

INFORMATION

Le dépistage organisé du cancer du sein

Organized breast cancer screening

Jacques ROUËSSÉ *, Hélène SANCHO-GARNIER ** et des membres de la commission III (Cancérologie) ***

Les auteurs de cet article déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cette information.

RÉSUMÉ

L'intérêt du dépistage des cancers du sein est actuellement remis en cause. Deux points sont l'objet de débats : le premier concerne l'importance de la réduction de la mortalité par cancer du sein que l'on peut attribuer au dépistage, le second est le problème du « sur-traitement » de lésions non évolutives. Après près de dix années de réalisation d'un programme national de dépistage organisé du cancer du sein, il est légitime de s'interroger sur les résultats obtenus en termes de bénéfices, d'effets néfastes et sur la nécessité de modifier certains éléments du programme. Tout comme les soins curatifs, le dépistage doit faire l'objet d'une remise à jour régulière de l'état de la science, des faits contrôlés et des incertitudes pour tout prescripteur (en acte ou en parole) de dépistage.

Ce programme de dépistage, comporte un examen clinique des seins et une mammographie tous les deux ans, et concerne les femmes de 50 à 74 ans sans antécédents particuliers qui relèveraient d'une surveillance adaptée. Sa qualité repose sur une deuxième lecture des clichés considérés par un premier lecteur comme non évocateurs de cancer, sur un contrôle qualité du matériel et des techniques, et sur la garantie d'une pratique régulière suffisante des radiologues agréés. Le taux de participation est, en 2012, de 52,7 %. Le taux de couverture de ce dépistage peut paraître proche des normes européennes recommandées (60 %) si on y ajoute la participation à une démarche individuelle, hors programme. Si le bénéfice du dépistage du cancer du sein en termes de réduction de la mortalité reste probable, il est difficilement chiffrable, du fait de la part dans cette tendance de l'amélioration de la précocité des diagnostics et des progrès thérapeutiques non contestables de ces dix dernières

* Membre de l'Académie nationale de médecine.

** CLCC Montpellier — ICM — Service de Prévention et d'Épidémiologie — Épidaure. Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

*** Daniel Couturier, Daniel Jaeck, Philippe Jeanteur, Henri Rochefort, Jacques Rouëssé, Richard Villet, Hélène Sancho-Garnier

années. On peut seulement constater que cette diminution de la mortalité par cancer du sein, de l'ordre de 0,6 % par an existait bien avant la généralisation du dépistage mais s'est accentuée (1,5 % par an) depuis 2005. Les principaux effets indésirables sont eux quantifiés : de l'ordre de 15 % de faux négatifs et 6 % de faux positifs, quant au sur-traitement son évaluation varie de 1 à 30 % traduisant la difficulté à l'estimer ! Suite au bilan présenté, on constate que le rapport bénéfice/risque de ce programme pourrait être amélioré par une redéfinition des populations incluses (risques plus élevés), une meilleure information tant du public que des prescripteurs, une évaluation régulière des indicateurs et à chaque changement de technique radiologique, une évaluation de la justification des mammographies hors dépistage organisé, une homogénéisation et un soutien aux structures de gestion, une estimation adéquate de l'efficacité (coûts/utilité). Ceci ne peut se faire sans un pilotage vigilant et permanent permettant d'adapter rapidement les avancées de la science et les modifications de la société.

SUMMARY

Breast screening programs are increasingly controversial, especially regarding two points: the number of breast cancer deaths they avoid, and the problem of over-diagnosis and over-treatment. The French national breast cancer screening program was extended to cover the whole country in 2004. Ten years later it is time to examine the risk/benefit ratio of this program and to discuss the need for change. Like all forms of cancer management, screening must be regularly updated, taking into account the state of the art, new evidence, and uncertainties. All screening providers should keep themselves informed of the latest findings. In the French program, women aged 50-74 with no major individual or familial risk factors for breast cancer are offered screening mammography and clinical breast examination every two years. Images considered non suspicious of malignancy by a first reader are re-examined by a second reader. The devices and procedures are subjected to quality controls. Participating radiologists (both public and private) are required to read at least 500 mammographies per year. The program's national participation rate was 52.7 % in 2012. When individual screening outside of the national program is taken into account (nearly 15 % of women), coverage appears close to the European recommendation of 65 %. Breast cancer mortality has been falling in France by 0.6 % per year for over 30 years, starting before mass screening was implemented, and by 1.5 % since 2005. This decline can be attributed in part to earlier diagnosis and better treatment, so that the specific impact of screening cannot easily be measured.

Over-treatment, defined as the detection and treatment of low-malignancy tumors that would otherwise not have been detected in a person's lifetime, is a major negative effect of screening, but its frequency is not precisely known (reported to range from 1 % to 30 %). In view of these uncertainties, it would be advisable to modify the program in order to increase its efficiency, by targeting populations at a higher risk than the women currently included, and to reduce the number of mammograms done outside the program, as they are not subject to the same quality controls. Risks could be reduced by increasing the sensitivity of mammography and the specificity of the readings. Moreover, it is mandatory to inform women of both the benefits and risks of screening, in compliance with the principle of enabling patients to make a free and informed choice.

INTRODUCTION

Après dix années de mise en œuvre d'un programme national de dépistage organisé (DO) du cancer du sein, on dispose maintenant de données nationales et internationales permettant un bilan d'un tel programme en termes de bénéfice par rapport aux inconvénients et conduisant à une réflexion sur les modifications qui peuvent être apportées pour améliorer cette balance bénéfice/risques. Nous n'aborderons pas ici le cas particulier du dépistage des cancers chez les femmes à très haut risque en particulier génétique, faisant l'objet d'une surveillance spécifique. Le dépistage, programme de santé publique prenant en charge toute une population, doit, outre la détection d'anomalies par un test, s'assurer du suivi des cas dits « positifs » par des examens diagnostiques et des traitements éventuels. Un tel programme doit répondre à des principes formalisés par l'OMS en 1968 [1] et repris dans le rapport de l'INCa en 2012 [2] et en particulier être « organisé » pour assurer la qualité nécessaire à l'obtention des bénéfices attendus, minimiser les effets indésirables et permettre une évaluation régulière.

Le dépistage repose sur des principes d'éthique collective. En effet il s'adresse à des personnes a priori non atteintes de la pathologie que l'on cherche à dépister : les professionnels de santé ne répondent pas alors à une demande de soin au bénéfice spécifique de la personne souffrante mais propose un examen à des « bien-portants » dont le bénéfice sur la santé sera collectif (c'est-à-dire non identifiable individuellement) et qui de plus peut présenter des effets secondaires qui eux sont perçus individuellement et relativement fréquents ! En conséquence de cette éthique collective, les examens complémentaires et les traitements nécessaires doivent être assurés pour tous. Quant à la décision de participation elle est individuelle et implique une bonne compréhension des bénéfices attendus sans pour autant que soient éludés les inconvénients potentiels.

ÉTAT DU PROBLÈME

Données épidémiologiques

Avec une incidence de plus de 48 000 nouveaux cas en 2012 (taux brut : 148,5/100 000) [3], le cancer du sein représente un enjeu majeur de santé publique. Bien que le taux de mortalité qui lui est imputable diminue de 0,6 % par an depuis 1980 et que cette diminution se soit accentuée (1,5 % par an) depuis 2005, ce cancer tue encore près de 12 000 femmes par an (taux brut : 36,2/100 000) en France. C'est le plus fréquent des cancers féminins représentant 33 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme. Son incidence a augmenté de 1,4 % par an de 1980 à 2000, depuis une diminution annuelle de 1,5 % est observée (figure 1). Cette incidence évolue de façon inégale selon les tranches d'âge (figure 2), l'augmentation ayant été plus marquée entre 50 et 74 ans et persistante entre 2000 et 2005 [3]. La

survie des malades atteintes de cancer du sein (survie nette) est globalement de 85 % à 5 ans et de 76 % à 10 ans. La survie nette à 5 ans varie peu avec l'âge, mais à 10 ans elle diminue avec l'âge de 83 % entre 45-55 ans à 65 % à 75 ans et plus.

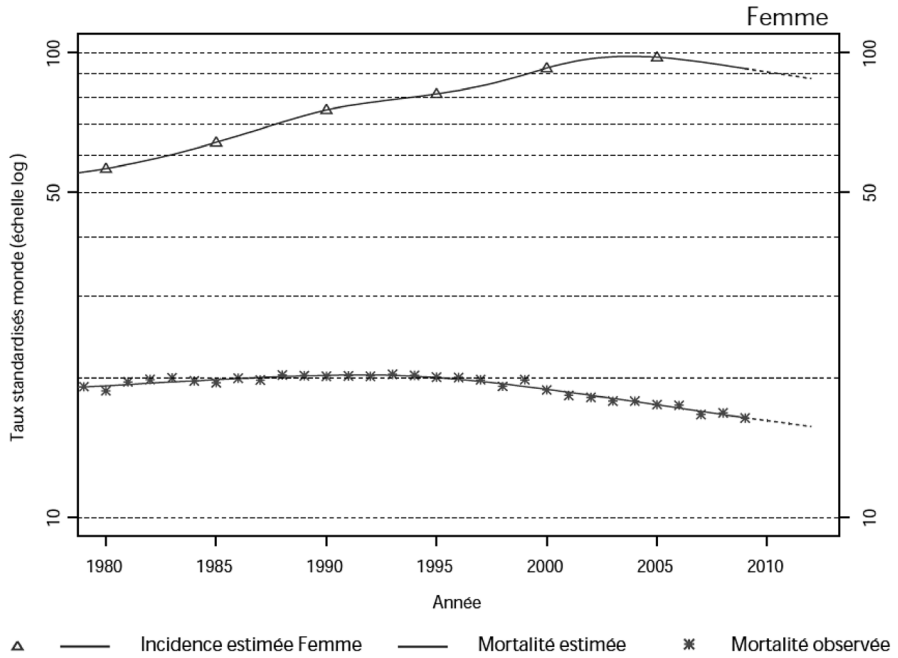


FIG. 1. — Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2010

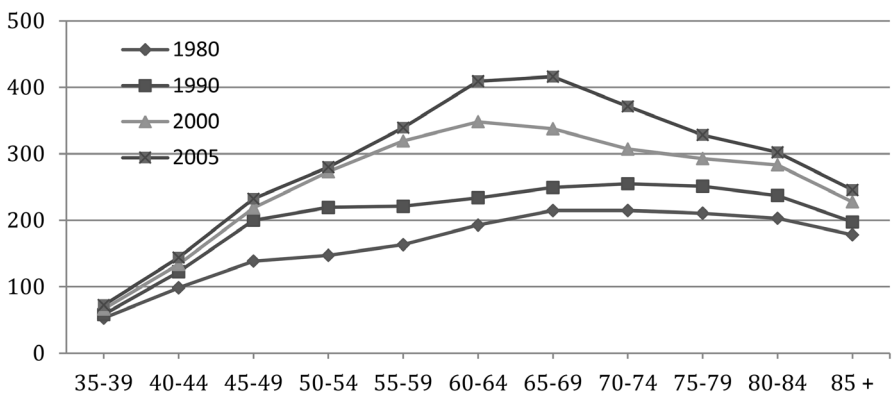


FIG. 2. — Évolution de l'incidence des cancers du sein en fonction de l'âge et du temps

Données de la littérature

Les tentatives de dépistage du cancer du sein par autopalpation se sont révélées peu performantes [4] et c'est dans les années 1960 que l'idée apparut d'utiliser la mammographie pour le dépistage des cancers du sein, en raison des progrès techniques réalisés et de sa relative simplicité. À la suite d'un premier essai randomisé mis en route en 1963 dans le cadre du *New-York Health Insurance Plan* comprenant un bras soumis au dépistage par mammographie et un bras témoin [5], dix autres essais randomisés furent menés dans divers pays montrant que ce dépistage permettait de réduire la mortalité par cancer du sein de 15 à 30 % par rapport au groupe de femmes non invitées et après un suivi d'au moins dix ans chez les femmes de 50 à 69 ans invitées. Les résultats des deux essais dits « essais des deux comtés » réalisés par Tabar [6] en Suède dont les premiers résultats datent de 1978, furent sans doute les plus convaincants : ils montrèrent une réduction de la mortalité par cancer du sein d'environ 25 % aux échéances de 7 à 14 ans chez les femmes dépistées entre 50 et 69 ans. Aucun avantage significatif n'avait été mis en évidence pour les femmes entre 40 et 49 ans. Ce dernier résultat a été confirmé par diverses méta-analyses dont celle de Nelson en 2009 [7], et a conduit l'*US Preventive Task Force* à ne pas recommander de les inclure dans les programmes de dépistage des cancers du sein.

L'intérêt du dépistage des cancers du sein est actuellement remis en cause. Il a été fortement contesté en 2001, par Olsen et Gotzsche [8] puis par de nombreux autres auteurs. Deux points sont l'objet de débats. Le premier concerne l'importance de la réduction de la mortalité par cancer du sein que l'on peut attribuer au dépistage, le second est le problème du « sur-traitement », c'est-à-dire de traitements inutiles. Par ailleurs certains lui reproche son caractère anxiogène [9].

Discussion

Bénéfices potentiels sur la mortalité du programme de dépistage des cancers du sein

En premier lieu, les résultats de tous les essais ne sont pas tout-à-fait concordants. Les conclusions des deux plus importantes méta-analyses, celle du Réseau Cochrane et celle de l'*US Preventive Services Task Force* (Uspstf), divergent sur le classement de la qualité méthodologique des essais analysés. Dans l'étude Cochrane de 2000, mise à jour en 2006 et 2011 [10], sur 10 essais, trois essais sont jugés de qualité « médiocre » et deux de qualité totalement insuffisante ; dans celle de l'Uspstf, cinq des essais sont classés comme satisfaisants et un de mauvaise qualité [11]. De ce fait, les conclusions divergent aussi quant à l'appréciation de la réduction relative (femmes dépistées versus femmes non dépistées) de la mortalité par cancer du sein (16 % à 14 ans pour l'Uspstf et 21 % à 13 ans pour l'étude Cochrane). Ainsi, le taux réel de réduction de la mortalité due au dépistage reste toujours discuté [12-14] d'autant plus que certains de ces essais ont maintenant plus de 40 ans d'âge et que les progrès tant des techniques d'examen que des prises en charge des cancers

du sein, de même que des thérapeutiques ont permis aussi une réduction importante de la mortalité par cancer du sein.

Étant donné le recul nécessaire pour que l'impact du dépistage puisse se voir, 9 ans après le début de la généralisation du dépistage organisé en France, il est bien difficile d'avancer un chiffre à ce sujet. Calculée pour la France en considérant une réduction relative hypothétique à 10 ans de 20 % pour les femmes de 50 à 69 ans dépistées tous les deux ans et avec une participation de 50 %, la réduction absolue des décès par cancer du sein peut être estimée au bout de 10 ans à 0,5 %. En effet il faut, étant donné l'incidence et la mortalité par cancer du sein en France, que 1500 femmes de 50 à 59 ans et 500 femmes de 60 à 69 ans pratiquent une mammographie tous les deux ans pendant 10 ans pour éviter un décès par cancer du sein dans chacune de ces tranches d'âge.

Effets indésirables du dépistage

Anxiété

Selon Lermann et coll. [15], 40 % des femmes de 50 à 74 ans chez lesquelles une mammographie s'est révélée faussement positive et 28 % des femmes chez lesquelles la mammographie avait été normale faisaient encore état d'une anxiété liée à cet épisode 3 mois après, cette inquiétude augmentant avec l'âge.

À cela, il faut ajouter le sentiment désagréable d'anonymat généré par une convocation de type administratif, ne laissant aucune place à la discussion, bien loin de l'esprit du dialogue singulier avec un médecin.

Faux négatifs et cancers d'intervalle

Les « faux négatifs » comprennent les cancers « d'intervalle », cancers apparaissant entre deux tests de dépistage et les « cas manqués » du fait d'une mauvaise interprétation du test. Les images suspectes manquées à la première lecture sont en grande partie identifiées par la deuxième lecture (ainsi près de 6 % des cas dépistés le sont par la deuxième lecture).

La totalité des faux négatifs, d'après les données de l'INVS, serait de l'ordre de 15 à 16 % chez les femmes participant régulièrement au dépistage. En Isère, département ayant un registre des cancers de population, cette estimation a été possible. Pour la période 2002-2005, sur 62 721 participantes la proportion des faux négatifs parmi les cancers dépistés étaient de 17,5 %, témoignant d'une sensibilité du programme de 82,5 %, valeur supérieure à celle de nombreuses données internationales [16].

Faux positifs et sur-traitement

Les faux positifs par manque de spécificité du test sont causes d'anxiété et d'exams complémentaires inutiles.

Non moins délétère est la notion de sur-traitement. Le pourcentage de lésions traitées qui n'auraient pas ou peu évolué a fait l'objet de tentatives d'estimation qui divergent fortement d'une étude à l'autre, allant de 0 à 30 % [17]. En dépit d'études de biologie moléculaire on ne peut pronostiquer le devenir des cancers *in-situ* [18]. Un certain nombre (25 % environ) ne deviendront pas invasifs dans les 5 à 10 ans qui suivent leur découverte. Il faut remarquer que le nombre de micro-cancers invasifs et de cancers *in situ* détectés à l'autopsie de femmes décédées pour d'autres causes est en excès par rapport à l'incidence de cancers révélés cliniquement. Cela suggère que certains de ces cancers traités, puisque dépistés, ne se seraient jamais développés durant la vie des patientes.

Dans le département de l'Isère où le dépistage a été mis en place en 2002, ce « sur-traitement » concernerait seulement 1,5 % des cancers invasifs, mais 28 % des cancers *in situ* [19]. Quant à la moindre morbidité des traitements induits par la taille plus petite des cancers dépistés, elle est contestée. Dans une étude de Gotzsche [20] le nombre de mastectomies est significativement plus élevé dans le groupe des dépistées (RR = 1,3 IC [1,22 ; 1,42]), ceci s'expliquant par la découverte plus fréquente de cancers intra-canalaires *in situ* multifocaux imposant une chirurgie large. Mais ces données ne sont pas retrouvées en France où le nombre de mastectomies (totales ou non) est restée stable dans la tranche d'âge 50-74 ans [21]. Certains auteurs ajoutent à cela le risque coronarien lié à la radiothérapie qui s'accroît de l'ordre de 6-8 % par gray reçu par le cœur [22]. D'autre part le nombre de chirurgie axillaire, de radiothérapie complémentaire, de traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) évités par la découverte d'une tumeur à un stade initial n'est pas estimé.

Le risque de cancers radio-induits

Le risque de cancer radio-induit est d'autant plus élevé que le sujet est jeune, il diminue avec l'âge. Les études ne semblent pas mettre en évidence d'excès significatif de risque de cancer du sein radio-induit chez des femmes âgées de plus de 40 ans au moment de l'exposition aux rayonnements ionisants, aux doses délivrées par la mammographie réalisée tous les deux ans, dans des conditions suivant les recommandations européennes. Il faut noter que les doses d'exposition sont jusqu'à cinq fois plus faibles qu'il y a dix ans grâce aux contrôles de qualité mis en place par le cahier des charges et à l'amélioration des technologies. Cependant ce risque potentiel justifie la limitation du nombre et de la fréquence des mammographies en particulier chez les femmes avant la ménopause et le respect de la législation sur les appareils et les techniques mises en place lors de la généralisation du dépistage organisé. Ce risque est évidemment à prendre en considération avec l'apparition de nouvelles techniques radiologiques telle que la tomosynthèse qui délivrerait des doses d'irradiation double.

ORGANISATION ET RÉSULTATS EN FRANCE

Historique, mise en place, textes réglementaires

À la suite de plusieurs expériences menées depuis 1989, une loi fixe l'organisation des programmes de dépistage des cancers du sein dont l'évaluation est confiée à l'InVS. Un cahier des charges, rédigé par un groupe technique mis en place en 2001, a été étendu à la France entière à partir de 2004 ; cette généralisation concerne plus de 8 millions de femmes.

Ne sont pas incluses dans le programme de dépistage, les patientes ayant des antécédents de pathologie mammaire personnels ou familiaux liés à une prédisposition héréditaire justifiant une surveillance spécifique.

Les nouvelles recommandations européennes fixant les modalités du programme et les spécificités françaises sont rappelées en annexe.

La mammographie numérique a été officiellement introduite dans le programme de DO en Avril 2008. Une sous-détection ayant été observées [INVS] du fait de certains appareils numériques (voir Annexe), un nouveau protocole de contrôle de qualité conforme aux exigences européennes a été publié par l'AFFSSAPS en décembre 2010 [23].

Rôle des structures de gestion et de l'InVS

Contrairement à d'autres pays, l'organisation du dépistage des cancers du sein repose sur les particularités de notre système de santé de type décentralisé et associant les secteurs publiques et privés. Le programme de dépistage des cancers est géré par des structures de gestion départementales (ou interdépartementales) qui ont des statuts différents : association loi 1901, GIE, GIP et autres. Leur financement est globalement assuré pour moitié par l'Assurance maladie, pour moitié par l'État par l'intermédiaire des ARS et parfois plus ou moins complété par des structures locales (conseil général, associations telles que la Ligue contre le cancer). Ces structures de gestion ont l'intérêt de rassembler les professionnels de santé impliqués par le dépistage, et des représentants de diverses autres structures impliquées. Elles ont comme rôle, à partir des fichiers confiés par l'assurance maladie, d'envoyer les invitations aux femmes remplissant les critères d'inclusion pour se rendre dans un cabinet de radiologie agréé de leur choix (liste), après les avoir informées sur le programme local. Ces structures organisent la seconde lecture, l'envoi des résultats de cette deuxième lecture aux femmes et à leur médecin. Elles s'assurent du suivi des femmes (examens complémentaires et traitements si nécessaires et réinvitations périodiques) et recueillent les données d'évaluation qu'elles transmettent à l'InVS pour analyse et aux autorités de santé.

Point capital, les données du dépistage organisé font l'objet du recueil d'indicateurs définis, ce qui permet de les comparer entre chaque département ainsi qu'aux recommandations européennes, et d'observer les dérives éventuelles telles une participation insuffisante, des variations de sensibilité ou de spécificité, un surcroît d'examen complémentaires injustifiés, etc. Seul ce recueil des données permet d'estimer si, au cours du temps, la balance entre les bénéfices et les risques reste acceptable pour les femmes de 50 à 74 ans se soumettant à ce dépistage. Par ailleurs les données recueillies dans le dépistage organisé (DO) donnent des informations sur les modalités de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Les résultats 2004-2010

Ils sont rapportés dans divers documents [24-25] dont l'essentiel suit :

Taux de participation

Entre 2004 et 2012 le nombre de femmes dépistées par an est passé de 1 621 000 à 2 468 335, soit 4 900 755 sur deux ans. Le taux de participation a progressé entre 2004 et 2012 passant de 40,2 % à 52,7 % en 2012.

Proportion de tests anormaux

Pour 7,1 % des femmes dépistées en 2010, la mammographie était anormale et le bilan de diagnostic immédiat a confirmé l'anomalie pour 44,8 % de ces femmes soit 3,1 % des femmes dépistées. Une mammographie normale était associée à un examen clinique anormal dans 6,1 % des cas.

Taux de rappel après la deuxième lecture

Un virgule trois pour cent des femmes dont la mammographie a fait l'objet d'une deuxième lecture ont été rappelées pour examens complémentaires.

Taux de cancers dépistés, leurs caractéristiques

Le taux de cancers détectés par le programme était de 0,68 % en 2010. Parmi l'ensemble des cancers dépistés, 6,2 % l'ont été par la seconde lecture. En 2010, 15,4 % des cancers étaient des formes *in situ*. Parmi les cancers invasifs 35,9 % avaient une taille inférieure ou égale à 10 mm et 76,0 % de ceux dont le statut ganglionnaire était connu ne comportaient pas d'invasissement.

Le coût du dépistage

Ce coût n'a pas été étudié au niveau international tant sont différents les systèmes de santé et les contextes économiques et tant il est difficile d'apprécier dans chaque

étude le périmètre des dépenses prises en compte. Il implique des frais fixes liés au fonctionnement des structures de gestion et ceux liés à la pratique des examens et des frais variables selon les modes de réalisation, les structures impliquées, les taux de participation, etc.

Il est, en France, très difficile de faire une comparaison précise entre le coût du dépistage organisé et celui du dépistage individuel, les rythmes, les explorations pratiquées étant différentes, mais il va de soi que ce n'est pas parce que le reste à charge est aux frais de la patiente qu'il n'est pas sans impact sur les finances de l'Assurance maladie.

Certaines études ont été réalisées, mais la plupart sur des bases différentes ce qui les rend non comparables et difficile à interpréter [25, 26].

Bien que difficile cette évaluation est néanmoins nécessaire dans un programme de santé publique et devrait faire l'objet d'estimations régulières en fonction des modifications techniques et structurelles du programme.

LES PROBLÈMES ACTUELS DU DISPOSITIF FRANÇAIS

Des problèmes organisationnels

La coexistence de deux systèmes

Outre les problèmes communs aux programmes de dépistage, tels qu'énoncés plus haut, le dispositif français souffre, pour les cancers du sein, de la cohabitation de deux systèmes de dépistage : le dépistage organisé et le dépistage dit individuel. Malgré la mise en place d'un dépistage organisé dont la qualité est contrôlée, le dépistage individuel (qu'il serait plus exact d'intituler « démarche de diagnostic individuel [DDI] » comme le souligne le rapport de l'INCa [2]) persiste en dépit du fait qu'il n'assure pas, partout où il est réalisé, la même qualité que celle du DO. Ce DDI est réalisé par 20 % des femmes de 40 ans, et atteint 32 à 40 % chez les femmes de 41 à 49 ans bien que, nous l'avons vu, son intérêt n'ait pas été démontré dans cette tranche d'âge. À partir de 50 ans, cette pratique diminue jusqu'à 15 % vers 60 ans. Dans l'ensemble plus de 65 % des femmes de 50 à 65 ans pratiquent assez régulièrement une mammographie (DO + DDI), mais sans garantie réelle que cette participation permette d'atteindre un bénéfice substantiel. Il faut noter que si les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé sont précisément recensées, il n'en va pas de même pour les mammographies faites de façon individuelles car le codage de la CNAM permet le mélange du dépistage individuel avec les mammographies de diagnostic ou de surveillance d'une pathologie mammaire bénigne ou maligne.

La non-participation au dépistage organisé est surtout importante dans les zones très urbanisées comme Paris et sa petite couronne. C'est ainsi que le taux le plus faible de participation au dépistage organisé est celui de Paris (29 % en 2012) de peu

inférieur à celui des Hauts de Seine (31 %). On note aussi, dans ce département, que le taux de participation le plus faible est situé à Neuilly (20 %) alors qu'il atteint 42 % à Gennevilliers, commune dont le niveau socio-économique de la population est nettement inférieur. Ceci, contrairement à l'opinion répandue, constitue plutôt une perte de chance pour les populations des classes sociales élevées !

Les structures de gestion

Les structures de gestion, dont le nom et les statuts varient souvent grandement d'un département à l'autre, souffrent souvent d'une absence de « reconnaissance » et manquent d'homogénéité de statuts, voire de fonctionnement. Notons à ce sujet que le statut de leur personnel est très mal défini et que l'évolution salariale n'est pas ou mal prise en charge par les budgets alloués. Si, dans certaines régions, il y aurait sans doute intérêt à fusionner des structures départementales, dans d'autres, le bénéfice que l'on peut attendre de tel rapprochement est très douteux. Il en est de même pour ces structures connaissent bien le terrain, qu'il s'agisse des cabinets de radiologie, des gynécologues, des médecins traitants mais aussi du tissu associatif avec lequel elles collaborent étroitement pour mettre en place des stratégies de sensibilisation du public adaptées aux spécificités locales.

Un bénéfice dont l'évaluation repose sur des données anciennes

Outre les différentes difficultés inhérentes au dépistage décrites plus haut, le fait que les essais ayant établi le bénéfice potentiel sur la réduction de mortalité liée au dépistage des cancers du sein aient été réalisés il y a plus de 40 ans dans des conditions techniques et thérapeutiques différentes représente probablement le facteur d'incertitude majeur dans la décision de promouvoir le dépistage. En effet, ces essais ont été réalisés sur des populations dont le stade initial de diagnostic était beaucoup plus tardif que celui des femmes qui actuellement, dans notre pays, ne réalisent pas de dépistage. Ceci a créé alors une différence plus grande de mortalité entre dépistées et non dépistées. De plus les moyens, tant diagnostiques que thérapeutiques, se sont considérablement améliorés depuis les années 1960. Enfin les taux de sur-traitements (liés à l'amélioration des techniques d'imagerie et de l'acuité des lecteurs) n'étaient pas estimables au moment des essais et s'avèrent plus élevés que prévus, avec des estimations variables car sujettes à de nombreux biais.

Cette réflexion souligne la nécessité d'adapter les programmes de santé publique, comme on le fait spontanément dans le domaine des soins, au fur et à mesure de l'évolution des connaissances et des techniques. C'est ainsi que dans l'avenir, l'arrivée de la tomosynthèse (3D) sur les systèmes numériques va modifier encore la qualité de la détection, en particulier pour les opacités dans les seins denses. De même la dématérialisation du programme « tout numérique » sera complexe et coûteuse en raison du nombre des centres de radiologie, de la variété des matériels et de la centralisation des deuxièmes lectures.

Les éléments permettant d'établir régulièrement la balance entre les bénéfices et les risques ne sont connus et gérables que dans le cadre de programme organisé. L'estimation de la balance entre les bénéfices potentiels et les nuisances doit être régulièrement refaite car les connaissances, les techniques, les populations et les styles de vie évoluent dans le temps ; les programmes doivent être réajustés en fonction de ces évolutions. L'identification de populations à un risque supérieur à celui d'une population générale, sans que pour autant ce risque soit très élevé comme celui des formes familiales, permettrait de mieux cibler les actions de dépistage [27]. Cette démarche a déjà fait l'objet d'études permettant d'établir des indices de risque, celui de Gail [28] est actuellement utilisé dans des essais de prévention du cancer du sein par médicaments.

Des problèmes éthiques spécifiques

Pour obtenir une participation permettant un bénéfice collectif équilibrant largement les risques, il est nécessaire de convaincre la population ciblée de participer dans le cadre d'un système qui permette cette optimisation. Ceci pose le problème, pour respecter l'autonomie de la décision, de la conception d'une information standardisée pour tous alors que les déterminants de la participation et les vécus personnels sont variables en particulier selon l'environnement économique, socio-culturel et les périodes de l'existence.

Le désir de « bien-faire », pour éviter les inégalités par exemple, peut aboutir à des dérapages idéologiques : du souhaitable on pourrait passer à l'obligatoire, de la responsabilité à la coercition.

Le respect de l'autonomie de décision de participer pose l'accès aux savoirs et à la compréhension mises à la portée de tous et conduit à élaborer une information complète, honnête, adaptée aux différents publics, sur l'état actuel de nos connaissances, y compris sur nos incertitudes. L'objectif de l'information, en ce qui concerne le dépistage n'est pas de convaincre aveuglément de se faire dépister, mais de permettre à chacun de comprendre sa propre situation, d'appréhender l'aspect collectif de la démarche et de faire un choix autonome et éclairé. Toute information visant à exercer une pression psychologique contrevient au principe de liberté et devient de ce fait contraire à l'éthique médicale.

La difficulté de l'information honnête et éclairée dans ce cadre est réelle et mérite une réflexion approfondie : comment inciter au dépistage, action dont le bénéfice est collectif et les risques individuels, tout en respectant le droit à ne pas participer ? Une conséquence de cette problématique est la nécessité pour les personnes délivrant l'information à la population d'être elles-mêmes suffisamment « éclairées ». Ainsi une remise à jour régulière de l'état de la science, des faits contrôlés et des incertitudes est une réelle obligation éthique pour tout prescripteur (en acte ou en parole) de dépistage.

À la lumière des éléments de discussion donnés, il serait sûrement utile aussi de repenser profondément les modalités et le contenu de l'information diffusée tant aux

femmes concernées qu'aux professionnels de santé et aux bénévoles impliqués dans la promotion du dépistage.

Le dépistage organisé souffre d'un défaut de communication surtout dans des régions très médicalisées et dans les classes sociales les plus aisées qui pratiquent le DDI.

CONCLUSION

Depuis 1970, les campagnes faites en faveur du diagnostic précoce puis du dépistage permettant un traitement conservateur du sein ont profondément modifié la clinique du cancer du sein. En effet la taille moyenne des cancers traités était de 3 à 5 cm dans les années 1970, elle est passée à environ 1,5 cm dans les années 2000 avant même la généralisation du dépistage. Actuellement dix à vingt pour cent des cancers du sein diagnostiqués (essentiellement dans le cadre du dépistage) sont des cancers *in-situ* alors qu'au début des années 1970 ceux-ci n'en représentaient qu'environ 1 %. Ces évolutions, ainsi que les progrès constants des techniques de diagnostic et de traitement, les aspects nouveaux d'accès aux informations par le grand public doivent conduire à adapter sans cesse le programme de dépistage dans l'objectif d'en améliorer la balance bénéfique/risque. Ceci nécessite l'existence d'un pilotage vigilant et permanent permettant d'adapter rapidement les avancées de la science et les modifications de la société.

S'il reste légitime de recommander le dépistage organisé du cancer du sein, on constate que le cahier des charges pourrait mieux :

- redéfinir les populations à inviter afin d'optimiser les bénéfiques et de réduire les nuisances. Par exemple proposé plus activement le dépistage aux femmes à risque « moyen » telles qu'elles sont, par exemple, identifiées par des scores validés comme celui de Gail ;
- reprendre la formation des professionnels de santé impliqués par le dépistage. Les prescripteurs (en acte ou en parole) ne sont pas assez informés des avantages et des inconvénients de ce dépistage ; l'information actuelle est trop centrée sur les avantages « individuels » (en fait non identifiables et certifiables) et oublie souvent de parler des inconvénients. Les médecins traitants devraient être mieux informés de l'intérêt du dépistage organisé et de la perte de chance pour les femmes qui participent au dépistage dit « individuel ».

On constate aussi :

- qu'il n'y a aucune justification des prescriptions et des indications des mammographies hors dépistage organisé ; elles devraient être identifiées et évaluées ;
- que le public ne reçoit pas les informations suffisamment précises pour garantir l'autonomie de décision comme principe éthique de participation ;
- que le fonctionnement des structures de gestion est inhomogène et ne reçoit pas des moyens suffisants ;

- que les chercheurs ne sont pas assez incités à mettre en place des études biologiques, cliniques et épidémiologiques sur l'évolutivité des cancers in-situ du sein pour éviter ainsi des traitements inutiles ou pour mieux adapter la thérapeutique ;
- qu'il manque des estimations régulières adéquates de l'efficacité au niveau national (coûts/utilité).

En revanche, on peut se féliciter que le coût des examens complémentaires conséquences de la positivité d'un test soit pris en charge à 100 % par l'assurance maladie ainsi qu'il est indiqué dans le nouveau Plan Cancer (2014-2019), en espérant cependant qu'une telle disposition n'entraîne pas des prescriptions injustifiées.

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

M^{me} Nicole Alby, psychologue

Dr Rosemary, Ancel-Park (DGS)

Dr Évelyne Baillon-Javon, ARS IdF

Dr Marc Colonna, Registre des cancers de l'Isère

Dr Sophie Dehé, médecin coordinateur de la structure chargée du dépistage organisé des cancers dans les Hauts de Seine, ADK 92

Pr Gérard Duru, économiste de la Santé

Pr Grégoire Moutel, Espace éthique AP-H

Dr Robbe-Dunet, CNAMTS

Dr Brigitte Séradour (ancienne coordinatrice du Groupe Technique national et du groupe national de suivi du dépistage du cancer du sein 2003-2010)

Ont participé aux réunions les membres de l'Académie nationale de médecine suivants : Laurent Degos, Claude Dreux, Bernard Launois.

ANNEXE

Historique de la mise en place du dépistage du cancer du sein

En France, le dépistage organisé (DO) du cancer du sein est un programme de santé au sens de l'article L1411-6 du Code de la santé publique.

En 1989, les organismes d'assurance maladie décidèrent, à titre expérimental, de financer par le fond national de prévention d'éducation et d'information pour la santé (FNPEIS) un programme de dépistage systématique du cancer du sein basé sur des structures de radiologie existantes quel qu'en soit le statut, dans dix départements. En 1991, un comité de pilotage chargé de rédiger un cahier des charges national et des structures de gestion départementales sont mises en place.

En 1994, sur la base de ces expériences et des recommandations européennes (une incidence oblique externe par sein, une deuxième lecture pour toutes les mammographies, une périodicité de 2-3 ans, pour les femmes de 50 à 69 ans), le ministre délégué à la Santé lançait un programme pilote de dépistage du cancer du sein dans la perspective d'extension sur tout le territoire. La Direction générale de la santé (DGS) coordonnait le programme en s'appuyant sur des instances de pilotage ayant vocation à regrouper l'ensemble des partenaires et à fonctionner dans la durée. Les responsables départementaux des structures chargées de gérer ce dépistage devaient souscrire au cahier des charges. Celui-ci précisait les différents aspects organisationnels scientifiques et financiers qui devaient être respectés. Les résultats étaient donc différés avec un rappel des femmes ayant un résultat anormal pour effectuer un bilan diagnostique. Trente-deux départements ont été retenus après examen de leur dossier et audition par le groupe permanent. Cette expérience a mis en évidence des facteurs freinant la généralisation notamment la coexistence avec une démarche individuelle opportuniste (dite « DI »), de réalisation de mammographies remboursées sur le mode du tiers payant dans un contexte paraissant plus satisfaisant pour les médecins et les femmes (en particulier un examen clinique, un dialogue singulier médecin-patient et une mise à disposition immédiate des résultats en absence de double lecture). Ceci ayant conduit à la critique de ce programme organisé, considéré comme « au rabais », car gratuit, du fait du nombre insuffisant de clichés d'absence d'examens complémentaires et de l'intervalle trop important entre chaque dépistage.

En 1998 une loi fixe l'organisation des programmes de dépistage des cancers du sein, du colon-rectum et du col de l'utérus dont l'évaluation est confiée à l'INVS. Suite aux concertations au niveau européen un nouveau cahier des charges, a été mis en place en 2001, et étendu à la France entière à partir de 2004.

À noter qu'en 2007, l'INCa créé un groupe national de suivi pour faire suite au Comité National de pilotage de la DGS, groupe non renouvelé en 2010.

Le cahier des charges actuel (2006)

Invitation des femmes de 50 à 69 ans à faire pratiquer tous les deux ans une mammographie, avec deux incidences par sein et une double lecture dans les cas ne montrant pas d'anomalies à la première lecture.

Outre le fait d'un important secteur libéral (en 2011, sur tout le territoire, 8120 radiologues dont 5647 libéraux) et un parc particulièrement important de mammographes (2340 en 2011.) les spécificités françaises redéfinies par le cahier des charges de 2006 sont :

- l'extension de la population cible de 69 à 74 ans ;
- un examen clinique systématique ;
- un cliché complémentaire et une échographie si jugée nécessaire et un bilan diagnostique immédiat en cas d'image jugée suspecte (ACR4 et 5 de la classification internationale adoptée) par le premier lecteur ; la classification ACR3 impliquant une surveillance rapprochée ;
- une double lecture centralisée des clichés jugés normaux, ou normalisés grâce à des examens complémentaires, par un expert (au moins 2000 mammographies annuelles lues), et prise en charge par l'Assurance maladie ;
- un accord sur un minimum de 500 mammographies par an lues pour le radiologue 1^{er} lecteur et sur une formation obligatoire des radiologues et manipulateurs ;

- l'obligation de contrôle qualité assortie de sanctions (directive DGS de 1998) accompagne l'accréditation des centres de radiologie participants avec contrôle des matériels par l'AFFSSAPS (devenue ANSM en 2012).

La mammographie et l'examen clinique, la seconde lecture des mammographies considérées comme normales sont pris intégralement en charge par l'Assurance maladie, en revanche les examens complémentaires éventuels sont à la charge de la patiente avec les conditions de remboursement habituelles.

- la modification de la nomenclature générale des actes fixant le niveau de cotation de la mammographie : un arrêté du 21 février 2022, a affecté une cotation spécifique à la mammographie pratiquée dans le cadre du dépistage organisé.

Les contrôles de qualité, le monitoring et l'évaluation [29]

Différentes actions et textes ont contribué à faire évoluer fixant le même niveau de cotation pour la mammographie qu'elle soit en dépistage organisé, en dépistage individuel, au titre du suivi ou du diagnostic : un arrêté du 21 février 2002, a affecté une cotation spécifique à la mammographie pratiquée dans le cadre du dépistage organisé.

- la Circulaire de la Direction générale de la santé (DGS) de juillet 2002 précisant les nouvelles modalités de la généralisation du contrôle de qualité ;
- la mise en place du contrôle de qualité obligatoire de l'ensemble des installations réalisant la mammographie en France, a été arrêtée en 2003. Ce contrôle qualité concerne le matériel et le personnel.

En 2003, l'AFSSAPS a publié les modalités de contrôle qualité des procédés analogiques. Ils impliquent la réalisation d'un contrôle interne (quotidien et hebdomadaire sur la qualité image et d'un contrôle externe tous les 6 mois par des sociétés agréées par l'AFSSAPS indépendantes (2003), ainsi qu'une visite initiale obligatoire avant la première utilisation du matériel.

Pour les mammographies numériques un protocole de contrôle de qualité a été publié par l'AFSSAPS en 2006, basé sur les recommandations européennes avec l'accord des industriels et des professionnels.

L'utilisation des appareils numériques devient de plus en plus fréquente. En décembre 2008, 42 % des mammographes, étaient des appareils numériques et en décembre 2011 ceux-ci représentent 79 % du parc mammographique. Il existe deux sortes d'appareils numériques les uns dits « plein champ » (DR) où la captation de l'image est faite directement par un système numérique, les autres par l'intermédiaire de plaques photosensibilisables (CR = *computedradiography*). En France, en 2012, les DR ne représentaient qu'environ 40 % des appareils.

Les données du dépistage organisé ont permis de mettre en évidence au niveau national une sous-détection des cancers liée à l'utilisation du système CR. L'étude réalisée a mis en évidence les différences de détection entre le film analogique, les DR et les CR, tout particulièrement au niveau des cancers *in situ* et des seins denses où les DR sont plus performants au risque de créer plus de sur-traitement [30]. On trouve sur le site de l'InVS (2013), un résumé clair de la situation.

Aussi, au vu des résultats insuffisants de certains CR « à poudre » et à la mise en place définitive du protocole européen en Avril 2013 par l'ANSM, de nouveaux systèmes CR « aiguilles » ont remplacé les matériels défectueux.

On voit donc que quel que soit l'évolution des protocoles de dépistage, seul un programme organisé permet de vérifier systématiquement la qualité et ces résultats peuvent être indirectement bénéfique pour toutes les femmes en dehors même du dépistage organisé ou non, d'autant plus qu'une telle évaluation est rendue difficile par la diversité des appareils utilisés, sans compter les problèmes que va poser le transfert d'image pour la deuxième lecture.

RÉFÉRENCES

- [1] WILSON J.M., JUNGNER G. — Principes et pratiques du dépistage des maladies. Cahiers de santé publique, OMS, 970.
- [2] Ethique du dépistage organisé du cancer du sein en France. Rapport INCa Oct 2012. [En ligne] <http://www.e-cancer.fr> (consulté le 25 février 2014).
- [3] BINDER-FOUCARD F., BELOT A., DELAFOSSE P., et al. — Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. INVS 2013.
- [4] CORBEIX M., BURTON R., SANCHO-GARNIER H. — Breast cancer early detection methods for low and middle income countries, a review of the evidence. *The Breast*. 2012, 21, 77-82.
- [5] SHAPIRO S., STRAX P., VENET I. — Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observation. *JAMA*. 1966, 195, 11-8.
- [6] TABAR L., FABERGER C.J. — Réduction in mortality for breast cancer after mass screening with mammography. Randomized trial from Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet*. 1985, 1, 829-32.
- [7] NELSON H.D., TYNE K., NAIK A., BOUGATSOS C., CHAN B.K., HUMPHREY L. — Screening for breast cancer: an update for the US Preventive services task force. *Ann. Intern. Med.* 2009, 151(10), 727-37.
- [8] OLSEN O., GOTZSCHE P. — Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*. 2001, 358, 1340-2.
- [9] DILHUYDY M.H. — Le dépistage de masse du cancer des cancers du sein : primum non nocere. Références en Gynécologie obstétrique. 1995, 3, 11-8.
- [10] GOTZSCHE P.C., JORGENSEN K.J. — Screening for breast cancer with mammography Editorial Group Cochrane Breast Cancer Group Published Online 4 June 2013.
- [11] HUMPHREY L.L., HELPHAND M., CHAN B.K.S. — Breast Cancer screening : A summary of Evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 137, 347-60.
- [12] KALAGER M., ZELEN M., LANGMARK F., et al. — Effect of Screening Mammography on Breast Cancer mortality in Norway. *N. Eng. J. Med.*, 2010, 363, 203-10.
- [13] TABAR L., VITAK B., HSIU-HSI C., et al. — Swedish two-county trial: impact of mammographic Screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011, 260(3), 658-63.
- [14] BURTON R., BELL R., THIAGARAJAH G., et al. — Adjuvant therapy, not mammographic screening, accounts for most of the observed breast cancer specific mortality reductions in Australia women since the national screening Program began in 1991. *Breast. cancer. Res. treat.* Sept 2011. doi 10.1007/s10549-011-1794-6.
- [15] LERMAN C., TROCK B., RIMER B.K., et al. — Psychological and Behavioral Implications of Abnormal Mammograms. *Ann. of Int. Med.*, 1991, 114, 657-61.

- [16] COLONNA M. — Registre des tumeurs de l'Isère. Audition à la commission « cancérologie » de l'Académie de médecine le 25 juin 2013.
- [17] UK panel on breast cancer screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet* [En ligne]. October 2012 [consulté le 25 février 2014]. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/SQ140-6736512°61611-0>.
- [18] VINCENT-SALOMON A., CARLO LUCCHESI C., GRUEL N. et al. — Integrated Genomic and Transcriptomic Analysis of Ductal Carcinoma In situ of the Breast. *Clin. Cancer Res.*, 2008, 14, 1956-65.
- [19] SEIGNEURIN A., FRANÇOIS O., LABARÈRE J., et al. Overdiagnosis from non-progressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ*. 2011, 343.
- [20] GÖTZSCHE G., NIELSEN P.C. — Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane DatabaseSystRev*. 2009 Oct 7, (4):CD001877.
- [21] GATHION S., LANÇON F., VIGUIER J., et al. — Évolution des pratiques de chirurgie pour cancer du sein en France entre 2005 et 2009. Trente troisièmes journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Marseille Nov. 2011.
- [22] DARBY S., et coll. — Risk of heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368, 987-98.
- [23] Décision du 22 novembre 2010 modifiant la décision du 30 janvier 2006 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique. JORF n° 0300 du 28 décembre 2010 p.22816. Texte n° 6.
- [24] <http://invs.sante.fr> [consulté en mai 2013].
- [25] La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution, recommandation en santé publique, HAS, novembre 2011.
- [26] Analyse économique des coûts du cancer en France, sous la direction de Franck Almaric. Études et expertises, INCa, mars 2007.
- [27] ROCHEFORT H., ROUËSSÉ J. — Cancer du sein, incidence et prevention. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2008, 192(1), 161-79.
- [28] GAIL M.H., BRINTON L.A., BYARD D.P., et al. — Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 81, 1879-86.
- [29] European Commission. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. 2006.
- [30] SERADOUR B., HEID P., ESTEVE J. — Comparison of Direct Digital Mammography, Computed Radiography, and Film-Screen in the French National Breast Cancer Screening Program. *AJR*. 2014, 202, 229-36.