

*Maladies chroniques et
traumatismes*

Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein

Contexte, méthodologie et faisabilité

Groupe collaboratif :
Structures de gestion du dépistage,
Réseau français des registres de cancers Francim,
Centres de lutte contre le cancer,
Institut de veille sanitaire



Liste des acronymes et notations utilisés	2	4.1.2 Méthode	35
1. Introduction	3	4.1.3 Données nécessaires	39
1.1 Contexte	3	4.1.4 Population d'étude	40
1.2 Missions de l'InVS	3	4.1.5 Organisation du travail	41
1.3 Problématique	3	4.1.6 Discussion	42
1.3.1 Le cancer du sein en France	3	4.2 Simulation (MISCAN)	42
1.3.2 Le dépistage	4	4.2.1 Introduction	43
1.4 Le dépistage organisé du cancer du sein en France	6	4.2.2 Méthode	44
1.5 Évaluation du dépistage organisé	8	4.2.3 Données nécessaires à la mise en oeuvre de MISCAN	49
1.6 Le groupe de travail	8	4.2.4 Population d'étude	49
2. Objectif	9	4.2.5 Discussion	50
3. Analyse de la littérature : méthodes d'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein	9	4.3 Analyse de tendance	50
3.1 Estimation de la réduction de la mortalité par cancer du sein	10	4.3.1 Méthode	50
3.1.1 Approches individuelles	10	4.3.2 Données nécessaires	51
3.1.2 Approches écologiques	15	5. Sources d'information	51
3.1.3 Approches mixtes	18	5.1 Données disponibles	52
3.2 Prédiction de l'impact du dépistage sur la mortalité	18	5.1.1 Les registres de cancer du réseau FRANCIM	52
3.2.1 Introduction	19	5.1.2 Les structures de gestion du dépistage	58
3.2.2 Prédiction de la réduction à long terme de la mortalité par cancer du sein	23	5.2 Études françaises relatives au dépistage organisé ou individuel du cancer du sein	58
3.3 Typologie des études citées	26	5.2.1 Introduction	58
4. Méthodes	32	5.2.2 Évaluation de programme à partir des indicateurs d'efficacité, de qualité et d'organisation	59
4.1 Modèles markoviens de progression de la maladie	35	5.2.3 Évaluation utilisant d'autres indicateurs	59
4.1.1 Introduction	35	5.2.4 Pratiques de la mammographie	63
		5.2.5 Données générales sur les caractéristiques des tumeurs et sur la survie	71
		5.2.6 Conclusion	81
		Conclusion	82
		Annexes	84
		Annexe 1 : Glossaire	84
		Annexe 2 : Données recueillies dans les registres	87
		Annexe 3 : Le groupe de travail	88
		Annexe 4 : Coordonnées des membres du groupe de travail	91
		Références bibliographiques	92

Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein

Contexte, méthodologie et faisabilité

Rédacteurs

Daniel Eilstein¹, Zoé Uhry¹, Rosemary Ancelle-Park¹, Patrick Arveux², Bernard Asselain³, Juliette Bloch¹, Marc Colonna⁴, Arlette Danzon⁵, Catherine Exbrayat⁶, Anne-Valérie Guizard⁷, Catherine Guldenfels⁸, Guy Hédelin⁹, Josette Macé-Lesec'h⁷, Jun Peng¹⁰, Brigitte Tretarre¹¹, Florence Molinié¹²

Avec l'aide de Stephen Duffy¹³

¹ Département des maladies chroniques et des traumatismes, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

² Département d'information médicale, Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc, Dijon.

³ Service de biostatistique, Institut Curie, Paris.

⁴ Registre des cancers de l'Isère, Meylan.

⁵ Registre des tumeurs du Doubs, Besançon.

⁶ Structure de gestion départementale de dépistage de l'Isère, Meylan.

⁷ Registre général des cancers du Calvados, Caen.

⁸ Structure de gestion départementale de dépistage du Bas-Rhin et Haut-Rhin, Illkirch.

⁹ Registre des cancers du Bas Rhin/Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, Strasbourg.

¹⁰ Registre des cancers de la Somme, Amiens.

¹¹ Registre des cancers de l'Hérault, Montpellier.

¹² Registre des cancers de Loire-Atlantique, Nantes.

¹³ Department of Epidemiology, Mathematics and Statistics, Cancer Research UK, London.

Relecteur externe

Jean-Michel Lutz, Registre genevois des tumeurs et Association suisse de registres de tumeurs.

Remerciements

Stephen Duffy, Cancer Research UK, pour son soutien, son aide précieuse et sa disponibilité.

Jean-Michel Lutz, pour avoir accepté de relire avec soin ce rapport et pour ses commentaires.

Harry de Köning, Gerrit Draisma, Jacques Fracheboud, Erasmus University, Rotterdam.

Isabelle Courtial, Patricia Soler-Michel, Luc Héraudet, Structure de gestion du dépistage du Rhône.

Les structures départementales de dépistage.

Francim et l'ensemble des registres des cancers.

Sophie Valat, secrétaire au DMCT.

Frédérique Biton, documentaliste à l'InVS.

Correspondance

Zoé Uhry

Institut de veille sanitaire – Département des maladies chroniques et des traumatismes

12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex

Téléphone : +33 (0)1 55 12 54 22

Télécopie : +33 (0)1 41 79 68 11

Courriel : z.uhry@invs.sante.fr

Liste des acronymes et notations utilisés

Acronymes

ACP :	Anatomo-cytopathologie
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ALD30 :	Affection de longue durée
Anaes :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, devenue la Haute autorité en santé (HAS)
CCAM :	Classification commune des actes médicaux
CépiDc :	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM-O :	Classification internationale des maladies pour l'oncologie
CIRC :	Centre international de recherche sur le cancer (IARC en anglais)
CIS :	Carcinomes <i>in situ</i>
CISNET:	Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network
Cnam TS :	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
Cnil :	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR :	Comité national des registres
CreDES :	Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé (devenu l'Irdes)
DCIS :	Ductal carcinoma <i>in situ</i> (carcinome <i>in situ</i> canalaire)
DI :	Dépistage individuel
DO :	Dépistage organisé
DGS :	Direction générale de la santé
DMCT :	Département des maladies chroniques et des traumatismes
Epas :	Échantillon permanent des assurés sociaux
Erasmus :	Extraction, recherches et analyses pour un suivi médico-économique (système d'information de l'Assurance maladie)
ESPS :	Enquête santé et protection sociale
FNEIPS :	Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire
Francim :	Réseau des registres français de cancer
HIP :	Health Insurance Plan
IARC:	International agency for research on cancer (Circ en français)
IBSN :	International Breast Screening Network
InCA :	Institut national du cancer
Inpes :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee :	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS :	Institut de veille sanitaire
Irdes :	Institut de recherche et documentation en économie de la santé (anciennement CreDES)
MISCAN :	Microsimulation screening analysis
MST :	Temps moyen de séjour
NCI :	National cancer institute
NGAP :	Nomenclature générale des actes professionnels
OR :	<i>Odds ratio</i>
ORS :	Observatoire régional de la santé
OMS :	Organisation mondiale de la santé
RR :	Risque relatif
SIAM :	Système d'information de l'assurance maladie
Sniir-AM :	Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie
TEDBC :	Trial for Early Detection of Breast Cancer
THS :	Traitement hormonal substitutif

Notations

pT, pN :	Taille et envahissement ganglionnaire histologique d'une tumeur
T, N :	Taille d'une tumeur et envahissement ganglionnaire d'après les examens cliniques
N- / N+ :	Tumeurs sans / avec adénopathie (extension loco-régionale)

1. Introduction

1.1. Contexte

En France, le programme national de dépistage systématique du cancer du sein a été mis en place par la Direction générale de la santé (DGS) en 1994 [1]. Ce programme concernait initialement une quinzaine de départements et devait être généralisé à moyen terme à l'ensemble des départements. Il s'est appuyé sur les recommandations européennes pour la formation et le contrôle qualité [2] et sur l'évaluation d'un programme pilote de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam TS) mené depuis 1990 dans une dizaine de départements [3]. En 2000, le plan cancer de la DGS a établi un programme national de lutte contre le cancer [4]. La généralisation du dépistage organisé est l'une des priorités de ce plan. Un nouveau cahier des charges basé sur l'évaluation du programme en cours ainsi que sur les recommandations de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) [5] a été finalisé en 2001 [6]. Il a pour objectif d'augmenter la participation des femmes au programme en adaptant les modalités de dépistage et en renforçant les volets qualité et évaluation.

Le dépistage organisé du cancer du sein a ainsi été généralisé en 2003-2004. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est chargée du contrôle de qualité, l'Institut de veille sanitaire (InVS) de l'évaluation, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) et la Ligue nationale contre le cancer étaient chargés de la communication. Depuis fin 2005, l'Institut national du cancer (InCa), nouvellement créé, est chargé du pilotage du programme de dépistage et de la communication. Il est organisé à l'échelle départementale, et des structures de gestion locales assurent sa mise en oeuvre et effectuent le recueil des données nécessaires à son pilotage et son évaluation.

Le système de santé français, basé sur la médecine libérale, a conduit à mettre en place un système de dépistage décentralisé, s'appuyant sur les cabinets de radiologie privés et publics existant sur tout le territoire, à l'opposé des systèmes centralisés des pays du nord de l'Europe, où le dépistage est effectué dans des centres hautement spécialisés et peu nombreux. D'autre part, en France, une mammographie peut être prescrite à tout moment par un médecin et remboursée par l'Assurance maladie. Ainsi, parallèlement au développement progressif du programme de dépistage organisé, la pratique du dépistage individuel s'est développée dans tous les départements, qu'il y ait ou non un dépistage organisé.

1.2. Missions de l'InVS

L'évaluation du programme de dépistage du cancer du sein a été confiée à l'InVS en 1998. Son objectif est de produire et d'actualiser toutes les données épidémiologiques nécessaires au suivi et au pilotage de ce programme.

L'impact du programme sur la mortalité ne s'évaluant qu'à long terme, un premier travail de mise en place d'une base de données agrégées avait été effectué en 1995 au sein de la DGS dans le cadre du Comité national de pilotage du programme avec, pour objectif, de calculer et de suivre les indicateurs précoces du programme (impact, qualité et efficacité). Les indicateurs précoces d'efficacité (stades et grades des cancers dépistés) représentent des indicateurs de substitution de la mortalité.

Les structures de gestion transmettent annuellement leurs données au Département des maladies chroniques et des traumatismes (DMCT) de l'InVS. Une aide méthodologique leur a été apportée concernant la gestion du système d'information. Les données transmises ont suivi les évolutions des différents cahiers des charges. Depuis 2002, elles sont transmises sous forme individuelle et anonyme [7].

1.3. Problématique

1.3.1. Le cancer du sein en France

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme (35,7 % des cancers féminins) [8]. Pour l'année 2000, on estimait à 42 000 environ le nombre de nouveaux cas de cancers du sein invasifs chez les femmes [8]. Le taux brut d'incidence pour cette même année était de 138,5 pour 100 000 femmes et le taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) était de 88,9 pour 100 000. Le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé en 20 ans, entre

1980 et 2000, tandis que le taux d'incidence standardisé sur l'âge (population mondiale) augmentait de 60 % sur la même période. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans.

Le nombre de décès par cancer du sein en 2000 était de 11 600 environ (première cause de décès par cancer chez la femme), avec une mortalité prématurée importante (4 354 décès avant 65 ans en 2000). Le taux brut de mortalité était de 38,5 pour 100 000 et le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale de 19,7 pour 100 000. Contrairement à l'incidence, la mortalité est restée relativement stable sur les 20 dernières années. Le taux de mortalité standardisé sur la population mondiale est passé de 18,7 à 19,7 pour 100 000 entre 1980 et 2000, soit un taux annuel moyen d'évolution de 0,4 % [8].

Une synthèse rapide des connaissances sur l'étiologie du cancer du sein est présentée dans la rapport Francim sur l'incidence et la mortalité par cancer [8] : « L'étiologie du cancer du sein reste largement inconnue, mais de nombreux facteurs de risques génétiques, hormonaux et/ou environnementaux ont été identifiés. Les formes familiales avec une prédisposition génétique concernent 5 à 10 % des cancers du sein. [...] Les autres facteurs de risque sont le sexe (c'est un cancer presque exclusivement féminin), l'âge, l'exposition aux oestrogènes (risque accru si puberté précoce, ménopause tardive, première grossesse tardive, nulliparité, traitement substitutif de la ménopause), les antécédents personnels d'hyperplasie atypique [9]. D'autres facteurs, comme la surcharge pondérale, la consommation d'alcool [10] et l'exposition à des radiations ionisantes [11] joueraient aussi un rôle dans la survenue d'un cancer du sein. »

Les facteurs de risques sont donc pour la plupart peu accessibles à la prévention primaire. En dehors des avancées thérapeutiques, le diagnostic précoce améliore le pronostic car il est fortement corrélé au stade de la tumeur au moment du diagnostic. L'objectif des programmes de dépistage organisé du cancer du sein est de diagnostiquer le cancer à un stade précoce afin de réduire *in fine* la mortalité associée (cf paragraphe 3.1.1 sur les essais randomisés contrôlés).

1.3.2. Le dépistage

Le dépistage du cancer en France se réfère à deux épithètes *a priori* contradictoires : individuel et organisé. Ainsi, l'évaluation du programme de dépistage organisé est compliquée par la coexistence du dépistage individuel.

Le dépistage individuel est fréquent, même dans les départements ayant mis en place un programme de dépistage organisé. Il se déroule en dehors de tout cadre contractuel¹ : pas de double lecture², pas de protocole d'assurance qualité, pas d'évaluation. Le taux de participation au dépistage organisé reste faible (43 %) [12]. Ce dernier, s'il garantit une certaine qualité, présente également des contraintes par rapport au dépistage individuel. Il n'est ainsi pas toujours bien accepté par les femmes, habituées aux méthodes de diagnostic classiques et par les radiologues, qui considéraient que le test de dépistage prévu par le cahier des charges était insuffisant (un seul cliché par sein et absence d'examen clinique).

Une autre difficulté de l'évaluation découle de l'absence de couverture nationale des registres des cancers, la plupart des départements n'étant pas couverts. Chaque structure de gestion du dépistage a mis en place un recueil de données personnalisé. Ces recueils comprennent, pour certains, tous les cancers du sein du département, pour d'autres, toutes les pathologies du sein (bénignes, malignes) et pour la plupart, un simple suivi des femmes dépistées positives.

Dans ce contexte, l'estimation de l'impact du programme de dépistage français se heurte à un ensemble de difficultés méthodologiques.

Nécessité d'une estimation quantitative de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité

Le dépistage organisé, comme tout programme de santé publique, doit être évalué. L'efficacité du dépistage mammographique systématique pour réduire la mortalité par cancer du sein a été mise en évidence par des essais contrôlés randomisés (cf chapitre 3.1.1 et [62]). Il ne s'agit donc pas, aujourd'hui, de refaire la démonstration de son efficacité mais de tenter d'estimer son impact en population générale et dans le contexte complexe français. Le programme de dépistage a dans certains départements plus de dix ans et est généralisé depuis 2004. Il est

¹ Ce qui n'exclut pas que certaines structures de radiologie aient pu, à leur propre initiative, s'impliquer dans une démarche d'assurance qualité et d'évaluation.

² Dans le cadre du dépistage organisé, les mammographies réalisées sont lues séparément par deux radiologues, procédure désignée par le terme de double lecture.

indispensable à présent de mettre en place une concertation afin de faire le choix d'une méthodologie adaptée pour estimer l'impact de ce programme sur la mortalité.

Objectif du groupe de travail

Le groupe de travail s'est donné pour objectif de produire, autant que possible, une estimation quantitative de l'impact du dépistage organisé du cancer du sein sur la mortalité. Le groupe souhaiterait à terme aborder d'autres aspects de l'évaluation du dépistage, également importants (cf paragraphe ci-dessous).

Axes d'évaluation

Le dépistage peut être évalué selon plusieurs aspects.

Les bénéfices escomptés :

- réduction de la mortalité associée au cancer du sein ;
- amélioration de la qualité de vie des patientes via des traitements moins lourds (diminution des mastectomies au profit des tumorectomies, diminution des chimiothérapies).

Les effets délétères associés :

- angoisse et stress associés aux bilans complémentaires chez les femmes présentant une anomalie à la mammographie ;
- examens intrusifs (biopsies chirurgicales) chez des femmes sans cancer *in fine* ;
- exposition répétée à des radiations médicales ;
- surdiagnostic et effets délétères des traitements associés, et en particulier de la radiothérapie.

L'impact sur la surveillance du cancer du sein :

- modification de l'incidence observée, liée à l'avance au diagnostic de cancers dépistés, et éventuellement au surdiagnostic.

Principaux indicateurs

En ce qui concerne l'impact du dépistage sur la mortalité, on peut distinguer les indicateurs directs (taux de mortalité ou survie) et indirects (stades des tumeurs, témoins de la précocité du diagnostic).

La survie semble peut-être l'indicateur le plus naturel en première approche. Mais l'avance au diagnostic allonge artificiellement la survie des cancers dépistés, au delà du bénéfice potentiel réel. Aussi les comparaisons basées sur la survie sans correction peuvent être biaisées (cf annexe 1.3).

Le taux de mortalité, qui rapporte les décès par cancer du sein à l'ensemble de la population, n'est pas biaisé par l'avance au diagnostic. Il dépend en revanche du niveau d'incidence. Par ailleurs, il est sensible à la qualité des certificats de décès. Cette qualité est liée à la connaissance par le médecin certificateur de la pathologie, elle-même influencée par la durée de survie.

Le stade du cancer est aussi un indicateur pertinent : l'objectif du dépistage est de détecter des cancers à des stades précoces. On peut comparer le stade des tumeurs selon leur mode de détection. Mais il est difficile de traduire la différence de la distribution des stades des tumeurs en terme de mortalité sans introduire de biais.

Méthodologie

Une revue de la littérature a été réalisée en premier lieu. Les travaux traitant du dépistage et de la mortalité par cancer du sein sont nombreux et se répartissent selon divers axes empruntant tant à la recherche qu'au champ de la surveillance. On peut distinguer trois grands types d'études : les approches individuelles, les approches écologiques et les approches reposant sur une modélisation de la progression de la maladie et de l'impact du dépistage sur cette progression.

Les études individuelles testent une éventuelle association entre la mortalité par cancer du sein et l'«exposition» au dépistage. Ce sont des études de type exposés - non exposés qui comparent le nombre de décès par cancer du sein chez les femmes invitées au dépistage (ou dépistées) et chez les femmes non invitées (ou non dépistées). Ces études regroupent les essais randomisés contrôlés, qui avaient pour objectif de tester l'efficacité du dépistage, et des évaluations de programme ou d'essais non randomisés. Certaines de ces évaluations reposent sur des études de type cas-témoins, qui comparent la participation au dépistage des femmes décédées d'un cancer du sein et des femmes non décédées d'un cancer du sein. D'autres études ont anticipé la mesure de la mortalité en s'appuyant sur les facteurs

pronostiques, et comparent la mortalité prédite à partir de ces facteurs pronostics, chez les femmes invitées au dépistage et chez les femmes non invitées.

Les études écologiques analysent la tendance de la mortalité d'une population féminine et tentent de mettre en évidence une modification de cette tendance après la mise en place du dépistage. Elles peuvent aussi comparer la mortalité projetée à partir de la période précédant le dépistage à la mortalité réellement enregistrée après le début du dépistage.

Les autres travaux s'appuient sur des modélisations des mécanismes du dépistage et de ses conséquences sur la mortalité, en reconstruisant une histoire de la maladie. En particulier des modèles multi-états de progression de la maladie en fonction des caractéristiques des tumeurs, ont largement été utilisés (cf chapitre 3.2).

L'ensemble de ces méthodes est présenté dans le chapitre 3 de ce rapport, qui propose une bibliographie sélective sur le sujet.

1.4. Le dépistage organisé du cancer du sein en France

- 1989-91 :** Initiation d'un programme pilote dans dix départements financé par la Cnam TS (âge cible 50-69 ans, rythme trois ans³, un cliché par sein, double lecture systématique) [3].
- 1994 :** Création d'un programme national de dépistage systématique du cancer du sein, ayant pour mission d'étendre le programme de dépistage organisé à l'ensemble des départements français [13]. Rédaction du premier cahier des charges.
- 1999 :** Publication des recommandations de l'Anaes en matière de dépistage du cancer du sein. Deux clichés par sein sont recommandés, à un rythme de deux ans. Âge cible de 50 à 69 ans, avec une extension jusqu'à 74 ans pour les femmes participant au programme [5].
- 2000 :** Modification progressive du rythme et du nombre de clichés, en cohérence avec les recommandations de l'Anaes.
- 2001 :** Adoption d'un nouveau cahier des charges, modifiant l'organisation même du dépistage, dans l'objectif d'augmenter la participation des femmes [6]. Application en 2002-2003.
- 2004 :** Le dépistage organisé couvre l'ensemble des départements français.

Suite à deux expériences départementales d'initiative individuelle, un programme pilote débute en 1989, impliquant dix départements français, dans le cadre du Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaire (FNEIPS) de la Cnam TS. C'est en 1994, sur la base de cette expérience pilote et des recommandations européennes en matière de dépistage [2] qu'un programme national de dépistage systématique du cancer du sein comprenant un comité national de pilotage est créé [13]. Le comité a pour mission de rédiger un cahier des charges et de le mettre en œuvre afin de généraliser progressivement le dépistage à l'ensemble des départements français. Fin 1999, 32 départements participaient au programme national, offrant une mammographie sans avance de frais aux femmes de 50 à 69 ans. La généralisation complète du dépistage à l'ensemble des départements est finalisée en 2004.

Les évaluations successives [12] ont montré une bonne qualité mais une participation réduite. Face à ce constat et pour accélérer la généralisation du programme de dépistage organisé, un nouveau cahier des charges a été adopté en 2001 [6], avec pour objectif premier d'augmenter la participation. Les modalités précises de l'ancien et du nouveau cahier des charges sont détaillées dans le tableau 1.1. ci-après. La généralisation à tous les départements est complète en 2004.

Le dépistage individuel remboursé par l'Assurance maladie a toujours coexisté avec le programme de dépistage organisé.

L'organisation générale du dépistage organisé du cancer du sein en France est la suivante :

- femmes invitées : de 50 - 69 ans et extension, depuis 2000, à 74 ans ;
- intervalle entre deux mammographies de dépistage : deux ans ;
- l'unité géographique est, sauf exception, le département ;
- les tests sont pratiqués dans les cabinets de radiologie publics et privés.

³ A l'exception des départements du Bas-Rhin (âge cible 50-64 ans, rythme deux ans) et de l'Isère (rythme deux ans et demi).

Tableau 1.1. Modalités du dépistage organisé en France, ancien et nouveau cahiers des charges.

	Ancien cahier des charges 1989 à 2001	Nouveau cahier des charges Application 2002-2003
Intervalle entre deux mammographies	Deux à trois ans	Deux ans
Examen clinique	Non recommandé	Systématique
Clichés antérieurs	Oui (clichés archivés)	Apportés par la femme
Nombre de clichés	Un cliché oblique externe par sein	Deux clichés ± clichés complémentaires
Mode opératoire	<ul style="list-style-type: none"> • Résultats différés • Double lecture, centralisée ou non, de tous les clichés • Si anomalie à l'issue de la double-lecture : femme rappelée pour examens complémentaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Résultats immédiats • Double lecture centralisée des clichés normaux en 1^{ère} lecture • Si anomalie en 1^{ère} lecture : bilan diagnostic immédiat • Si anomalie en 2^{ème} lecture : femme rappelée pour examens complémentaires
Restitution des clichés aux femmes	Non (clichés archivés)	Oui (clichés non archivés)
Contrôle de qualité Des appareils	Oui obligatoire dans le programme	Oui obligatoire sur toute la France
Formation (radiologues et manipulateurs)	Recommandée	Obligatoire
Prise en charge de la mammographie	Sur les Fonds de prévention des caisses	Sur le volet risque des caisses

Le contrôle qualité des données présente les modalités suivantes :

- rédaction d'un cahier des charges informatique ;
- visites de toutes les structures de gestion existantes ;
- demande de remise à niveau : organisation, collecte et traitement de l'information ;
- contrôle de qualité des données transmises, vérifications logiques, corrections, validation.

La base de données de dépistage à l'InVS

Mise en place en 1995, la base contient des données transmises par les structures de gestion et recouvre tous les départements depuis le début du dépistage. Les données sont transmises une fois par an. Les données étant auparavant transmises sous forme agrégée. Elles sont depuis 2002 transmises sous forme individuelle et anonyme. Une mise à jour du format est en cours.

Les données individuelles contiennent les informations suivantes : âge, département de résidence, traitement hormonal substitutif (THS), antécédents de mammographie, résultats des lectures, résultats des examens complémentaires, et, en cas de détection d'un cancer : caractéristiques pTNM et grade (depuis 2001).

Le recueil des données anatomo-cytopathologiques (ACP)

Il existe différents types de recueils selon le département. Certains départements sont couverts par un registre des cancers qualifié par le Comité national des registres (CNR). D'autres départements ont mis en place un recueil systématique des histologies de toutes les lésions du sein, ou un recueil des histologies de tous les cancers du sein. Enfin, dans certains départements, seuls les cancers relatifs aux femmes dépistées sont recueillis.

Les cancers de l'intervalle

Les cancers d'intervalle sont définis comme les cancers survenant après un test négatif de dépistage, et avant la prochaine invitation de la femme au dépistage organisé. Ces cancers regroupent des faux négatifs, des cancers radio-ocultes, et des cancers nouvellement apparus. Ils témoignent ainsi de manière indirecte de l'efficacité du programme de dépistage. En France cependant, il peut également s'agir de cancers dépistés à titre individuel, ce qui en complique l'interprétation (cf annexe 1.1). Par ailleurs, l'identification des cancers d'intervalle n'est possible que dans le cadre d'un recueil exhaustif des cas de cancers. On pourrait envisager des méthodes d'évaluations alternatives, comme l'analyse d'échantillon de clichés négatifs.

Le taux de couverture

En France, le dépistage organisé coexiste avec le dépistage individuel. Le taux de couverture à deux ans (ou trois ans) correspondrait idéalement au pourcentage de femmes dépistées, dans le cadre d'un programme ou individuellement, depuis moins de deux ans (ou trois ans). En pratique, le taux de couverture, qu'il soit estimé à partir de données déclaratives d'antécédents de mammographies recueillies dans certaines enquêtes ou à partir des données de remboursement de Caisses d'assurance maladie (cf chapitre 5.2.4), comptabilise souvent tous les types de mammographies (dépistage organisé ou individuel, diagnostic ou de surveillance, cf annexe 1.1.). Une étude récente estime le taux de couverture à deux ans, toutes mammographies confondues, à 73 % en 2002 chez les femmes de 50 à 69 ans (cf chapitre 5, 2002 [14]).

1.5. Évaluation du dépistage organisé

L'objectif premier de ce programme de santé publique est de réduire la mortalité par cancer du sein, ce qui ne peut, du point de vue de l'évaluation, se mesurer qu'à long terme. Des indicateurs précoces sont donc nécessaires afin de vérifier que le programme répond aux normes et se déroule de manière satisfaisante. L'Institut de veille sanitaire est chargé de l'évaluation des programmes de dépistage et du suivi épidémiologique de l'ensemble de ces indicateurs. Ainsi, la problématique de l'estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité s'inscrit en complément de l'évaluation du programme qui repose sur le suivi de ces indicateurs [12].

Ce chapitre présente brièvement les objectifs opérationnels des indicateurs du dépistage. Les indicateurs précoces du programme national de dépistage permettent d'évaluer le programme en terme d'impact, de qualité et d'efficacité [2].

Indicateurs d'impact

L'impact du dépistage est mesuré par le taux de participation des femmes au programme et le taux de fidélisation.

Indicateurs de qualité

Les indicateurs de qualité (taux de rappel, taux de biopsie, valeur prédictive positive de l'indication de biopsie) permettent d'analyser les pratiques et de vérifier que les examens complémentaires ainsi que les biopsies sont effectués à bon escient. L'objectif du programme est de réussir à détecter les cancers en évitant autant que possible d'effectuer des examens inutiles et angoissants pour les femmes qui présentent une anomalie à la mammographie.

Indicateurs précoces d'efficacité

Les indicateurs précoces d'efficacité (taux de cancers, pourcentage de cancers *in situ* parmi les cancers, pourcentage de cancers de bon pronostic parmi les cancers invasifs) ont pour objectifs de s'assurer que le diagnostic des cancers dépistés est suffisamment précoce pour escompter une réduction de la mortalité associée à ce cancer.

Dans le cadre d'une évaluation, il est nécessaire d'avoir des référentiels auxquels on puisse comparer les résultats observés. Les référentiels utilisés pour l'évaluation des indicateurs du programme sont établis au niveau international. Le référentiel utilisé est celui du Programme Europe contre le cancer [2]. Ce référentiel est celui de l'ensemble des pays européens ayant mis en place un programme de dépistage organisé. En France, le programme national est défini par un protocole de référence : le cahier des charges du dépistage organisé, qui définit l'organisation et les modalités du programme de dépistage. Un cahier des charges informatique lui est associé. Il définit les données que les structures de gestion doivent transmettre à l'InVS dans le cadre de l'évaluation.

Le nouveau cahier des charges français adopté en 2001 [6], qui a profondément modifié l'organisation du dépistage, a nécessité une adaptation des indicateurs utilisés pour l'évaluation du dépistage. La possibilité de réaliser un bilan complémentaire immédiat, et le fait que seules les mammographies normales en première lecture passent en deuxième lecture, ont induit la redéfinition de certains indicateurs (*eg* taux de rappel) [15,16]. D'autre part, le nouveau protocole introduit l'examen clinique en parallèle de l'examen mammographique et cette nouvelle modalité est aussi évaluée. Enfin, il introduit les pratiques de diagnostic dans le déroulement du processus de dépistage. Aussi ces pratiques sont-elles intégrées, dans une certaine mesure, dans l'évaluation.

1.6. Le groupe de travail

Le groupe de travail est composé de personnalités issues de différentes structures : centres de gestion du dépistage, registres des cancers, centre de lutte contre le cancer, laboratoire universitaire, Inserm, InVS.

La revue des études dédiées à l'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité a permis de sélectionner une centaine d'articles. Il a été décidé d'analyser, à l'aide du groupe de travail, la pertinence et la validité de ces travaux, les divers problèmes méthodologiques posés par ceux-ci, les données nécessaires aux études présentées, les moyens humains et financiers implicites. Ces réflexions devaient permettre de :

- sélectionner deux ou trois études appropriées répondant à l'objectif du projet ;
- déterminer les méthodes, les collaborations et les moyens nécessaires à la réalisation de ces études ;
- programmer la phase opérationnelle.

L'activité du groupe de travail s'est développée selon trois axes.

- Travail de l'ensemble du groupe
Le groupe de travail s'est réuni au complet trois fois l'an pour discuter des orientations générales, des interrogations relatives au dépistage, des collaborations nécessaires et de leur mise en place, de la mise à disposition des données, de la forme et du contenu des rapports.
- Travail du sous-groupe méthodologique
Le sous-groupe méthodologique rassemble les bio-statisticiens ainsi que les membres du groupe intéressés par l'approche statistique. Il se réunit une fois l'an. La mission dévolue à ce groupe est l'analyse des méthodes dédiées à l'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité, le choix des modèles et des analyses statistiques, la résolution des problèmes méthodologiques.
- Travail des sous-groupes opérationnels
Les réflexions du sous-groupe méthodologique ont abouti à la sélection de deux approches principales (modélisation par processus de Markov et micro-simulation à l'aide du logiciel Miscan). Aussi, deux sous-groupes chargés de réfléchir à la préparation de l'analyse et à la mise en pratique de l'analyse ont été constitués.

2. Objectif

Plus que la mise en évidence de l'efficacité du dépistage qui fait l'objet d'une démarche de recherche, l'objectif principal de cette étude est l'estimation quantitative de l'impact du dépistage organisé du cancer du sein sur la mortalité par cancer du sein.

L'objectif secondaire est la comparaison de différentes méthodes d'estimation quantitative adaptées à la situation particulière du dépistage en France (existence d'un dépistage individuel parallèlement au dépistage organisé) et le choix de la(es) méthode(s) la(es) plus adaptée(s).

3. Analyse de la littérature : méthodes d'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein

Ce chapitre présente une revue de la littérature sélective des méthodes d'estimation de l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité par cancer du sein.

La revue est basée sur une sélection initiale dans MEDLINE (Pubmed), effectuée sur le titre des articles (breast[Title] cancer[Title] screening[Title] mortality[Title]), pour les articles publiés avant 2004 inclus. Cette sélection initiale comportait 72 articles originaux en anglais, dont 15 n'intéressaient pas directement notre sujet, et 14 lettres. De nombreux articles se rapportaient aux essais randomisés contrôlés et aux études cas-témoins. La sélection a ensuite été enrichie en s'appuyant sur les articles reliés dans MEDLINE, sur les références citées dans les articles initialement sélectionnés, et sur un élargissement de la recherche MEDLINE aux mots du résumé.

La revue présentée ici n'est pas exhaustive. Elle tente de présenter de manière structurée les différentes méthodologies rencontrées sur ce thème, et d'illustrer chacune d'elles par un ou plusieurs articles. Elle est orientée sur les méthodologies adoptées plutôt que sur les résultats obtenus qui ne sont en général pas reportés ici.

3.1. Estimation de la réduction de la mortalité par cancer du sein

3.1.1. Approches individuelles

L'effet du dépistage sur la mortalité spécifique par cancer du sein est mesuré idéalement sur des données individuelles en mettant en relation l'« exposition » au dépistage et mortalité par cancer du sein (cf 3.1.1.1. Estimation directe).

Des méthodes ont également été proposées pour anticiper l'effet sur la mortalité de programmes ou d'essais, sur la base de l'analyse de facteurs pronostics de la mortalité (caractéristiques des tumeurs au diagnostic). Ce type de méthode, qui associe facteurs pronostics et survie en lien avec ces facteurs, permet une estimation précoce de la réduction de la mortalité (cf 3.1.1.2. Estimation à partir des facteurs pronostics de la mortalité).

Il faut distinguer deux types de mesures. Le premier estime la réduction associée à l'invitation au dépistage (effectiveness) qui est typiquement l'indicateur adopté dans l'analyse des essais randomisés contrôlés. Il mesure le bénéfice collectif du dépistage au niveau d'une population, et il dépend de la participation. Le deuxième estime la réduction associée à la participation au dépistage (efficacy), et mesure le bénéfice individuel des femmes participant au dépistage. Il faut souligner cependant que cet indicateur, dès lors qu'il est mesuré directement chez les participantes au programme, est soumis à un biais de sélection. Une manière de s'affranchir de ce biais est de l'estimer à partir d'un indicateur associé à l'invitation, en corrigeant pour la non-participation.

3.1.1.1. Estimation directe

Ce paragraphe reprend les grands types d'études menées afin d'évaluer directement l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer du sein, en étudiant la relation entre décès par cancer du sein et exposition au dépistage sur des données individuelles.

Une série d'essais randomisés contrôlés a d'abord été mise en place pour tester l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein. Les analyses de ces essais, qui ont été conçus à cette fin, constituent la base scientifique la plus solide pour statuer sur la réduction du risque de décès par cancer du sein associé à un dépistage régulier. Suite à la publication des premiers résultats, plusieurs pays ont initié des programmes pilotes de dépistage organisé en population générale. Certains de ces programmes pilotes ont fait l'objet d'évaluations au moyen d'études cas-témoins rétrospectives.

Des méta-analyses de ces différents travaux ont ensuite été réalisées. Elles ont confirmé l'existence d'une réduction de la mortalité par cancer du sein associée au dépistage, à l'exception d'une méta-analyse publiée en 2000 (cf paragraphe sur les méta-analyses de ce chapitre).

Enfin, plus récemment, des travaux ont été développés pour tenter d'évaluer l'impact du dépistage dans le cadre de programme de dépistage organisé en population générale (service screening).

Les essais randomisés contrôlés

Une dizaine d'essais randomisés contrôlés ont été conduits pour tester l'impact d'un dépistage régulier sur la mortalité à long terme par cancer du sein : *Health Insurance Plan* (HIP) aux USA [17,18,19] ; Koppaberg & Ostergotland [20,21,22,23], Malmö [24,25], Stockholm [26], Gothenburg [27,28,29] en Suède; *Canadian trial* au Canada [30,31,32,33,34] ; Edinburgh [35,36] en Ecosse. Ces différents essais ont débuté entre 1963 et 1982. Les essais du HIP (1963), et du *Swedish Two-Counties* (Koppaberg & Ostergotland, 1978) ont conclu en faveur d'une réduction de la mortalité associée à l'invitation au dépistage.

Cependant, les essais n'ont pas tous mis en évidence, à ce jour, une réduction significative du risque de décès par cancer du sein associée au dépistage. Les résultats des essais sont régulièrement mis à jour au fur et à mesure que le suivi des femmes s'allonge.

L'indicateur analysé est la mortalité spécifique par cancer du sein. Un suivi individuel des femmes est réalisé pour comparer la mortalité à long terme par cancer du sein entre les deux groupes (invitées versus non invitées). L'effet de l'invitation au dépistage organisé sur la mortalité spécifique par cancer du sein est mesuré par le rapport des taux de mortalité par cancer du sein dans le groupe invité et le groupe non invité.

Cet effet est sous-évalué du fait de la non-participation de certaines femmes appartenant au groupe invité et de la contamination (*ie* dépistage individuel) dans le groupe non invité, mais cet indicateur permet d'éviter certains biais. Tabar, dans un article publié en 2001 [37], a clairement exprimé ce point, à propos des analyses des essais randomisés : « Despite noncompliance in the active study population and contamination in the passive study

population, the analysis compared breast carcinoma mortality in the group invited to undergo screening with breast carcinoma mortality in the group not invited to undergo screening, in accord with the requirements of an intention-to-treat analysis. [...] This tradeoff is necessary to avoid self-selection and length bias, but results in an underestimation of the true benefit of screening ».

Les études cas-témoins

Ces études regroupent une évaluation par une étude cas-témoins de l'essai non randomisé conduit au Royaume-Uni (Trial for Early Detection of Breast Cancer - TEDBC) et des études cas-témoins rétrospectives réalisées dans le cadre de programmes pilotes de dépistage organisé, où il n'existe pas de groupe contrôle non invité (DOM, Nijmegen - Pays-Bas ; Florence - Italie). Les cas sont définis comme les personnes décédées d'un cancer du sein. Les témoins sont appariés sur l'âge et, éventuellement, sur d'autres critères. L'historique des dépistages des cas et des contrôles est reconstitué. L'effet de la participation au programme de dépistage peut-être mesuré par l'odds ratio (OR) « au moins un dépistage » versus « aucun dépistage » mais certaines analyses sont plus détaillées quant à l'historique des dépistages réalisés. La définition des cas, des témoins et de l'exposition, peut varier légèrement d'une étude à l'autre.

Moss en 1992 [38] a réalisé une analyse des données du TEDBC, et a estimé un OR « au moins un dépistage » versus « aucun dépistage ». Palli en 1989 [39] a analysé le programme pilote de Florence de manière plus détaillée. La mortalité était étudiée selon le nombre de dépistage antérieurs négatifs et le délai écoulé depuis la dernière mammographie, avec ajustement sur des facteurs de confusion potentiels recueillis par questionnaire (nombre d'enfants, âge au premier enfant, catégorie socioprofessionnelle, histoire familiale de cancer du sein, etc.). Cette étude suivait une analyse moins détaillée du même programme réalisée en 1986 [40]. Miltenburg en 1988 [41] a analysé le programme pilote DOM (Utrecht), en intégrant également un historique détaillé des dépistages réalisés. Une première évaluation de ce programme avait été réalisée par Collette en 1984 [42], puis en 1992 [43]. Verbeek en 1984 [44] a également réalisé une évaluation du programme de Nijmegen.

Une étude récente [45], publiée en 2004, a analysé par une étude cas-témoin le programme de dépistage organisé au Pays-de-Galles (âge cible 50-64 ans, mis en place en 1989). Les cas étaient les décès par cancer du sein, survenant chez des femmes âgées de 50 à 75 ans au diagnostic, diagnostiquées après 1991 et décédées après 1998. Deux témoins (*ie* vivantes au moment du décès du cas) étaient retenus, appariés sur l'année de naissance, l'un avec le même médecin référent, l'autre avec un autre médecin référent du même district. Après correction pour le biais de sélection et exclusion des cas diagnostiqués avant 1995, l'odds ratio « au moins un dépistage » versus « aucun dépistage » était de 0,75 [IC: 0,49-1,14], indiquant une réduction de la mortalité associée à la participation au dépistage de 25 % ($p=0,09$).

A noter que deux essais randomisés contrôlés ont été réanalysés par des études cas-témoins : Malmö en 1990 [46], et HIP en 1991 [47].

L'utilisation d'études cas-témoins pour mesurer la réduction associée à la participation au dépistage a été largement discutée et a fait l'objet d'une littérature importante. Les méthodologies adoptées, les fondements théoriques de ces études, ainsi que l'existence d'un biais potentiel induit par l'autosélection des participantes, sont les principaux points de discussion. Sasco en 1986 [48] a commenté les méthodologies adoptées, en particulier la définition des cas, des contrôles et de l'exposition au dépistage, selon la localisation concernée, ainsi que les biais potentiels. Connor en 1991 [49] a illustré, sur les données du HIP (Health insurance plan), l'existence d'un biais lié à l'autosélection. Moss en 1991 [50] a réalisé une revue de la littérature des études cas-témoins d'évaluation du dépistage du cancer du sein et du col de l'utérus, en soulignant les différences entre les méthodologies, et en discutant les biais potentiels. L'auteur conclut que ces approches doivent être utilisées avec prudence, et que leur méthodologie doit être très précisément explicitée.

Plus récemment, Walter en 2003 [51], Connor en 2000 [52], Hosek en 1986 [53] et d'autres encore, se sont également penchés sur cette problématique. Un intérêt particulier était porté aux biais éventuels liés à la méthodologie même de ces études et, en particulier, à la définition de l'exposition. Ainsi, la prise en compte du dépistage ayant permis de détecter un cancer induit un biais en défaveur du dépistage, tandis que son exclusion induit un biais en faveur du dépistage [51,52]. Le biais serait modeste cependant.

Cuzick et Duffy en 2002 [54] ont proposé une méthode de correction pour éliminer le biais d'autosélection, fondée sur l'utilisation de données bibliographiques issues des essais contrôlés randomisés. Cette méthode repose sur l'extrapolation à la population d'étude du risque relatif de mortalité (mesuré dans les essais randomisés) des non-participantes par rapport au groupe non invité.

Les méta-analyses des essais randomisés et des études cas-témoins

De nombreuses méta-analyses ont été publiées sur le sujet. Une revue détaillée des différents essais randomisés contrôlés, études cas-témoins et de leurs méta-analyses est présentée dans le rapport de l'Anaes « Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale », 1999. Ce rapport est téléchargeable sur le site de l'Anaes (www.anaes.fr). Des synthèses des cinq essais conduits en Suède ont également été publiées [55,56], ainsi que des synthèses générales sur le sujet [57].

Les méta-analyses ont estimé une réduction de la mortalité associée au dépistage de l'ordre de 25 à 30 % chez les femmes âgées de 50-74 ans [58,59]. Une méta-analyse récente a cependant remis en cause l'efficacité du dépistage sur la mortalité [60,61].

Kerlikowske en 1995 [59] a réalisé une méta-analyse des essais randomisés et des études cas-témoins publiés et a estimé à 0.74 le risque relatif global de réduction de la mortalité par cancer du sein associé au dépistage de chez les femmes de 50 à 74 ans. Les études cas-témoins présentaient un risque relatif significativement inférieur à celui des essais randomisés (0,44 versus 0,77). Les résultats des essais randomisés contrôlés ont été étudiés de manière plus détaillée, selon différentes caractéristiques : durée de suivi (7-9 ans versus 10-12 ans), intervalle entre mammographies, nombre de clichés réalisés lors du dépistage, etc. La réduction était similaire quelque soit l'intervalle entre mammographie, la durée de suivi et le nombre de clichés (pour le groupe d'âge 50-74 ans).

Demissie en 1998 [58] a réalisé des méta-analyses des essais randomisés contrôlés et des études cas-témoins séparément. Seules les publications présentant les résultats après un suivi de 7 à 9 ans étaient retenues pour cette méta-analyse. Les réductions mesurées dans les études cas-témoins étaient supérieures à celles observées dans les essais randomisés (0.32 versus 0.70, 50-74 ans). Demissie a suggéré que cette différence pouvait s'expliquer par le fait qu'on mesure plutôt la réduction associée à la participation au dépistage (efficacy) dans les études cas-témoins, alors que c'est la réduction associée à l'invitation au dépistage qui est mesurée dans les essais randomisés (effectiveness). Demissie a retrouvé des réductions du même ordre dans les deux types d'études après avoir corrigé le risque relatif des essais randomisés contrôlés pour la non-participation et la contamination (ie dépistage spontané) des groupes contrôles.

Plus récemment, Nystrom en 2002 [56] a réalisé une méta-analyse des cinq essais randomisés suédois. Le recul moyen était de 15,3 années. Une réduction globale de la mortalité par cancer du sein de 21 % était observée (IC95 :11 %-30 %). Les réductions observées selon l'âge à la randomisation étaient respectivement de 5 %, 25 %, 32 % et 31 % chez les 50-54 ans, 55-59 ans, 60-64 ans et 65-69 ans. Le bénéfice sur la mortalité par cancer du sein commençait à être visible quatre années après la randomisation, s'amplifiait jusqu'à dix années après la randomisation, et restait stable au-delà.

En 2000, Gotzsche et Olsen [60] ont publié une méta-analyse qui remet en cause l'efficacité du dépistage mammographique systématique du cancer du sein sur la mortalité. En 2001, une deuxième publication vient compléter et étayer leurs premiers résultats [61]. Deux questionnements sont à l'origine de ce résultat qui vient contredire les méta-analyses antérieures : la qualité des essais conduits, et en particulier la randomisation et la comparabilité du groupe invité et du groupe contrôle, et la pertinence de la mortalité par cancer du sein comme critère d'évaluation. Ils ont ainsi classé les essais randomisés selon leur qualité (quatre classes : haute/moyenne/passable/médiocre). Sur les sept essais randomisés étudiés, deux étaient classés « qualité moyenne », trois « qualité passable », et deux « qualité médiocre ». Ils ont exclu les deux essais considérés comme d'une qualité médiocre, et ont comparé les résultats des autres essais selon leur qualité. Aucun essai n'était considéré de haute qualité. Les essais classés « qualité moyenne » (Malmö et Canada) montraient, chez les femmes âgées de plus de 50 ans à la randomisation et après sept ans de suivi, une réduction non significative de la mortalité par cancer du sein (RR=0,88 [0,64-1,20]), et pour l'essai où cette information était disponible, pas de réduction de la mortalité toutes causes (RR=1,01 [0,85-1,20]). Les trois essais classés en « qualité passable » (Two-County, Stockholm, Göteborg) montraient une réduction significative de la mortalité par cancer du sein (RR= 0,69 [0,55-0,86] et une légère réduction, non significative, de la mortalité toutes causes (RR=0,97 [0,94-1,00]).

Les auteurs prônent l'utilisation de la mortalité toutes causes plutôt que la mortalité par cancer du sein pour deux raisons. D'une part, ils questionnent la fiabilité et le biais potentiel dans la spécification des causes de décès, notamment car le codage n'a pas toujours été réalisé en aveugle de l'appartenance au groupe invité ou contrôle. D'autre part, ils soulignent que la mortalité spécifique n'inclut pas les effets délétères associés aux traitements des cancers du sein, et en particulier aux radiothérapies, plus nombreuses dans les groupes invités. Au vu de leurs résultats, ils concluent qu'il n'y avait pas à ce jour de preuve scientifique solide du bénéfice du dépistage systématique du cancer

du sein sur la mortalité, et que le bénéfice reporté par les méta-analyses antérieures est dû aux biais méthodologiques de certains essais. Ils insistent par ailleurs sur les effets délétères du dépistage : stress et biopsies parmi les femmes présentant une anomalie à la mammographie sans cancer *in fine*, et sur-diagnostic et traitements associés (mastectomies et tumorectomies, radiothérapie) parmi les femmes qui ont eu un cancer dépisté.

Suite à la publication de cette méta-analyse, les pouvoirs publics et groupes d'experts ont été amenés à réexaminer leurs recommandations en matière de dépistage systématique du cancer du sein. À notre connaissance, aucun pays n'a remis en cause, après examen des arguments avancés par Gotzsche et Olsen, les recommandations adoptées.

En France, l'Anaes a revu la méta-analyse de Gotzsche et Olsen et a conclu au maintien des recommandations en matière de dépistage du cancer du sein (rapport publié en Janvier 2002, téléchargeable sur le site www.anaes.fr), car elle estime que cette méta-analyse présente des limites méthodologiques majeures :

- « - Changement du critère principal d'évaluation : mortalité globale pour la méta-analyse et mortalité par cancer du sein pour les essais analysés.
- Evaluation de la qualité méthodologique des essais sur des critères imprécis et discutables.
- Omission de certains aspects prépondérants pour l'interprétation des données, tels que les protocoles de dépistage, les évolutions des techniques de diagnostic, l'absence de standardisation des prises en charge et l'évolution des traitements au cours du temps. »

Elle estime ainsi que la méta-analyse de Gotzsche et Olsen ne constitue pas un niveau de preuve suffisant pour remettre en cause les recommandations en matière de dépistage. Elle note cependant que ce débat souligne « la nécessité, pour identifier le bénéfice d'une stratégie visant à dépister des tumeurs à un stade précoce, de prendre en compte la qualité de la prise en charge consécutive au dépistage ».

Aux USA, l'US Preventive Task Force a réalisé en 2002 sa propre méta-analyse des essais randomisés [62] (<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/bcscrnsu1.htm>).

Ils ont, sur cette base, maintenu la recommandation du dépistage mammographique systématique [63] (<http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>). Leurs recommandations ont été reprises par le NCI (National Cancer Institute). Le groupe a relevé la plupart des problèmes méthodologiques discutés par Gotzsche et Olsen, mais il aboutit à des conclusions différentes quant à la validité des résultats des essais (à l'exception du Edinburgh trial, qui a été exclu en raison de biais jugés majeurs). Le groupe estimait qu'il y avait un niveau de preuve insuffisant pour conclure que les essais comportent des biais importants et sont en conséquence invalides : « In summary, when judged as population-based trials of cancer screening, most mammography trials are of fair quality. Their flaws reflect tradeoffs in planning that make the trial results widely generalizable but decrease internal validity. In absolute terms, the mortality benefit of mammography screening is small enough that biases in the trials could erase or create it. However, we found that although these trials were flawed in design or execution, there is insufficient evidence to conclude that most were seriously biased and consequently invalid ».

Le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer ou IARC en anglais), en collaboration avec l'OMS (Organisation mondiale de la santé), a réuni un groupe d'experts en mars de 2002 pour ré-examiner la question de l'efficacité du dépistage et la méta-analyse de Gotzsche et Olsen. Le groupe a conclu que les essais randomisés offraient des indications suffisantes de l'efficacité du dépistage mammographique des femmes âgées de 50 à 69 ans, et estimait à environ 35 % la réduction de la mortalité chez les femmes choisissant de participer au programme. Le groupe précisait que la qualité de essais utilisés pour rendre ses conclusions avait été soigneusement évaluée. Un grand nombre de critiques formulées par Gotzsche et Olsen se trouvaient invalidées, et le groupe estimait que les autres défauts des essais randomisés n'invalidaient pas leurs résultats [64].

Les évaluations de programmes de dépistage organisé

Plusieurs articles ont été publiés récemment qui mesurent la réduction du risque de mortalité par cancer du sein associée à l'invitation au dépistage dans le cadre de programme de dépistage organisé : en Suède [65,37,66], à Florence en Italie [67] et en Finlande [68].

Toutes ces études utilisent des données individuelles de suivi des cas et la pratique de dépistage est connue. Ces études distinguent deux périodes : une période « pré-dépistage » antérieure à la mise en place du dépistage organisé où, en principe, le dépistage individuel est quasi-absent et une période « dépistage » où le programme de dépistage organisé est généralisé (dans l'analyse des comtés du Swedish Two-County trial, une troisième période correspondant à

la période de déroulement de l'essai randomisé a été isolée). Les cas et les décès associés sont ventilés selon la période de diagnostic de la tumeur et la pratique de dépistage (« exposé » versus « non exposé »).

Duffy en 2002 [65], Tabar en 2001 [37], puis en 2003 [66], ont adopté des méthodologies relativement proches. Pour chaque période, seuls les décès survenus dans cette période, pour des cancers diagnostiqués dans cette même période, sont pris en compte, assurant ainsi un suivi de longueur identique en moyenne dans chacune des périodes.

Duffy [65] a réalisé une analyse de sept comtés suédois. Il a comparé les taux de mortalité entre le groupe « exposé » et « non-exposé » au sein de la période de dépistage organisé, en réalisant une correction pour le biais de sélection des participantes et pour le taux de participation. Le risque relatif ainsi obtenu estime une réduction associée à l'invitation au dépistage. La mortalité cumulée est également présentée pour chacun des comtés.

Tabar [37] analyse les deux comtés du Swedish Two-County Trial avec, pour objectif principal, l'analyse de la période post-essai randomisé (1988-97) où le dépistage a été généralisé. La réduction de la mortalité associée à l'invitation au dépistage est mesurée dans le groupe « exposé » par rapport à la période de référence antérieure à la mise en place des essais (1968-77), en intégrant une correction pour le biais de sélection des participantes et le taux de participation. A noter que ce risque relatif corrigé, contrairement à l'estimation proposée par Duffy, est potentiellement biaisé par des progrès thérapeutiques ou par une évolution de l'incidence entre les deux périodes.

Ces résultats ont été réactualisés et complétés dans une publication ultérieure [66] qui adopte une méthodologie légèrement modifiée. Les données sont cette fois analysées en deux grandes périodes de 20 ans chacune, la première précédant la mise en place de tout dépistage (1958-77), la deuxième couvrant à la fois la période de déroulement de l'essai randomisé et de généralisation du dépistage (1978-97). La mortalité dans les différents groupes (« exposé » et « non-exposé ») dans la deuxième période est comparée à la mortalité dans la première, en ajustant cette fois pour l'évolution de l'incidence, le biais d'auto-sélection et le taux de participation. Il peut subsister un biais dans cette mesure lié aux progrès thérapeutiques. Tabar reste prudent quant à l'interprétation de ses résultats : « The development of formal methods for partitioning mortality changes by attribution to screening, treatment, or others factors remains a target for methodological researchers ». La mortalité cumulée, ainsi que la survie selon la période et l'exposition au dépistage sont également présentées. La survie du groupe « exposé » est biaisée par l'avance au diagnostic mais cet élément est discuté dans l'interprétation.

Hakama [68] a réalisé une évaluation du programme national initié en Finlande en 1987, qui concernait alors deux tiers des municipalités. Dans ces municipalités, deux groupes ont été définis et suivis jusqu'en 1992 : un groupe « invité », correspondant aux cohortes invitées dès 1987, et un groupe « contrôle », correspondant aux cohortes adjacentes, invitées pour la première fois en 1990. La mortalité analysée était restreinte aux cas diagnostiqués après 1987 (cf définition de l'indicateur « refined mortality » en annexe). Pour chaque groupe, un SMR basé sur les taux nationaux de mortalité par cancer du sein a été calculé, et la réduction de la mortalité associée à l'invitation au dépistage a été estimée par le rapport de ces SMR entre le groupe invité et le groupe contrôle.

Paci [67], de son côté, a choisi de mesurer la réduction de la mortalité associée au dépistage par le « incidence based mortality rate ratio », avec un suivi de huit ans. L'« incidence based mortality rate » représente la mortalité (suivi huit années) parmi les cas incidents d'une période donnée, rapportée à l'ensemble de la population à risque d'incidence. On peut assimiler cet indicateur à l'incidence des tumeurs fatales à huit ans. Ce choix a été motivé par le faible biais de cet indicateur en terme de sur-représentation des tumeurs à évolution lente de bon pronostic (« length bias ») ou de sur-diagnostic. Deux types de groupes ont été constitués au sein de la période avec dépistage (1990-96, suivi jusqu'en 1999) : « invitée » versus « non invitée », ce dernier groupe se référant aux femmes non encore invitées lors de la mise en route du programme, et « dépistée » versus « non-dépistée », ce dernier incluant à la fois les femmes non encore invitées et les non participantes. Une période de référence sans dépistage était également constituée (1985-86, suivi jusqu'en 1991). L'analyse concernait les femmes de 50 à 69 ans. Les risques des différents groupes de la période dépistage étaient comparés au risque de la période de référence, et les deux risques relatifs (« invitée » ou « dépistée » versus « non invitée ») étaient calculés au sein de la période de dépistage. A noter que cet indicateur est ici un peu biaisé en faveur du dépistage, du fait d'un suivi moyen plus long dans le groupe « non-invité » que dans le groupe « invité » ou « dépistées ». Les auteurs obtenaient un risque relatif d'incidence des tumeurs fatales à huit ans de 0,75 [0,54 – 1,04] entre le groupe invité et non invité. Paci *et al* ont également analysé les évolutions de l'incidence des tumeurs avancées (*stage* II+), la survie à cinq ans (globale ou par stade), dans les différents groupes.

3.1.1.2. Estimation à partir des facteurs pronostics de la mortalité

L'estimation de la réduction de la mortalité associée au dépistage, à partir de facteurs pronostics mesurés au diagnostic, présente l'avantage de réduire le temps d'observation nécessaire pour mettre en évidence un effet et d'augmenter la puissance de l'analyse. Ces analyses utilisent les caractéristiques des tumeurs au diagnostic comme facteurs pronostics de la mortalité et les résultats d'une analyse de survie fonction de ces caractéristiques pour prédire la mortalité. L'analyse de survie est réalisée de préférence sur la population d'étude, mais des résultats obtenus sur une autre population sont parfois utilisés.

Tabar en 1995 [22] a adopté une méthodologie de ce type et montré sur les données du Swedish Two-County Trial que les estimations précoces étaient cohérentes avec les réductions observées. Day et Duffy en 1996 [69] ont clairement formalisé cette approche et ont illustré son intérêt sur le design d'un essai conduit au Royaume-Uni (British Breast Screening Frequency Trial). McCann en 2001 [70] a estimé de manière précoce la réduction de mortalité associée à la deuxième vague de dépistage dans l'East Anglia. Elle a pu comparer notamment les résultats obtenus en utilisant l'analyse de survie des données de l'East Anglia et celle du Swedish Two-County Trial et a trouvé des résultats proches. Paci *et al* en 2001 [71] ont également estimé la réduction de la mortalité dans le Florence Screening Programme, en utilisant les résultats de l'analyse de survie du Swedish Two-County Trial, appliquée aux stades de la classification TNM.

Principe

A partir des données issues de la deuxième campagne de dépistage et de l'analyse de la survie observée dans l'ensemble du groupe d'étude en fonction des caractéristiques des tumeurs au diagnostic, l'étude réalise la prédiction de la réduction de la mortalité à 88 mois associée à l'invitation au dépistage (case-fatality rate ratio). Cette méthode permet de traduire la modification des distributions des caractéristiques des tumeurs au diagnostic en terme de réduction de la mortalité.

Méthode

- Constitution de deux groupes : invitées / non-invitées. Les femmes non encore invitées constituent ici le groupe des « non-invitées ». Les cancers dépistés qui correspondent aux cas prévalents (première campagne de dépistage) chez les femmes invitées sont exclus pour éviter la sur-représentation de tumeurs à évolution lente de bon pronostic (length bias). Les cancers inclus dans le groupe « invitées » sont, pour les participantes, les cancers d'intervalle et les cancers dépistés incidents (deuxième campagne), et les cancers cliniques pour les non-participantes.
- Analyse de la survie de l'ensemble des cancers de la population d'étude par un modèle de Cox en fonction des caractéristiques des tumeurs (taille, envahissement ganglionnaire, grade) pour obtenir des RR (risques relatifs) associés aux caractéristiques (catégorie de référence : taille 20-29, N-, grade 2).
- Prédiction de la mortalité à 88 mois dans chacun des groupes (invitées / non-invitées) en utilisant les caractéristiques observées des tumeurs, les RR issus de modèle de Cox, et la survie à 88 mois de la catégorie de référence. La survie des cancers dépistés est corrigée pour l'avance au diagnostic.
- Estimation de la réduction de la mortalité à 88 mois associée à l'invitation au dépistage par le rapport de la mortalité prédite entre le groupe « invitées » et « non-invitées » (type case-fatality *rate ratio*, ie mortalité rapportée aux cas de cancers et non à l'ensemble de la population à risque)

Données nécessaires

- Une population invitée et une population non-invitée comparables – ici « non encore invitée ».
- Les cancers et leurs caractéristiques (taille, envahissement ganglionnaire, grade) de la population invitée et de la population non-invitée.
- Survie et effets des caractéristiques de la tumeur sur la survie estimés via un modèle de Cox, dans la population d'étude.

Remarque : dans Tabar [22] et Paci [71], la réduction de la mortalité est mesurée par le ratio du taux de mortalité entre les deux groupes, et non par un « case-fatality *rate ratio* » comme dans McCann.

3.1.2. Approches écologiques

Ce type d'approche consiste en un ensemble d'analyses des tendances de la mortalité par cancer du sein.

Différentes approches reposant sur l'analyse de l'indicateur de mortalité peuvent être envisagées pour décrire l'évolution de la mortalité suite à la mise en place d'un dépistage organisé (DO) ou comparer les évolutions de la

mortalité entre populations « exposées » ou non au dépistage organisé. Ces approches peuvent aller de simples analyses descriptives à des méthodes beaucoup plus sophistiquées. Elles ont l'avantage de reposer sur des données disponibles en routine sur l'ensemble du territoire avec un recul important. Elles sont, en revanche, difficiles à interpréter en général, en raison de la difficulté à contrôler les autres facteurs intervenant sur la mortalité par cancer du sein.

Enfin, il faut souligner que l'indicateur de mortalité ne permet pas de distinguer la période de diagnostic. Cet indicateur inclut ainsi pour une population « exposée » au dépistage les décès de femmes dont le diagnostic est antérieur à la mise en place du dépistage. Duffy [65] a estimé, sur l'exemple d'un comté suédois, que cette proportion atteint 50 % sur l'ensemble de la décennie suivant la mise en place d'un dépistage. Une variable modélisant cet effet peut cependant être incorporée dans le modèle (eg Tornberg [72]).

Comparaison de la mortalité entre zones avec et sans dépistage

En Italie et en Hollande, des analyses comparatives de la mortalité entre zones avec et sans DO n'ont pas réussi à mettre en évidence un différentiel d'évolution à l'avantage des zones avec DO. Aux Pays-Bas, Broeders en 2001 [73] a réalisé une étude comparant l'évolution de la mortalité dans une ville bénéficiant d'un DO depuis 1975 (Nijmegen) à une ville témoin (Arnhem) et à l'ensemble des Pays-Bas. Cette étude ne montrait pas de schéma d'évolution cohérent avec les effets attendus du DO. Barchielli en 2001 [74] a comparé en Toscane une zone avec dépistage (Florence) au reste de la Toscane et a montré une réduction importante de la mortalité sur l'ensemble de la Toscane depuis le début des années 1990, sans toutefois mettre en évidence une différence d'évolution entre les deux zones. Les auteurs concluent que la réduction observée s'explique en grande partie par un diagnostic plus précoce en dehors du DO, et par l'amélioration des thérapeutiques.

Une étude plus récente en Italie, dans la même région (province de Florence) a également comparé l'évolution de la mortalité du cancer du sein de 1985 à 2000 dans deux zones de la province [75]. Dans la première zone, le dépistage organisé a été mis en place dans les années 1970 (dépistage ancien), tandis qu'il a débuté vers 1990 dans la deuxième zone (dépistage récent). Le programme ciblait les femmes âgées de 50 à 69 ans, et également les 40-49 ans dans la première zone avant 1989. Les taux de variations de la mortalité ont été calculés sur la période 1985-2000 par groupe d'âge et tous âges (ajustés), dans chaque zone. Dans la première zone, le taux de mortalité ajusté sur l'âge a chuté de 41 % [IC : 21-56 %] entre 1985 et 2000, et de 11 % dans la deuxième zone [IC : 0-21 %]. Les auteurs concluent que la réduction observée dans la première zone est due à la fois aux effets du dépistage et aux améliorations de la prise en charge thérapeutique, tandis que la réduction observée dans la deuxième zone est due principalement à l'amélioration de la prise en charge. Ils estiment ainsi à 30 % la réduction de la mortalité associée au dépistage dans la première zone.

Comparaison de la mortalité attendue et de la mortalité observée

Au Royaume-Uni, Blanks en 2000 [76] a choisi une méthodologie un peu plus sophistiquée pour analyser le programme national de dépistage organisé démarré en 1988 (England and Wales). A l'aide d'un modèle âge-cohorte sur les données de mortalité antérieures à la mise en place du programme (1971-89), il a réalisé des projections de la mortalité par cancer du sein pour la période 1990-98. Ces projections représentent la mortalité attendue en l'absence d'effets majeurs du dépistage ou des progrès thérapeutiques. La différence entre mortalité projetée et mortalité observée représente ces effets conjoints. L'effet propre du dépistage est estimé en comparant cette différence entre cohortes dépistées et cohortes non dépistées (55-69 ans versus 50-54 ans et 75-79 ans). Blanks estime ainsi la réduction de la mortalité dans les tranches d'âges 55-69 ans à 21,3 % dix ans après la mise en place du programme, dont 6,4 % sont attribués au dépistage et 14,9 % au progrès thérapeutiques.

Modèles avec effet du dépistage

Tornberg en 1994 [72] a voulu voir si l'analyse des données de mortalité de l'ensemble des 26 comtés suédois, permettait d'estimer l'effet de l'introduction du dépistage en Suède. Les données ont été analysées sous forme de nombre de décès et personnes-années par comté, par tranches d'âge et périodes quinquennales au moyen d'une régression de Poisson, pour les années 1971-90 et les âges 50-74 ans. L'effet du dépistage est modélisé par une variable quantitative, qui représente l'effet « maximal » du dépistage, pondéré pour chaque comté et chaque période par un score. Ce score dépend de la proportion de la population invitée au dépistage et du temps écoulé depuis la mise en place du dépistage dans ce comté (0-4 ans : aucun effet, 5-9 ans : 50 % de l'effet, 10 ans et plus : 100 % de l'effet). Sur la période étudiée et compte-tenu du délai supposé pour observer un effet du dépistage, seuls les cinq comtés ayant mis en place un essai randomisé ont un score de dépistage non nul. Tornberg estime ainsi à 19 % la réduction de la mortalité associée à l'introduction du dépistage en Suède (non significative).

Sasieni en 2003 a publié une évaluation du programme anglais de dépistage organisé [77]. Le programme anglais cible les femmes âgées de 50 à 64 ans, il a débuté en Angleterre en 1990, et a été étendu à l'ensemble du Royaume-Uni en 1993. L'auteur a analysé les tendances de la mortalité par cancer du sein, par année et âge annuel, de 1971 à 2000, au moyen d'un modèle âge-période-cohorte. Une fonction dépendant du temps écoulé depuis l'éligibilité au dépistage était ajoutée. Elle représente l'effet du dépistage sur la mortalité. Les effets (âge, période, cohorte, temps depuis éligibilité) étaient introduits dans le modèle sous forme de fonctions de lissage (type de fonction utilisé non précisé). L'étude estimait ainsi une réduction de la mortalité à 10 ans de 8 % pour les femmes éligibles au dépistage en 1990. L'auteur soulignait toutefois qu'il était difficile d'évaluer l'efficacité d'un programme à l'aide d'analyse de tendances, et que cette évaluation requérait des données nationales plus détaillées que celles disponibles à ce jour.

Taylor *et al* [78] en 2004 ont étudié dans la région du New South Wales (Australie), le lien entre la mortalité par cancer du sein et la participation au dépistage organisé. Le dépistage organisé a débuté dans cette région en 1988, et a progressivement été étendu à l'ensemble de la région (1996). Il ciblait les femmes âgées de 50-69 ans. L'étude portait sur la mortalité par cancer du sein observée entre 1997-2001 (deux analyses : 50-69 et 50-79 ans). La mortalité était analysée par âge, municipalité et année, en fonction de l'âge, de la participation au dépistage organisé, décalée d'un certain nombre d'années (*lag*), d'indicateurs socio-économiques écologiques (niveau municipalité), du type de municipalité (Sydney/autre urbain/rural), et de l'incidence (décalée également). Le décalage entre participation et effet sur la mortalité n'était pas fixé *a priori* et a été testé : les auteurs ont retenu le décalage conduisant à l'effet associé au dépistage le plus significatif. Les auteurs estimaient ainsi à 32 % [IC: 17-45 %] la réduction de la mortalité associée à une participation de 70 % à un dépistage biennal, après un délai de quatre ans.

Il faut souligner que dans ce type d'analyse de tendance, lorsque l'effet du dépistage est pondéré par la participation au dépistage ou la proportion de femmes invitées (*eg* Tornberg [72] ou Taylor [78]), les auteurs supposent un effet du dépistage log-linéaire en participation. En d'autres termes, le modèle suppose que si on double la participation, on double l'effet du dépistage sur la mortalité en échelle *log*. Cette hypothèse est adoptée pour rester dans le cadre des modèles log-linéaires usuellement employés. Or la participation devrait avoir un effet linéaire (si on double la participation, on double l'effet sur la mortalité elle-même). Ce point n'est pas discuté dans les articles cités. Si la différence entre un effet log-linéaire et linéaire dans ce type d'application est certainement mineure, elle mériterait d'être évoquée. A noter que cette question est générale aux approches écologiques, et en particulier aux analyses de tendance, qui tentent d'intégrer l'effet d'une exposition de type binaire, mesurée au niveau populationnel par une proportion d'exposés. On rencontre assez couramment des modélisations de type log-linéaire en proportion d'exposés qui ne discutent pas cet aspect.

Comparaison des tendances de la mortalité avant et après dépistage

Otto *et al*, en 2003 [79], ont analysé le programme national de dépistage organisé des Pays-Bas. Ce programme a démarré en 1988, et sa généralisation était achevée en 1997. Les municipalités ont été groupées selon la date de démarrage du dépistage (4 groupes : 1988-91/1992-93/1994-95/1996-97), et l'analyse concerne la mortalité par cancer du sein sur la période 1980-99. Les analyses ont été conduites au moyen de régression de Poisson, et ont été réalisées dans chacun des groupes. La date de démarrage du dépistage correspond au temps 0 : les données sont analysées en fonction du temps depuis l'introduction du dépistage plutôt que de l'année calendaire réelle. Dans un premier temps, deux périodes ont été distinguées et analysées séparément (avant ou après l'introduction du dépistage), par un modèle âge-tendance temporelle, supposée linéaire. Dans un second temps, une modélisation de la tendance sur l'ensemble de la période d'étude a été réalisée (linéaire par morceau), et la date d'inversion de la tendance a été estimée.

Mentionnons ici également deux études italiennes, sortant du cadre strict de l'étude de l'impact du dépistage sur la mortalité, qui ont étudié l'évolution dans sept registres de l'incidence des cancers du sein par stade en fonction du développement des programmes de dépistage organisé [80,81].

Etudes connexes

Un article de Gibson en 1997 [82] sur un sujet « voisin » mérite également d'être cité. Il s'agissait d'analyser l'évolution de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans les différents districts de l'East Anglia (1971-93). Si le dépistage de ce cancer existe depuis les années 1960, un changement organisationnel majeur a eu lieu à la fin des années 1980, améliorant à la fois le taux de couverture, le suivi des femmes, et la qualité des tests réalisés. L'originalité de cet article consiste à avoir utilisé un modèle de Poisson à effets mixtes pour prendre en compte la variabilité inter-district dans les différentes estimations (via échantillonnage de Gibbs sous l'application WINBUGS). Cette approche a été utilisée, dans le même esprit que Blanks *et al* [76], pour réaliser une projection de l'incidence sur la période 1991-93 à partir d'une modélisation des données 1971-90. Ces projections ont ensuite été comparées à l'incidence observée, ce qui a permis d'estimer une réduction (significative) de l'incidence de 34 % pour les 20-69 ans entre l'observé et l'attendu.

3.1.3. Approches mixtes

Nous avons regroupé dans ce paragraphe des travaux ayant adopté une méthodologie un peu particulière. L'approche retenue nécessite des données individuelles concernant les décès pour construire les indicateurs utilisés, mais l'analyse est ensuite réalisée à un niveau agrégé, et correspond à une approche de type « écologique ». En particulier, l'exposition au dépistage n'est pas connue de manière individuelle.

La mortalité analysée est restreinte aux décès de cas diagnostiqués au cours des périodes étudiées. Les auteurs ont appelé cet indicateur « refined mortality » [68,83,84], par opposition à la mortalité totale qui rapporte le nombre de décès par cancer du sein à la population à risque, quelle que soit la date de diagnostic. Cet indicateur nécessite d'individualiser les décès selon la date de diagnostic. Il faut souligner que d'autres auteurs emploient un indicateur du même type, par exemple Tabar ou Duffy pour l'analyse des programmes suédois, sans se référer à la terminologie de « refined mortality ».

Par ailleurs, deux types de mortalité sont analysés : la mortalité spécifique par cancer du sein fondée sur la certification des causes de décès, et l'excès de mortalité lié au cancer du sein (excess mortality), mesuré par la différence entre la mortalité toutes causes, observée pour les cas de cancers du sein et la mortalité générale attendue pour ces mêmes cas. Ce dernier indicateur permet de ne pas utiliser la certification des causes de décès, qui peut être incertaine, en particulier chez les personnes âgées [85,83,84].

L'exposition au dépistage n'est pas connue de manière individuelle, elle est mesurée au niveau collectif à l'échelle de zones géographiques définies dans cet objectif. Ces zones ont été choisies pour être homogènes en terme de date de démarrage du dépistage organisé. La non-participation n'est pas prise en compte.

Jonsson [84] a réalisé en 2001 une analyse comparative en Suède de deux groupes : un groupe d'étude constitué de toutes les zones ayant initié un programme de dépistage en 1986-87, et un groupe contrôle réunissant toutes les zones ayant initié un programme en 1993 ou ultérieurement. Deux périodes ont été analysées (au sens décès des cas diagnostiqués durant ces périodes) : une période de référence sans dépistage (1980-86, suivi des cas jusqu'en 90), ainsi qu'une période d'étude (1987-93, suivi des cas jusqu'en 97) durant laquelle le groupe d'étude bénéficiait d'un dépistage alors que le groupe contrôle n'en bénéficiait pas. Ces périodes sont ajustées au mois près pour chacune des zones géographiques du groupe d'étude, afin de correspondre précisément à la date de démarrage du dépistage. Jonsson, pour chacun des indicateurs (refined mortality / excess refined mortality), a comparé les résultats de deux types d'analyse. Il a d'abord estimé la réduction associée au dépistage en comparant la mortalité cumulée du groupe d'étude au groupe contrôle (période d'étude), après ajustement sur la période de référence (calculs sur données agrégées par groupe). Il a également estimé cette réduction via une régression de Poisson. Le modèle retenu est un modèle âge-cohorte, avec un effet zone géographique et un effet « longueur du suivi ». L'effet du dépistage sur la mortalité est mesuré par une variable binaire qui vaut 1 pour la période d'étude et le groupe d'étude, 0 sinon. Une correction pour l'avance au diagnostic (*lead time bias*) a également été réalisée. Lenner [85] avait adopté en 1997 une méthodologie du même type pour analyser deux comtés du nord de la Suède.

3.2. Prédiction de l'impact du dépistage sur la mortalité

Ce chapitre présente certaines méthodes proposées pour prédire l'impact d'un dépistage organisé sur la mortalité, en fonction des modalités de dépistage et du comportement de la population cible. Ces méthodes reposent sur une modélisation de l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire de la progression des tumeurs et de l'impact du dépistage sur cette évolution.

La première méthode présentée s'appuie sur une modélisation par chaîne de Markov de l'histoire naturelle de la maladie. Cette modélisation, couplée à une analyse de survie, permet de prédire la réduction attendue de la mortalité associée au dépistage (cf 3.2.2.1).

La deuxième méthode présentée (MISCAN) repose sur la simulation d'une population avec et sans dépistage pour estimer l'impact de ce dernier (cf 3.2.2.2). Le modèle de progression des tumeurs est très proche de l'approche précédente, il s'agit également d'un modèle multi-états.

La troisième méthode (cf 3.2.2.1) est à mi-chemin entre une approche de type MISCAN et une approche associant distributions observées de facteurs pronostics et analyse de survie (*eg* [70]). Cette méthode repose sur un modèle d'analyse décisionnelle [86].

Les premiers développements de ce type de méthodes remontent au milieu des années 1970. Pour autant, c'est encore un domaine de recherche actif. Il faut en particulier mentionner l'existence d'un consortium, CISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network), financé par le NCI américain (National Cancer Institute).

Les projets développés dans ce cadre visent à appréhender à l'aide de modélisation l'impact des politiques de prévention sur l'incidence et la mortalité des cancers, et en particulier l'impact du dépistage. En ce qui concerne l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité, sept projets de recherche sont actuellement en cours (<http://cisnet.cancer.gov/grants/breast/index.html>, cf encadré ci-dessous). Un article a été publié récemment qui fait une synthèse des différentes approches mises en oeuvre dans le cadre de CISNET-sein [87], et les résultats viennent juste d'être publiés [88]. Les projets serviront de socle à la monographie du NCI consacrée au sujet.

CISNET-sein

L'objectif principal de CISNET-sein est d'estimer l'impact de la mammographie et des traitements adjuvants sur la mortalité par cancer du sein aux USA de 1975 à 2000. Il s'agit plus précisément de partitionner l'évolution observée de la mortalité en composantes associées à l'utilisation des traitements adjuvants, au développement de la mammographie, et à l'évolution du risque sous-jacent. L'objectif secondaire est de faciliter la comparaison entre les différentes approches mises en oeuvre. A cette fin, les modèles sont décrits à travers un modèle profiler unique, qui doit permettre de faciliter la compréhension et la comparaison des approches. Par ailleurs, un ensemble de données entrées dans les modèles sont communes à tous les projets (Breast Base Case), à savoir :

- Le développement de la pratique de la mammographie aux USA.

Ces données sont simulées sous la forme d'historique des mammographies des femmes. Elles sont issues d'une modélisation qui combine des données provenant d'enquêtes nationales transversales sur la couverture mammographique, et de données longitudinales concernant le rythme des mammographies.

- Le développement des traitements adjuvants.
- L'incidence du cancer du sein par âge en l'absence de dépistage.

Ces estimations sont issues d'une analyse par un modèle âge-période-cohorte des données d'incidence des registres SEER (réalisées par T. Holford). L'analyse n'est pas documentée à ce jour, mais une pré-version de l'article à paraître dans la monographie peut être obtenue auprès de l'auteur.

Il faut également souligner qu'il existe un groupe au sein de l'IBSN (International Breast Screening Network, <http://appliedresearch.cancer.gov/ibsn>) dédié à l'analyse de l'impact sur la mortalité (Mortality Evaluation Group).

A titre introductif, une revue de la littérature concernant l'estimation de paramètres décrivant l'histoire naturelle de la maladie et de la sensibilité du test du dépistage est présentée.

3.2.1. Introduction

L'efficacité d'un dépistage dépend à la fois de l'histoire naturelle de la maladie, et notamment de la vitesse de progression de tumeurs, et de la qualité du test de dépistage. Le temps moyen de séjour dans la phase préclinique détectable (MST) et la sensibilité du dépistage jouent un rôle majeur dans l'efficacité d'un dépistage. Les données issues du dépistage organisé permettent d'estimer ces paramètres. La mise en place d'essais et de programmes a été l'occasion d'un important développement méthodologique sur ce thème et l'estimation de ces paramètres a été réalisée à plusieurs reprises. Ce paragraphe présente succinctement les principales méthodes proposées pour estimer ces paramètres ainsi que les résultats obtenus.

L'incidence préclinique du cancer du sein intervient également dans l'analyse de ces données. Cette incidence peut être estimée de manière externe dans un groupe contrôle ou à partir de données historiques antérieures à la mise en place d'un dépistage, en assimilant l'incidence préclinique à l'incidence clinique. Des méthodes ont ensuite été développées (Markov Chain Models), dans lesquelles l'incidence préclinique est un des paramètres du modèle. Ces méthodes permettent en théorie de l'estimer directement à partir des données, même en l'absence de groupe contrôle. L'estimation peut cependant être difficile en l'absence de ce groupe, ce dernier étant très informatif pour ce paramètre. On distingue deux grands types de méthodes, selon qu'elles estiment les paramètres en deux temps ou conjointement. Les premières, dites « two-stage », estiment d'abord le MST en supposant une sensibilité égale à 100 %. Elles estiment dans un second temps la sensibilité, qui s'exprime de façon analytique en fonction du MST. Les deuxièmes, dites « one-stage », estiment conjointement les deux paramètres. Plusieurs techniques ont été proposées pour réaliser en pratique cette estimation conjointe (régression non linéaire pondérée via la procédure NLIN sous SAS, approche bayésienne sous WINBUGS, etc.).

Le principe de ces méthodes est toujours d'exprimer le nombre attendu de cancers d'intervalle⁴, de cancers dépistés en prévalence, de cancers dépistés en incidence et d'éventuels cancers cliniques dans un groupe contrôle, en fonction des différents paramètres. La plupart des méthodes supposent une distribution exponentielle pour le temps de séjour en phase préclinique détectable. Walter en 1983 [89] et Day en 1984 [90] ont montré, sur les données du HIP, que cette distribution était bien adaptée pour le cancer du sein.

La modélisation par chaîne de Markov la plus simple décompose le processus de la maladie en trois états successifs (« non malade », « phase préclinique détectable », « phase clinique »), en supposant une distribution exponentielle pour chacun des temps de séjour. Cette modélisation a été étendue à des chaînes multi-états pour incorporer les caractéristiques des tumeurs telles que taille, envahissement ganglionnaire, grade (Chen *et al*/en 1997 [91]).

Les tableaux suivants récapitulent les principales méthodes proposées et les principaux résultats concernant l'estimation du temps moyen de séjour en phase préclinique détectable et de la sensibilité du test de dépistage.

Tableau 3.1. Synthèse des principales méthodes d'estimation proposées¹

Auteurs	Méthode	Données	Procédure d'estimation des paramètres			
			Incidence préclinique	MST	Sensibilité	VPP
1. Day [90] 1984	Max vraisemblance (Poisson)	Participant ²	Externe ⁶	One stage	One stage	Two-stage
2. Paci [92] 1991	Régression de Poisson	Participant ³	Externe ⁷	One stage	Two-stage ⁸	Two-stage ⁸
3. Duffy [100] 1995	Modèle markovien ; two-stage	Participant ⁴ [groupe contrôle]	One stage	One stage	Two-stage ⁸	Two-stage ⁸
4. Chen [93] 1996	Modèle markovien	Participant ⁴ [groupe contrôle]	One stage	One stage	One stage	One stage
5. Straatman [94] 1997	Modèle markovien ; Max vraisemblance conditionnelle (approxim)	Participant ²	Pas nécessaire	One stage	One stage	-
6. Prevost [95] 1998	Modèle markovien ; Max vraisemblance (approxim)	Participant ³	Externe ⁶	One stage	One stage	-
7. Shen [96] 1999 ⁹	Modèle markovien ; Max vraisemblance conditionnelle (approxim)	Participant ²	Pas nécessaire	One stage	One stage ¹⁰	-
8. Chen [97] 2000	Modèle markovien	Participant ⁵	One stage	One stage	One stage ¹¹	-

¹ Tableau présenté par Duffy 1996 [98], complété pour les publications postérieures

² Cancers dépistés et cancers d'intervalle (agrégés sur la période de suivi)

³ Cancers d'intervalle uniquement (temps depuis la dernière mammographie catégorisé)

⁴ Cancers dépistés et cancers d'intervalle (temps depuis la dernière mammographie traité en variable continue)

⁵ Cancers dépistés, pas besoin des cancers d'intervalle

⁶ L'incidence préclinique est supposée connue

⁷ L'incidence préclinique est supposée constante (2a) ou non (2b)

⁸ Estimation analytique

⁹ Shen *et al*/ont également proposé dans le même article une méthode où le taux d'incidence pré-clinique est supposé non constant, et qui nécessite des données d'incidence externe. Cette méthode n'est pas présentée ici

¹⁰ La sensibilité est estimée distinctement pour chaque type d'examen réalisé (mammographie seule, examen clinique seul, mammographie et examen clinique)

¹¹ Ou bien fixée (ie paramètre externe)

⁴ Cancer d'intervalle au sens tout cancer survenant après un test négatif de dépistage et avant la prochaine invitation (inclus les faux négatifs et les cancers radio-occultes).

Les estimations analytiques de la sensibilité du test de dépistage ont été initialement proposées par Day en 1985 [99], et adaptées au modèle par chaîne de Markov par Duffy en 1995 [100].

On remarquera que deux méthodes permettent d'estimer la sensibilité et le MST sans avoir à connaître ni estimer l'incidence préclinique.

Straatman *et al*/ ont en effet proposé en 1997 une méthode, dont le modèle sous-jacent est également un modèle markovien à trois états. Cette méthode repose sur la maximisation d'une vraisemblance conditionnelle. Son principe consiste à écrire la vraisemblance comme le produit de deux termes (approximation). Le deuxième terme ne dépend plus du paramètre d'incidence pré-clinique, il représente une vraisemblance conditionnellement à l'ensemble des cancers diagnostiqués (cancers dépistés et cancers d'intervalle). Les estimations du MST et de la sensibilité sont obtenues en maximisant cette vraisemblance conditionnelle. La robustesse de la méthode a été étudiée sur des simulations en comparant les estimations obtenues par maximisation de la vraisemblance totale et conditionnelle. La méthode a ensuite été appliquée aux données issues du programme pilote de Nijmegen aux Pays-Bas.

Shen et Zelen ont proposé en 1999 une méthode⁵, qui repose également sur un modèle à 3 états. L'originalité de cette méthode consiste à estimer séparément la sensibilité selon les modalités d'examen (mammographie seule, examen clinique seul, mammographie et examen clinique). Comme dans les travaux de Straatman *et al*, ils utilisent une vraisemblance conditionnelle qui permet de se passer de l'incidence préclinique. Cette méthode a été appliquée aux résultats de différents essais randomisés en 2001 [101].

On citera également un article méthodologique que nous n'avons pas lu en détail, et qui présente une application au cancer colo-rectal [102].

Le tableau 3.2a présente les principaux résultats obtenus concernant le MST et la sensibilité. Les résultats de Shen [101] sont présentés séparément dans le tableau 3.2b, du fait de la multiplicité des estimations de la sensibilité selon les modalités de l'examen de dépistage.

⁵ Cet article présente également une deuxième méthode, qui n'est pas reportée ici. Il s'agit d'un modèle appelé « non stable disease » où l'incidence préclinique n'est pas supposée constante, l'enjeu étant alors d'estimer l'incidence préclinique à partir de l'incidence clinique, supposée connue.

Tableau 3.2a. Synthèse des principaux résultats pour les paramètres MST et sensibilité du test

Population	Méthode ¹	MST ²	Sensibilité	Incidence préclinique ³	Auteurs	[ref]
Health Insurance Plan trial – USA						
?	1.	1,7	82 %	(externe)	Day, 1984	[90]
40-74 ans	2a.	1,5 [1,1 - 2,2]	74 %	(externe)	Paci, 1991	[92]
Swedish Two-County trial – Sweden						
50-59 ans	2a.	4,3 [3,2 - 6,6]	91 %	(externe)	Paci, 1991	[92]
	3.	3,3 [2,9 - 3,7]	92 %	(externe)	Tabar, 1995	[22]
	4.	3,7 [3,4 - 4,1]	100 %	1,6	Chen, 1996	[93]
	6.	3,3 [2,1 - 5,3]	(fixée : 100 %)	1,5	Chen, 2000	[97]
60-69 ans	2a.	4,0 [3,1 - 5,7]	88 %	(externe)	Paci, 1991	[92]
	3.	3,8 [2,6 - 4,2]	94 %	(externe)	Tabar, 1995	[22]
	4.	4,2 [4,0 - 4,5]	100 %	2,4	Chen, 1996	[93]
	6.	3,8 [2,7 - 5,5]	(fixée : 100 %)	2,4	Chen, 2000	[97]
Florence Screening Program – Italy						
50-69 ans	2a.	3,9 [3,0 - 5,8]	89 %	(externe)	Paci, 1991	[92]
	5	3,4 [2,9 - 4,1]	95 %	(externe : 2,3)	Paci, 2001 ⁴	[71]
	5	4,0 [2,4 - 7,7]	96 %	(externe : 2,3)	" ⁵	
Utrecht Screening Program – Netherlands						
50-54 ans	1	4,5 [3,5 - 5,6]	63 %	(externe : 1,8)	Brekelmans, 1996	[103]
	1bis	2,1 [1,6 - 2,6]	100 %	2,50	"	
55-64 ans	1	2,9 [2,3 - 3,5]	100 %	(externe : 2,5)	"	
	1bis	3,1 [2,5 - 3,7]	100 %	2,3	"	
Nijmegen Screening Program – Netherlands						
35-49 ans	x	1,4 ⁶	92 %	non nécessaire	Straatman, 1997	[94]
50-65 ans	x	2,2 ⁶	100 %	"	"	

¹ Référence de la méthode dans le tableau précédent (Tableau 3.1)

² Mean Sojourn Time (temps moyen de séjour), en années

³ Taux d'incidence pré-clinique pour 1 000 personnes-années

⁴ Cancers dépistés en vague prévalente et cancers d'intervalle

⁵ Cancers dépistés en vague incidente et cancers d'intervalle

Remarque : une étude comparant les différentes méthodes a été réalisée pour les âges 40-49 ans par Duffy [98], pour les essais des Swedish Two County et le Florence Screening Program (résultats non présentés ici).

Tableau 3.2b. Synthèse des principaux résultats pour les paramètres MST et sensibilité du test (suite). Etude de Shen, 2001 [101]

Essai	Age	Incidence ¹	MST ²		MM & PE ⁴		Sensibilité			
			Est ³	SD ³	Est	SD	MM ⁴		PE ⁴	
							Est	SD	Est	SD
HIP	40-64		2,5	1,2	70 %	20	39 %	11	47 %	14
Malmö	45-69	2,2	5,5	2,1	-		61 %	15	-	
Stockolm	40-49	1,5	2,1	1,3	-		64 %	26	-	
Stockolm	50-59	2,4	2,6	0,6	-		89 %	12	-	
Edinburgh	45-64	2,0	4,3	0,4	78 %	4	63 %	13	40 %	8
Canada 1	40-49	2,3	1,9	1,2	91 %	18	61 %	13	59 %	12
Canada 2	50-59	3,1	3,1	1,0	82 %	12	66 %	10	39 %	6

¹ Mean Sojourn Time (temps moyen de séjour), en années

² Taux d'incidence pré-clinique pour 1 000 personnes-années

³ Est : Estimation, SD : Ecart-Type

⁴ MM : mammogram, PE : physical examination

3.2.2. Prédiction de la réduction à long terme de la mortalité par cancer du sein

3.2.2.1. Modèle multi-états markovien couplé à une analyse de survie

Nous présentons dans ce paragraphe une méthode initialement proposée par Chen et Duffy en 1997 [91,104] dont l'objectif est de comparer différents régimes de dépistages. Cette méthode a été appliquée sur les données du Swedish Two-County Trial. Chen [105] en 1998 a ensuite repris cette méthodologie avec l'objectif, cette fois, d'évaluer un programme de dépistage organisé en population générale (Uppsala-Suède).

Principe

Le principe consiste à prédire l'effet de différents régimes de dépistage, en terme de réduction de la mortalité associée à l'invitation au dépistage en utilisant les résultats d'une modélisation par chaîne de Markov de la progression de la maladie, couplés à une analyse de survie. Les taux de participation sont pris en compte. Les résultats de la modélisation par chaîne de Markov permettent de prédire la distribution des caractéristiques des tumeurs dans le groupe invité, et les résultats de l'analyse de survie permettent de traduire la différence de distribution entre les deux groupes (« invité »/« non-invité ») en terme de réduction de la mortalité.

Une fois estimé le nombre de cancers et leurs caractéristiques dans une population soumise à dépistage, la méthodologie est du même type que celle adoptée par McCann (anticipation de la mortalité à partir de facteur pronostics). La modélisation par chaîne de Markov permet de prédire, dans une population dépistée, le nombre de cancers et leurs caractéristiques en fonction de l'intervalle entre deux mammographies, sans avoir à les observer.

Méthode

- Au préalable, estimation des taux de transition d'une modélisation de l'évolution du cancer du sein par chaîne de Markov, prenant en compte les caractéristiques des tumeurs, sur des données issues de la population d'étude (cf paragraphe précédent, Chen [91] ou Duffy [106]).
- A partir de ces paramètres, prédiction chez les participantes du nombre de cancers dépistés à chacune des vagues, du nombre de cancers d'intervalle entre chaque vague, et de leurs caractéristiques, en fonction du régime de dépistage (délai entre deux mammographies), et prédiction du nombre de cancers et de leurs caractéristiques dans le groupe contrôle.
- Analyse de la survie et des effets des caractéristiques de la tumeur sur la survie estimés via un modèle de Cox sur des données de la population d'étude.
- Prédiction de la mortalité à 10 ans chez les participantes en utilisant les caractéristiques des tumeurs prédites par le modèle, les RR issus de modèle de Cox, et la survie à 10 ans de la catégorie de référence.
- Ajustement pour les non participantes, et éventuellement pour la sensibilité et la valeur prédictive positive.
- Estimation de la réduction de la mortalité à 10 ans associée à l'invitation au dépistage par le rapport de la mortalité entre le groupe invité et le groupe contrôle.

3.2.2.2. Micro-simulation (MISCAN)

MISCAN (Microsimulation Screening Analysis) est une application développée par l'équipe d'Erasmus University, Rotterdam. Cet applicatif permet de simuler l'impact de la mise en place d'un programme de dépistage organisé, ou d'essais, et de réaliser des études coûts-efficacité. La simulation repose sur un modèle de progression de la maladie, décomposé en une succession d'états.

Dans le cadre du dépistage du cancer du sein, un premier modèle a été réalisé sur les données issues du HIP trial (Van Oortmassen [107]). Un modèle plus complexe a été réalisé pour analyser deux programmes hollandais (DOM et Nijmegen) par Van Oortmassen [108], avec l'appui des résultats du Swedish Two-County trial. Le modèle sous-jacent retenu était un modèle avec un état « non malade », quatre états précliniques (« *in situ* », « cancer invasif » différencié selon la taille : « <10 mn », « 10-19 mn », « ≥ 20 mn »), trois états cliniques (différenciés selon la taille), et deux types de décès possibles (décès par cancer du sein ou autre cause).

Paci [109] a estimé la réduction de mortalité attendue suite à la mise en place d'un programme de dépistage à Florence, avec le même type de modèle de progression de la maladie. Les données d'un programme antérieur ont été utilisées pour ajuster les paramètres du modèle.

De Koning [110] a réalisé une analyse des cinq essais randomisés suédois, dans l'objectif spécifique d'analyser l'impact du dépistage chez les femmes de moins de 50 ans, mais les résultats de cette analyse ont été questionnés par Tabar [111].

Boer [112] a réalisé une étude coût-efficacité du programme anglais (NHS Breast Cancer Screening Program), en ajustant le modèle hollandais sur les données d'une région anglaise (North West region). Les conclusions de cette étude ont également été questionnées par Day [113].

Broeders [114] a estimé la réduction attendue de la mortalité aux Pays-Bas et au Royaume-Uni suite à la mise en place de programmes nationaux de dépistage dans ces deux pays, en s'appuyant sur les modèles développés précédemment pour ces pays.

MISCAN a également été utilisé pour réaliser des simulations de programmes locaux et des études coûts-efficacité en Espagne (Navarra [115] ; Catalonia [116]), en Australie [117] et en Allemagne [118,119].

Principe

Simulation de l'impact d'un programme de dépistage sur une population donnée, à partir de paramètres décrivant 1) les caractéristiques démographiques de la population, 2) l'histoire naturelle de la maladie, 3) les caractéristiques du dépistage (âges cibles, fréquence, sensibilité du test) et 4) la participation. L'impact du dépistage est quantifié en comparant une simulation de la population avec dépistage et sans dépistage.

Couramment, l'impact en terme de mortalité est présenté sous forme d'une réduction attendue du taux de mortalité par cancer du sein en population générale « toutes choses égales par ailleurs » (*ie* sous l'hypothèse d'une incidence pré-clinique constante et en l'absence de tout progrès thérapeutique). MISCAN permet d'estimer l'impact du dépistage sur tout autre indicateur (en particulier l'incidence mesurée) et il a particulièrement été utilisé pour réaliser des études coût-efficacité.

Méthode

La réalisation d'un modèle via MISCAN est réalisée en deux étapes : 1) ajustement et validation des différents paramètres de MISCAN sur des données observées et 2) simulation avec et sans dépistage en utilisant le jeu de paramètres validés.

L'ajustement des paramètres est une étape clé de l'utilisation de MISCAN. Un certain nombre des paramètres de MISCAN ne sont pas directement couplés à une méthode d'estimation. Ils sont ajustés empiriquement en comparant différents outputs de la simulation à des données observées (données historiques avant la mise en place dépistage ou données d'une population de référence comparable pour la simulation sans dépistage ; données issues des programmes de dépistage analysés pour la simulation avec dépistage ; éventuellement données externes d'essais randomisés pour l'effet du dépistage sur la mortalité).

MISCAN repose sur une micro-simulation, c'est-à-dire la simulation de l'histoire de la maladie pour chaque individu d'une population (non malades inclus) en l'absence de dépistage. Dans un second temps, MISCAN simule la façon dont ces histoires seraient modifiées par la mise en place d'un dépistage.

Paramètres nécessaires

- Caractéristiques démographiques de la population simulée :
 - table de natalité, table de mortalité hors cancer du sein.

- Epidémiologie du cancer du sein et histoire naturelle de la maladie (en l'absence de dépistage) :
 - incidence pré-clinique ;
 - progression de la maladie ;
 - survie (sous forme « *fraction cured* » + distribution de la survie pour les cas fatals).

L'ensemble de ce processus est paramétré en deux temps de la manière suivante : 1) un paramètre d'incidence cumulée du cancer du sein, qui sert à déterminer si une femme développera ou non un cancer du sein ; 2) Si oui, le déroulement de la maladie est paramétré pour chacun des états par des taux de transition vers les états suivants et les distributions de temps de séjour pour chacune des transitions. Tous ces paramètres peuvent varier avec l'âge. Les temps de séjour peuvent suivre une distribution exponentielle, de Weibull, ou linéaire par morceaux. En pratique, la loi exponentielle est généralement retenue dans le cadre du cancer du sein, pour les temps de séjours dans les états pré-cliniques.

- Dépistage :
 - intervalle entre mammographies ;
 - sensibilité du test de dépistage ;
 - participation des femmes.

- Effet du dépistage sur la mortalité :
 - « probabilité de changer de survie » cf paragraphe suivant.

Validation des paramètres

Les paramètres sont extraits et/ou validés à partir :

- De données observées en l'absence de dépistage (historiques ou issues d'une population comparable) :
 - incidence, mortalité ;
 - distribution des stades au diagnostic ;
 - survie spécifique par stade.
- De données issues des programmes de dépistage analysés :
 - taux de détections des cancers selon les vagues, taux de cancers d'intervalle ;
 - distribution des stades pour les cancers dépistés selon la vague.

La modélisation sous-jacente de MISCAN est proche à certains égards des modèles markoviens, et on distingue en particulier les trois types de paramètres : histoire naturelle, dépistage (sensibilité du test, intervalle entre mammographies, participation) et survie.

En revanche, la manière dont est paramétrée la conséquence du dépistage sur la mortalité dans MISCAN diffère de l'approche présentée au paragraphe précédent.

Dans cette dernière, la survie spécifique par stade est appliquée aux tumeurs détectées et la réduction de la mortalité associée au dépistage découle directement de l'impact du dépistage sur les caractéristiques des tumeurs.

Dans MISCAN, la modification de la survie, et par conséquent la réduction de la mortalité, est estimée de manière indirecte via une probabilité de « changer de survie ». Cette probabilité dépend du stade, et permet de changer de cause de décès (et d'âge au décès) par rapport à la situation sans dépistage, indépendamment de la cause de décès initiale (cancer du sein/autre). Plus précisément, une femme dépistée avec un cancer de stade s se verra attribuer une guérison avec une probabilité $p(s)$, et se verra attribuer le même décès qu'en l'absence de dépistage avec une probabilité $1-p(s)$. Ce paramètre conditionne, pour une distribution de stades donnée, la réduction de la mortalité associée au dépistage. Il a été dérivé initialement des résultats du Swedish Two-County Trial, et il est parfois réajusté lorsque des données locales concernant la réduction de la mortalité associée au dépistage sont disponibles (résultats d'une évaluation par une étude cas-témoins rétrospective par exemple).

3.2.2.3. Simulation par un modèle d'analyse décisionnelle

Arveux *et al* ont élaboré en 2003 [120] une méthode pour réaliser une étude coût-efficacité du programme de dépistage organisé du cancer du sein, et ont présenté son application dans le Bas-Rhin. Cette méthode permet notamment d'estimer l'impact du dépistage sur la mortalité. Elle a été adaptée d'une méthode initialement mise en oeuvre pour évaluer le dépistage du cancer colon-rectal [121].

Cette approche est à mi-chemin entre les approches de type Mc Cann [70] associant distributions observées de facteurs pronostics et analyse de survie et les approches de type MISCAN [107]. Elle est présentée succinctement ci-dessous pour les aspects concernant la mortalité. Les éléments concernant l'évaluation des coûts ne sont pas reportés dans ce rapport.

Principe

Le principe de cette méthode est de comparer une cohorte simulée de femmes âgées de 50 à 65 ans, suivies pendant 20 ans, dans une situation avec et sans dépistage organisé. Les simulations reposent sur un modèle d'analyse décisionnelle [86]. Contrairement aux modèles exposés précédemment, les informations concernant les stades des tumeurs selon leur mode de détection sont directement issues de données observées, et ne sont pas dérivées d'un modèle de progression. La mortalité associée est prédite à partir des résultats d'une analyse de survie par stade.

Méthode

En résumé, les éléments intervenant dans la simulation peuvent se décomposer en :

- 1- comportement des femmes en terme de dépistage ;
- 2- nombre de cancers du sein diagnostiqués, selon le mode de détection (cancer dépisté/cancer d'intervalle/hors-programme) ;
- 3- distribution des stades selon le mode de détection ;
- 4- survie selon le stade.

- Le comportement des femmes en terme de participation est dérivé des données observées du programme analysé (ici Bas-Rhin).

- Le nombre de cancers diagnostiqués, selon le mode de détection, est dérivé de :
 - l'incidence observée (données du registre du Bas-Rhin) ;
 - la sensibilité de la mammographie (analyse du programme de dépistage) ;
 - l'avance au diagnostic moyenne (littérature).
- Les distributions des stades des tumeurs selon leur mode de détection sont directement issues des données observées du Bas-Rhin.
- La mortalité associée est prédite à partir des résultats d'une analyse de survie par stade, réalisée sur des données du Bas-Rhin.

Données nécessaires

- Incidence observée
Ici, incidence observée dans le Bas-Rhin de 1990 à 1997, supposée constante au delà.
- Distribution des stades
Situation avec dépistage : stade pTNM des tumeurs (cinq catégories) selon leur mode de détection. Ici, cancers du sein diagnostiqués entre 1989 et 1995 dans le Bas-Rhin, selon le mode de détection (dépistés, intervalle, hors-programme).
Situation sans dépistage : stade pTNM des cancers. Ici, cancers diagnostiqués en 1985 dans le Bas-Rhin (référence historique).
- Avance au diagnostic moyenne
Issue de la littérature, évaluée à 2 ans.
- Survie
Survie spécifique par stade pTNM, avec un recul de 10 ans.

3.3. Typologie des études citées

Ce paragraphe présente les références des études citées dans ce chapitre, classées par type de méthodologie adoptée. Nous rappelons qu'il ne s'agit pas d'une revue exhaustive de la littérature sur le sujet. Nous avons ajouté à titre d'information les articles publiés en 2005 (en gris en fin de paragraphes).

- Essais randomisés contrôlés

Essais randomisés américains. HIP (Health Insurance Plan) - USA

Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. J.Natl.Cancer Inst.Monogr 1997; 22:27-30.

Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer 1977;39:2772-82.

Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening is reducing mortality from breast cancer. J Am Med Assoc 1971; 215(11):1777-85

Essais randomisés suédois (Two-County, Malmo, Stockholm, Gothenburg)

Nystrom L *et al.* Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002;359:909-19.

Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S *et al.* Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. Lancet 1993;341(8851):973-8.

Tabar L *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.

Tabar L *et al.* Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. Cancer 1995;75:2507-17.

Tabar L *et al.* Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. Radiol.Clin.North Am. 1992;30:187-210.

Tabar L, Fagerberg CJ *et al.* Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433):829-32.

Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;63-7.

Andersson I *et al.* Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-8.

Frisell J *et al.* Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res.Treat.* 1991;18:49-56.

Essais randomisés canadiens (CNBSS-I CNBSS-II)

Miller AB *et al.* The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann.Intern.Med.* 2002;137:305-12.

Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000;92:1490-9.

Miller AB *et al.* The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;37-41.

Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ.* 1992;147:1477-88.

Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ.* 1992;147:1459-76.

Essais randomisés écossais (Edinburgh)

Alexander FE *et al.* 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-8.

Roberts MM *et al.* Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241-6.

- Etudes cas-témoins rétrospectives

Essais non randomisés DOM (Utrecht) et Nijmegen - Hollande

Broeders M, Verbeek A, Straatman H, Peer P *et al.* Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. *J Med Screen* 2002; 9:163-167.

Miltenburg GA, Peeters PH, Fracheboud J, Collette HJ. Seventeen-year evaluation of breast cancer screening: the DOM project, The Netherlands. *Diagnostisch Onderzoek (investigation) Mammacarcinoom.* *Br.J.Cancer* 1998;78(7):962-5.

Collette HJ *et al.* Further evidence of benefits of a (non-randomised) breast cancer screening programme: the DOM project. *J.Epidemiol.Community Health* 1992; 46:382-6.

Collette HJ, Day NE, Rombach JJ, de Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet.* 1984; 1(8388):1224-6.

Verbeek AL *et al.* Mammographic screening and breast cancer mortality: age-specific effects in Nijmegen Project, 1975-82. *Lancet* 1985;1:865-6.

Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet.* 1984 Jun 2;1(8388):1222-4.

Programme de dépistage organisé à Florence - Italie

Palli D *et al.* Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case-control study in Italy. *J.Epidemiol.Community Health* 1989; 43:241-8.

Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, Carli S, Ciatto S, Toscani L, Maltoni G. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer*. 1986;38(4):501-4.

Essai non randomisé anglais (TEDBC : UK Trial of Early Detection of Breast Cancer) – Royaume-Uni

Moss SM *et al.* A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J.Epidemiol.Community Health* 1992;46:362-4.

Programme anglais, Pays-de-Galles – Royaume-Uni

Fielder HM, Warwick J, Brook D *et al.* A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen*. 2004;11(4):194-8.

Programmes américains - USA

Elmore JG, Reisch LM, Barton MB, Barlow WE, Rolnick S, Harris EL, *et al.* Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1035-43

Méthodologie

Walter SD. Mammographic screening : case-control studies. *Ann Oncol*. 2003; 14(8):1190-2.

Duffy SW and Cuzick J, Tabar L. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *Appl Statist* 2002;51:235-43.

Connor RJ, Boer R, Prorok RC, Weed DL. Investigation of design and bias issues in case-control studies of cancer screening using microsimulation *Am. J. Epidemiol.* 2000 151: 991-8.

Hosok RS, Flanders WD, Sasco AJ. Bias in case-control studies of screening effectiveness. *Am J Epidemiol.* 1996; 143(2):193-201.

Connor RJ, Prorok PC, Weed DL. The case-control design and the assessment of the efficacy of cancer screening. *J.Clin.Epidemiol.* 1991;44:1215-21.

Moss SM. Case-control studies of screening. *Int.J.Epidemiol.* 1991;20:1-6.

Sasco AJ, Day NE, Walter SD. Case-control studies for the evaluation of screening. *J Chronic Dis*. 1986;39(5):399-405.

Weiss NS. Control definition in case-control studies of the efficacy of screening and diagnostic testing. *Am J Epidemiol.* 1983; 118(4):457-60.

Morrison AS. Case definition in case-control studies of the efficacy of screening. *Am J Epidemiol.* 1982; 115(1):6-8.

- Autres types d'analyses de l'essai non randomisé TEDBC (UK)

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

UK Trial of Early Detection of Breast Cancer Group. First results on mortality reduction in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet*. 1988; 2(8608):411-6.

- Méta-analyses et synthèses

Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358(9290):1340-2.

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.

Kerlikowske K *et al.* Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA 1995; 273:149-54.

Fletcher SW *et al.* Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J.Natl.Cancer Inst. 1993; 85:1644-56.

- **Programmes de dépistage organisé en population générale**

Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. Lancet. 2003 Apr 26;361(9367):1405-10.

Duffy SW *et al.* The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. Cancer 2002; 95:458-69.

Paci E *et al.* Quantification of the effect of mammographic screening on fatal breast cancers: The Florence Programme 1990-96. Br.J.Cancer 2002; 87:65-9.

Paci E *et al.* Assessment of the early impact of the population-based breast cancer screening programme in Florence (Italy) using mortality and surrogate measures. Eur J Cancer 2002; 38:568-73.

Tabar L *et al.* Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. Cancer 2001; 91:1724-31.

Hakama M, Pukkala E, Söderman B, Day N. Implementation of screening as a public health policy: issues in design and evaluation. J.Med.Screen. 1999; 6:209-16.

Hakama M *et al.* Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. BMJ 1997; 314:864-7.

Olsen AH, Njor SH, Vejborg I, Schwartz W *et al.* Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study. BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):220.

Olsen AH, Njor SH, Vejborg I *et al.* A model for determining the effect of mammography service screening. Acta Oncol. 2005;44(2):120 -8.

McCann J, Duffy S, Day N. Predicted long-term mortality reduction associated with the second round of breast screening in East Anglia . B.J. Cancer 2001; 84: 423-8.

Paci *et al.* Population-based breast cancer screening programmes: estimates of sensitivity, over-diagnosis and early prediction of the benefit in Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening.* Oxford University Press, New York, 2001, 127-35.

Day NE, Duffy SW. Trial design based on surrogate end points: application to comparison of different breast screening frequencies. J. R. Statist. Soc. 1996; 159: 49-60.

Tabar L *et al.* Efficacy of breast cancer screening by age. Cancer 1995; 75: 2507-17.

Morrison AS Intermediate determinants of mortality in the evaluation of screening. Int J Epidemiol 1991; 20(3):642-50
Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. Stat Med 1989; 8:431-40.

Analyses de tendance de la mortalité par cancer du sein

Otto S, Fracheboud J, Caspar L, Broeders M, Boer R *et al.* Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. Lancet 2003; 361:1411-7.

Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. Cancer Causes Control 2001;12(3):249-55.

Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000;321(7262):665-9.

Broeders MJ, Peer PG, Straatman H, Beex LV, Hendriks JH, Holland R *et al*. Diverging breast cancer mortality rates in relation to screening? A comparison of Nijmegen to Arnhem and the Netherlands, 1969-1997. *Int.J.Cancer* 2001;92(2):303-8.

Quinn M, Allen E. Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *BMJ* 1995;311(7017):1391-5.

Tornberg S, Carstensen J, Hakulinen T, Lenner P, Hatschek T, Lundgren B. Evaluation of the effect on breast cancer mortality of population based mammography screening programmes. *J.Med.Screen.* 1994;1(3):184-7.

Autres

Gibson L, Spiegelhalter D, Camilleri-Ferrante C, Day N. Trends in invasive cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993. *J.Med.Screen.* 1997; 4(1):44-8.

Jonsson H, Nystrom L, Tornberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen* 2001;8(3):152-60.

Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden: evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age-group 40-49 years. *Acta Oncologica* 2000; 39:617-23.

Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med Screen* 1997; 4(1):6-9.

Duffy SW *et al*. Markov Chain models of breast tumour progression and its arrest by screening in Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening*. Oxford University Press, New York, 2001, 42-60.

Paci *et al*. Population-based breast cancer screening programmes: estimates of sensitivity, over-diagnosis and early prediction of the benefit in Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening*. Oxford University Press, New York, 2001, 127-35.

Shen Y, Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: mammograms and physical examinations. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:3490-9.

Pinsky PF. Estimation and prediction for cancer screening models using deconvolution and smoothing. *Biometrics* 2001; 57: 389-95.

Chen TH *et al*. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. *Biometrics* 2000;56:167-72.

Shen Y, Zelen M. Parametric estimation procedures for screening programmes: stable and nonstable disease models for multimodality case finding. *Biometrika* 1999; 86(3):503-15.

Prevost TC *et al*. Estimating sensitivity and sojourn time in screening for colorectal cancer: a comparison of statistical approaches. *Am.J.Epidemiol.* 1998;148:609-19.

Chen HH *et al*. Markov chain models for progression of breast cancer. Part I: tumour attributes and the preclinical screen-detectable phase. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997; 2: 9-23.

Duffy SW *et al*. Markov models of breast tumor progression: some age-specific results. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;93-7.

Straatman H, Peer PGM, Verbeek ALM. Estimating lead time and sensitivity in a screening program without estimating the incidence in the screened group. *Biometrics* 1997; 53:217-29.

- Brekelmans CT *et al.* Age specific sensitivity and sojourn time in a breast cancer screening programme (DOM) in The Netherlands: a comparison of different methods. *J.Epidemiol.Community Health* 1996; 50:68-71.
- Chen HH, Duffy SW. A Markov Chain Method to estimate the tumour progression rate from preclinical to clinical phase, sensitivity and positive predictive value for mammography in breast cancer screening. *The Statistician* 1996; 45: 307-17.
- Duffy SW *et al.* Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Int.J.Epidemiol.* 1996;25:139-45.
- Duffy SW *et al.* Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat.Med.* 1995;14:1531-43.
- Tabar L *et al.* Efficacy of breast cancer screening by age. *Cancer* 1995; 75: 2507-17.
- Paci E, Duffy SW. Modelling the analysis of breast cancer screening programmes: sensitivity, lead time and predictive value in the Florence District Programme (1975-1986). *Int.J.Epidemiol.* 1991;20:852-8.
- Day NE. Estimating the sensitivity of a screening test. *J.Epidemiol.Community Health.*1985; 39:364-6.
- Day NE, Walter SD. Simplified models of screening for chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics* 1984;40:1-14.
- Walter *et al.* Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am.J.Epidemiol.* 1983; 118: 865-86.
- Shen Y, Zelen M. Robust modeling in screening studies: estimation of sensitivity and preclinical sojourn time distribution. *Biostatistics.* 2005; 6(4): 604-14.
- Chen HH *et al.* Markov chain models for progression of breast cancer. Part II: prediction of outcomes for different screening regimes. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997; 2: 25-35.
- Chen HH *et al.* Markov chain models for progression of breast cancer. Part I: tumour attributes and the preclinical screen-detectable phase. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997; 2: 9-23.
- Chen HH *et al.* Evaluation by Markov chain models of a non-randomised breast cancer screening programme in women aged under 50 years in Sweden. *J.Epidemiol.Community Health* 1998;52:329-35.
- Day N. NHS breast screening programme. Modelling is suspect, and results lack confidence intervals. *BMJ* 1999; 318(7180):398-9.
- Van den Akker-van Marle, de Koning H, Boer R, Van der MP. Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in The Netherlands : comparison with the United Kingdom. *J.Med.Screen.* 1999;6(1):30-4.
- Beemsterboer, P. M., Warmerdam, P., Boer, R., and de Koning, H. Screening for breast cancer in Catalonia: which policy to be preferred ? *Eur J Public Health* 1998; 8:241-6.
- Boer R, de Koning H, Threlfall A *et al.* Cost effectiveness of shortening screening interval or extending age range of NHS breast screening programme: computer simulation study. *BMJ.* 1998 Aug 8;317(7155):376-9.
- Cronin KA, Legler JM, Etzioni RD. Assessing uncertainty in microsimulation modelling with application to cancer screening interventions. *Stat.Med.* 1998;17(21):2509-23.
- Van den Akker-van Marle ME *et al.* Breast cancer screening in Navarra: interpretation of a high detection rate at the first screening round and a low rate at the second round. *Int.J.Cancer* 1997; 73: 464-9.

Warmerdam PG, de Koning HJ, Boer R, Beemsterboer PM, Dierks ML, Swart E *et al.* Quantitative estimates of the impact of sensitivity and specificity in mammographic screening in Germany. *J.Epidemiol.Community Health* 1997;51(2):180-6.

Tabar L, Duffy SW, Chen HH. Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(1):52-5.

De Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(16):1217-23.

Paci E, Boer R, Zappa M, de Koning HJ, van Oortmarssen GJ, Crocetti E *et al.* A model-based prediction of the impact on reduction in mortality by a breast cancer screening programme in the city of Florence, Italy. *Eur J Cancer* 1995;31A(3):348-53.

Beemsterboer PM, de Koning HJ, Warmerdam PG, Boer R, Swart E, Dierks ML *et al.* Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany. *Int.J.Cancer* 1994;58(5):623-8.

Van Oortmarssen GJ, Habbema JD, van der Maas PJ, de Koning HJ, Collette HJ, Verbeek AL *et al.* A model for breast cancer screening. *Cancer* 1990;66(7):1601-12.

Van Oortmarssen,G.J.; Habbema,J.D.; Lubbe,J.T.; van der Maas,P.J.. A model-based analysis of the HIP project for breast cancer screening. *Int.J.Cancer* 1990; 46: 207-213.

Habbema JD, van Oortmarssen GJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Comput.Methods Programs Biomed.* 1985;20(1):79-93.

Arveux P, Wait S, Schaffer P. Building a model to determine the cost-effectiveness of breast cancer screening in France. *Eur Jour Cancer Care* 2003 ; 12 :143-153.

Lejeune C, Arveux P, Fagnani F, Bonithon-Kopp C, Faivre J. A simulation model for evaluating the medical and economic outcomes of screening strategies for colo-rectal cancer. *Eur Jour Cancer Prevention* 2003 ; 12:77-84.

Autres approches basées sur des modélisations

Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M *et al.* Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(17):1784-92.

4. Méthodes

L'objectif de ce chapitre est de présenter les approches retenues et leur mise en oeuvre dans le contexte spécifique français.

■ Quelle(s) pratique(s) de dépistage(s) veut-on évaluer ?

La problématique initiale du groupe de travail était l'évaluation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité associée au cancer du sein. Mais l'importance du dépistage individuel en France et sa co-existence avec le dépistage organisé conduisent à s'interroger sur l'ensemble des pratiques de dépistage. Dans ce contexte, trois questions semblent pertinentes :

- Impact global du dépistage organisé et individuel (DO+DI) par rapport à une situation sans aucun dépistage. Ceci mesurerait le bénéfice de la pratique de dépistage telle qu'elle existe en France, par rapport à une situation où aucun dépistage ne serait proposé.
- Impact global du dépistage organisé et individuel par rapport à une situation sans dépistage organisé (dépistage individuel uniquement).

Ceci mesurerait le bénéfice au niveau populationnel de la mise en place d'un programme de dépistage organisé dans une population où le dépistage individuel est déjà pratiqué. Le dépistage individuel pourrait être différent dans les deux situations en termes quantitatifs (niveau et rythme) et également qualitatifs⁶.

- Impact du dépistage organisé pour les participantes par rapport à une situation où elles ne seraient pas dépistées.
Ceci mesurerait le bénéfice du dépistage organisé pour les femmes participant au programme, par rapport à une situation où ces femmes ne seraient pas dépistées.

La principale difficulté pour répondre à ces questions est de décrire le dépistage individuel dans ces différentes situations, compte tenu du peu d'informations disponibles sur cette pratique.

■ Deux questions distinctes à propos du dépistage individuel

Les informations concernant le dépistage individuel sont rares, en particulier en ce qui concerne le rythme et la qualité de ce dépistage (cf 5.2). Le dépistage individuel ne fait l'objet d'aucun recueil systématique et il n'est pas évalué. Il faudra donc recourir à des hypothèses, dérivées autant que possible de la revue de la littérature. Soulignons qu'il y a deux questions bien distinctes concernant le dépistage individuel.

- La pratique de dépistage individuel parmi les participantes au dépistage organisé. Cet aspect est très important car cette pratique a un impact direct sur les données recueillies dans le cadre du dépistage organisé et sur l'interprétation et l'analyse qu'on peut en faire. En effet, les données issues du DO pour ces femmes n'offrent qu'une vision partielle, et donc faussée, de leur historique réel de dépistage. Ainsi, les dépistages individuels antérieurs à l'entrée des femmes dans le programme conduisent à considérer à tort le premier dépistage réalisé dans le cadre du DO comme le premier dépistage des femmes. De même, les dépistages individuels entre deux invitations au DO induisent une estimation erronée du délai entre mammographies. Ils peuvent de plus aboutir à la détection d'un cancer qui sera à tort considéré comme un cancer d'intervalle alors qu'il s'agit d'un cancer dépisté. Il est donc impératif de prendre en compte cette pratique lorsqu'on analyse les données du dépistage organisé. Les données déclaratives d'antécédents de mammographie, recueillies dans le cadre du DO et les résultats de diverses enquêtes ponctuelles sur le mode de détection des cancers d'intervalle, permettront d'alimenter les hypothèses sur la pratique du DI parmi les participantes au programme de dépistage organisé.
- La description du dépistage individuel selon la co-existence ou non d'un dépistage organisé. Cette description est nécessaire pour répondre aux questions posées et se décline selon deux axes : quantitatif (couverture, rythme) et qualitatif (sensibilité de la mammographie). Il faut souligner qu'il existe très peu d'informations sur la sensibilité du DI, et qu'il y sera difficile d'obtenir des éléments quantifiés pour formuler et argumenter les hypothèses adoptées. Cependant, le gain apporté par la deuxième lecture dans le cadre du DO pourrait servir à alimenter une hypothèse concernant la sensibilité du DI par rapport à celle du DO. La deuxième lecture permet en effet de détecter des cancers qui n'ont pas été identifiés par le premier lecteur, et les données du DO permettent de quantifier ce gain. Ainsi, deux hypothèses alternatives pourraient être adoptées : 1) sensibilité du DI égale à celle du DO et 2) sensibilité du DI inférieure à celle du DO, le rapport entre les deux découlant du gain obtenu dans le DO par la deuxième lecture. Concernant les aspects quantitatifs (couverture et rythme) du dépistage individuel, les hypothèses seront dérivées de la revue de littérature sur le sujet (cf chapitre 5.2 du rapport). Il faudra prévoir plusieurs hypothèses alternatives (hypothèses "haute" et "basse").

■ Quelles méthode(s) utiliser ?

Le groupe a estimé que les approches par modélisation reposant sur l'histoire naturelle pré-clinique étaient les plus robustes pour réaliser une estimation quantitative de l'impact du dépistage sur la mortalité dans le contexte français. En effet, le cadre n'est pas expérimental, et la connaissance très incomplète des pratiques de dépistage individuel et de sa qualité vient ajouter à la difficulté. Il est impossible de définir un groupe de référence comparable, contemporain ou historique, au(x) groupe(s) de femmes dépistées. Le type d'approche envisagée permet, en appliquant le même modèle de progression dans la situation avec ou sans dépistage, de rendre comparables les populations dans les deux

⁶ La mise en place d'un programme de dépistage organisé peut améliorer indirectement la qualité du DI en améliorant la qualité des mammographies et de la lecture des radiologues.

situations, au prix d'hypothèses et de modélisations nécessairement réductrices. L'estimation des paramètres des modèles de progression soulèvera sans aucun doute de nombreuses difficultés. Néanmoins, il a semblé préférable d'essayer de mener à bien cette estimation plutôt que de recourir d'emblée aux données de la littérature internationale, afin de rester au plus proche de la situation française.

S'il est difficile de comparer les résultats de différentes modélisations, leur confrontation permet de vérifier leur cohérence et de mettre en lumière éventuellement des paramètres critiques dans les modèles utilisés. Le groupe de travail a ainsi souhaité mettre en oeuvre deux approches. La première est l'approche proposée par Chen et Duffy [91], qui combine les résultats d'une modélisation par chaîne de Markov de la progression de la maladie et les résultats d'une analyse de survie. Elle sera (abusivement) dénommée « approche Markov ». La deuxième approche repose sur le modèle de micro-simulation MISCAN développé par l'équipe hollandaise de l'Erasmus University [108].

Compte-tenu des difficultés soulevées par le contexte français, le groupe a opté pour une démarche en deux temps. L'approche Markov sera d'abord mise en oeuvre, du fait de la simplicité de la modélisation adoptée et de la méthode d'estimation associée. Au vu de cette expérience, le groupe rediscutera de la faisabilité et de la pertinence d'entreprendre une analyse complémentaire s'appuyant sur MISCAN.

L'analyse des tendances de la mortalité, malgré toutes les limites qu'elle présente, a semblé nécessaire également. Elle sera réalisée dans un troisième temps.

■ Quelles sont les données disponibles ?

Une synthèse des différentes sources de données disponibles et études publiées concernant 1) les caractéristiques des tumeurs (éventuellement selon leur mode de détection), 2) la pratique de la mammographie et 3) la survie a été réalisée. Cette revue fait l'objet du chapitre 5 et poursuit un triple objectif :

- dresser un bilan de toutes les données existantes potentiellement utiles à l'évaluation de l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité ;
- mettre en perspective données disponibles et données nécessaires à la mise en oeuvre des méthodes retenues ;
- alimenter les hypothèses concernant le dépistage individuel.

■ Perspectives

- D'autres approches pourraient être envisagées pour estimer la réduction de la mortalité par cancer du sein associé au dépistage. En particulier, les méthodes associant distributions observées des caractéristiques des tumeurs et analyse de survie restent, malgré leur biais potentiels, des approches alternatives intéressantes qu'il faudra approfondir.
- Ce rapport illustre les difficultés à estimer l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité dans le contexte français. Dans un tel contexte, l'évolution de la distribution des caractéristiques des tumeurs et l'évolution de l'incidence par stade sont des éléments fondamentaux pour évaluer cet impact. Les caractéristiques des tumeurs sont recueillies dans le cadre du dépistage organisé, mais seuls les registres des cancers permettent d'avoir une vision globale en population générale de ces indicateurs et ont à ce titre un rôle majeur. Certains registres ont progressivement effectué un recueil en routine des caractéristiques des tumeurs, malgré la difficulté d'obtention de ces informations. Ces données ont également été recueillies de façon plus exhaustive dans le cadre d'enquêtes ponctuelles (cf chapitre 5). Le réseau Francim (Réseau des registres français de cancer) envisage de réaliser prochainement une synthèse sur ce thème, le recueil systématique des caractéristiques des tumeurs pour les cancers dépistables étant un des axes de développement prioritaire du réseau. Comme le montre le tableau présenté en annexe 2, ce recueil tend à être assuré de manière systématique par la plupart des registres en ce qui concerne le cancer du sein. Le réseau Francim est par ailleurs engagé dans une harmonisation des pratiques qui devrait améliorer encore l'homogénéité du recueil de ce type de données.
- D'autres questions majeures concernant le dépistage du cancer du sein restent ouvertes :
 - impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le dépistage ;⁷
 - impact du dépistage sur l'incidence du cancer du sein ;
 - sur-diagnostic.

⁷ Le traitement hormonal substitutif peut induire une baisse de la sensibilité de la mammographie car il augmente la densité mammaire.

4.1. Modèles markoviens de progression de la maladie

Nous présentons dans ce chapitre les grandes lignes de cette approche.

4.1.1 Introduction

Principe

Le principe de cette approche consiste à prédire l'effet d'un régime de dépistage par rapport à un autre, en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein, en combinant les résultats d'une modélisation par chaîne de Markov de la progression de la maladie, et les résultats d'une analyse de survie, fonction des caractéristiques des tumeurs au diagnostic. Les taux de participation sont pris en compte. Les résultats de la modélisation par chaîne de Markov permettent de prédire la distribution des caractéristiques des tumeurs dans chacune des situations. Les résultats de l'analyse de survie permettent de traduire la différence de distribution entre les deux situations en terme de réduction de la mortalité. Le groupe de travail a fait le choix d'utiliser le statut ganglionnaire (envahissement oui/non) comme facteur pronostique. L'indicateur de mortalité utilisé est le taux de mortalité.

L'approche se décompose en trois étapes :

- Etape 1 :** Estimation des paramètres des modèles de progression de la maladie et de la sensibilité de la mammographie.
- Etape 2 :** Analyse de survie des cancers selon le statut ganglionnaire.
- Etape 3 :** Combinaison des résultats des deux analyses pour prédire l'impact de différentes politiques de dépistage sur la mortalité.

Les étapes 1 et 2 peuvent être menées simultanément. L'étape 3 utilise les résultats des deux étapes précédentes pour prédire l'impact de différentes politiques de dépistage.

On peut éventuellement envisager d'utiliser des résultats issus de la littérature concernant les paramètres de progression ou de survie.

Les questions

Comme mentionné en introduction, trois types de questions nous intéressent :

- Impact global du dépistage organisé et individuel (DO+DI) par rapport à une situation sans aucun dépistage.
- Impact global du dépistage organisé et individuel par rapport à une situation sans dépistage organisé (dépistage individuel uniquement).
- Impact du dépistage organisé chez les participantes par rapport à une situation où ces femmes ne seraient pas dépistées.

Dans le contexte français, la principale difficulté pour répondre est de décrire le dépistage individuel dans ces différentes situations. Comme il a été évoqué précédemment, des hypothèses concernant ce dépistage individuel en présence et en l'absence de dépistage organisé (niveau, rythme, qualité) devront être adoptées. Elles seront nécessaires en particulier lors de l'analyse des modèles de progression pour éviter d'introduire des biais. Des analyses de sensibilité devront être réalisées sur ces hypothèses.

4.1.2 Méthode

Modèles de progression

Nous présentons dans ce paragraphe les modèles de progression adoptés, qui décrivent l'évolution de la maladie, de l'état non malade vers la phase asymptomatique d'abord, puis vers la phase symptomatique, en différenciant éventuellement les phases selon les caractéristiques des tumeurs. La progression de la maladie dans ces différentes phases est modélisée sous forme d'états et de transition entre ces états.

Les modèles de progression à 3 états et à 5 états

Le modèle de progression à trois états n'inclut pas de facteur pronostique. Ses résultats ne peuvent donc pas être utilisés pour réaliser ensuite une prédiction de réduction de la mortalité. Il permet néanmoins d'estimer la sensibilité de la mammographie, et de réaliser des explorations préalables pour guider certains choix.

Le modèle de progression à cinq états, qui différencie l'évolution du cancer selon l'envahissement ganglionnaire, permet de prédire une réduction de la mortalité. C'est le modèle clé de l'approche retenue ici. Des modèles reposant sur d'autres facteurs pronostiques (*eg* taille), ou combinant différents facteurs (*eg* envahissement ganglionnaire et taille) pourraient également être envisagés.

Les paramètres de ces modèles de progression sont les taux de transition entre états (cf figures 4.1 et 4.2). Ces paramètres sont estimés conjointement avec la sensibilité de la mammographie à partir des données observées dans un programme de dépistage.

Les modèles de progression adoptés ici sont des modèles multi-états markoviens homogènes [122,91]. Ces modèles supposent que les temps de séjour dans chaque état suivent une loi exponentielle. Ils supposent également que les temps de séjours dans les états successifs sont indépendants, que la transition d'un état vers un autre ne dépend pas du temps de séjour, et que les taux de transitions ne varient pas au cours du temps.

Figure 4.1. Modèle de progression de la maladie à 3 états

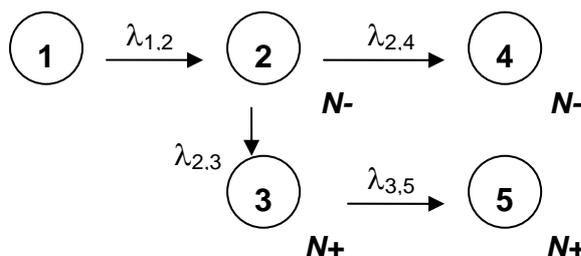
- Etat**
- 1 : Pas de cancer du sein détectable
 - 2 : Cancer du sein détectable et asymptotique (ou préclinique)
 - 3 : Cancer du sein symptomatique (ou clinique)



où $\lambda_{1,2}$ et $\lambda_{2,3}$, sont les taux de transitions entre états (1 vers 2 et 2 vers 3 respectivement).

Figure 4.2. Modèle de progression de la maladie à 5 états

- Etat**
- 1 : Pas de cancer du sein détectable
 - 2 : Cancer du sein détectable et asymptotique N- (ou préclinique N-)
 - 3 : Cancer du sein détectable et asymptotique N+ (ou préclinique N+)
 - 4 : Cancer du sein symptomatique N- (ou clinique N-)
 - 5 : Cancer du sein symptomatique N+ (ou clinique N+)



où $\lambda_{1,2}, \lambda_{2,4}, \lambda_{2,3}$ et $\lambda_{3,5}$ sont les taux de transitions entre états.

L'estimation des paramètres du modèle de progression et de la sensibilité

Les données observées dépendent à la fois du modèle de progression (taux de transition) et de la sensibilité de la mammographie. Cette dernière induit ce qu'on appelle une erreur de classification : on peut à tort classer une femme comme n'ayant pas de cancer asymptotique alors qu'elle en a un (faux négatif).

La vraisemblance est donc fonction des paramètres du modèle de progression et de la sensibilité. L'estimation de ces paramètres (taux de transition et sensibilité) repose sur une méthode de maximisation de la vraisemblance. La vraisemblance peut être écrite de manière exacte, mais elle n'est pas disponible dans les logiciels statistiques usuels et doit faire l'objet d'une programmation spécifique. Elle s'inscrit dans le cadre plus général des modèles multi-états markoviens avec erreur de classification [123].

Cette partie sera réalisée avec le logiciel S-PLUS. La maximisation ainsi que l'estimation des intervalles de confiance s'appuiera sur les fonctions disponibles dans S-PLUS (fonctions « nlminb » et « vcov.nlminb »).

Remarque. Il existe un package dans le logiciel R dédié aux modèles multi-états markoviens avec erreur de classification (package msm). Mais l'analyse prévue ici sort du cadre défini dans ce module, pourtant très large, et on ne peut pas utiliser telles que les fonctions du package.

Le premier paramètre $\lambda_{1,2}$ représente le taux d'incidence préclinique du cancer du sein. Il peut être estimé, en l'absence de dépistage, par l'incidence clinique observée. Les registres des cancers peuvent fournir l'incidence observée avant le démarrage du programme de dépistage organisé. Cette dernière est potentiellement bruitée par le développement du dépistage individuel. On testera néanmoins les modèles en prenant pour λ_1 l'incidence observée avant le démarrage du programme. On parle dans ce cas de paramètre externe, pour souligner qu'on lui donne une valeur *a priori*, et qu'il n'est pas estimé.

Tous les modèles de progression seront testés au préalable sur échantillons simulés, avant analyse des données réelles.

Options retenues

Intégration du dépistage individuel

Dans le modèle de progression, la prise en compte du dépistage individuel a pour objectif de décrire au mieux la situation réelle des données analysées, afin de ne pas biaiser les résultats obtenus. Compte-tenu de l'importance de la pratique du dépistage individuel avant le premier dépistage organisé, une modification du modèle initial intégrant cette pratique est prévue (réécriture de la vraisemblance). La pratique d'un dépistage individuel entre deux dépistages organisés sera également intégrée dans le modèle si elle s'avérait importante. Une analyse de sensibilité sur les hypothèses concernant le dépistage individuel sera réalisée. Dans cette partie, la sensibilité du dépistage individuel sera supposée égale à celle du dépistage organisé. Comme évoqué en introduction, les données déclaratives d'antécédents de mammographie recueillies dans le cadre du DO et les résultats d'enquêtes sur le mode de détection des cancers d'intervalle, permettront d'alimenter les hypothèses sur la pratique du DI parmi les participantes au programme de dépistage organisé.

Modalités d'analyse

- Analyse séparée par classe d'âge décennale (50-59 ans et 60-69 ans)

Les modèles adoptés supposent que les taux de transition sont constants au cours du temps. Les analyses seront en conséquence réalisées séparément dans chacune des classes d'âge décennales. Ceci permet de prendre en compte a minima l'évolution des paramètres, tout en restant dans le cadre des processus markoviens homogènes, plus facile à manipuler. Plus les classes d'âges sont fines, plus l'hypothèse de taux constants sur la classe d'âge est plausible, mais moins il y a de puissance pour estimer les taux de transition. Le choix de deux grandes classes d'âge est un compromis.

- Analyse conjointe multi-départements

Pour augmenter la puissance de l'analyse et compte tenu de l'utilisation qui sera faite du modèle de progression, une analyse conjointe des différents départements sera réalisée. Les taux de transitions du modèle de progression seront supposés identiques dans tous les départements, à l'exception du taux d'incidence préclinique ($\lambda_{1,2}$). Ce dernier sera propre à chaque département. Ces hypothèses nous semblent à la fois raisonnables et nécessaires. On suppose ainsi que le niveau d'incidence peut varier d'un département à l'autre mais que la progression de la maladie est identique. La sensibilité quant à elle sera testée en paramètre commun à tous les départements et en paramètre propre.

Gestion des cancers *in situ*

Les cancers canaux *in situ* soulèvent une difficulté dans les modèles de progression adoptés. La progression des cancers *in situ* vers des cancers invasifs n'est pas systématique, et elle est encore mal éclaircie. Les modèles retenus n'isolent pas la phase *in situ* d'un cancer, et *a fortiori*, ne différencient pas les *in situ* progressifs et non-progressifs. Ces modèles ne sont donc pas tout à fait adaptés ni à l'analyse *in situ* exclus, ni à l'analyse *in situ* inclus. L'option retenue est de réaliser les analyses systématiquement avec inclusion et exclusion des *in situ*, ce qui permet de cadrer les estimations obtenues.

Incidence préclinique : paramètre interne/paramètre externe

Les modèles seront testés avec l'incidence préclinique en paramètre externe et interne. Une autre option possible serait de réaliser une estimation bornée de l'incidence préclinique, en utilisant les données des registres pour dériver les bornes inférieures (données historiques antérieures au dépistage) et supérieures (incidence observée dans la période d'étude).

Analyse de survie

Pour prédire les décès associés au cancer du sein dans chacune des situations, les résultats d'une analyse de survie sont utilisés.

Dans cette approche, il est nécessaire de connaître la survie nette⁸ (décès associés au cancer du sein), selon l'invasivité ganglionnaire, différenciée entre cancers dépistés et cancers cliniques (cf paragraphe suivant). Le recul doit être le plus long possible pour pouvoir réaliser une estimation à long terme. Pour approcher la mortalité associée au cancer du sein, on utilisera une analyse de survie relative telle que proposée par Estève [124]. Les tables de mortalité de référence utilisées pour la survie relative seront des tables départementales, par année et par âge annuel.

Estimation de l'impact

On veut prédire l'impact attendu en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein, entre deux situations de dépistage. Il faut à la fois définir la période de déroulement du dépistage et la méthode utilisée pour prédire la mortalité.

Description des situations à comparer

Il faut en premier lieu décrire les deux situations, et préciser la période d'analyse (eg 1990-99). Pour les deux situations, le dépistage doit être décrit (participation et rythme). En France, on voudrait comparer :

- dépistage organisé et individuel versus dépistage individuel seul ;
- dépistage organisé et individuel versus aucun dépistage.

Comme mentionné en introduction, deux hypothèses seront adoptées concernant la sensibilité du DI par rapport à celle du DO : 1) sensibilité du DI égale à celle DO et 2) sensibilité du DI inférieure à celle du DO, le rapport entre les deux découlant du gain obtenu dans le DO par la deuxième lecture.

Prédictions des cas de cancers, selon leurs caractéristiques, dans chacune des situations

Le modèle de progression, et la spécification des situations, permettent de prédire le nombre de cas attendus pour la période d'analyse dans chaque situation, selon le statut ganglionnaire (et le mode de détection).

Il faut cependant être très vigilant aux biais possiblement induits dans la comparaison. En effet, certaines femmes diagnostiquées lors d'un dépistage n'auraient pas encore été diagnostiquées à la fin de la période d'analyse dans la situation sans dépistage. Certains cancers sont ainsi inclus dans l'analyse dans une situation, mais pas dans l'autre. On ne peut donc pas s'appuyer tel que sur le nombre attendu de cancers diagnostiqués pour prédire le nombre de décès par cancer du sein dans chaque situation. Les deux groupes ne sont pas comparables, en terme de décès prédits, du fait de la perturbation de l'incidence provoquée par le dépistage. Il faut se ramener aux mêmes cancers dans les deux situations.

Des critères d'exclusion appropriés seront appliqués dans cet objectif. On exclura parmi les cancers dépistés ceux qui ne seraient pas survenus cliniquement avant la fin de la période d'analyse.

Prédictions des décès par cancer du sein attendus parmi les cas, dans chacune des situations

Les résultats d'une analyse de survie seront ensuite utilisés pour prédire les décès dans chacune des situations. Deux options sont envisageables :

- prédire les décès à m ans, avec un recul identique quelle que soit la date de diagnostic de la tumeur ;
- prédire les décès à une date de point fixée après le début de la période d'analyse. Le recul dépend alors de la date de diagnostic.

La première option est plus simple à mettre en oeuvre et intègre une part plus importante de l'effet du dépistage. Cependant, elle soulève un problème pour les cancers dépistés. En effet, pour rendre comparable la comptabilisation des décès entre un cancer dépisté, et son équivalent clinique dans la situation sans dépistage, il faudrait au sens strict comptabiliser les décès pour le cancer dépisté une fois passée l'avance au diagnostic, avec un recul identique à partir de ce moment-là. Ceci n'est pas faisable, mais on peut envisager une solution approchée qui consiste, pour les cancers dépistés, à prédire les décès sur un recul rallongé de l'avance au diagnostic moyenne.

⁸ La survie nette est la survie qu'on observerait s'il n'y avait pas d'autres décès que ceux causés par le cancer du sein. Cette survie n'est donc pas observable, mais peut être estimée par la survie relative. Cette dernière présente l'avantage, comparée à la survie spécifique par cancer du sein, de prendre en compte les décès indirectement liés à la maladie (eg effets secondaires du traitement).

La deuxième option correspond aux indicateurs utilisés dans les analyses sur des données réelles (*eg* dans les essais randomisés). Elle n'intègre pas pleinement l'effet du dépistage, en particulier pour les tumeurs diagnostiquées en fin de période d'analyse. Elle permet en revanche de s'affranchir du problème de l'avance au diagnostic pour les cancers dépistés. Pour cette raison, nous avons retenu cette option. Elle implique d'utiliser impérativement la survie estimée parmi des cancers dépistés pour prédire les décès des cancers dépistés. Elle implique également de prédire les cas de cancers dans les deux situations année par année, pour adapter le recul utilisé dans la prédiction des décès.

Les résultats de l'analyse de survie sont ainsi utilisés pour prédire le nombre de décès à une date de point fixée dans chacune des situations. Le rapport, sous réserve que les biais sont contrôlés, du risque de décès par cancer du sein d'une situation par rapport à l'autre, rapporté à l'ensemble de la population, permet d'estimer l'impact cumulé attendu à une date donnée, en terme de mortalité entre les deux politiques de dépistage. Cet impact est ainsi exprimé sous la forme d'un risque relatif.

Calcul des intervalles de confiance

On souhaite calculer l'intervalle de confiance de ce risque relatif, en prenant en compte la variabilité des estimateurs des paramètres du modèle de progression et de la sensibilité. A l'issue de l'analyse du modèle de progression, on disposera des estimations des paramètres (taux de transitions et sensibilité) et d'une estimation de leur matrice de variance-covariance.

On peut envisager trois types de solutions pour estimer l'intervalle de confiance :

- analytique (méthode delta) ;
- empirique (simulations à partir des paramètres et de leur matrice de variance-covariance) ;
- ré-échantillonnage (bootstrap).

La méthode analytique fournit une approximation de la variance du risque relatif en fonction de la matrice de variance-covariance des paramètres. Le risque relatif est vu comme une fonction de ces paramètres. La méthode delta est fondée sur un développement de Taylor de cette fonction et nécessite de calculer analytiquement ses dérivées premières. Cette dérivation ne peut être envisagée dans notre cas sans l'appui d'un logiciel de calcul formel.

La méthode empirique permet d'éviter le calcul formel des dérivées et d'éviter l'approximation de la variance par la méthode delta. Cette approche suppose cependant, comme la première, que les paramètres suivent une loi normale multivariée. Cette hypothèse ne sera certainement pas vérifiée car la sensibilité est un paramètre borné, et qu'elle sera proche, si ce n'est égale, de sa borne supérieure (100 %), induisant une asymétrie dans la distribution.

La méthode de ré-échantillonnage par bootstrap permet de s'affranchir de cette hypothèse. Cette solution sera cependant lourde en temps de calcul. Les résultats des méthodes empirique et bootstrap seront comparés sur des échantillons simulés. Si les résultats de la méthode empirique sont acceptables, cette dernière sera retenue.

4.1.3. Données nécessaires

Modèles de progression

Les modèles de progression servent à décrire l'évolution du cancer du sein chez la femme, en isolant la phase asymptomatique (ou préclinique), éventuellement selon l'envahissement ganglionnaire (cf paragraphe 2). Les données nécessaires à l'estimation des paramètres de progression sont issues du dépistage organisé. Les cancers dépistés sont assimilés à des cancers en phase asymptomatique, les cancers d'intervalle sont assimilés à des cancers symptomatiques.

Les données seront demandées sous forme individuelle et anonyme aux structures de gestion. Les variables suivantes sont nécessaires :

- Pour chaque femme :
 - département de résidence,
 - mois et année de naissance,
 - identifiant anonyme.

- Pour chaque mammographie⁹ :
 - identifiant anonyme femme,
 - mois et année de la mammographie,
 - antécédent de mammographie et date,
 - diagnostic à l'issue de la procédure dépistage,
 - caractéristiques de la tumeur (type histologique, taille, envahissement ganglionnaire, métastase, grade),
 - date de diagnostic,
 - indicateur de cancer d'intervalle.

Analyse de survie

Pour prédire la mortalité par cancer du sein, il est nécessaire de calculer la survie nette (décès associés au cancer du sein) en population générale, différenciée selon l'envahissement ganglionnaire, avec le recul le plus long possible, et différenciée autant que possible entre cancers dépistés et cancers cliniques.

Seuls les registres des cancers peuvent fournir des données de survie en population générale. Une analyse de la survie par cancers est en cours (étude Francim-Service Bio-statistiques des Hospices civils de Lyon) et a été l'occasion de mettre à jour la survie (date de point au 1^{er} janvier 2000). Cependant, les caractéristiques des tumeurs au diagnostic ne sont en général pas enregistrées en routine, étant donné la difficulté à collecter cette information de manière fiable.

Deux échantillons seront utilisés :

- l'échantillon Francim sein-1990, pour la survie des cancers cliniques [125]. Les caractéristiques des tumeurs ont été renseignées pour cet échantillon. Ce dernier comprend cependant un certain nombre de cancers dépistés à titre individuel, mais il sera impossible de les identifier et de les exclure ;
- un autre échantillon, constitué des cancers dépistés dans le cadre du DO, dans les registres de cancers participant à l'échantillon Francim-sein, sera utilisé pour calculer la survie de cancers dépistés. Les caractéristiques des tumeurs étant recueillies par les structures de dépistage et la survie ayant été mise à jour dans les registres, il est possible, en croisant les fichiers, de calculer la survie selon l'envahissement ganglionnaire.

Estimation de l'impact

L'estimation de l'impact est essentiellement fondée sur les résultats des deux analyses précédentes. Cette étape ne nécessite pas à proprement parler de données, mise à part la spécification des deux situations à comparer. La description de ces situations s'appuiera en ce qui concerne le dépistage individuel sur les données disponibles dans la littérature (cf chapitre 5.2 de ce rapport).

4.1.4 Population d'étude

Modèle de progression

Pour estimer les paramètres du modèle de progression, il faut des données issues du dépistage organisé, avec un enregistrement exhaustif des cancers de l'intervalle. Par ailleurs, on a décidé de restreindre l'analyse à une période d'étude relativement courte, pour minimiser les évolutions possibles au cours de la période d'analyse.

On a ainsi décidé de se restreindre aux départements ayant participé au programme pilote initié dans les années 1989-90, et couverts par un registre, ou avec un recueil systématique anatomo-pathologique de bonne qualité. Les départements qu'on souhaite analyser sont les suivants :

Départements¹: Isère, Bas-Rhin, Hérault, Bouches-du-Rhône², Rhône²

¹ Les données de la structure de gestion de la Somme ne sont pas exploitables avant 1995

² Sous réserve que l'exhaustivité des cancers d'intervalle soit satisfaisante

Période d'analyse : Deux ou trois premières campagnes de dépistage (selon le rythme du DO)

Ages : 50 à 69 ans¹

¹ 50-64 ans pour le Bas-Rhin

⁹ On emploie le terme mammographie dans un sens élargi : il s'agit en réalité de l'ensemble de la procédure de dépistage.

Analyse de survie

L'analyse de survie portera sur les deux échantillons suivants, chez les femmes de 50 à 69 ans au diagnostic :

- l'échantillon Francim sein-1990, pour la survie des cancers cliniques. Cet échantillon est composé de femmes diagnostiquées en 1990, dans les départements du Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Bas-Rhin, Somme, Tarn (N=1 564 tous âges) [125] ;
- l'échantillon des cancers dépistés dans le cadre du programme pilote de dépistage organisé initié en 1990, et dans un des départements inclus dans l'échantillon Francim-sein (Hérault, Isère, Bas-Rhin, Somme), pour la survie des cancers dépistés. Les cancers diagnostiqués entre 1990 et 1994 seront retenus.

Estimation de l'impact

Compte-tenu de la période d'analyse, l'estimation de l'impact correspond aux modalités de dépistage adoptées lors du programme pilote (un seul cliché, double lecture systématique). L'impact sera estimé au terme de 10 ans de déroulement, car le recul actuel des données de survie disponibles ne permet pas de réaliser une estimation à plus long terme.

4.1.5 Organisation du travail

■ Phase préparatoire

Modèles de progression

Écriture des vraisemblances des modèles 3-états et 5-états et programmation

1. Modèle sans DI, tests sur échantillons simulés.
2. Modèle intégrant le DI, tests sur échantillons simulés.
3. Modèle multi-départements.

Obtention des données

4. Obtention des données nécessaires auprès des structures de gestion.
5. Obtention des données d'incidence par classe d'âge auprès des registres concernés, pour la période précédent le démarrage du DO.

Estimation de l'impact

6. Écriture formelle de l'estimation de l'impact, incluant la stratégie de contrôle des biais, et les hypothèses sur le DI. Illustration sur données issues de la littérature (progression et survie).

Formulation des hypothèses DI

7. Formulation des hypothèses sur le DI, sous la forme nécessaire à la prise en compte dans le modèle de progression.
8. Formulation des hypothèses DI, pour l'étape d'estimation de l'impact.

■ Analyses

Modèles de progression

9. Analyses modèles 3-états, par département et combinées multi-départements, intégrant le DI :
 - déclinaisons selon les différents axes retenus (*in situ* inclus/exclu ; incidence pré-clinique paramètre interne/externe) ;
 - analyses de sensibilité sur les hypothèses DI.
10. Analyses modèles 5-états, par département et combinées multi-départements (sensibilité en paramètre externe) :
 - déclinaisons selon les différents axes retenus (*in situ* inclus/exclu ; incidence pré-clinique paramètre interne/externe)
 - analyses de sensibilité sur les hypothèses DI.

Survie

11. Analyse de survie, en fonction de l'envahissement ganglionnaire

Estimation de l'impact

12. Estimation de l'impact sur la mortalité de différentes politiques de dépistage, en fonction des hypothèses sur le DI, et de la participation au DO.

4.1.6 Discussion

Avantages

- Le modèle de progression permet d'estimer les paramètres de l'épidémiologie du cancer du sein dont on a besoin. Ceci permet de contourner la question d'une population de référence sans dépistage, qui n'existe plus en France depuis le milieu des années 1980.
- En d'autres termes, la population est son propre contrôle. On impose que les populations soient comparables dans les deux situations en utilisant un unique modèle de progression.
- Une prise en compte minimale du dépistage individuel dans l'estimation des paramètres de progression est possible.
- Cette approche permet d'explorer différents scénarios en terme d'impact, une fois estimés les paramètres du modèle de progression et de l'analyse de survie.

Inconvénients

- Les modèles de progressions adoptés sont paramétriques et reposent sur des hypothèses fortes. Par ailleurs, la modélisation retenue est sommaire.
- Le seul facteur pronostique pris en compte est l'envahissement ganglionnaire. Il serait plus séduisant d'en intégrer au moins un deuxième (*eg.* taille), mais nous n'avons pas la puissance nécessaire pour réaliser les estimations du modèle de progression associé.
- L'utilisation d'un modèle de progression, s'il nous permet de contourner certains problèmes, est nécessairement réducteur et nous éloigne des données observées.
- Les non-participantes sont supposées identiques aux participantes.
- La prise en compte du dépistage individuel est très schématique et repose sur des hypothèses. Il faut souligner que cette approche ne permet pas de répondre aux questions relatives à la qualité du dépistage individuel, comparée à celle du dépistage organisé : faute de données sur la sensibilité du DI, les hypothèses sont adoptées *a priori*.
- Certains cancers d'intervalle sont en réalité diagnostiqués à l'occasion d'un dépistage individuel. Cette pratique sera intégrée dans le modèle si elle s'avérait importante et s'il y a suffisamment d'information pour formuler des hypothèses.
- En utilisant une survie pour prédire les décès parmi les cancers cliniques qui est mesurée en réalité sur un mélange de cancers cliniques et de cancers dépistés à titre individuel, on induit un biais en défaveur du dépistage. On minimise ainsi la différence entre les cancers dépistés et les cancers cliniques.
- Cette approche est laborieuse.

Questions ouvertes

Les incertitudes sur le niveau et rythme de dépistage individuel vont conduire à de nombreuses analyses de sensibilité. Cette incertitude risque de se répercuter sur la précision des résultats obtenus. Les explorations sur simulation devraient cependant permettre de répondre en partie à cette interrogation.

Le modèle de progression ne prévoit pas de surdiagnostic. Il est assez difficile de comprendre quelles sont les implications, en terme de biais dans le calcul final de la réduction attendue de la mortalité, de cette absence de prise en compte. Il est possible d'envisager des explorations sur simulation. Duffy et Chen [91,122] avaient introduit un paramètre supplémentaire dans le modèle (proportion de faux positifs), pour représenter les tumeurs dépistées qui ne seraient pas survenues cliniquement en l'absence de dépistage. Plus récemment, toujours dans le cadre de modèles multi-états markoviens, ils ont proposé d'isoler spécifiquement un état pour les tumeurs non-progressives [192,199]. On peut ainsi imaginer, en reprenant par exemple cette dernière modélisation, d'explorer par simulation les biais induit par l'existence d'un surdiagnostic non pris en compte.

4.2. Simulation (MISCAN)

MISCAN est une application développée par l'équipe hollandaise de l'Erasmus University de Rotterdam. Cette application permet de définir un modèle qui simule une situation sans dépistage et une situation avec dépistage.

L'impact du dépistage est mesuré en comparant les deux situations. MISCAN n'estime pas les paramètres décrivant le modèle, ceux-ci doivent être ajustés empiriquement en comparant les données observées et les données prédites par le modèle sur une série d'indicateurs.

Le contexte français, avec l'importance de son dépistage individuel, qui a débuté avant la mise en place du programme pilote de dépistage organisé, soulève de nombreux problèmes dans l'application de MISCAN. Ce point, déjà évoqué pour l'approche Markov, se pose de manière beaucoup plus aiguë dans MISCAN, pour des raisons qui seront détaillées au paragraphe 4.2.2.

Ainsi, comme il a été évoqué en introduction du chapitre 4, le groupe de travail a opté pour une démarche en deux temps. La mise en oeuvre de MISCAN sera discutée au vu de l'expérience de l'approche précédente.

La version de MISCAN présentée ci-dessous est une version standard, mais il faut souligner que l'équipe de l'Erasmus University de Rotterdam travaille actuellement à de nouveaux développements (www.cisnet.flexkb.net/mp/pub/cisnet_breast_erasmus_profile.pdf). En particulier, le modèle de l'histoire naturelle du cancer du sein adopté dans la nouvelle version a été profondément modifié par rapport à la version standard présentée ici.

4.2.1 Introduction

Principe

Le principe de MISCAN (Micro SCReening ANalysis) a été exposé dans le paragraphe 3.2.2 de la revue de la littérature.

Brièvement, MISCAN simule une cohorte avec et sans dépistage, à partir de paramètres décrivant :

- les caractéristiques démographiques de la population ;
- l'histoire naturelle du cancer du sein (ie en l'absence de dépistage) ;
- la survie ;
- les caractéristiques du dépistage (âges cibles, rythme, sensibilité du test) ;
- la participation ;
- l'impact de la détection précoce sur la mortalité.

L'histoire naturelle comporte un modèle de progression au sein de la phase préclinique, proche dans le cas du cancer du sein, du modèle markovien adopté dans l'approche présentée au paragraphe 4.2.1. Mais la progression est ici différenciée selon la taille de la tumeur.

L'impact du dépistage est quantifié en comparant une simulation de la population avec dépistage et sans dépistage. MISCAN repose sur une micro-simulation, c'est-à-dire la simulation de l'histoire de la maladie pour chaque individu d'une population.

Les paramètres sont une entrée de MISCAN (et non une sortie, MISCAN n'estime pas les paramètres). Le modèle est calibré en comparant les données simulées aux données observées sur une série d'indicateurs. Les données nécessaires sont :

- pour la situation sans dépistage : données historiques avant la mise en place du dépistage, ou données d'une population de référence comparable (incidence du cancer du sein, distribution des tailles de tumeurs, survie selon la taille de tumeur) ;
- pour la situation avec dépistage : données issues des programmes de dépistage analysés (taux de détection, taux de cancer d'intervalle, distribution des tailles des tumeurs selon le mode de détection).

IMPORTANT : nous rappelons que l'impact sur la mortalité de la détection précoce des tumeurs est un paramètre propre de MISCAN et ne découle pas directement de la survie comme dans l'approche présentée au paragraphe précédent. Ce paramètre a été dérivé à partir des résultats des essais randomisés suédois.

Les questions

Comme pour l'approche basée sur une modélisation de Markov de la progression de la maladie, les questions auxquelles on souhaiterait répondre sont :

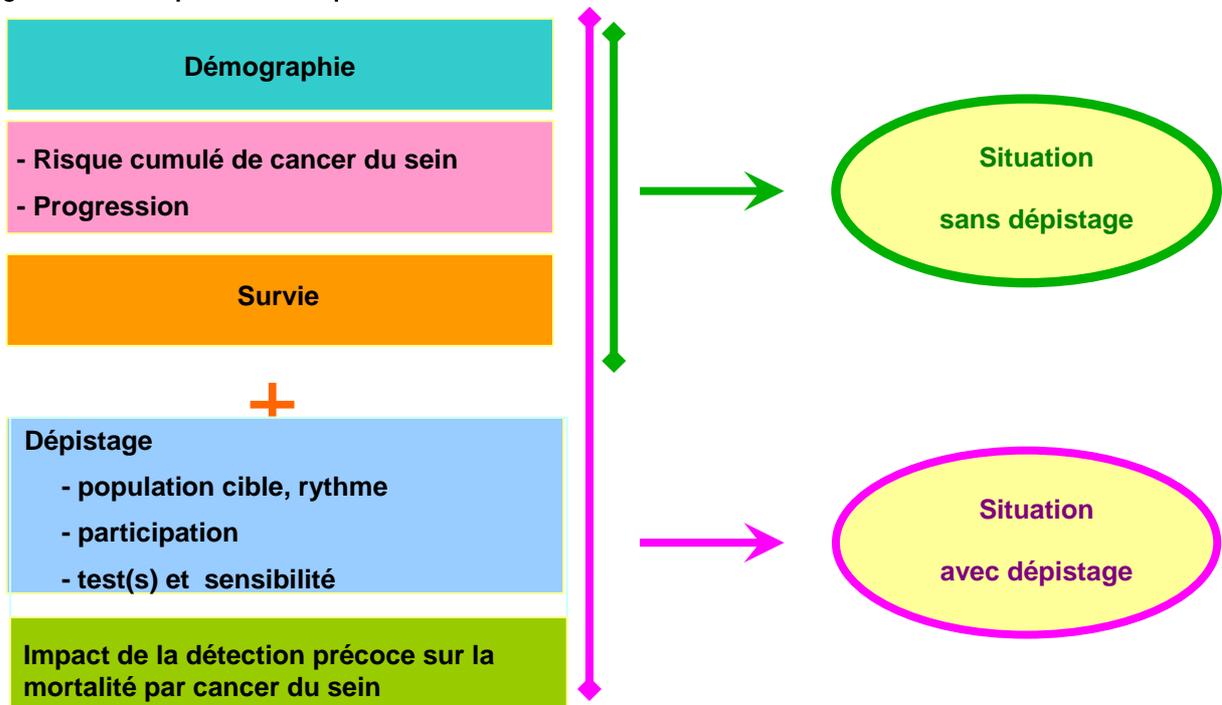
- impact global du dépistage organisé et individuel par rapport à une situation sans dépistage organisé (dépistage individuel uniquement) ;
- impact global du dépistage organisé et individuel (DO+DI) par rapport à une situation sans aucun dépistage ;
- impact du dépistage organisé chez les participantes par rapport à une situation où ces femmes ne seraient pas dépistées.

4.2.2 Méthode

Description du modèle

Nous présentons graphiquement le principe du modèle adopté. Les différents points seront détaillés par la suite.

Figure 4.3. Description schématique de MISCAN



Paramètres démographiques

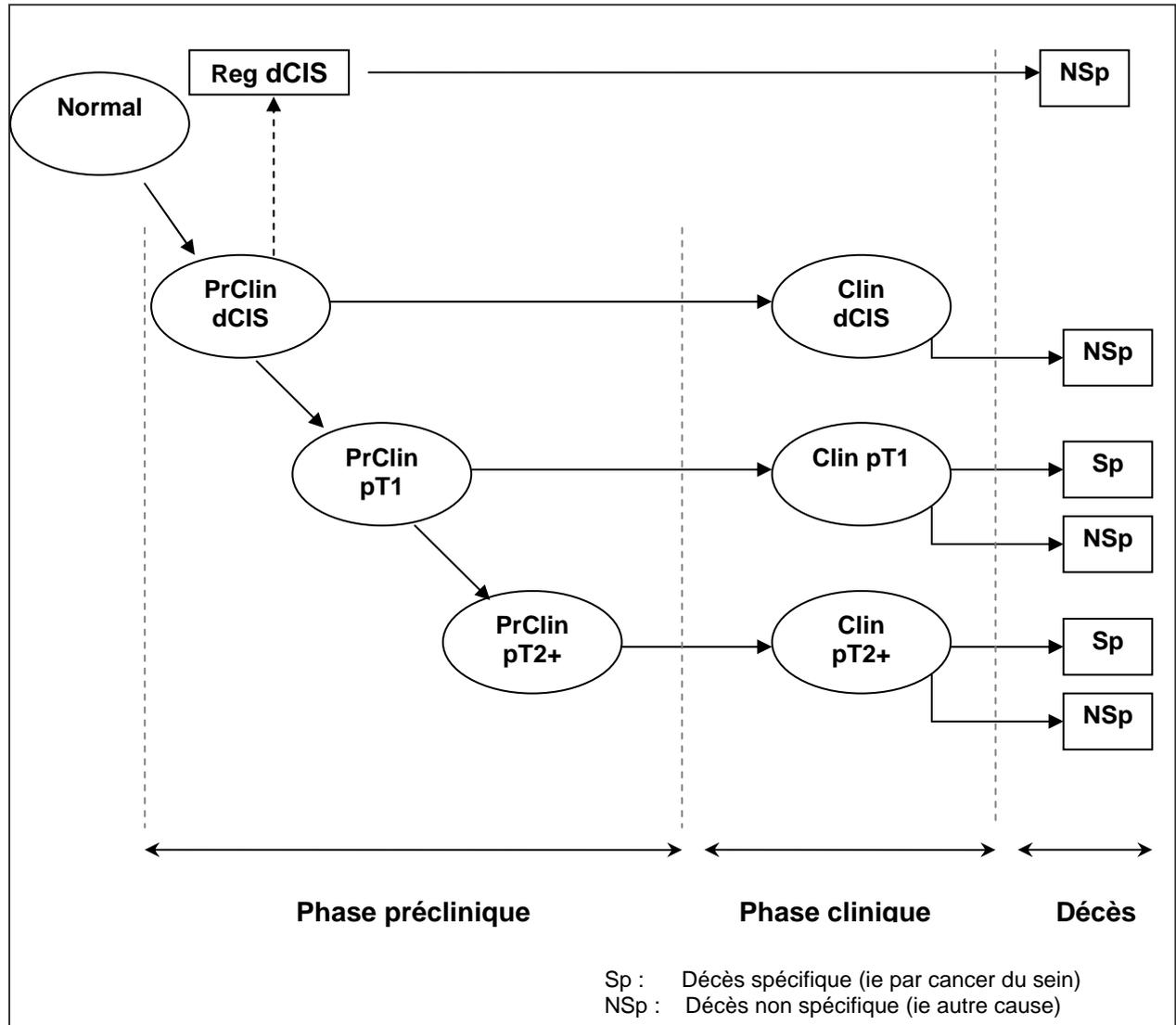
La natalité est entrée sous la forme d'une distribution des années de naissance au sein de la cohorte simulée. La mortalité (hors cancer du sein) est entrée sous la forme d'une distribution de temps de vie (hors cancer du sein). A partir de ces deux paramètres sont simulées les dates de naissance et de décès (hors cancer du sein) de l'ensemble de la cohorte. La mortalité par cancer du sein sera ajoutée ensuite à partir des paramètres de survie.

Paramètres de l'histoire naturelle du cancer du sein et de la survie

L'histoire du cancer du sein est découpée de la manière suivante : risque cumulé de cancer du sein (préclinique), distribution de l'âge à l'incidence (préclinique) parmi les cas de cancers, progression selon la taille de la tumeur de la phase préclinique vers la phase clinique. La survie est découpée selon le même principe, sous la forme d'une probabilité de décès par cancer du sein parmi les cas, et d'une distribution du temps de survie parmi les décès par cancer du sein, différenciée selon la taille également.

La progression de la maladie et le décès sont modélisés sous la forme d'un modèle multi-états. Ce modèle, qui est utilisé parmi les cas de cancers du sein, est présenté graphiquement ci-dessous. Le modèle a été simplifié dans sa présentation. La taille est en réalité scindée en quatre classes dans le modèle actuel, mais le principe est identique.

Figure 4.4. Présentation simplifiée du modèle multi-états adopté dans MISCAN pour la progression de la maladie et la survie, parmi les cas de cancer du sein



Chaque transition d'un état vers un autre est paramétrée par une distribution du temps de séjour dans l'état avant transition, et par une probabilité de transition. Dans MISCAN sein, les distributions de temps de séjour dans les états cliniques sont des lois exponentielles. Les paramètres (probabilités de transition et temps de séjours) dépendent de l'âge. Le temps de séjour avant la première transition correspond à l'âge à l'incidence préclinique, et le temps de séjour avant la dernière transition correspond à la survie. Leurs distributions sont paramétrées sous la forme de distributions cumulées linéaires par morceaux. Lorsqu'il s'agit d'un décès non spécifique, la date de décès initialement calculée à partir des paramètres démographiques lors de la première étape de la simulation de la cohorte est conservée. Enfin, MISCAN autorise, contrairement au modèle markovien adopté dans l'approche précédente, la corrélation des temps successifs de séjours dans les différents états précliniques chez un même individu. Cet élément est paramétré sous la forme d'un coefficient de corrélation spécifique à chaque transition.

On notera que la phase dCIS est isolée. Le détail n'a pas été présenté ici, mais il y a en réalité deux transitions de dCIS vers invasif, l'une, avec un temps de séjour très court, qui modélise finalement un passage presque direct de l'état normal à l'état invasif, et l'autre, avec un temps de séjour plus conséquent, qui modélise une réelle phase dCIS qui précède l'état invasif. On notera également qu'une régression des dCIS est modélisée.

Le modèle multi-états permet d'ajouter l'histoire du cancer du sein et la survie, dans le cas d'une situation sans dépistage, à la cohorte initialement simulée. A noter que la date de décès initialement simulée agit comme une censure par rapport aux événements relatifs aux cancers du sein (incidence clinique, décès par cancer du sein). Si le modèle multi-états prédit un décès par cancer du sein postérieur au décès initial, alors c'est le décès initial qui est retenu et la cause de décès sera « décès non spécifique ».

La perturbation engendrée par le dépistage sur cette même cohorte est alors simulée dans un troisième temps.

Paramètres décrivant le dépistage

La paramétrisation du dépistage est prévue pour le dépistage organisé. Elle est présentée ci-dessous. Nous discuterons ensuite de l'intégration possible du dépistage individuel sur ce canevas. Il existe cependant une option « dépistage individuel » (appelé dépistage opportuniste), dont le fonctionnement ne nous est pas connu, et est à éclaircir auprès de l'équipe hollandaise.

- Organisation du dépistage (population cible, rythme)

L'organisation du programme est décrite par :

- une année de début et une année de fin de programme de dépistage ;
- les âges à l'invitation.

- Participation

La participation au programme est paramétrée sous la forme de probabilités, qui peuvent varier avec l'âge :

- probabilité de participer suite à la première invitation ;
- probabilité de participer suite à une nouvelle invitation sachant que la femme a participé à la dernière invitation ;
- probabilité de participer suite à une nouvelle invitation sachant que la femme n'a pas participé à la dernière invitation.

- Caractéristiques des tests

Les caractéristiques du test sont paramétrées sous la forme de probabilités de détection du cancer (sensibilité du test), selon l'état au moment du dépistage (ie dépend ici de la taille). Cette sensibilité est supposée indépendante de l'âge.

Il faut souligner qu'on peut dans MISCAN modéliser deux tests plutôt qu'un test global (par exemple dans le cas de deux clichés ou d'un examen clinique et d'une mammographie).

Paramètres décrivant l'impact de la détection précoce sur la mortalité

Dans MISCAN, la modification de la survie, et par conséquent la réduction de la mortalité, associée à la détection précoce par un dépistage, est estimée de manière indirecte via une probabilité de « changer de survie ». Cette probabilité dépend de la taille de la tumeur dépistée et permet de changer de cause de décès (et d'âge au décès) par rapport à la situation sans dépistage, indépendamment de la cause de décès (cancer du sein/autre). Plus précisément, une femme dépistée avec un cancer de taille s se verra attribuer une guérison avec une probabilité $p(s)$, et se verra attribuer le même décès qu'en l'absence de dépistage avec une probabilité $1-p(s)$.

Cette paramétrisation a été choisie pour pouvoir prendre en compte une amélioration du pronostic à catégorie de taille égale (eg pT1), observée notamment dans les essais randomisés suédois.

Note sur la structure de MISCAN

MISCAN laisse la possibilité de simuler plusieurs populations (*eg* différentes régions). MISCAN est structuré en trois niveaux :

- le niveau général ;
- le niveau cohorte ;
- le niveau strates, qui sont des sous-groupes des cohortes.

Les paramètres définis au niveau général sont :

- progression de la maladie parmi les cas de cancer du sein et survie ;
- sensibilité du test ;
- impact de la détection précoce sur la mortalité.

Les paramètres définis au niveau d'une cohorte sont :

- table de natalité.

Les paramètres définis au niveau d'une strate sont :

- table de mortalité hors cancer du sein ;
- risque cumulé d'incidence du cancer du sein ;
- organisation du dépistage ;
- participation.

Cette structuration permet, par exemple, de simuler la mise en place progressive de programmes de dépistage dans différentes zones géographiques, avec des rythmes et des participations qui peuvent varier, et un niveau d'incidence également variable.

Validation du modèle

■ Dans un contexte « idéal »

On va supposer ici que l'on dispose :

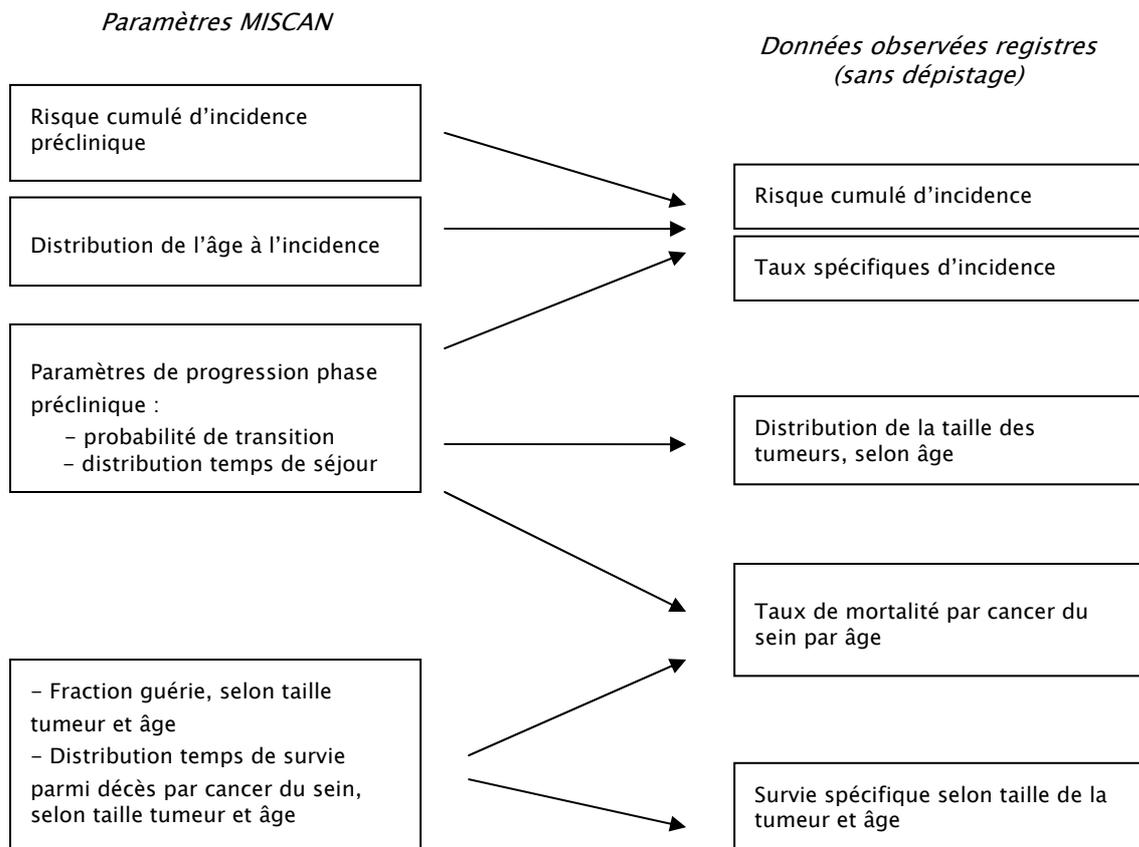
- de données de référence dans une situation sans dépistage (*eg* juste avant le démarrage d'un programme dans une population sans opportunité de dépistage individuel) ;
- de données issues d'un programme de dépistage, dans une population sans opportunité de dépistage individuel.

On discutera ensuite de l'adaptation de cette étape au contexte français.

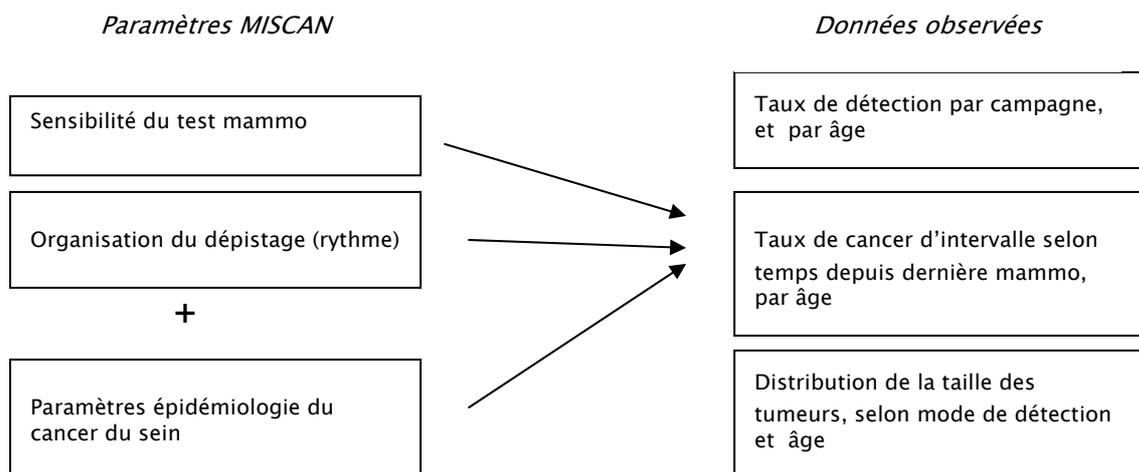
Dans les articles présentant MISCAN sein, les données observées dans la situation sans dépistage (incidence, survie) sont plutôt considérées comme une entrée du modèle. Mais les paramètres décrivant la situation ne sont pas directement observables. Nous avons ainsi fait le choix ici de présenter le lien, dans la situation sans dépistage également, entre les paramètres de MISCAN et les données observées concernant l'épidémiologie du cancer du sein.

La validation concerne pour sa part les données issues de programme de dépistage (taux de détection, taux de cancer d'intervalle, distribution des tailles des tumeurs selon le mode de détection), et vise essentiellement les paramètres du modèle de progression du cancer du sein et la sensibilité du test mammographique. Pour chaque indicateur, un test de comparaison simulé/observé est réalisé.

Situation sans dépistage



Situation avec dépistage



■ Adaptation au contexte français

Il faut noter que l'étape de validation de MISCAN est particulièrement complexe, car les paramètres sont nombreux, et il est difficile d'isoler l'influence des différents paramètres dans les indicateurs utilisés. Au delà de cette complexité propre à MISCAN, la mise en oeuvre de la validation soulève dans le contexte français, du fait d'un dépistage individuel massif antérieur au programme de dépistage organisé, les problèmes spécifiques suivants.

- Epidémiologie détaillée du cancer du sein dans une situation sans dépistage

Il faut remonter avant le milieu des années 1980 pour être dans un contexte sans aucun dépistage. D'une part, les données détaillées pour cette période sont rares, en particulier l'information concernant la taille des tumeurs (cf 5.1.1 et 5.1.5), et *a fortiori* les données de survie selon la taille. Seul le registre gynécologique de Côte d'Or, et semblerait-il le registre du Bas-Rhin, disposent de données de ce type pour cette période. D'autre part, cela induit un décalage temporel de 5 à 10 ans entre les données utilisées pour la situation sans et avec dépistage. Le niveau d'incidence a pu évoluer sur ce laps de temps, et surtout, la distribution de tailles des tumeurs au diagnostic a pu s'améliorer, en dehors de l'effet de la mammographie, par un meilleur suivi et une préoccupation grandissante des femmes.

Faute d'éléments concernant ces possibles évolutions, on sera probablement contraint de prendre telles quelles les seules informations disponibles (Côte d'or et Bas-Rhin, milieu des années 1980).

Remarque : on pourrait également imaginer partir de données observées juste avant la mise en place du programme, et considérer que ces données représentent l'épidémiologie « baseline » du cancer du sein, même si en réalité elles incluent l'effet du DI. Il n'est pas très aisé de comprendre les implications d'un tel choix. Cette option, à laquelle nous ne sommes pas très favorable *a priori*, devra néanmoins être discutée avec l'équipe hollandaise. Il faut souligner cependant que même cette option soulève une question de disponibilité de données. En effet, il faut attendre l'année 1990, pour avoir des informations sur la taille de la tumeur, qui ont été recueillies pour un sous-échantillon dans le cadre de l'étude Francim-sein 1990 [125]. Mais le programme de dépistage avait déjà démarré dans la plupart des départements impliqués dans le programme pilote, l'échantillon inclut ainsi un certain nombre de cancers dépistés dans le cadre du programme.

- Prise en compte du dépistage individuel

De même que dans l'approche Markov, l'existence du dépistage individuel a un impact sur les données observées dans le DO. Il faudra donc, comme pour l'approche Markov, faire des hypothèses sur ce dépistage individuel, l'intégrer dans MISCAN, et réaliser des analyses de sensibilité sur ces hypothèses. Mais les analyses de sensibilité dans MISCAN seront particulièrement coûteuses en temps, du fait de la lourdeur de la validation. Si cette démarche est accessible, elle n'en sera pas moins très laborieuse. On peut espérer toutefois que l'expérience de la mise en oeuvre de l'approche Markov nous permettra de mieux cibler les analyses de sensibilité.

4.2.3 Données nécessaires à la mise en oeuvre de MISCAN

Les données nécessaires ont été évoquées dans les paragraphes précédents, elles sont représentées brièvement ici.

■ Situation sans dépistage

- Données épidémiologiques sur le cancer du sein (par classe d'âge : incidence du cancer du sein, distribution des tailles de tumeurs, survie selon la taille de tumeur).
- Données démographiques (natalité, mortalité hors cancer du sein).

■ Situation avec dépistage

- Données concernant l'organisation du programme (âge cible, rythme d'invitation).
- Données concernant la participation des femmes au programme.
- Données issues du programme. Par classe d'âge et type de vague (prévalente versus incidente) : taux de détection, taux de cancer d'intervalle selon le temps écoulé depuis la dernière mammographie, distribution des tailles des tumeurs selon le type de cancer (dépisté ou intervalle).
- Des hypothèses quantifiées concernant le DI (même problématique que dans l'approche Markov).

4.2.4 Population d'étude

Pour les raisons évoquées dans l'approche Markov, on souhaite analyser les mêmes départements, à savoir :

Départements^a : Isère, Bas-Rhin, Hérault, Bouches-du-Rhône^b, Rhône^b

^a Les données de la structure de gestion de la Somme ne sont pas exploitables avant 1995.

^b Sous réserve que l'exhaustivité des cancers d'intervalle soit satisfaisante

Période d'analyse : Deux ou trois premières campagnes de dépistage (selon le rythme du DO)

Âges : 50 à 69 ans^c

^c 50-64 ans pour le Bas-Rhin

4.2.5 Discussion

MISCAN présente les avantages et inconvénients de toute approche reposant sur une modélisation de l'histoire naturelle de la maladie, et mentionnés dans l'approche précédente (populations comparables dans les deux situations du fait d'un unique modèle de progression, au prix d'une modélisation nécessairement réductrice ; prise en compte minimale du dépistage individuel ; possibilité d'explorer différents scénarios en terme d'impact une fois le modèle validé). Au delà de ce dénominateur commun, on peut citer plus spécifiquement les points suivants.

■ Avantages

- Le modèle a été appliqué et validé dans plusieurs pays.
- MISCAN simule en longitudinal l'impact sur la mortalité ou sur tout autre indicateur, et permet de simuler la mise en place progressive de programme à différentes périodes. Il peut de plus être étendu pour réaliser des analyses coûts-efficacité. En ce sens, il constitue un outil intéressant dans le cadre de l'évaluation du dépistage.
- La modélisation est souple, et tente de prendre en compte, autant que possible, des phénomènes réels (*eg* corrélation des temps de séjour en phase préclinique).

■ Inconvénients

- L'impact sur la mortalité par cancer du sein de l'avance au diagnostic obtenue grâce au dépistage est un paramètre *a priori* dérivé des essais randomisés suédois. Ce paramètre ne peut pas être validé sur des données françaises. MISCAN en ce sens ne fera que traduire la détection précoce obtenue en France en terme de réduction de mortalité, sous l'hypothèse que l'impact de cette détection précoce est, à taille de tumeur égale, identique à celle des essais randomisés suédois.
- MISCAN n'estime pas les paramètres. La validation est de ce fait laborieuse et ne repose pas sur une fonction objectif clairement définie. Elle est particulièrement délicate dans le contexte français.
- Les estimations d'impact de MISCAN ne sont accompagnées d'aucun intervalle de confiance : MISCAN ne rend pas compte de l'incertitude pesant sur les paramètres utilisés.
- MISCAN ne prévoit pas d'évolution temporelle des paramètres. Cependant, une évolution du niveau d'incidence pourrait probablement être intégrée, en s'appuyant sur la structuration en cohortes de MISCAN. A noter que ce point a pu évoluer dans les derniers développements de cet outil.
- Les participantes seront supposées identiques aux non participantes.

4.3. Analyse de tendance

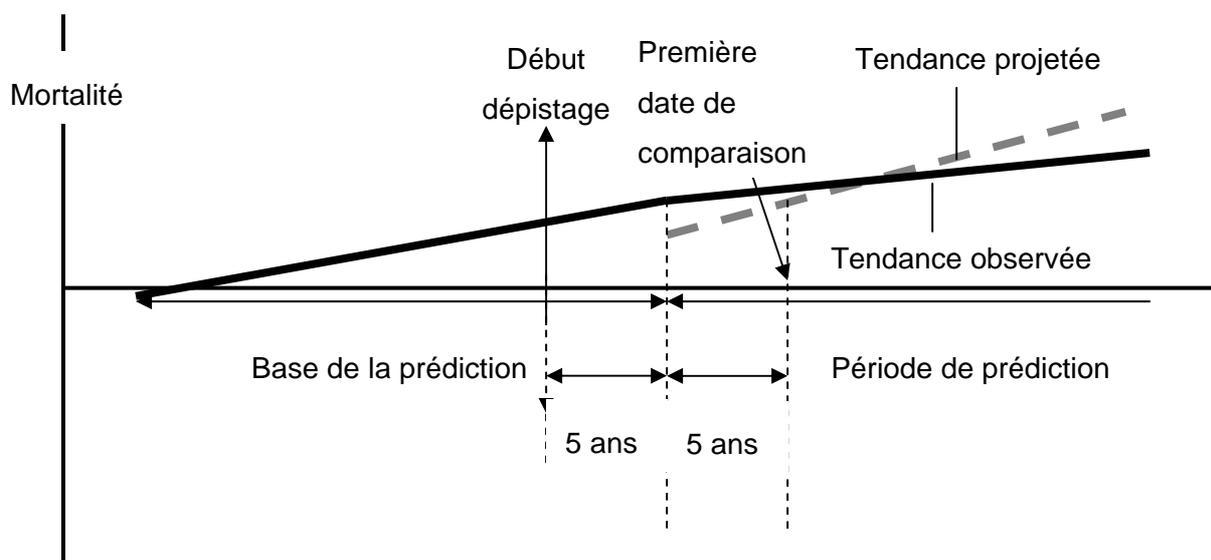
L'analyse de la tendance est une méthode écologique (elle estime, pour une population donnée, l'évolution de la mortalité en fonction du temps) et à ce titre ne permet pas de contrôler les facteurs de confusion (nature des traitements, nature et date du diagnostic, contexte médico-social, etc). Cette méthode ne prétend pas rivaliser avec les deux approches précédentes et sera utilisée ici à titre descriptif essentiellement. Le principe est de mettre en évidence, s'il y a lieu, une modification de la tendance de la mortalité « un certain temps » après la mise en place du dépistage. Cette modification pourrait être attribuée en partie au dépistage. On pourrait appliquer la méthode utilisée par Blanks [76]. On pourrait également envisager une approche du même type que celle adoptée par Sasieni [77]. Le choix définitif de la méthodologie et sa mise en oeuvre détaillée reste à établir. Est présentée ci-dessous une méthodologie inspirée du travail de Blanks.

4.3.1. Méthode

La méthode consiste à analyser la tendance de la mortalité par cancer du sein à l'aide d'un modèle âge-cohorte bayésien [126,127] par départements. Sur la base des paramètres âge et cohorte estimés, il sera possible de projeter l'effet cohorte et donc de prévoir la tendance de la mortalité pour chaque cohorte de la population. La comparaison des tendances observée et prédite pour chacune de ces cohortes mettra – ou non – en évidence une différence qui pourra être attribuée au dépistage et aux facteurs de confusion (traitements, etc.). La comparaison des différences observées-prédites pour les cohortes dépistées et non dépistées représentera en première approximation l'« effet dépistage ».

On distinguera les départements dans lesquels le début du dépistage est assez ancien (au moins 10 ans) et les départements où le dépistage est récent (moins de 10 ans). Dans les départements à dépistage ancien, la projection se fera pour la période débutant 5 ans après le début du dépistage. La première date de comparaison se situe donc 10 ans après le début du dépistage (voir figure ci-dessous). Pour les départements à dépistage récent, la période de base de prédiction pourra être choisie comme moyenne des périodes de prédiction des départements à dépistage ancien. La

comparaison des comportements des tendances dans les départements avec dépistage ancien et avec dépistage récent, pour des cohortes de même année de naissance permettra, s'il est constaté des différences entre départements, de conforter (sinon démontrer) la conjecture analysée.



4.3.2. Données nécessaires

Les données nécessaires à l'analyse de tendance sont relativement faciles à obtenir car enregistrées en routine. Il s'agit des nombres de décès par cancer du sein par années d'âge et par périodes calendaires de un an ainsi que des effectifs de population présentés de la même manière. Ces données sont nécessaires par département à partir de 1975 et jusqu'à 2002 (le délai nécessaire pour la validation des données est de 2 ans environ).

Il pourra être intéressant d'intégrer au modèle la proportion de femmes participant au dépistage organisé en fonction de l'année aux fins de tester si cette variable a un effet sur la tendance.

Les données de mortalité seront extraites de la base gérée par le CépiDc de l'Inserm. Les données de population sont obtenues auprès de l'Insee. Les données dépistage sont obtenues auprès des structures départementales de gestion du dépistage.

5. Sources d'information

La problématique de l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité nécessite des informations sur :

- les caractéristiques des tumeurs, éventuellement selon leur mode de détection ;
- la pratique de la mammographie chez les femmes ;
- la survie.

Ce chapitre a pour objectif de décrire les différentes sources de données susceptibles d'apporter des informations sur ces sujets, de dresser un bilan des données existantes et de reporter les résultats des études publiées. Il est structuré en deux parties. La première décrit les bases de données des deux sources absolument fondamentales : les structures départementales de gestion du dépistage et les registres des cancers. La deuxième présente une revue de la littérature des études réalisées en France sur ces différents sujets.

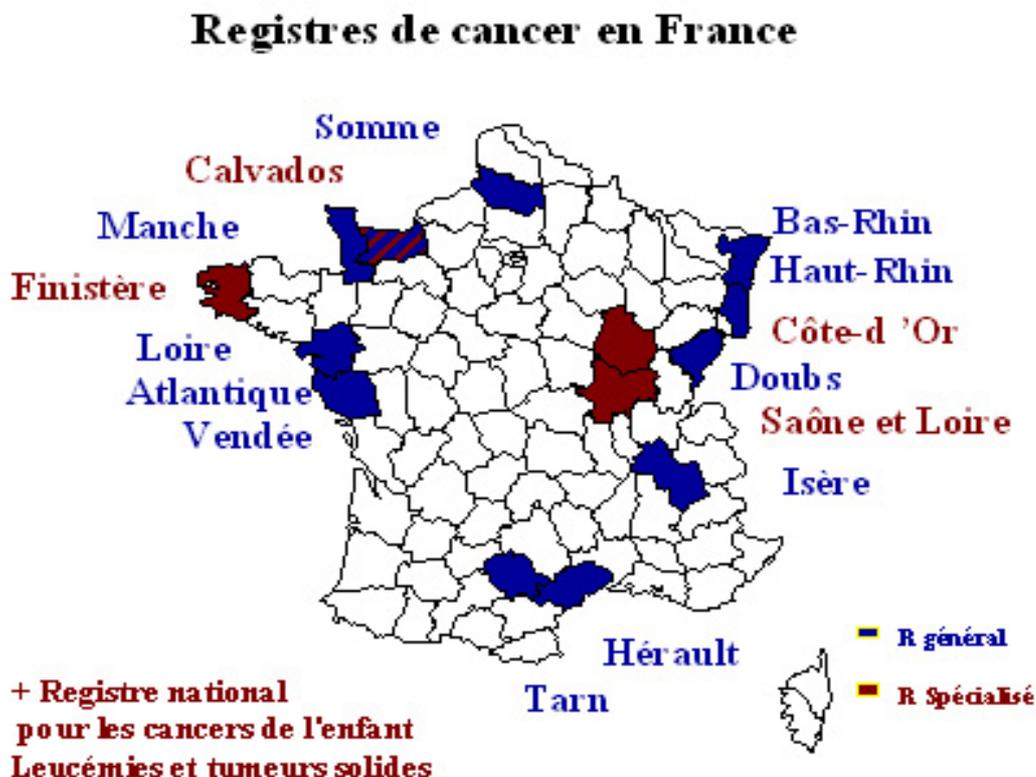
5.1. Données disponibles

5.1.1. Les registres de cancer du réseau Francim

Présentation

Seule source de données en France pour mesurer l'incidence des cancers, les registres de cancers assurent, depuis 1975 pour les plus anciens, un recueil continu et exhaustif de données nominatives en population générale à des fins de surveillance épidémiologique et de recherche en santé publique. En France métropolitaine dix registres généraux (Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Loire Atlantique-Vendée, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn) réalisent l'enregistrement actif de toutes les localisations de cancer et couvrent environ 15 % de la population. Neuf registres spécialisés recensent certaines localisations de cancer (digestif, hématologique, gynécologique) ou effectuent le recensement national des tumeurs de l'enfant (Registre national des tumeurs solides de l'enfant et Registre des leucémies-lymphomes de l'enfant). Le registre spécialisé des cancers gynécologiques et du sein est localisé en Côte-d'Or. Les registres sont soumis à une qualification de quatre ans délivrée par le Comité national des registres. Les registres français qualifiés sont rassemblés au sein du réseau Francim qui possède une base de données commune créée en 2000 et gérée par le service de biostatistiques des Hospices civils de Lyon. Le fonctionnement des registres est soumis à une autorisation de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) qui prend en compte les mesures mises en œuvre pour assurer la sécurité des données, la confidentialité et l'information délivrée aux patients. Les registres suivent une méthodologie commune pour l'enregistrement d'un nombre minimal de variables (variables d'identification de la personne, date de diagnostic du cancer, base du diagnostic, site anatomique et type histologique codés selon la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O) sources d'information, date des dernières nouvelles et statut vital. Pour les variables complémentaires la disponibilité des informations dépend des registres.

Figure 5.1. Registres de cancers en France métropolitaine



Utilité des registres pour l'évaluation des programmes de dépistage

Les registres des cancers ont, à plusieurs titres, un rôle direct et essentiel dans l'évaluation des programmes de dépistage organisé [128].

- Lorsque le registre est antérieur à la mise en place du programme de dépistage, il permet de surveiller l'évolution :
 - de l'incidence, parallèlement au déroulement des programmes et de la comparer à celle de la période précédant la mise en place du dépistage organisé ;
 - de l'incidence par stade de diagnostic, ce qui permet de vérifier si l'augmentation attendue de l'incidence des tumeurs de stade précoce s'accompagne d'une baisse de l'incidence des stades avancés. Ces indicateurs nécessitent la mise en place d'un recueil exhaustif des stades de diagnostic.
- Le croisement des fichiers des personnes dépistées avec celui des cas recensés par le registre permet de différencier différents modes de découverte des cancers et de renseigner leur prise en charge thérapeutique :
 - les cancers dépistés dans le cadre du programme ;
 - les cancers d'intervalle, diagnostiqués après un dépistage négatif et avant la prochaine date prévue d'invitation ;
 - les cancers diagnostiqués chez les femmes ne participant pas au programme ou dans un délai supérieur au rythme du programme ;
 - les cancers diagnostiqués hors population cible du programme.

Ce recueil d'information sur les modes de découverte de l'ensemble des cancers permet de déterminer la place du programme pour la découverte de lésions cancéreuses et son évolution au cours du temps. L'échange de données entre registre et structure de dépistage est essentiel à cette évaluation. L'analyse des données sur la prise en charge thérapeutique initiale apporte des indications sur les filières de traitement selon les différentes modalités diagnostiques. La comparaison des facteurs de pronostic entre ces différents groupes peut être utilisée pour mesurer l'impact du dépistage sur la précocité du diagnostic.

Les registres ont également un rôle dans les travaux d'estimation de l'incidence dans les départements non couverts par les registres.

En ce qui concerne la thématique de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein, seuls les registres peuvent fournir certaines données nécessaires aux méthodes envisagées dans ce projet (cf chapitre 4), et garantir un recueil exhaustif des cancers d'intervalle par les structures de gestion.

Données des registres

Nature des données

Les données issues des registres nécessaires pour les modèles de prédiction de Markov et MISCAN sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5.1. Données des registres nécessaires à l'analyse

Modèle de Markov	MISCAN
– Les données d'incidence spécifique par âge des cancers du sein invasifs et <i>in situ</i> dans les départements, pendant la période précédant la mise en place du programme de DO	Dans une population sans dépistage : <ul style="list-style-type: none">– Taux d'incidence spécifique– Distribution des tailles des tumeurs, selon l'âge– Données de survie selon l'âge et la taille de la tumeur sous la forme fraction guérie et distribution du temps de survie parmi les cas létaux
– Données individuelles de survie des cas de cancers, avec envahissement ganglionnaire de la tumeur renseigné	

Disponibilités des données

La disponibilité au sein des registres Francim des informations permettant de reconstituer les variables et paramètres nécessaires aux différents modèles a été évaluée à l'aide d'un questionnaire déclaratif adressé en février 2004 à chaque registre.

Ce questionnaire a été élaboré et validé par le groupe de travail. Il comportait deux parties concernant :

- L'enregistrement et la disponibilité des informations suivantes (tableau 5.2) :
 - enregistrement des carcinomes *in situ* ;
 - caractéristiques des tumeurs invasives (TN, pTN, M, grade histopronostique) et chimiothérapie néoadjuvante avant pTN. Pour les caractéristiques des tumeurs, il était demandé de fournir par année la proportion de tumeurs invasives pour laquelle la variable est renseignée ;
 - mode de découverte (il était demandé de préciser les modalités) ;
 - prise en charge thérapeutique (lieu de la prise en charge, chirurgie avec la nature du traitement, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) ;
 - statut vital en précisant la dernière date de point et l'enregistrement ou non de la cause du décès.
- Les échanges d'information entre le registre et la structure de gestion du dépistage (tableau 5.3)
 - existence d'échanges ;
 - fréquence et régularité ;
 - variables récupérées (date de la dernière mammographie de dépistage organisé, rang¹⁰ de la mammographie, autres ...) ;
 - pour quelles femmes (toutes les participantes/cancers registres/cancers détectés par le dépistage organisé) ;
 - identification des cancers de l'intervalle (au sens « tout cancer survenant chez une femme après un test de dépistage organisé négatif et avant la date prévue du test de dépistage organisé suivant »).

Tous les registres ont répondu au questionnaire.

Les principaux résultats concernant l'enregistrement et la disponibilité des informations sont rassemblés dans le tableau 5.2. Ils sont présentés de manière plus détaillée en annexe 2. Les dates de début de disponibilité des informations varient selon le type d'information, la date de création du registre et les modalités de fonctionnement du registre. Le retour systématique au dossier clinique n'étant pas effectif dans chaque registre, l'exhaustivité des informations cliniques n'est pas optimale. Certains registres ont cependant progressivement effectué un recueil en routine des caractéristiques des tumeurs malgré la difficulté d'obtention de ces informations. Ces données ont également été recueillies de façon plus exhaustive dans le cadre d'enquêtes ponctuelles. Le recueil des caractéristiques des tumeurs tend maintenant à être assuré de manière systématique par la plupart des registres en ce qui concerne le cancer du sein.

Concernant les échanges d'informations entre les registres et les structures de dépistage, les réponses dépendent de la date de mise en place du dépistage dans le département. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 5.3. Les échanges de données sont effectifs dans cinq départements, ils sont en préparation pour les autres. Afin d'avoir le recul nécessaire, le repérage des cancers de l'intervalle ne peut débuter que deux ou trois ans après le démarrage du programme de dépistage organisé, auxquels il faut ajouter le temps de recueil et validation des données par les registres. Ainsi, pour avoir les cancers d'intervalle à deux ans des femmes dépistées une année n , il faut les cancers diagnostiqués jusqu'à l'année $n+2$. Il faut ensuite entre trois et quatre ans pour que les registres puissent recueillir de manière exhaustive et valider les données, ce qui conduit à l'année $n+5$ pour la disponibilité de l'information validée. Ce repérage requiert par ailleurs une méthodologie rigoureuse de croisement de données entre le registre et la structure de dépistage.

Cinq départements (Bas-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Somme) sont capables de fournir ces informations. Cependant, l'information relative au sens de l'échange (« est-ce le registre ou la structure de dépistage qui effectue le croisement ? ») ne figurait pas dans le questionnaire. Quel que soit le sens de l'échange, celui-ci doit se faire après avoir obtenu, auprès de la Cnil, l'autorisation de transmettre ou de recevoir des données nominatives.

Le recueil précis du mode de découverte des cancers (cancers détectés par le programme, cancers de l'intervalle, cancers des non participantes découverts lors d'un dépistage individuel ou de l'apparition de signes cliniques, cancers des femmes non concernées par le dépistage) permettrait le repérage systématique des cancers d'intervalle réellement cliniques, et d'intégrer la notion de dépistage individuel. Cependant, comme il a déjà été mentionné, ce recueil nécessite un retour systématique au dossier médical. Pour la mesure de la sensibilité et de la spécificité du programme

¹⁰ Le rang de la mammographie correspond au dénombrement du nombre de fois où la femme est venue se faire dépistée dans le cadre du programme : le rang n correspond à la n -ième venue de la femme.

le croisement des fichiers du registre et de la structure de dépistage est plus fiable que le recueil d'information dans les dossiers.

En conclusion

- L'ensemble des registres de cancers, à l'exception de la Vendée, ont démarré leur activité depuis dix ans et plus, et disposent de tous les cas de cancers invasifs du sein pour la période couverte. En ce qui concerne les cancers *in situ*, leur enregistrement est actuellement généralisé, la date de début de cet enregistrement étant variable selon les registres.
- Les variables liées à l'extension de la tumeur sont disponibles de façon hétérogène et la mise à jour de ces informations nécessiterait un recueil spécifique. Certains indicateurs ne sont recueillis en routine que par quelques registres et leur disponibilité suppose la réalisation d'enquêtes spécifiques. Il s'agit des facteurs pronostiques spécifiques, des circonstances précises du diagnostic, du traitement et des lieux de prise en charge. Il faut souligner cependant que le recueil des caractéristiques des tumeurs est un des axes de développement prioritaires du réseau Francim, et qu'il tend maintenant à être assuré de manière systématique par la plupart des registres en ce qui concerne le cancer du sein. Le réseau Francim est par ailleurs engagé dans une harmonisation des pratiques qui devrait améliorer encore l'homogénéité du recueil de ce type de données.
- Bien que cette enquête montre que certaines informations ne sont disponibles dans les registres que de façon parcellaire, ces structures ont le savoir-faire pour compléter l'exhaustivité de ces informations dans le cadre d'enquêtes spécifiques.

Les échanges entre registres et structures de dépistage sont essentiels à l'évaluation de l'impact du dépistage organisé notamment pour l'identification des cancers de l'intervalle. Il est important que ces échanges se déroulent selon une méthodologie bien codifiée dans le cadre d'un partenariat entre les deux structures permettant d'optimiser la qualité et les délais de recueil des informations.

Tableau 5.2. Synthèse de la disponibilité dans les registres des variables utiles à l'évaluation des programmes de dépistage

<p>Enregistrement des carcinomes <i>in situ</i> (CIS) Tous les registres enregistrent actuellement les CIS. L'information est disponible dans sept registres depuis 1992 au moins. La date de début de l'enregistrement pour chaque registre est précisée dans l'annexe 2. <i>Remarque</i> : on peut se demander si l'enregistrement des CIS est exhaustif, en particulier au début de la période d'enregistrement.</p>
<p>Enregistrement des caractéristiques cliniques et histologiques des cancers invasifs, et de la chimiothérapie néo-adjuvante Six registres recueillent actuellement de manière systématique le TN et le pTN, dont cinq recueillent la présence de métastase à distance (M). Le grade SBR (Scarff Bloom Richardson) est recueilli dans neuf registres. La date de début de disponibilité de ces informations est variable selon les registres. Le pTN et le grade sont disponibles dans six registres à partir de 1995. La chimiothérapie néoadjuvante est actuellement renseignée dans deux registres. <i>Remarque</i> : le TNM clinique n'est pas systématiquement recherché par les registres car il nécessite un retour au dossier clinique. Certains registres qui n'effectuent pas actuellement l'enregistrement de ces variables déclarent qu'il va se mettre en place.</p>
<p>Mode de découverte Actuellement sept registres déclarent disposer d'informations sur le mode de découverte. Les modalités de réponse à cette variable ne sont pas identiques selon les registres. Seul un croisement avec les données du programme de dépistage permet d'obtenir des informations fiables sur le mode de découverte par dépistage organisé. Pour les autres modes, l'exhaustivité et la qualité de l'information est difficile à obtenir. Elle nécessite un retour systématique au dossier clinique.</p>
<p>Prise en charge thérapeutique La prise en charge thérapeutique concerne le lieu de la prise en charge, le type de chirurgie réalisé, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Depuis 1994, sept registres disposent d'informations sur le lieu ou sur le type de prise en charge. Il est possible de retrouver le lieu de prise en charge pour les registres qui enregistrent le lieu précis dans les sources d'information. <i>Remarque</i> : cette information n'est pas recueillie de façon systématique par tous les registres car elle nécessite un retour au dossier clinique. Un recueil exhaustif est donc difficile à obtenir.</p>
<p>Statut vital Tous les registres ont actualisé leur données sur le statut vital pour les diagnostics entre 1989 et 1997 à date de point fixée au 1^{er} janvier 2002 dans le cadre d'une étude de survie menée par le réseau Francim et le Laboratoire de biostatistique des Hospices civils de Lyon.</p>
<p>Autres informations : les récepteurs hormonaux Quelques registres recueillent cette information, mais son exhaustivité est difficile à évaluer.</p>

Remarque : deux enquêtes ont été réalisées sur des échantillons, dans le cadre d'études européennes concernant la survie (EUROCARE [129]). La première porte sur des cas incidents du cancer du sein diagnostiqués en 1990, et concerne un échantillon plus large que l'enquête EUROCARE [125]. La deuxième porte sur des cas diagnostiqués en 1997 [130]. Les caractéristiques pTNM des cancers ont été recueillies pour ces deux échantillons.

Tableau 5.3. Echanges d'informations entre registre et structure de dépistage

	Échange données	Fréquence de l'échange	Femmes concernées	Identification des cancers d'intervalle	Début du programme de dépistage	Début du registre	Début de l'enregistrement des CIS
Bas-Rhin <i>Remarque</i>	Oui	Annuel -> 1997 ^a	Participant ^{es} au DO	Oui	1989 ^b	1975	1999
	· Protocole interrompu en 1997. Un nouveau protocole est en cours de définition. · Le programme est interdépartemental depuis 2002 (Bas-Rhin et Haut-Rhin).						
Calvados <i>Remarque</i>	Prévu			Prévu	1996	1978	1978
	Il y a un projet en cours sur la mesure de l'impact du DO en population 1990-2001.						
Doubs <i>Remarque</i>	En préparation			Prévu	Sept 2003 ^c	1978	1992
	Les modalités d'échanges entre le registre et la structure de dépistage doivent être définies et faire l'objet d'une convention en janvier 2006. · La structure de gestion du dépistage est régionale.						
Haut-Rhin <i>Remarque</i>	Pas encore				Oct 2002 ^d	1988	1991
	· Le programme est interdépartemental (Bas-Rhin et Haut-Rhin)						
Hérault <i>Remarque</i>	Oui	Tous les deux ans	Participant ^{es} DO	Oui	1999	1987	1990
	Variables adressées au registre pour toutes les femmes ayant une mammographie négative : nom, prénom, nom jeune fille, date naissance, date de la mammographie positive.						
Isère <i>Remarque</i>	Oui	Annuel	Participant ^{es} au DO	Oui	1991	1979	1991
	La structure de gestion envoie au registre les informations sur toutes les femmes ayant participé ^{es} au dépistage. Variables : nom, prénom, nom jeune fille, date naissance, commune de résidence, date et résultat de la dernière mammographie.						
Loire-Atlant. <i>Remarque</i>	Depuis 1996	Annuel	Cancers dépistés DO, et à terme, participant ^{es} DO ^e	En cours ^e	1996	1991	1994
	· En attendant la mise en place opérationnelle de l'échange sur toutes les participant ^{es} au DO, l'identification est effectuée par la structure de dépistage à partir des données tous cancers transmises par le registre. Variables : Nom, prénom, nom jeune fille, date naissance, commune de résidence, date et résultat de la dernière mammographie, pTNM, topographie, morphologie et labo anatomo-path du cancer diagnostiqué						
Manche <i>Remarque</i>	Prévu	Annuel	Cancers dépistés DO	En projet	Sept 2003	1994	1994
	Etude épidémiologique en cours d'impact des prises en charge diagnostiques et thérapeutiques et survie Nouveau logiciel sera disponible fin 2005 pouvant intégrer des fichiers du dépistage, de la CPAM et de l'étude permanente des CLCC Variables : Etat civil, adresse, date, rang et résultat de la mammographie, statut vital						
Somme <i>Remarque</i>	Prévu	Annuel	Participant ^{es} au DO	En projet	1991	1982	1990
	Le registre recevra les données de la structure de gestion de dépistage						
Tarn <i>Remarque</i>	Prévu	Annuel ^f	Tous les cancers	Prévu	Juin 2003	1982	1982
	· Le registre des cancers du Tarn et la structure de dépistage appartiennent à la même association occupent les mêmes locaux (personnel différent). Le registre fournit à la structure la liste des cancers. La structure transmet au registre les informations concernant ces personnes (participation ou non au dépistage, si participation résultat de la mammographie). Le registre fournit à la structure les variables relatives au cancer.						
Vendée	A programmer				Sept 2002	1997	1998

5.1.2. Les structures de gestion du dépistage

Au niveau de chaque département, le dépistage organisé du cancer du sein est piloté par une structure de gestion qui recueille, à partir des fichiers des Caisses d'assurance maladie, des informations administratives concernant les femmes bénéficiaires du programme et notamment la date de naissance et la commune de résidence.

A partir de ces fichiers les structures de gestion procèdent aux invitations des femmes puis enregistrent les résultats des examens réalisés (1^{ère} et 2^{ème} lectures). Lorsque le résultat de la mammographie est positif les informations concernant le suivi sont systématiquement collectées. Toutes les structures de gestion disposent donc de manière exhaustive des données concernant :

- les dates d'invitation et de réalisation des examens ;
- l'âge des femmes (à l'invitation, au dépistage et au diagnostic) ;
- les résultats des tests ;
- le nombre de participations au DO et les délais entre ces différentes participations ;
- les résultats de suivi après test positif (examens effectués et caractéristiques des lésions découvertes).

Des informations complémentaires peuvent être enregistrées par les structures de gestion mais leur exhaustivité est variable : ce sont notamment des données concernant le statut ménopausique et la notion de traitement hormonal substitutif, la présence et la date d'un examen de dépistage individuel antérieur (recueillies soit par interrogatoire soit par rapprochement avec les données de l'assurance maladie concernant les actes soumis à remboursement).

Selon les départements, l'exhaustivité ou la précision des données histologiques ou de suivi sont variables. Certaines structures possèdent des bases de données histologiques ou des liens avec des registres des cancers et peuvent ainsi disposer d'informations concernant la présence de cancers de l'intervalle dans les deux ans suivant un test négatif (délai de diagnostic après le dépistage et type de cancer).

Les données qui existent dans ces structures de gestion sont :

- le rythme des mammographies ;
- le délai depuis la dernière mammographie ;
- les motifs de prescription (DI, DO, diagnostic, surveillance de femmes à haut risque de cancer) ;
- les caractéristiques des tumeurs (classifications TNM et pTNM) ;
- le mode de découverte (DI, DO, diagnostic) ;
- le type de cancer relativement au dépistage organisé (cancer dépisté, cancer de l'intervalle, autres).

5.2. Études françaises relatives au dépistage organisé ou individuel du cancer du sein

Les études françaises permettent d'accéder à un ensemble d'informations qualitatives et quantitatives sur le dépistage et de connaître la situation propre à la France.

5.2.1. Introduction

De nombreuses études françaises relatives au dépistage du cancer du sein ont été publiées ces dix dernières années, depuis la mise en place progressive du dépistage organisé. Nous avons distingué quatre grands types d'études, qui toutes, apportent une information précieuse - directe ou indirecte - dans le cadre de la problématique de l'évaluation de l'impact du dépistage organisé du cancer du sein sur la mortalité.

- 1) Evaluation de programme à partir des indicateurs d'efficacité, de qualité et d'organisation, issus des données des centres de gestion du dépistage.
- 2) Evaluation à partir d'autres indicateurs : cancer d'intervalle, estimation de la sensibilité de la mammographie, comparaison des stades entre tumeurs détectées via le dépistage versus avant ou versus hors programme.
- 3) Pratiques de dépistage des femmes : taux de couverture des femmes, part du dépistage individuel et du dépistage organisé.
- 4) Données générales concernant l'incidence des tumeurs par stade et/ou la distribution des stades et la survie par stade.

Remarque : les études sur la prise en charge des cancers du sein selon leur mode de détection, les études médico-économiques d'évaluation des coûts des campagnes de dépistage du cancer du sein et les études portant sur les facteurs sociaux-démographiques associés à la participation au dépistage organisé n'ont pas été reportées dans ce rapport.

5.2.2. Évaluation de programme à partir des indicateurs d'efficacité, de qualité et d'organisation

La mise en place du programme pilote de dépistage organisé a donné lieu à de nombreuses études d'évaluation, qui reportaient les différents indicateurs d'efficacité, de qualité et d'organisation de ces programmes (Ardennes, Bas-Rhin, Bouches-du-Rhône, Hérault, Isère, Rhône, Somme) [131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146].

Depuis 1998, l'InVS publie un rapport annuel sur l'évaluation du programme de dépistage organisé, qui présente ces différents indicateurs pour chaque département impliqué dans le DO. Les résultats de l'année 2000 [12], reportés dans le tableau 5.4 sont relativement proches des recommandations européennes en matière d'indicateurs précoces d'efficacité, de qualité et d'organisation [147]. Seul le taux de participation reste, pour la plupart des départements, en dessous de 70 % recommandé. Ce taux varie pour l'année 2000 entre 16 % et 68 % selon le département, avec un taux moyen de 38 %. Ces faibles taux de participation s'expliquent en France par la possibilité d'un dépistage individuel remboursé, qui coexiste avec le dépistage organisé. Les indicateurs précoces d'efficacité sont quant à eux satisfaisants. Le pourcentage de cancers invasifs inférieurs ou égaux à 10 mm est élevé par rapport aux recommandations européennes : 34 % en vague prévalente (1ère participation au programme) et 35 % en vague incidente (participations suivantes). Le pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire dépasse 70 % en vague prévalente comme en vague incidente.

Tableau 5.4. Indicateurs de qualité et d'efficacité. Recommandations européennes 2001 et résultats pour l'année 2000 du dépistage organisé français (32 départements)

Indicateurs précoces	Première mammographie		Mammographies suivantes	
	Recommandation	Résultats	Recommandation	Résultats
Taux de rappel	< 7 %	7,7 %	< 5 %	4,8 %
Taux de biopsies	-	0,9 %	-	0,6 %
VPP ^a de l'indication de biopsie	≥ 50 %	57 %	~ 75 %	68 %
Taux de détection des cancers ^b (‰)	≥ 6 ‰	5,2 ‰	≥ 3 ‰	4,1 ‰
Cancers <i>in situ</i> (%)	10 %	16 %	10-20 %	15 %
Cancers invasifs ≤ 10 mm (%) ^c	≥ 20 %	34 %	≥ 25 %	35 %
Cancers invasifs N- (%) ^d	≥ 70 %	71 %	≥ 75 %	72 %

^a VPP : Valeur prédictive positive.

^b Sous hypothèse que l'incidence attendue est de 2 ‰. A noter qu'en France, un certain nombre de femmes sont dépistées à titre individuel avant l'entrée dans le DO. Les chiffres en vague prévalente correspondent en réalité à un mixte de vague prévalente et de vague incidente.

^c Inclus les micros invasifs, et calculé parmi les cancers invasifs de taille connue (pTx exclu : 5 %), sur la base de la taille histologique (pT).

^d N - : sans envahissement ganglionnaire. Le statut ganglionnaire des petits cancers, pour lesquels le curage ganglionnaire n'est pas fait car on suppose que les ganglions ne sont pas envahis, ont été classés N-. Calculé parmi les cancers invasifs de statut ganglionnaire connu (Nx exclu : 10 %).

5.2.3. Évaluation utilisant d'autres indicateurs

Plusieurs études publiées comparent les caractéristiques des tumeurs dépistées dans le cadre d'un programme de dépistage organisé à d'autres groupes. Les groupes de comparaison peuvent être constitués des tumeurs diagnostiquées pendant une période de référence antérieure à la mise en place du programme. Ils peuvent également être constitués des tumeurs diagnostiquées à la même période parmi les femmes hors programme (non encore invitées et non participantes), ou de tous les autres cancers (hors programme + cancer d'intervalle des participantes au programme).

Certaines études ont isolé de surcroît les cancers d'intervalle et ont calculé le taux de cancers d'intervalle. Nous rappelons qu'un cancer d'intervalle est défini ici comme un cancer survenant après un test de dépistage négatif et avant la prochaine invitation au dépistage, qu'il ait été détecté sur signe clinique ou par un dépistage individuel.

Un tableau récapitulatif des principaux résultats de ces études est présenté en fin de paragraphe (tableau 5.6).

Exbrayat *et al* [148, 149] ont réalisé une étude en Isère, où le dépistage organisé a démarré en novembre 1990 avec un rythme de 30 mois, portant sur la période 1990-95. Le calcul de la sensibilité du test est réalisé selon la méthode décrite par Moss [150] utilisant le nombre de cas attendus en l'absence de dépistage (à partir des cancers invasifs

exclusivement). On estime la sensibilité à partir du pourcentage de cancers invasifs de l'intervalle non diagnostiqués la première année suivant le dépistage par rapport au nombre de cas attendus en l'absence de dépistage. Elle était estimée à 76 % pour les femmes de 50 à 59 ans, et à 87,5 % pour les femmes de 60 à 69 ans. L'incidence attendue en l'absence de dépistage organisé était calculée à partir de l'incidence observée dans le registre sur la période 1988-90. Les taux de cancer d'intervalle durant la première année, la deuxième année, et après la deuxième année, étaient estimés respectivement à 18 %, 60 % et 59 % de l'incidence attendue. Une comparaison des caractéristiques des tumeurs entre cancers dépistés dans le cadre du DO, cancers d'intervalle, cancers hors programme, et cancers avant la mise en place du DO (1990) a également été réalisée. Les cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire étaient plus fréquents parmi les cancers dépistés que parmi les cancers diagnostiqués hors programme ou antérieurement (73 % *vs* 55 %), et les cancers invasifs de petite taille (<10 mm) étaient plus fréquents parmi les cancers dépistés et les cancers d'intervalle que parmi les cancers diagnostiqués hors programme ou antérieurement (44 % *vs* 28 %). Une étude complémentaire a montré que, parmi les cancers de l'intervalle, 35 % des cas étaient issus d'un dépistage mammographique individuel réalisé avant l'invitation suivante.

Dans le Bas-Rhin [128] les caractéristiques des tumeurs chez les femmes de 50 à 64 ans en 1985 avant la mise en place du programme ont été comparées aux caractéristiques des tumeurs dépistées dans le cadre du programme entre 1989 et 1994. Un troisième groupe constitué des autres cancers diagnostiqués en 1989 et 1994 était également constitué (hors programme + cancers d'intervalle). Le pourcentage de cancers *in situ* était de 16,7 % parmi les cancers dépistés, alors qu'ils ne représentaient que 3 % des tumeurs malignes du sein en 1985. Le pourcentage de cancers invasifs de taille histologique inférieure ou égale à 20 mm était de 50 % en 1985, versus 70 % dans le cadre du dépistage. Le pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire quant à lui était de 59 % en 1985, et atteignait 72 % parmi les cancers dépistés.

Dans la Somme, une étude portant sur les cancers d'intervalle survenus suite à la première campagne de dépistage (1991-93) a été réalisée par Ganry *et al* [151] ainsi qu'une comparaison de la taille des cancers selon le mode de découverte (cancers dépistés, cancers d'intervalle, hors programme ou antérieurs au programme). Les taux de cancer d'intervalle durant la première année, la deuxième année et la troisième année, étaient estimés respectivement à 8 %, 29 % et 24 % de l'incidence attendue. Les cancers de grande taille clinique (>20 mm) étaient plus fréquents parmi les cancers diagnostiqués hors programme que parmi les cancers dépistés (34 % *vs* 16 %, calculé sur l'ensemble *in situ* et invasifs). Ils étaient cependant plus fréquents encore avant la mise en place du programme (49 % en 1990).

Mc Cann *et al* [152] ont réalisé une étude comparative de la première campagne des programmes des Bouches-du-Rhône (1990-92) et de l'East-Anglia au Royaume-Uni. L'étude reportait des indicateurs précoces d'efficacité. Une comparaison des caractéristiques des tumeurs dépistées, des cancers d'intervalle et d'un groupe de référence a également été réalisée. La population de référence était composée à la fois des cancers survenus chez les non participantes et chez les « non encore invitées » pour les Bouches-du-Rhône (dernier groupe seulement pour l'East-Anglia). Le département des Bouches-du-Rhône n'est pas couvert par un registre des cancers, mais un recueil de données anatomo-cytopathologique a été mis en place simultanément au programme de dépistage. L'exhaustivité de ce recueil a été évaluée à 90 %.

Les cancers d'intervalle à 36 mois n'étaient pas encore complètement disponibles. Les caractéristiques des tumeurs (grade, envahissement ganglionnaire et taille) étaient plus favorables parmi les cancers invasifs dépistés que parmi le groupe de référence dans les deux programmes. Les cancers d'intervalle présentaient plutôt les mêmes caractéristiques que le groupe de référence, à l'exception de la proportion de cancers de petite taille (< 10 mm) pour les Bouches-du-Rhône qui était plus proche de celle des cancers dépistés.

Plus précisément, en ce qui concerne les Bouches-du-Rhône, le pourcentage de cancers *in situ* détectés par le dépistage était de 9,5 % parmi les cancers dépistés versus 6 % en hors-programme. Le pourcentage de cancers invasifs de taille inférieure à 20 mm était de 74 % parmi les cancers dépistés, contre 66 % en hors-programme. Le pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire, ainsi que le pourcentage de cancers invasifs de grade 1 étaient plus favorables parmi les cancers dépistés qu'en hors programme (74 % versus 64 %, et 35 % versus 24 % respectivement). Les auteurs soulignaient cependant le nombre important de cas où l'information sur les caractéristiques de la tumeur n'était pas disponible.

Dans l'Hérault, une étude réalisée par Trétarre *et al* [153] a comparé les caractéristiques de tumeurs détectées, ainsi que les traitements et les filières de prise en charge, selon le mode de détection de la tumeur (dépistage organisé/dépistage individuel/diagnostique clinique). Cette étude rétrospective portait sur les cas incidents des années 1994 et 1995, chez les femmes âgées de 40 à 70 ans (âge cible du dépistage organisé à cette époque dans l'Hérault).

Un retour au dossier médical des patientes était nécessaire. 753 cas ont ainsi été inclus dans l'étude et le mode de détection était connu pour 746. Les caractéristiques de tumeurs détectées étaient proches dans les deux groupes dépistage (DO et DI), et plus favorables que dans le groupe clinique. Ainsi, la proportion des tumeurs de petite taille de bon pronostic (< 1 cm) parmi les tumeurs invasives était de l'ordre de 40 % dans les groupes dépistage, contre 11 % seulement dans le groupe clinique. De même, la proportion de tumeurs sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers invasifs de statut connu était de 75 %, 73 % et 68 % respectivement dans les groupes DO, DI et clinique (p=0,02). Le tableau 5.5 reporte les résultats de cette étude.

Tableau 5.5. Classification pTNM selon le mode de découverte en Hérault, 40-70 ans, 1994-95. Trétarre (1999)

	DO	DI	Clinique	Total
Effectif	152	212	382	746
%	20 %	28 %	51 %	100 %
pT (%)				
(n)	(150)	(209)	(366)	(723)
<i>In situ</i>	20,7	20,6	1,6	11,1
Invasifs	79,3	79,4	98,4	88,9
pT0 ^{a,b}	0	0,5	2,5	1,4
pT1 ^a	66,0	65,6	59,3	62,2
pT2+ ^a	13,3	13,4	36,6	25,2
pN-^c (%)	75	73	63	68
M+^a (%)	1,3	0,5	5,3	3,1

· Pourcentages rapportés à l'ensemble des cancers invasifs+ *in situ*.

· Chimio néoadjuvante.

· Pourcentage rapporté à l'ensemble des cancers invasifs de statut ganglionnaire connu (% pNx ou non opérés, parmi invasifs, respectivement de 2 %, 2 % et 0 % dans les trois groupes).

Un rapport du registre du cancer de l'Hérault publié en 2005 [154] présente les stades pTNM des cancers du sein diagnostiqués en 2001-02 selon leur mode de détection (dépistés versus autres), pour les classes d'âges 40-49 ans, et 50-69 ans. Chez les femmes de 40 à 49 ans, les cancers *in situ* représentaient 16 % des cancers. Chez les femmes de 50 à 69 ans, 20,4 % des 830 cancers étaient dépistés dans le cadre du DO. Les cancers *in situ* représentaient 17,2 % des cancers dépistés et 13,2 % des autres cancers. Rapporté à l'ensemble des cancers (invasifs et *in situ*), 30,8 % étaient de taille < 10 mm et sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers dépistés contre 22,4 % parmi les autres cancers. D'autre part, toutes tailles confondues, 63,4 % étaient sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers dépistés contre 53,4 % parmi les autres cancers.

Dans le Rhône, le dépistage du cancer du sein a commencé dans le département en juin 1987 et s'est étendu à la population du département en 1990. Un recueil des cancers du sein a été mis en place en janvier 1988. Une étude [155] portant sur la période 1988-92 a été menée, concernant les modes de découverte, les caractéristiques des tumeurs, le type de traitement (conservateur *vs* mastectomie). Les caractéristiques des cancers détectés par le dépistage ont été comparées aux caractéristiques des autres cancers (auto-découverte, examen clinique anormal, bilan, dépistage individuel), chez les femmes de 50 à 69 ans. Le pourcentage de cancers *in situ* parmi les cancers dépistés est 2,5 fois plus élevé que parmi les autres cancers (17,7 % versus 7 %). Le pourcentage de cancers invasifs de taille inférieure à 10 mm est de 33 % parmi les cancers dépistés contre 21 % parmi les autres cancers, et respectivement de 73 % versus 61 % pour le pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire.

Une autre étude [156] a présenté l'évolution, dans le Rhône, entre 1988 et 1994 des caractéristiques des cancers du sein opérés et sans envahissement métastatique. Une augmentation significative des cancers de petite taille a été observée au cours du temps. Cette évolution était observée uniquement parmi les femmes de 50 à 69 ans. Le pourcentage de cancers de taille inférieure à 20 mm est passé, tous âges confondus, de 58 % en 1988-89 à 66 % en 1993-94.

Le tableau 5.6 présente, de manière harmonisée, une synthèse des principaux résultats des études reportées dans ce paragraphe. Les pourcentages concernant la taille pT et le statut ganglionnaire pN sont calculés parmi les cancers invasifs de taille connue (resp. statut ganglionnaire connu). Les pourcentages de pNx et de pTx parmi les cancers invasifs sont reportés dans un tableau annexe. Les caractéristiques des cancers d'intervalle n'ont pas été reportées pour ne pas alourdir le tableau d'une part, mais également car elles ne sont pas toujours disponibles. Pour l'Hérault, afin d'harmoniser la présentation des résultats, les modes de détection « dépistage individuel » et « clinique » ont été rassemblés en unique groupe « Autres cancers » (étude 1994-95).

Tableau 5.6. Synthèse. Comparaison des caractéristiques histologiques des tumeurs diagnostiquées dans le cadre du dépistage organisé et des autres tumeurs. Femmes de 50-69 ans

	Période	Effectif	<i>In situ</i> ^c (%)	Taille pT (%) ^d			pN- ^d (%)
				≤ 10 mm	11-20 mm	>20 mm	
Bas Rhin [128] (50-64 ans)							
<i>Cancers dépistés</i>	1989-94	366	16,7	33	40	23	72
<i>Autres cancers</i> ^a	1989-94	839	9	19	36	45	58
<i>Référence</i>	1985	169	3	17	33	50	59
Isère [149]							
<i>Cancers dépistés</i>	1991-95	268	14,6	44	39	17	73
<i>Hors programme</i> ^b	1991-95	1210	10	27	34	39	55
<i>Référence</i>	1990	308	13	28	32	40	55
Bouches du Rhône [152]							
<i>Cancers dépistés</i>	1990-92	389	9,5	33	41	26	74
<i>Hors programme</i> ^b	1990-92	1475	6	28	38	32	64
Hérault [153] (40-70 ans)							
<i>Cancers dépistés</i>	1994-95	152	20,7	83	17	75	75
<i>Autres cancers</i> ^a	1994-95	594	8,5	69	31	68	68
Hérault[154]							
<i>Cancers dépistés</i>	2001-02	169	17,2	83 ^e	17	77	77
<i>Autres cancers</i> ^a	2001-02	661	13,2	68 ^e	32	64	64
Rhône [155]							
<i>Cancers dépistés</i>	1988-92	339	17,7	33	67 ^f	73	73
<i>Autres cancers</i> ^a	1988-92	1 906	7	21	79 ^f	61	61

[·] Tous les autres cancers : cancers d'intervalle des femmes participant au programme et cancers survenant chez des femmes ne participant pas (non encore invitées et non participantes).

[·] Cancers survenant chez des femmes ne participant pas au programme (non encore invitées et non participantes).

[·] Pourcentage parmi les cancers de comportement tumoral connu.

[·] Pourcentage parmi les cancers invasifs, et de caractéristique connue (exclusion des cancers non opérés, sans curage ou pTx – respectivement pNx).

[·] Les cancers métastasés ont été inclus ici dans les tumeurs de taille ≥ 20 mm.

[·] Médiane de 19 mm parmi les cancers dépistés et de 31,5 mm parmi les autres cancers.

Annexe au tableau 5.6. Pourcentage de cancers de taille et d'envahissement ganglionnaires inconnus parmi les cancers invasifs

	Période	% taille inconnue ^a	% envahissement ganglionnaire inconnu ^b
Bas Rhin			
<i>Cancers dépistés</i>	1989-94	?	?
<i>Autres cancers</i>	1989-94	?	?
<i>Référence</i>	1985	?	?
Isère			
<i>Cancers dépistés</i>	1991-95	1 %	6 %
<i>Hors programme</i>	1991-95	14 %	10 %
<i>Référence</i>	1990	9 %	9 %
Bouches du Rhône			
<i>Cancers dépistés</i>	1991-93	22 %	25 %
<i>Hors programme</i>	1991-93	8 %	11 %
Hérault			
<i>Cancers dépistés</i>	1994-95	2 %	2 %
<i>Autres</i>	1994-95	5 %	1 %
Hérault			
<i>Cancers dépistés</i>	2001-02	<1 %	<1 %
<i>Autres</i>	2001-02	<1 %	<1 %
Rhône^c			
<i>Cancers dépistés</i>	1988-92	?	10 %
<i>Autres cancers</i>	1988-92	?	19 %

[·]Inclus les non opérés, les pT0 pour cause de chimiothérapie néo-adjuvante et les pTx.

- Inlus les non opérés et les pNx.
- Non mentionné dans l'article, déduit des effectifs des différents tableaux présentés.

5.2.4. Pratiques de la mammographie

Ce paragraphe liste les sources d'information disponibles concernant la pratique de la mammographie, et reporte les principaux résultats des études publiées. La confrontation des résultats et la synthèse de ces études diverses restent à faire. Les données reportées ici, bien que certaines méritent d'être précisées, serviront de socle à ce travail de synthèse.

Les sources d'information

Les sources de données concernant la pratique de dépistage sont les enquêtes réalisées directement auprès des femmes, les enquêtes réalisées auprès des médecins ou des radiologues, les données de la Cnam-TS issues du remboursement, les enquêtes sur l'activité radio-diagnostique, et les données des centres de gestion du dépistage (données déclaratives d'antécédents de mammographie). Les principales sources sont listées ci-dessous. Le type de mammographie réalisé en dehors du DO (dépistage individuel, surveillance, diagnostic) est une information rarement disponible. Certaines enquêtes se sont attachées néanmoins à discerner les différents motifs de prescription de la mammographie.

Données de l'assurance maladie

La Cnam-TS est une source d'information essentielle. Les Caisses d'assurance maladie ont un système d'information sur le remboursement des actes prescrits (Siam), et la Cnam-TS couvre à elle seule 85 % environ des assurés sociaux. Un système inter-régime (Sniir-AM) réunit les données de remboursements des principaux régimes. Ce système n'inclut pas à ce jour l'activité réalisée en secteur hospitalier public dans le cadre du budget global.

Jusqu'à aujourd'hui, la nomenclature utilisée pour décrire les actes était la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). Une nouvelle nomenclature des actes médicaux est en cours d'adoption : la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Dans la NGAP, les actes sont décrits par type (Z pour radiologie, B pour biologie etc..) et par cotation (*eg* Z48), qui précise le tarif de remboursement. Cependant il n'est pas toujours possible d'identifier spécifiquement des actes, car les cotations de plusieurs actes d'un même type peuvent parfois être additionnées (Z48 peut par exemple correspondre à un acte côté Z48 ou à deux actes côtés Z35 et Z13), et des actes différents peuvent avoir la même cotation. En ce qui concerne la mammographie, la cotation a évolué au cours du temps. Avant 1999, les mammographies ne pouvaient être identifiées spécifiquement. Cependant, des algorithmes de sélection relativement performants ont permis de repérer les mammographies [157] (rapport épuisé). Entre 1999 et 2001, les mammographies sont repérables grâce à la cotation Z41. Cependant, cette cotation peut encore correspondre à la cotation de deux actes, mais des études ont montré que cette combinaison était rare. Depuis 2002, la mammographie est totalement identifiable (ZM41). Depuis 2004, les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé sont plus intégrées et distinguables des autres mammographies.

Dans la CCAM, les actes de mammographies seront repérables aisément et les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé seront identifiables.

En résumé, il était difficile d'évaluer l'activité mammographique à partir des données de remboursement de l'assurance maladie avant 1999. Des algorithmes de sélection avaient néanmoins pu être construits. Depuis, le repérage est beaucoup plus aisé, et il en sera de même avec la CCAM. Nous rappelons que ces données n'incluent pas les mammographies réalisées en secteur hospitalier public. Enfin, il faut également rappeler qu'on ne peut pas distinguer, dans ces données, les mammographies réalisées à titre de dépistage individuel des mammographies réalisées à titres diagnostic ou de surveillance. Compte-tenu du volume des bases de remboursement, ces dernières ont un historique de deux années glissantes et sont ensuite effacées.

La Cnam-TS dispose par ailleurs d'un Echantillon permanent des assurés sociaux (Epas) issu d'un tirage au sort mis en place en 1992, et pour lequel les données de remboursement sont conservées plusieurs années.

Les enquêtes sur l'activité radio-diagnostique

Quelques enquêtes concernant l'activité radio-diagnostique ont été réalisées depuis le début des années 1980. Elles visent à décrire les actes et les doses associées. La mammographie faisant partie du champ de ces enquêtes, elles peuvent apporter une information en terme de volume d'activité mammographique.

Les grandes enquêtes nationales santé en population

Trois grandes enquêtes nationales concernant la santé recueillent des informations déclaratives sur la réalisation d'une mammographie : le Baromètre santé, l'Enquête santé et protection sociale, et l'Enquête décennale santé.

Le Baromètre santé est une enquête par téléphone, mise en oeuvre par l'Inpes, avec un rythme de trois à quatre ans environ. Depuis 1992, des questions sur la réalisation d'une mammographie et le motif de prescription sont incluses dans le questionnaire.

L'enquête santé et protection sociale (ESPS) est une enquête par auto-questionnaire ou face-à-face, mise en oeuvre par l'Irdes (ex Credes), avec un rythme bi-annuel. L'échantillon est tiré dans l'échantillon permanent des assurés sociaux de la Cnam-TS, et complété pour les autres régimes. L'échantillon est scindé en deux, et chaque sous-échantillon est interrogé en alternance. Chaque personne est ainsi interrogée tous les quatre ans, ce qui permet un suivi dans le temps. Les enquêtes 2000 et 2002 incluaient une question sur la réalisation d'une mammographie.

L'enquête décennale santé est une enquête en face-à-face et auto-questionnaire, réalisée en collaboration par l'Insee et l'Irdes, tous les dix ans. La dernière enquête décennale santé a eu lieu en 2002-03 et incluait des questions sur la réalisation d'une mammographie. L'enquête précédente (1991-92) n'incluait pas de question relative à la mammographie.

Les études ad-hoc auprès des femmes ou du corps médical

Quelques études spécifiques ont été menées pour étudier le taux de couverture mammographique des femmes et les motifs de prescription des mammographies (dépistage organisé, dépistage individuel, diagnostic, surveillance ou suivi).

Les données des structures de gestion

Les structures de gestion recueillent, lorsqu'une femme vient réaliser une mammographie de dépistage dans le cadre du DO, des données déclaratives concernant les antécédents de mammographies.

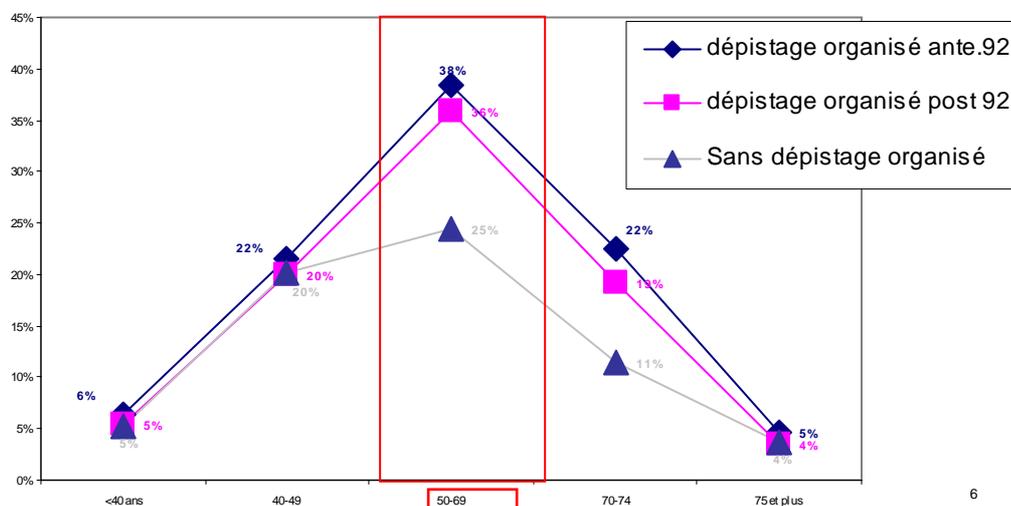
Les données de l'assurance maladie

Les données de remboursements de la base inter-régime de l'assurance maladie, concernant les mammographies pour l'année 2000 ont été fournies à l'InVS par la Cnam-TS. Les mammographies réalisées dans le cadre du dépistage organisé ont été ajoutées. Ces données n'incluent pas les mammographies réalisées à l'hôpital. Ces dernières représentaient 10 % des mammographies en 1988 [158].

Toutes classes d'âge confondues, 2 900 000 actes de mammographie ont été remboursés en 2000, auxquelles il faut ajouter environ 500 000 mammographies de dépistage réalisées dans le cadre du DO. Parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans, ce sont 1 500 000 mammographies qui ont été remboursées et 420 000 mammographies réalisées dans le cadre du DO.

La figure 5.2 présente le nombre de mammographies remboursées ou réalisées dans le cadre du DO, rapporté à la population féminine, par classe d'âge, selon l'existence d'un dépistage organisé dans le département de résidence. Dans les départements avec dépistage organisé, parmi les femmes de 50 à 69 ans, le nombre de mammographies hors dépistage organisé rapporté à la population était de 21 %.

Figure 5.2. Nombre de mammographies réalisées^a en France en 2000 rapporté au nombre de femmes, par classe d'âge et selon l'existence d'un programme de dépistage organisé dans le département de résidence. Source Cnam-TS, données des trois principaux régimes d'assurance maladie



· A l'exclusion des mammographies réalisées en secteur hospitalier.

Le taux d'activité mammographique en 2000 variait selon le département de 11 à 28 % chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, de 16 à 45 % chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, et de 6 à 41 % chez les femmes âgées de 70-74 ans. Il existe ainsi de très fortes disparités entre départements.

L'échantillon permanent des assurés sociaux n'a pas été exploité spécifiquement concernant la pratique de la mammographie. Il pourrait pourtant apporter une information précieuse concernant le rythme des mammographies, qui est très difficilement appréhendable dans les autres sources d'information.

Les enquêtes sur l'activité radio-diagnostique

Une note publiée par Le Galès *et al* en 1990 [158] faisait le point sur la pratique de la mammographie en France, à partir des résultats de deux enquêtes nationales sur l'activité radio-diagnostique menées en 1982 et 1988 [159, 160]. Les deux enquêtes, qui ont adopté la même méthodologie, étaient réalisées auprès d'un échantillon d'hôpitaux publics ou privés considérés comme représentatif de l'activité en radiologie conventionnelle au niveau national (386 centres en 1982, et 442 en 1988). L'activité mammographique, estimée au niveau national, a explosé entre 1982 et 1988, passant de 350 000 examens à près de 1 900 000. Les examens, qui étaient en 1982 exclusivement à caractère diagnostique sur signe d'appel ou de suivi et de surveillance, étaient en 1988 pour 60 % d'entre eux des examens de dépistage individuel.

Le tableau 5.7 reporte les données 1988 segmentées par classe d'âge.

Tableau 5.7. Le dépistage mammographique individuel selon l'âge en 1988. Le Galès 1990 [158]

	15-24 ans	25-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	> 65 ans
Population (x 1000)	4 221	7 844	3 021	3 136	2 120
Nb d'examen de dépistage (x 1000)	81	437	253	322	58
Population dépistée au cours de l'année	1,9 %	5,6 %	8,4 %	10,3 %	2,7 %

Les grandes enquêtes nationales santé

Baromètre santé

L'enquête Baromètre santé mesure le taux de couverture mammographique chez les femmes [161,162,163]. Cette enquête est menée par téléphone. En 1999, le nombre total de répondants était de 13 685. 74 % des femmes de 40 à 49 ans interrogées déclaraient avoir réalisé une mammographie au cours de leur vie, cette proportion atteignant 90 % chez les femmes de 50 à 69 ans. Pour ces dernières, 54 % des femmes avaient réalisé une mammographie depuis

moins de deux ans, et ceci avec une probabilité plus importante lorsqu'il existait un DO dans leur département (odds ratio estimé à 1,5 IC95 % [1,2-1,9]). Ces mammographies comprennent aussi bien les mammographies diagnostiques que les mammographies de dépistage. Les résultats des baromètres santé successifs (1992, 93, 95 et 99) sont résumés dans les tableaux 5.8 à 5.10.

Tableau 5.8. Evolution de la couverture mammographique. Source Baromètre santé 2000

	1992	1993	1995	1999 ^a
Au moins une mammographie au cours de la vie, femmes de 18 à 75 ans.	43 %	46 %	50 %	55 %
Mammographie de moins de 3 ans, femmes de 50 à 69 ans	46 %	56 %	61 %	75 %

^a Résultats pondérés et redressés à partir des données du recensement 1990.

Tableau 5.9. Evolution de la prescription de mammographie (en %). Source Baromètre santé 2000

	1992	1993	1995	1999 ^a
A l'initiative d'un médecin	70 %	67 %	61 %	58 %
A l'initiative de la femme	21 %	22 %	25 %	21 %
Invitation dans le cadre d'un programme	6 %	8 %	9 %	11 %
Autre	3 %	4 %	6 %	9 %

^a Résultats pondérés et redressés à partir des données du recensement 1990.

Tableau 5.10. Synthèse détaillée des résultats des baromètres santé 1992, 1995 et 1999 concernant les mammographies réalisées. Source Baromètre santé 2000

Classe d'âge	1992		1995		1999	
	< 3 ans	Au moins 1	< 3 ans	Au moins 1	< 2 ans	Au moins 1
40-44 ans	-	-	47 %	{ 72 %	38 %	{ 74 %
45-49 ans	60 %	-	70 %	{ 72 %	48 %	{ 74 %
50-54 ans	{ 63 %	-	76 %	{ 86 %	61 %	{ 94 %
55-59 ans	{ 63 %	-	63 %	{ 86 %	63 %	{ 94 %
60-64 ans	36 %	-	58 %	{ 70 %	50 %	{ 87 %
65-69 ans	{ 21 %	-	43 %	{ 70 %	45 %	{ 87 %
70-75 ans	{ 21 %	-	33 %	58 %	31 %	75 %
18-75 ans	28 %	43 %	-	50 %	41 %	57 %
OR associé à l'existence d'un DO^a	1,3 ^{b,c} [1,1 - 1,7]		2,3 [0,9 - 5,8]		1,5 [1,2 - 1,9]	
Nombre de répondantes	1 075		1 019		7 100	

^a OR associé à la résidence dans un département avec DO(*) vs sans DO, ajusté sur d'autres facteurs (régression logistique multivariée), pour les femmes de 50 à 69 ans. (*): Départements avec un DO antérieur à 1991, 1992 et 1998 respectivement pour les études 1992, 1995 et 1999.

^b Tous âges.

^c 40,5 % des femmes tous âges interrogées en 1992 ont eu une mammographie depuis moins de 3 ans dans les 10 départements avec DO contre 26,2 % dans les autres départements.

Enquête santé et protection sociale

L'Enquête santé et protection sociale, réalisée tous les deux ans par le CreDES, incluait une question relative à la pratique de la mammographie pour les enquêtes 2000 [164] et 2002 [165]. Les résultats de ces enquêtes sont reportés dans le tableau 5.11.

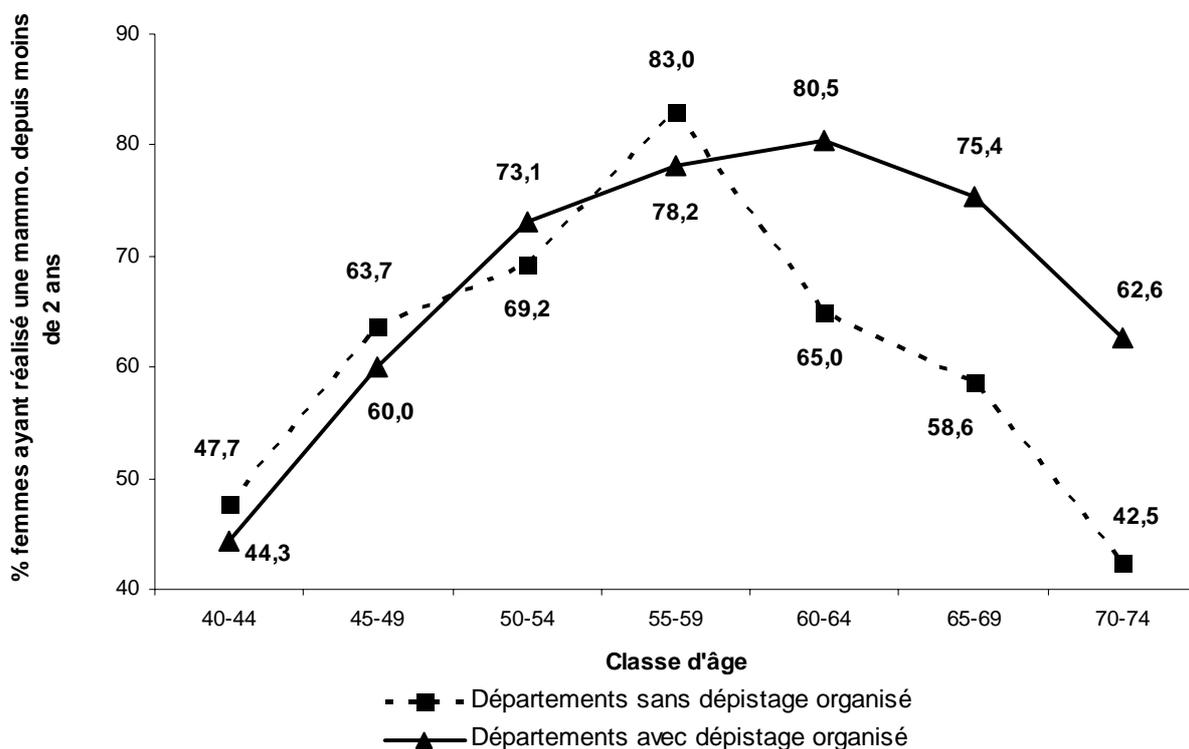
Tableau 5.11. Résultats des enquêtes santé protection sociales 2000 et 2002 concernant la pratique de la mammographie chez les femmes de 30 à 79 ans (« avez vous déjà eu une mammographie ? »)

Classe d'âge	ESPS 2000			ESPS 2002		
	n ^a	% ^b	Ancienneté en année ^c	n ^a	% ^b	Ancienneté en année ^c
30-39 ans	1 181	22 %	3,7	851	26 %	4,2
40-49 ans	1 077	68 %	2,4	828	71 %	1,9
50-59 ans	827	90 %	1,7	768	90 %	1,4
60-69 ans	653	89 %	2,1	601	87 %	1,6
70-79 ans	425	68 %	4,0	586	71 %	3,4

- Nombre de femmes interrogées (redressé).
- Pourcentage de femmes ayant répondu oui à la question.
- Nombre moyen d'années depuis la dernière mammographie.

Les données de l'enquête santé et protection sociale 2002 concernant la pratique de la mammographie ont fait l'objet d'une analyse spécifique par l'InVS, dans l'objectif d'étudier les facteurs socio-démographiques associés à la réalisation d'une mammographie, selon qu'il existe ou non un programme de dépistage organisé dans le département de résidence de la femme. L'analyse a porté sur les femmes âgées de 40 à 74 ans (N=2825). La figure 5.3 reporte le pourcentage de femmes ayant réalisé une mammographie depuis moins de deux ans, par classe d'âge, selon l'existence d'un programme de dépistage organisé dans le département de résidence [14].

Figure 5.3. Pourcentage de femmes ayant effectué une mammographie depuis moins de deux ans, selon l'existence ou non d'un programme de dépistage organisé dans le département de résidence. Données sources : Enquête santé et protection sociale 2002. Analyse : InVS



Enquête décennale santé

La dernière enquête décennale santé a eu lieu en 2002-2003 et incluait des questions sur la réalisation d'une mammographie. La première question concernait la date de réalisation de la dernière mammographie (< 1 an ; 1-2 ans ; 3-5 ans ; > 5 ans ; jamais), et la deuxième question le motif de la mammographie (invitation programme ; dépistage individuel à l'initiative du médecin ; sur signes ou symptômes ; sur demande de la femme). L'enquête 2002-2003 est en cours d'exploitation, ses résultats ne sont pas encore disponibles.

Les études et enquêtes *ad-hoc*

Une enquête a été réalisée en 1993-94 sur cinq des départements pilotes (Ardennes, Bouches-du-Rhône, Isère, Rhône, Somme), et un département témoin (Haute-Garonne) par Lacour *et al* [166,167]. Les informations ont été recueillies par enquête postale (auto-questionnaire) auprès d'un échantillon de 1 500 foyers dans chaque département, extraits des fichiers d'abonnés téléphoniques.

Cette étude a montré que le taux de couverture (mammographie de moins de 3 ans) chez les femmes de 50 à 69 ans était plus important dans les départements avec DO (57 à 78 %) que dans le département témoin (48 %). La part du DO dans l'ensemble des mammographies de dépistage variait de 39 à 64 % selon le département. Le tableau 5.12 présente les résultats détaillés.

Tableau 5.12. Pratiques mammographiques, 1993-94 (Lacour *et al*)

	Ardennes	Bouches-du-Rhône	Isère	Rhône	Somme	Haute-Garonne
Ensemble des femmes						
Aucune	59 %	46 %	46 %	49 %	54 %	50 %
< 3 ans	32 %	44 %	42 %	41 %	37 %	35 %
Femmes de 50 à 69 ans, mammographies de moins de 3 ans						
Aucune	43 %	26 %	27 %	22 %	37 %	52 %
Diagnostique	5 %	8 %	9 %	7 %	10 %	10 %
Dépistage organisé	33 %	28 %	25 %	37 %	25 %	-
Dépistage spontané	19 %	38 %	40 %	34 %	28 %	38 %
(n)	(347)	(272)	(259)	(277)	(277)	(293)
Femmes de moins de 50 ans, mammographies de moins de 3 ans						
Aucune	82 %	71 %	69 %	75 %	76 %	69 %
Diagnostique	6 %	7 %	10 %	7 %	11 %	9 %
Dépistage spontané	13 %	22 %	21 %	17 %	13 %	22 %
(n)	(579)	(494)	(594)	(585)	(454)	(632)

Wait *et al* [168] se sont appuyés sur les données de l'assurance maladie et sur les résultats d'une enquête auprès des radiologues pour appréhender la pratique de dépistage spontané dans les départements des Bouches-du-Rhône et du Bas-Rhin. Les mammographies hors programme (dépistage spontané et diagnostique) ont été comptabilisées à partir des données Cnam-TS (SIAM) de 1995.

Une étude complémentaire auprès des radiologues du Bas-Rhin a été menée pour décrire les motifs de prescription des mammographies hors-programme, sur un échantillon de 307 femmes de 50 à 65 ans ayant passé une mammographie en 1995, repérées via le SIAM. Soulignons que le programme des Bouches-du-Rhône ciblait les femmes de 50 à 69 ans avec un rythme triennal, alors que le Bas-Rhin ciblait les 50-64 ans avec un rythme biennal. Pour l'année 1995, la part des mammographies hors-programme était de 40 % dans les Bouches-du-Rhône et de 21 % dans le Bas-Rhin chez les femmes de 50 à 69 ans. Le taux de mammographies hors programme (nombre de mammographie rapporté à l'effectif de la population) était respectivement de 10 % et de 7 % dans cette classe d'âge.

Le tableau 5.13 reprend les principaux résultats de cette étude. L'enquête auprès des radiologues dans le Bas-Rhin montrait la répartition suivante des motifs de mammographies hors-programme : 27 % dépistage spontané, 28 % diagnostic hors-programme, 5 % diagnostic programme, 21 % antécédents personnels, 11 % antécédents familiaux, 8 % surveillance cancer.

Tableau 5.13. Mammographies réalisées en 1995 (Wait *et al*)

Ages	Bouches-du-Rhône					Bas-Rhin				
	HP ^a	DO ^b	Tx HP ^c	Tx Tot ^d	%HP ^e	HP ^a	DO ^b	Tx HP ^c	Tx Tot ^d	%HP ^e
40-44	5 880	-	11 %	11 %	-	3 605	-	12 %	12 %	-
45-49	8 463	-	16 %	16 %	-	3 739	-	15 %	15 %	-
50-54	6 721	3 157	17 %	25 %	68 %	1 759	4 619	9 %	33 %	28 %
55-59	4 039	5 898	11 %	28 %	41 %	1 345	5 451	7 %	35 %	20 %
60-64	2 897	6 975	8 %	26 %	29 %	1 124	5 384	6 %	33 %	17 %
65-69	2 000	7 002	5 %	25 %	22 %	1 007	3 960	5 %	27 %	20 %
>70	2 325	2 522	2 %	5 %	48 %	1 661	449	4 %	5 %	79 %
Total	32 325	-	9 %	-	-	14 240	-	8 %	-	-
50-69	15 657	23 032	10 %	26 %	40 %	5 235	19 414	7 %	32 %	21 %
50-64	13 657	16 030	12 %	26 %	46 %	4 228	15 454	7 %	34 %	21 %

^a Hors-programme.

^b Dépistage organisé.

^c Taux de mammographies hors-programme (nombre de mammographies rapporté à la population CPAM).

^d Taux total de mammographies (hors-programme + dépistage organisé).

^e Part des mammographies hors-programme parmi l'ensemble des mammographies.

Une étude publiée en 2002 [169] concernait la pratique de la mammographies chez les femmes âgées de 35 à 75 ans, venues réaliser un examen périodique de santé dans les centres de santé de l'assurance maladie. L'étude portait sur 19 253 femmes venues réaliser l'examen au cours du premier trimestre 2001. Les informations déclaratives étaient

recueillies par auto-questionnaire, complété par une infirmière au cours d'un entretien. Cet échantillon n'est pas représentatif de la population française. Les principaux résultats de cette étude sont reportés dans les tableaux 5.14 et 5.15. A noter qu'une étude antérieure, ciblant les femmes de 30 à 50 ans, avait été conduite en 1998 [170].

Tableau 5.14. Pratique de la mammographie chez les femmes réalisant un examen périodique de santé dans un centre de santé de l'assurance maladie en 2001 (n=19 235). Spycerelle, 2002

	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-59 ans	70-74 ans
Au moins une mammo (%)	34 %	64 %	83 %	95 %	92 %
Mammo < 3 ans (%)	19 %	49 %	68 %	84 %	67 %
Mammo de dépistage < 3 ans (%)	6 %	30 %	46 %	65 %	58 %

Tableau 5.15. Fréquence d'une mammographie de moins de 3 ans selon l'existence d'un programme de dépistage organisé, chez les femmes réalisant un examen périodique de santé dans un centre de santé de l'assurance maladie en 2001 (n=19 235). Spycerelle, 2002

	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-59 ans	70-74 ans
Sans dépistage organisé	6,3 %	29,3 %	47,0 %	60,1 %	48,9 %
Avec dépistage organisé	6,5 %	30,4 %	44,4 %	71,4 % ^a	67,5 % ^a

^a Test de comparaison entre les départements avec et sans dépistage organisé : p-value < 0.001.

Une étude sur l'évaluation du dépistage spontané du cancer du sein a été réalisée par Fontas *et al*/[171] dans les Alpes-Maritimes. Ce département est engagé dans une campagne de dépistage depuis 1989, pour les femmes âgées de 50 à 69 ans.

Une enquête a été réalisée auprès de tous les centres de radiologie (n=71), publics et privés, du département durant deux périodes de l'année 1994. Pour chaque femme venue passer une mammographie durant les périodes d'études, les radiologues ont enregistré la date de naissance, le département de résidence, le régime d'assurance maladie et le motif de la mammographie. Trois types de mammographies (dépistage, diagnostic, contrôle) ont été considérés pour cette étude. Les mammographies de dépistage effectuées dans le cadre du dépistage organisé ont de plus été différenciées des mammographies de dépistage effectuées à titre individuel (dépistage spontané). L'étude a été complétée à partir des données de remboursement du régime général de l'assurance maladie (SIAM) pour évaluer l'activité mammographique globale sur l'année (hors dépistage organisé et secteur hospitalier).

Le dépistage venait au premier rang de l'activité mammographique globale des centres de radiologie ($\approx 59\%$ pour les deux périodes) (tableau 5.16).

L'âge moyen des patientes différait significativement entre les deux périodes ($p < 10^{-4}$) et la part du dépistage spontané était significativement plus importante lors de la seconde période (44 % vs 39 % $p < 10^{-5}$).

Parmi les femmes âgées de 50 à 69 ans (tableau 5.17) et pour l'ensemble des deux périodes, 61,3 % ont réalisé une mammographie de dépistage (31,8 % entraient dans le cadre d'un dépistage spontané et 29,5 % dans le cadre du dépistage organisé).

L'activité mammographique remboursée dans le cadre du régime général a été estimée à 13 300 actes chez les femmes de 50 à 69 ans, et 9 300 actes chez les femmes de 40 à 49 ans.

Tableau 5.16. Répartition des différents motifs de mammographie. Alpes Maritimes, tous âges, 1994. Fontas (1996).

Motif de la mammographie	1 ^{ère} période	2 ^{ème} période	p	Ensemble des 2 périodes
Effectifs	1 494	1 360	-	2 854
Dépistage^a (%) dont :	59,2	58,8	NS	59,0
Organisé	20,2	14,9	$< 10^{-5}$	17,5
Spontané	39,0	43,9	$< 10^{-5}$	41,5
Contrôle^{ab} (%) dont :	27,7	28,5	NS	28,1
Suite dépistage organisé	0,6	1,3	NS	0,9
Suite dépistage spontané	3,4	2,7	NS	3,1
Autre	23,7	24,5	NS	24,1
Diagnostic (%)	13,1	12,8	NS	13,0

^a Inclut les femmes avec antécédents familiaux de cancers du sein ou facteurs de risque connu.

^b Inclut les femmes avec antécédents personnels de cancer du sein, traitées par hormonothérapie, ou suivies pour une pathologie mammaire.

Tableau 5.17. Répartition des motifs de mammographies chez les femmes âgées de 50 à 69 ans. Alpes-Maritimes, 1994. Fontas (1996).

	1 ^{ère} période	2 ^{ème} période	p	Total
Effectif	844	739	-	1583
Dépistage organisé	31,6 %	27 %	NS	29,5 %
Dépistage spontané	30,7 %	33 %	NS	31,8 %
Autre	37,7 %	40 %	NS	38,7 %

Une évaluation du dépistage individuel du cancer du sein en Indre et Loire a été réalisée par Granger *et al* [172]. A partir d'un centre de sénologie pratiquant le dépistage individuel, les auteurs ont analysé 24 544 mammographies (pour 20 000 patientes différentes) qui ont été pratiquées dans ce centre, toutes indications confondues, entre février 1985 et décembre 1991. L'article n'est pas très clair quant aux périodes d'études et aux informations disponibles. Il semblerait que l'information concerne d'une part les cancers diagnostiqués entre 1985 et février 1992. Le mode de détection des cancers (dépisté versus autre) semble connu, mais les auteurs n'ont pas précisé par quel moyen. D'autre part, une autre partie des résultats concernent les mammographies de dépistage réalisées entre septembre 1991, ces dernières étant enregistrées séparément depuis cette date, et juillet 1992.

Parmi les mammographies de dépistage (1991-92, n=2 517), les auteurs constataient que 45 % concernaient des femmes de moins de 50 ans, et 38 % des femmes de la seule tranche 40-50 ans. Ces mammographies ont aboutit à la détection de 19 cancers, soit un taux de détection de 7,5 pour 1000.

Parmi les 723 lésions malignes confirmées histologiquement de 1985 à février 1992, 91 étaient dépistées, soit 12,6 % des cancers. Cette proportion était respectivement de 10 % chez les 40-49 ans, 15 % chez 50-59 ans, et 18 % chez les 60-69 ans. Le diamètre tumoral était connu pour 69 cancers dépistés et était en moyenne de 9 mm. Il était aussi connu pour 484 cancers diagnostiqués sur symptômes et il était en moyenne de 19 mm. Il existait un envahissement ganglionnaire dans sept curages sur 75 connus (9,3 %) pour les cancers dépistés, et dans 197 curages sur 495 connus (40 %) pour les autres cancers.

Les auteurs soulignaient que la tranche d'âge 40-49 ans absorbait près de 40 % de l'activité de dépistage mammographique, alors que seul un cancer sur dix était dépisté dans cette tranche d'âge. Il semblerait cependant que ces deux informations ne concernent pas la même période.

Une tentative d'évaluation plus précise du dépistage individuel a été réalisée ensuite par le même auteur, dans le même centre de sénologie [173]. Cet article reportait des indicateurs d'efficacité du même type que ceux calculés dans le cadre du dépistage organisé, pour l'activité de dépistage individuel du centre (taux de détection, taux de biopsies, VPP de la biopsie, pourcentage de cancers de bon pronostic...). L'analyse portait sur la période 1991-96, pour les femmes âgées de 40 à 69 ans, ce qui représentait environ 19 100 mammographies de dépistage. L'intervalle entre dépistage conseillé par les sénologues de ce centre était de deux ans. Les auteurs constataient pourtant que seules 25 % des femmes revenaient pour un nouveau dépistage dans les 23-28 mois et que moins de 50 % d'entre elles étaient revenues dans les quatre ans. A noter que les auteurs ne précisaient pas si leurs calculs excluaient ou non les femmes n'ayant pas le recul nécessaire. Le nombre de mammographies de dépistage réalisées dans le centre a augmenté régulièrement sur la période, passant de 3 000 environ en 1992 à 4 700 en 1996. Sur l'ensemble de la période, 7 400 mammographies étaient réalisées chez des femmes âgées de 40 à 49 ans, et 11 700 chez des femmes âgées de 50 à 69 ans. Les auteurs reportaient les taux de détection par classe d'âge sur l'ensemble de la période (tableau 5.18). Ils reportaient également les caractéristiques des cancers dépistés (tableau 5.19). Les cancers d'intervalle en revanche ne pouvaient être identifiés en l'absence d'un registre.

Tableau 5.18. Taux de détection par âge, centre de sénologie d'Indre-et-Loire, femmes de 40 à 69 ans, 1990-1996 (Granger, 1997)

	40-44 ans	45-49 ans	50-59 ans	60-69 ans
Nombre de cancers dépistés	5	26	48	46
Nombre de mammographies	2 922	4 478	7 260	4 446
Taux de détection (pour 1 000)	1,7	5,8	6,6	10,3

Tableau 5.19. Caractéristiques histologiques des tumeurs dépistées par âge, centre de sénologie d'Indre-et-Loire, femmes de 40 à 69 ans, 1990-1996 (Granger, 1997)

	40-49 ans	50-69 ans
Comportement tumoral		
<i>In situ</i> (n)	(8) 26 %	(16) 17 %
Invasifs (n)	(23) 74 %	(78) 83 %
Taille histologique pT^a		
< 10 mm (n)	(11) 48 %	(20) 27 %
10-19 mm (n)	(11) 48 %	(32) 44 %
≥ 20 mm (n)	(1) 4 %	(21) 29 %
Inconnu ou non précisable (n)	(0)	(5)
Curage ganglionnaire ^a		
pN- (n)	(3) 86 %	(64) 72 %
pN+ (n)	(18) 14 %	(21) 28 %
Inconnu ou non effectué (n)	(2)	(3)

^a Le pourcentage est calculé parmi les cancers invasifs de caractéristiques connue.

Une autre étude menée auprès d'un échantillon de médecins ou de radiologues a également été menée. Ainsi, Aubert *et al* [174] ont réalisé une enquête auprès de 41 médecins généralistes volontaires d'Ile-de-France en 1993. Chaque praticien devait inclure les 25 premières patientes âgées de 53 à 72 ans, connues depuis trois ans, et sans antécédent personnel de cancer du sein. 759 patientes ont ainsi été incluses dans l'étude. 57 % de ces patientes avaient eu au moins une mammographie dans les trois dernières années, 17 % depuis plus de trois ans, et 26 % aucune. Parmi les femmes ayant bénéficié d'une mammographie dans les trois dernières années, il s'agissait de mammographie de dépistage dans 88 % des cas.

Il existe d'autres enquêtes ou données publiées, qui n'ont pas pu être relues ou explorées plus en détail à la date de publication du rapport. On peut citer des déclinaisons régionales du Baromètre santé (Poitou-Charentes [175], Rhône-Alpes [176]), des publications de type tableaux de bord des Observatoires régionaux de la santé (ORS) (*eg* Nord ou Pays-de-Loire), et des enquêtes spécifiques, par exemple deux enquêtes réalisées en Rhône-Alpes, l'une menée auprès des radiologues [177], et l'autre menée auprès des médecins et gynécologues [178].

Signalons enfin que deux références ont été citées dans certains articles, mais n'ont pas pu être récupérées à ce jour. Une des références serait invalide (Info Sondage 92. L'Europe Contre le Cancer N°1, 1992). L'autre concerne un rapport Inserm qui est épuisé (Mammelle N. Méthodologies d'évaluation comparative des programmes de dépistage du cancer du sein, application aux différentes expériences réalisées en France. Réseau Inserm de Santé Publique, Inserm U 265, rapport final 1991-94; 1-128).

5.2.5. Données générales sur les caractéristiques des tumeurs et sur la survie

Nous avons regroupé dans ce paragraphe les données générales publiées concernant les caractéristiques de tumeurs (distribution parmi les cas ou taux d'incidence), sans distinction selon le mode de détection. Nous avons également regroupé les données concernant la survie selon les caractéristiques des tumeurs.

Caractéristiques des tumeurs

Quelques études ponctuelles menées dans les registres ont recueilli les caractéristiques des tumeurs malignes du sein. Par ailleurs, plusieurs études prospectives, réalisées par ou en collaboration avec les services médicaux de l'assurance maladie, ont pu relever les caractéristiques des tumeurs à l'admission en exonération du ticket modérateur pour tumeur maligne du sein.

Ainsi, le registre gynécologique bourguignon a réalisé une étude descriptive sur 1 229 cancers du sein diagnostiqués de 1982 à 1987 en Côte d'Or [179]. Il n'existait pas de dépistage organisé en Côte d'Or sur cette période. Les carcinomes *in situ* représentaient 4,2 % des cas et on dénombrait 4,8 % de cancers métastatiques au moment du diagnostic. L'incidence en zone urbaine était significativement supérieure à l'incidence en zone rurale (66/100 000 vs 50/100 000 : $p < 0,01$).

Les tableaux 5.20 et 5.21 reprennent, de manière moins détaillée, les caractéristiques des tumeurs reportées dans cette étude.

Tableau 5.20. Répartition de la taille histologique des cancers du sein sans métastase initiale ^a. Côte d'Or, 1982-1987, tous âges. Chaplain (1990)

	Taille (pT)				Total
	< 10 mm	10-19 mm	20-29 mm	≥ 30 mm	
Effectif	131	341	316	305	1 093
% parmi les invasifs ^b (n= 1 039)	11 %	32 %	30 %	28 %	100 %
% parmi les <i>in situ</i> (n=54)	39 %	15 %	13 %	33 %	100 %
% parmi l'ensemble	12 %	31 %	29 %	28 %	100 %

^a Soit 1 170 cas sur 1 229 (95 %).

^b 77 cas exclus car pT non classé ou sans chirurgie initiale.

Tableau 5.21. Envahissement ganglionnaire axillaire des cancers invasifs du sein sans métastase initiale, selon la taille histologique. Côte d'Or, 1982-1987, tous âges. Chaplain (1990)

	Taille (pT)				Total
	< 10 mm	10-19 mm	20-29 mm	≥ 30 mm	
Effectif	110	333	309	287	1 039
<i>pN</i> - ^a	68 %	58 %	54 %	39 %	53 %
<i>pN</i> + ^a	19 %	40 %	44 %	59 %	44 %
<i>Sans curage</i> ^a	13 %	2 %	2 %	3 %	4 %
<i>Inconnu</i>	1,8 %	6 %	4,8 %	8,3 %	5,9 %

^a Le pourcentage est calculé parmi les cas où l'information est connue (N-, N+ ou sans curage).

Grosclaude *et al.* [125] ont publié une étude qui décrivait les stades, les traitements et la survie d'un échantillon de 1 564 cas de cancer du sein féminins représentatif des cas incidents de 1990 de sept départements couverts par un registre de cancers (Calvados, Doubs, Hérault, Bas-Rhin, Somme, Isère et Tarn).

Les résultats concernant les caractéristiques des tumeurs sont reportés dans les tableaux 5.22 et 5.23.

Tableau 5.22. Distribution des stades histopathologiques des cancers invasifs du sein dans sept départements français^a, 1990. Grosclaude (2001)

	< 40 ans	40 - 54 ans	55 - 74 ans	> 74 ans	Total	
	%	%	%	%	n	%
Taille tumorale						
pT1	47,2	54,2	49,5	28,2	731	46,7
pT2	37,1	30,0	31,0	34,4	494	31,6
pT3	4,6	3,7	3,7	3,9	60	3,8
pT4	3,7	3,5	5,5	8,9	85	5,4
pT*	4,6	4,2	4,0	4,3	65	4,2
Non examiné	2,8	4,4	6,3	20,3	129	8,3
Extension						
pN0M0	59,3	56,8	53,9	40,0	820	52,4
pN+(<4gg) M0	18,5	21,4	21,7	14,8	313	20,0
pN+(>=4gg)M0	13,9	13,0	12,9	11,2	198	12,7
M+	3,7	4,4	6,6	6,2	89	5,7
pN*	0,9	1,8	1,9	2,9	31	2,0
Pas de curage	3,7	2,6	3,0	24,9	113	7,2
Effectif	108	454	697	305	1 564	
(%)	(6,9)	(29,1)	(44,6)	(19,5)	(100,0)	

^a Calvados, Doubs, Hérault, Bas-Rhin, Somme, Isère et Tarn.

Tableau 5.23. Extension extra-tumorale en fonction de la taille histologique, cancers invasifs dans sept départements français^a, tous âges, 1990. Grosclaude (2001)

	pT1	pT2	pT3	pT4	pT*	Total	
	%	%	%	%	%	n	%
pNOMO	69,1	50,6	31,6	25,9	12,4	820	52,4
pN+(< 4gg) M0	19,7	24,7	22,7	22,3	7,7	313	20,0
pN+(≥ 4gg)M0	6,3	18,2	35,0	34,1	6,2	198	12,7
M+	1,2	2,6	5,0	10,6	28,4	89	5,7
Inconnu	3,7	3,9	5,7	7,1	45,3	144	9,2
Total	731	494	60	85	194	1 564	
(%)	(46,7)	(31,6)	(3,8)	(5,4)	(12,5)	(100,0)	

^aCalvados, Doubs, Hérault, Bas-Rhin, Somme, Isère et Tarn.

Menegoz *et al*, dans le cadre d'une étude orientée sur la prise en charge thérapeutique des cancers du sein en Isère [180] ont relevé les caractéristiques des cancers et le mode de détection des cas diagnostiqués en 1995. Les résultats concernant ces informations sont reportés dans les tableaux 5.24 et 5.25.

Tableau 5.24. Extension loco-régionale des cancers du sein en Isère, 1995, tous âges. Menegoz (1999).

Stade de la tumeur	n	%
<i>In situ</i>	68	10,5
N0 ^a	350	54,0
N+	199	30,7
M+	19	2,9
Inconnu	12	1,6
Total	648	100

^aL'envahissement ganglionnaire a été défini sur des critères histologiques et cliniques. La catégorie N0 regroupe les cancers invasifs de petite taille (< 5 mm) qui n'ont pas eu d'indication de curage et les cancers pour lesquels le curage a été réalisé et était négatif.

Tableau 5.25. Mode de découverte en Isère, 1995, tous âges. Menegoz (1999).

Mode de découverte	n	%
Auto-examen	199	30,7
Médecin traitant	186	28,7
Dépistage individuel	198	30,6
Dépistage organisé	52	8,0
Inconnu	13	2,0
Total	648	100,0

Peng *et al* [181] ont étudié les caractéristiques des cancers du sein dans la Somme, diagnostiqués entre 1990 et 1993. Le tableau 5.26 reporte les principaux résultats.

Tableau 5.26. Envahissent ganglionnaire axillaire selon la taille de la tumeur, sur pièce anatomo-pathologique^a, tous âges, Somme, 1990-93. Peng (1997).

pT		< 10 mm	10-19 mm	≥ 20 mm	Total	
					(n)	(%)
N-	(n)	89	180	289	558	65
N+	(n)	15	56	254	325	38
Total	(n)	104	236	513	853	100
	(%)	12	28	60	100	

^aSur 1106 cas, soit 253 exclusions (23 %).

En Picardie [182], Peng *et al* ont étudié le mode de détection, les caractéristiques, et la prise en charge des cancers du sein diagnostiqués en 1998 pour chaque département de la région. Deux d'entre eux bénéficiaient à cette date d'un programme de dépistage organisé (Somme et Oise), le troisième non (Aisne). Le département de la Somme est couvert par un registre des cancers. Pour les autres départements, une recherche spécifique des cas incidents a été effectuée auprès des laboratoires d'anatomo-pathologie et des départements d'information médicale de hôpitaux de la région, ainsi que ceux des centres anti-cancéreux des régions voisines (Lille, Villejuif et Rouen), à l'exception de Reims. Le

nombre de cas identifiés (n=826) correspondait à 80 % du nombre de cas incidents estimé pour la région par Francim. Les résultats concernaient l'ensemble des tumeurs, quelque soit l'âge au moment du diagnostic.

Le pourcentage de cancers *in situ* était respectivement de 9,3 % dans la Somme (n=312), 6,1 % dans l'Oise (n=310) et 4,9 % dans l'Aisne (n=204).

Parmi les cas invasifs opérés de taille connue (n=670), le pourcentage de tumeurs de taille histologique inférieure à 20 mm était respectivement de 53 % dans la Somme (n= 251), 55 % dans l'Oise (n=259) et 44 % dans l'Aisne (n=160). Parmi les cancers invasifs ayant eu un curage ganglionnaire dont le résultat est connu (n=664), le pourcentage de cancers sans envahissement ganglionnaire était respectivement de 55 % (n=263) dans la Somme, 65 % dans l'Oise (n=249) et 61 % dans l'Aisne (n=152).

Le mode de détection était ventilé en quatre classes (dépistage organisé/dépistage individuel/ signe clinique/suivi d'une patiente à haut risque), avec 18 % de non précisé. Malgré le nombre important de mode de détection inconnu, on peut relever les points suivants. Le pourcentage de cancers diagnostiqués par dépistage (individuel ou organisé) était respectivement de 24 % dans la Somme, 35 % dans l'Oise et 26 % dans l'Aisne. Ces chiffres correspondraient à des minima. Dans la même idée, la part du DO dans les cancers dépistés était de 16 % (n=134) dans la Somme et de 18 % (n=110) dans l'Oise. Ces chiffres correspondraient à des maxima. Il faut rappeler que ces chiffres concernent tous les âges. Il serait intéressant de recueillir la distribution des modes de détection dans la tranche d'âge cible du dépistage organisé. Enfin, il faut souligner que l'Oise avait tout juste démarré le programme en 1998.

Aptel, Grosclaude *et al* [183] ont réalisé une étude en Midi-Pyrénées, portant sur les admissions en ALD30 entre septembre 1998 et juin 1999 pour tumeur maligne du sein des femmes affiliées à une caisse de la région (régime général, Mutualité sociale agricole, Travailleurs non salariés, Régime des mines, Caisse militaire). Les demandes pour récidives de cancer du sein étaient exclues. Seules les femmes résidant dans la région au moment du diagnostic étaient retenues, et une fraction de sondage de moitié a été appliquée pour la Haute-Garonne. Un questionnaire a été envoyé aux médecins traitants, mais aussi aux patientes pour connaître leur pratique du dépistage. Les questionnaires remplis et les comptes-rendus histologiques ont été ensuite traités au niveau du Registre des cancers du Tarn. Le taux de réponse des médecins traitants a été de 95 %. Selon les réponses des médecins, le dépistage était à l'origine de 17 % des cancers invasifs. Selon les patientes, le dépistage était à l'origine du diagnostic dans 20 % des cas. Les patientes et leur médecin ne retenaient le dépistage de façon convergente que dans 10 % des cas. Ceci s'explique par le fait que les femmes interrogées, et parfois les médecins eux-mêmes, ont souvent du mal à différencier ce qui relève du dépistage de ce qui n'en relève pas.

Les auteurs soulignaient que l'incidence médico-administrative des cancers invasifs estimée pour la région était inférieure de 15 % à l'estimation Francim 1995. Ce résultat était conforté par une valeur estimée (invasifs+*in situ*) pour le Tarn inférieure de 20 % à l'incidence des cancers mesurée par le registre.

Cette étude montre par ailleurs qu'il existe des différences importantes entre les caractéristiques des tumeurs au diagnostic des cancers du sein en Midi-Pyrénées et les cancers dépistés dans le cadre du programme national de dépistage organisé [141]. Ainsi, 14 % des cancers invasifs des femmes de 50 à 69 ans de taille connue avaient une taille histologique inférieure à 10 mm contre 34 % parmi les cancers dépistés dans le cadre du programme national. 57 % des cancers invasifs chez les femmes de 50 à 69 ans de statut ganglionnaire connu (soit 84 % des cas invasifs) ne présentaient pas d'envahissement, contre 70 % parmi les cancers dépistés dans le cadre du programme national.

Les tableaux 5.27 et 5.28 reportent les principaux résultats de cette étude. Les intervalles de confiance à 95 % sont présentés dans l'article mais n'ont pas été reportés ici.

Tableau 5.27. Incidence médico-administrative des cancers du sein en Midi-Pyrénées, 1999. Aptel (2000)

	20-49 ans	50-69 ans	>70 ans	Total
Nombre de sujets^a	337	605	390	1 337
Comportement tumoral (%)				
Inconnu	1,4	6,3	1,5	3,7
<i>In situ</i>	13,9	9,7	2,8	8,8
Invasifs	84,7	84,0	95,7	87,5
Incidence pour 100 000				
Inconnu	0,9	13,8	2,9	3,8
<i>In situ</i>	8,8	21,2	5,4	9,1
Invasifs	53,8	183,9	186,0	90,8
Total	63,5	219,0	194,4	103,8

^a Estimation des admissions en ALD30 rapportée à une année et corrigée pour la fraction de sondage de la Haute-Garonne.

Tableau 5.28. Classification pTNM histologique et traitement des cancers invasifs du sein en Midi-Pyrénées, 1999. Aptel (2000)

	20-49 ans	50-69 ans	> 70 ans	Total
Nb de sujets^a	286	508	373	1 170
pT (%)				
< 10 mm	16,4	13,0	4,8	11,3
10-19 mm	47,5	46,1	37,0	43,5
≥ 20 mm	25,6	32,6	46,6	35,4
Tx ^b	10,5	8,3	11,6	9,8
pN (%)				
N-	54,2	48,0	44,0	48,3
N+	29,8	35,7	30,9	32,7
Nx	16,0	16,3	25,1	19,0
pM (%)				
M-	90,4	82,5	69,5	80,1
M+	2,9	4,7	9,6	5,8
Mx	6,7	12,8	20,9	14,1
Traitement proposé (%)				
Chirurgie seule	91,2	93,6	88,4	91,4
Chimio néo-adjuvante	8,0	4,3	2,0	4,4
Pas de chirurgie	0,8	2,1	9,6	4,2

^a Idem tableau 4.3, cancers invasifs seuls.

^b Patientes non opérées ou ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante inclus.

Lecadet *et al* [184] ont réalisé une étude sur l'ensemble des départements de la région Auvergne (Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme). Toutes les femmes ayant bénéficié d'une admission en ALD30 par le régime général pour tumeur maligne du sein en 1998 étaient incluses dans l'étude. Cette étude reprend également les résultats d'une étude similaire conduite sur les admissions de 1994. Le recueil d'information a été fait par les médecins conseils avec interview et/ou examen de la patiente et consultation du dossier médical. L'Allier et le Puy-de-Dôme bénéficiaient d'un dépistage organisé depuis fin 1994 et fin 1995 respectivement. L'incidence médico-administrative ainsi que la répartition par stades groupés en deux classes (tumeurs de moins de 2 cm sans envahissement ganglionnaire versus toutes les autres tumeurs) étaient présentées et comparées entre 1994 et 1998 (tableau 5.29).

La comparaison des stades dans chaque département entre les deux périodes, a permis de mettre en évidence une amélioration significative dans le département du Puy-de-Dôme, mais pas dans les trois autres départements (tableau 5.30). La seule action majeure observée entre 1994 et 1998 dans le domaine du cancer du sein a été la mise en place du dépistage dans les départements de l'Allier et du Puy-de-Dôme.

Tableau 5.29. Incidence médico-administrative des cancers du sein en Auvergne, 1994 et 1998, tous âges. Lecadet (2000)

	Nb cas ^a		Taux ^b		TSF ^c	
	1994	1998	1994	1998	1994	1998
Allier	190	210	139	153	169	182
Cantal	58	61	120	126	148	151
Haute-Loire	73	83	98	110	131	140
Puy-de-Dôme	262	357	106	143	145	186

^a Nombre d'admission en ALD30 pour tumeur maligne du sein au régime général.

^b Taux pour 100 000, rapporté à la population couverte par le régime général.

^c Taux pour 100 000, standardisé à la population française 1990.

Tableau 5.30. Répartition des stades cliniques TNM des cancers du sein en Auvergne, 1994 et 1998, tous âges. Lecadet (2000)

	Allier		Cantal		Haute-Loire		Puy-de-Dôme	
	1994	1998 ^a	1994	1998	1994	1998	1994	1998 ^a
Effectif	190	210	58	61	73	83	262	357
Stade 0-I^b	40 %	44 %	45 %	38 %	40 %	41 %	40 %	48 %
Stade ≥ II	57 %	52 %	55 %	61 %	60 %	53 %	60 %	46 %
Inconnue	3 %	4 %	0 %	2 %	0 %	6 %	0 %	5 %
p-value^c	p=0,35		p=0,47		p=0,63		p=0,007	

^a Dépistage organisé depuis fin 1994 dans l'Allier et fin 1996 dans le Puy de Dôme

^b Tumeurs *in situ* et tumeurs invasives ≤ 2cm sans envahissement ganglionnaire

^c p-value de la comparaison de la répartition entre 1994 et 1998.

Les données par classe d'âge ont pu être obtenues auprès des auteurs. Elles sont présentées pour les femmes de 50 à 69 ans dans le tableau 5.31 ci-dessous.

Tableau 5.31. Répartition des stades cliniques TNM des cancers du sein en Auvergne, 1994 et 1998, femmes de 50-69 ans. Lecadet (2000)

	Allier		Cantal		Haute-Loire		Puy-de-Dôme	
	1994	1998 ^a	1994	1998	1994	1998	1994	1998 ^a
Effectif	79	95	28	27	37	39	118	162
% Stade 0-I^b	46 %	45 %	43 %	37 %	46 %	36 %	46 %	64 %

^a Dépistage organisé depuis fin 1994 dans l'Allier et fin 1996 dans le Puy de Dôme.

^b Tumeurs *in situ* et tumeurs invasives ≤ 2 cm sans envahissement ganglionnaire. Le pourcentage est rapporté aux tumeurs de stade connu (maximum 6 % inconnu).

Abadie *et al* [185] ont réalisé une étude dans la région Aquitaine (Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques), portant sur les admissions en ALD30 pour tumeur maligne du sein au premier semestre 1999, des femmes résidentes dans la région et affiliées au régime général, à la Mutualité Sociale Agricole ou au régime des Professions Indépendantes. Le recueil de données a été effectué par les médecins-conseils des trois régimes, après retour au dossier médical des patientes. Les informations recueillies portaient notamment sur les circonstances du diagnostic, la localisation anatomique du cancer et la description histologique de la tumeur (TNM, pT et grade). 951 femmes ont été incluses dans l'étude, représentant un total de 971 cancers (20 patientes présentaient un cancer de sein bilatéral d'emblée). Dans 70,9 % des cas (n=688), des signes d'appel clinique étaient présents, découverts par la patiente elle-même en général (n=472). Les tumeurs ont été diagnostiquées dans un contexte de dépistage individuel pour 26,4 % des cas (n=256).

Après ajustement sur l'âge, il existait une différence significative des tumeurs localement avancées en fonction des départements de résidence, du régime d'affiliation et du mode de vie (le fait de vivre seule ou non).

Les tableaux 5.32, 5.33 et 5.34 reprennent les principaux résultats de cette étude.

Tableau 5.32. Incidence médico-administrative des cancers du sein en Aquitaine, 1999. Abadie (2002)

Départements	Taux brut ^a	SIR ^b
Dordogne	110,6	79
Gironde	120,4	103
Landes	139,4	104
Lot-et-Garonne	123,0	92
Pyrénées-Atlantiques	143,2	111
Aquitaine	126,0	100

^a Taux brut pour 100 000.

^b Taux standardisé indirect, base 100=Aquitaine.

Tableau 5.33. Stades cliniques TNM selon la circonstance de diagnostic, cancers du sein, Aquitaine, 1999, tous âges. Abadie (2002)

	Mammo systématique		Signes d'appel cliniques	
	Eff	%	Eff	%
Stade 0 (Tis)	30	12	22	32
Stade I	156	61	211	31
Stade II ou III	52	20	358	52
Stade IV (M+)	3	1	27	4
Indéterminé	15	6	70	10
Total	256	100	688	100

Tableau 5.34. Répartition de la taille histologique pT des cancers invasifs du sein, Aquitaine, 1999, tous âges. Abadie (2002)

pT	Effectif	%
pT1	386 ^a	42
pT2	301	33
pT3	19	2
T4	81	9
pT non précisable	42	5
pT non précisée	92	10
Total	921^b	100

^a Dont le quart de taille < 10 mm.

^b Un curage ganglionnaire a été effectué pour 779 cas invasifs et montrait : N- : 60,1 %; N+ : 38,6 % ; Nx : 1,3 %.

Une étude, réalisée par Falourd *et al* [186], a étudié les circonstances de découverte, les caractéristiques cliniques TNM au diagnostic, les modalités thérapeutiques et l'évolution à 18 mois, de toutes les patientes exonérées du ticket modérateur pour un diagnostic de cancer du sein par la CPAM de Rouen en 1992. Le recueil des données s'est effectué auprès des médecins traitants, des dossiers médicaux et parfois par un courrier adressé à la patiente.

L'échantillon était composé de 237 femmes et un homme, et concernait tous les âges. Dans 39,9 % des cas, la patiente a découvert elle-même la tumeur (signe clinique) (tableau 5.35). La mammographie (de dépistage ou de suivi) a permis de diagnostiquer 13 % des cas. Les autres tumeurs ont été découvertes par le généraliste (26,5 % des cas), par le gynécologue (17,6 %) ou par un autre spécialiste (2,9 %).

Des métastases à distance existaient au moment du diagnostic chez 22 personnes (9,2 %) et les cancers *in situ* représentaient 13 % de l'échantillon (N=31). Un envahissement ganglionnaire a été constaté chez 101 patientes (43,2 %) (tableau 5.36).

Avec un recul de 18 mois, on notait 16 décès et 24 récurrences (locales ou métastatiques).

Tableau 5.35. Circonstances de découverte des cancers du sein. Rouen, 1992, tous âges. Falourd (1995)

Découverte	n	%
Auto-examen	95	39,9
Omnipraticien	63	26,5
Gynécologue	42	17,6
Radiologue	31	13,0
Autre spécialité	7	2,9
Total	238	100,0

Tableau 5.36. Classification clinique TNM des cancers du sein, Rouen, 1992, tous âges. Falourd (1995)

pT	Total		N>0		M>0	
	n	%	n	% ^a	n	% ^a
<i>In situ</i>	31	13,0	4 ^b	12,9 ^b	0	0,0
T1	60	25,2	15	25,0	0	0,0
T2	96	40,3	44	45,8	4	4,2
T3	13	5,5	8	61,5	2	15,4
T4	34	14,3	30	88,2	16	47,1
Inconnu	4	1,7				
Total	238	100	101	42,4	22	9,2

^a Pourcentage de cancers avec envahissement ganglionnaire (resp. avec métastases) selon la taille du cancer.

^b Les cancers *in situ* ne peuvent pas présenter d'atteinte ganglionnaire, mais ce sont les chiffres reportés dans l'article original.

Chabry [187] a réalisé une étude en deux temps chez toutes les femmes de 50 à 69 ans exonérées du ticket modérateur pour un diagnostic de cancer du sein dans le Val-d'Oise.

L'étude témoin (étude n°1) concernait l'année 1991, l'étude n°2 concernait l'année 1992, soit la première année de la campagne de dépistage dans ce département. La fiche de recueil était remplie par les médecins conseils qui se sont mis directement en contact avec les patientes. Les femmes dont les fiches n'avaient pas pu être remplies ont été exclues (58 exclusions en 1991, 40 en 1992), soit après exclusion, 110 cas en 1991 et 194 en 1992, dont 59 révélés par le dépistage organisé.

En 1992, c'est dans la tranche 60-69 ans que la campagne de dépistage a été le mode de découverte prédominant, alors qu'avant 60 ans, le diagnostic reposait plus sur le dépistage individuel.

Les découvertes sur symptômes représentent 63 % des cas dans la première étude, contre 45 % des cas après le début de la campagne de dépistage.

Les différences des caractéristiques cliniques TNM entre les deux études sont peu importantes, hormis une plus grande fréquence des *in situ* lors de la deuxième étude (6 % contre 3 % en 1991).

En 1992 (deuxième étude), les différences constatées entre les modes de découverte concernant la taille des tumeurs et l'envahissement ganglionnaire sont statistiquement significatives (test Khi2 : $p < 0,01$). En revanche, il n'y a pas de différence entre la détection par dépistage individuel ou par dépistage organisé. Les données de cette étude sont résumées dans les tableaux 5.37, 5.38 et 5.39.

Tableau 5.37. Circonstances de découverte du cancer du sein, femmes de 50 à 69 ans, Val d'Oise, 1991 et 1992. Chabry (1995)

Découverte	Sur symptômes	Dépistage individuel	Dépistage organisé
Etude			
Etude 1991	69 cas (63 %)	41 cas (37 %)	-
Etude 1992	88 cas (45 %)	47 cas (24 %)	59 cas (31 %)

Tableau 5.38. Classification clinique TNM des tumeurs en fonction de l'année d'étude, femmes de 50 à 69 ans, Val d'Oise, 1991 et 1992. Chabry (1995)

	Etude 1991	Etude 1992
Effectif	110	194
T0	3 (3 %)	12 (6 %)
T1	52 (47 %)	93 (48 %)
T2	40 (36 %)	68 (35 %)
T3-T4	15 (14 %)	21 (11 %)
N0	70 (64 %)	130 (67 %)
N+	40 (36 %)	64 (33 %)
M0	104 (94,5 %)	186 (95,8 %)
M+	6 (5,5 %)	8 (4,2 %)

Tableau 5.39. Classification clinique TNM en fonction du mode de découverte en 1992, femmes de 50 à 69 ans, Val d'Oise. Chabry (1995)

	Sur symptômes		Dépistage individuel		Dépistage collectif		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tis	1	1 %	6	13 %	5	8 %	12	6 %
T1	36	41 %	26	55 %	31	53 %	93	48 %
T2	34	39 %	14	30 %	20	34 %	68	35 %
T3-T4	17	19 %	1	2 %	3	5 %	21	11 %
N0	50	57 %	36	77 %	44	75 %	130	67 %
N+	38	43 %	11	23 %	15	25 %	64	33 %
M0	81	92 %	47	100 %	58	98 %	186	96 %
M+	7	8 %	0	0 %	1	2 %	8	4 %
Effectif	88		47		59		194	

Un rapport de l'Assurance maladie a étudié la prise en charge des cancers du sein en région PACA-Corse [188]. Cette étude rétrospective portait sur toutes les nouvelles demandes de mise en ALD30 pour cancer du sein adressées au service médical de la région au premier semestre 1994, soit 1078 patientes. Deux départements bénéficiaient d'un programme de dépistage organisé : les Hautes-Alpes et les Bouches-du-Rhône. L'existence d'un dépistage organisé dans le département était significativement associée à une détection plus précoce (pT1) et à une absence de métastase.

Le tableau 5.40 présente une synthèse, sous forme harmonisée, des résultats des différentes études concernant les caractéristiques histologiques des tumeurs au diagnostic en population générale. Les pourcentages concernant le répartition des tailles histologiques, ou l'envahissement ganglionnaire, sont rapportés aux cancers invasifs et de caractéristique connue.

Tableau 5.40. Synthèse : caractéristiques histologiques des tumeurs en population générale

	Période	Effectif ^a	<i>In situ</i> ^b (%)	Taille pT (%) ^c			pN- (%) ^c
				≤ 10mm	11-20 mm	>20mm	
Côte d'Or. Source registre [179]							
<i>Tous âges</i> ⁱ	1982-87	1 229	4,4	10	30	60	51 ^d
Sept départements. Source registres [125]							
<i>55-74 ans</i>	1990	697	Exclu	55	45	45	57
<i>Tous âges</i>	1990	1 564	Exclu	54	46	46	58
Isère. Source registre [180]							
<i>Tous âges</i>	1995	648	10,5	-	-	-	62 ^e
Somme. Source registre [181]							
<i>Tous âges</i> ^h	1990-93	1 106	- ^f	12 ^g	28 ^g	60 ^g	62 ^g
Picardie. Source registre et enquête [182]							
<i>Tous âges, Somme</i> ⁱ	1998	312	9,3	-	-	-	56
<i>Tous âges, Oise</i> ⁱ	1998	310	6,1	-	-	-	65
<i>Tous âges, Aisne</i> ⁱ	1998	204	4,9	-	-	-	61
<i>Tous âges, région</i>	1998	826	7,0	-	-	-	61
Midi-Pyrénées. Source médico-administrative (ALD30) [183]							
<i>50-69 ans</i> ⁱ	1999	605	10,3	14	50	36	57
<i>Tous âges</i> ⁱ	1999	1 337	9,0	13	48	39	60
Aquitaine. Source médico-administrative (ALD30) [184]							
<i>Tous âges</i> ⁱ	1999	951	5,5	12	37	51	-

^a Effectif total avant toute exclusion.

^b Pourcentage parmi les cas de comportement tumoral connu.

^c Pourcentage parmi les cancers invasifs, et de caractéristique connue (exclusion des cancers non opérés, sans curage ou pTx – respectivement pNx).

^d Parmi les cancers invasifs de taille pT connue (pN non reporté dans l'article pour les invasifs de taille pT inconnue).

^e Les petits cancers sans indications de curage (< 5 mm) sont inclus dans les N0.

^f L'article reporte 2,9 % de carcinome *in situ*, mais 26,6 % des tumeurs sont signalées comme adénocarcinome sans autre précision.

^g pTN reporté sous forme de tableau croisé pTxpN, avec exclusions non précisées. Les pourcentages reportés ici sont donc calculés parmi les cancers invasifs de taille et de statut ganglionnaire connu.

^h Le DO a débuté en janvier 1991 dans la Somme.

ⁱ Pas de DO dans la zone d'étude à la période considérée.

^j DO pour les âges 50 à 69 ans dans la zone d'étude à la période considérée.

Annexe au tableau 5.40. Pourcentage de cancers de taille et d'envahissement ganglionnaires inconnus parmi les cancers invasifs

	Période	% taille inconnue ^a	% envahissement ganglionnaire inconnu ^b
Côte d'Or (registre)			
<i>Tous âges</i>	1982-87	6,6	8,1 ^c
Sept départements (registres)			
<i>55-74 ans</i>	1990	9,2	4,9
<i>Tous âges</i>	1990	12,5	10,3
Isère (registre)			
<i>Tous âges</i>	1995	-	2,0
Somme (registre)			
<i>Tous âges</i>	1990-93	?	?

Picardie (registre et enquête)			
<i>Tous âges, Somme</i>	1998	-	7,0
<i>Tous âges, Oise</i>	1998	-	14,0
<i>Tous âges, Aisne</i>	1998	-	22,0
<i>Tous âges, Région</i>	1998	-	14,0
Midi-Pyrénées (ALD30)			
<i>50-69 ans</i>	1999	8,3	16,3
<i>Tous âges</i>	1999	9,8	19,0
Aquitaine (ALD30)			
<i>Tous âges</i>	1999	14,5	-

·Inclus les non opérés, les pT0 pour cause de chimiothérapie néo-adjuvante et les pTx.

·Inclus les non opérés, sans curage et pNx.

·Parmi les cancers invasifs de taille pT connue (pN non reporté dans l'article pour les invasifs de taille pT inconnue).

Survies

Une étude du groupe EUROCARE publiée en 2003 par Sant *et al* [189] présente la survie relative à cinq ans, par stade, de 4 478 patientes atteintes d'un cancer du sein en 1990-1992 dans six pays européens. Pour la France, huit départements couverts par un registre des cancers ont participé à cette étude. Sur ces huit départements, trois avaient un dépistage de masse organisé du cancer du sein : le Bas-Rhin, l'Hérault et l'Isère. La survie relative à cinq ans était globalement plus élevée dans ces départements ainsi qu'en Côte D'Or que dans les autres départements français de l'étude (Calvados, Doubs, Somme, Tarn). Les résultats sont détaillés dans le tableau 5.41.

Tableau 5.41. Survie relative à 5 ans des cas incidents invasifs de 1990, selon le stade pTNM de la tumeur, tous âges. (Sant, 2003)

		T1, NO,M0	T2-3, NO,M0	T1-3, N+,M0	T4, N*,M0	M1	Non connu	Total
Bas-Rhin, Côte d'Or, Hérault, Isère (N=865)	Survie	100,0	93,7	80,1	60,5	8,1	72,9	86,0
	<i>Freq (%)</i>	<i>39,4</i>	<i>16,4</i>	<i>31,8</i>	<i>3,4</i>	<i>5,6</i>	<i>3,4</i>	<i>100,0</i>
Tarn, Somme, Calvados, Doubs (N=949)	Survie	97,0	86,0	77,2	59,3	13,8	64,8	78,5
	<i>Freq (%)</i>	<i>28,2</i>	<i>17,5</i>	<i>30,4</i>	<i>6,6</i>	<i>5,9</i>	<i>11,4</i>	<i>100,</i>

Une étude de survie a également été réalisée par Grosclaude *et al*. [125] à partir des données de sept registres de cancers français. Les auteurs ont calculé la survie observée et relative d'un échantillon de 1 564 cas de cancers du sein féminins représentatif des cas incidents de 1990 dans les sept départements étudiés (Calvados, Doubs, Hérault, Bas-Rhin, Somme, Isère et Tarn) (tableau 5.42).

Tableau 5.42. Survie observée et survie relative à 5 ans, cas incidents 1990^a dans 7 départements, selon l'âge, le pT et le pNM (Grosclaude, 2001)

	Survie observée ^b		Survie relative ^c	
	%	IC95%	%	IC95%
Tous	79,6	71 - 76	81,7	79 - 84
Age				
< 40 ans	78,4	69 - 85	78,9	71 - 87
40-54 ans	81,5	78 - 85	82,7	79 - 86
55-74 ans	76,8	73 - 80	81,1	78 - 85
> 74 ans	52,6	47 - 58	85,0	77 - 93
Taille histologique				
pT1	87,9	85 - 90	93,7	91 - 96
pT2	73,6	69 - 77	80,0	76 - 84
pT3	61,8	48 - 73	65,4	52 - 79
pT4	44,0	33 - 54	53,8	41 - 66
pTx	71,7	59 - 81	81,0	67 - 95

Envahissement ganglionnaire et métastases

pN0, M0	87,6	85 - 90	93,3	91 – 95
pN+(<4 gan), M0	78,7	74 - 83	84,4	80 – 89
pN+(≥4 gan), M0	53,7	46 - 61	59,7	52 – 67
M+	19,9	8 - 35	21,6	7 – 36
Inconnu	70,1	58 - 80	90,5	63 – 100

· Registres Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Bas-Rhin, Somme, Tarn (N=1 564).

· Kaplan-Meier.

· Estève.

L'étude réalisée par Chaplain *et al.* sur le cancer du sein dans le département de la Côte d'or (étude citée plus haut) [179], donne les survies spécifiques à cinq ans pour les 1 229 cas étudiés. La survie spécifique globale à cinq ans était de 76 % (écart-type ET 2 %). Il n'y avait pas de différence entre les groupes d'âge de moins de 40 ans, de 40 à 54 ans et de 55 à 74 ans (77 % ET 6 % ; 77 % ET 3 % ; 78 % ET 3 %). Mais les patientes de 75 ans et plus présentent un taux de survie spécifique à cinq ans significativement plus faible (65 % ET 5 %- p < 0,01). Les survies actuarielles spécifiques selon la taille histologique et l'état métastatique sont reportées dans le tableau 5.43.

Tableau 5.43. Survie actuarielle spécifique à 5 ans en fonction de la taille histologique et de l'état métastatique. Chaplain (1990)

	Survie spécifique à 5 ans	IC 95 %
pT < 20 mm - M0	90 %	88 - 92
pT 20-39 mm - M0	77 %	74 - 80
pT 40-59 mm - M0	65 %	58 - 72
pT > 60 mm - M0	55 %	47 - 63
M+	17 %	11 - 23

En complément, citons également une étude sur la survie réalisée à l'Institut Curie. Cette étude montre qu'entre 1981 et 99, pour les cas pris en charge dans ce Centre de lutte contre le cancer, alors que le pourcentage de cancers dépistés passe de 5 % à 40 % pour les femmes de 40 à 69 ans, la taille moyenne de la tumeur au moment de la découverte passe de 42 mm à 30 mm, et le pourcentage des stades avancés (II et III) diminue au profit de stades précoces (0 et I). Au cours de la même période, le risque relatif de métastase dans les cinq ans diminue avec l'année de la prise en charge.

5.2.6. Conclusion

Les études françaises permettent de disposer de nombreuses informations sur le dépistage des cancers du sein. Ce chapitre a repris les principales sources de données et études publiées intéressant la thématique de l'impact du dépistage sur la mortalité. La synthèse de ces résultats reste à faire.

Les structures de gestion du dépistage fournissent des données bien renseignées concernant les résultats des programmes et les caractéristiques des cancers diagnostiqués dans ce cadre. Mais elles ne prennent en compte que les cas liés au dépistage organisé et n'incluent pas les cancers diagnostiqués suite à un dépistage individuel, qui sont fréquents même lorsqu'un DO est mis en place. Concernant les autres sources de données, on peut souligner les points suivants.

■ Les études sur les cancers hors programme de DO sont disponibles dans les départements ayant un recueil exhaustif des cancers (registre des cancers ou éventuellement recueil histologique). Elles permettent de comparer les caractéristiques des tumeurs entre départements selon l'existence ou non d'un DO, et dans les départements avec DO, de comparer les caractéristiques des tumeurs selon leur mode de détection. Concernant les stades de diagnostic des cancers, on peut noter :

- Comparaison des tumeurs dans les départements avec DO selon leur mode de détection : les tumeurs dépistées dans le cadre du programme organisé sont diagnostiquées à un stade précoce, et plus précoce en moyenne que les autres tumeurs (cancers d'intervalle et hors programme).
- Comparaison des tumeurs entre des départements avec et sans DO : dans les départements ayant mis en place un programme de DO, les tumeurs sont en général diagnostiquées à un stade plus précoce que dans les départements sans DO.
- La seule étude (Hérault) qui a pu isoler les tumeurs détectées à l'occasion d'un dépistage individuel n'a pas montré de différence de distribution entre tumeurs dépistées dans le cadre du programme ou dépistées à titre individuel.

- En revanche, aucune étude ne permet de comparer les tumeurs dépistées en individuel selon la co-existence ou non d'un programme de dépistage organisé. L'étude réalisée en Indre-et-Loire, malgré tout l'intérêt qu'elle présente, ne concernait qu'un centre de sénologie, qui était probablement performant (centre spécialisé avec une importante activité de dépistage, et impliqué dans une démarche d'évaluation du DI).

Cette revue des données existantes et des publications fait apparaître qu'une synthèse détaillée des données concernant les caractéristiques des tumeurs, recueillies par les registres dans le cadre de diverses études, serait utile. Cette synthèse ne peut être réalisée à partir des publications actuellement disponibles. Les présentations des résultats en effet ne sont pas homogènes, leur niveau de détail est variable, et certaines données n'ont pas encore fait l'objet de publication. Le réseau Francim des registres des cancers envisage de réaliser prochainement une synthèse sur ce thème. Les travaux sur les cancers de l'intervalle sont possibles dans les départements où il existe à la fois un programme de dépistage organisé et un registre des cancers. Cependant, l'interprétation des taux de cancers d'intervalle est délicate, car une partie de ces cancers peut avoir été diagnostiquée à l'occasion de dépistages individuels réalisés avant la date prévue d'invitation dans le cadre du DO. Enfin, les taux de cancers d'intervalle sont souvent rapportés à l'incidence attendue en l'absence de dépistage, mais cette dernière n'est pas observable. On peut utiliser le taux d'incidence observé les années précédant la mise en place du DO, mais il peut être bruité par le dépistage individuel pré-existant au programme, et par ailleurs, il ne prend pas en compte une évolution potentielle de l'incidence.

■ Concernant la couverture mammographique des femmes, les données sont issues soit d'enquêtes auprès des femmes, soit de l'Assurance maladie à partir des actes soumis à remboursement. Ces sources d'informations ne sont pas exemptes de biais. Les données déclaratives d'antécédents de mammographie sont incertaines, comme le montrent les études qui rapprochent les informations de différentes sources. Les données issues des remboursements de l'assurance maladie, outre la difficulté qu'il y a pu avoir dans le passé à simplement identifier les actes de mammographies, dénombrent des actes et non de personnes, et ne permettent pas de distinguer le type de mammographie réalisé (dépistage individuel, surveillance ou diagnostic). Elles permettent cependant de vérifier que la couverture mammographique des femmes est en moyenne plus importante dans les départements avec DO. La confrontation des résultats et la synthèse de ces études diverses restent à faire. Les données reportées serviront de socle à ce travail de synthèse. Il pourrait être intéressant de mener des études plus précises sur des échantillons intégrant les deux approches enquêtes et analyses individualisées des données de l'assurance maladie pour mieux cerner les populations non suivies. Enfin, il faut souligner que la description du dépistage individuel en terme de rythme et de qualité est presque inexistante. Certaines sources de données n'ont cependant pas été exploitées et pourraient à l'avenir apporter des informations complémentaires. L'échantillon EPAS de l'Assurance maladie en particulier permettrait de s'intéresser au rythme de la mammographie.

Conclusion

Si la problématique initiale du groupe de travail était l'estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité, l'importance du dépistage individuel en France et sa co-existence avec le dépistage organisé ont conduit le groupe à s'interroger sur l'ensemble des pratiques de dépistages. Cette orientation cependant se heurte à une connaissance très partielle du dépistage individuel compte tenu du peu d'informations disponibles sur cette pratique.

Il existe deux questions bien distinctes autour de la description du dépistage individuel. La première concerne la pratique de dépistage individuel parmi les participantes au dépistage organisé. Cet aspect est très important car cette pratique a un impact direct sur les données recueillies dans le cadre du dépistage organisé et sur l'interprétation et l'analyse qu'on peut en faire. La deuxième concerne la caractérisation du dépistage individuel selon la co-existence ou non du dépistage organisé. Cette description est nécessaire pour répondre aux interrogations concernant l'ensemble des pratiques de dépistage, et se décline selon deux axes : quantitatif (couverture, rythme) et qualitatif (sensibilité de la mammographie). Des hypothèses dérivées de la revue de littérature concernant la pratique du dépistage individuel devront être adoptées.

Les méthodologies reposant sur une modélisation des mécanismes sous-jacents (modèle de progression de la maladie associé à un modèle de survie) ont semblé les plus robustes dans le contexte français. Ce type d'approche permet, en appliquant le même modèle de progression dans une situation avec ou sans dépistage, de rendre comparables les populations dans les deux situations, au prix d'hypothèses et de modélisations nécessairement réductrices. Ces approches permettent également d'explorer l'impact de différentes politiques de dépistage, une fois le modèle estimé. L'estimation des paramètres des modèles de progression soulèvera sans aucun doute de nombreuses difficultés. Néanmoins, il a semblé préférable d'essayer de mener à bien cette estimation plutôt que de recourir d'emblée aux données de la littérature internationale, afin de rester au plus proche de la situation française. Les méthodes reposant directement sur les distributions observées des caractéristiques des tumeurs restent, malgré leurs biais potentiels, des approches alternatives intéressantes qu'il faudra approfondir.

Un bilan des données existantes et une revue bibliographique des études françaises ont été réalisés concernant 1) les caractéristiques des tumeurs au diagnostic, éventuellement selon le mode de détection, 2) la pratique de la mammographie et 3) la survie selon les caractéristiques des tumeurs. On peut souligner les points suivants :

- Une synthèse des données sur les caractéristiques des tumeurs au diagnostic serait utile. Ces informations ont été recueillies au sein des registres des cancers dans le cadre de différentes études ponctuelles, et en particulier dans les études de survie (1990 et 1997). Certains registres ont également progressivement effectué un recueil en routine des caractéristiques des tumeurs, malgré la difficulté d'obtention de ces informations. Le réseau Francim des registres des cancers envisage de réaliser prochainement une synthèse sur ce thème, le recueil systématique des caractéristiques des tumeurs pour les cancers dépistables étant un des axes de développement prioritaires du réseau. Ce recueil tend maintenant à être assuré de manière systématique par la plupart des registres en ce qui concerne le cancer du sein. Le réseau Francim est par ailleurs engagé dans une harmonisation des pratiques qui devrait améliorer encore l'homogénéité du recueil de ce type de données.
- Les données de survie des cas de cancers du sein ont été mises à jour pour tous les cas diagnostiqués depuis 1989 (date de point 1^{er} janvier 2000), dans le cadre d'une étude sur la survie pour les principales localisations cancéreuses, menée conjointement par le réseau Francim et le service de bio-statistiques des Hospices civils de Lyon (HCL). Dans les approches envisagées ici, la survie doit être étudiée en fonction des facteurs pronostics (nous avons choisi le statut ganglionnaire), et pour deux groupes de cancers : les cancers cliniques et les cancers dépistés, avec un recul aussi long que possible. Concernant les cancers en population générale, une seule source d'information répond à ces critères : il s'agit de l'échantillon Francim-sein-1990, qui couvre sept départements, et pour lequel les caractéristiques des tumeurs au diagnostic ont été recueillies. Cet échantillon a été centralisé et est géré dans le registre du Tarn¹¹. La mise à jour du statut vital réalisée dans le cadre de l'étude de survie Francim/HCL a pu répercutée dans l'échantillon. Cet échantillon comprend un certain nombre de cancers dépistés à titre individuel, mais ces cancers ne peuvent être identifiés. Concernant les cancers dépistés, un échantillon des cas diagnostiqués dans le cadre du dépistage organisé en 1990-94 dans les registres participant à l'échantillon Francim-sein sera constitué (Isère, Bas-Rhin, Hérault, Somme). Les analyses de survie nécessaires au projet seront réalisées par le registre des cancers du Bas-Rhin.
- En ce qui concerne la pratique de la mammographie, il existe deux principales sources d'information (les données déclaratives dans les enquêtes santé et les données de remboursement de l'assurance maladie), ainsi que quelques enquêtes ponctuelles *ad-hoc*. Chacune ont leurs limites, et la fiabilité des données déclaratives est en particulier incertaine. Certaines sources sont encore sous-exploitées, par exemple l'échantillon permanent des assurés sociaux de l'assurance maladie. Les résultats des différentes études sur ce thème ont été reportés dans ce rapport, mais leur synthèse reste à faire. Différents scénarii d'évolution de la pratique du dépistage en France depuis 15 ans devront être proposés sur la base de cette synthèse. Les éléments concernant la qualité du dépistage individuel restent en revanche extrêmement parcellaires. Il faudra donc recourir à des hypothèses *a priori* sur ce point. Deux hypothèses alternatives pourraient être adoptées : 1) sensibilité du DI égale à celle du DO et 2) sensibilité du DI inférieure à celle du DO, le rapport entre les deux découlant du gain obtenu dans le DO par la deuxième lecture. Des études prospectives pourraient à l'avenir être envisagées.
- En ce qui concerne la pratique du dépistage individuel parmi les participantes au programme de dépistage organisé, les données déclaratives d'antécédents de mammographie recueillies dans le cadre du DO et les résultats de diverses enquêtes ponctuelles sur le mode de détection des cancers d'intervalle permettront d'alimenter les hypothèses sur cette pratique.

La période d'analyse retenue dans un premier temps correspond à l'ancien cahier des charges, où seul un cliché par sein était réalisé. L'impact du passage à deux clichés par sein (nouveau cahier des charges) sera envisagé dans un deuxième temps, selon une méthodologie qui reste à définir.

Enfin, il faut souligner que d'autres questions majeures concernant le dépistage du cancer du sein restent ouvertes :

- impact du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur l'efficacité du dépistage ;
- impact du développement du dépistage sur l'incidence du cancer du sein, et en particulier sur-diagnostic.

¹¹ Il existe un échantillon du même type de cas diagnostiqués en 1997, centralisé et géré par le registre de la Côte d'Or. Cet échantillon a un recul encore insuffisant pour notre problématique.

Annexe 1. Glossaire

1. Terminologie liée au dépistage

Cancer dépisté / cancer d'intervalle (DO)

- Les cancers dépistés font référence aux cancers détectés suite à une mammographie de dépistage.
- Les cancers d'intervalle font référence aux cancers survenus après un test négatif de dépistage et avant la prochaine invitation prévue.
- Dans le contexte français, ces deux notions sont rattachées au dépistage organisé : les cancers dépistés sont les cancers détectés dans le cadre du DO, et les cancers d'intervalle sont les cancers survenant après un test négatif du DO, qu'ils aient ou non été détectés par un dépistage individuel.

Cancers in situ / cancers invasifs

- Les cancers *in situ* sont localisés au tissu, alors que les cancers invasifs présentent un envahissement des tissus avoisinants. Dans l'ensemble de ce rapport, les cancers *in situ* font référence aux cancers *in situ* canaux (DCIS en anglais). Il existe également des cancers *in situ* lobulaires, mais ces derniers ne sont pas considérés comme des lésions malignes.
- La progression des cancers *in situ* vers les cancers invasifs est mal établie. Il est avéré que certains cancers *in situ* progressent vers des cancers invasifs, mais cette progression n'est pas systématique. On parle respectivement de cancers *in situ* progressifs et non progressifs. A l'inverse, il n'est pas établi que les cancers invasifs passent systématiquement par une phase *in situ* au cours de leur genèse.

Dépistage organisé (DO) / dépistage individuel (DI)

- Le dépistage organisé fait référence à la mise en place d'un programme de dépistage par les autorités publiques qui implique : un cahier des charges définissant les modalités du dépistage (population cible, rythme, nombre de clichés...) et le programme d'assurance qualité ; la gestion des invitations ; l'organisation de la double lecture des clichés ; le contrôle qualité des radiologues ; l'évaluation du programme.
- Le dépistage individuel, également appelé dépistage spontané, fait référence à un dépistage prescrit par le praticien traitant (médecin généraliste, gynécologue), éventuellement à la demande de la femme. A l'inverse du dépistage organisé, il n'est pas réalisé dans un cadre prédéfini, n'est pas restreint à une population cible, n'inclut pas de double lecture et ne fait pas l'objet d'une évaluation.

Double lecture

- Dans le cadre du dépistage organisé, les mammographies réalisées sont lues séparément par deux radiologues. Cette procédure est appelée « double lecture ». La double lecture est une des assurances qualité fondamentale du dépistage organisé.

Mammographie de dépistage/diagnostic / de surveillance

- La mammographie de dépistage est réalisée chez une femme asymptomatique, dans le but de détecter un éventuel cancer du sein à un stade précoce et de meilleur pronostic.
- La mammographie diagnostic est réalisée chez une femme symptomatique (tumeur palpable, écoulement, ...), dans le but de poser un diagnostic.
- Les mammographies de surveillance sont réalisées dans le cadre du suivi de femmes qui présentent un risque élevé de cancer du sein ou un antécédent de cancer du sein, ou dans le cadre de la surveillance d'une pathologie bénigne.

Sensibilité de la mammographie

- La sensibilité de la mammographie est la capacité de la mammographie à détecter une tumeur maligne du sein parmi les tumeurs « détectables », c'est-à-dire potentiellement visible par une mammographie. Les tumeurs radio-occultes par exemple ne sont pas considérées comme « détectables » par la mammographie. La sensibilité est donc liée à la fois à la qualité technique de la mammographie, à la position de la tumeur par rapport au cliché réalisé, et à la qualité de lecture des radiologues.

Sur-diagnostic

- Le sur-diagnostic fait référence à la détection suite à un dépistage, d'un cancer qui n'aurait jamais été diagnostiqué en l'absence de dépistage, c'est-à-dire qui ne se serait pas développé au point de produire des symptômes et d'induire des conséquences sur la santé de la femme.

- Une part des cancers *in situ* dépistés relève du sur-diagnostic, car ils ne sont pas tous progressifs. Les connaissances cliniques actuelles ne permettent malheureusement pas de différencier les *in situ* progressifs des *in situ* non progressifs.
- Le sur-diagnostic parmi les cancers invasifs est un sujet actuel de débat scientifique. Il existe certainement, mais son ordre de grandeur est encore mal établi, et a pu évoluer avec l'amélioration technique des mammographies. Il est particulièrement difficile à évaluer, car tous les cancers diagnostiqués sont traités. Une série d'articles consacrés à ce sujet a été publiée très récemment dans la revue *Breast Cancer Research*¹² [190,191,192,193,194,195]. Un certain nombre de travaux ont par ailleurs été publiés autour de cette thématique (par exemple [196,197,198,199,200,201,202]).

Vague prévalente / vague incidente (DO)

- Les femmes sont invitées à intervalle régulier à passer une mammographie de dépistage, et réalisent ainsi plusieurs mammographies dans le cadre du DO. On appelle vague le rang de la mammographie effectuée qui indique le nombre de mammographies effectuées dans le cadre du DO.
- Une distinction fondamentale est faite entre la première mammographie réalisée dans le cadre du DO (vague prévalente) et les suivantes (vagues incidentes), car les caractéristiques des cancers détectés sont différentes.
- Les cancers détectés en prévalence sont des cancers tout venant, de taille et stade variés. A l'inverse, les cancers détectés en incidence sont des nouveaux cancers, qui ont démarré leur phase préclinique entre les deux dépistages, et sont par conséquent plus petits et de meilleur pronostic.
- A noter que, du fait du dépistage individuel, les cancers classés « vague prévalente DO » peuvent en réalité être des cancers du type « vague incidente » si la femme a déjà passé une mammographie de dépistage individuel avant son entrée dans le dépistage organisé.

2. Terminologie liée aux modèles de progression de la maladie

Incidence préclinique

- L'incidence préclinique fait référence à l'entrée dans la phase préclinique. Ainsi, le taux d'incidence préclinique, à l'instar du taux d'incidence habituel, est égal au nombre de nouveaux cas de cancers pré-cliniques, rapporté à la population à risque. Cette incidence est non observable. En l'absence de dépistage, cette incidence peut être approximée par l'incidence clinique (avec un léger décalage en terme d'âge à l'incidence).

Phase préclinique détectable / phase clinique (ou asymptomatique / symptomatique)

- La progression d'un cas incident de cancer du sein est décomposée en deux phases.
- La phase préclinique détectable correspond à la période où le cancer est asymptomatique, sans signe d'appel clinique, mais détectable par un test mammographique. En l'absence de dépistage, les cancers ne sont jamais diagnostiqués durant cette période.
- La phase clinique correspond à la période où le cancer devient symptomatique, et aboutit au diagnostic du cancer en l'absence de dépistage. On assimile le début de cette phase à la date de diagnostic du cancer, lorsqu'il n'est pas détecté suite à un dépistage.
- La période où le cancer a débuté mais n'est pas détectable par mammographie est assimilée à la période sans cancer (non malade). Le terme « détectable » est en général omis, et on parle simplement de « phase préclinique ».
- Cette progression (préclinique vers clinique) est interrompue par le dépistage : les cancers dépistés sont supposés être en phase préclinique au moment du diagnostic, tandis que les cancers non dépistés sont en phase clinique au moment du diagnostic.
- A noter que ce modèle s'applique aux cas incidents de cancer du sein (les rechutes ne sont pas intégrées).

Temps moyen de séjour en phase préclinique (MST en anglais pour 'mean sojourn time')

- Le temps moyen de séjour en phase préclinique (détectable) fait référence au temps moyen qu'un cancer passe, en l'absence de dépistage, dans la phase préclinique. Son ordre de grandeur est de 2,5 à 4,5 ans d'après la littérature, pour les femmes de 50 à 69 ans.

¹² http://breast-cancer-research.com/articles/reviewseries.asp?series=bcr_overdiagnosis

3. Biais usuels dans les indicateurs de mesure d'impact du dépistage sur la mortalité

Ce paragraphe présente trois biais classiquement rencontrés dans les mesures de la réduction de la mortalité associée au dépistage. Il existe des méthodes de correction pour certains.

Self-selection bias

Les participantes au dépistage organisé, ainsi que les non-participantes, peuvent différer de la population générale. Ainsi, il y a un possible biais de sélection lorsqu'on compare les participantes aux non-participantes, ou les participantes à un groupe contrôle.

Length bias

Sur-représentation parmi les cancers dépistés en prévalence -c'est-à-dire lors d'une première mammographie de dépistage de tumeurs à évolution lente de bon pronostic.

Lead time bias

Allongement artificiel de la survie observée du fait de l'avance au diagnostic. Par exemple, à date de décès égale, la survie observée d'un cancer dépisté est supérieure à celle qu'on aurait observé s'il avait été diagnostiqué cliniquement. Ainsi, la comparaison de la survie entre un groupe de femmes dépistées et un groupe de femmes non dépistées est biaisée, en l'absence de correction, par l'avance au diagnostic.

4. Indicateurs

Indicateurs de la réduction de la mortalité associée au dépistage

Si on indice par i le groupe invité et c le groupe contrôle :

Mortality rate ratio : $RR = (D_i/PA_i)/(D_c/PA_c)$, où D représente le nombre de décès et PA les personnes-années associées à risque de décès

IBM rate ratio : "Incidence-based mortality rate ratio". Rapport du taux de mortalité (suivi n années) parmi les cas incidents d'une période donnée rapporté à la population à risque d'incidence.

Case-fatality rate ratio : $RR = (1-S_i(n))/(1-S_c(n))$, où $S(n)$ =survie à n ans.

Le « mortality rate ratio » est l'indicateur de référence pour mesurer l'effet du dépistage sur la mortalité, mais les deux autres indicateurs sont parfois utilisés. Le « case-fatality rate ratio », sans correction, est biaisé à cause de l'avance au diagnostic (« lead time bias ») et de la sur-représentation des tumeurs à évolution lente de bon pronostic (« length bias »). Il est parfois utilisé avec correction. Le « incidence-based mortality rate ratio » peut être vu comme une comparaison de l'incidence des tumeurs fatales à n ans.

Deux indicateurs de mortalité particuliers

Refined mortality

Mortalité par cancer du sein de cas incidents diagnostiqués après une certaine date, en opposition à la mortalité totale qui rapporte le nombre de décès par cancer du sein à la population à risque, quelque soit la date de diagnostic. Cette terminologie a été employée par Hakama, Lenner et Jonsson.

Excess mortality

Excès de mortalité lié au cancer du sein, mesuré par différence entre la mortalité toutes causes observées chez les cas de cancers du sein et la mortalité générale attendue chez ces mêmes cas. Cet indicateur permet de mesurer la mortalité liée au cancer du sein sans utiliser la certification des causes de décès, qui peut être incertaine, en particulier chez les personnes âgées (Lenner, Jonsson).

Annexe 2. Données recueillies dans les registres

Cette annexe présente, de manière résumée, l'enregistrement dans les registres des cancers du sein *in situ* et des caractéristiques pTN pour les tumeurs invasives du sein.

<i>In situ</i>						
	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	Remarque
14-Calvados	x	x	x	x	x	
25-Doubs	-	-	x	x	x	Depuis 1992
34-Hérault		x	x	x	x	Depuis création registre (1987)
38-Isère	(i)	(i)	x	x	x	Depuis création registre, exhaustivité depuis 1990
44-Loire-Atlantique			x	x	x	Depuis création registre (1991)
50-Manche				x	x	Depuis création registre (1994)
67-Bas-Rhin	x	x	x	x	x	
68-Haut-Rhin			x	x	x	Depuis 1991 (création registre 1988)
80-Somme	-	(i)	(i)	(i)	(i)	
85-Vendée					x	Depuis 1999 (création registre 1997)

x recueil systématique

- absence de recueil

(i) recueil non exhaustif

registre pas encore créé

pTN						
	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000-04	Remarque
14-Calvados	-	-	(x)	(x)	(x)	
25-Doubs	-	-	-	-	x	Sera enregistré à partir des diagnostics de 2002
34-Hérault		-	-	x	x	Depuis 1994. Renseigné à 100 %
38-Isère	(i)	(i)	(i)	x	x	Renseigné à 40-50 % (i), à 80-90 % (x). pT corrigé
44-Loire-Atlantique			x	x	x	Renseigné à 75-90 %
50-Manche				x	x	Recueillies mais non saisies
67-Bas-Rhin	(ii)	(ii)	(ii)	(ii)	?	Information rare. Renseigné à 22 % en 98, à 70 % en 99
68-Haut-Rhin			-	(ii)	?	Information rare
80-Somme	-	-	x	x	x	Renseigné à 70-85 %. Pas encore saisi pour 1999.
85-Vendée					(i)	Classification TN et non pTN. Renseigné à 33 % en 1999

x recueil systématique

(i) recueil non exhaustif

(x) recueil en cours

(ii) information rarement recueillie

registre pas encore créé

Par ailleurs, les caractéristiques pTNM des tumeurs ont été renseignées dans deux échantillons : l'échantillon Francim-sein-1990 (Calvados, Doubs, Hérault, Isère, Bas-Rhin, Somme, Tarn), ainsi que l'échantillon EURO CARE 1997 (Bas-Rhin, Côte d'Or, Doubs, Isère, Tarn).

Annexe 3. Le groupe de travail

Constitution et évolution du groupe

La revue des études dédiées à l'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité a permis de sélectionner une centaine d'articles. Il a été décidé d'analyser, à l'aide d'un groupe de travail, la pertinence et la validité de ces travaux, les divers problèmes méthodologiques posés par ceux-ci, les données nécessaires aux études présentées, les moyens humains et financiers implicites. Ces réflexions devaient permettre de :

- sélectionner deux ou trois études appropriées répondant à l'objectif du projet ;
- déterminer les méthodes, les collaborations et les moyens nécessaires à la réalisation de ces études ;
- programmer la phase opérationnelle, conformément aux missions de l'Institut de veille sanitaire.

Le groupe de travail est composé de personnalités issues de différentes structures : centres de gestion du dépistage, registres des cancers, centre de lutte contre le cancer, laboratoire universitaire, Inserm, InVS.

L'activité du groupe de travail s'est développée selon trois axes :

- Travail de l'ensemble du groupe
Le groupe de travail s'est réuni au complet trois fois l'an pour discuter des orientations générales, des interrogations relatives au dépistage, des collaborations nécessaires et de leur mise en place, de la mise à disposition des données, de la forme et du contenu des rapports ;
- Travail du sous-groupe méthodologique
Le sous-groupe méthodologique rassemble les bio-statisticiens ainsi que les membres du groupe, intéressés par l'approche statistique. Il se réunit une fois l'an. La mission dévolue à ce groupe est l'analyse des méthodes dédiées à l'estimation de l'impact du dépistage sur la mortalité, le choix des modèles et des analyses statistiques, la résolution des problèmes méthodologiques ;
- Travail des sous-groupes opérationnels
Les réflexions du sous-groupe méthodologique ont abouti à la sélection de deux approches principales (micro-simulation à l'aide du logiciel Miscan et modélisation par processus de Markov). Aussi, deux sous-groupes chargés de réfléchir à la préparation de l'analyse (forme des données, écriture des modèles statistiques) et à la mise en pratique de l'analyse ont été constitués. Ces groupes ont travaillé par le biais de réunions téléphoniques et physiques.

Au terme de la première réunion (ensemble du groupe)

Il a été constaté que :

- le groupe était favorable à une étude descriptive de tendance (analyse et projection) et à une analyse par modélisation type Miscan et/ou processus de Markov ;
- la situation particulière à la France (présence d'un dépistage individuel) ne permettait pas d'extrapoler les expériences et résultats des travaux réalisés à l'étranger et qu'il fallait avancer dans la connaissance du fonctionnement du dépistage (organisé et individuel) et de la population concernée.

Il a été proposé de :

- réaliser une mini-enquête afin de savoir quelles sont les études passées, en cours ou prévues dans les registres et les centres de gestion, pouvant fournir des données dans le cadre de la problématique de l'évaluation de l'impact du dépistage sur la mortalité (entre autres indicateurs) ;
- demander aux participants de soumettre cinq questions relatives à l'évaluation quantitative de l'impact du dépistage selon la méthode Delphi¹³.

¹³ Les résultats de l'enquête Delphi sont présentés dans la suite de cette annexe.

Au terme de la deuxième réunion (méthodologistes)

Il apparaissait que :

- le groupe n'était pas défavorable à d'autres approches dans l'avenir telles que la comparaison des stades, des tailles, des extensions locorégionales des tumeurs selon leur mode de découverte, telles que les études cas-témoins, etc ;
- l'ensemble des variables et paramètres nécessaires à l'implémentation des deux modèles devait être listé et mis en perspective avec les données disponibles (registres des cancers, études françaises). En particulier, les paramètres qui sont issus des études françaises devraient donner lieu à une évaluation pour caractériser la qualité des données utilisées ;
- il était nécessaire de se pencher sur le problème du dépistage individuel et en particulier de son évolution avant et après l'introduction du dépistage organisé. Il avait été suggéré auparavant, en effet, de ne pas le séparer du dépistage organisé pour évaluer l'ensemble de la « pratique dépistage » mais cette approche n'a pas été retenue ;
- la comparaison devrait être réalisée pour les situations :
 - « dépistage individuel + dépistage organisé » par rapport à « aucun dépistage »,
 - « dépistage individuel + dépistage organisé » par rapport à « dépistage individuel seul » ;
- un ensemble de modifications de la sensibilité du dépistage devrait être pris en compte tel que le passage à la double incidence de la mammographie.

Au cours de la troisième réunion (ensemble du groupe)

Il a été discuté :

- des données (données nécessaires et données disponibles, choix des méthodes d'obtention de données nécessaires) ;
- de la nécessité de rédiger un rapport d'étape pour le début de l'année 2005 (contenu, structure, sous-groupes rédactionnels).

La quatrième réunion (ensemble du groupe)

Cette réunion a permis de rendre compte des réflexions et des problèmes évoqués au sein des sous-groupes opérationnels : ce qui doit être comparé (dépistage individuel, dépistage organisé, associés ou non, etc.), choix du niveau de base (incidence de base, distribution des tailles des tumeurs selon l'âge avant dépistage), les départements concernés par les analyses, la disponibilité des données des registres, les périodes d'analyse, le traitement du problème des femmes qui ne participent pas à tout le dépistage, etc. Le groupe de travail a déterminé la nature des données à extraire des bases des structures de gestion du dépistage. Enfin, le plan et le contenu du rapport d'étape ont été définis.

Résultats de l'enquête Delphi

Une seule question a été posée au groupe :

« Quelles sont les cinq questions auxquelles il vous semble important de répondre dans la période actuelle concernant la mise en place d'une évaluation quantitative de l'impact du programme national de dépistage français sur la mortalité par cancer du sein ? »

Trois types de questions ont été proposées par le groupe : des questions relatives à la mortalité, des questions relatives à la morbidité et autres sujets et des questions méthodologiques. Ces questions ont été alors proposées au groupe pour classement selon leur importance.

Questions relatives à la mortalité, classées

- Le dépistage organisé, lorsqu'il est assez ancien, a-t-il diminué la mortalité par cancer du sein (décroissance plus importante dans les départements avec DO vs départements sans DO ; mortalité moindre dans départements avec DO vs départements sans DO) ?
- Comment évolue la survie chez les femmes dépistées de façon organisée, dépistées de façon individuelle, diagnostiquées ?
- Quelle est l'efficacité du dépistage organisé par comparaison avec le dépistage individuel et le diagnostic clinique ?

- Quel est, à ce jour, le nombre de décès par cancer du sein observés et attendus dans les départements bénéficiant d'un DO ? Quel est le nombre de décès par cancer du sein attendus dans le futur (5 ans, 10 ans...) en fonction de différentes hypothèses concernant la participation au DO ?
- Quel est l'impact, selon les départements, du dépistage organisé et individuel (mesuré par exemple par le nombre de mammographies réalisées sur la mortalité) ?
- Dans les zones géographiques bénéficiant d'un dépistage organisé, y a-t-il aussi un impact sur les tranches d'âges non concernées par le DO en termes de i) circonstance de découverte des cancers (diagnostic, DI, voire DO), ii) taille et stade des tumeurs, iii) mortalité ?
- Quelle est la part des différentes composantes du DO (taux de participation, qualité des mammographies...) dans l'impact du DO sur la mortalité ?
- Quelle est la part respective du DO, du DI et des traitements dans la stagnation de la mortalité par cancer du sein alors que l'incidence augmente ?

Les questions relatives à la morbidité et autres sujets

- Quelle est la répartition des stades des cancers découverts à l'occasion d'un dépistage organisé, d'un dépistage individuel, d'un diagnostic ? Comment cette répartition évolue-t-elle dans le temps et dans l'espace en fonction de l'ancienneté du dépistage organisé ?
- Quelles sont les proportions respectives de cancers du sein découverts par le dépistage individuel, le dépistage organisé et le diagnostic clinique ? Comment se distribue dans le temps et dans l'espace (départements) cette répartition ?
- Quelle est la part du dépistage dans l'augmentation de l'incidence du cancer du sein ?
- Quels sont les taux de participation au dépistage organisé et au dépistage individuel ? Quels sont les déterminants de cette participation (rural/urbain, socio-économiques, etc.)
- Quelle est l'avance au diagnostic lié au dépistage organisé, individuel ?
- Existe-t-il des disparités géographiques dans l'application du cahier de charges ? Ont-elles une influence sur les résultats du dépistage ?
- Quels sont les taux, les caractéristiques, les modalités de prise en charge des cancers de l'intervalle dans les zones bénéficiant d'un dépistage organisé ?
- Quels sont les délais de prise en charge thérapeutique des personnes bénéficiant d'un dépistage individuel, organisé, d'un diagnostic ? Quelle est la qualité de cette prise en charge (par rapport aux recommandations de bonnes pratiques cliniques du type SOR) ?
- À quelle fréquence et chez qui se pratique le dépistage individuel ?
- Parmi les personnes ayant eu un cancer dépisté au cours d'un programme organisé, combien ont eu une intervention non justifiée, inadaptée (à définir) ou délétère ou sont décédées des suites de leur intervention ?

Les questions méthodologiques n'ont pas été classées

- Peut-on mesurer un impact du DO avant 20 à 30 ans de fonctionnement du fait en particulier de la lenteur de sa généralisation / DI ?
- La mortalité est un phénomène complexe résultant de l'évolution de l'incidence et de la survie dans la décennie précédente. Comment peut-on interpréter les évolutions de cette mortalité ?
- Y a-t-il des pays où la problématique du dépistage individuel dite propre à la France existe aussi ; si oui y a-t-il eu évaluation et quelles sont les méthodes ?
- Le certificat de décès est-il un outil pertinent pour évaluer la mortalité par cancer du sein ?
- Pourrait-on réfléchir à un modèle incluant dépistage individuel et organisé permettant d'élaborer des scénarios de participations relatives à chacun des deux types avec répercussion sur la mortalité ?
- Pour évaluer l'impact, il faut connaître la mortalité actuelle, avant mise en place du programme, la connaît-on suffisamment précisément vu la disparité de couverture nationale des registres ?
- Est-il nécessaire de réaliser une évaluation sur toute la France ? Serait-il possible de sélectionner quelques départements pour le faire et extrapoler les résultats aux autres ?
- Serait-il possible de faire une liste exhaustive des facteurs pronostiques, de réfléchir à une analyse de survie et de réaliser une étude type Mc Cann en France ?
- Il pourrait être intéressant (mais peut être pas faisable) de suivre une cohorte de femmes dépistées entrées à 50 ans dans le programme : cancers diagnostiqués et décès et éventuellement suivi du programme pour savoir le devenir des participantes au programme (Et trouver une population de référence...)

Annexe 4. Coordonnées des membres du groupe de travail

NOM	PRENOM	MAIL	TELEPHONE/FAX	STRUCTURE	ADRESSE
Ancelle-Park	Rosemary	r.ancellepark@invs.sante.fr	01 41 79 67 89 01 41 79 68 11	Institut de veille sanitaire	12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex
Arveux	Patrick	parveux@dijon.fnclcc.fr	03 80 73 75 11	PMSI Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc	1, rue du Dr Marion BP 1544 21034 Dijon Cedex
Asselain	Bernard	bernard.asselain@curie.net	01 44 32 46 66 01 44 32 40 78	Service de Biostatistique, Institut Curie	26, rue d'Ulm 75 248 Paris Cedex 05
Bloch	Juliette	j.bloch@invs.sante.fr	01 41 79 68 29 01 41 79 68 11	Institut de veille sanitaire	12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex
Colonna	Marc	registre.cancer.isere@wanadoo.fr	04 76 90 76 10 04 76 41 87 00	Registre des cancers de l'Isère	21, Chemin des Sources 38240 Meylan
Danzon	Arlette	adanzon@chu-besancon.fr	03 81 21 83 10 03 81 21 83 11	Registre des tumeurs du Doubs	CHU, 2, place Saint Jacques, 25030 Besançon Cedex
Duffy	Stephen	stephen.duffy@cancer.org.uk	44 (0)20 7882 6202 44 (0)20 7882 6096	Cancer Research UK	Department of Epidemiology, Mathematics and Statistics, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Charterhouse Square, London EC1M 6BQ
Eilstein	Daniel	d.eilstein@invs.sante.fr	03 90 24 32 02 03 90 24 31 89	Institut de veille sanitaire	12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex
Exbrayat	Catherine	catherine.exbrayat@odlc.org	04 76 41 42 73 04 76 41 29 57	ODLC (Structure de gestion départementale de dépistage) de l'Isère	7 avenue du Granier BP 139 38244 Meylan Cedex
Guizard	Anne-Valérie	av.guizard@baclesse.fr	02 31 45 50 50	Registre général des tumeurs du Calvados	Centre François Baclesse Avenue du Général Harris - BP 5026 14076 Caen Cedex 05
Guldenfels	Catherine	ademas.alsace@wanadoo.fr	03 90 40 59 30 03 90 40 59 31	Structure de gestion départementale de dépistage du Bas-Rhin (ADEMAS-ALSACE)	69, route du Rhin 67400 Illkirch
Hédelin	Guy	guy.hedelin@medecine.u-strasbg.fr	03 90 24 31 98 03 90 24 31 89	Registre des tumeurs du Bas-Rhin / Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique	Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique Faculté de médecine 11, rue Humann F-67085 Strasbourg Cedex
Macé-Lesec'h	Josette	j.mace.lesech@baclesse.fr	02 31 45 50 98 02 31 45 50 97	Registre des tumeurs du Calvados	Centre François Baclesse Avenue du Général Harris - BP 5026 14076 Caen Cedex 05
Molinié	Florence	florence.molinie@chu-nantes.fr	02.40.84.69.81 02.40.84.69.82	Registre des cancers de Loire-Atlantique	CHU de Nantes 50 Rte de St Sébastien 44093 Nantes Cedex 1
Peng	Jun	aisne.preventis@wanadoo.fr	03 23 23 58 48 03.23.23.00.67	Aisne preventis (structure de gestion du dépistage de l'Aisne)	10 r Jean Martin 02000 Laon
Trétarre	Brigitte	registre-tumeur@wanadoo.fr	04 67 41 34 17 04 67 63 42 26	Registre des Tumeurs de l'Hérault	Centre de recherche Parc Euromédecine 208, rue des Apothicaire 34298 Montpellier Cedex 5
Uhry	Zoé	z.uhry@invs.sante.fr	01 41 79 69 35 01 41 79 68 11	Institut de veille sanitaire	12, rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex

Références bibliographiques

- 1 Comité national de pilotage - Cahier des charges du Programme national de dépistage systématique du cancer du sein DGS 1994 - mise à jour : janvier 1996.
- 2 Europe against cancer. European guidelines for quality assurance in mammography screening.1992.
- 3 Le dépistage du cancer du sein : synthèse des expériences pilotes réalisée dans le cadre du FNPEIS H. Allemand. CnamTS 1993.
- 4 Programme national de lutte contre le cancer. Direction générale de la santé, 1^{er} février 2000.
- 5 Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Evaluation technologique : Rapport Anaes, mars 1999.
- 6 Arrêté du 27 septembre 2001, fixant le modèle de la convention-type (mentionnée à l'article L. 1411-2 du code de la santé publique). JO 3 octobre 2001. BO n° 2001-43.
- 7 Programme national de lutte contre le cancer. Dépistage organisé du cancer du sein, Cahier des charges informatique version janvier 2002.
- 8 Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 [Rapport]. Francim/Hôpitaux de Lyon/Inserm/InVS, septembre 2002.
- 9 Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses'Health Study. *J Am Med Assoc* 1993; 270(3): 338-43.
- 10 Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R *et al.* Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87(12) :923-9.
- 11 Miller AB, Howe GR, Sherman GJ *et al.* Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med* 1989; 321(3):1285-9.
- 12 Ancelle-Park R, Nicolau J, Paty AC. Dépistage du cancer du sein. Evaluation du suivi épidémiologique, situation au 31 décembre 2000. InVS, Paris, Sept 2002.
- 13 Arrêté du 13 mai 1994, publié au JO du 15 juin 1994 p. 8624.
- 14 Duport N, Ancelle-Park R. Does socioeconomic status influence mammography use of French women ? Analysis of a French cross-sectional survey. Accepté pour publication en août 2005 dans l'European Journal of Cancer Prevention.
- 15 Ancelle-Park R. Implications du nouveau cahier des charges pour les indicateurs d'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein. BEH n°02, 2003.
- 16 Paty AC, Ancelle-Park R, Bloch J. Evaluation de l'application du nouveau cahier des charges du dépistage du cancer du sein. BEH n°36, 2005.
- 17 Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening is reducing mortality from breast cancer. *J Am Med Assoc* 1971; 215(11):1777-85.
- 18 Shapiro S. Evidence on screening for breast cancer from a randomized trial. *Cancer* 1977;39:2772-82.
- 19 Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997; 22:27-30.

-
- 20 Tabar L, Fagerberg CJ *et al.* Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985; 1(8433):829-32.
- 21 Tabar L *et al.* Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol.Clin.North Am.* 1992;30:187-210.
- 22 Tabar L *et al.* Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish Two-County Trial. *Cancer* 1995;75:2507-17.
- 23 Tabar L *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.
- 24 Andersson I *et al.* Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-8.
- 25 Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmo Mammographic Screening Program. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;63-7.
- 26 Frisell J *et al.* Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res.Treat.* 1991;18:49-56.
- 27 Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW *et al.* The Gothenburg Breast Cancer Screening Trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;(22):53-5.
- 28 Bjurstam N, Bjorneld L, Duffy SW *et al.* The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer.* 1997;80(11):2091-9.
- 29 Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J *et al.* The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer.* 2003; 97(10):2387-96.
- 30 Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ.* 1992;147:1459-76.
- 31 Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ.* 1992;147:1477-88.
- 32 Miller AB *et al.* The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;37-41.
- 33 Miller AB *et al.* Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J.Natl.Cancer Inst.* 2000;92:1490-9.
- 34 Miller AB *et al.* The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann.Intern.Med.* 2002;137:305-12.
- 35 Roberts MM *et al.* Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241-6.
- 36 Alexander FE *et al.* 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999;353:1903-8.
- 37 Tabar L *et al.* Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001;91:1724-31.
- 38 Moss SM *et al.* A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J.Epidemiol.Community Health* 1992;46:362-4.

-
- 39 Palli D *et al.* Time interval since last test in a breast cancer screening programme: a case-control study in Italy. *J.Epidemiol.Community Health* 1989;43:241-8.
- 40 Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, Carli S, Ciatto S, Toscani L, Maltoni G. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer*. 1986 Oct 15;38(4):501-4.
- 41 Miltenburg GA, Peeters PH, Fracheboud J, Collette HJ. Seventeen-year evaluation of breast cancer screening: the DOM project, The Netherlands. *Diagnostisch Onderzoek (investigation) Mammacarcinoom*. *Br.J.Cancer* 1998;78(7):962-5.
- 42 Collette HJ, Day NE, Rombach JJ, de Waard F. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet*. 1984; 1(8388):1224-6.
- 43 Collette HJ *et al.* Further evidence of benefits of a (non-randomised) breast cancer screening programme: the DOM project. *J.Epidemiol.Community Health* 1992; 46:382-6.
- 44 Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F, Day NE. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. *Lancet*. 1984 Jun 2;1(8388):1222-4.
- 45 Fielder HM, Warwick J, Brook D *et al.* A case-control study to estimate the impact on breast cancer death of the breast screening programme in Wales. *J Med Screen*. 2004;11(4):194-8.
- 46 Janson L, Andersson I. The Malmö mammographic screening trial. in Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. *Cancer Screening*, Cambridge University Press, NY, 1990: 37-44.
- 47 Janson L, Andersson I. The Malmö mammographic screening trial. in Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. *Cancer Screening*, Cambridge University Press, NY, 1990: 37-44.
- 48 Sasco AJ, Day NE, Walter SD. Case-control studies for the evaluation of screening. *J Chronic Dis*. 1986;39(5):399-405.
- 49 Connor RJ, Prorok PC, Weed DL. The case-control design and the assessment of the efficacy of cancer screening. *J.Clin.Epidemiol*. 1991;44:1215-21.
- 50 Moss SM. Case-control studies of screening. *Int.J.Epidemiol*. 1991;20:1-6.
- 51 Walter SD. Mammographic screening: case-control studies. *Ann Oncol*. 2003; 14(8):1190-2.
- 52 Connor RJ, Boer R, Prorok RC, Weed DL. Investigation of design and bias issues in case-control studies of cancer screening using microsimulation *Am. J. Epidemiol*. 2000 151: 991-8.
- 53 Hosen RS, Flanders WD, Sasco AJ. Bias in case-control studies of screening effectiveness. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(2):193-201.
- 54 Duffy SW, Cuzick J, Tabar L. Correcting for non-compliance bias in case-control studies to evaluate cancer screening programmes. *Appl Statist* 51, 235-43. 2002.
- 55 Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S *et al.* Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341(8851):973-8.
- 56 Nystrom L *et al.* Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.
- 57 Fletcher SW *et al.* Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J.Natl.Cancer Inst*. 1993;85:1644-56.

-
- 58 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.
- 59 Kerlikowske K *et al.* Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:149-54.
- 60 Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355:129-34.
- 61 Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 58:1340-2.
- 62 Humphrey L, Helfand M, Chan B, Woolf S. Breast Cancer Screening: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-67.
- 63 US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: Recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:344-6.
- 64 Centre international de recherche sur le cancer, communiqué de presse n°139, 18 mars 2002 (téléchargeable http://www.iarc.fr/FR/Press_Releases/archives/pr139f.html).
- 65 Duffy SW *et al.* The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95:458-69.
- 66 Tabar L, Yen MF, Vitak B, Chen HH, Smith RA, Duffy SW. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet.* 2003 Apr 26;361(9367):1405-10.
- 67 Paci E, Duffy SW, Giorgi D *et al.* Quantification of the effect of mammographic screening on fatal breast cancers: The Florence Programme 1990-96. *Br.J.Cancer* 2002;87:65-9.
- 68 Hakama M, Pukkala E, Heikkila M, Kallio M. Effectiveness of the public health policy for breast cancer screening in Finland: population based cohort study. *BMJ* 1997;314:864-7.
- 69 Day NE, Duffy SW. Trial design based on surrogate end points: application to comparison of different breast screening frequencies. *J. R. Statist. Soc.* 1996; 159: 49-60.
- 70 Mc Cann J, Duffy S, Day N. Predicted long-term mortality reduction associated with the second round of breast screening in East Anglia . *B.J. Cancer* 2001; 84: 423-8.
- 71 Paci E, Duffy SW, Giorgi D, Prevost TC, del Turco MR. Population-based breast cancer screening programmes: estimates of sensitivity, over-diagnosis and early prediction of the benefit in Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening.* Oxford University Press, New York, 2001, 127-35.
- 72 Tornberg S, Carstensen J, Hakulinen T, Lenner P, Hatschek T, Lundgren B. Evaluation of the effect on breast cancer mortality of population based mammography screening programmes. *J.Med.Screen.* 1994;1(3):184-7.
- 73 Broeders MJ, Peer PG, Straatman H, Beex LV, Hendriks JH, Holland R *et al.* Diverging breast cancer mortality rates in relation to screening? A comparison of Nijmegen to Arnhem and the Netherlands, 1969-1997. *Int.J.Cancer* 2001;92(2):303-8.
- 74 Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. *Cancer Causes Control* 2001;12(3):249-55.
- 75 Gorini G, Zappa M, Miccinesi G *et al.* Breast cancer mortality trends in two areas of the province of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970s and 1990s. *Br J Cancer.* 2004 May 4;90(9):1780-3.

-
- 76 Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000;321(7262):665-9.
- 77 Sasieni P. Evaluation of the UK breast screening programmes. *Annals Of Oncology* 2003; 14: 1206-8.
- 78 Taylor R, Morrell S, Estoesta J *et al.* Mammography screening and breast cancer mortality in New South Wales, Australia. *Cancer Causes Control*. 2004 Aug;15(6):543-50.
- 79 Otto S, Fracheboud J, Caspar L, Broeders M, Boer R *et al.* Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1411-17.
- 80 Buiatti *et al.* Stage specific incidence of breast cancer before the beginning of organized programs in Italy. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 65-71.
- 81 Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S *et al.* The impact of organized screening programmes on stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur Jour Cancer* 2003; 39: 1776-82.
- 82 Gibson L, Spiegelhalter D, Camilleri-Ferrante C, Day N. Trends in invasive cervical cancer incidence in East Anglia from 1971 to 1993. *J.Med.Screen*. 1997; 4(1):44-8.
- 83 Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden: evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age-group 40-49 years. *Acta Oncologica* 2000; 39:617-23.
- 84 Jonsson H, Nystrom L, Tornberg S, Lenner P. Service screening with mammography of women aged 50-69 years in Sweden: effects on mortality from breast cancer. *J Med Screen* 2001;8(3):152-60.
- 85 Lenner P, Jonsson H. Excess mortality from breast cancer in relation to mammography screening in northern Sweden. *J Med Screen* 1997; 4(1):6-9.
- 86 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Medical decision making* 1993; 13:322-38.
- 87 Boer R, Plevritis S, Clarke L. Diversity of model approaches for breast cancer screening: a review of model assumptions by the Cancer Intervention and Surveillance Network (CISNET) Breast Cancer Groups. *Stat Methods Med Res*.2004;13(6):525-38.
- 88 Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M *et al.* Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(17):1784-92.
- 89 Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am.J.Epidemiol.* 1983; 118: 865-86.
- 90 Day NE, Walter SD. Simplified models of screening for chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics* 1984;40:1-14.
- 91 Chen HH, Duffy SW, Tabar L, Day NE. Markov chain models for progression of breast cancer. Part II: prediction of outcomes for different screening regimes. *Journal of Epidemiology and Biostatistics* 1997; 2: 25-35.
- 92 Paci E, Duffy SW. Modelling the analysis of breast cancer screening programmes: sensitivity, lead time and predictive value in the Florence District Programme (1975-1986). *Int.J.Epidemiol.* 1991;20:852-8.
- 93 Chen HH, Duffy SW. A Markov Chain Method to estimate the tumour progression rate from preclinical to clinical phase, sensitivity and positive predictive value for mammography in breast cancer screening. *The Statistician* 1996; 45: 307-17.

-
- 94 Straatman H, Peer PGM, Verbeek ALM. Estimating lead time and sensitivity in a screening program without estimating the incidence in the screened group. *Biometrics* 1997; 53:217-29.
- 95 Prevost TC, Rohan TE, Duffy SW, Chen HH, To T, Hill RD. Estimating sensitivity and sojourn time in screening for colorectal cancer: a comparison of statistical approaches. *Am.J.Epidemiol.* 1998;148:609-19.
- 96 Shen Y, Zelen M. Parametric estimation procedures for screening programmes: stable and nonstable disease models for multimodality case finding. *Biometrika* 1999; 86(3):503 –15.
- 97 Chen TH, Kuo HS, Yen MF, Lai MS, Tabar L, Duffy SW. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. *Biometrics* 2000; 56:167-72.
- 98 Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Fagerberg G, Paci E. Sojourn time, sensitivity and positive predictive value of mammography screening for breast cancer in women aged 40-49. *Int.J.Epidemiol.* 1996;25:1139-45.
- 99 Day NE. Estimating the sensitivity of a screening test. *J.Epidemiol.Community Health.*1985; 39:364-6.
- 100 Duffy SW, Chen HH, Tabar L, Day NE. Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase. *Stat.Med.* 1995;14:1531-43.
- 101 Shen Y, Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: mammograms and physical examinations. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:3490-9.
- 102 Pinsky PF. Estimation and prediction for cancer screening models using deconvolution and smoothing. *Biometrics* 2001; 57: 389-95.
- 103 Brekelmans CT *et al.* Age specific sensitivity and sojourn time in a breast cancer screening programme (DOM) in The Netherlands: a comparison of different methods. *J.Epidemiol.Community Health* 1996; 50:68-71.
- 104 Duffy SW, Day NE, Tabar L, Chen HH, Smith T. Markov models of breast tumor progression: some age-specific results. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr* 1997;93-7.
- 105 Chen HH *et al.* Evaluation by Markov chain models of a non-randomised breast cancer screening programme in women aged under 50 years in Sweden. *J.Epidemiol.Community Health* 1998;52:329-35.
- 106 Duffy SW *et al.* Markov Chain models of breast tumour progression and its arrest by screening in Duffy SW, Hill C, Estève J. *Quantitative methods for the evaluation of cancer screening.* Oxford University Press, New York, 2001, 42-60.
- 107 van Oortmarsen,G.J.; Habbema,J.D.; Lubbe,J.T.; van der Maas,P.J.. A model-based analysis of the HIP project for breast cancer screening. *Int.J.Cancer* 1990;46:207-13.
- 108 van Oortmarsen GJ, Habbema JD, van der Maas PJ, de Koning HJ, Collette HJ, Verbeek AL *et al.* A model for breast cancer screening. *Cancer* 1990;66(7):1601-12.
- 109 Paci E, Boer R, Zappa M, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, Crocetti E *et al.* A model-based prediction of the impact on reduction in mortality by a breast cancer screening programme in the city of Florence, Italy. *Eur J Cancer* 1995;31A(3):348-53.
- 110 de Koning HJ, Boer R, Warmerdam PG, Beemsterboer PM, van der Maas PJ. Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish breast cancer-screening trials. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(16):1217-23.
- 111 Tabar L, Duffy SW, Chen HH. Re: Quantitative interpretation of age-specific mortality reductions from the Swedish Breast Cancer-Screening Trials. *J Natl Cancer Inst* 1996 Jan 3;88(1):52-5.
- 112 Boer R, de Koning H, Threlfall A *et al.* Cost effectiveness of shortening screening interval or extending age range of NHS breast screening programme: computer simulation study. *BMJ.* 1998 Aug 8;317(7155):376-9.

-
- 113 Day N. NHS breast screening programme. Modelling is suspect, and results lack confidence intervals. *BMJ* 1999; 318(7180):398-9.
- 114 Broeders M, Verbeek A, Straatman H, Peer P *et al.* Repeated mammographic screening reduces breast cancer mortality along the continuum of age. *J Med Screen* 2002; 9:163-7.
- 115 Van den Akker-van Marle ME, Reep-van den Bergh CM, Boer R, Del Moral A, Ascunce N, de Koning HJ. Breast cancer screening in Navarra: interpretation of a high detection rate at the first screening round and a low rate at the second round. *Int.J.Cancer* 1997; 73: 464-9.
- 116 Beemsterboer, P. M., Warmerdam, P., Boer, R., and de Koning, H. Screening for breast cancer in Catalonia: which policy to be preferred ? *Eur J Public Health* 1998; 8:241-46.
- 117 Carter R, Glasziou P, van Oortmarssen G *et al.* Cost-effectiveness of mammographic screening in Australia. *Aust J Public Health.* 1993;17(1):42-50.
- 118 Beemsterboer PM, de Koning HJ, Warmerdam PG, Boer R, Swart E, Dierks ML *et al.* Prediction of the effects and costs of breast-cancer screening in Germany. *Int.J.Cancer* 1994;58(5):623-8.
- 119 Warmerdam PG, de Koning HJ, Boer R, Beemsterboer PM, Dierks ML, Swart E *et al.* Quantitative estimates of the impact of sensitivity and specificity in mammographic screening in Germany. *J.Epidemiol.Community Health* 1997;51(2):180-6.
- 120 Arveux P, Wait S, Schaffer P. Building a model to determine the cost-effectiveness of breast cancer screening in France. *Eur Jour Cancer Care* 2003 ; 12 :143-53.
- 121 Lejeune C, Arveux P, Fagnani F, Bonithon-Kopp C, Faivre J. A simulation model for evaluating the medical and economic outcomes of screening strategies for colo-rectal cancer. *Eur Jour Cancer Prevention* 2003 ; 12:77-84.
- 122 Chen HH *et al.* Markov chain models for progression of breast cancer. Part I: tumour attributes and the preclinical screen-detectable phase. *J Epidemiol Biostatistics* 1997;2:9-23.
- 123 Jackson C, Sharples L, Thompson S, Duffy S, Couto E. Multistate Markov models for disease progression with classification error. *Statistician* 2003;52;193-209.
- 124 Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: elements for further discussion. *Statist Med* 1990;9:529-38.
- 125 Grosclaude P, Colonna M, Hedelin G *et al.* Survival of women with breast cancer in France: variation with age, stage and treatment. *Breast Cancer Res Treatment* 2001;70:137-43.
- 126 Bray I, Brennan P, Boffetta P. Projections of alcohol- and tobacco-related mortality in Central Europe. *Int J Cancer* 2000;87:122-8.
- 127 Bashir SA, Estève J. Projecting cancer incidence and mortality using Bayesian age-period-cohort models. *J Epidemiol Biostatist* 2001;6:287-96.
- 128 Schaffer P, Renaud R, Gairard B, Guldenfels. Le rôle des registres du cancer dans l'évaluation des campagnes de dépistage. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 1996 ; 44 : S15-S21.
- 129 Berrino F. The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v9-13.
- 130 Rapport Inserm IN n°6, P. Arveux, G. Chaplain, P. Grosclaude, F. Ménégos, P. Schaffer, V. Quipourt : Cancer du sein : étude prospective des filières diagnostiques et thérapeutiques dans 5 départements français, février 2000.

-
- 131 Wait S, Allemand H. The French breast cancer screening programme. *Eur Jour Public Health* 1996 ; 6 :43-8.
- 132 Mamelle N, Lacour A, Arnod F *et al.* Résultats des programmes de dépistage de masse du cancer du sein en France. *La Presse médicale* 1996 ; 25(35) : 1663-6.
- 133 Séradour B, Allemand H, Schaffer P. Programme français de dépistage du cancer du sein. Résultats de cinq départements (1989-1994). *Bull Cancer* 1997 ; 84(8) : 822-8.
- 134 Renaud R, Gairard B, Schaffer P *et al.* Europe against Cancer. Breast cancer screening programme in France : the ADEMAs programme in Bas-Rhin. *Eur Jour Cancer Prev* 1993. 3(Supplement1) : 13-19.
- 135 Seradour B. Organized breast cancer screening: experience at Bouches-du-Rhone. *Bull Acad Natl Med.* 1998;182:1665-7.
- 136 Exbrayat C *et al.* [Simultaneous screening of cancers of the breast, cervix, colon and rectum. The Isere experience]. *Bull Cancer* 1996; 83:641-8.
- 137 Lamarque JL, Cherif-Cheikh J, Boulet P *et al.* Dépistage de masse organisé du cancer du sein dans le département de l'Hérault. *Le sein* 1993 ; 2(1) : 33-46.
- 138 Renaud R *et al.* Principles and first results of the European program of breast cancer screening in the Bas-Rhin. *Bull Acad Natl Med* 1991;175:129-45.
- 139 Daures JP *et al.* Mass screening for breast cancer in Hérault country. First results in women between 40 and 70 years old. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992;21:173-8.
- 140 Daures JP *et al.* Diagnosis of cancer of the breast by mammography screening in a mobile van: the 5,000 first results of the Hérault experience. *Pathol Biol* 1992;39:853-4.
- 141 Ancelle-Park R, Nicolau J. Dépistage du cancer du sein. Rapport d'évaluation du suivi épidémiologique. Situation au 31 décembre 1998. InVS, Paris, 2000.
- 142 Schaffer P *et al.* [A decentralized breast cancer screening program in the French department of Bas-Rhin]. *J Radiol* 2000;81:845-57.
- 143 Billette de Villemeur A, Exbrayat C, Garnier A *et al.* Evaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein dans le département de l'Isère. *BEH* N°4/2003.
- 144 Ganry O, Peng J, Dubreuil A. Evaluation du dépistage de masse du cancer du sein dans le département de la Somme (France) entre 1990 et 1996. *Rev epidemiol santé publ* 1999 ; 47 :335-41.
- 145 Courtial I, Bremond A, Victoria J. Systematic screening for breast cancer in Rhone. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996;25:9-16.
- 146 Seradour B *et al.* Modalities of reading of detection mammographies of the programme in the Bouches-du-Rhone. Results and costs 1990-1995. *J.Radiol* 1997;78:49-54.
- 147 Europe Against Cancer. European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening. Third Edition. European Communities, 2001.
- 148 Exbrayat C *et al.* Rapport du registre des cancers de l'Isère au Conseil général. Evaluation de la campagne de dépistage du cancer du sein en Isère, 1983-97. 28 p.
- 149 Exbrayat C, Garnier A, Colonna M *et al.* Analysis and classification of interval cancers in a French breast cancer screening programme (départementt of Isère). *Eur J Cancer Prev* 1999 ;8:255-60.

-
- 150 Moss SM, Coleman DA, Ellman R *et al.* Interval cancers and sensitivity in the screening centres of the UK trials of early detection of breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:255-8.
- 151 Ganry O, Peng J, Raverdy N, Dubreuil A. Interval cancers in a French breast cancer-screening programme (Somme Department). *Eur J Cancer Prev* 2001;10:269-74.
- 152 McCann J, Wait S, Sérador B, Day N. A comparison of the performance and impact of breast cancer screening programmes in East Anglia, U.K. and Bouches du Rhône, France. *Eur J Cancer* 1997;33:429-35.
- 153 Trétarre B, Mathieu-Daudé J, Daures JP. Évaluation de la prise en charge des cancers du sein des femmes âgées de 40 à 74 ans dans l'Hérault en fonction du mode de diagnostic. Présentation orale au congrès du Groupe des registres de langue latine, Grenoble, 1999.
- 154 B Trétarre, JP Daurès, C Gras-Aygon. Cancers dans l'Hérault 2001-2002. Rapport du registre des cancers de l'Hérault, Montpellier, 2005.
- 155 Brémond A, Victoria J, Courtial I. Le cancer du sein de 1988 à 1992 dans le district du Rhône : effets du dépistage. *Reproduction humaine et hormones* 1995;8:69-71.
- 156 Victoria J, Ecochard R, Rabilloud M, Brémond A, Courtial I. Traitement chirurgical du cancer du sein de stade M0 entre 1988 et 1994 dans le département du Rhône. *Rev Epidemiol Sante Publique*;1998;46:218-25.
- 157 Mammelle N *et al.* Méthodologies d'évaluation comparative des programmes de dépistage du cancer du sein, application aux différentes expériences réalisées en France. Réseau Inserm de Santé publique, Inserm U 265, rapport final 1991-94; 1-128.
- 158 Le Galès C, Fagnani F, Lefaure C. Le dépistage mammographique du cancer du sein : explosion des pratiques, multiplication des programmes. *BEH* N°1/1990.
- 159 Fagnani F, Thierry JP, Maccia C *et al.* Enquête nationale sur le radiodiagnostic. Aspects méthodologique 1^{ère} partie. *J.Radiol* 1985 ; 66 : 167-74.
- 160 Fagnani F , Charpak Y, Maccia C *et al.* L'évolution de la radiologie conventionnelle en France entre 1982 et 1988. *Rev.Im.Med.* 1990 ; 2 : 663-7.
- 161 Baudier F, Dressen C, Alias F. Baromètre santé 1992, Editions CFES.
- 162 Baudier F, Dressen C, Alias F. Baromètre santé 1992, Editions CFES.
- 163 Guilbert P, Baudier F, Gautier A. Baromètre santé 2000 - Résultats Volume 2, Editions CFES.
- 164 L Auvray Sylvie Dumesnil, P Le Fur. Enquête sur la santé et la protection sociale, France 2000. Annexes Rapport n°1364bis. Série résultats. Décembre 2001. p 88.
- 165 L Auvray, A Doussin, P Le Fur. Enquête sur la santé et la protection sociale (ESPS) France 2002. Rapport n° 1509. Série résultats. Décembre 2003. p 99.
- 166 Lacour A, Mammelle N, Lafont S, Bazin B, Dubuc M, Exbrayat C, Trugeon A, Grosclaude P. Use of mammography as a breast cancer screening tool in six districts in France. *Cancer Detect Prev* 1997;21:460-70.
- 167 Lacour A, Mammelle N *et al.* Les programmes de dépistage de masse du cancer du sein en France: évaluation comparative. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 1997;26:470-83.
- 168 Wait S, Schaffer P, Sérador B, Chollot M *et al.* Opportunistic screening of breast cancer in France. *Bull.Cancer* 1997; 84:619-24.

169 Spyckerelle Y, Kuntz C, Giordanella JP, Ancelle-Park R. Mammography use among women aged 35 to 75 years. *Bull.Cancer* 2002;89:957-62.

170 Spyckerelle Y, C Kuntz, F Guillemin, JP Giordanella, H Allemand. Pratiques de la mammographie chez les femmes de 30-50 ans. Étude descriptive dans la population consultant les centres d'examens de santé. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;27:765-71.

171 Fontas P *et al.* Evaluation of individual breast cancer screening in the Alpes-Maritimes. *J.Radiol* 1996;77:657-62.

172 Granger M, Genre C. Dépistage individuel du cancer du sein en Indre-et-Loire : tentative d'évaluation. *Le sein*, 1993 ; 3 (2) :111-5.

173 Granger M, Genre C, Gallay An Arnaud JL, Dutreix JL. Le dépistage individuel du cancer du sein est-il évaluable et efficace? *Références en gynécologie obstétrique* 1997 ; 5(1) : 13-25.

174 Aubert JP, Falcoff H, Flores P *et al.* Dépistage mammographique individuel du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans : audit de pratique de 41 médecins généralistes d'Ile-de-France. *La Revue du praticien médecine générale* 1995;300:40-51.

175 Baromètre Santé 2000 Poitou-Charentes. Dépistage des cancers du sein, de l'utérus et du colon. http://www.ors-poitou-charentes.org/pdf_barometre/plaquettecancers.pdf

176 Le dépistage des cancers du sein en région Rhône-Alpes. La lettre de la DRASS N°20001-0031-L. 2001, DRASS Rhône-Alpes.

177 Ferley, Da Silva, Olaya *et al.* Le dépistage du cancer du sein en médecine libérale. Enquête auprès des généralistes et gynécologues de Rhône-Alpes. URML-CAREPS. Rapport n° 387-Juin 2003.

178 La place des médecins libéraux dans le dépistage du cancer du sein. Volet 1 : Les filières d'accès à la mammographie en Rhône-Alpes. Gruaz, Fontaine. Rapport ORS Rhône-Alpes, mars 2002.

179 Chaplain G, Cuisenier J, Le Dorze C, Pansiot F, Bastien H. Le cancer du sein dans le département de la Côte-d'Or (1982-1987). *Registre bourguignon de pathologie gynécologique.* *Bull Cancer* 1990;77:5-14.

180 Menegoz F, Exbrayat C, Sousbie M *et al.* Patterns of health care delivery and breast cancer in the department of Isere in 1995. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47:443-53.

181 Peng J, Dubreuil A, Raverdy N, Ganry O, Lorriaux A. *Epidémiologie des cancers du sein dans la Somme (1990-93).* *Ann Chir* 1997 ; 51(9) : 974-80.

182 Peng J Thuillez A. Cote C. Enquête sur les cancers du sein en Picardie 1998. *Registre des cancers de la Somme.* 2000.

183 Aptel I, Grosclaude P, Duchene Y, Sauvage M et le groupe de travail de l'URCAM. Stades des cancers du sein dans une région sans dépistage systématique : étude à partir des demandes de mise en Affection longue durée dans la région Midi-Pyrénées (1998-1999). *Bulletin Epidemiol Hebdomadaire* 2000;22:91-3.

184 Lecadet J, Baris B. Cancer du sein en Auvergne : étude comparée des stades TNM en 1994 et 1998 à l'admission au bénéfice de l'exonération du ticket modérateur. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2000;1:53-7.

185 Abadie C, Aminot I, Dupuy E, Degré A. Cancer du sein. I. Situation épidémiologique en Aquitaine en 1999. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 2002;33:173-81.

186 Falourd J, Ricordeau P, Segond J. Cancers du sein: plaidoyer pour un dépistage précoce systématique. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie* 1995;3:48-54.

-
- 187 Chabry C, Galtier S, Blanc A. Le cancer du sein vu par le service médical du Val-d'Oise. *Revue Médicale de l'Assurance maladie* 1995;3:27-35.
- 188 Rapport de l'Assurance maladie : la prise en charge du cancer du sein en région PACA-Corse. Evaluation du traitement primaire. 1997.
- 189 Sant M, Allemani C, Capocaccia R *et al.* Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003;106:416-22.
- 190 Day NE. Overdiagnosis and breast cancer screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7(5):228-9.
- 191 Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. *Breast Cancer Res.* 2005;7(5):230-4.
- 192 Duffy SW, Agbaje O, Tabar L *et al.* Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7:258-265.
- 193 Paci E, Duffy S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis and overtreatment in service screening. *Breast Cancer Res* 2005; 7:266-270.
- 194 Kumar AS, Bhatia V, Henderson IC. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Rates of ductal carcinoma in situ: a US perspective. *Breast Cancer Res* 2005; 7:271-275.
- 195 de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, Arj de Bruijn A.. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res* 2006; 8:202.
- 196 Jonsson H, Johansson R, Lenner P. Increased incidence of invasive breast cancer after the introduction of service screening with mammography in Sweden. *Int J Cancer* 2005 Jun 14.
- 197 Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328(7445): 921-4.
- 198 Paci E, Warwick J, Falini P *et al.* Overdiagnosis in screening: is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? *J Med Screen* 2004; 11(1):23-7.
- 199 Yen MF, Tabar L, Vitak B *et al.* Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2003 ; 39(12):1746-54.
- 200 Olsen AH, Jensen A, Njor SH *et al.* Breast cancer incidence after the start of mammography screening in Denmark. *Br J Cancer* 2003; 88(3):362-5.
- 201 IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol 7. Breast cancer screening. Lyon, IARC Press, 2002. p144-150.
- 202 Peeters PH, Verbeek AL, Straatman H *et al.* Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: results of the Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18(2):295-9.

Estimation de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein

En France, un programme pilote de dépistage organisé du cancer du sein a débuté en 1989 et a été progressivement généralisé à l'ensemble des départements. L'objectif premier du dépistage systématique du cancer du sein est de réduire la mortalité associée à ce cancer. Un groupe de travail collaboratif, réunissant des personnes de registres des cancers, de structures de gestion du dépistage, de centres de lutte contre le cancer et piloté par l'InVS, a été constitué pour réaliser une estimation quantitative de l'impact du dépistage organisé sur la mortalité par cancer du sein en France. L'importance du dépistage individuel en France et sa co-existence avec le dépistage organisé ont conduit le groupe de travail à considérer les deux types de pratique de dépistages.

Ce rapport d'étape présente une revue bibliographique des méthodes d'estimations d'impact du dépistage sur la mortalité, les méthodes envisagées dans le contexte français, ainsi qu'une synthèse des différentes sources de données disponibles et études françaises concernant la pratique de la mammographie, les caractéristiques des tumeurs et la survie. La méthodologie reposant sur une modélisation de la progression de la maladie couplée à une analyse de survie, en fonction de facteurs pronostics des tumeurs, a semblé la plus robuste dans le contexte français. Cette approche permet d'estimer l'effet d'une stratégie de dépistage par rapport à une situation sans dépistage, en termes de réduction de la mortalité par cancer du sein. Le modèle de progression de la maladie (modèle de Markov) permet de prédire la distribution des caractéristiques des tumeurs dans chacune des situations. Les paramètres de ce modèle sont estimés à partir des données issues des structures de gestion du dépistage. L'analyse de survie permet de traduire la différence de distribution entre les deux situations en termes de réduction de la mortalité.

Cette méthodologie est en cours de mise en oeuvre, et les résultats obtenus feront l'objet d'un rapport ultérieur.

Estimation of the impact of organized screening on breast cancer mortality

In France, a pilot breast cancer screening programme was first initiated in 1989 and was progressively extended to all districts. The primary goal of a systematic breast cancer screening program is to reduce the mortality related to this cancer. A collaborative working group, gathering members of cancer registries, local screening management centres, comprehensive cancer care hospitals and InVS, was set up to produce a quantitative estimation of the impact of organized screening on breast cancer mortality in France. The importance of opportunistic mammographic screening in France and its coexistence with the organized screening program led the working group to consider both types of screening.

This midcourse report presents a literature review of methods for estimating the impact of breast cancer screening on mortality, the methods finally considered in the French context, as well as a synthesis of the various available data sources and French studies regarding mammography practice, breast tumours characteristics and breast cancer survival. Methodology based on disease progression modelling coupled to survival analysis, according to prognostic factors of tumours, seemed the most robust in the French context. This approach enables to assess the effect of a screening regime compared to a situation without screening, in terms of breast cancer mortality. The disease progression model (Markov model) enables to predict the distribution of tumour characteristics in each situation. The parameters of this model are estimated using data from local screening management centres. The survival analysis enables to traduce the difference in distribution predicted in each situation in terms of breast cancer mortality.

This methodology is being developed and the results will be published in a future report.