



**OPPORTUNITÉ D'ÉTENDRE LE
PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE
DU CANCER DU SEIN AUX FEMMES
ÂGÉES DE 40 À 49 ANS**

- ACTUALISATION-

Mars 2004

**Service évaluation technologique
Service évaluation économique**

*Pour recevoir la liste des publications de l'Anaes, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées
à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : www.anaes.fr*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en Mai 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2004. Anaes

ISBN :

Prix :

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et économique.

Alain COULOMB
Directeur général

L'ÉQUIPE

Ce travail a été réalisé par :

le D^r Marie-Claude HITTINGER, sous la direction du D^r Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique ;

M^{me} Nathalie PREAUBERT, économiste, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M^{me} Gaëlle FANELLI, documentaliste, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation ;

M^{mes} Véronique LEGENDRE et Julie MOKHBI, assistantes documentalistes.

Le secrétariat a été effectué par M^{me} Sabrina MISSOUR.

GROUPE DE TRAVAIL

M^{me} Rosemary ANCELLE-PARK, épidémiologiste, SAINT-MAURICE
M. Patrick ARVEUX, santé publique, DIJON
M^{me} Béatrice BARREAU, radiologue, BORDEAUX
M. Alain BRÉMOND, cancérologue, LYON
M. Jean-Pierre DAURES, santé publique, NÎMES
M. François EISINGER, médecine interne, MARSEILLE
M. Jacques ESTÈVE, biostatisticien, LYON
M. Francis FAGNANI, économiste, BOURG-LA-REINE
M^{me} Béatrice GAIRARD, oncologue, STRASBOURG
M^{me} Catherine HILL, épidémiologiste, VILLEJUIF
M. Philippe MERVIEL, gynécologue, AMIENS
M. Jacques ROUESSE, oncologue, SAINT-CLOUD
M^{me} Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, MONTPELLIER
M. Daniel SÉRIN, radiothérapeute, AVIGNON
M^{me} Brigitte SERADOUR, radiologue, MARSEILLE
M. Maurice TUBIANA, cancérologue, PARIS

GROUPE DE LECTURE

M. Jean-Pierre BELLOCQ, anatomo-pathologiste, STRASBOURG
M^{me} Delphine BERCHERY, santé publique, TOULOUSE
M. Alain BERTHIER, généraliste, LANGUIDIC
M^{me} Céline CHAPIRON, radiologue, TOURS
M. Ludovic CRAVELLO, gynécologue, MARSEILLE
M. Guy DELANDE, économiste, MONTPELLIER
M. Bernard DUPERRAY, radiologue, CREIL
M. Olivier GANRY, épidémiologiste, AMIENS
M^{me} Sylvie GILLIER-POIRIER, généraliste, SAINT-SÉBASTIEN-SUR-LOIRE
M. André GORINS, gynécologue, PARIS
M. Bernard KLOECKNER, généraliste, VENNOY
M. Gaétan MAC GROGAN, anatomo-pathologiste, BORDEAUX
M. Alfred MANELA, gynécologue, BEAUVAIS
M. Jean-Paul MOATTI, économiste, MARSEILLE
M^{me} Annick NOTARI, santé publique, ALENÇON
M^{me} Pascale PATEY, gynécologue, LILLE
M^{me} Marylène PAZIAULT, médecin coordonnateur de dépistage du cancer du sein, LIMOGES
M^{me} Frédérique PENAULT-LLORCA, anatomo-pathologiste, CLERMONT-FERRAND
M. Michaël PERSCH, gynécologue, CAGNES-SUR-MER
M. Jean-François RODIER, chirurgie oncologique, STRASBOURG
M. Daniel ROTTEN, gynécologue, SAINT-DENIS
M^{me} Brigitte SIGAL-ZAFRANI, anatomo-pathologiste, PARIS
M^{me} Anne TARDIVON, radiologue, PARIS
M^{me} Lise THOMASSIN, radiologue, MARSEILLE
M^{me} Elisabeth TORRE, généraliste, BIGUGLIA

SOMMAIRE

ABRÉVIATION	10
RÉSUMÉ	11
SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES	12
INTRODUCTION	17
MÉTHODE GÉNÉRALE.....	18
I. SOURCES D'INFORMATION	18
II. STRATÉGIE DE RECHERCHE.....	18
III. GRILLE DE SÉLECTION DES ÉTUDES ET MÉTHODE D'ANALYSE.....	20
III.1. Sélection des études cliniques	20
III.2. Sélection des études économiques.....	21
III.3. Analyse des données cliniques	21
III.4. Analyse des données économiques	21
IV. GROUPE DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....	22
ÉPIDÉMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN	23
I. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	23
II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER	25
III. DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES SPÉCIFICITÉS DU CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS	27
PERFORMANCE DES TESTS DE DÉPISTAGE CHEZ LES 40-49 ANS	28
I. PERFORMANCE DE LA MAMMOGRAPHIE CHEZ LES 40-49 ANS.....	28
I.1. Méta-analyse de Mushlin <i>et al.</i>	28
I.2. Performances de la mammographie dans les autres méta-analyses.....	29
I.3. Une série de cas prospective	29
I.4. Deux séries de cas rétrospectives	29
I.5. Intervalle de la mammographie chez les 40-49 ans	33
II. PERFORMANCE D'AUTRES TESTS DIAGNOSTIQUES CHEZ LES 40-49 ANS	33
II.1. Mammographie numérique	33
II.2. Ultrasons	34

II.3.	Autres tests	35
III.	DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES PERFORMANCES DES TESTS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES 40-49 ANS	37
	EFFICACITÉ CLINIQUE DU DÉPISTAGE CHEZ LES 40-49 ANS	39
I.	LES RECOMMANDATIONS ANAES DE 1999	39
II.	ACTUALISATION DES DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ.....	39
II.1.	Résultats de la sélection des articles	39
II.2.	Critique méthodologique générale.....	40
II.3.	Études randomisées.....	41
II.4.	Autres études cliniques.....	43
II.5.	Méta-analyses	46
II.6.	Recommandations	49
III.	ACTUALISATION DES DONNÉES CLINIQUES SUR LES RISQUES DU DÉPISTAGE.....	52
III.1.	Faux positifs	52
III.2.	Faux négatifs	52
III.3.	Sur-diagnostic et sur-traitement.....	53
III.4.	Irradiation	54
IV.	DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS	55
	COÛT ET EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE.....	57
I.	LITTÉRATURE ÉCONOMIQUE DISPONIBLE	57
I.1.	Données françaises	57
I.2.	Données internationales	58
II.	RÉSULTATS : LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE DES FEMMES DE 40-49 ANS	59
II.1.	Résultats des études françaises	59
II.2.	Résultats des études internationales	59
III.	DISCUSSION SUR LA LITTÉRATURE ET PERSPECTIVES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE.....	60
	ÉTAT DES PRATIQUES	62
I.	MAMMOGRAPHIES RÉALISÉES CHEZ LES FEMMES DE 40 À 49 ANS.....	62
I.1.	Les données de l'assurance maladie	62
I.2.	Résultats	63
I.3.	Discussion.....	65

II.	EXPÉRIENCES FRANÇAISES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DE 40-49 ANS.....	66
II.1.	Le programme de l'Hérault.....	67
II.2.	Le programme de l'Orne	68
III.	PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE MONDE.....	69
	AVIS DES EXPERTS	71
I.	MÉTHODOLOGIE.....	71
II.	RÉPONSES DU GROUPE DE LECTURE.....	71
III.	AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL	71
III.1.	Discussion de l'analyse de la littérature	71
III.2.	Conclusions.....	72
	CONCLUSIONS	73
	ANNEXE I. GRILLES DE LECTURE	74
	ANNEXE II. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES ET MÉTA-ANALYSES RETENUES .	81
	ANNEXE III. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES	88
	ANNEXE IV. ÉTUDES SUR LE DÉPISTAGE SPONTANÉ DES FEMMES DE 40-49 ANS.....	90
	RÉFÉRENCES	92

ABRÉVIATION

ACBUS : ACcord de Bon Usage des Soins

CCIS : carcinome canalaire *in situ*

IARC : *International Agency of Research on Cancer*

PNDCS : programme national de dépistage du cancer du sein

US : ultrasons

USPSTF : *US Preventive Services Task Force*

RÉSUMÉ

Objectif

Évaluer l'opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein à la population des femmes âgées de 40 à 49 ans sans antécédent de cancer du sein ni risque héréditaire. Actualisation des recommandations de 1999.

Conclusions et résultats

- (i) Évaluation selon les critères OMS : données épidémiologiques, histoire de la maladie, performances des tests de dépistage, efficacité du dépistage et conséquences économiques.
- (ii) Histoire de la maladie : rares publications et de faible niveau de preuve (3 séries de cas prospectives) ; pas de conclusion sur les différences éventuelles des caractéristiques du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans (progression tumorale, différenciation, envahissement ganglionnaire).
- (iii) Performance : études de faible niveau de preuve (1 série de cas prospective et 2 séries de cas rétrospectives) ; pas de conclusion sur les différences de performance de la mammographie conventionnelle ; pas d'autre test validé dans le cadre du dépistage (mammographie numérique, ultrasons, IRM).
- (iv) Bénéfice du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie conventionnelle en termes de mortalité spécifique : non prouvé par des études de bonne qualité méthodologique et de puissance satisfaisante chez les femmes de 40 à 49 ans ; 3 études randomisées (une seule construite pour évaluer le dépistage dans cette tranche d'âge), 1 étude comparative non randomisée et 2 études de cohorte historique.
- (v) Effets délétères du dépistage organisé : comprennent les conséquences des examens mammographiques (faux positifs ou faux négatifs), les sur-diagnostics et sur-traitements ainsi que les risques liés à l'irradiation. Études de faible niveau de preuve concluant uniquement que les risques sont au moins équivalents à ceux du dépistage des femmes de plus de 50 ans.
- (vi) La littérature économique n'a pas permis de trancher sur l'intérêt économique collectif d'une extension du programme national de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans : les 4 études coût/efficacité internationales avaient des résultats sensibles aux hypothèses faites sur la réduction de la mortalité par cancer du sein et l'étude française ayant calculé le coût moyen d'une extension du dépistage aux femmes de 40-49 ans ne permettait pas de se prononcer sur la rentabilité ou non de ce dépistage.
- (vii) Conclusion : pas d'extension du programme français de dépistage aux femmes âgées de 40 à 49 ans avant que son efficacité et sa rentabilité n'aient été prouvées pour la population des femmes âgées de 50 à 74 ans.

Méthode

L'Anaes a interrogé, de façon systématique sur le sujet, les banques de données Medline, Embase, Pascal, les sites Internet utiles et recherché la littérature grise à partir de 1998 pour les études cliniques et 1994 pour les études économiques. La sélection a été réalisée selon le niveau de preuve et la qualité méthodologique des études.

Le rapport a été soumis à un groupe de travail (16 experts), puis à un groupe de lecture (25 experts) pluridisciplinaires.

Perspectives

- (i) Priorité actuelle : améliorer la mise en œuvre du programme national de dépistage chez les femmes de 50 à 74 ans.
- (ii) Favoriser la recherche clinique sur le dépistage organisé du cancer du sein chez les femmes à partir de 45 ans.

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

Contexte

Un dépistage consiste, selon l'Organisation mondiale de la santé, à identifier dans un groupe de personnes supposées saines une maladie à un stade précoce ou à un stade préliminaire, voire un facteur de risque ou une combinaison de facteurs de risque décelables avant le déclenchement de cette maladie. Le programme national de dépistage du cancer du sein dans la population générale a été généralisé à l'ensemble des départements français le 1^{er} janvier 2004. Les modalités du dépistage prévoient la réalisation d'une mammographie biennale chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, sans risque héréditaire ni antécédent de cancer du sein.

La question d'étendre le dépistage à des femmes plus jeunes, âgées de 40 à 49 ans, reste débattue.

État des pratiques

En France, selon les données de l'assurance maladie, la pratique de la mammographie, qu'elle soit réalisée sur signes cliniques d'appel ou sur une démarche de la patiente (dépistage individuel), est courante avant 50 ans (en 2002, 11 % des femmes affiliées à la CANAM et 24 % des femmes affiliées au régime général auraient eu recours à la mammographie) et plus particulièrement dans la tranche d'âge 45/49 ans.

Avant la mise en place du programme national, deux départements, l'Hérault et l'Orne, ont expérimenté le dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans et continuent de suivre les femmes ayant été incluses durant cette période. Aucune donnée de mortalité n'est disponible dans ces deux départements, des résultats préliminaires ont déjà été publiés dans l'Hérault mais aucun résultat n'est disponible pour l'Orne. Ces expériences ont été menées selon l'ancien cahier des charges du dépistage, le nouveau protocole n'a donc jamais été étudié.

Dans le monde, sur les 24 pays ayant mis en place un programme de dépistage national, régional ou pilote, seuls 5 pays ont fixé l'âge de début de dépistage à 40 ans (Australie, Islande, Suède, Portugal, Autriche) et 2 à 45 ans (Espagne, Uruguay).

Objectifs

La Direction générale de la santé a demandé à l'Anaes d'actualiser son rapport d'évaluation, datant de 1999, sur le dépistage du cancer du sein. Cette actualisation ne porte que sur la population des femmes âgées de 40 à 49 ans sans antécédent de cancer du sein ni risque héréditaire. L'opportunité d'étendre le programme national de dépistage à cette tranche d'âge a été étudiée selon les critères OMS : données épidémiologiques, histoire de la maladie, performances des tests de dépistage, efficacité du dépistage et conséquences économiques.

Méthode

L'analyse critique de la littérature clinique et économique a été faite à partir de publications de langue française et anglaise. La littérature clinique a été actualisée à partir de 1998, la littérature économique a été recherchée à partir de 1994. Le rapport réalisé par l'Anaes a été discuté par un groupe multidisciplinaire de 16 personnes lors de deux réunions. Entre les deux réunions, un deuxième groupe de 25 experts a relu le document et a été appelé à apprécier les conclusions de l'analyse de la littérature. Les spécialités représentées dans ces groupes étaient les suivantes : anatomo-pathologie, économie de la santé, épidémiologie, gynécologie, médecine interne, médecine générale, oncologie, radiologie et santé publique.

Résultats de l'analyse de la littérature clinique à propos du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans

— *Données épidémiologiques*

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez les femmes et la première cause de mortalité féminine par cancer. L'incidence du cancer du sein croît rapidement entre 30 et 50 ans. En 2000, 7 758 nouveaux cas de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes françaises âgées de 40 à 49 ans, pour au total 41 845 nouveaux cas.

— *Histoire naturelle du cancer du sein*

Quatre études cliniques explorant les caractéristiques des cancers du sein selon l'âge des patientes ont été analysées. Leur faible niveau de preuve, avec notamment un manque d'ajustement à la taille de la tumeur détectée, ne permettait pas de retenir leurs conclusions. Elles suggéraient toutes une progression tumorale plus rapide chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. La proportion de cancers peu différenciés et d'envahissements ganglionnaires semblait également plus importante dans cette tranche d'âge.

— *Performance des tests de dépistage*

Le test adopté pour le dépistage du cancer du sein est la mammographie conventionnelle. Une méta-analyse, 1 série de cas prospective et 2 séries de cas rétrospectives ont étudié les performances de la mammographie en fonction de l'âge des femmes. Les études suggéraient toutes une augmentation progressive de la sensibilité, spécificité et valeur prédictive avec l'âge. Néanmoins, les données de la littérature n'étaient pas d'une qualité méthodologique suffisante pour permettre de quantifier la diminution de la performance de la mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Aucune étude clinique n'a étudié l'intervalle optimal du dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans. Un certain nombre de recommandations préconisaient un intervalle plus court, de l'ordre de 12 à 18 mois, au lieu des 24 mois instaurés pour les femmes de plus de 50 ans.

Aucun autre test, mammographie numérique, ultrasons ou IRM n'a montré en 2003 des performances équivalentes ou supérieures à la mammographie conventionnelle dans le cadre d'une action de dépistage.

Les ultrasons ne sont pas un outil de dépistage. Selon une étude de faible niveau de preuve, associés à la mammographie, ils en augmenteraient la sensibilité en cas de seins denses.

— *Bénéfices du dépistage du cancer du sein*

Sur les 7 études randomisées ayant étudié l'efficacité du dépistage du cancer du sein sur la mortalité spécifique, 3 actualisations de données ont été publiées depuis le rapport de l'Anaes de 1999. Les résultats d'une étude comparative non randomisée et de 2 études de cohorte historique étaient également disponibles ainsi que 4 nouvelles méta-analyses.

La seule étude randomisée n'incluant que des femmes âgées de 40-49 ans ne trouvait pas, à 13 ans de suivi, un bénéfice au dépistage, mais elle avait des biais méthodologiques majeurs. Les 2 autres études randomisées ne montraient pas de diminution significative de la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, mais leur puissance pour cette sous-population n'était pas suffisante.

Les méta-analyses estimaient la diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein de 15 à 20 % chez les femmes de 40-49 ans, alors qu'elle était de 22 à 25 % pour les plus de 50 ans.

Les effets délétères du dépistage organisé sont les conséquences des examens mammographiques, faux positifs ou faux négatifs, des sur-diagnos et sur-traitements ainsi que des risques liés à l'irradiation. Des études de faible niveau de preuve suggéraient des effets délétères majorés en cas de dépistage chez les 40-49 ans mais sans quantifier cette augmentation du risque.

Résultats de l'analyse de la littérature économique sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans

Cinq études ayant analysé l'impact économique du dépistage organisé des femmes de 40 à 49 ans en termes de coût par année de vie gagnée ont été analysées. Les études internationales ont montré que ce rapport coût/efficacité était supérieur à celui des autres classes d'âge concernées par le dépistage. Ceci était en partie expliqué par la plus faible prévalence des cancers du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Les résultats des modèles économiques étaient très sensibles aux hypothèses faites sur la réduction de la mortalité par cancer du sein, sur laquelle il est difficile de conclure en 2003. La seule étude française disponible avait mis en évidence que le surcoût moyen par cancer identifié dans un système de dépistage centralisé était de 8% lorsqu'on étendait le programme initial des 50-69 ans aux 40-49 ans. Ce surcoût ne permettait pas, en tant que tel, de se prononcer sur la rentabilité ou non du dépistage des femmes de 40 à 49 ans.

Conclusions de l'analyse de la littérature

Le cancer du sein est une pathologie rare avant 30 ans qui croît ensuite fortement entre 40 et 50 ans. En 2000, en France, 7 758 nouveaux cas de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Il n'est pas possible à partir des rares publications et de leur faible niveau de preuve de conclure sur les différences éventuelles des caractéristiques du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans par rapport aux femmes de plus de 50 ans.

Les performances de la mammographie en situation de dépistage n'ont pas été comparées chez les femmes de 40-49 ans à celles de plus de 50 ans dans des études de bonne qualité méthodologique. Les différences de performances évoquées par des études de faible niveau de preuve ne peuvent donc être retenues.

Le bénéfice du dépistage systématique du cancer du sein, pour la mortalité spécifique, n'est pas prouvé par des études de bonne qualité méthodologique et de puissance satisfaisante chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

L'existence d'effets délétères majorés en cas de dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans n'est pas prouvée actuellement. Ces effets délétères sont néanmoins au minimum équivalents à ceux encourus par les femmes de plus de 50 ans.

La littérature économique n'a pas permis de trancher sur l'intérêt économique collectif d'une extension du programme national de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans. Cet intérêt devra être réévalué en fonction de l'évolution des connaissances cliniques, l'apport potentiel des nouvelles technologies et de la disposition à payer du financeur pour une telle intervention. Seule une

modélisation médico-économique française sur les 45-50 ans ou les 40-50 ans pourrait permettre d'explorer l'ensemble des dimensions du sujet et apporter des informations sur ces tranches d'âge.

L'actualisation des données de la littérature n'apporte pas de données d'un niveau de preuve suffisant pour remettre en cause les recommandations de l'Anaes de 1999. L'extension du programme français de dépistage aux femmes âgées de 40 à 49 ans ne saurait être envisagée sans que son efficacité et sa rentabilité n'aient été prouvées pour la population des femmes âgées de 50 à 74 ans.

Ces conclusions pourront être revues après la publication des résultats de l'essai multicentrique randomisé anglais qui étudie l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie annuelle chez des femmes âgées de 40-41 ans à l'inclusion.

Avis des experts

Les experts du groupe de travail ont unanimement souligné le manque de données pour juger de l'efficacité et des effets délétères du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans.

Néanmoins, la réponse à l'opportunité d'étendre le dépistage du cancer du sein aux femmes de moins de 50 ans a été divergente.

Sur les 25 membres du groupe de lecture interrogés sur l'âge de début du dépistage, 24 réponses étaient exploitables : 1 personne a voté pour le dépistage à 40 ans (4,2 %), 10 pour le dépistage à 45 ans (41,6 %), 12 pour maintenir le dépistage à 50 ans (50 %) et 1 personne est restée sans avis (4,2 %).

La majorité des experts du groupe de travail s'est prononcée pour le maintien de l'âge de début du dépistage à 50 ans, par manque de données de bonne qualité pour juger de la balance bénéfice/risque. La priorité actuelle est de réaliser correctement le programme national de dépistage. Un recueil encadré de données françaises devrait être réalisé pour le dépistage chez les femmes à partir de 45 ans avec notamment une information complète.

Une minorité a souhaité que le programme de dépistage invite les femmes à partir de 45 ans à cause d'une incidence du cancer du sein proche de celle des femmes de 50 à 54 ans.

Un avis d'experts unanime n'a pu être dégagé sur l'opportunité d'étendre le programme de dépistage national du cancer du sein aux femmes âgées de moins de 50 ans. Néanmoins, la majorité du groupe de travail et du groupe de lecture s'est prononcée pour ne pas modifier l'âge actuel d'entrée dans le programme de dépistage national.

Conclusion générale

La question de l'accroissement du bénéfice apporté par le dépistage du cancer du sein débutant à 40 ans au lieu de 50 ans n'a pas pu être tranchée à partir des données scientifiques actuelles. Par ailleurs, les risques supplémentaires dus à cette extension ainsi que son coût n'ont pu être quantifiés.

En conclusion, il paraît opportun de porter l'effort et d'allouer les ressources au dépistage organisé des femmes de 50 à 74 ans pour lesquelles le bénéfice a été prouvé. L'existence d'un dépistage spontané chez les femmes de moins de 50 ans, qu'il apparaît nécessaire d'évaluer plus précisément, soulève deux questions :

- faut-il le réguler par la mise en place d'incitations négatives (taux de remboursement, tarification) ;
- ou alors faut-il en assurer la qualité et mettre en place un recueil des données ?

En l'absence de données scientifiques de bonne qualité, il est nécessaire d'encourager les recherches ainsi que le font d'autres pays européens. L'association à des programmes internationaux pourrait être favorisée.

INTRODUCTION

Un dépistage consiste, selon l'Organisation mondiale de la santé, à identifier dans un groupe de personnes supposées saines une maladie à un stade précoce ou à un stade préliminaire, voire un facteur de risque ou une combinaison de facteurs de risque décelables avant le déclenchement de cette maladie. Le dépistage systématique du cancer du sein doit être généralisé en France le 1^{er} janvier 2004, pour toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, selon des modalités recommandées par l'Anaes (1). Selon le rapport récent de la Cour des comptes (2), 94 départements avaient mis en œuvre le programme de dépistage fin décembre 2003. La généralisation devrait être effective dans le courant du premier trimestre 2004. Si l'utilité du dépistage dans cette tranche d'âge n'est que très rarement remise en cause, il n'en va pas de même pour le dépistage des femmes de moins de 50 ans qui fait l'objet de controverses.

À la demande de la Direction générale de la santé, nous actualisons, pour la tranche d'âge 40-49 ans, notre rapport sur le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale paru en mars 1999 (1).

Le plan de notre rapport se fonde sur les principes du dépistage de masse selon les critères OMS (3). Selon ces critères, une maladie non transmissible peut être dépistée :

- s'il s'agit d'une maladie fréquente responsable d'une substantielle mortalité ;
- si l'histoire de la maladie est bien connue avec notamment une phase de latence détectable avant la phase symptomatique ;
- s'il existe un test d'une efficacité prouvée ;
- si l'anomalie dépistée peut être diagnostiquée et traitée, l'avance au traitement devant apporter des bénéfices sur la mortalité et la morbidité de la maladie ;
- si le dépistage a des conséquences économiques acceptables pour la collectivité. Pour cela, les potentiels surcoûts induits par le dépistage par rapport à l'absence de dépistage doivent être contrebalancés par des résultats cliniques (réduction de la mortalité, complications évitées, amélioration de la qualité de vie, etc.).

Ce travail ne concerne pas la population de femmes à risques héréditaires de cancer du sein ou avec antécédent de cancer du sein.

MÉTHODE GÉNÉRALE

I. SOURCES D'INFORMATION

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (États-Unis) ;
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA) ;
- *NHS Health Economic Evaluation Database* ;
- CODECS (COonnaissances et Décisions en EConomie de Santé) ;
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a été limitée à :

- 1998 pour les études cliniques afin d'actualiser le précédent rapport de l'Anaes ;
- 1994 pour les études économiques.

II. STRATÉGIE DE RECHERCHE

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «ET» «OU» «SAUF».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau 1. Résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude/ sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations		1998- déc 2003	M : 70 E : 4
Étape 1	(<i>breast cancer</i> OU <i>breast neoplasms</i>) ET (<i>mass screening</i> OU <i>breast screening</i> [titre] OU <i>breast(w) screening</i> [titre] OU <i>program*</i> [titre] OU <i>campaign*</i> [titre]) ET (<i>adult</i> OU <i>middle age</i> OU <i>young*(w) women</i> [titre, résumé] OU <i>under(w) 50</i> [titre] OU <i>under(w) fifty</i> [titre] OU <i>forty</i> [titre] OU <i>forties</i> [titre] OU <i>40(w)49</i> [titre])		
ET			
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice Guideline</i> OU <i>Health Planning Guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus Development Conference</i> OU <i>Consensus Development Conference, NIH</i> OU <i>Consensus Conference</i> [titre] OU <i>Consensus Statement</i> [titre]		
Méta-analyses, revues de littérature		1998- déc 2003	M : 18 E : 0
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta Analysis</i> OU <i>Review Literature</i> OU <i>Literature Review</i> OU <i>Systematic Review</i>		
Études contrôlées		1998- déc 2003	M : 102 E : 57
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>Controlled Clinical Trial</i> OU <i>Randomized Controlled Trial*</i> OU <i>Double-blind Method</i> OU <i>Double Blind Procedure</i> OU <i>Random Allocation</i> OU <i>Randomization</i> OU <i>Random*</i> [titre] OU <i>Versus</i> [titre] OU <i>Controlled Study</i> OU <i>Comparative Study</i> OU <i>Comparison</i> [titre]		
Études économiques		1994- déc 2003	M : 349 E : 77
Étape 1			
ET			
Étape 5	<i>Cost Allocation</i> OU <i>Cost-Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Control</i> OU <i>Cost Saving?</i> OU <i>Costs(2w)</i> <i>Cost(w) Analysis</i> OU <i>Cost</i> OU <i>Cost Benefit Analysis</i> OU <i>Cost Effectiveness Analysis</i> OU <i>Economic Value of Life</i> OU <i>Health Care Cost?</i> OU <i>Health Economic?</i> OU <i>Economic Aspect</i> OU <i>Cost?</i> OU <i>Economic?</i>		
Études cas-témoins, études de cohorte		1998- déc 2003	M : 92 E : 0
Étape 1			
ET			
Étape 6	<i>Case Control Study(ies)</i> OU <i>Retrospectives Study(ies)</i> OU <i>Cross-Over Studies</i> OU <i>Crossover Procedure</i> OU <i>Cross-Sectional Studies</i> OU <i>Cohort Studies</i> OU <i>Cohort Analysis</i> OU <i>Longitudinal Study(ies)</i> OU <i>Follow-Up Studies</i> OU <i>Follow Up</i> OU <i>Prospective Study(ies)</i>		

Études cliniques		1998- déc 2003	M : 148 E : 1
Étape 1			
ET			
Étape 7	<i>clinical trial</i> OU <i>case-control stud*</i> OU <i>retrospective stud*</i> OU <i>comparative study</i> OU <i>versus</i> [titre] <i>compar*</i> [titre]		
Données épidémiologiques		1998- déc 2003	M : 166
Étape 1			
ET			
Étape 8	<i>epidemiology</i>		
Données liées au facteur d'âge		1998- déc 2003	M : 68
Étape 1			
ET			
Étape 9	<i>age factors</i>		
Littérature francophone		1997- déc 2003	P : 83
Étape 10	[dépistage ET glande mammaire ET campagne de masse) OU (dépistage systématique OU dépistage de masse) ET cancer du sein]		
Nombre total de références obtenues			1 504
Nombre total d'articles analysés			514
Nombre d'articles cités			73

M = Medline ; E = Embase ; P = Pascal

III. GRILLE DE SÉLECTION DES ÉTUDES ET MÉTHODE D'ANALYSE

III.1. Sélection des études cliniques

Notre travail a consisté en une actualisation des données publiées depuis notre rapport sur le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale paru en 1999 (1).

Notre recherche documentaire a été menée afin de retrouver des données pour les femmes de 40-49 ans pour les sujets suivants :

- histoire naturelle du cancer du sein et ses caractéristiques épidémiologiques ;
- performances de dépistage de la mammographie ;
- performances de dépistage d'autres tests diagnostiques dont les ultrasons, la mammographie numérique et l'IRM ;
- efficacité et risques du dépistage.

Pour tous ces thèmes, les critères communs de sélection des articles ont été l'inclusion d'une population ou d'une sous-population de femmes âgées de 40 à 49 ans ou éventuellement de 45 à 49 ans (à l'exclusion des femmes à risques héréditaires de cancer du sein ou ayant un antécédent de cancer du sein), et la disponibilité de données pour cette population.

Les articles analysant l'efficacité du dépistage ont ensuite été retenus si :

- le critère de jugement employé était la mortalité par cancer du sein ;
- la méthodologie de l'étude était précisée.

Les articles traitant des performances des tests diagnostiques ont été retenus si :

- il s'agissait d'études de dépistage et non de diagnostic ;
- des données de sensibilité et/ou de spécificité et/ou des valeurs prédictives étaient disponibles.

III.2. Sélection des études économiques

Toutes les publications proposant une réflexion sur la pertinence économique du dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans ont été recherchées depuis 1994, dans la mesure où le premier rapport de 1999 (1) n'incluait pas de données économiques.

Les études ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- l'inclusion d'un groupe ou d'un sous-groupe de femmes de 40 à 49 ans ;
- une méthodologie d'évaluation appropriée à la problématique (coût/efficacité, coût/bénéfice, coût/utilité) et justifiée ;
- une description précise des paramètres économiques de l'étude (lieu et contexte d'évaluation, perspective, identification claire des sources de coûts, actualisation des données de coûts, analyses de sensibilité) ;
- une présentation explicite des résultats (ratios coût/efficacité, coût différentiel/efficacité différentielle) ;
- une description précise des paramètres cliniques de l'étude dans le cadre des études coût/efficacité : seules les études utilisant le critère de jugement retenu dans la partie clinique (mortalité par cancer du sein) ont été intégrées.

Les données françaises ont été privilégiées et systématiquement retenues quand elles s'inscrivaient dans la problématique.

III.3. Analyse des données cliniques

L'analyse des données cliniques a été réalisée en utilisant le « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » de l'Anaes (4).

Différentes grilles de lecture issues de ce guide ont été utilisées :

- grille de lecture d'un article épidémiologique ;
- grille de lecture d'un article diagnostique ;
- grille de lecture d'un document de recommandation ;
- grille de lecture d'un article thérapeutique ;
- grille de lecture des revues de synthèse.

Ces grilles sont présentées en *annexe I*.

III.4. Analyse des données économiques

Les données économiques ont été analysées selon la grille de lecture d'un article économique élaborée par Drummond *et al.* (5) et présentée en *annexe I*.

IV. GROUPE DE TRAVAIL ET DE LECTURE

L'analyse de la littérature réalisée par l'Anaes a été présentée à un groupe de travail de 16 personnes et a été discutée au cours de deux réunions. Les commentaires et avis du groupe de travail ont été repris dans ce rapport dans la partie «avis des experts » distincte de l'analyse de la littérature.

Le rapport ainsi enrichi des commentaires du groupe de travail a été soumis à l'appréciation d'un groupe de lecture pluridisciplinaire (25 experts).

Les personnalités associées à ce travail ont été proposées par les sociétés savantes et représentaient les spécialités suivantes : anatomo-pathologie, économie de la santé, épidémiologie, gynécologie, médecine interne, médecine générale, oncologie, radiologie et santé publique.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer du sein est en France, comme pour l'ensemble des pays industrialisés, le plus fréquent des cancers féminins. En 2000, le cancer du sein représentait 35,7 % des nouveaux cas de cancers chez la femme (6). Il était également la première cause de mortalité féminine par cancer en France : 20,2 % des décès.

Les dernières estimations publiées (7) des incidences et de la mortalité des cancers du sein ont montré que la progression des nouveaux cas a été de 100 % de 1980 à 2000 (de 21 000 à 42 000 cas) et que durant cette période le nombre de décès a augmenté de 35 % (de 8 000 à 11 000 décès).

— Nombre de cas pour l'année 2000

Le nombre de nouveaux cas estimés en 2000 pour la tranche d'âge 40-49 ans était de 7 758 cas, le nombre total de nouveaux cas étant de 41 845 (7).

Entre 40 et 49 ans, le nombre de décès était de 1 080 pour un nombre total de décès de 11 637.

Tableau 2. Nombre estimé de cas et de décès de cancer du sein par tranche d'âge en France pour l'année 2000, d'après l'Institut de veille sanitaire, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, les Hôpitaux de Lyon, et le Réseau FRANCIM (6)

Âge	0-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	total
Cas incidents estimés																	
Femme	1	3	19	167	598	1 562	2 971	4 787	5 677	4 244	4 462	4 721	4 397	4 027	1 967	2 242	41 845
Décès estimés																	
Femme	1	0	2	14	73	211	406	674	1 020	890	1 063	1 295	1 429	1 560	997	2 002	11 637

— Variation des taux selon l'âge

Le risque de développer un cancer du sein est dépendant de l'âge. Des données, comportant les variations de taux selon l'âge pour une cohorte de naissance (1928) de référence, ont confirmé un taux d'accroissement de l'incidence élevé entre 30 et 50 ans (6). À partir de 50 ans, l'augmentation du risque était moins importante avec une concordance au moment de la ménopause.

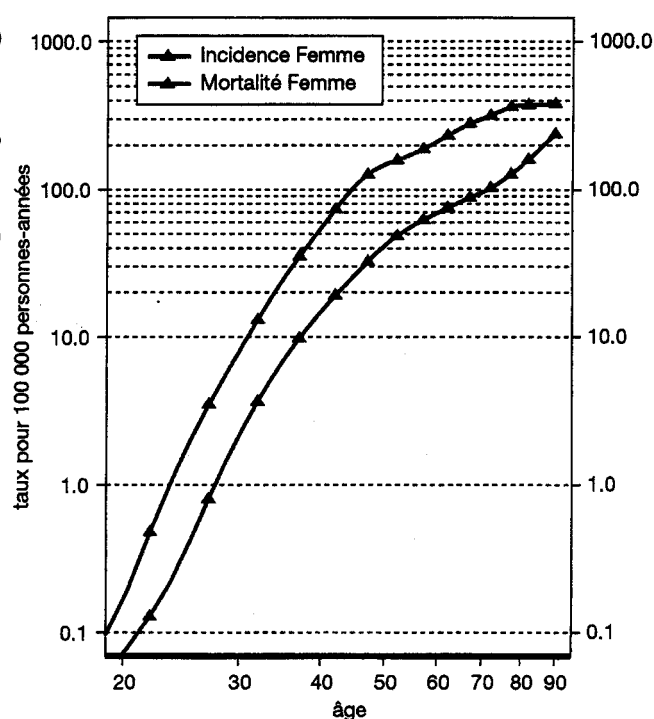


Schéma 1. Courbes spécifiques de l'âge (cohorte 1928, échelle log-log), d'après l'Institut de veille sanitaire, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, les Hôpitaux de Lyon, et le Réseau FRANCIM (6).

Tableau 3. Taux instantané d'incidence et de mortalité par âge, femmes de la cohorte 1928, d'après l'Institut de veille sanitaire, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, les Hôpitaux de Lyon, et le Réseau FRANCIM (6).

Âge	2	7	12	17	22	27	32	37	42	47	52	57	62	67	72	77	82	90
Incidence	0,0	0,0	0,0	0,1	0,5	3,5	13,1	35,2	73,3	127,0	158,4	188,0	232,0	279,0	317,3	362,5	374,4	380,1
Mortalité	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,8	3,6	9,8	19,1	32,3	48,4	62,1	74,9	87,9	102,3	126,6	159,2	237,5

L'évolution du risque de développer un cancer du sein augmentait pour l'ensemble des cohortes depuis la cohorte de référence (naissance en 1928) alors que le risque d'en décéder variait peu.

Tableau 4. Risque relatif selon la cohorte de naissance (cohorte de référence 1928) d'après l'Institut de veille sanitaire, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, les Hôpitaux de Lyon, et le Réseau FRANCIM (6).

		Cohorte de naissance								
		1913	1918	1923	1928	1933	1938	1943	1948	1953
Incidence	Femme	0,69	0,78	0,88	1	1,17	1,38	1,57	1,70	1,80
Mortalité	Femme	0,92	0,93	0,98	1	1,02	1,03	1,01	1,00	0,99

* Taux cumulé 0-74 ans (en %) pour la cohorte 1928. Pour obtenir le taux cumulé d'une autre cohorte, multiplier ce taux par le risque relatif correspondant à cette autre cohorte

II. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

L'histoire naturelle du cancer du sein a pour objectif de reconstituer son évolution depuis sa naissance jusqu'à son émergence clinique (8). Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec des variations substantielles des temps de croissance et du potentiel métastatique d'une patiente à l'autre. Le décès par cancer du sein est causé par une dissémination métastatique, exceptionnellement par l'évolution locale ou régionale (9). Le risque de métastase subsiste jusqu'à 15 voire 20 ans après exérèse tumorale. Les facteurs pronostiques les plus importants sont la taille de la tumeur, son grade histologique et l'envahissement ganglionnaire.

Le dépistage intervient dans une phase de détectabilité, appelée temps de séjour, où la maladie n'est pas encore symptomatique (10). L'effet bénéfique du dépistage serait dû à sa capacité à détecter des cancers de bon pronostic - petite taille de la tumeur, bas grade histologique, sans envahissement ganglionnaire (11).

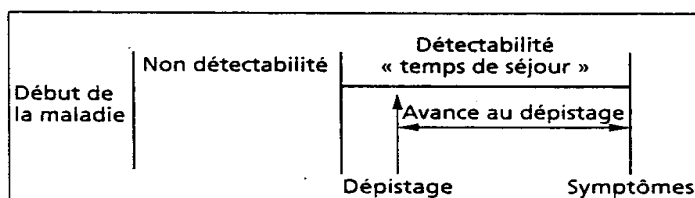


Schéma 2. Histoire naturelle de la maladie d'après Daurès, en 2002 (10).

Nous avons retrouvé 3 études cliniques (9,11,12) explorant les caractéristiques des cancers du sein et comportant des données pour les femmes de 40 à 49 ans (cf. *tableau 5*).

Tableau 5. Caractéristiques du cancer du sein dans les études cliniques.

Auteur, année	Méthodologie	Progression tumorale	Grade histologique	Envahissement ganglionnaire
Tabár <i>et al.</i> , 1999 (11)	- Données histologiques de l'essai randomisé des Deux Comtés - 7 ans de suivi - 2 468 cancers du sein diagnostiqués	Détectabilité (temps de séjour) estimée 40-49 ans : 2,46 ans 50-59 ans : 3,75 ans 60-69 ans : 4,23 ans	Progression annuelle estimée du grade 1-2 vers grade 3 : 40-49 ans : 47 % 50-59 ans : 12 % 60-69 ans : 15 %	Progression annuelle estimée vers un envahissement ganglionnaire 40-49 ans : 26 % 50-59 ans : 19 % 60-69 ans : 16 %
Tubiana, 1998 (9)	- Série de cas prospective - 4 000 patientes atteintes d'un cancer du sein	Temps de doublement < 35 ans : 5,2 mois 36-45 ans : 7 mois 46-55 ans : 7,2 mois	Pas de données ajustées à l'âge	Pas de données ajustées à l'âge
Olivotto <i>et al.</i> , 2000 (12)	- Cohorte prospective d'un programme de dépistage - 10 ans de suivi - 3 304 cancers détectés	Pas de données	Tumeur peu différenciée : < 40 ans : 50 % 40-49 ans : 34 % 50-59 ans : 27 % 60-69 ans : 23 % 70-79 ans : 17 %	< 40 ans : 0 % 40-49 ans : 28 % 50-59 ans : 20 % 60-69 ans : 18 % 70-79 ans : 15 %

Les caractéristiques histologiques des tumeurs dépistées à 7 ans de suivi dans l'essai randomisé suédois des Deux Comtés (11) ont été rapportées. Les modalités de recueil des données et d'analyse statistique n'étaient pas décrites.

La progression annuelle estimée de la tumeur d'une taille inférieure à 2 cm à une taille supérieure à 2 cm était de 31 % pour la tranche d'âge 40-49 ans, 22 % pour la tranche d'âge 50-59 ans et 20 % pour la tranche d'âge 60-69 ans. De même, l'évolution estimée vers un envahissement ganglionnaire et vers une forme plus maligne était plus importante chez les 40-49 ans. À aucun moment, les auteurs n'ont précisé si ces estimations étaient ajustées à la taille initiale de la tumeur détectée.

Pour les auteurs (11), la progression tumorale était plus rapide chez les 40-49 ans et ce pour tous les types histologiques de tumeurs avec pour conséquence une durée de détectabilité préclinique raccourcie. Chez les femmes de plus de 50 ans, cette phase de détectabilité était plus longue et variait selon le type histologique.

Pour l'équipe, les tumeurs des femmes de 40-49 ans avaient tendance dans un premier temps à se différencier d'un bas grade de malignité vers un haut grade de malignité alors que la croissance tumorale et l'envahissement ganglionnaire étaient plus lents. Chez les femmes de plus de 50 ans, la tumeur commençait par croître en taille ou à envahir les ganglions avant de se différencier d'un bas à un haut grade de malignité. Pour les auteurs, ces caractéristiques permettaient d'expliquer l'effet retardé du dépistage chez les femmes de moins de 50 ans. Le gain en mortalité pour les tumeurs agressives ne différencierait pas entre le groupe dépisté et le groupe non dépisté, alors qu'il ne serait mesurable, pour les tumeurs moins agressives, que 7-8 ans après la randomisation. Les auteurs soulignaient également que l'intervalle de dépistage de 24 mois n'était pas suffisant pour prévenir les décès des formes tumorales les plus agressives, pour cela un intervalle de 12-18 mois semblait nécessaire.

Une série prospective (9) de 4 000 patientes atteintes d'un cancer du sein a montré que la croissance tumorale était plus rapide chez les patientes âgées de moins de 35 ans. Il s'agissait d'une série qui ne précisait ni le nombre de patientes dans les différentes tranches d'âge ni le type histologique des tumeurs.

La vitesse de croissance tumorale variait peu entre 40 et 60 ans. Cette étude avait également noté que le grade histologique augmentait avec la taille de la tumeur ce qui suggérerait une progression histologique des tumeurs durant leur croissance. Les auteurs concluaient que la détection précoce présentait le double avantage d'avoir des tumeurs plus petites et d'un grade histologique plus faible. Des données plus précises concernant la tranche d'âge 40-49 ans n'étaient pas publiées.

Dans une cohorte prospective d'un programme de dépistage canadien (12), les cancers des patientes de 40 à 49 ans étaient plus invasifs, d'un grade histologique plus avancé et avec un envahissement ganglionnaire plus fréquent au moment du dépistage. Le pourcentage de tumeurs invasives de plus de 20 mm était de 30 % pour la tranche d'âge 40-49 ans, 21 % pour la tranche d'âge 50-59 ans et de 16 % pour la tranche d'âge 60-69 ans. Près de 30 % des cancers dépistés chez les femmes de 40-49 ans étaient accompagnés d'un envahissement ganglionnaire et 34 % des tumeurs étaient peu différenciées. Il s'agissait de données descriptives à 10 ans de suivi d'un programme de dépistage.

Les cancers survenant chez des femmes de moins de 50 ans auraient certaines spécificités selon une analyse de la littérature dont la méthode n'était pas décrite (13) :

- durée de la phase préclinique écourtée de 1,3 an par rapport à celle des femmes de 50-59 ans ;
- potentiel de malignité plus important.

Par contre, il n'y avait pas de différence de pronostic en fonction de l'âge quand les tumeurs étaient groupées par facteurs pronostiques importants (taille, envahissement ganglionnaire ou grade histologique).

III. DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES SPÉCIFICITÉS DU CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS

L'incidence du cancer du sein croît avec l'âge à partir de 30 ans avec une croissance rapide entre 40 et 50 ans (6).

Selon une méta-analyse (14), le nombre de cancers détectés avant 50 ans par le dépistage sera moindre que chez les femmes de plus de 50 ans, l'augmentation de l'incidence la plus importante ayant lieu au moment de la ménopause. Néanmoins pour certains auteurs, la barrière de 50 ans relève de l'arbitraire essentiellement pour deux raisons. D'une part, le risque de décès par cancer du sein est une variable continue augmentant avec l'âge comme le confirment les dernières données publiées par l'Inserm et l'InVS (6). D'autre part, la ménopause, qui est un facteur important dans l'augmentation du risque de cancer du sein, ne survient pas, elle non plus, à un âge déterminé.

Les données de la littérature suggèrent qu'une large proportion de tumeurs diagnostiquées, dans la tranche d'âge 40-49 ans, est d'un type histologique associé avec une progression et une malignité accrues et une phase préclinique raccourcie. Néanmoins, ces constatations n'ont pas été ajustées à la taille de la tumeur au moment de la détection qui, dans les faits, selon les experts, est souvent plus importante chez les 40-49 ans. Ceci aura un impact sur l'intervalle entre deux mammographies qui devra tenir compte d'un temps de détection *a priori* écourté. Néanmoins, ces données sont d'une qualité méthodologique trop faible pour en tirer des certitudes

Il n'a pas été retrouvé de données sur l'histoire naturelle différenciées pour les 40-44 ans et celles pour les 45-49 ans n'étaient pas disponibles.

En 2000 en France, 7 758 nouveaux cas de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes âgées de 40 à 49 ans (41 845 au total).

Quatre études suggéraient que les cancers du sein étaient plus agressifs chez les femmes de 40 à 49 ans. La progression tumorale serait plus rapide avec pour conséquence un temps de détection raccourci. De même, la proportion de cancers peu différenciés et de tumeurs accompagnées d'un envahissement ganglionnaire serait plus importante pour cette tranche d'âge que pour les femmes de plus de 50 ans. Néanmoins, le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas de retenir leurs conclusions.

PERFORMANCE DES TESTS DE DÉPISTAGE CHEZ LES 40-49 ANS

Le test utilisé dans un dépistage organisé doit permettre de faire un maximum de diagnostics précoces avec un taux de faux négatifs acceptable (10). Le test doit être simple à mettre en œuvre, sans danger, efficace, acceptable par la population et peu onéreux (3). Le test de dépistage, qui n'est pas un test diagnostique, va permettre de classer la population en deux groupes : un groupe de personnes ne présentant pas le marqueur et un groupe de personnes présentant le marqueur. Pour ces dernières, des examens complémentaires devront être réalisés pour confirmer l'anomalie et faire le diagnostic.

Point méthodologique

Les paramètres de mesure de l'efficacité du test de diagnostic sont la sensibilité et la spécificité (15). Le calcul de la sensibilité est, le plus souvent, exprimé comme la proportion des cancers détectés par rapport à ceux trouvés de manière inopinée pendant l'année qui suit la mammographie de dépistage (cancers de l'intervalle), car le *gold standard* de l'histologie n'est pas disponible dans le cas du dépistage. La spécificité tient compte de toutes les femmes qui ont eu des examens complémentaires après une mammographie anormale.

Nous verrons d'abord la performance de la mammographie chez les femmes de 40-49 ans puis les autres tests disponibles. L'analyse méthodologique détaillée des études cliniques de ce chapitre est décrite en *annexe I*.

I. PERFORMANCE DE LA MAMMOGRAPHIE CHEZ LES 40-49 ANS

Nous avons retenu une méta-analyse dont l'étude des performances de dépistage de la mammographie était l'objectif principal, une série de cas prospective et deux séries retrospectives. Les données des autres méta-analyses abordant ce sujet ont également été retenues.

I.1. Méta-analyse de Mushlin *et al.*

Cette méta-analyse (16) a plus particulièrement étudié les performances de la mammographie lors de la première vague du dépistage.

Les auteurs notaient la considérable variabilité entre les études concernant la technique de la mammographie, le nombre d'incidences, l'intervalle, l'âge de la population incluse, la définition des cas de cancers, notamment la différenciation *in situ* et invasif, et enfin la définition d'une mammographie anormale.

Pour la population générale, la mammographie utilisée seule montrait une sensibilité de 89,5 % pour un intervalle de dépistage de 1 an et 71 % pour un intervalle de 2 ans. Selon les auteurs, la sensibilité de la mammographie chez les femmes de moins de 50 ans était en moyenne inférieure de 10 % par rapport à celle des femmes de 50-59 ans (pas d'analyse statistique disponible). La sensibilité la plus élevée atteinte dans un essai était de 95 % avec un taux de faux positifs associé de 4 %. Les taux de faux positifs s'échelonnaient entre 1 et 7 %. Des données concernant uniquement les 40-49 ans n'étaient pas disponibles.

Les auteurs avançaient que la différence de performance de la mammographie avec l'âge devrait être réévaluée car de plus en plus de femmes utilisent l'hormonothérapie de substitution. Celle-ci augmente la densité des seins, la taille des fibro-adénomes et des kystes, et rend ainsi l'interprétation plus difficile.

I.2. Performances de la mammographie dans les autres méta-analyses

L'objectif principal des autres méta-analyses étant l'analyse de l'efficacité du dépistage, les données sur la performance du test de dépistage étaient plus parcellaires sans analyse ajustée à l'âge.

Dans la méta-analyse de l'équipe de Humphrey (14), les performances de la mammographie de dépistage chez les femmes de moins de 50 ans étaient jugées inférieures à celles des plus de 50 ans. Néanmoins, les auteurs soulignaient que ces résultats n'étaient pas ajustés à un grand nombre d'autres facteurs qui influencent la sensibilité, comme les facteurs techniques, la densité mammaire ou l'expérience du radiologue. Selon les auteurs, les résultats des essais randomisés suggèrent une valeur prédictive positive de la mammographie augmentant progressivement avec l'âge (pas de données chiffrées disponibles).

Une autre méta-analyse (15) concluait, elle aussi, qu'il y avait, à partir de données descriptives (pas de données chiffrées, ni d'analyse statistique), une certaine évidence pour conclure que la sensibilité de la mammographie de dépistage augmentait avec l'âge.

I.3. Une série de cas prospective

Les données prospectives de 10 années de dépistage par mammographie réalisée tous les ans chez les moins de 50 ans et tous les 2 ans chez les plus de 50 ans ont été rapportés (12). Les résultats montraient une tendance à l'augmentation de la sensibilité, de la spécificité et de la valeur prédictive positive avec l'âge. La sensibilité (76,2 % *versus* 86,1 %), la spécificité (92,8 % *versus* 93,9 %) et la valeur prédictive positive (2,5 % *versus* 5,8 %) étaient plus faibles dans la tranche d'âge 40-49 ans que pour l'ensemble de la population, bien que l'intervalle du dépistage ait été réduit de 2 à 1 an. Les auteurs soulignaient également que 25 % de tous les cancers chez les moins de 50 ans n'avaient pas été détectés par la mammographie.

I.4. Deux séries de cas rétrospectives

Une série de cas rétrospective (17) a étudié, à partir de registres de mammographies, les effets de l'âge, de la densité mammaire et de l'hormonothérapie substitutive sur l'efficacité de 463 372 mammographies de dépistage.

La densité des seins, mesurée selon la classification BI-RADS, chez les patientes sans traitement hormonal substitutif diminuait avec l'âge : 61 % de seins denses chez les 40-44 ans ; 58 % chez les 45-49 ans ; 47,7 % chez les 50-54 ans puis diminution constante jusqu'à 29,8 % chez les 80-89 ans.

La sensibilité de la mammographie de dépistage augmentait régulièrement avec l'âge : de 68,6 % chez les 40-44 ans à 83,3 % pour les 80-89 ans. Néanmoins, à partir de 45 ans, la sensibilité de la mammographie était à peu près stable jusqu'à 69 ans. La sensibilité variait également en fonction de la densité des seins : de 62,9 % pour des seins denses à 87 % pour des seins adipeux. Après ajustement à la densité mammaire, le traitement hormonosubstitutif n'influait pas sur la sensibilité de la mammographie de dépistage.

La spécificité suivait la même évolution que la sensibilité, augmentant régulièrement de 91,4 % à 40-44 ans jusqu'à 94,4 % pour les 80-89 ans. La spécificité diminuait avec la

densité des seins : 96,9 % pour des seins entièrement adipeux à 89,1 % pour des seins denses.

Les auteurs concluaient que la densité des seins et l'âge étaient deux indicateurs importants indépendants de la performance de la mammographie de dépistage. Ils préconisaient que les comptes rendus des mammographies comportent systématiquement une évaluation de la densité des seins.

Une étude rétrospective (18) des mammographies réalisées dans le cadre du programme de dépistage de Gand a étudié les performances de 28 944 mammographies en fonction de l'âge. Lors de la première vague du dépistage, la sensibilité de la mammographie était la plus faible chez les 40-49 ans : 68,4 % *versus* 84,4 % pour les 50-59 ans. Lors des vagues suivantes les résultats de sensibilité étaient inversés : 93,3 % pour les 40-49 ans et 70 % pour les 50-59 ans. Selon les auteurs, il était communément admis que la sensibilité était moindre dans les vagues suivantes car les cancers incidents étaient généralement plus petits ou d'une croissance plus rapide que les cancers détectés lors de la première vague. Le fait que la sensibilité pour les vagues suivantes soit diminuée dans les groupes d'âge supérieur à 50 ans et au contraire augmentée chez les 40-49 ans était noté mais non expliqué par les auteurs. Il en allait de même pour la réduction inhabituelle de la valeur prédictive positive de la mammographie chez les 50-59 ans alors qu'elle est supposée augmenter puisqu'il y a possibilité de comparaison aux mammographies antérieures.

Tableau 6. Résultats de performance de la mammographie de dépistage.

Auteur, année	Méthodologie, test utilisé	Sensibilité	Spécificité	Autres résultats	Commentaires méthodologiques majeurs
Mushlin <i>et al.</i> , 1998 (16)	Méta-analyse	Population générale, première vague de dépistage - Mammographie seule, intervalle de dépistage de 12 mois : 89,5 % (83-95 %) - Mammographie seule, intervalle 2 ans : 71 % (56-86 %) - Chez les < 50 ans : sensibilité inférieure de 10 % en moyenne (pas d'analyse statistique)	- Population générale, première vague de dépistage : 93 à 99 %		- Données chiffrées non exhaustives - Études retenues : Deux Comtés, Malmö, Stockholm, Canada - Études exclues : HIP, Édimbourg, Göteborg
Humphrey <i>et al.</i> , 2002 (14)	Méta-analyse	Moins de 50 ans, première vague de dépistage - Intervalle 1 an : 73 à 81 % (71 à 96 % pour les 50-59 ans) - Intervalle 2 ans : 53-56 % (56 à 75 % pour les 50-59 ans)	- Population générale, première vague de dépistage : 94 à 97 %		- Performance de la mammographie n'était pas le critère principal
Olivotto <i>et al.</i> , 2000 (12)	- Étude de cohorte prospective - Suivi à 10 ans (1988-1997) - Femmes de 40-70 ans sans antécédents de cancer du sein ni implant mammaire - 895 849 mammographies, 2 incidences sans examen clinique des seins - Intervalle : annuel pour moins de 50 ans et biennal pour les plus de 50 ans	- 40-49 ans : 76,2 % - 50-59 ans : 85 % - 60-69 ans : 89,5 % - 70-79 ans : 91,1 % - toute la population : 86,1 %	- 40-49 ans : 92,8 % - 50-59 ans : 93,9 % - 60-69 ans : 95 % - 70-79 ans : 95,1 % - toute la population : 93,9 %	Valeur prédictive positive : - < 40 ans : 1,9 % - 40-49 ans : 2,5 % - 50-59 ans : 5 % - 60-69 ans : 9,2 % - 70-79 ans : 12,6 % - toute la population : 5,8 %	- Faibles taux de participation (25 % pour les 40-49 ans, 39 % pour les 50-69 ans) - Biais non discutés

Tableau 6 (suite). Résultats de performance de la mammographie de dépistage.

Auteur, année	Méthodologie, test utilisé	Sensibilité	Spécificité	Autres résultats	Commentaires méthodologiques majeurs
Carney <i>et al.</i> , 2003 (17)	- Série de cas rétrospective - Femmes de 40-89 ans sans antécédents de cancer du sein ni implant mammaire - 463 372 mammographies de dépistage datant de moins de 2 ans	- 40-44 ans : 68,6 % - 45-49 : 72,5 % - 50-54 : 75,4 % - 55-59 : 75,1 % - 60-69 : 72,8 % - 70-79 : 78,6 % - 80-89 : 83,3 % (sensibilité ajustée à l'âge, la densité des seins et traitement hormonosubstitutif)	- 40-44 ans : 91,4 % - 45-49 : 91,2 % - 50-54 : 92 % - 55-59 : 93,1 % - 60-69 : 93,6 % - 70-79 : 94,6 % - 80-89 : 94,4 %		- Étude rétrospective - Comptabilisation du nombre de cas de cancers par sources variables - Collecte des données non standardisée
van Landeghem <i>et al.</i> , 2002 (18)	- Série de cas rétrospective - Mammographies biennales avec examen clinique des seins - 28 944 mammographies	40-49 ans - première vague : 68,4 % - vagues suivantes : 93,3 % 50-59 ans - première vague : 84,4 % - vagues suivantes : 70 % 60-69 ans - première vague : 85,5 % - vagues suivantes : 67,7 %	40-49 ans - première vague : 97,6 % - vagues suivantes : 98,3 % 50-59 ans - première vague : 97,3 % - vagues suivantes : 97,8 % 60-69 ans - première vague : 97 % - vagues suivantes : 98,1 %	Valeur prédictive positive : 40-49 ans - première vague : 14,2 % - vagues suivantes : 19,7 % 50-59 ans - première vague : 28,3 % - vagues suivantes : 16,8 % 60-69 ans - première vague : 32,1 % - vagues suivantes : 18,8 %	- Étude rétrospective - Mode de collection des cas de cancer du sein non précisé - Critères de sélection de la population non décrits - Radiologues peu expérimentés en début de programme

I.5. Intervalle de la mammographie chez les 40-49 ans

Aucune étude clinique n'a été menée pour comparer un intervalle de dépistage à un autre. Les propositions d'intervalles étaient basées sur des avis ou consensus d'experts.

Selon l'Anaes (1), si un dépistage devait être mis en place pour les 40-49 ans, un rythme de dépistage compris entre 12 et 18 mois devrait être adopté. Cet intervalle permettrait de prendre en compte l'évolution tumorale et la fréquence des cancers de l'intervalle dans cette tranche d'âge.

Cet intervalle était également préconisé dans les recommandations pour le dépistage du cancer dans l'Union européenne (19).

Selon l'*United States Preventive Services Task Force* (20), aucune différence claire de l'impact de différents intervalles n'existait. Les études cliniques menées avec un intervalle compris entre 12 et 33 mois ne montraient aucune évidence de bénéfice d'un dépistage annuel pour les femmes de moins de 50 ans. L'intervalle optimal du dépistage pour les 40-49 ans n'avait donc pas pu être précisé et la recommandation donnait un intervalle de 1 à 2 ans. Cela était également le cas dans les recommandations de l'*American Cancer Society* (21).

Les travaux de l'*International Agency for Research on Cancer* (15) avaient, quant à eux, conclu qu'il y avait peu de données sur lesquelles baser des recommandations sur la fréquence du dépistage du cancer du sein et aucun intervalle optimal n'était proposé.

II. PERFORMANCE D'AUTRES TESTS DIAGNOSTIQUES CHEZ LES 40-49 ANS

La mammographie conventionnelle est la seule méthode de diagnostic qui ait été sérieusement évaluée dans le dépistage du cancer du sein (15). D'autres techniques alternatives et complémentaires ont été développées récemment, essentiellement pour leur apport dans le diagnostic du cancer du sein (*tableau 7*).

II.1. Mammographie numérique

Dans le cas de la mammographie numérique, le récepteur d'image (film radiologique) est remplacé par un récepteur digital, les autres aspects techniques étant similaires à la mammographie conventionnelle (15).

II.1.1. Rapport de l'Anaes

Cette évaluation de la numérisation de la mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein (22), concluait que les obstacles techniques et le coût de la mammographie numérique constituaient, en décembre 2000, un frein à la large diffusion de la technique. Les études disponibles suggéraient que les techniques de numérisation plein champ en mammographie avaient des performances diagnostiques équivalentes à celles des techniques conventionnelles mais devaient être confirmées dans un contexte de dépistage. Aucune étude n'avait comparé l'irradiation entre les mammographies conventionnelles et numériques.

II.1.2. Actualisation des données

Une seule étude clinique étudiant la mammographie numérique dans le cadre du dépistage du cancer du sein a été retrouvée. Il s'agit d'une étude prospective non randomisée qui a comparé 4 945 mammographies numériques et conventionnelles dans le cadre d'un dépistage proposé à des femmes de plus de 40 ans dans deux centres (23). Chaque femme avait les deux examens selon une chronologie et une réalisation technique non standardisées.

Les sensibilités et les valeurs prédictives positives des deux techniques n'étaient pas statistiquement différentes. La seule différence statistique significative était un taux de rappel moindre avec la mammographie numérique : 11,5 % *versus* 13,8 % ($p < 0,001$). L'équipe n'avait pu trancher s'il s'agissait d'une réelle différence entre les deux techniques ou d'une différence due à des conditions de lecture différentes.

Du fait de la faible incidence des cancers, l'étude était toujours en cours pour accroître son pouvoir statistique.

Selon une méta-analyse, les avantages de la mammographie numérique seraient une plus grande résolution de contraste, la possibilité d'archiver et de transmettre électroniquement les images et le potentiel de diminuer la dose d'irradiation (15).

II.2. Ultrasons

Aucun essai étudiant les performances des ultrasons (US) comme outil de dépistage du cancer du sein n'était disponible.

II.2.1. Série de cas prospective

Une série de cas prospective (24) a étudié les performances de la mammographie de dépistage associée à un examen clinique des seins et éventuellement à un examen par ultrasons en cas de seins denses (catégories 2, 3 et 4 de la classification BI-RADS).

La sensibilité de la mammographie était significativement moindre chez les femmes de moins de 50 ans (58 % *versus* 82,7 % ; $p < 0,001$).

L'association des ultrasons à la mammographie, dans le cas de seins denses, augmentait de 42 % le nombre de tumeurs non palpables détectées. Chez les femmes de moins de 50 ans aux seins denses, 38 % des tumeurs n'avaient été détectés qu'avec les ultrasons. Quand on étudiait la totalité de la population ayant eu un examen US cette proportion diminuait à 15 %. Parmi les cancers détectés par les ultrasons, 70 % étaient inférieurs à 1 cm et 89 % n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

L'association mammographie-ultrasons était significativement plus sensible que l'association mammographie-examen clinique (97,3 % *versus* 74,7 % ; $p < 0,001$).

Pour les auteurs le facteur prédictif le plus important, pour la sensibilité de la mammographie, était la densité des seins alors que l'effet de l'âge était moins marqué.

II.2.2. Autres résultats

Le groupe européen pour le dépistage du cancer du sein (140 membres de 12 États) a établi un consensus d'experts sur le rôle des US (25). Leur conclusion a été que les US

n'étaient pas à utiliser comme un instrument de dépistage en routine du fait de leur faible sensibilité et spécificité, mais peuvent être un complément important de la mammographie.

L'utilisation des ultrasons comme examen chez une femme asymptomatique montrerait quelques limites. Les ultrasons ne détecteraient pas les microcalcifications, la sensibilité de l'examen serait hautement opérateur-dépendante, le champ de vue serait limité et les copies de l'ensemble de l'examen pour une double lecture seraient infaisables selon une méta-analyse (15).

La détection de lésions occultes cliniquement et à la mammographie poserait également un problème de surdiagnostic car il s'agirait dans une large proportion de cas de lésions bénignes avec un risque de biopsies inutiles (26).

Il est à noter qu'il n'existe actuellement aucune standardisation de la technique d'examen et des critères d'interprétation (21).

II.2.3. Projet d'étude

Un groupe de travail de l'*American College of Radiology* (27) devrait mettre en place un essai multicentrique afin de vérifier si un examen ultrasons peut identifier des cancers occultes à la mammographie et si ces résultats sont généralisables à tous les centres.

II.3. Autres tests

Aucun autre test de dépistage n'a été étudié dans un essai clinique. L'IRM, par exemple, a été comparée à la mammographie de dépistage uniquement chez les femmes à risque.

Tableau 7. Performance des autres tests de dépistage dans les essais cliniques.

Auteur année	Méthodologie, test, population	Sensibilité	Spécificité	Autres résultats	Commentaires méthodologiques majeurs
Lewin <i>et al.</i> , 2001 (23)	- Étude comparative non randomisée - Mammographie numérique <i>versus</i> mammographie conventionnelle - Femmes de plus de 40 ans se présentant pour un dépistage - 4 945 mammographies numériques	- Mammographie numérique : 60 % - Mammographie conventionnelle : 63 % ($p > 0,5$)		Valeur prédictive positive : - mammographie numérique : 3,7 % - mammographie conventionnelle : 3,2 % ($p > 0,3$)	- Protocole de réalisation et chronologie des deux examens variables selon les patientes - Pas d'hypothèse ni de calcul <i>a priori</i> du nombre de patientes - Suivi à 1 an par un questionnaire sans recherche systématique des cas de cancers par autres modalités
Kolb <i>et al.</i> , 2002 (24)	- Série de cas prospective - 27 825 mammographies de dépistage - 13 547 mammographies +US (seins denses)	Mammographie - moins de 50 ans : 58 % - 50 ans et plus : 82,7 % Examen clinique des seins - moins de 50 ans : 36 % - 50 ans et plus : 25,5 % US - moins de 50 ans : 78,6 % - 50 ans et plus : 74 % Mammographie + US : 97,3 % Mammographie + examen clinique : 74,7 %	Pour l'ensemble de la population : - mammographie : 98,8 % - examen clinique : 99,4 % - US : 96,8 %		- Critères de sélection non décrits - Pas d'évaluation en aveugle des résultats des autres examens - Définition des faux négatifs comme absence d'anomalie aux trois tests et non par recherche des cancers de l'intervalle

III. DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LES PERFORMANCES DES TESTS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES 40-49 ANS

La mammographie conventionnelle reste la seule méthode de dépistage évaluée qui permette de diminuer la mortalité par cancer du sein (15).

Une diminution de ses performances chez les femmes de moins de 50 ans est souvent évoquée. Une seule méta-analyse (16) a étudié la performance de la mammographie conventionnelle dans le cadre du dépistage. Elle a estimé la diminution de la sensibilité de la mammographie chez les femmes âgées de moins de 50 ans à 10 % en moyenne par rapport aux femmes âgées de plus de 50 ans. Cette estimation n'était néanmoins pas ajustée aux multiples facteurs pouvant influencer la performance de la mammographie comme les facteurs techniques, la densité mammaire ou l'expérience du radiologue. Les auteurs soulignaient par ailleurs que ces résultats devraient être réévalués du fait de la large utilisation du traitement hormonosubstitutif qui, en modifiant la glande mammaire, rend la lecture des clichés mammographiques plus difficile. Les études cliniques retenues (12,17,18) dans notre analyse vont toutes dans le sens d'une diminution des performances de la mammographie de dépistage chez les femmes de moins de 50 ans avec des seins denses. Dans une série rétrospective (17) de 463 372 mammographies de dépistage, la sensibilité du test était moindre pour les 40-44 ans alors que la sensibilité des mammographies de dépistage des femmes de 45-49 ans approchait celle des femmes de 50-54 ans. Les autres études cliniques n'avaient pas scindé les données des 40-49 ans en deux.

L'intervalle optimal du dépistage chez les 40-49 ans n'est pas connu. Il semble néanmoins qu'un intervalle de 2 ans soit inefficace pour les tumeurs agressives car l'intervalle de dépistage est plus grand que la durée moyenne de la phase préclinique détectable (13). L'intervalle préconisé chez les femmes de 40-49 ans pour que le dépistage soit efficace se situe entre 12 et 18 mois. Cet intervalle ne repose sur aucune étude clinique mais uniquement sur un consensus d'experts.

Bien que plusieurs technologies semblent prometteuses, aucune n'a été correctement étudiée comme outil de dépistage. Les nouveaux tests de dépistage devraient avoir des performances égales voire supérieures à celles de la mammographie, être simples à mettre en œuvre, non invasifs, accessibles et acceptables pour la population (21).

La mammographie numérique comparée à la mammographie conventionnelle dans une étude de faible niveau de preuve montrait des performances similaires en termes de sensibilité et de spécificité (23).

Le principal rôle des ultrasons apparaît être un rôle de complément de la mammographie pour caractériser des lésions suspectes et/ou pour guider les ponctions (15,28). Un essai d'un faible niveau de preuve a suggéré que les ultrasons augmentaient la sensibilité de la mammographie chez des femmes à seins denses, particulièrement avant 50 ans (24).

L'analyse de la littérature suggère des performances de la mammographie diminuées chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. Il n'est pas possible, à partir de ces données non ajustées aux multiples facteurs pouvant influencer la sensibilité et la spécificité de la mammographie, de préciser cette diminution.

Aucune étude clinique n'a étudié l'intervalle optimal d'un dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans.

Les données cliniques ne permettent pas de proposer un test de dépistage pouvant remplacer la mammographie conventionnelle. L'équivalence, voire la supériorité, de la mammographie numérique comme outil de dépistage n'est pas encore prouvée dans des études cliniques de bonne qualité. Selon des études de faible niveau de preuve, les ultrasons pouvaient être un complément de la mammographie particulièrement chez les femmes jeunes en cas de seins denses.

EFFICACITÉ CLINIQUE DU DÉPISTAGE CHEZ LES 40-49 ANS

I. LES RECOMMANDATIONS ANAES DE 1999

Le bénéfice du dépistage systématique du cancer du sein dans la tranche d'âge 50-69 ans ayant montré une réduction significative de la mortalité après 5 ans de suivi variant entre 26 et 34 %, l'Anaes recommandait (1) :

- le dépistage généralisé du cancer du sein des femmes de 50 à 69 ans ;
- par une mammographie avec deux incidences réalisée tous les 2 ans ;
- avec poursuite du dépistage entre 70 et 74 ans chez les femmes précédemment incluses dans le programme.

Ce programme n'incluait ni les femmes ayant un cancer du sein connu ni les femmes ayant un risque héréditaire de cancer du sein.

Pour la tranche d'âge 40-49 ans, l'Anaes concluait que le bénéfice du dépistage systématique en termes de mortalité évitée était faible et apparaissait après 10 ans de suivi mammographique régulier. En conséquence, le dépistage systématique n'était pas recommandé dans cette tranche d'âge.

Des conditions étaient énoncées pour proposer un dépistage systématique aux femmes de 40 à 49 ans :

- un rythme de dépistage compris entre 12 et 18 mois ;
- avec une double lecture afin de diminuer la proportion de rappels pour une mammographie de contrôle ;
- une qualité optimale des clichés mammographiques ;
- et le maintien de l'effort de dépistage durant 10 ans au moins étant donné que la réduction de mortalité apparaît tardivement.

II. ACTUALISATION DES DONNÉES CLINIQUES D'EFFICACITÉ

II.1. Résultats de la sélection des articles

Huit études randomisées étudiant le dépistage du cancer du sein ont été publiées à ce jour, le tableau ci-dessous les rappelle et précise les 3 essais (29-31) pour lesquels de nouvelles données ont été publiées depuis les recommandations de l'Anaes de 1999 (1).

Les données des études randomisées ont été complétées par les résultats de 3 autres études cliniques (1 étude comparative non randomisée et 2 études de cohorte historique) et de 5 méta-analyses dont l'une (16) étudiant uniquement les performances de dépistage de la mammographie conventionnelle.

Quatre recommandations publiées durant notre période de recherche ont également été retenues.

L'analyse de la méthodologie des études cliniques et méta-analyses est décrite en détail en *annexe I*.

Tableau 8. Études randomisées étudiant le dépistage organisé du cancer du sein.

Étude	Âge patientes	Modalités dépistage, intervalle	Publication depuis les recommandations Anaes de 1999
HIP (<i>Health Insurance Plan of Greater New-York</i>) 1963-1969	40-64	Mammographie 2 incidences + examen clinique des seins 12 mois	Non
Deux Comtés 1979-1988 Kopparberg/Ostergotland	40-74	Mammographie 1 incidence 22-23 mois	Oui : 20 ans de suivi (29)
Édimbourg 1978-1988	45-64	Mammographie 1-2 incidences ; 24 mois + examen clinique annuel des seins	Oui : 14 ans de suivi (30)
Malmö 1976-1986	45-69	Mammographie 2 incidences 18-24 mois	Non
Stockholm 1981-1985	40-64	Mammographie 1 incidence 28 mois	Non
Göteborg 1982-1988	40-59	Mammographie 2 incidences 18 mois	Non
NBSS 1 <i>National Breast Screening Study of Canada</i> 1980	40-49	Mammographie 2 incidences + examen clinique des seins 12 mois	Oui : 11 à 16 ans de suivi (31)
NBSS 2 1980	50-59	Mammographie 2 incidences + examen clinique des seins 12 mois	Hors sujet pour ce rapport

Sources : Anaes, 1999 (1) ; Humphrey *et al.*, 2002 (14) ; IARC, 2002 (15).

II.2. Critique méthodologique générale

Les études cliniques randomisées n'ont pas été bâties, sauf l'étude canadienne NBSS 1 (31), pour rechercher le bénéfice du dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans. L'analyse en sous-groupe de tranches d'âge manquait constamment de puissance, et de plus, avait été réalisée *a posteriori*.

Les études randomisées disponibles différaient par la période de réalisation, le type de mammographie, l'intervalle de dépistage qui s'échelonnait de 12 à 33 mois, le mode de randomisation, la collecte des données et les méthodes d'analyse (32).

Une controverse plus récente est apparue sur le critère principal de jugement de ces études randomisées. La qualité de ce critère, la mortalité spécifique par cancer du sein, a été remise en cause (33,34). La détermination de la cause du décès, complexe et source d'erreurs, ainsi que le mode d'attribution des décès créeraient un biais favorable au dépistage. Le critère de jugement de mortalité globale était ainsi préconisé, car il ne demanderait aucun jugement sur la cause des décès et permettrait également de détecter les effets indésirables graves non soupçonnés du dépistage. L'utilisation de ce critère nécessiterait, pour montrer un bénéfice du dépistage du cancer du sein pour la mortalité

globale, d'inclure plus d'un million de patientes pour chaque groupe. L'ensemble des études randomisées disponibles à ce jour comprenait globalement 500 000 femmes.

II.3. Études randomisées

II.3.1. Étude canadienne

Il s'agit de la seule étude (31) randomisée incluant une population de femmes âgées de 40 à 49 ans. Le dépistage annuel par mammographie associée à un examen clinique des seins est comparé à un groupe contrôle qui a été éduqué à l'autopalpation des seins. L'hypothèse étudiée était que le dépistage diminuait de 40 % la mortalité par cancer du sein à 5 ans de suivi.

Cette hypothèse n'a pas été vérifiée. La mortalité par cancer du sein n'était pas diminuée par le dépistage mais augmentée avec néanmoins un intervalle de confiance très large. À 13 ans de suivi, 105 décès étaient survenus dans le groupe dépisté *versus* 108 dans le groupe contrôle (RR : 1,06).

La mortalité par cancer du sein n'était pas réduite bien que le dépistage ait détecté des cancers avec des caractéristiques plus favorables. Ainsi, à 7 ans de suivi, le nombre de cancer *in situ* dans le groupe dépisté était plus important : 71 cas (2,92/1 000) *versus* 29 cas (1,19/1 000). La taille des tumeurs détectées était plus importante dans le groupe contrôle : 50 % des tumeurs étaient d'un diamètre supérieur à 20 mm contre 19 % dans le groupe dépisté.

La mortalité globale et la distribution par causes spécifiques de décès étaient similaires dans les deux groupes, 413 décès dans chaque groupe.

Cette étude a beaucoup été critiquée pour la sélection de la population sur une participation volontaire, par l'examen clinique avant la randomisation qui aurait déséquilibré les groupes en faveur du groupe contrôle, par l'inclusion d'un nombre important de cancers déjà avancés et par la qualité insuffisante des mammographies.

II.3.2. Étude des Deux Comtés

L'étude randomisée suédoise des Deux Comtés (29) avait comparé un groupe dépistage, mammographie une incidence tous les 22-23 mois, à un groupe contrôle. Il a été reproché à cette étude des biais importants, comme la non-comparabilité des deux groupes et la possible mauvaise classification des décès par cancer du sein.

Les derniers résultats publiés avec 18 ans de suivi montraient, pour la totalité du groupe dépisté, une diminution significative de la mortalité par cancer du sein de 29 %.

La réduction de la mortalité par cancer du sein chez les 40-49 ans était de 9 % mais avec un intervalle de confiance très large (0,6 à 1,36) et avec des résultats divergeant entre les deux comtés. Ainsi, le dépistage diminuait la mortalité par cancer du sein de 24 % dans le comté de Kopparberg et ne la diminuait pas dans le comté d'Ostergotland. Aucune explication de cette différence n'était avancée par les auteurs.

Le bénéfice du dépistage apparaissait 5 à 6 ans après la randomisation dans le sous-groupe 50-74 ans et avait été retardé à 13-14 ans dans le sous-groupe 40-49 ans. Aucune donnée de mortalité globale n'était rapportée.

L'équipe s'était également intéressée au type histologique des tumeurs dépistées. L'incidence des tumeurs de grade III ne différait pas entre le groupe dépisté et le groupe contrôle pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, alors que pour les 50-74 ans, une réduction de 16 % des tumeurs de grade III était notée dans le groupe dépisté par rapport au groupe contrôle. Selon les auteurs, le diagnostic était assez avancé dans le groupe 50-74 ans pour détecter un certain nombre de tumeurs avant leur progression vers le grade III. Pour la tranche d'âge 40-49 ans, un intervalle de dépistage de 24 mois ne prévenait pas les décès dus aux cancers de grade III. L'équipe, à partir d'un modèle de Markov, a estimé que la réduction de l'intervalle à 12-18 mois permettrait de réduire la proportion des cancers de grade III à 32 % de tous les cancers au lieu de 45 % en cas d'intervalle de 24 mois.

L'analyse des derniers résultats de tous les essais suédois a été réalisée en 2002 (35). Elle est décrite dans le paragraphe méta-analyses.

II.3.3. Étude d'Édimbourg

Cette étude randomisée écossaise (30) incluant des femmes à partir de 45 ans étudiait le dépistage par mammographie bisannuelle à une ou deux incidences, associée à un examen clinique annuel des seins. L'une des critiques méthodologiques majeures émises pour cette étude était la non-comparabilité des groupes notamment pour le statut socio-économique.

Les résultats montraient, à 14 ans de suivi en moyenne, des diminutions statistiquement non significatives de la mortalité par cancer du sein, de 21 % dans toute la population étudiée (45-64 ans) et de 25 % dans la tranche d'âge 45-49 ans.

Dans une analyse, selon une méthodologie non expliquée, ajustant les décès à l'âge au moment du diagnostic, le bénéfice pour les femmes entrées dans le programme de dépistage avant 50 ans ne devenait évident qu'en tenant compte des décès survenus après 50 ans et pour les cancers diagnostiqués après 50 ans.

Aucune donnée de mortalité globale n'était rapportée.

Les auteurs soulignaient que, contrairement à l'étude suédoise des Deux Comtés (29), le dépistage n'avait pas suffisamment avancé le diagnostic pour influencer le grade histologique bien que la taille des tumeurs et la fréquence de l'envahissement ganglionnaire aient été diminuées (pas de chiffres cités). Cela pourrait, selon les auteurs, expliquer que le bénéfice en mortalité spécifique n'ait pas été aussi important que prévu.

Tableau 9. Résultats de mortalité par cancer du sein dans les études randomisées.

Auteur, année	Effectifs, modalités du dépistage	RR 40-49 ans [95 % IC]	RR autres tranches d'âge (95 % IC)	Commentaires méthodologiques
NBSS 1 <i>National Breast Screening Study of Canada</i> Miller <i>et al.</i> , 2002 (31)	Groupe dépisté : 25 214 Groupe contrôle : 25 216 Tous les 12 mois : mammographie 2 incidences + examen clinique des seins	- 7 ans de suivi : 1,36 [0,84-2,21] - 10 ans de suivi : 1,14 [0,83-1,56] - 13 ans de suivi : 1,06 [0,80-1,40]	- Inclusion de femmes âgées de 40-49 ans uniquement	- Participation sur la base du volontariat (population auto-sélectionnée) - Non-comparabilité des groupes (taux plus important de femmes avec un cancer avancé et palpable dans le groupe dépisté)
Deux Comtés : Kopparberg et Ostergotland Tabár <i>et al.</i> , 1999 (29)	Groupe dépisté : 77 080 Groupe contrôle : 55 985 Tous les 22-23 mois : mammographie 1 incidence	- Suivi 18 ans : 0,91 [0,60-1,36] - Kopparberg : 0,76 [0,41-1,40] - Ostergotland : 1,03 [0,61-1,75]	- Population totale : 0,71 [0,60-0,83]	- Groupe contrôle plus âgé - Possible mauvaise classification des décès par cancer du sein
Édimbourg Alexander <i>et al.</i> , 1999 (30)	Groupe dépisté : 28 626 Groupe contrôle : 26 015 Tous les 24 mois : mammographie 1-2 incidences + examen annuel des seins	- 45-49 ans - Suivi à 14 ans : 0,83 [0,54-1,27] - Après ajustement socio-économique : 0,75 [0,48-1,18] - Mortalité ajustée aux cancers diagnostiqués avant 50 ans : 2,36 [0,79-7,08]	- 45-64 ans : 0,87 [0,70-1,06] - Après ajustement socio-économique : 0,79 [0,60-1,02] - 50-54 ans : 0,99 [0,62-1,58]	- Groupes non comparables - Mode de randomisation modifié en cours d'étude - Contamination groupe contrôle non connue - Hypothèse : 30 % de diminution de la mortalité spécifique à 7 ans de suivi

II.3.4. Étude en cours

En 1991, a débuté un essai multicentrique randomisé anglais (36) comparant l'efficacité du dépistage du cancer du sein par une mammographie annuelle chez 65 000 femmes de 40-41 ans à l'inclusion, à un groupe contrôle de 130 000 femmes, pour lesquelles aucune intervention n'était prévue. L'hypothèse de cette étude était de démontrer une diminution de la mortalité par cancer du sein de 20 % à 10 ans de suivi. Les résultats n'ont pas encore été publiés.

II.4. Autres études cliniques

II.4.1. *UK trial of early detection of breast cancer*

Une étude anglaise non randomisée (37) a comparé, chez des femmes de 45 à 64 ans, les données de mortalité par cancer du sein dans 2 centres ayant mis en place un dépistage par mammographie avec examen clinique des seins, à 2 centres éduquant les patientes à l'autopalpation des seins et à 4 autres centres ne proposant rien. L'étude étant réalisée

dans des zones géographiques différentes, les incidences et les taux de mortalité par cancer du sein n'étaient pas comparables.

Dans le groupe dépistage par mammographie, 7 à 10 ans après les inclusions, la mortalité par cancer du sein était diminuée de 30 % dans la tranche d'âge 45-49 ans, de 21 % pour les 50-54 ans, de 29 % pour les 55-59 ans et de 28 % pour les 60-64 ans. Il n'y avait pas de différence significative de l'effet du dépistage par mammographie selon l'âge d'entrée dans l'étude.

Les auteurs suggéraient que le dépistage à partir de 45 ans puisse être aussi efficace qu'à 50 ans. Pour les femmes de 45-49 ans, la réduction de mortalité spécifique dans les centres avec dépistage, par rapport aux centres sans dépistage, apparaissait 3 à 4 ans après le début du dépistage alors que pour les femmes âgées de 50 à 54 ans le bénéfice n'apparaissait qu'après 10 ans de suivi.

II.4.2. Études de cohortes historiques

Une première équipe (38) a réalisé la comparaison de deux cohortes historiques avant et après l'introduction du dépistage par mammographie dans deux comtés suédois chez des femmes âgées de 40 à 69 ans.

Entre les deux périodes de l'étude, la mortalité par cancer du sein avait significativement diminué de 23 % dans le groupe dépisté (0,70-0,85 ; $p < 0,0001$). Dans le même temps, l'incidence du cancer du sein avait augmenté : RR 1,67 (95 % IC 1,59-1,76) dans le groupe exposé au dépistage et 1,33 (95 % IC 1,24-1,42) dans le groupe non dépisté.

Pour la tranche d'âge 40-49 ans, la mortalité par cancer du sein était diminuée de 48 % pour le groupe dépisté et de 19 % pour le groupe non dépisté.

La réduction de mortalité dans le groupe dépisté était similaire pour les 40-49 ans à celle des 40-69 ans, peut-être, selon les auteurs, à cause d'un intervalle de dépistage plus court (18 mois jusqu'à 55 ans puis 24 mois).

La deuxième étude (39) a recherché spécifiquement chez les 40-49 ans le bénéfice d'un programme de dépistage du cancer du sein mis en place dans 14 des 26 comtés suédois. L'intervalle entre deux mammographies de dépistage était en moyenne de 20 mois. Cette cohorte a été comparée à la population des comtés dans lesquels le dépistage ne débutait qu'à 50 ans.

La réduction de la mortalité par cancer du sein des femmes de 40-49 ans due au dépistage par mammographie a été estimée à 9 % à 8 ans de suivi en moyenne.

Ces études de cohortes historiques sont d'un faible niveau de preuve scientifique.

Tableau 10. Résultats de mortalité spécifique et mortalité globale dans les études non randomisées.

Auteur, année	Effectifs, modalités du dépistage	RR 40-49 ans [95 % IC]	RR autres tranches d'âge [95 % IC]	Mortalité globale	Commentaires méthodologiques majeurs
UK trial of early detection of breast cancer, 1999 (37)	Groupe dépisté : 45 607 Groupe contrôle : 63 373 Tous les 24 mois : mammographie associée à un examen clinique des seins	- Suivi de 7 à 10 ans - Données pour les 45-49 ans : 0,70 [0,57-0,86]	- 50-54 ans : 0,79 [0,62-1,00]	Non disponible	- Étude comparative non randomisée - Groupes non comparables
Tabár et al., 2003 (38)	Groupe dépisté : 119 938 Groupe contrôle historique : 120 778 Modalités de dépistage non standardisées (nombre d'incidences et intervalle variables)	- Cohorte dépistée : 0,52 [0,40-0,67] - Cohorte contrôle historique : 0,81 [0,60-1,09]	40-69 ans : - cohorte dépistée : 0,56 [0,49-0,64] - cohorte contrôle historique : 0,84 [0,71-0,99]	40-49 ans : - cohorte dépistée 0,51 [0,40-0,65] ; - cohorte contrôle historique 0,83 [0,62-1,10] 40-69 ans : - cohorte dépistée 0,65 [0,58-0,72] ; - cohorte contrôle historique 0,96 [0,82-1,11]	- Comparaison de cohortes historiques - Modalités de dépistage variables - Classification des causes de décès variable - Compliance élevée (= 85 %)
Jonsson et al., 2000 (39)	Groupe dépisté : 202 152 Groupe contrôle : 237 279	- Suivi moyen de 8 ans 0,91 [0,72-1,15]		Non disponible	- Comparaison de cohortes historiques - Modalités de dépistage non décrites - Contamination groupe contrôle non connue

II.5. Méta-analyses

II.5.1. Méta-analyse de l'*International Agency for Research on Cancer*

Un panel d'experts internationaux sous l'égide de l'IARC (15) a conclu, à partir des données des essais randomisés, qu'il y avait une évidence suffisante montrant que le dépistage par mammographie diminuait la mortalité par cancer du sein de 25 % en moyenne chez les femmes âgées de 50 à 69 ans.

Pour les femmes de 40-49 ans, l'évidence était plus limitée : la réduction de la mortalité par cancer du sein, si elle existait, était estimée à 19 % mais elle pourrait être moindre. Cette analyse a écarté les données de l'étude HIP et des études canadiennes car elles associaient l'examen clinique à la mammographie, ainsi que l'essai d'Édimbourg à cause de la non-comparabilité des 2 groupes.

II.5.2. Méta-analyse de Humphrey *et al.*

Il s'agit d'une méta-analyse (14) réalisée en 2002 pour la mise à jour des recommandations de l'*US Preventive Services Task Force* (USPSTF) de 1996.

L'analyse des 8 essais randomisés a permis de les classer comme ayant une méthodologie correcte, bien que chacun présente des limites méthodologiques importantes. Seul l'essai d'Édimbourg a été jugé de faible qualité méthodologique et exclu des analyses statistiques.

Pour la population totale, la diminution de la mortalité du cancer du sein due au dépistage était de 16 % à 14 ans de suivi.

Pour les femmes âgées de 40-49 ans à l'inclusion, pour la même période de suivi, la réduction de mortalité par cancer du sein était de 15 %. Quant aux femmes de plus de 50 ans, la diminution de la mortalité par cancer du sein due au dépistage s'élevait à 22 %.

Pour prévenir un cancer du sein d'une femme de la tranche d'âge 40-49 ans, il fallait dépister 1 792 femmes contre 1 008 dans la population, tous âges confondus.

Pour les auteurs, la réduction du risque par cancer du sein n'était pas fondamentalement différente selon les âges mais nécessitait un temps plus long pour être mesurable chez les femmes de moins de 50 ans.

II.5.3. Méta-analyse de Nyström *et al.*

Cette méta-analyse (35) regroupe les dernières données des 4 essais randomisés suédois (Deux Comtés, Malmö, Stockholm, Göteborg). L'objectif de l'équipe était de valider les résultats des essais individuels par une méthode commune avec notamment une revue en aveugle des causes de décès et également d'en augmenter le pouvoir statistique.

Le dépistage a permis une diminution significative de 21 % de la mortalité par cancer du sein pour la population globale (40-79 ans). Le bénéfice en termes de mortalité cumulée par cancer du sein apparaissait après 4 ans, augmentait jusqu'à 12 ans après la randomisation pour se maintenir ensuite (suivi moyen de 15,8 ans). Une différence de la mortalité globale de 2 % était notée en faveur du groupe contrôle.

Pour les 40-49 ans, la diminution de la mortalité par cancer du sein était de 20 %. Le bénéfice était plus important pour les femmes âgées de 45 à 49 ans, 22 %, par rapport aux femmes de 40-44 ans, 15 %.

Les femmes âgées de 55-64 ans bénéficiaient le plus du dépistage avec une diminution de la mortalité spécifique de 27 %. La surprise de cette méta-analyse a été le faible bénéfice, 5 %, relevé chez les femmes âgées de 50 à 54 ans. Les auteurs n'expliquaient pas ces différences de résultats du dépistage et émettaient simplement l'hypothèse d'une possible association avec les modifications hormonales durant la ménopause et de l'impact possible des modalités différentes du dépistage dans les 4 essais (intervalle et nombre d'incidences différents).

II.5.4. Méta-analyse de Gøtzsche et Olsen

Cette méta-analyse danoise (34) a fait l'objet d'intenses controverses. En effet, les auteurs concluaient que le dépistage par mammographie ne diminuait pas la mortalité par cancer du sein et qu'il avait un effet délétère, notamment par une majoration de 30 % du nombre de mastectomies. Pour les femmes de moins de 50 ans, aucun bénéfice n'était montré : RR 1,33 (0,92-1,92) à 7 ans et RR 1,03 (0,77-1,38) à 13 ans.

Cette méta-analyse n'avait retenu que 2 essais randomisés jugés de qualité méthodologique moyenne (Canada, Malmö) alors que les autres essais randomisés étaient écartés du fait d'une qualité méthodologique jugée insuffisante.

Un travail antérieur de l'Anaes (40) avait revu en détails cette méta-analyse, en avait montré les limites méthodologiques majeures, pour conclure qu'elle ne devait pas remettre en cause les recommandations françaises.

Tableau 11. Résultats de mortalité par cancer du sein dans les méta-analyses.

Méta-analyse	RR 40-49 ans [95 % IC]	RR autres tranches d'âge [95 % IC]	Autres résultats	Commentaires méthodologiques
IARC, 2002 (15)	- Avec les essais suédois uniquement : 0,81 [0,65-1,01] - Essais suédois + HIP : 0,88 [0,74-1,04]	50-69 ans 0,75 [0,67-0,85]	Réduction de la mortalité après 10 ans : 40-49 ans : 0,5/1 000 ; 50-69 ans : 0,9/1 000	- Études retenues : Malmö, Kopparberg, Ostergötland, Stockholm, Göteborg - Test d'hétérogénéité non significatif
USPSTF Humphrey <i>et al.</i> , 2002 (14)	- 14 années d'observation - 0,85 [0,73-0,99]	- Plus de 50 ans : 0,78 [0,70-0,87]		- Étude non retenue : Édimbourg
Nyström <i>et al.</i> , 2002 (35)	- Suivi moyen : 15,8 ans [5,8 à 20,2] - 40-49 ans : 0,80 [0,63-1,01] - 40-44 ans : 0,85 [0,59-1,23] - 45-49 ans : 0,78 [0,59-1,04]	- Population totale : 0,79 [0,70-0,89] - 50-54 ans : 0,95 [0,72-1,25] - 55-59 ans : 0,76 [0,59-0,98] - 60-64 ans : 0,68 [0,50-0,92] - 65-69 ans : 0,69 [0,49-0,96] - 70-74 ans : 1,18 [0,71-1,97]	Mortalité totale : 0,98 [0,96-1,00]	- Essais retenus : suédois sans Kopparberg - Test d'hétérogénéité non significatif
Gøtzsche et Olsen, 2000 (34)	- 7 ans de suivi : 1,33 [0,92-1,92] - 13 ans de suivi : 1,03 [0,77-1,38]	- Population totale - 7 ans de suivi : 1,05 [0,83-1,33] - 13 ans de suivi : 0,97 [0,82-1,14]	Mastectomies : 1,20 [1,08-1,32]	- Essais retenus : Malmö et canadien

II.6. Recommandations

II.6.1. *American Cancer Society*

Un panel d'experts a actualisé en 2003 les recommandations de l'ACS de 1997 (21). La recommandation, sans aucune gradation, proposait de débiter une mammographie annuelle à partir de 40 ans chez les femmes sans risque spécifique. L'intervalle préconisé a été de 1 an, étant donné le meilleur facteur pronostique des petites tumeurs chez les femmes préménopausées. Selon les experts, les données montraient que les programmes de dépistage permettaient de diminuer la mortalité par cancer du sein de manière similaire aux résultats des essais randomisés (pas de chiffres cités). L'importance de l'information à apporter à la patiente sur les bénéfices, limitations et risques potentiels d'un dépistage régulier a été soulignée.

II.6.2. *US Preventive Services Task Force*

La mise à jour des recommandations de l'USPSTF en 2002 (20), basée sur une méta-analyse (14), préconisait une mammographie de dépistage tous les 12-33 mois à partir de 40 ans.

L'évidence du bénéfice du dépistage était jugée plus forte pour la tranche d'âge 50-69 ans. Le bénéfice absolu pour les femmes de 40-49 ans était jugé plus faible car l'incidence du cancer était moindre et le délai d'apparition de ce bénéfice rendait difficile son imputation aux mammographies réalisées avant 50 ans. Selon ces recommandations, la probabilité absolue d'un bénéfice du dépistage augmentait avec l'âge alors que la probabilité d'effets néfastes diminuait avec l'âge.

Aucun intervalle optimal du dépistage chez les 40-49 ans n'a été proposé par manque d'évidence scientifique.

L'âge précis auquel le bénéfice de la mammographie peut justifier les éventuels effets délétères était présenté comme un choix subjectif.

II.6.3. *Canadian Task Force on Preventive Health Care*

Les recommandations canadiennes (41) ont été basées sur une revue de la littérature qui concluait que le seul essai randomisé mené spécifiquement chez les 40-49 ans n'avait pas un pouvoir statistique suffisant pour exclure un bénéfice cliniquement significatif et que les résultats des autres essais randomisés étaient basés sur des analyses en sous-groupes réalisées *a posteriori*. Les résultats suggéraient un bénéfice pour la mortalité spécifique plus faible dans cette tranche d'âge et qu'un intervalle de dépistage inférieur à 2 ans semblait nécessaire. Une réduction de mortalité par cancer du sein de 18 à 45 % était notée à 10 ans dans 2 essais randomisés et 1 méta-analyse et aucun bénéfice dans les 6 autres essais randomisés.

Les recommandations ne décidaient pas, par manque de preuves, s'il fallait ou non réaliser une mammographie de dépistage tous les 12-18 mois chez les 40-49 ans. Elles préconisaient d'informer les patientes et de leur apporter une aide dans leur décision.

II.6.4. Recommandations pour le dépistage du cancer dans l'Union européenne

Ces recommandations (19), élaborées par le groupe d'experts pour la prévention des cancers de l'Union européenne, préconisaient de cibler le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans par une mammographie réalisée tous les 2-3 ans.

Les effets indésirables de la mammographie de dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans étaient présentés comme pouvant ne pas être négligeables : plus faible valeur prédictive de la mammographie, possible détection de cancers non progressifs et plus grand risque d'irradiation.

Si certains centres proposaient néanmoins le dépistage à des femmes de 40-49 ans, des conditions devaient être remplies au préalable :

- les standards de qualité du dépistage devaient déjà être atteints chez les plus de 50 ans ;
- les femmes devaient être clairement informées des possibles risques et bénéfices ;
- le dépistage spontané sans contrôle adéquat devait être découragé ;
- deux incidences devaient être réalisées avec un intervalle de 12 à 18 mois entre les mammographies ;
- et une collecte des données avec une évaluation du programme devait être mise en place.

Tableau 12. Recommandations parues depuis 1999.

Promoteur, année	Contexte	Méthodologie	Recommandations
<i>American Cancer Society</i> , 2003 (21)	Remise à jour des recommandations de 1997 : mammographie tous les 1 à 2 ans à partir de 40 ans et mammographie annuelle pour les femmes débutant le dépistage à 50 ans	- Analyse d'une revue de la littérature par un panel d'experts - Modalités de la réalisation de l'analyse de littérature non précisées - Pas de gradation des recommandations	Mammographie annuelle à partir de 40 ans combinée à un examen clinique annuel des seins (pas de grade de recommandation)
<i>US Preventive Services Task Force</i> , 2002 (20)	Mise à jour des recommandations de 1996	Basées sur la méta-analyse de Humphrey <i>et al.</i> (14)	- Mammographie avec ou sans examen clinique des seins tous les 1 à 2 ans à partir de 40 ans (grade B : évidence suffisante) - Évidence insuffisante pour recommander l'auto-examen des seins et l'examen clinique des seins isolé (grade I : évidence insuffisante)
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> , 2001 (41)	Mise à jour des recommandations de 1994 pour la tranche d'âge 40-49 ans	- Analyse de la littérature - Sources de données décrites - Critères d'inclusion et d'exclusion d'études décrits, études randomisées ou méta-analyses - Modalités d'analyse de la littérature non décrites	- L'évidence est insuffisante pour recommander ou non le dépistage par une mammographie tous les 12 à 18 mois des femmes de 40-49 ans non à risque (grade C) - À partir de 40 ans, les femmes devraient être informées des bénéfices et des risques de la mammographie de dépistage et être conseillées dans leur décision sur leur dépistage
Recommandations pour le dépistage du cancer dans l'Union européenne, 1999 (19)	Objectif : donner des recommandations sur le dépistage pour l'ensemble de l'Union européenne	- Préparées par un panel d'experts selon une méthodologie non précisée	- La mammographie est l'examen de référence du dépistage du cancer du sein - Le dépistage par mammographie doit être proposé tous les 2 à 3 ans aux femmes asymptomatiques de 50 à 69 ans - Les effets secondaires de la mammographie chez les femmes de 40-49 ans pourraient être non négligeables

Remarque : le processus de validation n'était décrit pour aucune des recommandations.

III. ACTUALISATION DES DONNÉES CLINIQUES SUR LES RISQUES DU DÉPISTAGE

Comme le stipulent les recommandations européennes, le dépistage est un outil potentiellement capable d'améliorer la santé de la population, mais il peut avoir des effets négatifs (42). Il s'agit des conséquences des examens mammographiques faussement positifs ou négatifs, des sur-traitements dus à des sur-diagnostics et des risques liés à l'irradiation répétée.

III.1. Faux positifs

Un seul essai rétrospectif étudiant spécifiquement le risque de faux positifs selon l'âge a été retrouvé. Les autres données étaient essentiellement des estimations ou des modélisations à partir des résultats des essais randomisés.

Une série de cas rétrospective (43) a étudié l'influence de la densité mammaire et de l'âge sur le risque de faux positifs lors de la mammographie de dépistage.

46 340 mammographies réalisées chez des femmes asymptomatiques comportant une cotation de la densité des seins et un suivi minimum de 12 mois, afin de documenter l'absence de cancer, ont été étudiées.

Le taux de faux positifs était de 9,2 % pour les 40-49 ans, 9,3 % pour les 50-59 ans et 8,9 % pour les 60-69 ans.

Les femmes avec des seins denses avaient significativement 1,5 fois plus de risque d'avoir une mammographie anormale par rapport à celles avec des seins adipeux (10,4 % *versus* 6,5 % ; $p < 0,001$). Or, la proportion de femmes avec des seins denses ou extrêmement denses était la plus élevée dans le groupe d'âge 40-49 ans : 47,1 % contre 31,6 % pour les 50-59 ans et 24,2 % pour les 60-69 ans.

Selon les auteurs, des seins denses étaient associés avec un risque accru de faux positifs. Dans cette même étude, l'âge n'influait pas la qualité de lecture de la mammographie.

Le risque cumulatif de faux positifs après 10 mammographies a été estimé à 49 % pour la population générale dont environ 18,6 % auront une biopsie (20,34,44). Il était plus important pour les 40-49 ans, 56 %, alors que les 50-79 ans avaient un risque de 47 %.

Cinquante à 90 % des mammographies anormales nécessitant des examens complémentaires ne seront pas suivies d'un diagnostic de cancer du sein (15). La proportion de biopsies bénignes serait ainsi de 74 % chez les 40-49 ans contre 46 % après 50 ans (45).

Les conséquences psychologiques des faux positifs sont incertaines (20). Des études suggéraient que l'anxiété se dissipait après que le diagnostic de cancer avait été écarté alors que d'autres suggéraient la persistance de l'anxiété (14). Néanmoins, l'anxiété ne semblait pas dissuader les femmes de continuer à participer à la campagne de dépistage.

III.2. Faux négatifs

Peu de données sont disponibles sur les conséquences des faux négatifs et aucune ne tient compte spécifiquement des 40-49 ans (20).

Il est estimé qu'une mammographie de dépistage normale manquerait 1 cancer sur 5 (28). Les cancers de l'intervalle, c'est-à-dire diagnostiqués pendant l'intervalle entre deux mammographies de dépistage, ne fournissent qu'une estimation imprécise du nombre de faux négatifs (9).

Il est estimé que les femmes seraient faussement rassurées par une mammographie de dépistage normal et de ce fait ne porteraient pas attention à des signes cliniques éventuels de cancer du sein (46). Néanmoins, aucune donnée montrant que les faux négatifs entraîneraient un délai dans le diagnostic n'a été retrouvée (20).

III.3. Sur-diagnostic et sur-traitement

Certains cancers *in situ* ou cancers infiltrants très peu évolutifs ne deviendraient jamais un cancer-maladie du vivant de la patiente (45). La proportion de ces lésions non évolutives n'est pas connue à l'heure actuelle (21).

La lésion qui est le plus fréquemment citée est le carcinome canalaire *in situ* (CCIS). Le CCIS, rarement détectable par un examen clinique, l'est par la mammographie car il donne des microcalcifications (44). Le dépistage par mammographie a entraîné aux États-Unis une augmentation de leur incidence de 750 % durant les deux dernières décennies (20). Des données d'autopsie montrant un nombre important de CCIS chez des femmes décédées d'une autre cause suggéraient que chez un certain nombre de femmes (proportion non précisée), ces lésions n'auraient pas évolué (20). À l'heure actuelle, le potentiel évolutif d'un CCIS ne peut être évalué prospectivement. Deux auteurs (46) estiment que la proportion de CCIS évoluant vers un cancer invasif varie entre 30 et 50 %. Une équipe (47) a cherché à répondre à la question de savoir si détecter les CCIS prévenait la mort par cancer du sein et n'a pu trancher entre :

- une réponse positive, car il y avait une similarité épidémiologique entre les CCIS et les cancers invasifs et qu'il existait des données montrant que les CCIS pouvaient évoluer vers un cancer invasif ;
- et une réponse négative, car des études d'autopsie de décès liés à des cancers du sein montraient une prévalence du CCIS en moyenne de 8,9 % (0 à 14,7 %) et que des CCIS ne progressaient pas systématiquement vers de lésions cliniquement significatives.

Peu de données sur la proportion de CCIS chez les femmes de 40-49 ans ont été retrouvées.

Une analyse rétrospective de tous les registres de mammographie de dépistage des États-Unis (47) a montré que le pourcentage de CCIS détectés était le plus élevé pour les 40-49 ans, 28,2 %, alors que pour la totalité de la population le chiffre était de 20,2 %.

Dans une étude utilisant les données des études randomisées et des programmes de dépistage suédois (48), la proportion de CCIS par rapport au total des cancers du sein détectés était de : 30 % chez les 40-44 ans, 16,3 % chez les 45-49 ans, 15,1 % chez les 50-54 ans et 9,5 % pour les 55-59.

Même si l'histoire naturelle des CCIS est variable et non encore connue, un traitement sera institué (49). La proportion de femmes recevant un traitement inutile mais causant

une morbidité certaine n'était pas connue pour la population générale et encore moins pour les 40-49 ans (14).

Selon la méta-analyse danoise (34), le dépistage entraînait paradoxalement des traitements plus agressifs. Le nombre de mastectomies pour le groupe dépisté dans les essais randomisés était ainsi augmenté de 20 % et les radiothérapies de 16 % (données pour les traitements adjuvants non disponibles). Aucune analyse ajustée à l'âge n'était disponible.

Un auteur (44) estimait également que si le dépistage avançait le temps du diagnostic sans traduction en diminution de la mortalité du cancer du sein, c'est que certaines femmes avaient un diagnostic plus précoce sans gain tangible mais avec un impact négatif sur la qualité de vie. Aucune estimation de l'importance de cette population n'était disponible.

III.4. Irradiation

Les mammographies répétées pourraient induire des cancers radio-induits à long terme. Les cancers radio-induits sont histologiquement semblables aux cancers spontanés. L'évaluation du risque ne peut donc se faire qu'en mesurant l'excès de cancers observés par rapport à l'incidence naturelle. Les estimations du risque lié aux faibles doses utilisées en mammographie n'étant pas disponibles, les modélisations du risque se basent sur des informations obtenues par l'étude de populations exposées à de fortes doses d'irradiation (bombes atomiques).

Selon une étude de modélisation (50), une mammographie annuelle consécutive pendant 10 ans, débutée à 40 ans chez 100 000 femmes, entraînerait 8 décès par cancer du sein radio-induit durant la vie de ces femmes. Pour un dépistage annuel débuté à 40 ans entraînant une diminution de mortalité de 36 %, 36,5 vies seraient sauvées par vie potentiellement perdue du fait des cancers radio-induits (91,3 années de vie gagnées/année de vie perdue). Pour un dépistage biennal réduisant la mortalité de 24 %, les proportions seraient de 48,5 vies sauvées par vie perdue (121,3 années de vie gagnées/année de vie perdue).

Une autre étude de modélisation (51) avait estimé qu'en cas de mammographie annuelle débutée à 40 ans, il n'y avait pas de bénéfice en termes d'années de vie gagnées si la diminution de mortalité par cancer du sein radio-induit par le dépistage était inférieure à 20 %.

Une dernière modélisation (44) suggérait également que les effets indésirables de l'irradiation due aux mammographies étaient très augmentés quand le dépistage était initié avant 50 ans. Le ratio entre décès par cancer du sein évité par la mammographie et induit par l'irradiation était de 242/1 pour les 50-69 ans et de 97/1 pour les 40-49 ans.

Le fait que le risque de cancer radio-induit concernerait plus particulièrement certaines sous-populations génétiquement plus sensibles aux dommages causés par l'irradiation a été avancé mais n'a pas été documenté (28,45).

IV. DISCUSSION DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE SUR LE RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN AVANT 50 ANS

Les relations entre risque et bénéfice, limitations techniques et morbidité du dépistage du cancer du sein sont compliquées car multifactorielles (21). Le dépistage entraînerait ainsi le passage de l'obligation de moyens à une obligation de résultats puisqu'il impose à des bien portants des contraintes qui ne se justifient que si, en contrepartie, leur santé est améliorée (9).

Il faut rappeler au préalable qu'aucune des études cliniques randomisées, sauf l'étude canadienne (31), n'avait la puissance nécessaire pour conclure sur l'efficacité du dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Il est généralement avancé que le bénéfice du dépistage en termes de mortalité spécifique est plus faible chez les femmes de moins de 50 ans. L'estimation de ce bénéfice dans les méta-analyses variait de 15 (14) à 20 % (35). Il n'y avait pas de bénéfice du dépistage dans la seule étude clinique comparative randomisée (31) menée spécifiquement chez les femmes de 40 à 49 ans bien que les caractéristiques des cancers détectés par le dépistage aient été plus favorables. De même il n'y avait pas de diminution significative de la mortalité spécifique dans les résultats de l'essai randomisé des Deux Comtés (29) : 9 %. L'étude randomisée d'Édimbourg (30) avait montré que la diminution de mortalité pour les 45-49 ans ne survenait que pour les cancers diagnostiqués après 50 ans. Dans l'étude comparative non randomisée anglaise (37), le dépistage était plus efficace pour les femmes de 45-49 ans que pour les femmes de plus de 50 ans, mais son niveau de preuve était faible.

Les méta-analyses montraient également un bénéfice apparaissant plus tardivement (8 à 10 ans) pour la tranche d'âge 40-49 ans par rapport aux femmes de plus de 50 ans (5 à 7 ans). Ce délai d'efficacité atteignait même 13-14 ans dans l'étude suédoise des Deux Comtés (29). L'hypothèse avancée est que le bénéfice du dépistage réalisé au cours de la quarantaine serait en partie dû aux mammographies réalisées après 50 ans (13,41). Mais ce délai dans l'apparition de l'effet du dépistage chez les 40-49 ans reste inexpliqué pour l'instant. Il faut souligner également les résultats contradictoires d'une étude comparative non randomisée anglaise (37), dans laquelle le bénéfice était plus précoce pour les femmes de 45-49 ans (3-4 ans) que chez les femmes de 50-54 ans (10 ans).

La moindre efficacité du dépistage chez les 40-49 ans, dans les études cliniques, a été attribuée à la plus faible incidence des cancers, aux caractéristiques plus agressives des tumeurs et à une moindre sensibilité de la mammographie.

Des études cliniques peu nombreuses et d'un faible niveau de preuve suggéraient des risques associés au dépistage majorés pour les femmes de 40-49 ans.

Les moindres performances de la mammographie entraînent un nombre accru de faux positifs et de faux négatifs. Les faux positifs s'accompagnent de gestes diagnostiques supplémentaires, sources de morbidité, et d'une anxiété de la patiente.

Le dépistage détecte des lésions dont une partie, non quantifiée, n'évoluera jamais vers un cancer-maladie. Ce sur-diagnostic entraîne des traitements inutiles associés souvent à

une morbidité non négligeable. Des données de mauvaise qualité méthodologique suggéraient que ces sur-diagnosics étaient plus fréquents chez les femmes de moins de 50 ans.

Les études de modélisation du risque de cancers radio-induits, donc sans niveau de preuve, étaient contradictoires sur la majoration ou non de ce risque en débutant le dépistage à 40 ans. L'impact clinique réel d'une mammographie annuelle à partir de 40 ans restait à évaluer.

Dans le cas du dépistage du cancer du sein, la balance bénéfice-risque clinique chez les femmes de 40-49 ans doit tenir compte :

- d'un bénéfice moins grand en termes de gain de mortalité spécifique par rapport aux femmes de plus de 50 ans ;
- de risques liés au dépistage, certaines études de faible niveau de preuve suggérant qu'il était majoré.

Le bénéfice du dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans n'est pas prouvé par des études de bonne qualité méthodologique. Les études cliniques d'une trop faible puissance se révèlent par ailleurs contradictoires sur l'efficacité et le délai d'apparition du bénéfice d'un dépistage de masse par mammographie conventionnelle dans cette tranche d'âge.

Le risque du dépistage systématique chez les femmes de 40-49 ans n'est pas connu actuellement mais il est au minimum équivalent à celui encouru par les femmes de plus de 50 ans.

Notre actualisation de la littérature n'a pas identifié de données pouvant modifier les recommandations de l'Anaes de 1999, à savoir qu'il était indispensable de faire au préalable la preuve de l'efficacité du dépistage de masse chez les femmes âgées de 50 à 69 ans avant de l'étendre aux femmes plus jeunes chez lesquelles le bénéfice est incertain et controversé.

COÛT ET EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

D'après les critères OMS (3), le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût/efficacité avantageux par rapport à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé. Dès lors que la démonstration d'efficacité du dépistage des femmes de 40 à 49 ans reste discutable en amont, les évaluations économiques comparant les coûts et les résultats de santé n'ont qu'un sens limité. Ces études se fondent sur une simulation de l'histoire naturelle de la maladie : si cette dernière est incertaine, les simulations sont peu robustes.

La synthèse de la littérature économique présentée dans ce chapitre répond à deux exigences : présenter l'ensemble des critères OMS et discuter des aspects économiques qui devraient être abordés si les connaissances cliniques sur le sujet du dépistage du cancer du sein des femmes de 40 à 49 ans évoluaient.

I. LITTÉRATURE ÉCONOMIQUE DISPONIBLE

La recherche documentaire a identifié 426 références économiques sur le dépistage du cancer du sein. Toutefois, la quasi-totalité de ces articles se référait au dépistage des femmes de 50 à 69 ans ou au dépistage des femmes de plus de 69 ans. Sur le thème strict des femmes de 40-49 ans, seule une dizaine de références a pu être intégrée au rapport.

I.1. Données françaises

La littérature française sur le dépistage des femmes de 40 à 49 ans se limite aux publications issues de l'expérience héraultaise (voir État des pratiques). Aucune étude économique de type « coût/efficacité » n'a été identifiée mais un travail de thèse a été retenu (52). Son objectif était d'évaluer le dépistage organisé de l'Hérault après 2 années de fonctionnement à partir des données épidémiologiques, cliniques et économiques recueillies au cours de la période. Le programme de dépistage a été comparé à une situation de référence où le dépistage organisé n'existait pas mais dans laquelle la pratique du dépistage individuel spontané était courante.

La thèse de Guizard (52) était méthodologiquement satisfaisante malgré son caractère rétrospectif, source potentielle de biais de mémorisation. Les sources de coûts et les calculs ont été bien présentés, les perspectives adoptées étaient celles du système de soins et de la société (*annexe III*).

Ses principales limites étaient :

- le calcul des coûts moyens et non pas des coûts marginaux plus pertinents pour étudier la rentabilité d'un dépistage ;
- le fondement de l'analyse sur les données issues d'une expérience de dépistage centralisé (fondée sur l'utilisation des mammobuses, voir État des pratiques) était difficilement extrapolable au programme national de dépistage français géré de manière décentralisée, c'est-à-dire utilisant les structures radiologiques existantes.

Ce travail et les données collectées ont donné lieu à 3 publications complémentaires (53-55). Aucune autre donnée française postérieure à 1998 n'est disponible.

I.2. Données internationales

La recherche documentaire a permis de sélectionner 4 études répondant aux critères décrits dans le chapitre Méthode générale, III.2 Sélection des études économiques : 2 études américaines (56,57), 1 espagnole (58) et 1 néo-zélandaise (59). Elles ont toutes comparé le rapport coût/efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie à celui existant en l'absence de dépistage mais selon des scénarii différents :

- Salzmann *et al.* (56) : dépistage biannuel des 50/69 ans vs absence de dépistage, et calcul du rapport coût/efficacité différentiel de l'inclusion des femmes de 40 à 49 ans (dépistage tous les 18 mois des 40-49 ans suivi d'un dépistage biannuel des 50/69) ;
- Rosenquist et Lindfors (57) : comparaison des ratios coût/efficacité différentiels du dépistage des femmes de 40 à 85 ans à celui des femmes de 50 à 85 ans ;
- Garuz *et al.* (58) : dépistage des femmes de 50 à 64 ans vs absence de dépistage et calcul du ratio coût/efficacité différentiel de l'extension du programme aux femmes de 45 à 49 ans ;
- Szeto et Devlin (59) : calcul du ratio coût/efficacité différentiel de l'extension du programme de dépistage offert tous les 2 ans aux femmes de 50-64 ans, aux femmes de 45 à 49 ans.

Ces études n'étaient pas comparables du fait de la diversité de leurs paramètres notamment les âges étudiés, et la fréquence du dépistage (*tableau 19 en annexe III*). Les estimations ont donc été variables selon les hypothèses, les bénéfices, les coûts et les méthodes de calcul.

Leurs principales limites étaient les suivantes :

- aucune étude n'a considéré qu'il existait un dépistage spontané en l'absence de dépistage organisé ce qui correspond probablement à la réalité de ces pays dans lesquels la pratique de la mammographie s'est développée avec la mise en place du dépistage de masse (60). Toutefois, cela constitue un obstacle à la transposition directe de leurs résultats au contexte français où le dépistage spontané des femmes de 40 à 49 ans existe ;
- aucune étude n'a été analysée dans la partie clinique du fait d'hypothèses élevées sur l'efficacité du dépistage sur la mortalité : une d'entre elles (57) notamment a considéré que le bénéfice clinique était immédiat ce qui n'est pas le cas en pratique. Ces hypothèses constituent des biais importants mais qui ont été en partie atténués par les analyses de sensibilité faites sur la variable « réduction du taux de mortalité ».

Aucune étude satisfaisante, postérieure à 1997, n'a été identifiée.

II. RÉSULTATS : LES COÛTS ET L'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE DES FEMMES DE 40-49 ANS

II.1. Résultats des études françaises

Il ressort de l'analyse que :

- le coût moyen par cas dépisté et diagnostiqué variait de 98 KF₁₉₉₂ à 105,5 KF₁₉₉₂ entre 40 et 50 ans alors qu'il variait entre 78 KF₁₉₉₂ et 85 KF₁₉₉₂ entre 50 et 70 ans (54,55), soit une augmentation de 8 %. Cette différence était pour l'essentiel imputée à l'incidence plus faible des cancers entre 40 et 49 ans (non précisée dans les publications) ;
- 28 % de la totalité des cancers diagnostiqués l'ont été chez des femmes de 40 à 49 ans (45 cancers diagnostiqués). Le nombre d'années de vie gagnées grâce au dépistage était similaire entre les classes d'âge : 168 à 196 ans entre 40 et 49 ans, et 168 à 216 ans entre 50 et 69 ans (53). Toutefois, cette information reste limitée car le ratio coût par année de vie gagnée n'a pas été présenté ;
- le dépistage organisé induisait toujours un surcoût par rapport à l'absence de dépistage dans la classe d'âge 40-70 ans (53). Cependant, le nombre de cancers diagnostiqués et traités était plus élevé et leur détection plus précoce entraînait une réduction des coûts de traitement se situant entre 58 et 195 KF₁₉₉₂ (toutes classes d'âge confondues).

Seuls le coût par cas dépisté et le nombre d'années de vie gagnées ont fait l'objet d'une analyse par classes d'âge (54,55). Le reste du travail (52,53) ne permet pas de distinguer l'influence du groupe de femmes de 40 à 49 ans sur l'ensemble des résultats et de se prononcer sur l'intérêt collectif d'un tel dépistage dans cette tranche d'âge.

II.2. Résultats des études internationales

Les 4 études sélectionnées ont montré que le dépistage des femmes de 40 à 49 ans ou de 45 à 49 ans avait un rapport coût/efficacité plus élevé que celui des autres classes d'âge. Les analyses de sensibilité ont montré l'importance des hypothèses faites sur l'efficacité du dépistage sur la mortalité et sur le délai d'apparition de ce bénéfice :

- dans l'étude de Salzmann *et al.* (56), une réduction de la mortalité de 9 % entraînait un ratio de 186 500 \$ par année de vie gagnée alors qu'une réduction de 23 % entraînait un ratio de 73 000 \$ par année de vie gagnée ;
- dans l'étude de Rosenquist et Lindfors (57), une réduction du taux de mortalité de 10 % chez les femmes de 40 à 49 ans entraînait un coût par année de vie gagnée de 138 000 \$ alors qu'une réduction de 40 % entraînait un coût par année de vie gagnée de 18 500 \$;
- chez Salzmann *et al.* (56), pour un délai de réduction de la mortalité dans cette tranche d'âge passant de 10 ans à 12 ans, les ratios passaient de 105 000 \$ par année de vie gagnée à 200 000 \$ par année de vie gagnée.

La sensibilité des ratios coût/efficacité aux hypothèses de réduction de la mortalité rend les conclusions difficiles : en effet, si par exemple, dans l'étude de Rosenquist et Lindfors (57), la disposition à payer du financeur pour la mise en place du dépistage est de 50 000 \$, le dépistage sera exclu dans le premier cas (138 500 \$ lorsque la réduction

du taux de mortalité est de 10 %). En revanche, lorsque la réduction attendue de la mortalité est de 40 %, le ratio passe à 18 500 \$, la décision de dépistage est donc envisageable. La fiabilité des données cliniques est une variable clé de la prise de décision « économique ».

Enfin, dans l'étude de Salzmann *et al.* (56), le nombre de femmes à dépister pour prévenir un décès à 80 ans était de 2 500 chez les 40-49 ans alors qu'il était de 270 chez les 50-69 ans. De fait, il était plus coûteux de dépister un cancer dans la tranche d'âge 40-49 que dans celle 50-69. Le raisonnement en nombre de femmes à dépister n'a pas été développé dans les autres études.

III. DISCUSSION SUR LA LITTÉRATURE ET PERSPECTIVES DE L'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Les résultats des études internationales n'étaient pas directement comparables entre eux du fait des différents scénarii analysés mais toutes les études ont montré que le dépistage organisé des femmes de 40 à 49 ans était moins rentable que le dépistage des femmes de 50 à 74 ans.

Cette moindre rentabilité serait liée à la moindre fréquence du cancer dans cette classe d'âge : la détection d'un cancer est plus coûteuse que chez les femmes de 50 à 69 ans même si les années de vie gagnées sont plus nombreuses (56-58). Cependant, l'incertitude sur la réduction des taux de mortalité liée au dépistage rend les conclusions difficiles.

Plusieurs paramètres des études internationales n'autorisent pas une transposition directe au contexte français, notamment la gestion centralisée du dépistage dans ces pays qui s'oppose à la gestion décentralisée adoptée en France (utilisation des structures radiologiques existantes). De plus, les données internationales comparent le dépistage organisé à l'absence de dépistage, alors qu'en France, l'existence d'un dépistage individuel chez les femmes de 40 à 49 ans (lié à la liberté de choix des praticiens et des patients et la possibilité de remboursement des examens) pourrait minorer l'efficacité réelle du dépistage organisé. Ainsi, les particularités françaises laissent supposer que les ratios coût/efficacité du dépistage des femmes de 40-49 ans seraient plus élevés mais aucune étude française n'a analysé les coûts et les bénéfices différentiels d'une extension du dépistage à la tranche d'âge 40-49 ans. Les seules données disponibles (54,55) ne permettaient pas, en tant que telles, de se prononcer en faveur ou en défaveur d'un tel dépistage.

— *Évaluation médico-économique*

La mesure de l'impact médico-économique du dépistage des femmes de 40-49 ans nécessite des données fiables et précises d'efficacité. En plus de l'impact du dépistage sur la mortalité, les risques liés à la mammographie (tels qu'ils ont été décrits dans la partie clinique) et la qualité de vie des femmes dépistées, diagnostiquées puis traitées mériteraient également d'être valorisés. De futures évaluations économiques du dépistage du cancer du sein dans cette tranche d'âge pourraient, à partir d'un modèle de Markov simulant plusieurs cycles de dépistage, considérer le coût par année de vie gagnée ajusté par la qualité de vie afin d'apporter une aide à la décision. Les paramètres majeurs des études françaises seraient notamment : le type de comparateur (dépistage spontané), les modalités d'organisation du dépistage organisé (décentralisé) et la qualité du test (notamment la double lecture).

Le choix de mise en place du dépistage n'est pas uniquement un choix médical ou financier, c'est également un choix politique. C'est aussi la propension à payer du financeur qui permettra de décider de la mise en place du dépistage. En effet, même si le dépistage apparaît non rentable par rapport aux autres classes d'âge concernées, il peut toutefois avoir un ratio coût/efficacité acceptable pour le financeur qui est disposé à le mettre en œuvre. Il est toutefois difficile de se prononcer sur cette disposition en l'absence de valeur seuil définie de manière collective dans le contexte français.

La littérature économique internationale a montré que le coût par année de vie gagnée du dépistage organisé des femmes de 40 à 49 ans était généralement supérieur à celui des autres classes d'âge. Cependant, l'état des connaissances cliniques en termes de réduction de la mortalité et l'impact de ces données sur les ratios coût/efficacité rendent les conclusions difficiles. En France, aucune étude n'a permis de se prononcer précisément sur le bénéfice collectif d'un tel dépistage organisé.

Au total, la littérature économique n'a pas permis de trancher sur l'intérêt économique collectif d'une extension du programme national de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans. Cet intérêt devra être réévalué en fonction de l'évolution des connaissances cliniques, l'apport potentiel des nouvelles technologies et la disposition à payer du financeur pour une telle intervention.

ÉTAT DES PRATIQUES

I. MAMMOGRAPHIES RÉALISÉES CHEZ LES FEMMES DE 40 À 49 ANS

Le recours à la mammographie serait fréquent en France entre 40 et 49 ans (61,62). Il peut être réalisé sur signe d'appel clinique afin de poser un diagnostic ou sur une démarche de la patiente sans signes d'appel cliniques et sans antécédent de cancer génital ou de cancer du sein (dépistage spontané). La recherche documentaire sur la pratique mammographique des femmes de 40 à 49 ans a permis d'identifier 6 études françaises (52,61-65) (*annexe IV*). Monocentriques ou réalisées à l'échelle départementale, aucune d'entre elles ne fournissait une exhaustivité de données sur la France.

Nous avons interrogé les bases de données de l'assurance maladie pour estimer le nombre de mammographies réalisées dans la tranche d'âge 40-49 ans.

I.1. Les données de l'assurance maladie

En 2002, deux organismes d'assurance maladie couvraient 90 % de la population française : la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés) (66) recensait 49,6 millions de bénéficiaires et la CANAM (Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes)¹ 2,97 millions. La requête adressée aux services de la CNAMTS et de la CANAM comportait les éléments suivants :

- le nombre de mammographies réalisées dans la tranche d'âge 40-49 ans de 2000 à 2002 ;
- le nombre de mammographies « supposées » de dépistage spontané ou de diagnostic, c'est-à-dire excluant les personnes en ALD pour cancer du sein et les personnes suivies pour pathologie mammaire bénigne.

— Remarques préliminaires

- Depuis 2002, l'acte mammographique de dépistage réalisé en médecine libérale ou en consultation externe hospitalière fait l'objet d'une lettre spécifique ZM dans la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). Un libellé identifie les actes mammographiques réalisés hors dépistage organisé « mammographie bilatérale effectuée en dehors du cadre du dépistage organisé du cancer du sein ». Sa cotation est ZM 41 soit un coût de 66,42 € par mammographie² : l'absence de différenciation de cotation de l'acte mammographique selon le motif de prescription rend difficile l'estimation du nombre de mammographies diagnostiques, de mammographies de suivi pour pathologie mammaire bénigne ou de mammographies faites par dépistage spontané.
- Les chiffres obtenus auprès des bases de données de l'assurance maladie excluent les mammographies réalisées en secteur hospitalier ou celles associées à un autre

¹Site Internet : www.canam.fr

² Selon la valeur de la lettre clé ZM « actes de mammographie pratiqués par le médecin » au 1^{er} juillet 2002 : ZM = 1,62 € (source : NGAP).

acte radiologique, et l'analyse de la base PMSI³ ne permet pas de présenter des chiffres fiables et des données exhaustives. En effet, les mammographies ne sont pas des actes classants au sens du PMSI et elles sont très mal recensées en hospitalisation : il est impossible de distinguer les mammographies de dépistage spontané des mammographies diagnostiques et d'identifier les mammographies par tranche d'âge.

I.2. Résultats

— Données de la CANAM

Tableau 13. Mammographies réalisées chez les femmes de 40 à 49 ans de 2000 à 2002.

Année d'étude	Nbre de femmes de 40-49 ans affiliées au régime	Nbre de mammographies réalisées chez les femmes de 40 à 49 ans hors ALD pour cancer du sein	Recours à la mammographie de la population des femmes de 40-49 ans, hors ALD pour cancer du sein
2000	345 380	40 848	11,8 %
2001	336 343	41 099	12,2 %
2002	330 081	36 929	11,2 %

Nbre : nombre ; ALD : affection de longue durée ; recours à la mammographie : rapport du nombre de mammographies réalisées dans la tranche d'âge à l'effectif total de femmes de 40 à 49 ans dans le régime.

Chaque année, entre 2000 et 2002, plus d'1 femme sur 10, âgée de 40 à 49 ans et affiliée à la CANAM a eu une mammographie (*tableau 13*). Le taux de couverture de la population hors ALD croissait avec l'âge : il était de l'ordre de 8 % par an pour les femmes de 40 ans alors qu'entre 47 et 49 ans, il concernait 13 à 15 % des femmes en 2000, 13,5 à 14,5 % en 2001 et 12 à 14 % en 2002.

Tableau 14. Nombre de femmes ayant eu recours à la mammographie hors ALD sur 3 ans.

Âge et effectif des femmes et de la CANAM en 2002	Nbre de femmes avec 1 mammo.	Nbre de femmes avec 2 mammo.	Nbre de femmes avec 3 mammo.	Nbre de femmes avec 4 mammo.	Taux de couverture de la population des femmes de 40-49 ans sur 3 ans (hors cancer du sein)
40 ans : 31 090	4 315	476	56	10	15,7 %
45 ans : 33 724	7 699	1 474	145	23	27,8 %
49 ans : 34 013	9 208	2 212	215	31	34,6 %
Total des femmes de 40-49 ans : 330 081	73 885	13 875	1 330	207	27,2 %

Nbre : nombre ; ALD : affection de longue durée ; mammo. : mammographie ; taux de couverture de la population : rapport du nombre de femmes ayant réalisé au moins une mammographie sur la période de 3 ans, à l'effectif total des femmes.

Les données cumulées sur la période 1999-2002 ont révélé qu'environ 1/3 des femmes de 40 à 49 ans inscrites au régime CANAM aurait eu accès à la mammographie hors

³ Programme de médicalisation des systèmes d'information, site Internet: www.atih.sante.fr

ALD (*tableau 14*). Ce taux de couverture a concerné 30 à 35 % des femmes de 45 à 49 ans sur l'intervalle de 3 ans.

Dans toutes les catégories (1 mammographie, 2 mammographies, 3 mammographies, 4 mammographies), les femmes de 45 à 49 ans, qui représentaient 50 % de l'effectif total 40-49 ans du régime, ont absorbé environ 65 % de l'ensemble des mammographies réalisées (30 % ayant été consommées par les femmes de 48 et 49 ans).

Les données fournies par la CANAM ne permettent pas de comparaison avec les autres classes d'âge de la population féminine du régime. Toutefois, 2 études réalisées en 2000 par la CANAM (67,68) ont analysé les profils des femmes de 20 à 89 ans ayant recours au dépistage spontané en déclinant la population en deux groupes : « les grands consommateurs » et les « petits consommateurs ». Elles avaient montré que 70 % des femmes appartenant au groupe des « grands consommateurs » avaient moins de 50 ans, qu'elles étaient toutes mariées et avaient des revenus élevés. À l'opposé, 71 % des femmes appartenant au groupe des « petits consommateurs » avaient plus de 69 ans, étaient veuves et dépourvues de revenus d'activité.

— *Données de la CNAMTS*

Tableau 15. Nombre de mammographies réalisées chez les femmes de 40 à 49 ans en 2001 et 2002.

Année d'étude	Nbre de femmes de 40-49 ans affiliées au régime général	Nbre de mammographies réalisées chez les femmes de 40 à 49 ans hors ALD pour cancer du sein	Recours à la mammographie de la population des femmes de 40-49 ans hors ALD pour cancer du sein
2001	3,6 millions	912 211	25 %
2002	3,6 millions	848 575	24 %

Nbre : nombre ; ALD : affection de longue durée ; recours à la mammographie : rapport du nombre de mammographies réalisées dans la tranche d'âge à l'effectif total de femmes de 40 à 49 ans dans le régime.

Le nombre de mammographies réalisées en 2001 et 2002 représentait un quart de la population des femmes de 40 à 49 ans affiliées à la CNAMTS (*tableau 15*). En 2001, 40 % de ces mammographies ont été réalisées chez des femmes de 40 à 44 ans et 60 % chez des femmes de 45 à 49 ans ; en 2002, la répartition des mammographies était respectivement de 46 % et 54 %. Comme à la CANAM, c'est donc dans cette tranche d'âge que l'on réalise le plus de mammographies.

Le *tableau 16* révèle ainsi que le recours à la mammographie des femmes de 45-49 ans était d'environ 30 % en 2001 et en 2002.

Tableau 16. Recours à la mammographie entre 40 et 49 ans par classe d'âge en 2001 et 2002.

	Effectif dans le régime (part dans l'effectif total 40-49 ans)	Nbre de mammographies remboursées hors ALD	Recours à la mammographie par classe d'âge, hors ALD
2001			
40/44 ans	1, 82 million (50,5 %)	361 400	20 %
45/49 ans	1,78 million (49,5 %)	550 811	31 %
2002			
40/44 ans	1, 82 million (50,5 %)	390 788	21 %
45/49 ans	1,78 million (49,5 %)	457 787	26 %

Nbre : nombre ; ALD : affection de longue durée ; recours à la mammographie : rapport du nombre de mammographies réalisées dans la tranche d'âge à l'effectif total des femmes de la classe d'âge dans le régime.

I.3. Discussion

Les données sur la pratique de la mammographie entre 40 et 49 ans étaient différentes d'un régime à l'autre : elles variaient de 11 % de la population des 40-49 ans à la CANAM à 25 % de la population à la CNAMTS. Le profil des populations affiliées à ces deux régimes pourrait expliquer en partie ces différences : le régime de la CANAM s'adresse à des professions libérales, artisans, commerçants qui seraient moins consommatrices de soins que l'ensemble de la population générale. Ceci serait dû, en partie, à des taux de remboursement par le régime moins élevés que ceux du régime général (remboursement des consultations de praticiens à 50 % contre 70 % dans le régime général)⁴. Depuis le 1^{er} janvier 2001, les taux de remboursement de la CANAM ont été alignés sur ceux du régime général. Toutefois, dans les deux années qui ont servi de référence à nos calculs (2001 et 2002), cet alignement n'a probablement pas entraîné de changement de pratiques de recours aux soins des bénéficiaires de la CANAM.

Le cumul des données des deux caisses indique que le nombre de mammographies réalisées en 2002 était de 885 504. Sachant que l'examen est remboursé à 70 % (ZM 41), on peut faire une estimation du coût pour l'assurance maladie du recours à la mammographie des femmes de 40 à 49 ans pour 2002 :

$$= (66,42 \times 0,7) \times 885\,504 = 41 \text{ millions d'euros.}$$

Ce montant représentait 0,9 % du montant total de remboursement des soins de ville en 2002 de 46 milliards d'euros et 3 % du montant total des honoraires médicaux des médecins libéraux et des dentistes de 13 milliards d'euros (69).

Les données fournies ont une portée limitée par les points suivants :

- les calculs ont été réalisés à partir du nombre d'actes ZM 41 remboursés. Ce nombre ne correspond probablement pas au nombre exact de femmes de 40 à 49 ans ayant eu une mammographie puisqu'il inclut les femmes ayant eu plusieurs mammographies ;
- les chiffres présentés incluent les mammographies sur signe d'appel clinique ou symptômes qui, d'après le groupe de travail, peuvent être potentiellement fréquents dans la classe d'âge 40-49 ans. Il est donc difficile de se faire une idée précise du taux réel de mammographies de dépistage spontané ou de mammographies injustifiées ;

⁴ Site Internet : www.canam.fr

- les mammographies réalisées à l'hôpital ne sont pas incluses, les données ne sont donc pas exhaustives.

Les chiffres présentés peuvent être mis en perspective des déclarations recueillies au cours de l'enquête « baromètre santé » du Comité français d'éducation pour la santé réalisée fin 1999 (70). Le sondage téléphonique d'un échantillon de la population française, notamment sur la pratique de la mammographie, a montré que près de 50 % des femmes de la classe d'âge 40-49 ans avaient réalisé une mammographie au cours des 2 années précédant l'enquête. Le motif de prescription n'était pas disponible dans le cadre de l'étude (pas de distinction dépistage spontané, diagnostic ou suivi) ni le lieu de réalisation de la mammographie (cabinet de radiologie libéral, hôpital).

Les mammographies réalisées hors dépistage organisé ne sont soumises à aucun contrôle en matière de périodicité et de qualité, en particulier, elles ne bénéficient pas de la double lecture. En outre, une partie de ces mammographies, non mesurable en 2003, relève du dépistage spontané sans signe d'appel clinique. Cette pratique a un coût qui mobilise des ressources collectives qui pourraient être affectées à d'autres actions de santé (l'amélioration du dépistage des femmes de 50 à 74 ans par exemple).

Au regard des données cliniques sur le bénéfice incertain de la mammographie dans la tranche d'âge 40-49 ans, une évaluation précise du dépistage spontané ainsi que de son impact médico-économique devrait être réalisée. Cette évaluation requiert toutefois de pouvoir identifier les mammographies de dépistage spontané dans la nomenclature via la création d'une lettre clé spécifique. Si cette pratique s'avère fréquente et coûteuse au regard de son bénéfice clinique non prouvé, une régulation devra probablement être envisagée. Les dispositions prises récemment par l'ACBUS en mammographie (71) vont déjà dans ce sens puisqu'une réduction de 5 Z des cotations des mammographies réalisées en dehors du cadre du programme de dépistage organisé interviendra sur l'ensemble du territoire français d'ici le 1^{er} janvier 2005.

II. EXPÉRIENCES FRANÇAISES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DE 40-49 ANS

Le programme national de dépistage n'inclut pas le dépistage des femmes de 40 à 49 ans et se fonde sur un système de dépistage des femmes de 50 à 74 ans décentralisé, c'est-à-dire que les mammographies sont réalisées au sein des centres déjà existants et que le dépistage est intégré dans la filière de soins habituelle. En France, deux départements, l'Hérault et l'Orne⁵, ont opté au début de leur programme pour une gestion centralisée du dépistage c'est-à-dire fondée sur des structures radiologiques spécifiquement dédiées au dépistage et ont, par ailleurs, expérimenté le dépistage des femmes de 40 à 49 ans.

⁵ Les propos développés dans les paragraphes sur l'Hérault et l'Orne ont été recueillis auprès des équipes concernées par ces programmes au cours d'un entretien.

II.1. Le programme de l'Hérault

— *Historique du programme*

Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-70 ans a été mis en place à partir de 1990, avant la création du programme national de dépistage.

Le choix d'étendre le dépistage organisé à la tranche d'âge 40-49 ans s'est fondé sur des données cliniques d'histoire naturelle de la maladie, et épidémiologiques. Le registre des cancers indiquait que, dans le département de l'Hérault, le nombre de cancers du sein chez les femmes de 40-49 ans était identique à celui des femmes de 50-59 ans.

Les premiers résultats du programme dans le département ont conforté l'équipe dans ses choix puisque si les femmes de 40-49 n'avaient pas été incluses, ¼ des cancers du sein n'auraient pas été détectés.

Dès le début, le département a adopté un système de dépistage centralisé fondé sur l'utilisation des mammobiles et coordonné par l'Institut montpelliérain d'imagerie médicale (IMIM) via l'Association montpelliéraine et héraultaise du dépistage du cancer du sein (AMHDCS). La principale raison de ce choix de fonctionnement était une raison d'efficacité : le mammobile permettait l'accès à des populations rurales qui ne seraient pas venues consulter en cabinet libéral et assurait ainsi une bonne compliance au dépistage ; la centralisation des données facilitait l'évaluation du programme et enfin, la qualité de mammographie était identique d'une femme à l'autre. Le dépistage du département de l'Hérault a donc été défini comme un système mobile géré de manière centrale.

En amont du passage du mammobile, un comité féminin pour le cancer du sein a été créé et proposait des conférences et des séances d'information auprès des femmes dans la municipalité.

La mammographie faite dans le mammobile consistait en deux incidences lues indépendamment par deux radiologues à l'IMIM. Une troisième lecture était prévue en cas de discordance. Lors du dépistage, étaient collectées des variables épidémiologiques, radiologiques et des variables de suivi recueillies dans les 6 mois suivant le dépistage auprès des médecins.

— *Le dépistage aujourd'hui*

En 1999, le PNDCS a exclu les femmes de 40 à 49 ans du dépistage organisé. Pour appliquer la politique nationale, l'Hérault a dû abandonner cette tranche d'âge. Le dépistage des femmes de 40-49 ans n'est donc plus effectif dans le département de l'Hérault mais l'AMHDCS qui gère « l'ancien » programme de dépistage, et qui possède les mammobiles, a obtenu un accord de la DGS pour suivre la cohorte des femmes de 40-49 ans qui avaient été incluses entre 1990 et 1999 (pas de nouvelle inclusion).

— *La cohorte des 40-49 ans*

Elle a fait l'objet de publications de résultats préliminaires au cours de ses 8 premières années de fonctionnement (voir « coût et efficacité du dépistage »). Depuis la mise en

place du programme national de dépistage, il n'y a pas eu de nouvelles publications sur cette cohorte.

Aucun résultat de mortalité par cancer du sein n'est disponible à ce jour. Toutefois, une telle analyse ainsi qu'une évaluation médico-économique avec les résultats à 13-15 ans (1990-2003/2005) sont envisagées par les équipes de recherche.

II.2. Le programme de l'Orne

Le programme de dépistage de l'Orne (72) a été mis en place en 1992 à partir de l'expérience de l'Hérault (radiologues du département formés à l'IMIM). Une mammographie de deux incidences par sein a ainsi été proposée à toutes les femmes de 40 à 69 ans, tous les 3 ans. Ce programme était entièrement à la charge du conseil général et était fondé sur l'utilisation des mammobiles.

Au moment de la mise en place du programme national de dépistage, les femmes concernées par le programme (50-74 ans) et issues des zones urbaines et péri-urbaines ont été orientées vers les radiologues libéraux et celles issues des zones rurales ont continué à être dépistées avec le mammobile. Pour les femmes de 40-49 ans, une situation duale existe aujourd'hui dans le département : celles qui habitent en zone urbaine ne sont plus dépistées étant donné qu'elles ne sont pas prises en charge en radiologie libérale ; en revanche, celles qui habitent en zone rurale continuent à être dépistées avec le mammobile (prise en charge par le conseil général).

Aucun résultat, aucune publication ni donnée de mortalité ne sont disponibles à ce jour sur le dépistage de cette tranche d'âge dans l'Orne. Les principales raisons avancées sont le manque de temps pour analyser les données disponibles et également l'insuffisance des données de suivi. En effet, l'Orne n'est pas un centre de soins, de traitement ou de radiothérapie. Les femmes pour lesquelles un cancer a été dépisté sont souvent parties se faire soigner dans un autre département. De fait, l'Orne ne dispose pas du suivi à long terme de ses patientes.

Des données descriptives sur le dépistage pourraient être publiées, notamment sur l'impact du dépistage des femmes de 40-49 ans, sur leur participation entre 50 et 74 ans : aujourd'hui, les femmes de 50 ans qui ont été intégrées dans le programme de dépistage depuis 10 ans dans le département font progresser nettement les chiffres de participation.

Ces deux expériences sont les seules recensées à ce jour en France mais leur portée est limitée par l'absence de données de résultats et de transmission des informations. En outre, ces expériences ont été menées selon l'ancien cahier des charges du dépistage, le nouveau protocole de dépistage n'a donc jamais été étudié en 2003.

Si elles sont poursuivies, les données cliniques et économiques issues de ces deux expériences pourraient permettre d'enrichir les connaissances sur le thème du dépistage des femmes de 40 à 49 ans en mesurant notamment ses effets délétères (faux positifs et faux négatifs).

III. PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN DANS LE MONDE

Vingt-quatre pays ont mis en place un programme de dépistage national, régional ou pilote (*tableau 17*).

Sur la base de la même évidence scientifique, les modalités, la population invitée et les intervalles diffèrent. Néanmoins, tous les pays incluent les patientes de 50 à 64 ans.

En ce qui concerne l'âge de début, il a été fixé à 30 ans par 1 pays, 40 ans par 5 pays, 45 ans par 2 pays et 50 ans pour la majorité (15 pays). Aux États-Unis, les recommandations diffèrent selon les sociétés savantes.

Aucun résultat de mortalité par cancer du sein de ces programmes de dépistage n'a été retrouvé dans l'analyse de la littérature sur notre période de recherche.

Tableau 17. Programmes de dépistage mis en place dans le monde d'après l'IBCSN (73) et l'IARC (15).

Type de programme	Pays	Âge limite inférieure	Âge limite supérieure	Intervalle de dépistage (années)	Test de dépistage
National	Australie	40	69	2	Mammographie
	Finlande	50	69	40-49 ans : 1 ≥ 50 ans : 2	Mammographie
	France	50	74	2*	Mammographie
	Islande	40	69	2	Mammographie Examen clinique des seins
	Israël	50	74	2	Mammographie
	Luxembourg	50	65	2	Mammographie Examen clinique des seins
	Pays-Bas	50	69	2	Mammographie
	Suède	40	74	40-49 ans : 1,5 ≥ 50 ans : 2	Mammographie
	Grande-Bretagne	50	64	3	Mammographie
	Autriche				Mammographie
Régional	Belgique	50	69	2	Mammographie Examen clinique des seins
	Canada	50	69	2	Mammographie Examen clinique des seins Auto-examen des seins
	Danemark	50	69	2	Mammographie
	Irlande	50	65	2	Mammographie
	Italie	50	69	2	Mammographie Examen clinique des seins
	Norvège	50	69	2	Mammographie
	Portugal	≥ 40	-	2	Mammographie
	Espagne	45	64	2	Mammographie
	Suisse	50	69	2	Mammographie
	Grèce	40	64	2	Mammographie Examen clinique des seins Auto-examen des seins
Pilote	RFA	≥ 50	-	1	Mammographie
	Hongrie	50	64	1	Mammographie Examen clinique des seins
	Japon	≥ 30	-		Examen clinique des seins Auto-examen des seins
	Uruguay	≥ 45	-	2	Mammographie Examen clinique des seins Auto-examen des seins

AVIS DES EXPERTS

I. MÉTHODOLOGIE

Lors d'une première réunion, les propositions issues de l'analyse de la littérature réalisée par l'Anaes ont été revues avec le groupe de travail. Leur pertinence a ensuite fait l'objet d'un vote par un groupe de lecture multidisciplinaire, selon une échelle de 1 (pas d'accord) à 9 (tout à fait d'accord). Il était demandé aux experts de justifier leurs désaccords avec les propositions de l'Anaes.

Par ailleurs, une question ouverte était posée au groupe de lecture sur l'âge de début idéal du dépistage du cancer du sein : 40 ans, 45 ans, 50 ans ou autre. La justification de la réponse était demandée.

La médiane du vote ainsi que les commentaires anonymisés du groupe de lecture ont été présentés et discutés avec le groupe de travail lors d'une seconde réunion. Le document issu de cette dernière réunion a été envoyé au groupe de travail pour une relecture finale avant soumission au Conseil scientifique.

II. RÉPONSES DU GROUPE DE LECTURE

La médiane des votes sur la pertinence des conclusions de nos différents chapitres de l'analyse de la littérature s'échelonnait entre 7 et 9, montrant ainsi une adhésion de la majorité des membres du groupe de lecture.

Sur les 25 réponses du groupe de lecture, 24 étaient exploitables pour la question de l'âge idéal de début du programme de dépistage national : 12 experts (50 %) ont répondu le maintien à 50 ans.

La répartition des autres votes a été :

- 10 experts (41,6 %) souhaitaient un début de programme dès 45 ans ;
- 1 expert (4,2 %) souhaitait un début du programme à 40 ans ;
- 1 expert (4,2 %) ne s'est pas prononcé.

III. AVIS DU GROUPE DE TRAVAIL

III.1. Discussion de l'analyse de la littérature

Les caractéristiques observées des tumeurs incidentes sont différentes entre les femmes de 40-49 et celles de 50 ans et plus (envahissement ganglionnaire, grade).

On ne peut pas conclure de ces faits que la biologie des tumeurs soit différente.

En raison d'un temps de séjour plus court dans la phase détectable, un intervalle de dépistage inférieur à 2 ans devrait être considéré. Sa détermination précise dépend d'autres éléments (économiques, organisationnels, effets délétère etc.).

En 2003, on manque de données pour juger de l'efficacité du dépistage chez les 40-49 ans :

- les études n'ont pas la puissance nécessaire pour prouver l'hétérogénéité en fonction de l'âge ;
- les méta-analyses ne sont pas satisfaisantes ;
- le bénéfice observé inclut le bénéfice du dépistage réalisé après 50 ans.

Chez les 40-49 ans, les données pour juger des effets délétères du dépistage manquent également.

III.2. Conclusions

L'unanimité du groupe de travail n'a pas pu être trouvée sur la conclusion à apporter à ce document.

Une minorité a souhaité que le programme national de dépistage invite les femmes de la population générale à partir de 45 ans. L'argument principal en faveur de cette modification du programme est l'incidence du cancer du sein des femmes de 45-49 ans proche de celle des femmes de 50-54 ans.

La majorité du groupe de travail a adopté les conclusions suivantes :

- les données scientifiques actuelles ne justifient pas le dépistage avant 50 ans et la majorité du groupe de travail le déconseille. La priorité actuelle est de réaliser correctement le programme de dépistage après 50 ans.

En revanche, il serait souhaitable de recueillir des données françaises chez les femmes à partir de 45 ans, nécessaires à la prise de décision :

- l'idéal serait de réaliser un essai randomisé chez les femmes volontaires sur le dépistage dans les départements qui disposent d'un registre des cancers ;
- si l'essai randomisé n'est pas faisable, les femmes qui souhaitent faire une mammographie de dépistage doivent être informées des risques et des bénéfices potentiels. Le groupe souhaite que les données issues du dépistage de ces femmes soient enregistrées et évaluées dans le cadre d'études pilotes.

CONCLUSIONS

De l'analyse de la littérature

Selon les critères OMS, l'actualisation de la littérature clinique n'a pas identifié de données pouvant modifier les recommandations de l'Anaes de 1999.

Au niveau économique, la question de l'intérêt collectif d'une extension du programme national de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans n'est pas résolue en 2003. Cet intérêt devrait être réévalué en fonction de l'évolution des connaissances cliniques, de l'apport potentiel des nouvelles technologies et de la disposition à payer du financeur pour une telle intervention. Seule une modélisation médico-économique française sur les 45-50 ans ou les 40-50 ans pourrait permettre d'explorer l'ensemble des dimensions du sujet et apporter des informations sur ces tranches d'âge.

Il paraît donc indispensable de faire la preuve de l'efficacité du dépistage de masse chez les femmes âgées de 50 à 74 ans avant de l'étendre aux femmes plus jeunes chez lesquelles le bénéfice du dépistage est incertain.

Des avis d'experts

L'unanimité n'a pu être établie sur l'âge auquel commencer à inviter les femmes françaises dans le cadre du programme national de dépistage.

Groupe de lecture

Douze membres du groupe de lecture (50 %) ont souhaité que le programme national de dépistage débute à 50 ans. Pour 10 experts (41,6 %) l'âge de début du dépistage devrait être abaissé à 45 ans.

Groupe de travail

Une minorité des experts s'est prononcée pour débiter le dépistage du cancer du sein à partir de 45 ans.

La majorité des experts s'est prononcée en faveur d'un maintien de l'âge de début du dépistage organisé. Cette conclusion se fonde essentiellement sur le manque de données de bonne qualité pour juger de l'efficacité et des effets délétères du dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

ANNEXE I. GRILLES DE LECTURE

Tirées du guide méthodologique d'analyse de la littérature édité par l'Anaes en 2000 (4)

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Titre et auteur de l'article : _____
Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs de l'étude sont clairement définis	?	?	?
2. Méthodologie			
• Les caractéristiques de la population sont décrites	?	?	?
• Les critères d'inclusion et d'exclusion sont précisés et adéquats	?	?	?
• Les qualités et les modalités de recueil des données sont précisées	?	?	?
3. Analyse des résultats			
• L'analyse statistique est adaptée	?	?	?
• Les facteurs de confusion et les biais sont pris en compte	?	?	?
• Les résultats sont vérifiables à partir des données brutes	?	?	?

Commentaires :

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE DIAGNOSTIQUE
--

Titre et auteur de l'article : _____
Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	?	?	?
2. Méthodologie			
• Le test étudié est comparé à un test de référence fiable et valide, déterminé <i>a priori</i>	?	?	?
• La méthode de sélection des patients est décrite	?	?	?
• La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	?	?	?
• Le terme « normal » est défini	?	?	?
3. Analyse des résultats			
• Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables (sensibilité, spécificité)	?	?	?
• L'utilité clinique du test est recherchée	?	?	?

Commentaires :

GRILLE DE LECTURE D'UN DOCUMENT DE RECOMMANDATIONS

Titre et auteur de l'article : _____

Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

Promoteur :

	OUI	Partiellement	NON
1. Contexte et objectifs			
• Le contexte d'élaboration des recommandations est précisé	?	?	?
• L'objectif des recommandations est précisé	?	??	?
• Les populations concernées par les recommandations sont précisées	?	?	?
2. Méthodologie			
• La méthodologie employée pour l'élaboration des recommandations est clairement présentée	?	?	?
• Les critères de jugement des études qui ont servi à élaborer les recommandations sont explicités	?	?	?
• L'argumentaire des recommandations est précisé	?	?	?
3. Les recommandations			
• Les conclusions et recommandations correspondent aux informations analysées	?	?	?
• Les recommandations sont claires et précises	?	?	?
• Les recommandations sont adaptées à la pratique clinique quotidienne et aux cibles	?	?	?
4. Un processus de validation est mentionné	?	?	?
<u>Niveau de preuve :</u> ?	1 ?	Non valide	?

Commentaires :

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE THÉRAPEUTIQUE

Titre et auteur de l'article : _____
Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	?	?	?
2. Méthodologie de l'étude			
• L'étude est comparative	?	?	?
- l'étude est prospective	?	?	?
- l'étude est randomisée	?	?	?
• Le calcul du nombre de patients a été fait <i>a priori</i>	?	?	?
• La population de l'étude correspond à la population habituellement traitée	?	?	?
• Toutes les variables cliniquement pertinentes sont prises en compte	?	?	?
• L'analyse statistique est adaptée	?	?	?
• L'analyse est faite en intention de traiter	?	?	?
3. Les résultats sont cohérents avec l'objectif de l'étude et tiennent compte d'éventuels effets secondaires	?	?	?
4. Applicabilité clinique			
• La signification clinique est donnée	?	?	?
• Les modalités de traitement sont applicables en routine	?	?	?

GRILLE DE LECTURE D'UN ARTICLE ÉCONOMIQUE

	OUI	NON
1. A-T-ON POSÉ UNE QUESTION PRÉCISE À LAQUELLE ON PUISSE RÉPONDRE ?	?	?
• L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ?	?	?
• L'étude compare-t-elle différentes options ?	?	?
• Un point de vue précis a-t-il été adopté et l'étude se place-t-elle dans un contexte décisionnel particulier ?	?	?
2. LES OPTIONS CONCURRENTES ONT-ELLES ÉTÉ DÉCRITES DE FAÇON EXHAUSTIVE ?	?	?
• Des options importantes ont-elles été omises ?	?	?
• Une option « ne rien faire » a-t-elle été (devrait-elle être) envisagée ?	?	?
3. L'EFFICACITÉ DES STRATÉGIES A-T-ELLE ÉTÉ ÉTABLIE ?	?	?
• S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ?	?	?
• L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?	?	?
• A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ?	?	?
4. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES LES PLUS IMPORTANTS DE CHAQUE OPTION ONT-ILS ÉTÉ IDENTIFIÉS ?	?	?
• Le domaine d'investigation était-il assez large compte tenu de la question posée ?	?	?
• A-t-on examiné les différents points de vue pertinents ?	?	?
• Les coûts en capital, de même que les coûts d'exploitation, ont-ils été inclus ?	?	?
5. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ MESURÉS CORRECTEMENT, EN UNITÉS PHYSIQUES APPROPRIÉES ?	?	?
• Tous les items identifiés ont-ils été mesurés ? Lorsqu'un item a été écarté, pouvait-on le considérer comme négligeable ?	?	?
• Y avait-il des circonstances particulières qui rendaient le calcul difficile ? En a-t-on correctement tenu compte ?	?	?
6. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ ÉVALUÉS DE FAÇON PERTINENTE ?	?	?
• Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ?	?	?
• Les prix de marché ont-ils été utilisés pour mesurer des gains ou des pertes de ressources ?	?	?
• L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ?	?	?

7. LES COÛTS ET LES CONSÉQUENCES ONT-ILS ÉTÉ AJUSTÉS EN FONCTION DU TEMPS ?	?	?
• Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ?	?	?
• A-t-on justifié le choix du taux d'actualisation ?	?	?
8. UNE ANALYSE DIFFÉRENTIELLE DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES DES OPTIONS CONCURRENTES A-T-ELLE ÉTÉ RÉALISÉE ?	?	?
• Les coûts supplémentaires engendrés par une option par rapport à une autre ont-ils été comparés à ses effets, bénéfices ou utilités supplémentaires ?	?	?
9. A-T-ON TENU COMPTE DE L'INCERTITUDE DANS L'ESTIMATION DES COÛTS ET DES CONSÉQUENCES ?	?	?
• Si les données sur les coûts et les conséquences étaient stochastiques, a-t-on réalisé des analyses statistiques adaptées ?	?	?
• Si on a procédé à une analyse de sensibilité, a-t-on justifié les intervalles de valeurs ?	?	?
• Quelle est la sensibilité des résultats de l'étude aux variations des paramètres ?	?	?
10. LA PRÉSENTATION ET LA DISCUSSION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE RECOUVRENT-ELLES TOUTES LES PRÉOCCUPATIONS DES UTILISATEURS ?	?	?
• Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût/efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?	?	?
• Les résultats ont-ils été comparés à ceux d'autres études sur le même sujet ? Dans ce cas, s'est-on préoccupé des différences méthodologiques possibles ?	?	?
• L'étude a-t-elle abordé la question de la généralisation des résultats, pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients/patientes ?	?	?
• L'étude a-t-elle évoqué ou pris en compte d'autres facteurs importants relatifs à la décision considérée (les questions d'ordre éthique par exemple) ?	?	?
• L'étude a-t-elle abordé les problèmes posés par la mise en œuvre de la stratégie choisie, compte tenu des contraintes financières ou autres, et s'est-on demandé si les ressources éventuellement dégagées pourraient être réaffectées à d'autres stratégies dignes d'intérêt ?	?	?

D'après Drummond *et al.* (5)

GRILLE DE LECTURE DES REVUES DE SYNTHÈSE

Titre et auteur de l'article : _____
Rev/Année/Vol/Pages _____

Thème de l'article :

	Totalement	Partiellement	Pas du tout
1. Les objectifs de la revue de synthèse sont clairement exposés	?	?	?
2. Méthodologie			
2.1. <i>Procédures de sélection</i>			
• L'auteur décrit ses sources de données	?	?	?
• Les critères de sélection sont pertinents	?	?	?
• Les critères d'inclusion et d'exclusion des articles sont décrits	?	?	?
• Les études non publiées sont prises en compte	?	?	?
2.2. <i>Méthode d'analyse</i>			
• Les modalités de la lecture critique sont précisées (lecteurs, grille de lecture...)	?	?	?
• L'auteur présente la méthode utilisée pour réaliser la synthèse des résultats	?	?	?
3. Résultats			
• L'auteur décrit les résultats	?	?	?
• L'auteur commente la validité des études choisies	?	?	?
• Ses conclusions s'appuient sur des données fiables dont les sources sont citées	?	?	?
4. Applicabilité clinique			
• La revue de synthèse permet de répondre en pratique à la question posée	?	?	?

Commentaires :

ANNEXE II. ANALYSE MÉTHODOLOGIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES ET MÉTA-ANALYSES RETENUES

MÉTA-ANALYSES

Auteur, année	Objectifs	Procédures de sélection de la littérature	Méthode d'analyse	Restitution des résultats/ applicabilité clinique
<i>International Agency for Research on Cancer (IARC)</i> 2002 (15)	Au nombre de 4 : - évaluer la force de l'évidence de l'efficacité du dépistage - évaluer l'efficacité des interventions de dépistage dans des populations définies - évaluer le bénéfice-risque dans une population cible - formuler des recommandations	- Sources de données non décrites - Critères de sélection non précisés - Critères d'inclusion et d'exclusion des articles non décrits - Études non publiées prises en compte	- Modalités de lecture critique non précisées - Analyse de la littérature par un panel d'experts internationaux - Méthode de synthèse des résultats non décrite	- Validité des études commentée - Élaboration de recommandations
Humphrey <i>et al.</i> , 2002 (14)	Évaluer l'efficacité du dépistage du cancer du sein pour la population générale et pour les moins de 50 ans	- Sources de données décrites - Sélection des études : études randomisées et méta-analyses - Grille de validité des études décrite	- Modalités de l'analyse de la littérature non précisées - Méthode de synthèse des résultats décrite - Pas de test d'homogénéité des études	- Validité des études argumentées - Méta-analyse utilisée pour l'élaboration des recommandations de l'USPSTF
Nyström <i>et al.</i> , 2002 (35)	Analyse de l'effet de l'âge sur les résultats des études randomisées suédoises	- Sélection des 4 études randomisées suédoises (Stockholm, Deux Comtés, Malmö et Göteborg)	- Critères d'analyse des données précisés - Analyse en aveugle - Analyse statistique précisée - Test d'hétérogénéité réalisé	- Validité des études et biais discutés

MÉTA-ANALYSES (suite)

Auteur, année	Objectifs	Procédures de sélection de la littérature	Méthode d'analyse	Restitution des résultats/ applicabilité clinique
Gøtzsche et Olsen, 2000 (34)	Évaluation de l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie sur la mortalité et la morbidité	- Source de données décrite - Critères de sélection : études randomisées	- Extraction des données indépendante - Modalités d'extraction des données non explicites - Grille d'analyse des études non fournie - Méthode de synthèse des résultats décrite - Pas de test d'homogénéité des études	- Validité des études argumentée
Mushlin <i>et al.</i> , 1998 (16)	- Évaluation de l'efficacité de la mammographie seule dans le dépistage du cancer du sein - En analyse secondaire, évaluation de la mammographie associée à un examen clinique des seins	- Source de données décrite - Critères de sélection décrits	- Modalités de réalisation de l'analyse de la littérature et d'extraction des données non précisées - Méthode de synthèse des résultats décrite - Test d'homogénéité réalisé	- Validité des études discutée - Biais et limites méthodologiques décrits

Études randomisées

Auteur, année	Population	Test de dépistage	Durée suivi, nombre de vagues de dépistage	Commentaires méthodologiques : positifs	Commentaires méthodologiques : négatifs
<i>NBSS 1</i> <i>National Breast Screening Study of Canada</i>	- Femmes de 40-49 ans - Groupe dépistage : 25 214 - Groupe contrôle : 25 216	- Mammographie 2 incidences associée à un examen clinique des seins et une autopalpation des seins - intervalle : 12 mois - groupe contrôle : suivi normal (mammographie de diagnostic si nécessaire) avec un questionnaire annuel	- 13 ans - 4-5 vagues de dépistage	- Randomisation individuelle par liste d'allocation par centres - Consentement signé et approbation comité d'éthique - Hypothèse décrite - Calcul <i>a priori</i> du nombre de patientes - Critères d'inclusion décrits - Analyse statistique décrite et réalisée en intention de traiter - Revue des données anatomo-pathologiques indépendante et en aveugle - Vérification des décès par cancer du sein : en aveugle du groupe	- Participation volontaire des femmes - Après fin de l'essai (1988) suivi des cancers <i>via</i> le registre national du cancer - Pas de données sur la poursuite du dépistage après fin de l'essai - Contamination groupe contrôle : 14,5 %
Deux Comtés : Kopparberg et Ostergotland	- Femmes de 40-74 ans - Groupe dépistage : 77 080 - Groupe contrôle : 55 985	- Mammographie 1 incidence - Intervalle pour les moins de 50 ans : 24 mois - Intervalle pour les plus de 50 ans : 33 mois - À la fin de l'étude : groupe contrôle invité au dépistage	- 18 ans - 2-4 vagues de dépistage	- Randomisation par blocs selon origine géographique - Méthode statistique décrite	- Groupe contrôle plus âgé - Possible biais dans la classification des décès par cancer du sein
Tabár <i>et al.</i> , 1999 (29)					

Études randomisées (suite)

Auteur, année	Population	Test de dépistage	Durée suivi, nombre de vagues de dépistage	Commentaires méthodologiques : positifs	Commentaires méthodologiques : négatifs
Édimbourg Alexander <i>et al.</i> , 1999 (30)	- Femmes de 45-64 ans sans antécédents de cancer du sein - Groupe dépistage : 28 626 - Groupe contrôle : 26 015	- Mammographie 2 incidences tous les 24 mois - Associée à un examen clinique des seins annuel	- 14 ans - 2-4 vagues de dépistage	- Randomisation par blocs - Consentement informé - Hypothèse : diminution de 30 % de mortalité à 7 ans de suivi - Calcul <i>a priori</i> du nombre de patientes - Analyse statistique décrite et réalisée en intention de traiter	- Groupes non comparables notamment pour statut socio-économique et taux de mortalité globale - Mode de randomisation modifié en cours d'étude - Contamination du groupe contrôle non connue - Chute du taux de participation en cours d'étude jusqu'à 50 %

AUTRES ÉTUDES D'EFFICACITÉ DU DÉPISTAGE

Auteur, année	Méthodologie	Population	Commentaires méthodologiques : positifs	Commentaires méthodologiques : négatifs
<i>UK trial of early detection of breast cancer</i> , 1999 (37)	- Étude comparative non randomisée - Groupe dépistage : mammographie et examen des seins tous les 2 ans - Groupe contrôle : auto-examen des seins - Durée de l'étude : 7 ans	- Femmes de 45 à 64 ans	- Analyse statistique décrite	- Étude non randomisée - Méthodologie non adaptée à l'analyse dans différents groupes d'âge - Groupes non comparables pour l'incidence et le taux de mortalité - Compliance variable selon les centres
Tabár <i>et al.</i> , 2003 (38)	- Comparaison de 2 cohortes historiques durant deux périodes avant et après l'introduction du dépistage par mammographie	- Femmes de 29 à 69 ans	- Analyse statistique décrite	- Comparaison historique (biais associés aux changements dans la gradation de la maladie et son traitement) - Modalités de dépistage variables (qualité de la mammographie, nombre d'incidences et intervalle) - Compliance variable - Classification des causes de décès non précisée
Jonsson <i>et al.</i> , 2000 (39)	- Comparaison de cohortes - Groupe dépistage : population des comtés suédois débutant le dépistage à 40 ans - Groupe contrôle : population des comtés débutant le dépistage à 50 ans	- Femmes de 40 à 49 ans	- Analyse statistique décrite - Classification des décès selon le registre officiel des cancers en Suède	- Modalités de dépistage non décrites - Contamination du groupe contrôle non connue

ÉTUDES CONCERNANT LES TESTS DE DÉPISTAGE

Auteur, année	Méthodologie	Population	Test	Commentaires méthodologiques : positifs	Commentaires méthodologiques : négatifs
Mammographie conventionnelle					
Olivotto <i>et al.</i> , 2000 (12)	- Étude de cohorte prospective	- Femmes de 40-70 ans sans antécédents de cancer du sein ni implant mammaire	- Mammographie 2 incidences sans examen clinique - Intervalle d'1 an pour les 40-49 ans et 2 ans pour les 50-70 ans	- Contrôle qualité des données collectées - Critères sélection de la population décrits - Cas de cancer répertoriés selon registre du cancer - Critères de jugement définis	- Faible taux de participation (25 % pour les 40-49 ans et 39 % pour les autres) - Biais de l'étude non discutés - Contamination non connue
Carney <i>et al.</i> , 2003 (17)	- Série de cas rétrospective à partir des registres de mammographies	- Femmes de 40 à 89 ans sans implants mammaires et sans antécédents de cancer du sein	- 463 372 mammographies de dépistage 2 incidences de moins de 2 ans	- Critères de sélection de la population précisés - Critère de jugement défini - Étude multicentrique - Analyse statistique décrite	- Contamination par des mammographies de diagnostic non écartée - Données sur nombre de cancers par sources multiples (registres, laboratoires d'anatomo-pathologie...) - Pas de standardisation de la collecte des données
van Landeghem <i>et al.</i> , 2002 (18)	- Série de cas rétrospective de la performance des mammographies du programme de dépistage de Gand	- Femmes de 40-49 ans	- 28 944 mammographies bi-annuelles associées à un examen clinique des seins	- Double lecture des mammographies - Critère de jugement défini - Analyse statistique décrite	- Modalité de collecte des données sur les cas de cancer non précisée - Critères de sélection de la population non décrits - Données non exhaustives - Radiologues peu expérimentés en début de programme

ÉTUDES CONCERNANT LES TESTS DE DÉPISTAGE (suite)

Auteur, année	Méthodologie	Population	Test	Commentaires méthodologiques : positifs	Commentaires méthodologiques : négatifs
Ultrasons					
Kolb <i>et al.</i> , 2002 (24)	- Étude de cohorte prospective	- Patientes asymptomatiques	- Mammographie de dépistage avec examen clinique complétée par des US quand les seins étaient denses	- Évaluation par un même investigateur - Tests réalisés selon procédures standardisées - Critères de jugement précisés - Analyse statistique définie	- Critères de sélection de la population non précisés - Pas d'évaluation des US en aveugle des résultats des autres tests - Faux négatifs non définis par rapport aux cancers de l'intervalle - Étude monocentrique - Subjectivité de l'évaluation de la densité des seins - Analyse en sous-groupe manquant de pouvoir statistique
Mammographie digitale					
Lewin <i>et al.</i> , 2001 (23)	- Étude prospective comparative non randomisée - Durée de l'étude : 1 an	- Femmes de plus de 40 ans se présentant pour un examen de dépistage, sans implant mammaire	- Mammographie conventionnelle <i>versus</i> mammographie digitale	- Approbation comité d'éthique et consentement informé - Procédures standardisées pour les 2 examens - Lecteur différent pour chaque examen avec lecture en aveugle des résultats de l'autre test - Définition des paramètres de diagnostic - Analyse statistique décrite	- Chronologie de réalisation des examens variable - Pas d'hypothèse décrite ni de calcul <i>a priori</i> du nombre de patientes - Manque de puissance - Modalité de suivi à 1 an uniquement par questionnaire téléphonique sans recherche systématique des cas de cancers par autre moyen

ANNEXE III. CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES ÉCONOMIQUES

Tableau 18. Étude de l'Hérault sur le dépistage organisé (52,53,55).

Critères de l'étude	
Objectifs	Estimer le coût moyen par cas dépisté Mesurer le coût moyen par cancer diagnostiqué et traité puis le comparer aux coûts existants en l'absence de programme organisé.
Stratégies comparées	Le dépistage organisé a été comparé à une situation de référence dans laquelle les femmes de la tranche d'âge concernée pratiquent le dépistage spontané Trois hypothèses ont été faites sur le comportement, par rapport au dépistage organisé, des femmes participant antérieurement au dépistage spontané : - toutes les femmes intègrent le dépistage organisé ; - aucune des femmes n'intègre le dépistage organisé ; - la moitié des femmes intègre le dépistage organisé, l'autre moitié restant en dépistage spontané.
Horizon de temps/ population	Un cycle de dépistage de 2 ans Il y a 45 333 femmes de 40 à 70 ans concernées par le dépistage dans le département mais les auteurs ont retenu un taux de participation théorique au dépistage de 60 % soit 27 200 femmes.
Coûts mesurés	Le coût par cas dépisté a tenu compte des coûts directs médicaux, non médicaux et des coûts indirects (pertes de salaires) liés à la consultation de dépistage et aux éventuels examens complémentaires Le coût par cancer diagnostiqué puis traité a inclus uniquement les coûts directs médicaux : coûts du dépistage et du diagnostic (examens complémentaires, suivi) des cancers, coûts des traitements des cancers selon leur stade (1, 2, 3 ou 4).
Sources/méthode	Enquête par sondage auprès des femmes de l'Hérault sur leur pratique mammographique en l'absence de dépistage Enquête rétrospective sur les 8 premiers mois de fonctionnement du programme dans l'Hérault. Calcul des coûts du dépistage (coûts d'investissement, coûts de fonctionnement, actes médicaux, pertes de production, coût en transport) sur deux échantillons de femmes dépistées, tirées au sort : 247 « positives » et 244 « négatives » (52) Sources de coûts : NGAP, comptabilité de l'IMIM, revue de la littérature.
Analyses de sensibilité	Pourcentage de femmes qui pratiquent le dépistage spontané et qui intégreront le dépistage organisé

NGAP : nomenclature des actes de biologie médicale ; IMIM : Institut montpellierain d'imagerie médicale.

Tableau 19. Description des études internationales sur le dépistage des femmes de 40 à 49 ans.

Caractéristiques	Salzmann <i>et al.</i> , USA (56)	Rosenquist et Lindfors, USA (57)	Garuz <i>et al.</i> , Espagne (58)	Szeto et Devlin, Nouvelle-Zélande (59)
Type d'étude/ méthode	Coût/efficacité Modèle de Markov (cycles de 1 an)	Coût/efficacité Modèle de Markov (cycles de 1 an)	Coût/efficacité Arbre de décision	Coût/efficacité Modèle dynamique « MICROLIFE » Simulation de 30 ans de dépistage
Population/ stratégies testées	- 50-69 ans (biannuel) - 40-69 ans (tous les 18 mois entre 40-49 et biannuel entre 50-69 ans)	- Femmes de 40 à 85 ans - Femmes de 50 à 85 ans	- Femmes de 50 à 64 ans - Analyse du coût et de l'efficacité différentiels de la tranche des 45- 49 ans	- 50-64 ans tous les 2 ans - 50-64 ans tous les 3 ans - 50-69 ans tous les 2 ans - 45-64 ans tous les 2 ans
Critère d'efficacité	Années de vies gagnées	Années de vie gagnées	Années de vie gagnées	Années de vie gagnées
Valeur	Réduction mortalité : 16 % pour les femmes de 40 ans après 10 ans de dépistage	Réduction mortalité : toutes classes d'âge : 30 % Bénéfices cliniques supposés immédiats	Réduction mortalité des 45-49 = 13 % (dès la 9 ^e année de dépistage)	Réduction de la mortalité : - 19 % pour les 50-64 ans - 22 % pour les 45-64 ans
Perspective	Financeur	Non précisée	Financeur	Financeur
Présentation détaillée des coûts et de leur source ?	Oui	Oui	Oui	Oui
Types de coûts mesurés	Coûts directs médicaux (dépistage, examens, traitement des cancers)	Coûts directs médicaux (dépistage, examens, traitement des cancers)	Coûts directs médicaux (dépistage, diagnostic, traitement et suivi des cancers)	Coûts directs médicaux (dépistage, diagnostic, traitement et suivi des cancers)
Analyses de sensibilité	Oui	- Réduction des taux de mortalité : 10-40 % - Taux d'actualisation	Oui	- Coûts des traitements - Taux d'actualisation

ANNEXE IV. ÉTUDES SUR LE DÉPISTAGE SPONTANÉ DES FEMMES DE 40-49 ANS

Tableau 20. Études françaises sur le recours au dépistage spontané.

Auteur, année de publication	Date d'étude	Lieux d'étude	Population	Objectif/méthode	Définition du dépistage spontané	Taux de dépistage spontané (%)
Spyckerelle <i>et al.</i> , 2002 (64)	2001	CES	N = 19 253 femmes volontaires N (40-49) = 6 019	Enquête descriptive dans une population de femmes de 35 à 75 ans par questionnaire Fréquence de la mammographie de dépistage chez les femmes fréquentant les CES, motifs du dépistage et impact du DO	Pourcentage de femmes répondantes ayant passé une mammographie de dépistage récemment (date non précisée dans la publication)	40-45 ans : 29,7 45-50 ans : 45,8
Spyckerelle <i>et al.</i> , 1998 (63)	1996	CES	N = 6 409 femmes volontaires	Étude descriptive par questionnaire Fréquence de la mammographie de dépistage chez les 35-50 ans et motifs du dépistage	Pourcentage de femmes répondantes ayant passé une mammographie spontanément au cours des 3 années précédant l'enquête	40-45 ans : 24,4 45-50 ans : 38,2
Lacour <i>et al.</i> , 1997 (62)	1993-1994	Ardennes, Bouches-du-Rhône, Isère, Rhône, Somme, Haute-Garonne	N = 1 500 foyers	Enquête multidépartementale en population, par autoquestionnaire, adressé à des foyers extraits des fichiers des abonnés téléphoniques	Pourcentage de femmes répondantes de 40 à 49 ans ayant passé une mammographie spontanément au cours des 3 années précédant l'enquête	Ardennes : 12,6 Somme : 13,2 Rhône : 17,3 Isère : 21 Bouches-du-Rhône : 21,9 Haute-Garonne (témoin) : 22,2
Guizard, 1993 (52)	1990-1991	Hérault	N = 336 femmes de 40-69 ans	Enquête rétrospective par questionnaire téléphonique auprès d'un échantillon de femmes de 40 à 69 ans ayant participé à la première vague de dépistage	Pourcentage des femmes de 40-49 ans de l'échantillon déclarant avoir eu un suivi mammographique, hors pathologie, antérieur au dépistage	40-49 ans : 6,56 Hérault

Tableau 20 (suite). Études françaises sur le recours au dépistage spontané.

Auteur, année de publication	Date d'étude	Lieux d'étude	Population	Objectif/méthode	Définition du dépistage spontané	Taux de dépistage spontané (%)
Moreau <i>et al.</i> , 1996 (65)	1994	Bas-Rhin	N de mammographies sur la période N = 375	Évaluer l'importance du dépistage individuel du cancer du sein toutes classes d'âge confondues. Source : bases de données de l'assurance maladie	Pourcentage des mammographies de dépistage individuel dans l'ensemble des mammographies réalisées et part des mammographies réalisées par les femmes de 40-49 ans	- 52,8 % des mammographies réalisées hors programme sont des mammographies de dépistage individuel - 61,5 % de ces mammographies sont réalisées par des femmes de 40-49 ans
Wait <i>et al.</i> , 1997 (61)	1995	Bouches-du-Rhône et Bas-Rhin	N mammo en 1995 : - BdR : 32 325 - BR : 14 240	Évaluer l'activité mammographique hors programme de dépistage et en analyser les motifs. Source : bases de données de l'assurance maladie	Pourcentage de mammographies réalisées chez les femmes de 40-49 ans dans l'ensemble des mammographies réalisées en 1995	Bas-Rhin : 40-45 ans : 12 – 45-49 ans : 15 Bouches-du-Rhône : 40-45 ans : 11 – 45-49 ans : 16

CES : centre d'examens de santé ; N : nombre ; DO : dépistage organisé ; BdR : Bouches-du-Rhône ; BR : Bas-Rhin. Ces études étaient toutes descriptives et rétrospectives. Elles présentaient probablement les biais liés à la remémoration des patientes (interrogation sur les 3 ans précédant l'enquête). Il n'est pas possible de savoir si les femmes ont sous-estimé ou surestimé leur recours à la mammographie.

RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Paris: Anaes; 1999.
2. Cour des Comptes. La prise en charge: suivi des recommandations de la Cour. 2003. <<http://www.ccomptes.fr/Cour-des-comptes/publications/rapports/rp2003/chapitreIX.pdf>> [consulté le 6-2-2004].
3. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: OMS; 1970.
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: Anaes; 2000.
5. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. Paris: Economica; 1998.
6. Institut de veille sanitaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Hôpitaux de Lyon, Réseau FRANCIM. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Estève J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Saint-Maurice : INVS; 2003.
7. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Épidémiol Santé Publique 2003;51(1 Pt 1):3-30.
8. Séradour B. Le dépistage du cancer du sein : un enjeu de santé publique. Paris: Springer Verlag; 2004.
9. Tubiana M. Bénéfices et limites du dépistage de masse. L'histoire naturelle du cancer du sein. Bull Acad Nat Méd 1998;182(8):1593-611.
10. Daurès JP. Le temps dans les programmes de dépistage : le cancer du sein. In: GlaxoSmithKline. Bail JN, ed. La prise en compte du temps dans l'évaluation en santé. 3^e journée d'économie de la santé, Paris, 4 juin 2002. Paris: John Libbey Eurotext; 2002. p. 127-34.
11. Tabár L, Duffy SW, Vitak B, Chen HH, Prevost TC. The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? Cancer 1999;86(3):449-62.
12. Olivotto IA, Kan L, d'Yachkova Y, Warren Burhenne LJ, Hayes M, Hislop TG *et al.* Ten years of breast screening in the Screening Mammography Program of British Columbia, 1988-97. J Med Screen 2000;7(3):152-9.
13. Smith RA. Breast cancer screening among women younger than age 50: a current assessment of the issues. CA Cancer J Clin 2000;50(5):312-36.
14. Humphrey LL, Helfand M, Chan BKS, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137(5Pt1):347-60.
15. International Agency for Research on Cancer, World Health Organisation. Breast cancer screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention, vol. 7. Lyon: IARC; 2002.
16. Mushlin AI, Kouides RW, Shapiro DE. Estimating the accuracy of screening mammography: a meta-analysis. Am J Prev Med 1998;14(2):143-53.

17. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM *et al.* Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003; 138(3):168-75.
18. van Landeghem P, Bleyen L, de Backer G. Age-specific accuracy of initial versus subsequent mammography screening: results from the Ghent breast cancer-screening programme. *Eur J Cancer Prev* 2002;11(2):147-51.
19. Ancelle-Park R, Sancho-Garnier H, Faivre J. Recommandations pour le dépistage du cancer dans l'Union européenne. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 1999.
20. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer. Recommendations and Rationale. February 2002 2002. <<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>> [consulté le 24-3-2003].
21. American Cancer Society, Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP *et al.* American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(3):141-69.
22. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein. Paris: Anaes; 2000.
23. Lewin JM, Hendrick RE, d'Orsi CJ, Isaacs PK, Moss LJ, Karellas A *et al.* Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection: results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001;218(3):873-80.
24. 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;225(1):165-75.
25. Teh W, Wilson ARM. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. *Eur J Cancer* 1998;34(4):449-50.
26. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dünser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21(4):325-36.
27. American College of Radiology, Berg WA. Rationale for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(5):1225-8.
28. National Cancer Institute. Screening for breast cancer (PDQ): Screening 2003. <<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/screening/breast/healthprofessional>> [consulté le 22-5-2003].
29. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic grade-specific and age-specific results. *Swiss Surg* 1999;5(5):199-204.
30. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest APM, Hepburn W, Kirkpatrick AE *et al.* 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353(9168):1903-8.
31. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of

mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002;137(5 Part 1):E305-15.

32. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348(17):1672-80.

33. Black WC, Haggstrom DA, Welch HG. All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(3):167-73.

34. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-34.

35. 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;359(9310):909-19.

36. UK Trial Steering Group. Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. *J Med Screen* 1999;6(3):144-8.

37. UK Trial of Early Detection of Breast Cancer group. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1999;353(9168):1909-14.

38. Tabár L, Yen MF, Vitak B, Chen HHT, 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;361(9367):1405-10.

39. Jonsson H, Törnberg S, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden. Evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age group 40-49 years. *Acta Oncol* 2000;39(5):617-23.

40. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gøtzsche et Olsen. Paris: Anaes; 2002.

41. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Ringash J. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001;164(4):469-76.

42. Conseil de l'Europe CdM. Recommandation n° R (94) 11 du Comité des Ministres aux États membres sur le dépistage comme instrument de médecine préventive 2003.
<<http://cm.coe.int/ta/rec/1994/f94r11.htm>>
[consulté le 8-10-2003].

43. Lehman CD, White E, Peacock S, Drucker MJ, Urban N. Effect of age and breast density on screening mammograms with false-positive findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(6):1651-5.

44. Jatoi I. Breast cancer screening. *Am J Surg* 1999;177(6):518-24.

45. Dilhuydy MH. Le dépistage de masse du cancer du sein : des objectifs politico-économiques et des risques sous-évalués. *Contracept Fertil Sex* 1998;26(6):420-4.

46. Sirovich BE, Sox HC. Breast cancer screening. *Surg Clin North Am* 1999;79(5):961-90.

47. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G et al. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(20):1546-54.

48. Jonsson H, Larsson LG, Lenner P. Detection of breast cancer with mammography in the first screening round in relation to expected incidence in different age groups. *Acta Oncol* 2003;42(1):22-9.

49. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le cancer du sein. Paris: Anaes; 1998.
50. Feig SA, Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):119-24.
51. Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: effect on breast cancer rates and years of life. *Br J Cancer* 2000;82(1):220-6.
52. Guizard AV. Évaluation du dépistage mammographique du cancer du sein. Analyse "coût-bénéfice" de la campagne héraultaise [Thèse]. Montpellier: Université Montpellier I; 1993.
53. Daurès JP, Guizard AV, Séguret F, Nègre M, Delande G, Lamarque JL *et al.* Estimation du bénéfice apporté par le dépistage de masse du cancer du sein dans le département de l'Hérault. *J Écon Méd* 1998;(3):203-20.
54. Lamarque JL, Pujol J, Cherifcheikh J, Laurent JC, Taourel P, Boulet P *et al.* Cost evaluation of breast cancer screening in France. *Academic radiology* 1998;5 Suppl 2:S336-9.
55. Daurès JP, Guizard AV, Séguret F, Verdier G, Nègre M, Delande G *et al.* Analyse des coûts de la campagne de dépistage du cancer du sein dans l'Hérault. *J Écon Méd* 1998;16(3):185-202.
56. Salzmann P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997;127(11):955-65.
57. Rosenquist CJ, Lindfors KK. Screening mammography in women aged 40-49 years: analysis of cost-effectiveness. *Radiology* 1994;191(3):647-50.
58. Garuz R, Forcen T, Cabasés J, Antoñanzas F, Trinxet C, Rovira J *et al.* Economic evaluation of a mammography-based breast cancer screening programme in Spain. *Eur J Public Health* 1997;7(1):68-76.
59. Szeto KL, Devlin NJ. The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand. *Health policy* 1996;38(2):101-15.
60. Wait SH. Le coût du dépistage du cancer du sein. *Bull Cancer* 1996;83(9):769-72.
61. Wait S, Schaffer P, Séradour B, Chollot M, Demay M, Dejouhanet S. Le dépistage spontané du cancer du sein en France. *Bull Cancer* 1997;84(6):619-24.
62. Lacour A, Mamelle N, Arnold F, Bazin B, Bohec C, Brégeault A *et al.* Les programmes de dépistage de masse du cancer du sein en France : évaluation comparative. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1997;26(5):470-83.
63. Spyckerelle Y, Kuntz C, Guillemin F, Giordanella JP, Allemand H. Pratiques de la mammographie chez les femmes de 35-50 ans : étude descriptive dans la population consultant les centres d'examens de santé. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 1998;27(8):765-71.
64. Spyckerelle Y, Kuntz C, Giordanella JP, Ancelle-Park R. Pratiques de la mammographie chez les femmes de 35 à 75 ans : étude descriptive dans la population consultant les centres d'examens de santé. *Bull Cancer* 2002;89(11):957-62.
65. Moreau C, Fischer B, Pignol JM, Trutt B. Dépistage du cancer du sein. Exemple de Strasbourg : impact des RMO du thème XXII. *Revue médicale de l'Assurance maladie* 1996;(3):25-31.
66. Caisse primaire d'assurance maladie. Chiffres et repères de l'assurance maladie. Mise à jour: 04/06/2003 2003.

<<http://www.ameli.fr/preview/709/articlei.html>>
[consulté le 4-8-2003].

67. Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes. Réalisation en médecine libérale d'examens à vocation préventive: le dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus. St-Denis: CANAM; 2000.

68. Gadenne S. L'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein en France et dans le régime d'assurance maladie des professions indépendantes : approche économique [mémoire DESS]. Paris: Université de Paris I - Panthéon-Sorbonne; 2000.

69. Assurance maladie. Les dépenses d'assurance maladie en 2002. 2003.
<http://www.ameli.fr/dl/dépenses_AMv2.pdf>
[consulté le 5-11-2003].

70. Eisinger F, Guagliardo V, Julian-Reynier C, Moatti JP. Dépistage des cancers. In: Comité français d'éducation pour la santé. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, ed. Baromètre santé 2000 : Résultats. Vanves: CFES; 2001. p. 329-55.

71. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, Caisse centrale de mutualité sociale agricole, Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes, Fédération des médecins de France, Confédération des syndicats médicaux français. Avis relatif à l'avenant à l'accord de bon usage des soins en mammographie. Journal Officiel 2003;135(152):11293.

72. Notari Lefrançois A. Campagne de dépistage de masse du cancer du sein organisée dans le département de l'Orne. La Lettre de l'ORS de Basse-Normandie 1998;(2):8.

73. International Breast Cancer Screening Network. Table 2. Policies on age groups, screening intervals, and detection methods for population-based breast cancer screening programs in 22 countries surveyed in 1995-2003.
<<http://appliedresearch.cancer.gov/ibsn/data/age.html>> [consulté le 06-5-2003].