



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



RAPPORT ET RECOMMANDATIONS DE L'ANM

Rapport 19-07. Rapport sur l'évolution des programmes de dépistage « organisé » des cancers du sein, du côlon et du rectum, et du col utérin, en France^{☆,☆☆}

Updating the organized cancer screening programs of breast, colon and rectum and cervix in France

H. Sancho-Garnier^{*}, J.P. Triboulet, R. Villet, J. Rouëssé¹

Académie nationale de médecine, 16, rue Bonaparte, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 12 octobre 2019

MOTS CLÉS

Cancer ;
Sein ;
Côlon ;
Rectum ;
Col utérin ;
Dépistage ;
Efficience

Résumé Le dépistage des cancers est une démarche de santé publique pour réduire la mortalité d'un cancer donné. L'intervention identifie les porteurs probables de ce cancer par un « test » proposé à une population asymptomatique dont la majorité des individus ne sont pas porteurs de ce cancer. Le bénéfice du dépistage s'objective par la baisse de la mortalité due au cancer ciblé dans la population testée. Les effets indésirables (faux positifs, examens et traitements inutiles, faux négatifs...) doivent aussi être mesurés afin de s'assurer que les bénéfices sont supérieurs aux effets négatifs. Ces données ne sont connues et gérables que dans le cadre d'un programme organisé. À l'heure actuelle, seuls les cancers du sein, du colon-rectum et du col de l'utérus satisfont à ces principes et font l'objet d'un dépistage organisé en France. Cette balance bénéfique/risque doit être estimée régulièrement, car elle se modifie avec le temps en raison des acquis médicaux (nouveaux tests...) ou de modifications épidémiologiques (nouvelles populations atteintes...). En conséquence, cette évaluation doit entraîner une interrogation régulière sur les programmes en cours et une mise en place rapide des ajustements nécessaires. Dans l'état actuel des évaluations, en ce qui concerne les cancers du sein, seul le dépistage organisé (DO) est préconisé en France de 50 à 74 ans ; le taux actuel de

[☆] Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine. L'Académie dans sa séance du mardi 25 juin 2019, a adopté le texte de ce rapport par 68 voix pour, 9 voix contre et 4 abstentions.

^{☆☆} Séance du 25 juin 2019.

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Helene.Sancho-Garnier@icm.unicancer.fr (H. Sancho-Garnier).

¹ Rapporteurs au nom d'un groupe de travail (le groupe dépistage des cancers [commission III et XIV] s'est réuni de mars 2017 à septembre 2018 afin d'actualiser les informations publiées dans le bulletin de l'Académie en 2014 concernant les programmes de dépistage des cancers en France : de dépistage organisé des cancers du sein [Rouëssé et Sancho-Garnier, 2014 [1] et des cancers colo-rectaux [Rouëssé et Sancho-Garnier, 2014 [2] et de compléter le communiqué de 2016 sur le dépistage et la vaccination des cancers du col utérin [Rouëssé et Villet, 2016 [3]] des commissions III (cancérologie) et XIV (déterminants de santé-prévention-environnement).

participation (50 %) devrait être stimulé pour atteindre 70 %. La détection individuelle (hors DO), avant ou après 50 ans, non justifiée par un risque familial ou un symptôme doit être clairement déconseillée. Les travaux de recherche pour un meilleur ciblage de la population soumise au dépistage doivent être soutenus. En ce qui concerne les cancers colorectaux, le dépistage doit avant tout être mieux ciblé sur une tranche d'âge plus efficiente soit : 55–75 chez les hommes et 60–80 chez les femmes. Sous peine de rester inefficace, le taux de participation doit être au moins doublé par diverses mesures d'organisation dont la prise en charge totale du reste à payer. La possibilité d'utiliser d'autres tests doit être également évaluée. Enfin pour les cancers du col de l'utérus où le dépistage par frottis cervical a largement démontré son efficacité, il reste à convaincre les 40 % de femmes non participantes. Dans ce but il faut mettre en place des mesures adaptées : élargissement des habilitations à prélever (infirmières...), utilisation des tests HPV, remboursement du reste à charge... Par ailleurs grâce à l'existence d'un vaccin efficace ce cancer pourrait être éradiqué. Malheureusement actuellement plus de 70 % des jeunes filles françaises ne sont pas vaccinées ; il est capital d'augmenter la couverture vaccinale en luttant contre les lobbies anti-vaccin, en vaccinant les garçons (évacuation de porteurs de virus et prévention des cancers buccaux et oropharyngés), et en intégrant l'information sur les virus HPV dans le programme d'éducation sanitaire à l'école.

© 2019 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Cancer screening;
Breast;
Colon;
Rectum;
Cervix;
Efficiency

Summary Cancer screening is a public health intervention aiming to reduce mortality from various cancer sites. The program must identify within an apparently healthy population, and using an accurate test, the individuals with a high probability of pre-clinical lesions and possibility to be cured. Such a program should, at the very least, be able to demonstrate an overall benefit to the targeted population and a minimum of risk that some individuals may be disadvantaged by the program. Nowadays, there is a large body of evidence regarding the effectiveness of screening for breast, colorectal and cervical cancers only. The balance between expected benefit and potential harm needs to be carefully and regularly evaluated to rapidly set up the necessary adjustments. A strict organisation is necessary to insure this evaluation which has also to be regularly performed because results may change with time due to new medical knowledge and epidemiological changes. Considering breast cancer screening, only participation to the national organized screening program (NOSP) is prescribed between 50 and 74 years old; the present participation rate (50%) has to be boosted to reach at least 70%. The individual screening (out of NOSP) whatever the age, not justified by an existing genetic risk or a symptom, is not recommended. Research works dealing with a better identification of the population to be targeted by screening must be supported. To be efficient the age-period elected for screening colorectal cancer (50–70) has to be changed to 55–75 years old for men and 60–80 for women. The participation rate has to be dramatically increased (at least doubled) by various measures of management and economical engagement (enlargement of sampling habilitations for nurses... use of HPV tests. Finally, the cervical cancer screening by cervical smear is presently the most efficient, but 40% of French women (and more than 70% of young women) are still not participating. Various strategies can be used to increase the participation of non-compliant populations: enlarge the authorization to perform the smear test (nurses...), use of the HPV tests, reimbursement of the whole procedure... Furthermore the HPV vaccination coverage is very low in France (<30%); it is of the utmost importance to deal with this issue in fighting the anti-vaccination lobbies, in vaccinating boys as well as girls, and in introducing the information on HPV virus in the health education program at school.

© 2019 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Rappel introductif sur le dépistage des cancers

Définition

Le dépistage d'un cancer a pour finalité de réduire la mortalité de cette maladie et, si possible, son incidence en identifiant par un test, au sein d'une population définie, les personnes qui bien que sans symptôme, sont atteintes de ce cancer ou d'une lésion précancéreuse. Cette action

se justifie dans la mesure où une détection précoce peut permettre d'interrompre le cours naturel de la maladie en assurant un traitement curatif, tout en limitant les éventuels effets négatifs, tout particulièrement pour les participants indemnes de toute lésion [4].

Le dépistage est une démarche de santé publique qui s'adresse à l'ensemble d'une population non demandeuse de soins et dont la grande majorité des individus ne sont pas porteurs de la maladie à dépister [5]. De ce fait, le

dépistage s'appuie sur des règles d'éthique collective différentes de celles de la médecine curative fondées sur le colloque singulier médecin-patient dans lequel ce dernier est le demandeur. Le dépistage n'est donc pas la prescription individuelle d'un test réalisé au hasard d'une consultation ; son bénéfice n'est identifiable que sur la collectivité dans une population définie : « un cancer dépisté n'est pas synonyme de vie sauvée ou prolongée », seule la baisse des taux de mortalité ou d'incidence dans la population ciblée mesure les bénéfices apportés. En revanche les effets indésirables (faux positifs, examens et traitements inutiles, faux négatifs...) sont eux supportés au niveau individuel et doivent être identifiés et mesurés dans la population soumise au dépistage.

Éthique du dépistage

Les finalités de santé publique sont guidées par les valeurs éthiques définies par Childress et Beauchamp [6] que sont la bienfaisance et la non-malfaisance, la justice et l'autonomie auxquelles on peut ajouter des valeurs telles que la promotion du bien-être, la responsabilité ou encore la solidarité et l'universalité.

La bienfaisance et la non-malfaisance d'un programme de dépistage se retrouvent dans la nécessité d'une balance bénéfique/risque penchant largement vers les bénéfices collectifs. La justice implique l'accès au programme pour tous ; l'universalité des moyens doit être proportionnelle (fondée sur l'équité et non sur l'égalité) afin d'inclure aussi les populations les plus éloignées du système de santé. L'autonomie concerne la décision individuelle de participation et doit être garantie par une information loyale, exhaustive et adaptée. La décision de participer implique l'acceptation de la primauté du bénéfice collectif sur l'intérêt individuel [7].

Dans ce cadre la responsabilité du promoteur du dépistage est engagée, puisque c'est à son initiative que se fait cette action et non à partir de la demande des personnes.

Le dépistage ne doit être proposé qu'à une population a priori indemne du cancer visé, mais présentant un niveau de risque suffisamment élevé pour en bénéficier. Cependant, comme il n'existe pas de dépistage totalement inoffensif, l'impératif éthique en matière de dépistage est d'assurer que, pour la population éligible, les bénéfices potentiels soient nettement supérieurs aux effets néfastes, ce qui, en particulier, ne peut absolument pas être le cas dans une population où l'incidence du cancer à dépister est trop faible.

Les promoteurs du dépistage ont la responsabilité de gérer les ressources disponibles pour engendrer un programme efficace et équitable pour la population visée. Un cadre conceptuel et éthique des programmes de dépistage a été proposé par Wilson et Jünger en 1968 pour l'Organisation mondiale de la santé (traduit dans l'[Encadré 1](#)). Une mise à jour récente a été proposée en 2018 par un groupe de santé publique canadien [8].

À l'heure actuelle, seules 3 localisations de cancer satisfont indiscutablement à ces principes : les cancers du sein, du colon-rectum et du col de l'utérus.

Encadré 1

Wilson et Jünger (OMS 1968) :

- la maladie doit poser un problème de santé publique important ;
- des lésions latentes asymptomatiques doivent pouvoir être détectées ;
- des tests de détection sensibles, spécifiques, sans effet secondaire, peu coûteux et de qualité contrôlée doivent exister ;
- des protocoles de traitement consensuels doivent être agréés ;
- des services pour le diagnostic et le traitement doivent permettre l'accueil de tous les cas détectés ;
- les bénéfices sur la mortalité ou sur l'incidence de la maladie chez des personnes dépistées doivent être démontrés ;
- les effets secondaires ne doivent pas être supérieurs aux bénéfices ;
- les coûts doivent être économiquement équilibrés et supportables dans la durée par le pays, le dépistage devant être une action permanente ;
- le programme doit être régulièrement mis à jour en lien avec les nouvelles données d'épidémiologie ou de recherches (nouveau test, nouveau traitement).

La situation en France

Des commissions en charge du pilotage des programmes de dépistage ont été mises en place en France ainsi que, plus récemment (2009), un groupe de réflexion sur l'éthique de ces programmes (GRED) [9], par l'Institut national du cancer.

Les données permettant d'établir la balance entre les bénéfices et les risques ne sont connues et gérables que dans le cadre d'un programme organisé. En dehors du dépistage individuel des cancers du col de l'utérus, encore très peu de ces programmes appliqués en routine dans les pays industrialisés (cancer du sein, cancer colorectal) ont montré une réduction de la mortalité spécifique de ces cancers clairement attribuable au dépistage [10–12]. Ce constat soulève ainsi de nombreuses controverses puisque dans le cas de dépistage réalisé alors que leur efficacité n'a pas été démontrée, la balance bénéfique/risque penche dans le mauvais sens : bénéfice incertain et effets secondaires élevés. De plus cette balance doit être estimée régulièrement, car elle se modifie avec le temps en raison des acquis médicaux (nouveaux tests, nouveaux traitements) ou de modifications épidémiologiques (nouvelles populations atteintes, nouveaux risques), ce qui, en conséquence, doit entraîner une interrogation régulière sur les programmes en cours et une mise en place rapide des ajustements nécessaires.

Comme pour toute décision de santé publique, chaque pays doit analyser son propre bilan et adapter ses programmes de dépistage en tenant compte, certes des avancées des connaissances et des technologies, mais aussi des modifications des populations en termes de santé comme en termes de culture et de niveaux socioéconomiques.

Dépistage des cancers du sein

Importance du problème

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins en France : son incidence annuelle atteignait 97,8/100 000 personnes-année (p-a) en 2005 puis est descendue à 88/100 000 p-a en 2012, une diminution en partie liée à l'arrêt d'au moins 40 % des prescriptions de traitements hormonaux de la ménopause à partir de 2006. Ce taux pourrait croître de nouveau en raison de facteurs de risques plus prégnants : tabac, alcool, sédentarité et surtout âge tardif (>30 ans) des femmes à la première naissance.

La mortalité, diminue régulièrement depuis plus de 20 ans passant de 20/100 000 p-a à 16/100 000 p-a en 2013. Elle représente 18 % des décès par cancer, rejointe maintenant par celle des cancers des bronches (17 %) [13]. Diagnostic précoce et amélioration des traitements se partagent cette réussite sans que l'on puisse déterminer la part attribuable à chacune de ces actions.

En France, les taux nets de survie (définis dans la référence 10) à 5 ans ont été estimés à 88 % (période 2005–2010) et de 78 % à 10 ans (période 1989–2010), ces taux sont les plus élevés d'Europe après la Suède [14]. La survie nette à 5 ans était de 89 % aux États-Unis en 2015 (99 % pour les stades précoces, 85 % pour les stades régionaux (avec atteinte ganglionnaire), 26 % pour les stades métastatiques) selon le SEER program [15].

Bénéfices liés au dépistage organisé des cancers du sein

Un des avantages majeurs de la mise en place du DO a été la création du contrôle de la qualité des appareils de radiodiagnostic. Un autre progrès qu'on peut lui attribuer est l'amélioration des techniques de mammographies (de l'analogique au numérique) et la nécessité d'une double lecture. Le DO a aussi permis de mettre en évidence la supériorité de certains types d'appareils numériques par rapport à d'autres [18]. Ces améliorations ont été bénéfiques évidemment pour l'ensemble du parc de mammographes quelles qu'en soient les indications.

Un autre avantage des campagnes de dépistage a été d'éveiller l'intérêt des femmes sur les modifications éventuelles de leurs glandes mammaires les amenant à consulter plus tôt, même en dehors du dépistage.

De ce fait les taux de tumeurs diagnostiquées au stade peu étendu (T1 N0 de la classification TNM) ont nettement augmenté. La réduction des stades au diagnostic associé au développement de nouveaux traitements a pu entraîner une amélioration de la survie et ainsi une baisse régulière de la mortalité dès les années 95. D'après l'étude de Cutuli et al. [19] de 2015 comparant les stades au diagnostic des périodes 2001–2002 et 2007–2008, les T0 sont passés de 8 % à 27 % et les T1 de 19 % à 27 %. Molinié et al. [20] en 2016, ont montré une diminution de 22 % des cancers de plus de 20 mm sur une population de femmes de 50 à 74 ans ayant participé au dépistage organisé.

Mais le dépistage n'a pas entraîné une diminution des mastectomies totales, car les stades tardifs étendus n'ont pas diminué et les formes de cancer in situ étendues

ont augmenté [19]. Robert et al. [21] notent qu'en 2012, 4 mastectomies pour 10 nouveaux cancers ont été réalisées, exactement comme en 2000 avant la généralisation du dépistage.

Risques liés au dépistage du cancer du sein

Les effets nocifs liés au dépistage concernent les faux positifs ($\pm 6\%$), les cancers d'intervalle ($\pm 16\text{--}17\%$), les sur-diagnostic (10 à 30 %), les sur-traitements, les faux négatifs ($\pm 15\%$) et les irradiations dues aux mammographies trop nombreuses.

Numeriques techniques supérieures de la mammographie numérique entraînent une détection de plus d'images soit 7,8 % contre 6,1 % avec l'analogique et donc plus de fausses images de tumeur et d'images de cancers in situ de risque évolutif faible, mais aussi plus de cancers (0,71 % versus 0,66 %) [18].

Il importe de distinguer les faux positifs de ce qu'il est convenu d'appeler le sur-diagnostic. Les faux positifs correspondent à des images considérées à tort comme pathologiques et qui sont reconnues comme non cancéreuses à la suite d'examens complémentaires (échographie, IRM, voire biopsie...). Les cancers d'intervalle se composent soit de cancers non identifiés soit non présents à la mammographie mais d'évolution rapide; dans les deux cas ils entraînent un retard au traitement [22].

Le sur-diagnostic est le diagnostic d'une lésion catégorisée cancéreuse, mais qui, sans traitement, n'aurait pas évolué au cours de la vie de la personne qui en est porteuse et a cependant entraîné un traitement lourd et inutile : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie. L'estimation du taux de sur-diagnostic est évidemment difficile : il s'agit essentiellement de cancers in situ à faible probabilité d'évolution mais qu'il est difficile d'identifier avec certitude. De ce fait l'importance des sur-diagnostic est appréciée de façon très différente variant de 1 à 30 % selon les auteurs [23].

Les cancers radio-induits, secondaires à l'irradiation délivrée par les mammographies répétitives sont très rares. Cependant, Hendrick [24], en 2010, a estimé que sur 100 000 femmes, une mammographie annuelle de 40 ans à 80 ans, peut entraîner 20 à 25 décès. Il faut noter que les doses d'exposition sont actuellement jusqu'à cinq fois plus faibles qu'il y a dix ans grâce aux contrôles de qualité et au passage au numérique, mais que la technique de tomosynthèse nouvellement proposée (mais non encore intégrée dans le DO, car non évaluée) double les doses d'irradiation.

Au total on peut estimer actuellement [25] que, pour éviter 1 décès par cancer du sein, il faut, sur une période de 10 ans, dépister régulièrement 720 femmes de 50 à 69 ans tous les 2 ans. Parmi elles : ≈ 4 seront opérées inutilement (sur-diagnostic), ≈ 204 auront une mammographie considérée transitoirement comme « positive » et ≈ 26 d'entre elles auront une biopsie pour confirmer l'absence de cancer. Pour les femmes de 70 à 74 ans ces chiffres sont respectivement de 450 femmes dépistées, ≈ 2 « sur-diagnostic », ≈ 26 mammographies positives, une biopsie négative. Pour les femmes de 40 à 49 ans, ces chiffres sont respectivement : 2500, 700 et 75. Dans tous ces cas l'anxiété et les coûts générés représentent une nuisance notable qui a amené à considérer

que pour les femmes de 40 à 49 ans le dépistage n'était pas indiqué les effets nocifs l'emportant largement sur les avantages ; or actuellement en France 77 % des femmes de 50 à 54 ans entrant dans le DO ont déjà eu une mammographie dont une grande partie est injustifiée [26].

Quant à l'autopalpation comme processus de dépistage elle est inadéquate et a été abandonnée depuis plus de 20 ans, car angoissante, non techniquement correcte et source fréquente de faux diagnostics. Mais l'examen clinique des seins par un médecin fait partie du cahier des charges du dépistage organisé français. Cette technique est particulièrement précieuse pour le diagnostic précoce dans les pays où la mammographie n'est pas accessible.

Participation au DO du dépistage des cancers du sein

Le dépistage organisé a été étendu à toute la France à partir de 2004. Le taux de participation au dépistage organisé (DO) était globalement de 51,5 % en 2013 soit 2,5 millions de femmes par an et reste de cet ordre actuellement ; il faut y ajouter la détection individuelle (DI) dont l'importance est variable selon les lieux [16], difficilement estimables et de valeur non contrôlée. Rappelons que le cahier des charges européen suggère un seuil minimum de 70 % pour une efficacité acceptable, niveau qui n'est pas atteint en France, même en comptabilisant approximativement les (DI). De plus il existe pour le DO des inégalités territoriales de couverture : à Paris le DO couvre seulement 20 % des femmes alors que de l'ordre de 30 à 40 % des femmes sont surveillées par DI avec, de ce fait, peu ou pas de double lecture, des rythmes généralement trop fréquents et commencés trop tôt ce qui peut augmenter les risques liés aux radiations délivrées par la mammographie [17].

Comment améliorer les performances de ce dépistage ?

Le DO généralisé devrait se traduire par une baisse spécifique de la mortalité, ce n'est pas encore le cas en France : la mortalité avait commencé à baisser 10 ans avant la généralisation du dépistage, et la pente de diminution n'a pas changé après sa mise en place.

Ainsi, en France, comme dans de nombreux autres pays, le dépistage du cancer du sein n'a pas actuellement atteint les résultats escomptés, car, dans un contexte préalable de baisse de la mortalité, ses bénéfices sont difficiles à évaluer, car moins importants qu'attendus selon les essais réalisés... il y a plus de 40 ans dans d'autres conditions techniques.

Plusieurs raisons expliquent sans doute ce manque d'efficacité :

- des taux de couverture trop faible ;
- une persistance de détection individuelle dans des conditions non optimum de qualité et d'efficacité (femmes préménopausées, pas de double lecture, fréquence inadéquate, pas d'évaluation possible) ;
- une faible marge de gain possible, du fait de l'importante amélioration des traitements qui à eux seuls réduisent une part nette de la mortalité.

Pour compléter le thème de la prévention des cancers du sein, force est de constater que la prévention primaire du cancer du sein est en pratique difficile. L'apparition d'un cancer du sein est multifactorielle, due à des facteurs exogènes et endogènes interactifs, et la suppression d'un seul facteur paraît bien insuffisante pour réduire significativement l'incidence...

On a identifié, un certain nombre de facteurs de risque « modifiables », leur part représente environ 30 % des cancers du sein si on les supprimait tous [27].

Nous ne traiterons pas ici du problème très spécifique des familles à haut risque génétique que l'on peut identifier en particulier grâce à un réseau national bien organisé de consultations oncogénétiques. De même nous n'aborderons pas la surveillance des femmes ayant eu un antécédent de cancer du sein ou de lésion mammaire à très haut risque de cancer.

Le recours au dépistage pour diminuer la mortalité liée à ces cancers se justifie donc... à condition d'améliorer les résultats du dépistage.

Une possibilité pourrait être de mieux cibler le dépistage sur des groupes de femmes à plus haut risque (hors risque génétique identifié) que celui déterminé par la seule tranche d'âge. À la notion d'âge sur laquelle est basée l'actuelle sélection on pourrait ajouter d'autres critères comme les facteurs de risque identifiés modifiables ou non (score de Gayl) [28], la densité mammaire ou certains polymorphismes génétiques. Ceci permettrait de distinguer des femmes à niveaux de risque plus ou moins élevés. Des algorithmes décisionnels pourraient adapter les prescriptions de dépistage et leurs rythmes au score de risques individuels, ce qui augmenterait l'efficacité tout en diminuant globalement le nombre d'effets nocifs.

Ces réflexions ont amené des équipes européennes à proposer une étude visant à démontrer l'intérêt du dépistage du cancer du sein stratifié sur les risques et intitulée My-PeBS (My-PersonalBreast Screening) qui est actuellement en cours de formalisation [29].

Enfin, et pour être complet, l'intérêt d'un dépistage qui serait basé sur les dosages d'éléments circulants : protéines, cellules tumorales ou ADN libre, n'a pas actuellement été démontré.

Conclusions

Dans l'état actuel des connaissances :

- le dépistage organisé (DO) reste préconisé en France à partir de 50 ans à condition d'améliorer nettement le taux de participation pour le rendre plus efficace ;
- la détection individuelle hors DO, avant ou après 50 ans, non justifiée par un risque familial ou un symptôme devrait être déconseillée ;
- la prise en charge totale du « reste à payer » (examens complémentaires de diagnostic), permettrait d'améliorer la participation toujours insuffisante, en particulier pour les populations précaires ;
- il est recommandé d'encourager les travaux scientifiques (comme l'essai européen) pour conforter l'option d'un dépistage mieux ciblé basé sur un score de risques établi sur des critères validés.

Dépistages des cancers colorectaux

Importance du problème

En France, le cancer colorectal avec plus de 42 000 cas estimés en 2012 se situe à la deuxième place des cancers féminins et à la troisième place des cancers masculins. Il est plus fréquent chez l'homme, rare avant 60 ans (17 % des cas des deux sexes réunis) et son pic d'incidence se situe entre 75 et 85 ans (Fig. 1). Entre 1980 et 2000, l'incidence a augmenté chez les hommes comme chez les femmes puis diminue depuis pour tous de 0,3 % par an [13].

En 25 ans, son taux de mortalité a diminué régulièrement de 1,4 % par an chez les femmes et de 1,2 % pour les hommes, avec un total de 17 700 décès estimés en 2017, il est la deuxième cause de mortalité par cancer en France.

La survie nette à 5 ans est de 63 % (62 % chez l'homme, 64 % chez la femme) et de 52 % à 10 ans (50 % chez l'homme, 54 % chez la femme) [14].

Tous stades confondus, ce cancer n'est diagnostiqué à un stade local limité que dans 20 % des cas ; le dépistage a pour but d'améliorer le nombre de cas dépistés à un stade localisé où le traitement est moins lourd et les résultats meilleurs, mais il peut aussi détecter des lésions bénignes à haut risque de transformation.

Bénéfices attendus du dépistage organisé des cancers colo-rectaux

Les cancers colorectaux devraient bénéficier doublement du DO, car :

- d'une part, leur survie est encore relativement mauvaise, car ils sont diagnostiqués majoritairement à un stade évolué alors que si le cancer est détecté à un stade précoce (stade I), le taux de survie à 5 ans après le diagnostic dépasse 94 % ;
- d'autre part, le traitement des polypes précancéreux permet de diminuer l'incidence de ces cancers. Le risque de transformation en cancer d'un adénome est estimé à 2,5/1000 par an. Il est de l'ordre de 1 % par an, pour les « adénomes dits avancés » définis par une taille supérieure à 10 mm, et/ou par l'existence de signes de dysplasie de haut grade et/ou d'un contingent villositaire [30].

Différents tests de dépistage ont fait l'objet d'études d'efficacité : la colonoscopie, la recto-sigmoïdoscopie, et la recherche de saignement occulte dans les selles (Hemocult). Ce dernier test du fait de sa simplicité, de son absence d'effet secondaire et de son coût limité est actuellement recommandé par l'Union européenne.

La recherche de sang dans les selles par le test immunologique (Hemocult II), spécifique du sang d'origine humaine, est actuellement le test utilisé en France ; il permet de détecter 2,4 fois plus de cancers et 3,7 fois plus d'adénomes que le test initial (Hemocult-gaïac). Le test lui-même n'entraîne aucun risque particulier, en revanche l'examen diagnostique (coloscopie) pour les tests positifs présente le risque de perforation cité plus haut, bien que de fréquence faible il représente une importance majeure en cas de faux positifs.

La colonoscopie a l'avantage, lors de la découverte d'une lésion de pouvoir la biopsier d'emblée, voire d'en pratiquer l'exérèse. Elle a l'inconvénient de nécessiter une préparation pénible pour le patient, de mobiliser une équipe (gastro-entérologue et anesthésiste) et de comporter un risque de perforation colique de l'ordre, en France, de (3,6/1000) [31]. La colonoscopie dite virtuelle par scanner implique une préparation équivalente, un équipement radiologique lourd, elle ne comporte pas le risque de perforation, mais ne permet pas de biopsie et en conséquence ne dispensera pas de la colonoscopie en cas de découverte d'une anomalie. La recto-sigmoïdoscopie, plus simple permet une exploration certes limitée du colon, mais concerne le segment où se développent le plus souvent les cancers.

Des tests sanguins sur des cellules circulantes sont en cours d'étude, il permettrait de diagnostiquer des lésions moléculaires spécifiques. Leurs qualités de spécificité, sensibilité, reproductibilité et coût doivent encore être évaluées.

Risques liés au dépistage des cancers colo-rectaux

Les effets nocifs liés à ce dépistage sont essentiellement, comme pour tout dépistage, les faux négatifs (± 15 %), les faux positifs, et spécifiquement pour ces cancers les risques liés à la colonoscopie complémentaire comme indiqué plus haut (préparation pénible pour le patient, et risque de complications liées à la coloscopie (estimé en France à 0,28 % avec 0,06 % d'accidents graves).

Contrairement au cas des cancers du sein où l'on peut revoir les mammographies, on ne peut relire le test Hémo-cult a posteriori ! Dans ce cas les cancers apparaissant dans l'intervalle de deux tests sont donc composés des faux négatifs et des vrais cancers d'intervalle rapidement évolutif. Ces cancers entraînent des retards au traitement aggravant le pronostic ;

Les faux positifs entraînent des colonoscopies inutiles et leurs effets secondaires où parfois se surajoutent des biopsies voire des exérèses de polypes non totalement justifiées. Ils sont de l'ordre de 37 % chez l'homme et de 56 % chez la femme, ces pourcentages de faux positifs diminuent avec l'âge avec l'augmentation de l'incidence des cancers.

Participation au dépistage des cancers colo-rectaux

Le problème majeur en France est l'observance au DO qui est actuellement très faible, ne permettant pas d'attendre de ce dépistage un bénéfice net tant sur la mortalité que sur l'incidence. Le taux d'adhésion à ce programme est largement en dessous des espoirs de la démarche initiale : en 2016–2017 ce taux est de 32 % chez les hommes, 35 % chez les femmes alors que le cahier des charges européen suggère un taux seuil minimum de 45 % pour la population sans contre-indication. De grandes inégalités sont constatées sur le territoire français : les disparités territoriales rejoignent les disparités sociales avec des écarts de 25 à 50 % entre les départements. Le taux de non-réalisation de la coloscopie après un test positif varie aussi de 1 % à 53 % selon les départements [32].

Pour compléter le thème des cancers colo-rectaux, force est de constater que la prévention primaire de ces cancers

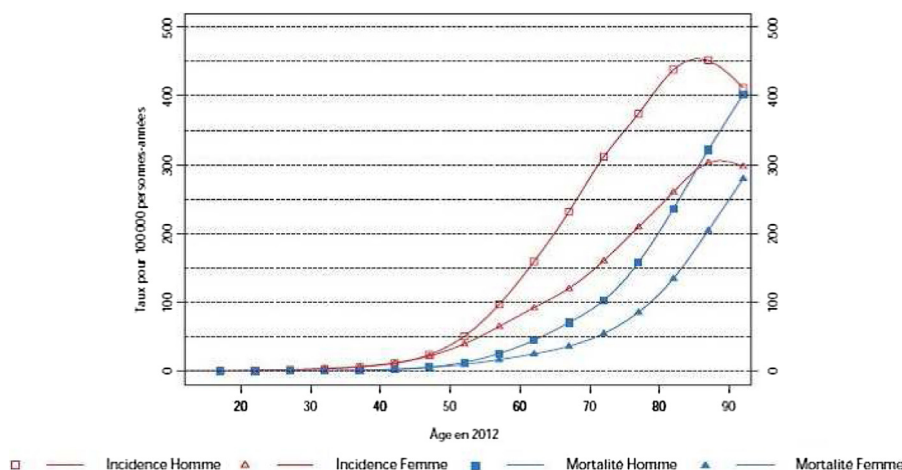


Figure 1 Incidence et mortalité par âge et sexe en 2012 en France — Cancer du côlon rectum. D'après référence [13].

est en pratique difficile. L'apparition d'un cancer colo-rectal est multifactorielle, due à des facteurs exogènes et endogènes interactifs, et, comme pour les cancers du sein, la suppression d'un seul facteur paraît bien insuffisante pour réduire significativement l'incidence par la prévention primaire. Cependant le dépistage permettant de détecter et d'éradiquer aussi des lésions précancéreuses à risque élevé de transformation peut être doublement efficace.

Comment améliorer les performances de ce dépistage ?

Deux questions se posent concernant l'amélioration de la participation au dépistage du cancer colorectal en France : quels sont les déterminants de la participation à cette proposition de dépistage ? Quels sont les leviers qui permettraient d'obtenir une meilleure participation. Ceci a fait l'objet d'un rapport du groupe GRED de l'INCa en 2016 [33]. Les déterminants identifiés de la participation à ce dépistage comprennent :

- les facteurs liés à l'individu (sexe, âge, histoire personnelle, facteurs psychologiques : représentation de la maladie, bénéfice du dépistage, croyances, capacité à se projeter, rôle des émotions...) auxquelles il faut ajouter les spécificités liées au dépistage du cancer du côlon et du rectum (méconnaissance, trivialité, manipulation des selles, inquiétudes concernant la coloscopie éventuelle) ;
- les facteurs liés à l'environnement de l'individu :
 - environnement familial : dynamique du couple : le fait de vivre en couple est un déterminant très favorable à une meilleure participation aux dépistages,
 - environnement professionnel : rôle de la médecine du travail et des médecins référents,
 - environnement social : les personnes résidant dans des zones défavorisées participent moins au dépistage du cancer colorectal [34].

Peu de ces facteurs sont facilement modifiables ; seuls les facteurs liés à l'organisation du dépistage sont relativement accessibles à des actions permettant d'obtenir une

meilleure participation. On peut préconiser les actions suivantes :

Modifier le choix de la tranche d'âge

Pour obtenir une efficacité réelle il est nécessaire de choisir une tranche d'âge où la fréquence de ces cancers est suffisante. Or celle préconisée en France est 50–74 ans pour hommes et femmes alors que la fréquence de ces cancers est de 17 % avant 60 ans et maximum entre 70 et 80 ans, avec un décalage de 5 ans entre hommes et femmes (Fig. 1). Cinquante ans est donc un âge de début trop jeune : pour améliorer la rentabilité de ce dépistage il serait souhaitable de décaler l'âge de début à 55 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes et de le poursuivre au moins jusqu'à 80 ans pour les hommes et 85 ans pour les femmes compte tenu de l'espérance de vie moyenne des français.

Certains pays européens (Suède, Angleterre, Finlande...) débutent effectivement le dépistage à 55 ans, voire 60 ans, ce qui permet une participation plus élevée et une augmentation des bénéfices tant sur l'incidence que sur la mortalité [33].

Influencer les environnements

Peuvent être cités parmi les pistes à suivre : accroître la sensibilisation des médecins généralistes (mais aussi des spécialistes...), repenser la relance postale, revoir les modalités de la prise en charge financière pour la coloscopie, faire davantage intervenir d'autres professionnels de santé (pharmaciens, kinésithérapeutes, infirmières, travailleurs sociaux...), promouvoir pour certains un accompagnement personnalisé au dépistage, lever les freins à la réalisation de la coloscopie après un test positif...

Dans ce cadre, l'essai prospectif PRADO (dans la Somme) est intéressant et riche d'informations : un accompagnement au dépistage prenant en compte le gradient social de santé était effectué par un travailleur social spécialement formé et intégré pendant 2 ans à la structure de gestion du dépistage ; il venait en aide à une population ciblée n'ayant pas participé au DO aux 2 campagnes précédentes. L'augmentation de participation a été nette et significative tant en milieu rural qu'en milieu urbain, mais dans les

2 situations ce sont les populations dites « favorisées » qui en ont le plus bénéficié ! [35].

Conclusions

Le dépistage organisé du cancer colorectal doit être maintenu, mais optimisé sous peine de rester globalement inefficace :

- il doit avant tout être ciblé sur une tranche d'âge plus adaptée à l'efficacité de la balance bénéfice/risque : soit de 55 à 75 ans chez les hommes et de 60 à 80 ans chez les femmes ;
- il doit être accompagné de mesures d'aide portant sur son organisation (sensibilisation des intervenants divers, relance postale, charge financière...) ;
- comme pour les cancers du sein, la prise en charge totale du « reste à payer » (examens complémentaires de diagnostic), permettrait d'améliorer la participation ;
- des expérimentations concernant des tests autres que l'Hemoccult (rectosigmoidoscopie, colonoscopie, cellules ou ADN circulants...) doivent être évaluées en termes d'efficacité et d'efficience.

Dépistages des cancers du col utérin et vaccination

L'importance du problème

Le cancer du col est dû à une infection causée par plusieurs types de *Papillomavirus humains* (ou HPV). Plus de 85 % des femmes sont exposées à ces virus au cours de leur vie. Il faut noter cependant, que 95 % des femmes HPV positives ne développeront aucune pathologie ; seule la persistance de l'infection entraînera dans ≈ 5 % des cas le développement d'un cancer [36].

Chaque année 31 000 lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus sont dépistées [37]. En 2013 les cancers du col de l'utérus touchaient près de 3000 femmes et causaient 1100 décès en France. Il s'agit d'un cancer de la femme jeune (âge médian 51 ans) et de pronostic encore grave : la survie nette à 5 ans est de 66 % [14].

Grâce à la possibilité de détecter des lésions précancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) et de les traiter, il a été possible de réduire très largement l'apparition de ces cancers. Une bonne pratique du frottis à titre individuel (DI), associée à une bonne qualité du prélèvement et de la lecture a permis, depuis les années 60 où il a été introduit grâce à la contraception orale, une diminution de 40 % de l'incidence. Cependant, depuis les années 2005 la tendance à la diminution s'est nettement ralentie en France comme dans d'autres pays européens (Fig. 2) [38]. Ceci semble essentiellement lié, en France, à une non-participation à la pratique des frottis d'environ 35 % de la population concernée.

Moyens d'action

Il existe actuellement trois moyens recommandés pour limiter le risque de développer un cancer du col : le frottis de

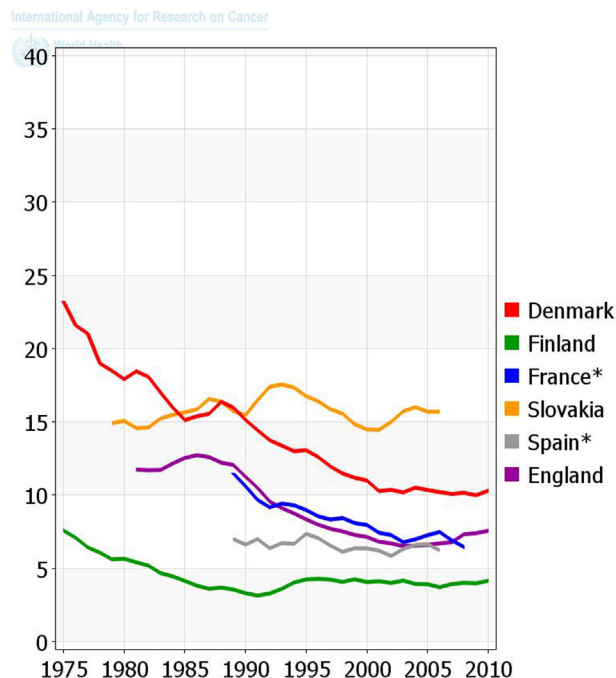


Figure 2 Évolution temporelle de l'incidence des cancers du col utérin dans quelques pays européens (1975–2010) [38].

dépistage tous les trois ans pour les femmes de 25 à 65 ans ou la recherche des virus HPV oncogènes tous les 5 ans pour les femmes de 35 à 70 ans et la vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans en France [39].

Les frottis cervico-utérin repèrent les lésions précancéreuses et aussi des cancers à un stade initial et ainsi, d'une part, évitent la survenue de cancer du col et, d'autre part, permettent la guérison des cancers d'extension limitée.

Le taux de participation au DI est, en France, de l'ordre de 65 % (chiffre difficile à estimer en raison du non-enregistrement des frottis réalisés dans le cadre hospitalier). La participation est moins bonne pour les classes sociales défavorisées [40], c'est donc sur ces populations que devraient se porter l'effort maximum (universalisme proportionnel).

Un programme national de dépistage organisé du cancer du col utérin est en cours de mise en place par l'INCa (2018) suite au comité interministériel pour la santé du 26 mars 2017 (mesure-phare n° 4 de l'axe prévention) conformément au Plan cancer 2014–2019.

À l'image de ce qui se pratique pour le cancer du sein et le cancer colorectal, le test de dépistage sera pris en charge à 100 % pour toutes les femmes n'ayant pas réalisé de frottis dans les 3 dernières années.

Les problèmes à résoudre

L'objectif principal pour le dépistage est de mobiliser les 5 à 6 millions de femmes de 25 à 65 ans non participantes et concernées par le dépistage [41].

Une première étape est d'élargir, dans le cadre des pratiques avancées, le nombre des personnes habilitées à prélever les frottis cervicaux, en particulier les

sages-femmes et les infirmières dont la compétence dans ce domaine est prouvée ou reconnue.

Une deuxième action possible est l'utilisation de la recherche du virus HPV (par autotest en particulier) qui permet d'améliorer la participation pour les classes sociales défavorisées [42] ; il permet un intervalle de 5 ans entre 2 tests, au lieu de 3 ans pour le frottis. Cependant, il n'est efficace qu'à partir de 35 ans (plus tôt sa positivité serait trop fréquente et non informative, car 95 % des femmes positives guérissent sans séquelle de leur infection). Il a un autre inconvénient : il est onéreux et, plus sensible que le frottis, il entraîne plus de positifs qui doivent être complétés par un frottis (plus spécifique) ou une colposcopie [43]. Divers tests plus spécifiques d'identification des virus oncogènes sont en cours d'expérimentation (Onco E6™ et 8 HPV type E6E).

Un objectif complémentaire est la vaccination contre l'infection aux HPV oncogènes : trois vaccins sont commercialisés, deux protègent contre l'infection à HPV 16 et 18, en cause dans 70 % des cancers du col de l'utérus en France, et l'autre (nonavalent) contre 95 % des cancers à HPV oncogènes. Ce dernier est maintenant disponible en France depuis Septembre 2018 ; ils sont remboursés à 65 %. L'efficacité des deux premiers vaccins avec seulement 2 doses au lieu de 3 est maintenant démontrée [44], même une seule dose apporte déjà une certaine prévention¹. La couverture vaccinale, préconisée depuis 2007 est très insuffisante en France et variait de 10 à 35 % en 2016, (taux le plus bas d'Europe et d'autres pays : États-Unis 42 %, Australie 78 %, Suède 80 % Angleterre 86 % Portugal 87 % [45]). Certains pays ont même déjà noté une diminution importante du nombre de lésions précancéreuses du col de l'utérus chez les jeunes femmes vaccinées (réduction de 66 % des CIN3 en Finlande [46]). L'âge conseillé pour les injections (ancien ou nouveau vaccin nonavalent), se situe avant le début des expériences sexuelles, (même sans pénétration : le virus se trouvant sur la peau et les muqueuses génitales externes). En France il est préconisé dès l'âge de 11 ans (Santé publique France).

En ce qui concerne les suspicions d'un lien entre vaccination contre les HPV et des cas de maladies auto-immunes, une étude française publiée par l'Agence nationale de santé des médicaments et des produits de santé (ANSM) et l'assurance maladie (AM), portant sur 2,2 millions de jeunes filles, ne montre pas d'augmentation de la survenue de maladie auto-immune consécutive à ces vaccinations, confirmant les études internationales préalables. Seule une hausse du risque de syndrome de Guillain-Barré apparaît possible, mais très rare (de 1 à 2 cas pour 100 000 filles vaccinées) [47].

L'ANSM et l'AM concluent que les bénéfices attendus de la vaccination contre les HPV sont largement plus importants que ses risques éventuels. Malheureusement les lobbies anti-vaccin ont largement répandu des informations biaisées, entraînant avec elles le refus de vaccination de beaucoup de parents.

Par ailleurs, Santé Publique France a publié un rapport, en 2016, sur l'opportunité d'une vaccination contre les HPV chez les garçons dans lequel cette vaccination n'a pas paru alors pertinente dans le contexte français ; mais il nous apparaît que cette décision devra être revue au vu de l'intérêt de cette vaccination pour l'éviction des porteurs de virus, la prévention des cancers buccaux et oropharyngés en nette augmentation et pour booster globalement la vaccination comme le démontre cette décision prise dans quelques pays et en particulier en Australie [48].

Comment améliorer les performances du dépistage et de la vaccination?

Frottis cervico-utérin, recherche de virus HPV oncogènes et vaccination sont les trois moyens complémentaires d'agir contre le cancer du col de l'utérus ; leur association pourrait aboutir à une quasi-éradication de ce type de cancer.

Le dépistage soit par frottis, soit par recherche d'HPV reste donc d'autant plus indispensable que la couverture vaccinale est basse, mais n'évitera cependant pas tous les cancers y compris ceux d'évolution rapidement généralisée observés dans les populations réfractaires au dépistage [49]. Ces populations sont identifiables et doivent faire l'objet de mesures particulières dans un contexte d'équité (élargissement des personnes habilitées à prélever, utilisation de l'autotest HPV, remboursement du reste à charge). Comme pour les autres cancers dépistés, la prise en charge totale depuis le dépistage et jusqu'au traitement apparaît particulièrement indispensable.

Pour la vaccination, même une seule dose apporte déjà une certaine prévention. Plus de 70 % des jeunes filles françaises ne sont pas vaccinées en raison de fausses rumeurs sur les effets toxiques largement communiquées par les médias. La couverture vaccinale est à moins de 30 % quand elle devrait dépasser 60 % (Plan Cancer 2014–2019) ; il faut donc la renforcer en luttant contre les lobbies anti-vaccin et en vaccinant les garçons. En accord avec les principaux médias on doit fermement contrer les informations fausses et nocives. Vacciner les garçons permettrait aussi l'éviction de porteurs de virus et la prévention des cancers buccaux et oropharyngés en nette augmentation). L'information sur les virus HPV sexuellement transmissibles et sur la possibilité d'une vaccination pour les éviter devraient s'intégrer dans un programme plus général d'éducation sanitaire à l'école.

Cependant, même si on pouvait changer drastiquement cette situation la vaccination généralisée (filles et garçons) n'apportera une protection pour la population que dans une vingtaine d'années, la France est partie pour un retard de plus de 20 ans dans l'éradication des cancers du col de l'utérus ! Ceci justifie dans l'immédiat la poursuite du dépistage.

Conclusion

- Le dépistage par Frottis cervico-utérin ou recherche de virus HPV oncogènes et la vaccination sont les deux moyens complémentaires d'agir contre le cancer du col

¹ Les femmes vaccinées par le vaccin nona équivalent pourrait avoir une simple recherche d'HPV tous les 5 ans voire tous les 10 ans.

de l'utérus ; leur association pourrait aboutir à une quasi-élimination de ce type de cancer ;

- Pour le dépistage il faut mettre en place des mesures spécifiques adaptées aux populations non participantes : élargissement des personnes habilitées à prélever, utilisation de l'autotest HPV, remboursement du reste à charge. Actuellement plus de 70 % des jeunes filles françaises ne sont pas vaccinées alors que la couverture vaccinale devrait dépasser 60 % (Plan Cancer 2014–2019) ; la poursuite du dépistage est et restera indispensable ;
- Pour la vaccination il faut renforcer sa diffusion en luttant contre les lobbies anti-vaccin et en vaccinant les garçons (ce qui permettrait aussi l'éviction de porteurs de virus et la prévention des cancers buccaux et oropharyngés en nette augmentation) ;
- L'information sur les virus HPV sexuellement transmissibles et sur la possibilité d'une vaccination pour les éviter devraient s'intégrer dans un programme plus général d'éducation sanitaire à l'école.

Recommandations du rapport sur l'évolution des programmes de dépistage « organisé » des cancers du sein, du côlon et du rectum, et du col utérin en France

Cancers du sein

Le dépistage organisé (DO) reste préconisé en France seulement à partir de 50 ans et à condition que la participation soit nettement améliorée, malgré les résultats non probants sur la mortalité et bien que l'importance des effets secondaires restent insuffisamment évalués.

La détection individuelle hors DO, avant ou après 50 ans, non justifiée par un risque familial ou un symptôme devrait être déconseillée.

La prise en charge totale du « reste à payer » (examens complémentaires de diagnostic), permettrait d'améliorer la participation toujours insuffisante, en particulier pour les populations précaires.

Il est recommandé d'encourager les travaux scientifiques (comme l'essai européen) pour conforter l'option d'un dépistage mieux ciblé basé sur un score de risques établi sur des critères validés.

Cancers du côlon et du rectum

Le dépistage organisé du cancer colorectal doit être maintenu, mais optimisé sous peine de rester globalement inefficace.

Il doit avant tout être ciblé sur une tranche d'âge plus adaptée à l'efficacité de la balance bénéfice/risque : soit de 55 à 75 ans chez les hommes et de 60 à 80 ans chez les femmes.

Il doit être accompagné de mesures d'aide portant sur son organisation (sensibilisation des intervenants divers, relance postale, charge financière...).

Comme pour les cancers du sein, la prise en charge totale du « reste à payer » (examens complémentaires de diagnostic), permettrait d'améliorer la participation.

Des expérimentations concernant des tests autres que l'Hemocult II (rectosigmoidoscopie, colonoscopie, cellules ou ADN circulants...) doivent être évaluées en termes d'efficacité et d'efficience.

Cancers du col utérin

Les frottis cervico-utérin, la recherche de virus HPV oncogènes et la vaccination sont les trois moyens complémentaires d'agir contre le cancer du col de l'utérus ; leur association pourrait aboutir à une quasi-éradication de ce type de cancer.

Pour le dépistage il faut mettre en place des mesures spécifiques adaptées aux populations non participantes: élargissement des personnes habilitées à prélever, utilisation de l'autotest HPV, remboursement du reste à charge.

Actuellement la majorité des jeunes filles françaises n'est pas vaccinée ; le dépistage soit par frottis, soit par recherche d'HPV reste donc indispensable.

Pour renforcer le taux de vaccination, il faut lutter contre les lobbies anti-vaccin et vacciner les garçons ce qui permettrait l'éviction des porteurs de virus et la prévention des cancers buccaux et oropharyngés en nette augmentation. L'information sur les virus HPV sexuellement transmissibles causes de cancers et la possibilité d'une vaccination pour les éviter devraient s'intégrer dans un programme plus général d'éducation sanitaire à l'école.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rouëssé J, Sancho-Garnier H. Le dépistage organisé du cancer du sein. *Bull Acad Natle Med* 2014;198:369–86.
- [2] Rouëssé J, Sancho-Garnier H. Le dépistage organisé des cancers colorectaux. *Bull Acad Natle Med* 2014;198:387–99.
- [3] Rouëssé J, Villet R. Communiqué: le cancer du col utérin : insuffisance de dépistage et de vaccination contre l'agent responsable. *Bull Acad Natle Med* 2016;200:969–71.
- [4] Wilson JM, Jünger G. Principes et pratiques du dépistage des maladies. Cahiers de santé publique, OMS; 1970.
- [5] Sancho-Garnier H, Béraud C, Doré JF, Pierret J, Schaffer P. Dépistage des cancers de la médecine à la santé publique. Paris: Eds Ed. Inserm; 1997.
- [6] Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford University Press; 1979.
- [7] Moutel G, Duchange N, Darquy S, de Montgolfier S, Papin-Lefebvre F, Jullian O, et al. Women's participation in breast cancer screening in France – an ethical approach. *BMC Med Ethics* 2014;15:64.
- [8] Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ* 2018;190:E422–9, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.171154>.
- [9] Groupe de réflexion sur l'éthique du dépistage (GRED). Éthique et dépistage organisé du cancer du sein en France. Boulogne-Billancourt: Eds INCa; 2012.
- [10] Kalager M, Zelen M, Langmark F, et al. Effect of screening mammography on breast cancer-mortality in Norway. *N Eng J Med* 2010;363:1203–10.

- [11] 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;260:658–63.
- [12] Burton R, Bell R, Thiagarajah G, Stevenson C. 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* 2012;131:949–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1794-6>.
- [13] Binder-Foucart F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres du cancer du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire; 2013.
- [14] Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voisin N, Monnereau, et al. Survival of solid tumor cancer patients in France, 1989–2013: a population based study. French network of cancer registries. *FRANCIM. Eu J Cancer Prev* 2012.
- [15] Survival-Surveillance Epidemiology and End Results Program. https://www.seer.cancer.gov/report_to_nation/survival.html.
- [16] Rogel A, Hamers F, Quintin C, de Maria F, Bonaldi C, Beltzer N. Incidence et dépistage du cancer du sein en France. Dernières données disponibles : octobre 2016. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016 [20 p.].
- [17] Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010;257:246–53.
- [18] Séradour B, Heid P, Estève J. Comparison of direct digital mammography computed radiography and screen-film in the french national breast cancer screening program. *Amer J Roentgenol* 2014;202:229–36.
- [19] Cutuli B, Dalenc F, Cottu PH, et al. Impact of screening on clinicopathological features and treatment for invasive breast cancer: results of two national surveys. *Cancer Radiother* 2015;19:295–302.
- [20] Molinié F, Vannier A, Trétarre B, Guizard AV, et al. Incidence du cancer in situ et invasif du sein en France (1990–2008). Données des registres de cancer (réseau Francim). *BEH* 2012;37:395–8.
- [21] Robert V, Doubovetzky J, Lexa A, et al. Le dépistage organisé permet-il réellement d'alléger le traitement chirurgical des cancers du sein ? *Medecine* 2017;367–71.
- [22] Colonna M. Registre des cancers de l'Isère. Audition à la commission « cancérologie » de l'Académie nationale de médecine; 2013.
- [23] 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7017>.
- [24] Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010;257:246–553.
- [25] Fitzpatrick-Lewis D, Hodgson N, Ciliska D, et al. Breast cancer screening. [Consulté le 8/10/2019. Disponible sur : <https://canadiantaskforce.ca/wp-content/uploads/11/2011-breast-cancer-systematic-review-en.pdf>].
- [26] Hirtzlin I, Barre S, Rudnichi A. Dépistage individuel du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France en 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 2012;37:410–2.
- [27] Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazares M, Willet WC, et al. Population attributable risk of modifiable and non modifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 2016;184:884–93.
- [28] Gail MH, Brinton LA, Byard DP, 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] Delaloge S, Bachelot T, Bidart FC, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, et al. Breast cancer screening: on our way to the future. *Bull Cancer* 2016;103:753–63 [Intergroupe national de recherche sur le cancer du sein].
- [30] Faivre J, Lepage C, Viguier J. Cancer colorectal : du diagnostic au dépistage. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:660–71.
- [31] Goulard H, Jerewski-Serra D, Duport N, et al. Évaluation épidémiologique du dépistage organisé du cancer colorectal en France. *Invs*; 2010.
- [32] Institut de veille sanitaire. Données issues des structures départementales du dépistage organisé du cancer colorectal. Les tendances évolutives n'ont été évaluées que sur les seuls départements (46 au total) ayant contribué au programme de 2008 à 2013; 2014.
- [33] Groupe de réflexion sur l'éthique du dépistage. Analyse éthique et organisationnelle du dispositif français. *Rapport INCA*; 2015.
- [34] Goulard H, Boussac-Zarebska M, Duport N, Bloch J. Facteurs d'adhésion au dépistage organisé du cancer colorectal : étude Fado-colorectal : France, décembre 2006–avril 2007. Numéro thématique — dépistage organisé du cancer colorectal en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;2–3:25–9.
- [35] Launoy G, Guitet L. PRADO — Étude longitudinale d'intervention en population générale visant à réduire les inégalités sociales de participation au dépistage du cancer colorectal. [Consulté le 25/06/2019. Disponible sur : <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/etude-longitudinale-d-intervention-en-population-generale-visant-a-reduire-les-inegalites-sociales-de-participation-au-depistage-du-cancer-colorectal/>].
- [36] Sancho-Garnier H. Actualités dans l'épidémiologie et la prévention des cancers du col de l'utérus. *Gynecol Obstet Prat* 2014;267:8–9.
- [37] Woronoff AS, Trétarre B, Champenois C, et al. Surveillance des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les registres des cancers du réseau Francim. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;15:234–8.
- [38] Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). GLOBOCAN; 2012 [Consulté le 8/10/2019. Disponible sur : <https://www.iarc.fr/fr/news-events/dernieres-statistiques-mondiales-sur-le-cancer-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>].
- [39] Commission technique des vaccinations, Haute Autorité de santé. Calendrier des vaccinations; 2017.
- [40] Piana L, Leandri FX, Jacqueme B, Heid P, Corti J, Andrac-Meyer L, et al. Le dépistage organisé des cancers du col utérin pour les femmes en situation médicosociale défavorisée. *Bull Cancer* 2007;94:461–7.
- [41] Duport N, Beltzer N. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation du dépistage organisé du cancer du col de l'utérus dans les quatre départements pérennes et les neuf départements expérimentaux. *Expérimentation* 2010–2014. Saint-Maurice: Santé publique France; 2016 [43 p.].
- [42] Sancho-Garnier H, Tamalet C, Halfon P, et al. HPV self-sampling or the Pap-smear: a randomized study among cervical screening non-attenders from low socioeconomic group in France. *Int J Cancer* 2013;133:2681–7.
- [43] Leinonen M, Nieminen P, Kotaniemi-Talonen L, Malila N, Tarkkanen J, Laurila P, et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening versus conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1612–23.
- [44] D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gani D, Riveros-Balta X, Henao-Restrepo AM, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:2892–901, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.096>.
- [45] Fonteneau L, Guthmann JP, Lévy-Bruhl D. Estimation des couvertures vaccinales en France à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) : exemples de la rougeole,

- de l'hépatite B et de la vaccination HPV. *Bulletin Epidemiol Hebd* 2013;9:72–6.
- [46] Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open* 2017;7:e015867.
- [47] Agence nationale de sécurité du médicament. Rapport final : vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmaco-épidémiologique; 2015 [Consulté le 8/10/2019. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ea5e12b9c18ae41c2b8163ae5d7cb6f3.pdf].
- [48] Vadaparampil ST, Malo TL, Sutton KN, Ali KN, Kahn JA, et al. Missing the target for routine HPV vaccination: consistent and strong physician recommendations are lacking for 11-12 years old males. *Cancer epidemiology and prevention. Oncology* 2016;25:1435–46.
- [49] Guthmann JP, Pelat C, Célant N, Parent du Chatelet I, Duport N, et al. Déterminants socio-économiques de vaccination et de dépistage du cancer du col par frottis cervico-utérin (FCU). Analyse de l'enquête santé et protection sociale (ESPS) 2012. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016 [48 p.].