Cancérologie

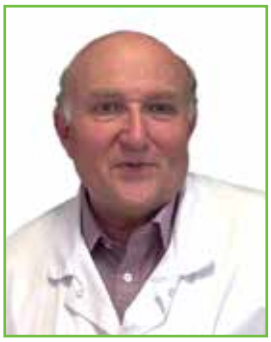
Dépistage organisé du cancer du sein

RÉSUMÉ : Quoi qu'on en dise, le cancer du sein est responsable de plus de 11 000 décès par an en France. Réduire la mortalité liée au cancer du sein reste un objectif fondamental en termes de santé publique.

Le dépistage organisé a permis une amélioration fondamentale du parc des mammographies et une formation des radiologues et des manipulatrices. Pour l'ensemble des femmes concernées âgées de 50 à 74 ans, il permet un égal accès à un dépistage de qualité sans barrières économiques. Il offre une double lecture de qualité réduisant au maximum les risques de faux négatifs.

Le dépistage organisé permet aussi une évaluation des pratiques et une évaluation des cancers diagnostiqués dans son cadre. Le bénéfice en termes de réduction de la mortalité est de l'ordre de 20 à 40 % selon les études prises en compte et selon la population de référence choisie (femmes invitées à participer au dépistage ou femmes y participant réellement).

Les progrès thérapeutiques réalisés depuis les années 1970 réduisent, et c'est tant mieux, l'efficacité du dépistage en augmentant les chances de guérison des patientes, mais ce n'est pas une raison pour abandonner le dépistage. C'est un choix de société, un choix économique, mais ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain, ce serait un grand bond en arrière pour les femmes.



M. ESPIÉ
Sénopôle Saint-Louis, PARIS.

Le cancer du sein reste un problème de santé publique : en 2015, l'INCA (Institut national du cancer) estimait le nombre de nouveaux cas à 54 062 et celui des décès à 11 913. C'est au vu de chiffres similaires que nos gouvernants ont estimé nécessaire de mener une action de santé publique pour tenter de réduire la mortalité par cancer du sein et généralisé, en 2004, le dépistage organisé à l'ensemble du territoire national.

Brièvement, le dépistage repose sur une mammographie avec deux incidences par sein, effectuée tous les 2 ans entre 50 ans et 74 ans, et un examen clinique des seins chez des femmes sans facteur de risque particulier. Le radiologue peut effectuer des clichés supplémentaires, voire une échographie, s'il le juge nécessaire. Les radiologues participants, dits "premiers lecteurs", doivent effectuer au moins 500 mammographies par an, dont au moins la moitié dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Les radiologues assurant la deuxième lecture doivent, quant à eux, s'engager à lire au moins 1 500 mammographies supplémentaires par an.

La mammographie est interprétée selon la classification de l'ACR (*American College of Radiology*). En cas de classification ACR 1 ou 2, la mammographie est relue par des radiologues experts (principe de la double lecture) afin de confirmer qu'il n'y a pas d'image anormale. Si une anomalie est diagnostiquée, le radiologue proposera à la femme de débuter immédiatement une prise en charge et la renverra vers son médecin traitant ou son gynécologue ou vers une structure de soins en l'absence de médecin traitant.

Il existe un contrôle de qualité rigoureux, notamment des mammographes et de toute la chaîne diagnostique. Actuellement, la grande majorité des

Cancérologie

mammographies effectuées dans le cadre du dépistage sont des mammographies numériques.

Sur le plan national, le programme national de dépistage organisé est placé sous l'autorité du ministère en charge de la Santé. Il est piloté par la Direction générale de la santé, en collaboration avec l'Institut national du cancer, lequel est notamment en charge du suivi et de l'expertise. Son financement est assuré par le ministère de la Santé, l'Assurance Maladie et les collectivités locales. Son évaluation épidémiologique est réalisée par l'InVS (Institut de veille sanitaire).

Les agences régionales de santé (ARS) sont chargées du pilotage et de l'animation de ce programme au niveau régional. Les structures de gestion le coordonnent au niveau départemental ou interdépartemental. Elles sont responsables, notamment :
– de l'invitation des femmes concernées ;
– des relations avec les professionnels concourant au dépistage ;
– de la sensibilisation et de l'information des professionnels et de la population ;
– de l'organisation de la seconde lecture des mammographies jugées normales en première intention ;
– de la gestion des fichiers centralisés des personnes dépistées ;
– des relations avec les personnes dépistées ;
– du recueil des données, du suivi et de la transmission des résultats aux personnes concernées.

En 2014, plus de 2 520 000 femmes ont participé au dépistage dans le cadre du programme, soit un taux de participation de la population cible de 52,1 %. Le taux de participation sur la période 2013-2014 atteignait 51,9 %. Après une progression importante dans les premières années (de 42,5 % en 2004-2005 à 52,7 % en 2011-2012), un palier est observé depuis 2008 (52,1 % en 2012-2013). Certaines régions présentent pour la période 2013-2014 des taux de participation supérieurs ou proches de 60 % (Pays de la Loire, Limousin, Bretagne, Centre) tandis que d'autres ont des taux proches ou inférieurs à 40 % (Corse, Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Pour la même période, seuls les départements du Maine-et-Loire et de la Loire-Atlantique ont atteint l'objectif du Plan cancer avec un taux de participation compris entre 65 et 70 %. Une trentaine de départements se situe dans la fourchette 58-65 % de participation sur ces 2 ans. Le département de Paris se caractérise par le taux de participation au dépistage organisé le plus faible (26,8 %) (***fig. 1***).

À ce taux de participation s'ajoute un taux estimé à 10-15 % de femmes de 50 à 74 ans se faisant dépister dans le cadre d'un dépistage sur prescription individuelle. Pour rappel, l'objectif européen est de 70 %. Ce taux de participation est nécessaire pour observer une réduction de la mortalité.

Pour la période 2013-2014, 4 % des dépistages sont des premiers dépistages organisés sans antécédent de mammo-

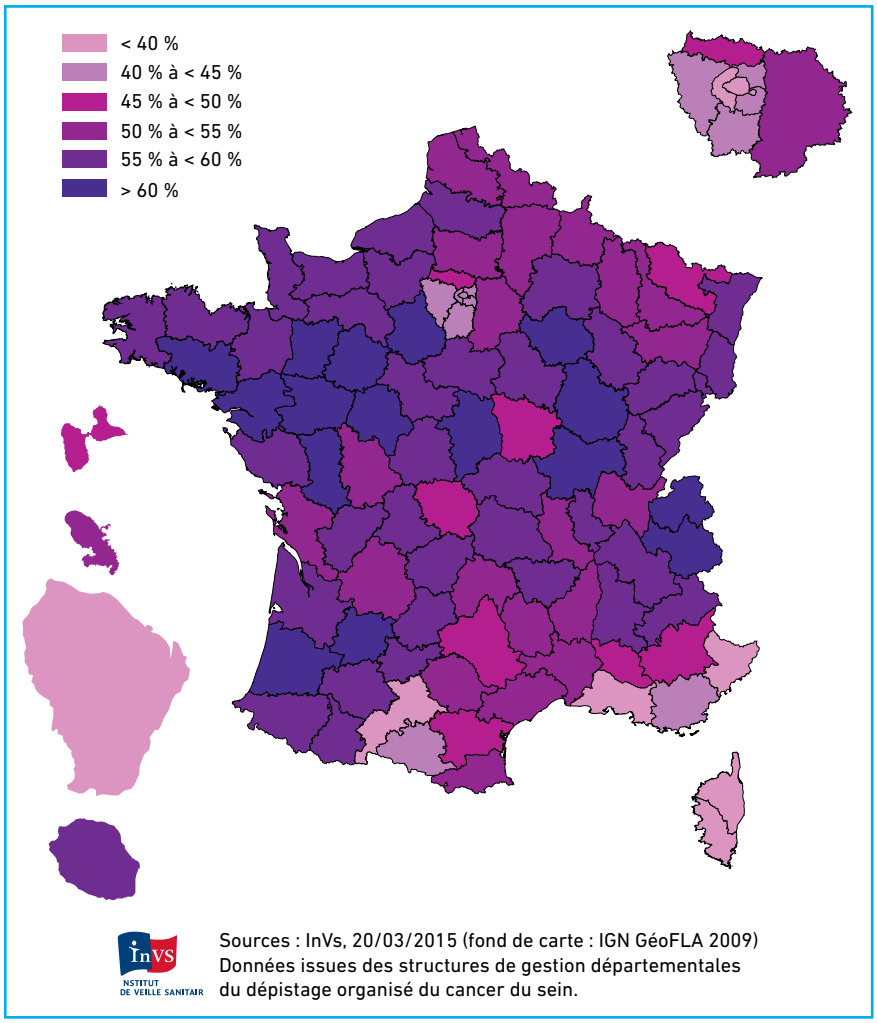


Fig. 1 : Programme de dépistage organisé du cancer du sein. Taux de participation départementaux standardisés de 2014 (population de référence : France 2009).

graphie (que l'on appellera par la suite "vrai dépistage initial"), 14 % correspondent à un premier dépistage organisé avec antécédent de mammographie (dans le cadre d'un dépistage opportuniste le plus souvent) et 82 % sont des dépistages subséquents.

Le taux de mammographies positives (c'est-à-dire jugées anormales ou suspectes) en première lecture (L1) avant bilan est de 14 pour 100 femmes effectuant un "vrai" dépistage initial. Pour les femmes effectuant un dépistage subséquent, ce taux est de 6,5. Un bilan diagnostic immédiat (BDI) est alors effectué dans 96,7 % des cas.

Le taux de mammographies positives en deuxième lecture (L2) est de 1,9 pour 100 femmes effectuant un "vrai" dépistage initial. Pour les femmes effectuant un dépistage subséquent, ce taux est de 1,1 pour 100 femmes. Un bilan de diagnostic différé (BDD) est effectué dans 82 % des cas.

Au final, le taux de mammographies positives en première ou deuxième lecture avant bilan (équivalent du "taux de rappel européen") est de 15,7 pour 100 femmes effectuant un "vrai" dépistage initial et de 7,5 pour 100 dépistages subséquents. Le taux de dépistages positifs après bilan (BDI ou BDD) est de 7,9 % pour les "vrais" dépistages initiaux et de 3,1 % pour les dépistages subséquents.

Par ailleurs, 36 889 cancers (cancers invasifs et carcinomes canalaires *in situ*) avaient été enregistrés pour la période 2013-2014, soit un taux global de 7,4 cancers pour 1 000 femmes dépistées. Ce taux est de 12,9 pour 1 000 femmes effectuant un "vrai" dépistage initial et de 7,1 pour 1 000 dépistages subséquents. Ces taux sont très proches des taux de la période 2011-2012.

Parmi les femmes effectuant un "vrai" dépistage initial :
– 11,4 % des cancers de statut invasif/*in situ* connu étaient des cancers *in situ* ;
– 21,2 % des cancers de taille connue étaient inférieurs ou égaux à 10 mm ;
– 62,1 % des cancers de statut ganglionnaire connu n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

Parmi les femmes effectuant un dépistage subséquent :
– 15,2 % des cancers de statut invasif/*in situ* connu étaient des cancers *in situ* ;
– 39,3 % des cancers de taille connue étaient inférieurs ou égaux à 10 mm ;
– 78,2 % des cancers de statut ganglionnaire connu n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

Enfin, pour 100 cancers dépistés en 2013-2014, 2,8 ont été dépistés grâce à la deuxième lecture parmi les femmes effectuant un "vrai" dépistage initial et 6,4 parmi les dépistages subséquents. Ces pourcentages sont en légère baisse par rapport à la période 2011-2012.

Ces chiffres correspondent aux critères de qualité définis au niveau européen [1].

Dépistage organisé du cancer du sein : la polémique

De nombreux griefs sont formulés vis-à-vis du dépistage du cancer du sein.

1. Toxicité de l'irradiation et cancers radio-induits

Il ne faut pas nier la toxicité potentielle de l'irradiation sans cependant l'exagérer. Yaffe [2] a évalué que, pour une cohorte de 100 000 femmes recevant annuellement 3,7 mGy au niveau des deux seins entre 40 et 55 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 74 ans, on pouvait estimer à 86 le nombre de cancers induits et à 11 le nombre de décès radio-induits. Il mettait en balance les 136 années-femmes perdues pour 100 000 femmes *versus* 10 670 années-femmes gagnées grâce au dépistage. Hauge [3], quant à lui, estimait dans une étude norvégienne que, pour un dépistage tous les 2 ans entre 50 et 69 ans, le risque de cancer du sein radio-induit entre 50 et 85 ans était de 10/100 000 femmes pour une dose de 2,5 mGy (4-25) avec une latence de 10 ans. Le risque de décès par cancer du sein était de 1 (0-2) et le nombre de vies sauvées de 350.

2. Faux positifs augmentant le taux de rappel et le nombre de biopsies

Les faux positifs correspondent au rappel des patientes en raison d'un doute sur la mammographie ne correspondant finalement pas à un cancer. Celui-ci est estimé après 10 tours de dépistage à 20 % (8-21) : dans la grande majorité des cas (17 %) sans procédures invasives (nouveaux clichés, examen clinique) et, dans 3 % des cas, avec des procédures invasives (microbiopsies, macrobiopsies ou geste chirurgical) [4].

Ce taux de faux positifs est très variable d'un pays à l'autre. L'étude de Jacobsen concerne des femmes âgées de 50 à 69 ans. L'auteur a comparé 99 455 femmes aux États-Unis à deux groupes de femmes danoises respectivement de 230 452 et de 400 204. Après 8 tours de dépistage, le taux de faux positifs était de 41,9 % aux États-Unis, de 16,1 % à Copenhague et de 7,4 % à Funen. Les différences étaient pour l'essentiel liées au système de santé et au degré de judiciarisation de la relation médecin-patientes [5, 6]. Il en est de même pour les taux de rappel, comme l'ont montré les publications de Smith-Bindman et d'Otten [7, 8].

3. Faux négatifs entraînant une fausse réassurance

Le taux de faux négatifs a été récemment réévalué aux États-Unis dans une population de 405 191 femmes âgées de 40 à 89 ans et dépistées avec une mammographie numérique entre 2003 et 2011. Il a été observé 2 963 cancers infiltrants ou *in situ*. Le taux de faux négatifs a été de 1 à 1,5 pour 1 000 femmes. Aucune différence n'a été mise en évidence en fonction de la tranche d'âge. Le risque était plus important en cas d'antécédents

Cancérologie

POINTS **FORTS**

- En 2015, l'INCA estimait le nombre de nouveaux cas de cancers du sein à 54 062 et de décès à 11 913.
- En 2014, plus de 2 520 000 femmes ont participé au dépistage dans le cadre du programme, soit un taux de participation de la population cible de 52,1 %. L'objectif européen est de 70 %. Ce taux de participation est nécessaire pour observer une réduction de la mortalité.
- 36 889 cancers (cancers invasifs et carcinomes canalaires *in situ*) ont été enregistrés pour la période 2013-2014, soit un taux global de 7,4 cancers pour 1 000 femmes dépistées.
- Les faux positifs correspondent au rappel des patientes en raison d'un doute sur la mammographie ne correspondant finalement pas à un cancer. Il est estimé après 10 tours de dépistage à 20 %.
- Le risque de surdiagnostic est estimé à 5-10 %.

familiaux au premier degré (tumeurs triple négatives ?) et moins important pour les seins clairs [9]. Le pourcentage de cancers de l'intervalle – étant en fait des vrais faux négatifs de lecture – variait de 1,3 à 35 % en fonction du protocole de relecture mis en place. Dans le travail de Hofvind, 223 cancers de l'intervalle ont été revus. Le pourcentage d'images reclassées variait selon que la relecture était faite par un relecteur en aveugle (19,9 %), par deux relecteurs en aveugle (23,4 %), par un relecteur informé (35,9 %) ou en réunion de consensus (33,8 %). Cela illustre bien l'importance de la deuxième lecture [10].

4. Surdiagnostic et surtraitement

Le cancer du sein est diagnostiqué en excès, nous faisons donc du surdiagnostic. Le cancer diagnostiqué n'aurait jamais eu d'expression clinique ou le cancer aurait régressé. C'est envisageable pour des cancers d'évolution lente. La femme dépistée pourrait mourir d'une autre cause bien avant les conséquences cliniques du cancer. Ce surdiagnostic est évoqué pour les cancers *in situ* et les petits cancers infiltrants. Il existe certainement : si on prend l'exemple d'une femme de 74 ans chez laquelle on a trouvé un cancer *in situ* et qui décède à 76 ans d'un infarctus, on aura fait du surdiagnostic. C'est imparable d'un point de vue épidémiologique, mais les cliniciens n'ayant toujours pas de boule de cristal, pour un individu donné, cela reste impossible à apprécier. Ce risque de surdiagnostic est estimé à 5-10 % [4] (33 % pour Gøtzsche *et al.* [11]). Une étude publiée en 2014 l'estime à 5-7 % en Finlande [12].

L'essai suédois de Malmö a tenté d'évaluer ce surdiagnostic à 15 ans de suivi après la fin de la période de dépistage. À la fin des 10 ans de l'essai, 741 cancers du sein ont été dépistés *versus* 591 dans le groupe témoin qui ne participait pas au dépistage. On a donc noté 150 cancers en plus. Pendant les 15 ans suivants, la différence est passée de 150 à 115. On peut donc estimer que 115 cancers ont été diagnostiqués en trop, soit 16 % de surdiagnostic (115/741) [13].

Gøtzsche *et al.* [14] estiment que le dépistage est responsable d'un surtraitement et qu'il augmenterait le taux de mastectomies de 20 %. Notons que cette affirmation ne repose que sur deux études. Les données allemandes "grandeur nature" ne vont pas du tout dans ce sens. Depuis l'introduction du dépistage, il a été observé une augmentation du nombre de traitements conservateurs de 63,3 à 69,6 % pour les cancers infiltrants et de 75,6 à 80,9 % pour les cancers *in situ*. L'élévation la plus importante a été observée chez les femmes âgées de 50 à 69 ans. Le nombre de mastectomies a augmenté uniquement chez les femmes de moins de 50 ans qui ne sont pas concernées par le dépistage [15].

5. Impact réel sur la mortalité

Gøtzsche toujours ne retrouve pas de réduction de la mortalité liée au dépistage organisé. En fait, dans son article, en prenant 7 essais publiés, il existe bien une réduction de la mortalité de l'ordre de 20 % (RR [risque relatif] = 0,81 ; IC 95 % : 0,74-0,87), mais il élimine 5 essais qu'il juge infra-optimaux… Les données européennes retrouvent une réduction de la mortalité comprise entre 25 et 48 % en fonction de la méthodologie des études et de la nature des groupes étudiés : femmes invitées au dépistage ou femmes ayant réellement participé au dépistage [4]. En 2015 deux synthèses sont parues : l'une dans le *JAMA* qui conclut que la réduction de la mortalité observée grâce au dépistage est de l'ordre de 20 % [16], l'autre dans le *New England Journal of Medicine* qui conclut qu'il existe entre 50 et 74 ans une réduction de la mortalité de 23 % chez les femmes invitées et de 40 % chez les femmes participantes [17].

6. Anxiété, douleur

Il convient d'informer les femmes le plus loyalement possible sur le dépistage, son bénéfice, son but (la réduction de la mortalité à l'échelle d'une population) et ses effets indésirables. Tout geste de dépistage est générateur d'anxiété, et ce d'autant plus que la femme n'est pas malade, ne se plaint de rien. Très souvent, elle

pense que, parce qu'elle participe au dépistage, elle n'aura pas le cancer, tout comme elle va reprocher à son gynécologue de n'avoir pas su empêcher l'apparition d'un cancer du sein alors qu'elle se faisait suivre très régulièrement. En cas de faux positif, il va y avoir une majoration de l'anxiété qui cependant, d'après les études parues sur le sujet, n'empêche pas une bonne participation aux dépistages ultérieurs [18].

Conclusion

Le dépistage organisé du cancer du sein a démontré son efficacité, laquelle est probablement moins importante que ce que l'on imaginait dans les années 1970 compte tenu des progrès thérapeutiques effectués (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées). De nouveaux outils semblent pouvoir l'améliorer (tomosynthèse, système ABUS…). À l'avenir, il est probable que nous pourrons mieux cerner les populations à risque et modéliser le risque individuel. L'étude de l'ADN circulant, de la protéomique, de la métabolomique sont devant nous grâce aux progrès techniques. Mais ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain ! Abandonner le dépistage, en réalité pour des raisons économiques, serait un grand bond en arrière, notamment pour les femmes économiquement défavorisées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Données INVS (http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein) et INCA (http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise).
2. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*, 2011; 258:98-105.
3. Hauge IH, Pedersen K, Olerud HM *et al.* The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 years is minimal. *Acta Radiol*, 2014;55: 1174-1179.
4. Paci E. EUROSCREEN Working Group. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen*, 2012;19 Suppl 1:5-13
5. Jacobsen KK, Lynge E, Vejborg I *et al.* Cigarette smoking and mammographic density in the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Cancer Causes Control,* 2015;27:271-280.
6. Jacobsen KK, Abraham L, Buist DS *et al.* Comparison of cumulative false-positive risk of screening mammography in the United States and Denmark. *Cancer Epidemiol*, 2015;39:656-663.
7. Smith-Bindman R, Chu PW, Miglioretti DL *et al.* Comparison of screening mammography in the United States and the United Kingdom. *JAMA*, 2003;290:2129-2137.
8. Otten JD, Karssemeijer N, Hendriks JH *et al.* Effect of recall rate on earlier screen detection of breast cancers based on the Dutch performance indicators. *J Natl Cancer Inst*, 2005;97:748-754.
9. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K *et al.* Factors Associated With Rates of False-Positive and False-Negative Results From Digital Mammography Screening: An Analysis of Registry Data. *Ann Intern Med*, 2016;164: 226-235.
10. Hofvind S, Skaane P, Vitak B *et al.* Influence of review design on percentages of missed interval breast cancers: retrospective study of interval cancers in a population-based screening program. *Radiology*, 2005;237:437-443.
11. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;7:CD001877.
12. Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Overdiagnosis due to breast cancer screening: updated estimates of the Helsinki service study in Finland. *Br J Cancer,* 2014;111:1463-1468.
13. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L *et al.* Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*, 2006;332:689-692.
14. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;6:CD001877.
15. Stang A, Kääb-Sanyal V, Hense HW *et al.* Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: a nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005-2009. *Eur J Epidemiol*, 2013;28:689-696.
16. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM *et al.* Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*, 2015;314:1615-1634.
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D *et al.* International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*, 2015;372:2353-2358.
18. Meystre-Agustoni G, Paccaud F, Jeannin A *et al.* Anxiety in a cohort of Swiss women participating in a mammographic screening programme. *J Med Screen*, 2001; 8:213-219.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.