

Le mammothest et le dépistage du cancer du sein

Mammothest and breast cancer screening

M. Roland

D.M.G.-U.L.B.

RESUME

Des programmes de dépistage du cancer du sein ont été intégrés de manière systématique dans les politiques de santé publique d'un très grand nombre de pays. Le cancer du sein est en effet un des (rares) problèmes de santé qui répond aux critères nécessaires pour organiser un dépistage à grande échelle. Les différentes méthodes de diagnostic et les résultats de diverses stratégies (sur base d'essais randomisés contrôlés et de méta-analyses) sont décrits et comparés. Il en ressort que la politique belge en cette matière est et reste aujourd'hui fondée : un mammothest standardisé tous les 2 ans pour toutes les femmes de 50 à 69 ans.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 168-76

ABSTRACT

Breast cancer screening programmes have been integrated in a systematic way into the public health policies of numerous countries. Breast cancer is indeed one of the (rare) health issues which answers the criteria necessary to organize a screening on a large scale. The different methods of diagnosis and the results of various strategies (based on randomized controlled trials and meta-analysis) are described and compared. This reveals that the Belgian policy in this matter is and remains founded today : a standardized mammothest every 2 years for all women from 50 to 69.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 168-76

Key words : mammothest, breast cancer screening

Partout dans le monde, des programmes de dépistage du cancer du sein ont été mis en place avec des modalités souvent comparables, s'intégrant à la volonté généralisée de renforcer la prévention au sens large à partir de la première ligne. Certains de ces programmes fonctionnent depuis plus de 20 ans. Une évaluation rigoureuse de leurs impacts devient donc possible¹⁻⁵.

INTRODUCTION

Le dépistage des maladies s'inscrit dans la prévention secondaire : action menée pour prévenir le développement d'un problème de santé à partir d'un stade précoce chez un individu ou dans une population, en améliorant son évolution (morbidité) et sa durée (mortalité) avec comme conséquence une diminution de sa prévalence⁶. En ce qui concerne le cancer du sein, il s'agit d'un *screening* de masse très large organisé sur une base de santé publique, non ciblé, touchant une population définie uniquement par l'âge (de 50 à 69 ans) et le sexe (les femmes évidemment). Ce type de dépistage est différent du dépistage ciblé

sur des groupes à risque (par exemple le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans ayant des antécédents familiaux) ou du dépistage opportuniste (" *case finding* ") non organisé, non standardisé (par exemple le dépistage du cancer du sein par un gynécologue chez toutes les femmes de plus de 40 ans qui le consultent pour quelque raison que ce soit⁷). Pour le cancer du sein, certains médecins spécialistes (gynécologues ou radiologues) parlent aussi de dépistage personnalisé : il s'agit d'exams à la carte (intégrant par exemple l'échographie) proposés à des patientes qui consultent en dehors de tout programme organisé et qui ne s'intègrent donc dans aucune démarche systématique de santé publique à grande échelle.

Pour qu'un problème de santé mène à raison à un dépistage de masse organisé sous forme de programme, il doit remplir simultanément une série de conditions (critères de Frames⁸, recommandations de Forrest⁹, principes de Wilson et Junger¹⁰) :

- Il doit être fréquent, c'est-à-dire que son incidence et/ou sa prévalence doivent être suffisamment

élevées pour justifier le dépistage en tenant compte des coûts (matériels et humains), en ce compris les conséquences potentielles des faux positifs et des faux négatifs).

- Il doit être grave, c'est-à-dire avoir un effet significatif sur la quantité (mortalité) et la qualité (morbidité) de vie de celui/celle qui en est atteint(e).
- Il doit être clairement distinct de la normalité. Son cours doit être connu et son stade pré-symptomatique bien défini par rapport au stade clinique (existence d'un bon test diagnostique).
- Son traitement au stade pré-symptomatique doit réduire la mortalité et la morbidité de façon plus marquée que le traitement après l'apparition des symptômes.
- Il doit être traitable et contrôlable en tant que phénomène de masse.
- Toutes les facilités de diagnostic et de traitement des sujets positifs au test de dépistage doivent être disponibles.
- Le programme de dépistage ne sera mis en place qu'après avoir examiné les autres priorités sanitaires dont la réalisation entraînerait un coût identique à celui de ce programme.

Le fil rouge de cet article est donc d'essayer de définir, sur des bases scientifiques fondées sur les preuves (" *evidence-based medicine* "), si la stratégie actuellement mise en place en Communauté Française permet le mieux de diminuer la morbidité et la mortalité du cancer du sein dans la population générale.

LE PROGRAMME DE DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN COMMUNAUTE FRANCAISE

L'existence même du " Programme de dépistage du cancer du sein en Communauté Française (mammothest) " valide les deux dernières conditions. Celui-ci est organisé concrètement de la manière suivante :

- La population cible est constituée de toutes les femmes de la Communauté Française Wallonie-Bruxelles âgées de 50 à 69 ans.
- L'examen mammographique de dépistage (le mammothest) est gratuit et est réalisé dans une Unité de mammographie agréée.
- Parmi la population cible, les femmes éligibles (inscrites à l'assurance obligatoire maladie invalidité), sont invitées personnellement à leur domicile (durant le mois de leur anniversaire, puis deux ans après le dernier mammothest). La liste des Unités agréées est jointe à la lettre d'invitation ; elle est également consultable sur les sites www.sante.cfwb.be et www.lemammothest.be pour la Région Wallonne et www.brummamo.be pour la Région de Bruxelles-Capitale. Le médecin traitant peut aussi prescrire lui-même le mammothest.
- La patiente se présente dans une Unité agréée, avec sa carte SIS, 3 vignettes de mutuelle et ses dernières mammographies pour comparaison.
- Une double lecture est réalisée au Centre de coordination provincial ou de la Région de Bruxelles-Capitale.

- Les résultats sont envoyés au médecin désigné par la patiente. Si une anomalie radiologique est constatée, un processus d'investigation complémentaire est proposé, destiné à poser ou à exclure formellement un diagnostic de cancer. Les femmes qui ne présentent pas d'anomalie radiologique sont réinvitées systématiquement 2 ans plus tard, sauf si elles sortent des tranches d'âges concernées.

POURQUOI LE MAMMOTEST ?

Le mammothest s'est imposé comme méthode de référence. Tout comme la mammographie, il consiste en une radiographie des seins, mais les deux termes ne sont pas équivalents. Le site officiel du programme de dépistage du cancer du sein en Communauté Française mentionne les éléments suivants à visée pédagogique pour les patientes : " Pourquoi parle-t-on de mammothest et pas de mammographie ? Mammothest, mammographie, ce n'est pas chou vert et vert chou. Il existe une différence qui va bien au-delà des mots mammothest, mammographie.

- Première différence, l'assurance de qualité : contrairement à la mammographie, le mammothest est réalisé dans le cadre d'un programme organisé de santé publique. Ce programme a la volonté d'offrir à toutes les femmes de 50 à 69 ans un examen de dépistage dont la qualité est contrôlée et qui bénéficie de garanties spécifiques.
- Le contrôle de qualité : afin de recevoir l'agrément leur permettant de réaliser des mammothests, les Unités de mammographie sont soumises à plusieurs contrôles : d'une part, un contrôle technique des installations radiographiques garantit l'examen le plus satisfaisant pour le niveau d'irradiation le plus faible possible, d'autre part un contrôle de la qualité des clichés est effectué. Ce contrôle est très important car il peut arriver que des cancers ne soient pas vus à la mammographie si les clichés sont de mauvaise qualité. Cela arrive le plus souvent lorsque le sein est mal positionné au moment de la réalisation du cliché. Dans le cadre du programme, un contrôle de la qualité des mammothests est réalisé, tant sur le plan du positionnement du sein que de la qualité phototechnique de l'image.
- La double lecture : deux avis valent mieux qu'un. Tous les mammothests bénéficient d'une seconde lecture par un radiologue indépendant qui n'a pas connaissance de l'avis émis par le premier radiologue. En cas de discordance entre ces deux médecins, une troisième lecture des clichés est réalisée. D'après les premiers résultats du programme, cette démarche a permis de " récupérer " 10 % de cancers qui n'avaient pas été vus par le premier radiologue.
- L'invitation personnalisée des femmes et l'enregistrement des résultats : chaque femme est invitée personnellement à bénéficier d'un mammothest tous les deux ans. Les résultats sont enregistrés et analysés afin de s'assurer de la qualité des examens et de l'efficacité du programme.
- Seconde différence et elle peut être de taille pour un grand nombre de femmes : la mammographie

n'est pas gratuite. C'est un examen pris en charge par votre assurance soins de santé, mais en partie seulement. Le mammotest, lui, ne vous coûte rien. Il est pris en charge par l'assurance soins de santé et par l'Etat".

Par ailleurs, d'autres méthodes de dépistage ont été écartées sur des bases scientifiques :

- Autopalpation des seins : la balance bénéfices-risques de cette méthode est défavorable ; elle augmente le nombre d'investigations invasives (biopsies) souvent inutiles et l'anxiété des patientes.
- Examen clinique : il n'y a aucune preuve d'une diminution de la mortalité du cancer du sein par un dépistage de masse par examen clinique seul ; malgré tout, la seule RCT qui a comparé la mammographie associée à l'examen clinique à l'examen clinique seul n'a pas montré de différence de mortalité entre les deux cohortes, alors que la mammographie détecte des cancers plus petits que l'examen clinique ; les études non RCT, par contre, semblent donner un petit bénéfice à l'association de la mammographie et de l'examen clinique en comparaison de l'examen clinique seul.
- Echographie : elle a été abandonnée comme méthode isolée dans tous les dépistages en population générale en raison de sa faible reproductibilité (examen opérateur-dépendant) et de son faible taux de détection de cancers non suspectés par l'examen clinique ou la mammographie ; elle est utile en complément de la mammographie en cas de forte densité des seins ou chez les femmes pré-ménopausées à haut risque.
- Examens obsolètes : diaphanographie, thermographie, taux sanguins des marqueurs tumoraux (CA 15-3, CA 27-29).
- IRM, scintimammographie, lavage des canaux galactophores : ces techniques sont en cours d'évaluation.

LE CANCER DU SEIN EST-IL FREQUENT ET GRAVE ?

La première condition à valider est donc : " Le cancer du sein est-il un problème de santé fréquent (haute incidence et haute prévalence) et dont les conséquences sont importantes en matière de morbi-mortalité ? ". Manifestement oui. Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, la deuxième cause de mortalité par cancer (après le poumon), la première cause de mort chez femme de 50 à 59 ans (tableau 1), la deuxième cause de mortalité totale chez la femme (après les maladies cardiovasculaires), et il entraîne une altération très importante de la qualité de vie de celles qui en sont atteintes (morbidité majeure), intrinsèquement et par la lourdeur des traitements appliqués. 1 femme sur 11 présentera un cancer du sein tout au long de sa vie (dans 75 % des cas, après 50 ans), et 1 sur 25 en mourra. La moitié des cas est reliée à des facteurs de risque connus : âge de la ménarche, âge de la première naissance vivante, âge de la ménopause, maladie proliférative du sein. 10 % sont reliés à des facteurs familiaux.

Tableau 1 : Mortalité féminine cardiovasculaire et par cancer du sein en fonction de l'âge.

	50-54 ans	55-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans
Mortalité cardiovasculaire	17 %	17 %	23 %	31 %	37 %
Mortalité par cancer du sein	18 %	18 %	13 %	9 %	6 %

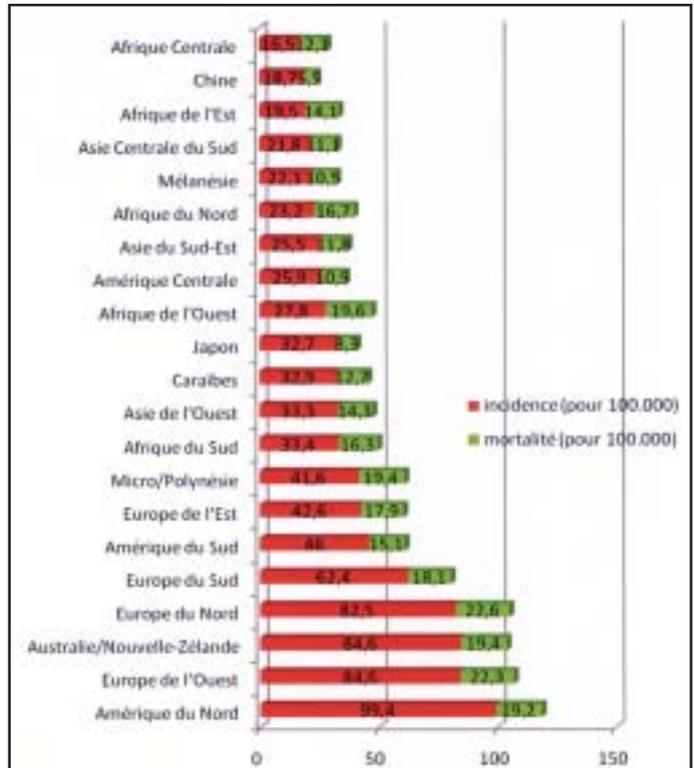


Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde.

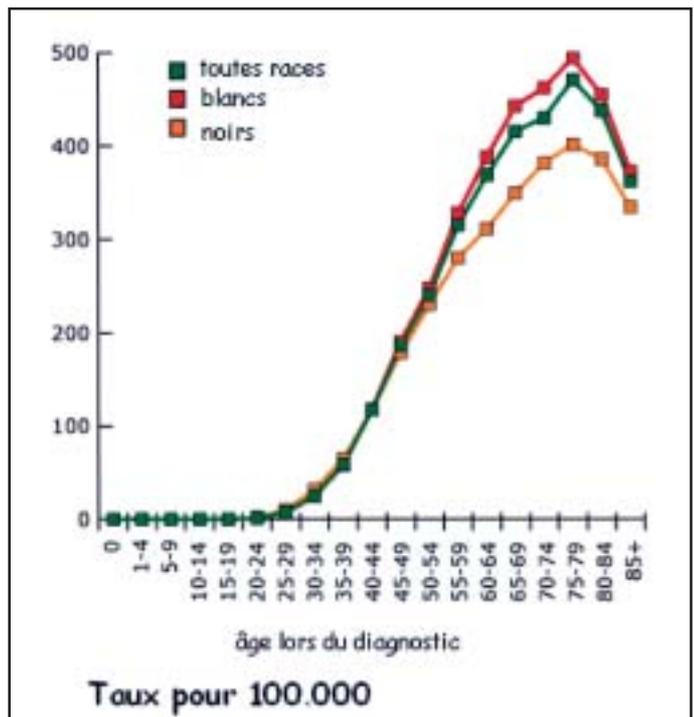


Figure 2 : Incidence du cancer du sein en fonction de l'âge.

La figure 1 montre la très haute incidence et la très haute mortalité du cancer du sein en Europe Occidentale par rapport aux autres régions du monde¹², la figure 2 l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge¹².

LE MAMMOTEST EST-IL UN BON TEST DE DEPISTAGE ?

La mammographie, comme toute procédure diagnostique, préventive ou curative, présente un certain nombre d'effets négatifs intrinsèques :

- Une douleur est déclarée par les patientes dans 72 % des cas, mais d'intensité modérée (évaluée à 3/10 sur une échelle visuelle analogique).
- Sur base de modélisations basées sur les études des populations japonaises irradiées par les bombes atomiques, de patients tuberculeux soumis à de très nombreuses radioscopies, de patientes traitées par radiothérapie pour une maladie de Hodgkin ou une mastite du *post-partum*, et en tenant compte de la faible irradiation des mammographies actuelles (1 rad dans les années 1960, 0,11 pour les mammographies analogiques en 1993, 0,3-0,4 pour les mammographies numériques en 1996), on peut inférer l'incidence des cancers du sein radio-induits : 91/100.000 femmes pour un dépistage débuté à 20 ans, 72 à 30 ans, 50 à 40 ans, 11 à 50 ans, 4 à 60 ans.
- La mammographie de dépistage pratiquée à grande échelle semble augmenter les diagnostics par excès (" *overdiagnosis bias* ") c'est-à-dire l'identification (et donc le traitement) de cancers sans conséquence clinique ultérieure (jusque 30 à 50 % des cas dépistés) comme en témoigne le nombre élevé (15 %) de cancers du sein muets découverts au cours d'examen autopsiques pratiqués chez des femmes n'ayant pas de cancer du sein connu de leur vivant et décédées d'une autre cause, en moyenne à 55 ans (pour seulement 0,5 % de cancers du sein invasifs)¹³⁻¹⁵. Ces diagnostics par excès concernent évidemment surtout des cancers *in situ* dont l'évolution est à la fois variable et imprévisible : seuls 25-50 % de ceux-ci évolueront en cancers invasifs, avec un délai de parfois 20 ans, et la survie à 10 ans est dans ces cas de 92 %¹⁶. Une preuve indirecte est que les cancers *in situ* représentent 2-5 % du total des cancers, mais 15-40 % de ceux qui sont diagnostiqués par mammographie. Les cancers invasifs sont aussi en cause dans les diagnostics par excès : sur base de modélisations et d'extrapolations, presque 50 % des cancers invasifs détectés par le dépistage n'auraient pas évolué endéans les 10 ans¹⁷. Ces diagnostics par excès entraînent bien sûr une augmentation (dont une partie est injustifiée) du taux de mastectomie : de 17 à 84 % selon certaines études¹⁸⁻²⁰.

Le mammothest présente une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 85-90 % lorsque la densité mammaire n'est pas trop élevée (mais le programme de dépistage s'adresse justement aux femmes de plus

de 50 ans aux seins *a priori* moins denses), la spécificité étant légèrement supérieure à la sensibilité. Ces caractéristiques conduisent, comme pour tout test diagnostique, à un certain nombre de faux positifs et de faux négatifs (de l'ordre de 10-15 %).

- Conséquences des faux négatifs : fausse réassurance de la patiente qui risque de différer une consultation potentielle ultérieure pour un symptôme nouveau ou de perdre confiance dans le système médical, difficulté pour le médecin de devoir gérer une erreur de diagnostic et d'assumer une certaine culpabilité.
- Conséquences des faux positifs : des rappels inutiles pour mise au point complémentaire (biopsies, etc.) avec morbidité physique et psychologique, en général passagère mais pas toujours. Selon les pays, le taux de rappel varie entre 5 et 15 %, et va en diminuant au fur et à mesure de la répétition des mammographies jusque 2-5 %. Une étude à large échelle²¹ (inclusion de plus de 5 millions de mammographies de dépistage) a montré que, après 10 ans, de 15 (programmes britanniques) à 40 % (programmes états-uniens) des femmes avaient été rappelées au moins une fois.

La mammographie de dépistage présente encore un certain nombre d'effets intrinsèques défavorables :

- Persistance des cancers d'intervalle, apparaissant chez les femmes qui ont passé un mammothest déclaré négatif, soit avant l'invitation suivante au mammothest, soit endéans les deux ans de l'âge limite supérieur pour le dépistage (70 ans). Pratiquement il est difficile d'affirmer ou d'infirmer le fait que le cancer qui apparaît dans ces circonstances était déjà présent lors du dépistage ; néanmoins, on a tendance à assimiler les cancers d'intervalle aux faux négatifs.
- Biais de dépassement ou du temps d'avance au diagnostic (" *lead-time bias* ") : le dépistage permet de détecter la maladie plus rapidement que lorsque le diagnostic clinique est fait alors que les symptômes sont apparus ; la patiente est donc " malade " plus longtemps, provoquant une fausse impression de survie plus longue ; ceci entraîne une surestimation de l'efficacité du dépistage dans les études à répartition non aléatoire : allongement artificiel de la durée d'un cancer de toute façon léthal dans les mêmes délais.
- Biais de durée (" *length-time bias* ") : les cas à évolution lente (les moins graves) sont plus susceptibles d'être décelés par le dépistage que ceux qui évoluent rapidement, car leur phase de latence est plus longue ; ceci entraîne également une surestimation de l'efficacité du dépistage dans les études à répartition non aléatoire.

Avec ses valeurs de sensibilité et de spécificité (85-90 %), la mammographie de dépistage est considérée comme un bon examen. En reprenant les chiffres publiés par le Centre de coordination provincial du Brabant Wallon entre juin 2002 et décembre 2004 (6.278 mammothests réalisés, 865 anomalies radiologiques nécessitant une mise au point conduisant

Tableau 2 : Bilan du programme de dépistage du cancer du sein en Brabant Wallon (2002-2004).

	Cancer présent	Cancer absent	Total
Mammo +	59 (vrais positifs)	806 (faux positifs)	865
Mammo -	10 (faux négatifs)	5.853 (vrais négatifs)	5.863
Total	69	6.659	6.728

au diagnostic de 59 cancers), et en considérant une Se de 86 % et une Sp de 88 %, on peut construire le bilan du programme de dépistage du cancer du sein en Brabant Wallon (2002-2004) (tableau 2).

Les valeurs des différents paramètres sont les suivantes :

- Sensibilité = $59/69 = 0,86$ (86 %) ; spécificité = $5.853/6.659 = 0,88$ (88 %).
- Prévalence = $69/6.728 = 0,01$ (1 %).
- Valeur prédictive positive (proportion de patientes atteintes parmi la sous-population des tests positifs) = $59/865 = 0,068$ (6,8 %).
- Valeur prédictive négative (proportion de patientes indemnes parmi la sous-population des tests négatifs) = $5.853/5.863 = 0,998$ (99,8 %).
- Exactitude (rapport entre le nombre de résultats exacts et l'ensemble des examens) = $59 + 5.853/6.728 = 0,88$ (88 %).
- Force probante ou *positive likelihood ratio* (LR+) (rapport entre la probabilité d'avoir un mammoth positif chez les patientes atteintes et celle de l'avoir chez les patientes indemnes) = $(59/69)/(806/6.659) = 7,16$.
- Force excluante ou *negative likelihood ratio* (LR-) (rapport entre la probabilité d'avoir un mammoth négatif chez les patientes atteintes et celle de l'avoir chez les patientes indemnes) = $(10/69)/(5.853/6.659) = 0,17$ et $1/LR- = 6,06$.
- Taux de rappel = $865/6.728 = 0,128 = 12,8$ %.
- Taux de détection = $59/6.728 = 0,0089 = 0,89$ %.

Ces chiffres confirment à la fois la valeur du mammoth comme examen de dépistage du cancer du sein, et la qualité du programme de dépistage organisé dans notre pays.

- Pour le mammoth en effet, son DOR (*diagnostic odds ratio* ou rapport des cotes diagnostiques) est de 42,1 ce qui est très bon. Le rapport des cotes diagnostiques cherche à quantifier la performance d'un test par une seule valeur qui ne soit pas influencée par la prévalence. Il correspond au *ratio* entre la cote (*odds*) d'être malade (probabilité d'être malade divisée par la probabilité de ne pas être malade) lorsque le test est positif et la cote de ne pas être malade (probabilité de ne pas être malade divisée par la probabilité d'être malade) lorsque le test est négatif : $DOR = LR+/LR-$. L'*odds ratio* est connu comme un indice statistique dans les études épidémiologiques où il représente la force de l'association entre le facteur de risque et la maladie. Le DOR est utilisé, lui, pour montrer la force de l'association entre le résultat d'un test et la présence

de la maladie.

- Pour le programme de dépistage proprement dit, la prévalence calculée correspond bien à la prévalence du cancer du sein dans la tranche de population concernée ; l'exactitude et les taux de rappel et de détection sont comparables aux bonnes séries de la littérature internationale. La stratégie mise en place a identifié 59 cancers parmi 69 probablement présents au sein d'une population dépistée de 6.728 patientes ; 85 % d'entre eux étaient des *in situ*. Ces chiffres peuvent se comparer avantageusement aux critères européens (tableau 3).

LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU STADE PRECLINIQUE EST-IL EFFICACE ?

C'est là évidemment la question centrale : mettre en place une politique volontariste et lourde pour identifier précocement à un stade non symptomatique des cancers dont le traitement n'apporte aucun ou très peu de bénéfice en matière de mortalité est bien sûr inutile et indéfendable sur le plan médical, humain et financier. Et si le dépistage par mammographie est à recommander, à quelle tranche d'âge doit-il s'appliquer et à quelle fréquence ?

Toutes les classifications de la force de la preuve en *evidence-based medicine* placent en première place les études randomisées contrôlées et les méta-analyses.

Une revue relativement exhaustive de la littérature permet de retrouver 10 essais randomisés contrôlés, dont la qualité a été évaluée et comparée sur base des critères habituels⁵ :

- L'essai HIP de New York²² et l'essai TEDBC d'Edimbourg²³ ne sont pas de bonne qualité méthodologique ; les cohortes incluses ne sont pas comparables en raison d'une mauvaise randomisation, et il n'est pas justifié de tenir compte de leurs résultats.
- Les essais de Malmö²⁴, de Göteborg²⁵, de Stockholm²⁶, et des deux comtés suédois Kopparberg et Östergötland²⁷ présentent des défauts de design qui rendent leurs résultats peu solides. Ils sont considérés comme de qualité moyenne. L'analyse comparée des cohortes dépistées et non dépistées est plutôt en faveur du programme de dépistage, ce qui jette un doute de plus sur le niveau global de preuve de l'étude dans la mesure où les mammographies pratiquées sont de faible qualité et que les intervalles entre les trop peu nombreux dépistages sont assez longs.

Tableau 3 : Critères de qualité européens et chiffres wallons en matière de dépistage du cancer du sein.

	Critères européens	Brabant Wallon
Taux de détection	> 0,006	0,0089
Cancers de < 10 mm	≥ 25 %	37,2 %
Ganglions négatifs	> 70 %	84 %

- Les essais de Malmö¹²⁸, NBSS 1^{29,30} et NBSS 2³¹ du Canada sont de bonne qualité méthodologique. Aucun n'a démontré de diminution statistiquement significative de la mortalité totale ou de la mortalité spécifique par cancer du sein : ni pour un dépistage par mammographie seule comparé à l'absence de dépistage (pour les femmes de 44 à 68 ans), ni pour un dépistage par mammographie combinée à un examen clinique comparé à l'absence de dépistage (pour les femmes de 40 à 49 ans), ni pour un dépistage par mammographie combinée à un examen clinique comparé à un examen clinique seul (pour les femmes de 50 à 59 ans).

Un regard global sur ces 10 études permet au moins d'exclure un effet favorable majeur de la mammographie de dépistage sur la mortalité totale et spécifique du cancer du sein. Mais il n'est pas impossible qu'existe un effet mineur difficile à démontrer vu les limites de la puissance statistique. Les trois derniers essais de bonne qualité méthodologique ont inclus ensemble 130.000 femmes, d'où l'intérêt évident des méta-analyses qui permettent, sous conditions statistiques strictes, de tenir compte simultanément et globalement de l'ensemble des populations étudiées et, dès lors, d'augmenter la puissance des résultats partiels.

Beaucoup de méta-analyses ont été réalisées par différentes équipes de recherche. Peu répondent vraiment aux critères de qualité exigés (analyse critique des essais randomisés contrôlés inclus, non inclusion d'essais non randomisés ou d'études cas-témoins, sélection non sélective des essais inclus etc.⁵), et ne sont donc pas à retenir^{24,32-34}. Deux d'entre elles, essentiellement, peuvent l'être :

- La méta-analyse de Olsen et Götzsche réalisée en 1999 dans le cadre de la *Cochrane Collaboration*³⁵ ne démontre aucune diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein après 7 et 13 ans de suivi dans les cohortes dépistées à partir des 3 essais de bonne qualité²⁸⁻³¹, et rassemblant donc 130.000 femmes. A partir des 8 essais de qualité jugée bonne et moyenne²⁴⁻²⁷ (pas ceux de qualité insuffisante^{22,23}) et rassemblant 380.000 femmes, une diminution statistiquement significative de la mortalité par cancer du sein est démontrée : de 28/100.000 femmes après 7 ans (*number needed to screen* = NNS = 3.571 : il faut suivre 3.571 femmes dans un programme " mammographies de dépistage " pendant 7 ans pour éviter 1 décès par cancer du sein), de 96 après 13 ans (NNS = 1.042).
- La méta-analyse de l'USPSTF (*US Preventive Services Task Force*) réalisée en 2001 à partir de tous les essais sauf le TEDBC d'Edimbourg, démontre, elle, une diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein dans les groupes " intervention " (NNS = 665-2.564 pour les femmes de 40 à 74 ans pendant une durée de 14 ans).

Il faut noter que, dans aucun cas, on n'a pu mettre en évidence une diminution de la mortalité totale, ce qui est bien compréhensible sur le plan

statistique vu la taille insuffisante des cohortes, même rassemblées au sein d'une méta-analyse.

En ce qui concerne la tranche d'âge recommandée pour le dépistage, diverses analyses en sous-groupes ont été réalisées au sein des grands essais décrits précédemment, et quelques essais spécifiques ont également été menés. Il est bien entendu que le dépistage de masse s'adresse à la population dans son entièreté sans aucune sélection en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs de risque. Dans cette mesure, il n'y a aucune donnée probante issue d'études randomisées contrôlées pour les femmes de 30 à 39 ans, ni pour celles au-delà de 70 ans, mais pour ces dernières, il est éthiquement difficile d'arrêter brutalement un programme respecté depuis une vingtaine d'années, et on a tendance aujourd'hui à proposer à ces femmes atteignant la limite de 70 ans de le continuer éventuellement encore pour quelque temps (4-5 ans). Pour les femmes de 40 à 49 ans, il existe le seul essai randomisé contrôlé spécifique NBSS 1^{29,30}, et il ne montre aucune différence de mortalité totale entre la cohorte dépistée et la cohorte de contrôle (ce qui est normal vu sa puissance). Tous les essais suédois^{24,25,27}, l'essai HIP²² et l'essai TEDBC²³ ont inclus entre autres des femmes entre 40 et 49 ans : aucune donnée probante ne peut en être tirée ni en matière de mortalité totale ni en matière de mortalité spécifique. Deux essais sont aujourd'hui en cours, concernant les femmes âgées de 40 à 49 ans : l'essai UKCCCR (*UK Coordinating Committee on Cancer Research*) et l'essai Eurotrial 40 (réalisé sous les auspices de l'Union Internationale Contre le Cancer UICC) : leurs résultats ne seront pas disponibles avant 2010.

Par ailleurs (tableau 1), c'est entre 50 et 70 ans que la mortalité par cancer (tous cancers confondus) dépasse la mortalité cardiovasculaire, et la mortalité spécifique par cancer du sein dépasse même la mortalité cardiovasculaire totale pour les femmes entre 50 et 59 ans.

Enfin, les intervalles entre 2 mammographies n'ont été systématiquement comparés dans aucune étude. Ils varient entre 1 et 3 ans, et semblent avoir peu d'impact sur les résultats des programmes³⁶.

Les recommandations en faveur du dépistage doivent donc logiquement aujourd'hui concerner la tranche d'âge des femmes de 50 à 69 ans. C'est ce qu'on retrouve d'ailleurs très généralement dans les *guidelines* belges et étrangers (tableau 4).

LE CANCER DU SEIN EST-IL CONTROLABLE PAR DEPISTAGE EN TANT QUE PHENOMENE DE MASSE ?

Le but d'un programme de dépistage organisé à grande échelle est évidemment de réduire la mortalité spécifique liée à la maladie à laquelle il s'adresse. Outre la qualité intrinsèque du programme, il convient aussi que la plus grande fraction possible de la population cible y participe. En ce qui concerne le cancer du sein,

Tableau 4 : Recommandations belges et étrangères concernant le dépistage du cancer du sein.

	40-49 ans	50-69 ans	> 70 ans
Centre Fédéral d'Expertise Belge (KCE)	Mammo : pas recommandée	Mammo : recommandée tous les 2 ans Echo : pas recommandée	Jusque 74 ans éventuellement
Consilium Radiologicum (Belgique)	Mammo : indiquée (A) Echo : non indiquée en routine (B)	Mammo : indiquée (A) tous les 2 ans (B) Echo : non indiquée en routine (B)	Mammo : indiquée (A) Echo : non indiquée en routine (B)
CERF (Collège des enseignants de radiologie de France)	Mammo : pas recommandée en routine Echo : pas recommandée	Mammo : recommandée tous les 3 ans Echo : pas recommandée	Mammo : pas recommandée en routine Echo : pas recommandée
HAS (Haute Autorité de la Santé) France	Non	Oui, tous les 2 ans	Jusque 74 ans pour les femmes qui ont commencé avant 70 ans
Canadian Task Force	Non	Oui, tous les ans avec examen clinique	Non
US Preventive Task Force	Oui, tous les 1-2 ans avec/sans examen clinique	Oui, tous les 1-2 ans avec/sans examen clinique	Oui, tous les 1-2 ans avec/sans examen clinique
National Cancer Institute USA	Oui, tous les 1-2 ans	Oui, tous les 1-2 ans	Oui, tous les 1-2 ans
Swedish National Board	Non	Oui	Non

la couverture de son dépistage doit atteindre un minimum de 70 % pour que la baisse de mortalité devienne franchement perceptible et ait un impact réel en matière de santé publique¹. Le tableau 5 montre qu'on s'approche lentement de l'objectif, mais que le rapport entre mammothests et mammographies, quoiqu'en augmentation, est encore très largement en faveur des mammographies, et que les bons chiffres globaux dépendent essentiellement de ceux de la Région Flamande. Les derniers chiffres pour la Région de Bruxelles-Capitale sont pour la période 2006-2007 une couverture en mammothests (qu'on peut assimiler au taux de participation) de 10,2 % (5.108 examens réalisés pour 49.829 invitations), et une couverture totale de 56 %. Il est donc fondamental de renforcer la stratégie " mammothest " à l'échelle de la santé publique en tant que programme organisé dans la mesure où, vu sa large assise dans la population générale, c'est la seule manière d'atteindre le taux de couverture minimal recherché. Même la Haute Autorité de la Santé en France qui a fait le choix d'utiliser le système de santé existant qui s'appuie sur les radiologues " libéraux " pour faciliter l'accessibilité et reconnaît dès lors la coexistence du dépistage individuel (difficile sinon

impossible à évaluer) et du dépistage organisé, admet que ce dernier est une mesure de santé publique coût-efficace parce que justifiée médicalement et économiquement, et que l'objectif d'un taux de couverture d'au moins 70 % ne peut être obtenu que par un dispositif fondé sur une rigueur d'organisation et des normes de qualité maximales³⁷.

CONCLUSION

Malgré les restrictions et critiques habituelles que l'on peut formuler par rapport à toute procédure organisée de dépistage, réserves qui ont volontairement été soulignées dans cet article, le mammothest est, doit être et doit rester considéré comme un bon moyen diagnostique précoce, menant très probablement à des gains de survie pour les femmes de 50 à 69 ans atteintes d'un cancer du sein. Des essais randomisés contrôlés supplémentaires au long cours permettant d'encore augmenter la taille des cohortes incluses à comparer devraient amener à lever les doutes persistants sur l'efficacité réelle et concrète des programmes de dépistage. Il importe aujourd'hui d'insister sur la promotion de la santé au sens large

Tableau 5 : Couverture mammothests et mammographies en Belgique.

	Population étudiée		Couverture mammothests		Couverture mammographies		Couverture totale	
	2001-2002	2003-2004	2001-2002	2003-2004	2001-2002	2003-2004	2001-2002	2003-2004
Région Bruxelles-Capitale	88.593	90.490	1,4 %	5,4 %	48 %	46 %	49 %	51 %
Région flamande	640.089	648.692	23 %	35 %	27 %	21 %	50 %	56 %
Région wallonne	346.178	353.469	1,2 %	9,8 %	48 %	46 %	49 %	56 %
Belgique	1.074.860	1.092.651	14 %	24 %	35 %	31 %	50 %	55 %

pour améliorer la couverture des programmes, de se centrer sur la tranche d'âge cible classique 50-69 ans, de respecter la séquence bisannuelle des mammographies, et de ne pas se disperser en distrayant un certain nombre de femmes, de toute manière plus favorisées sur le plan socio-économique donc mieux suivies en matière de prévention, par des dépistages personnalisés non standardisés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Le rapport du KCE sur le dépistage du cancer a été très largement utilisé pour la rédaction de cet article : Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) ; avril 2005, KCE
2. Les effets indésirables des mammographies de dépistage des cancers du sein. *Revue Prescrire* 2006 ; 271 : 269-75
3. Dépister les cancers du sein sans mammographie ? *Revue Prescrire* 2006 ; 271 : 286-9
4. Pièges et difficultés de l'évaluation des dépistages des cancers : l'exemple des cancers du sein. *Revue Prescrire* 2006 ; 271 : 304-10
5. Mammographies et dépistage du cancer du sein. *Revue Prescrire* 2006 ; 272 : 348-74
6. Bentzen N : *Wonca International Dictionary for general/family practice*. WICC, Bentzen N Eds, 2003
7. Recommandation de bonne pratique (RBP) " diabète de type 2 ". SSMG, 2000
8. Jenicek M, Cléroux R : *Epidémiologie : principes, techniques, applications*. Québec, Edisem Inc. et Paris, Maloine, 1984
9. Gerard K, Brown J, Johnston K : UK breast screening programme : how does it reflect the Forrest recommendations. *J Med Screen* 1997 ; 4 : 10-15
10. Wilson JM, Junger CT : *Principles and practice of screening for disease*. World Health Organization Public Health Paper 1968 ; 34
11. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C : Canadian National Breast Screening Study-2 : 13 years results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1490-9
12. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* : *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55-74
13. Bhathal PS, Brown RW, Lesueur GC, Russel IS : Frequency of benign and malignant breast lesions in 207 consecutive autopsies in Australian women. *Br J Cancer* 1985 ; 51 : 271-8
14. Nielsen M, Thomsen JL, Priamdahl S, Dyreborg U, Andersen JA : Breast cancer and atypia among young and middle-aged women : a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 814-9
15. Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teaf SR : Prevalence of benign, atypical and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2751-60
16. *Revue Prescrire* Rédaction : Les cancers du sein chez la femme : une évolution naturelle et un pronostic très variable d'une femme à l'autre. *Revue Prescrire* 2003 ; 23 : 680-7
17. Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N : Model of outcomes of screening mammography : information to support informed choice. *BMJ* 2005 ; 330 : 936-8
18. Ernst MF, Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, Roukema JA : The introduction of mammographical screening has had little effect on the trend in breast-conserving surgery : a population-based study in Southeast Netherlands. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 2435-40
19. Douck M, Baum M : Mass breast screening : is there a hidden cost ? *Br J Surgery* 2003 ; 90 (Suppl 1) : 44-5
20. Götzsche PC, Olsen O : Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001 ; 358 : 1340-2
21. Smith-Bindmann R, Chu PW, Miglioretti DL *et al.* : Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA* 2003 ; 290 : 2129-37
22. Shapiro S : Current results of the breast cancer screening randomized trial : the Health Insurance Plan (HIP) of Greater New York study. In : Day NE *et al.* : *Screening for breast cancer*. Hans Huber, Helsinki 1988 : 3-15
23. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK *et al.* : 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999 ; 353 : 1903-8
24. Nyström I, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J : Long-term effects of mammography screening : updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002 ; 359 : 909-19
25. Bjurstam N, Nordenskjöld B, Rutqvist LE : The Gothenburg breast cancer screening trial. *Cancer* 2003 ; 97 : 2387-96
26. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE : Follow-up after 11 years : update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; 45 : 263-70
27. Tabar L, Vitak L, Vitak B *et al.* : The Swedish Two County trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000 ; 38 : 625-51
28. Anderson I : Mammographic screening and mortality from breast cancer : the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988 ; 297 : 943-8
29. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C : The Canadian Breast Cancer Screening Study. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997 ; 22 : 37-41
30. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C : The Canadian Breast Cancer Screening Study-2 : 13 years results of a randomized trial in women aged 50-59. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 1490-9
31. Miller AB, Baines CJ, Wall C : Canadian Breast Cancer Screening Study-1 : breast cancer mortality after 11 and 16 years of follow-up. A randomized screening of mammography in women aged 40-49. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 305-12
32. Glasziou PP : Meta-analysis adjusting for compliance : the example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1992 ; 45 : 1251-6
33. Kerlikowske K, Grady D, Rubin M, Sandrock C, Ernster VL : Efficacy of screening mammography : a meta-analysis. *JAMA* 1995 ; 273 : 149-54
34. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG : Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 81-91
35. Olsen O, Götzsche PC : Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001 ; 358 : 1340-2
36. Harstall C : *Mammography screening mortality rate reduction and screening interval*. HTA report. Edmonton, Alberta, Canada : Alberta Heritage Foundation for Medical Research ; 2000

Correspondance et tirés à part :

M. ROLAND
Avenue Van Volxem 45
1190 Bruxelles

Travail reçu le 27 août 2007 ; accepté dans sa version définitive
le 14 mars 2008.