM : Antoine

L'évaluation de l'efficacité du dépistage systématique du cancer du sein dans la littérature internationale / Exemple d'étude en Loire-Atlantique basée sur des critères d'évaluation précoces

RÉSUMÉ

Le dépistage de masse du cancer du sein est une mesure de santé publique maintenant implantée dans de nombreux pays industrialisés, le plus souvent sous forme organisée (institutionnelle), parfois sous la forme d'un dépistage à titre individuel.

Il est nécessaire d'évaluer les programmes de dépistage de masse du cancer du sein mis en place. En France, la gestion effective du programme est assurée par des structures opérant au niveau départemental (en Loire-Atlantique où le programme a débuté en 1996 : par Cap Santé Plus 44). Dans ce cadre, le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée a réalisé une étude (présentée dans ce manuscrit) comparant les caractéristiques au diagnostic des cancers selon le mode de découverte (avec isolement du dépistage individuel), et l'évolution de l'incidence des cancers du sein au regard de l'instauration du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique. Cette étude fournit des données de veille sanitaire sur l'évolution des caractéristiques au diagnostic des cancers en fonction de l'instauration du dépistage organisé.

Toutefois, cette étude fait partie d'un contexte scientifique plus général qui est celui de l'évaluation de l'efficacité du dépistage de masse du cancer du sein. À l'internationale, que ce soit l'évaluation des bénéfices (réduction de la mortalité par cancer du sein), ou des risques (quantification du surdiagnostic engendré par le dépistage de masse), l'estimation de l'efficacité du dépistage du cancer du sein en population est l'objet d'un débat méthodologique important et les résultats divergent fortement. Aussi, nous nous attacherons à établir un état de l'art actuel des principaux résultats publiés, en focalisant notre propos sur l'exposition des points méthodologiques sources de débat.

MOTS-CLÉS

Cancer du sein, Dépistage de masse, Dépistage organisé, Mortalité, Surdiagnostic, Épidémiologie