

Dépistage radiologique du cancer du sein

Radiological screening of breast cancer

Colonna F¹

Résumé

Le dépistage organisé par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 74 ans a été institué en France pour diminuer le taux de mortalité par cancer du sein. Cette décision a été prise sur des arguments cliniques (les traitements sont d'autant plus efficaces que les cancers sont à un stade précoce) et sur des arguments expérimentaux (une dizaine d'essais cliniques randomisés sur des échantillons d'effectifs variables).

Ces arguments ont été contestés récemment ; en particulier, le dépistage conduirait à traiter un pourcentage élevé de cancers qui n'auraient pas spontanément évolué vers la mort. Néanmoins, même si cet effet est réel (il n'a été montré rigoureusement que dans une seule étude), il est vraisemblable que la pratique de la mammographie étendue à toute la population concernée et l'amélioration des traitements sont les deux facteurs qui contribuent ensemble à faire diminuer le taux de mortalité par cancer du sein.

Prat Organ Soins 2007;38(4):283-294

Mots-clés : dépistage systématique ; cancer du sein ; mammographie.

Summary

Mammogram screening in women aged from 50 to 74 was implemented in France in order to reduce death rates from breast cancer. This decision was taken on the basis of clinical arguments (the treatments are more effective when cancers are at an early stage) and experimental evidence (about ten randomised clinical trials with varying numbers of participants).

These arguments have recently been challenged: in particular, screening could lead to a higher percentage of cancers being treated that would not have been fatal if left alone. Nevertheless, even if this effect is real (it has only been proven rigorously in one study), it is plausible that extending the practice of mammograms to the whole of the population concerned and the improvement of treatments are two factors which, together, will help to reduce death rates from breast cancer.

Prat Organ Soins 2007;38(4):283-294

Keywords: mass screening; breast neoplasms; mammography.

¹ Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Bobigny (CNAMTS).

Adresse pour correspondance : Dr Fatema Colonna, Echelon local du service médical, 195 avenue Paul Vaillant-Couturier, F-93000 Bobigny.
e-mail : fatema.colonna@elsm-bobigny.cnamts.fr

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente en France le premier cancer chez la femme. Avec une incidence de près de 42000 nouveaux cas par an, il représente annuellement 15 % de l'ensemble des nouveaux cancers et 36 % des nouveaux cancers de la femme [1]. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 11 199 décès en 2004 (dernières données connues), correspondant à 12 % des décès par cancer dans la population et 18 % des décès par cancer chez la femme [2]. A traitement égal, son pronostic dépend du stade clinique de la maladie et du type histologique [3].

Le dépistage systématique organisé a pour but de réduire la mortalité par cancer du sein en permettant un diagnostic précoce et un traitement à un stade curable. En France, les premières expériences de dépistage systématique organisé remontent à 1989 ; un programme national a été défini en 1994 ; il est basé sur les avis de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [4]. Depuis 2004, la généralisation du dépistage organisé est effective pour les femmes âgées de 50 à 74 ans ; il repose sur la mammographie avec deux incidences et double lecture des clichés négatifs.

La mise en place d'une procédure de dépistage quelle qu'elle soit amène inévitablement à poser, à juste titre, la question de sa validité. Cet enjeu est complexe, puisqu'il concerne la possibilité d'évaluer la procédure de dépistage, l'objectif thérapeutique qu'il implique, la définition d'indicateurs d'efficacité ainsi que l'impact des modifications techniques. Les étapes de la mise en place d'une procédure de dépistage ont été étudiées par le Conseil scientifique de la CNAMTS [5]. Cependant, le fondement lui-même du dépistage organisé, c'est-à-dire une série d'essais cliniques randomisés, a fait l'objet d'un débat à la suite de la méta-analyse d'Olsen et Gotsche qui contestait leur validité [6-8]. Ce débat est récurrent, dans les revues scientifiques comme la revue *Prescrire* [9] ou dans les médias grand public. Il est donc utile d'exposer les fondements du dépistage radiologique, les raisons des doutes suscités et l'état actuel des données proprement scientifiques. Nous précisons ce qui permet d'évaluer l'efficacité de ce dépistage, c'est-à-dire le degré de réalisation de l'objectif visé (la réduction de la mortalité par cancer du sein) ; nous indiquerons, particulièrement pour la France, ce qui concerne l'efficacité du dépistage, c'est-à-dire le rapport entre ce qui est réalisé et les moyens mis en œuvre pour y arriver. Nous nous en tiendrons au dépistage radiologique par mammographie, tel qu'il a été implémenté en France, sans évoquer les autres moyens d'imagerie que l'on pourrait utiliser (échographie, imagerie par résonance magnétique).

LA RATIONALITÉ DU DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN

1. Les tumeurs asymptomatiques et/ou de petite taille ont un meilleur pronostic que les tumeurs volumineuses

Le "bon sens" et l'observation clinique amènent à penser que traiter les tumeurs de petite taille devrait réduire la mortalité par cancer du sein (dite mortalité spécifique). Cette conception est confortée par deux types d'observations : les cancers découverts à l'occasion de symptômes ont un taux de mortalité plus élevé que les cancers asymptomatiques, les cancers de petite taille sont associés à une espérance de vie plus importante que les cancers plus volumineux.

Les cancers symptomatiques ont un pronostic plus mauvais que les cancers asymptomatiques décelés par dépistage, avec un risque de décès accru de 53 %. Ce résultat a été établi, entre autres, à partir de trois grands essais contrôlés nord-américains, impliquant plus de 100 000 femmes, après ajustement sur la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire et le stade de la maladie [10]. Le même constat avait été dressé sur une série finlandaise de 62 000 sujets [11]. Par ailleurs, les cancérologues de l'Institut Gustave Roussy ont observé sur une période de 25 ans que le volume des tumeurs mammaires opérées diminuait, et que parallèlement le pronostic des patientes s'améliorait [12]. On a déduit de ces diverses études que le fait de dépister des tumeurs asymptomatiques et/ou de petite taille permettrait de diminuer le risque de mortalité spécifique.

Le dépistage mammographique permet justement de déceler des cancers asymptomatiques et de petite taille. Ce mode de dépistage devrait conduire à traiter des formes peu avancées et contribuer à réduire le taux de mortalité par cancer du sein. Si cette hypothèse est valable, on devrait donc observer un parallélisme entre la diffusion du dépistage radiologique et la diminution du taux de mortalité par cancer du sein.

De fait, c'est bien une réduction du taux de mortalité par cancer du sein qui a été observée aux Etats-Unis simultanément au développement du dépistage mammographique individuel [13]. Le taux de mortalité par cancer du sein y a atteint 27 pour 100 000 femmes en 1999, son plus bas niveau depuis 1973. Or, pendant la décennie 1990-1999, le nombre de femmes âgées de plus de 40 ans ayant eu une mammographie dans les deux années précédentes a augmenté de 54 %. On n'a pas manqué d'établir un lien entre les deux faits ; mais on peut aussi contester cette relation, qui pourrait être pure coïncidence.

Cependant, une étude danoise va dans le même sens : grâce au dépistage radiologique, la proportion de stades avancés diminue. Dans sept régions du pays, il n'y avait pas de dépistage avant 1990 ; le registre national permet de dénombrer les cancers observés entre 1990 et 1997, classés par âge et stades, et de les comparer à ceux observés en 1989. Chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, on a observé un déclin des stades avancés T2+ de 12,1 %, avec une réduction concomitante de la mortalité spécifique [14]. Mais il s'agit là encore d'une comparaison historique, qui n'a évidemment pas la valeur d'une étude randomisée.

C'est pourquoi des essais randomisés, dont la méthodologie prête moins à contestation que des études historiques, ont essayé de prouver l'efficacité du dépistage systématique organisé.

2. Essais randomisés testant l'utilité de la mammographie pour réduire le taux de mortalité spécifique par cancer du sein

Huit essais randomisés ont testé l'efficacité de la mammographie : quatre essais suédois comparant une population testée par mammographie à une population témoin ; un essai à Edinbourg, un essai à New York et un essai au Canada comparant une population bénéficiant de la combinaison mammographie et examen clinique à un groupe sans exploration ; un essai au Canada évaluant l'intérêt d'ajouter à une mammographie un examen clinique soigneux des seins pendant 10 à 15 minutes [15-24]. Ces études diffèrent par l'année de leur mise en route, le type de mammographie utilisé, l'intervalle entre deux mammographies, la méthode mise en place pour inviter les femmes à réaliser l'examen, le nombre de clichés effectués, l'âge des femmes et la méthode d'analyse [25]. Les risques relatifs (RR est égal à 1 si le risque n'est pas modifié, inférieur à 1 s'il est diminué, et supérieur à 1 s'il est augmenté) des différents essais randomisés étaient très variables allant de 0,59 à 1,06 (tableau I). Il a donc fallu des méta-analyses pour savoir si l'effet du dépistage radiologique était ou non bénéfique. Le RR pour les trois méta-analyses qui ont concerné tous les essais cliniques randomisés a été de 0,70, 0,71 et 0,74 ; ces méta-analyses ont donc montré une réduction significative du taux de mortalité spécifique après au moins cinq ans de suivi chez les femmes âgées de plus de 50 ans [4]. Le tableau I résume les caractéristiques et les résultats de ces essais. On notera que le pourcentage d'observance dans le groupe traité n'est jamais inférieur à 60 % ; il est supérieur à 75 % dans la majorité des études.

Les résultats de ces méta-analyses ont paru suffisamment probants aux responsables nationaux de santé publique

pour que le dépistage soit organisé en France, d'abord dans quelques départements, puis dans tout le pays. Une question préalable était à quelle tranche d'âge ce dépistage organisé était-il susceptible d'être réellement efficace. On sait en effet que le risque de cancer du sein est faible au-dessous de 40 ans, puis croît régulièrement au-delà de cet âge.

3. Dans les essais, l'efficacité du dépistage varie en fonction de la tranche d'âge

Dès 1993, la comparaison des différents essais randomisés a montré que, pour la tranche d'âge 50-69 ans, la réduction du taux de mortalité spécifique chez les femmes dépistées atteignait 30 % [25] : le dépistage s'est donc imposé dans cette tranche d'âge.

Par contre, pendant de nombreuses années, le dépistage chez la femme âgée de moins de 50 ans a été controversé : il paraît donner dans cette tranche d'âge de moins bons résultats que chez la femme de plus de 50 ans [26]. Cette différence est liée à la densité de la glande mammaire, qui réduit la sensibilité de la mammographie chez la femme jeune, ou encore une évolution plus rapide de certains cancers à cet âge. L'efficacité du dépistage dans cette tranche d'âge a été étudiée dans un essai britannique ayant inclus 160 921 femmes âgées de 40 à 41 ans randomisées à raison d'une femme dans le groupe dépistage pour deux femmes dans le bras contrôle. Dans le bras dépistage, une mammographie annuelle était prévue jusqu'au 48^e anniversaire. Lors d'une analyse intermédiaire, en 2005, le pourcentage de cancers invasifs dans le bras dépistage a dépassé de 8 % celui des cancers apparus dans le bras témoin. A partir de ces résultats, les auteurs ont estimé qu'au bout de dix ans le dépistage aura réduit le taux de mortalité spécifique de 10 %, ce qui est à la limite de la signification statistique [27]. Il faudra donc attendre que le délai de dix ans ait été atteint par toutes les patientes avant de conclure de façon ferme.

Après l'âge de 70 ans, il y a trop peu de cas de cancers du sein dans les essais randomisés pour que l'on puisse en tirer des conclusions sur l'efficacité du dépistage à partir de cet âge. Dans une étude cas contrôle réalisée aux Pays-Bas, le dépistage chez les femmes de 65 à 74 ans réduit de 55 % le risque de mortalité spécifique avec un risque relatif de mortalité par cancer du sein à 0,45 (IC 95 %, 0,20 ; 1,02) [28].

Au total, à partir des essais randomisés, le dépistage organisé paraît s'imposer dans la tranche d'âge 50-69 ans. Son intérêt après 70 ans est plus difficile à démontrer, néanmoins, il a paru aux autorités de santé, en France, qu'il était probablement utile et qu'on ne pouvait raisonnablement pas l'arrêter à partir de 70 ans ; il est donc

Tableau 1

Essais randomisés évaluant l'effet de dépistage du cancer du sein sur le taux de mortalité par cancer du sein chez les femmes de 40 à 74 ans : caractéristiques principales et résultats des essais : données du rapport du CIRC (*Breast Cancer Screening*, 2002). Le risque relatif (RR) correspond au rapport entre le risque de mortalité par cancer du sein dans le groupe avec dépistage et le risque de mortalité par cancer du sein dans le groupe contrôle.

Essai (Date de début de l'essai)	Age (ans)	Modalité / périodicité	Effectif total	Suivi moyen (années)	Observance (%)	RR (IC 95 %)
Health Insurance Plan (1963) [15]	40-64	2 clichés / 12 mois	60 995	18,0	67	0,78 (0,61 ; 1,00)
Malmö I (1976) [16]	45-70	2 clichés / 24 mois	42 283	19,2	74	0,81 (0,66 ; 1,00)
Malmö II, suite de Malmö I (1976) [17]	43-49	2 clichés / 12 mois	17 793	9,1	75-80	0,65 (0,39 ; 1,08)
Lopparberg (1977) [18]	40-74	1 cliché / 24 mois	56 448	20,0	89	0,59 (0,47 ; 0,75) ^a
Ostergötland (1977) [19]	40-74	1 cliché / 24 mois	76 617	17,4	89	0,89 (0,72 ; 1,09)
Edinburgh (1979) [24]	45-64	1-2 clichés + examen clinique / 24 mois	44 268	12,6	61	0,75 (0,62 ; 0,97) ^a
Canada I (1980) [20]	40-49	2 clichés + examen clinique / 12 mois	50 430	13,0	100	1,06 (0,80 ; 1,40)
Canada II (1980) [21]	50-59	2 clichés + examen clinique / 12 mois	39 405	13,0	100	1,02 (0,78 ; 1,33)
Stockholm (1981) [22]	40-64	1 cliché / 18 mois	60 117	14,9	81	0,90 (0,63 ; 1,28)
Göteborg (1982) [23]	40-59	2 clichés / 18 mois	51 611	13,3	84	0,78 (0,57 ; 1,07)

^a Différence statistiquement significative à 5 %

prévu de le poursuivre jusqu'à 74 ans. Par contre, les incertitudes qui persistent pour la tranche d'âge 40-49 ans ont conduit l'ANAES à ne pas recommander un dépistage organisé avant l'âge de 50 ans [29].

CONTESTATION DE LA RATIONALITÉ DU DÉPISTAGE RADIOLOGIQUE

Une politique de dépistage quelconque ne peut être appréciée que sur le long terme, particulièrement lorsque le critère principal de jugement sur ses effets est la réduction du taux de mortalité spécifique (ici, la mortalité due au cancer lui-même et non à une autre cause), forcément plus difficile à évaluer que le taux de mortalité globale. Or, sur une longue période, les techniques de dépistage évoluent par perfectionnement des techniques existantes ou changement de méthodes. Par ailleurs, les traitements évoluent eux aussi permettant d'éviter ou au moins de retarder des décès auparavant inévitables. La validité d'une politique de dépistage doit donc être soumise à examen, sur le plan statistique avant tout. Pour ce qui est du dépistage radiologique du cancer du sein, le débat a été lancé avec éclat au Danemark en 2001 ; il a été relayé dans le monde, et en particulier en France, par la suite.

1. La méta-analyse d'Olsen et Gotsche

En 2001, les huit essais qui ont fondé la politique nationale du dépistage (tableau I) ont fait l'objet d'une analyse critique par le groupe Cochrane. Les deux chercheurs danois qui en ont été chargés, O Gotsche et PC Olsen, ont conclu que seulement trois d'entre eux étaient statistiquement indiscutables : l'essai Malmö I et ceux du Canada (tableau I), tous les autres étant peu valables sur le plan statistique. En combinant ces trois essais, il y avait autant de décès dans le groupe dépisté que dans le groupe non dépisté (environ 3 700 sur 66 000 dans chaque groupe), ce qui aboutissait à conclure que le dépistage n'avait aucune influence sur la mortalité par cancer du sein [6].

Gotsche et Olsen ont déclaré invalides les cinq autres essais pour défauts méthodologiques considérés par eux comme majeurs. Les effectifs de certains essais variaient selon les articles qui publiaient leurs résultats. Les caractéristiques des groupes (témoin et expérimental) différaient de telle sorte que les résultats pouvaient être biaisés. Enfin, la critique majeure portait sur le fait de s'intéresser au taux de mortalité *spécifique*, c'est-à-dire par cancer du sein, et non au taux de mortalité globale (tous les décès quelle qu'en soit la cause). Le taux de mortalité globale est un fait indiscutable, alors que le taux de mortalité spécifique peut être affaire d'interprétation,

puisque l'on peut par exemple en exclure les décès liés au traitement parce qu'ils ne sont pas liés à la maladie elle-même. La polémique a été aggravée par le fait que, contrairement à leur habitude, les responsables du groupe Cochrane ont retouché les conclusions des chercheurs danois pour les rendre plus conformes à l'opinion dominante. La polémique scientifique a donc été aggravée par une polémique sur l'intervention de responsables des publications Cochrane - une question de censure, en quelque sorte.

Par la suite, les responsables des essais randomisés mis en cause ont répondu aux critiques de Gotsche et Olsen. Les variations d'effectifs étaient dues dans certains cas à des sujets qui s'étaient avérés inéligibles, dans d'autres au fait de grouper les sujets par âge au lieu des dates de naissance. La méthode de tirage au sort, par groupe ou cluster et non par individu rend compte des faibles variations des caractéristiques initiales des groupes comparés. A l'occasion d'une mise à jour des quatre essais suédois, leurs auteurs ont montré que le taux de mortalité globale (et non plus seulement par cancer du sein) était plus faible dans le groupe dépistage par rapport au groupe témoin (RR 0,98, extrêmes 0,96 ; 1,00) [16-19]. Par ailleurs, la méta-analyse elle-même a été critiquée méthodologiquement : par exemple, elle ne tenait pas compte d'un effet de contamination (certaines femmes du groupe témoin avaient eu une mammographie).

Au total, pour sept des huit essais, une réponse convaincante a été apportée aux critiques danoises et des revues indépendantes ont conclu que ces critiques n'invalidaient pas la preuve de l'efficacité de la mammographie, en particulier pour les femmes après 50 ans. Cela a été la conclusion d'un groupe d'experts réunis par l'ANAES [7]. Quant aux auteurs de la méta-analyse, ils ont mis à jour leur étude en 2006 [8] et leurs conclusions actualisées, tenant compte des mises au point consécutives à leur publication initiale, sont devenues beaucoup plus nuancées. Selon cette nouvelle version, il est probable que le dépistage radiologique diminue légèrement le taux de mortalité par cancer du sein, de 0,05 % en moyenne ; parallèlement, les auteurs mettent en cause un surdiagnostic et les inconvénients du traitement pour les femmes qui y sont exposées (cf. infra).

2. Critiques du dépistage en France

En 2003, un médecin de santé publique de l'école de Rennes, B Junod, et un anthropologue de l'université Laval (Québec), R Massé, ont critiqué le dépistage radiologique [30]. Leur argumentation reposait sur les divergences qu'ils relevaient entre des données publiées concernant l'incidence, la prévalence et la mortalité par cancer du sein en France. Sur la période allant de 1978 à

2000, l'incidence annuelle de cancers du sein invasifs aurait doublé alors que la mortalité spécifique n'a pas évolué significativement. On doit en conclure que les cancers diagnostiqués ont évolué de moins en moins vers la mort durant cette période, et il faut en chercher la raison. Cela peut être dû soit à l'efficacité du traitement appliqué à ces cancers (bien que leur nombre ait augmenté, le taux de mortalité spécifique n'a pas augmenté parallèlement) soit au dépistage de cancers d'évolution lente, non repérables en l'absence de mammographie et de toute façon ne conduisant pas à la mort (celle-ci étant due à d'autres causes). Cette deuxième interprétation a la faveur des auteurs ; elle suppose qu'il existe spontanément une proportion importante de cancers non létaux, d'évolution lente, et c'est là la principale faiblesse de leur argumentation, car nul ne peut affirmer que ces tumeurs, traitées après découverte par radiologie, n'auraient pas évolué spontanément vers la mort [31]. La répartition entre cancers létaux et non létaux que proposent les auteurs est totalement arbitraire. Il en résulte que leur démonstration reste très peu convaincante.

L'intérêt du dépistage a fait l'objet d'un débat publié dans la revue *Santé Publique* en 2004. Les mêmes auteurs, avec le renfort d'une sociologue, C Quéliier, ont réaffirmé leur argumentaire [32]. Ils ajoutent à leur argumentation médicale précédemment utilisée les résultats d'une étude randomisée chinoise portant sur plus de 266 000 femmes et testant l'autopalpation semestrielle des seins. Cette méthode de dépistage est *a priori* séduisante et moins coûteuse que le dépistage radiologique. L'essai a duré cinq ans et les femmes ont été suivies cinq années de plus ; au bout de dix ans, il n'y a pas eu moins de décès par cancer du sein dans le groupe autotesté que dans le groupe témoin. Il y a eu une fois et demi plus de biopsies dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin (3620 vs 2395) pour un nombre de cancers dépistés équivalents (857 vs 890). Pour les auteurs, ce fait apporte « la preuve rigoureuse des méfaits du repérage précoce ». Cet essai n'est pourtant guère convaincant, car d'une part la population chinoise enquêtée comportait environ 39 % de femmes trentenaires, à faible risque, alors que les femmes âgées de 50 ans ou plus formaient moins de 35 % de l'échantillon [33], et d'autre part l'autopalpation ne peut pas être considérée comme une méthode de dépistage fiable, lorsque l'on dispose de mammographies [34]. L'argument avancé par les auteurs n'est donc pas recevable dans le débat actuel sur le dépistage radiologique du cancer du sein.

Le débat a été repris en 2006 dans la revue généraliste « Médecine ». Ici, B Junod collaborait avec un radiologue de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris, B Duperray, pour remettre en cause le concept de dépistage du cancer du sein. L'argument statistique principal reprenait celui de 2003 :

le taux de mortalité par cancer du sein est resté stable en France de 1980 à 2000, alors que l'incidence annuelle a doublé durant la même période ; par conséquent, ou bien on guérit au moins deux fois plus de cancers en 2000 qu'en 1980, ou bien on diagnostique à résultats thérapeutiques équivalents des cancers non létaux, qui n'auraient pas évolué spontanément : c'est alors un *surdiagnostic* [35]. Par ailleurs, les auteurs énuméraient les autres inconvénients du dépistage radiologique systématique (cf. infra) et citaient à l'appui de leur opinion divers travaux étrangers.

Parmi ceux-ci, le plus remarquable est le suivi pendant 25 ans d'une cohorte de femmes suédoises randomisées entre dépistage mammographique ou non. Cette étude a été menée de 1976 à 1990 ; elle a concerné 42 283 femmes âgées de 55 à 69 ans au moment de la randomisation avec une mammographie dans le groupe testé. Après la fin de l'étude (1990), toutes les femmes ont pu avoir un dépistage si elles le souhaitaient, jusqu'à l'âge de 71 ans ; enfin, en 2001, un dépistage a été proposé à toutes les femmes âgées alors de moins de 71 ans [36]. Entre 1976 et 1990, l'incidence du cancer du sein a été plus élevée dans le groupe dépistage avec un tiers de cas de plus que dans le groupe témoin. De 1990 à 2001, l'incidence a été la même dans les deux groupes. Les auteurs observent aussi qu'après 25 ans de suivi, le taux de mortalité par cancer du sein a bien diminué dans le groupe dépistage avec une baisse de 2,9 pour 1000.

Mais cette diminution du taux de mortalité spécifique dans le groupe dépistage a été accompagnée par un surdiagnostic pendant la période de dépistage. En effet, il était attendu que pendant la durée de l'étude, 1976-1990, on décèle plus de cancers dans le groupe dépisté ; mais alors, pendant la décennie suivante, on aurait dû diagnostiquer dans le groupe « dépistage » une proportion de cancers moindre que dans le groupe témoin, ce qui n'a pas été le cas : au final, il y a donc eu « trop » de cancers diagnostiqués dans le groupe expérimental. Ce surdiagnostic est loin d'être négligeable : on peut calculer à partir des données de cette enquête que sur 3 cancers dépistés par mammographie durant la vie de femmes âgées de plus de 50 ans, un seul aurait entraîné le décès (en l'absence de dépistage) [37]. Idéalement, il ne faudrait traiter que le cas susceptible d'être léthal, mais on n'a pas actuellement les moyens de le distinguer des deux cas de surdiagnostic. Il s'agit là d'une information importante, dont il faut tenir compte même si ses causes sont mal comprises. On voit bien en effet que le surdiagnostic conduit les patientes à des angoisses inutiles, comme à des investigations et éventuellement à des traitements coûteux pour elles et pour la collectivité. On est ainsi amené à examiner en détail les inconvénients du dépistage.

3. Le dépistage radiologique n'est pas dénué d'inconvénients

Les faux positifs sont les premiers de ces inconvénients [38]. Aux USA, on estime que 11 % des mammographies sont anormales et nécessitent une évaluation supplémentaire [39]. Les investigations supplémentaires aboutissent au diagnostic de cancer du sein chez seulement 3 % des femmes ayant une mammographie anormale, soit 0,3 % de toutes les mammographies. Selon une autre étude, le risque de faux positifs augmente avec le nombre de mammographies réalisées durant la vie et atteint 50 % au bout de dix mammographies [40]. Ce risque de faux positifs dépend d'une part de l'âge des femmes (il est plus élevé chez la femme jeune et chez les femmes sous traitement hormonal substitutif) mais aussi de facteurs techniques (la qualité des appareils de mammographie, la double lecture des clichés et l'utilisation d'appareils numériques plutôt qu'analogiques). L'amélioration de ces facteurs techniques permettra sans doute de réduire le risque de faux positifs.

Le deuxième inconvénient est le dépistage de carcinomes *in situ*. Ces lésions ont un très bon pronostic après traitement, avec une survie à dix ans équivalente à celle de la population générale, mais il n'est pas certain que les mêmes lésions non traitées deviendraient des cancers invasifs. Aux Etats-Unis, la fréquence des carcinomes *in situ* a augmenté avec la généralisation du dépistage radiologique, passant de 2,4 pour 100 000 femmes en 1973 à 30,7 pour 100 000 femmes en 1998. En 1998, 14 % de tous les cancers du sein diagnostiqués étaient des carcinomes *in situ* [38]. La proportion de cancers *in situ* susceptibles d'évoluer vers un cancer invasif a été évaluée à 15-20 % pour les formes lobulaires et 30 % pour les formes canalaire [41]. Est-ce que le fait de traiter 100 % des carcinomes *in situ* asymptomatiques contribue à sauver des vies humaines ? Voilà une question à laquelle on ne peut répondre.

Le troisième inconvénient, celui de l'examen lui-même, est considéré comme mineur. C'est certainement justifié pour la douleur associée à la technique. Par contre, le risque carcinogène des radiations ne peut être complètement négligé, même s'il est faible : pour 10 000 femmes dépistées régulièrement pendant dix ans, on estime que l'on verra se développer un cancer radio induit [42]. Il est vraisemblable qu'avec l'amélioration des techniques et des appareils, les doses d'exposition sont beaucoup plus faibles qu'il y a dix ou quinze ans, diminuant le risque de cancer radio induit.

ÉVALUATION DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE ORGANISÉ

L'efficacité du dépistage organisé (c'est-à-dire son impact sur le taux de mortalité par cancer du sein) dans des

conditions optimales, celles du monde clos d'un essai randomisé, soulève actuellement peu de doutes. Ce qui fait question, c'est la possibilité de transposer ces effets bénéfiques dans le monde réel, celui du dépistage organisé à l'échelle d'un pays ou d'un bassin de population. On sait bien que l'efficacité des programmes expérimentaux ne s'applique pas toujours dans le monde clinique réel, et ce pour plusieurs raisons :

1. les professionnels de santé dans leur ensemble n'ont pas les mêmes capacités et le même entraînement que ceux qui sont recrutés pour un essai randomisé ;
2. la population à qui on offre le dépistage peut différer de celle recrutée dans les essais cliniques, à la fois en termes de risque et surtout en termes de compliance ;
3. les techniques radiologiques ont pu changer (dans le sens d'une amélioration) depuis les essais cliniques qui remontent parfois à plusieurs dizaines d'années ;
4. de plus, les améliorations thérapeutiques et les traitements les plus précoces peuvent influencer la mortalité spécifique.

Aussi la question aujourd'hui est-elle non pas d'admettre l'efficacité (*efficacy*) du dépistage radiologique dans les conditions d'un essai randomisé, c'est-à-dire dans des conditions « idéales », mais bien plutôt d'examiner son effectivité (*effectiveness*). Dans les conditions d'un dépistage de masse organisé, observe-t-on la réduction de la mortalité spécifique qui a été le motif d'implanter une telle action de santé publique ?

1. Évaluation de l'impact du dépistage de masse sur le taux de mortalité par cancer du sein

L'influence du dépistage organisé sur le taux de mortalité par cancer du sein dans la tranche d'âges 20-69 ans a été examinée dans deux comtés suédois, en comparant les décès avant l'introduction du dépistage (1958-1977) et depuis la mise en place du dépistage (1978-1997) [43]. Tabar *et al* ont stratifié leur analyse par tranche d'âges (40-69 ans vs 20-39 ans) ; ils ont aussi tenu compte du fait que le dépistage avait ou non été réellement effectué. Ils ont constaté un déclin significatif du taux de mortalité globale après introduction du dépistage dans la tranche d'âges 40-69 ans (RR 0,77) mais non dans la tranche d'âges 20-39 ans.

Pour dépasser les limites d'un seul pays, deux épidémiologistes anglais ont évalué en 2005 l'impact du dépistage organisé sur le taux de mortalité par cancer du sein en dépouillant les résultats observés dans différents pays et publiés dans 699 articles [44]. Ils ont retenu 35 études qui tentaient de mesurer l'impact de la mammographie sur le taux de mortalité par cancer du sein. Ils n'ont pris en compte que les pays où un programme avait été im-

planté avant 1995, de façon à avoir des résultats au bout de dix ans. Les études descriptives suggèrent toutes un déclin lent mais progressif du taux de mortalité par cancer du sein sans signe de rebond ; l'effet du dépistage met sept à dix ans pour se manifester, de sorte qu'on ne peut avoir une évaluation fiable qu'après dix ans au moins de dépistage organisé. Les études cas-contrôles, quoique sujettes à des biais de sélection, montrent elles aussi, pour les plus rigoureuses, une diminution du taux de mortalité par cancer du sein chez les femmes se prêtant au dépistage. Pour ce qui est des suivis de cohortes, le taux de participation au premier rappel est supérieur à 60 % et même à 80 % dans sept cohortes, sauf pour l'une d'entre elles où il n'est que de 46 %. En combinant les résultats de ces différentes études longitudinales, on obtient une réduction significative du taux de mortalité par cancer du sein de l'ordre de 25 %.

En dernier lieu, il faut citer les résultats d'une méthode de cas-contrôles originale appliquée à cinq états des Etats-Unis [45]. Les auteurs ont identifié 1 350 cas de femmes âgées de 40 à 65 ans, décédées de cancer du sein entre 1983 et 1998, qu'ils ont comparées à 2 500 personnes contrôles (femmes sans cancer du sein) convenablement appariées aux précédentes. Ils ont recherché dans les trois années précédant la première suspicion de cancer s'il y avait eu, ou non, une mammographie. Si le dépistage protège contre le décès par cancer du sein, on devrait trouver moins de mammographies chez les femmes décédées de cancer du sein que chez les personnes contrôles. Or, après ajustement pour les covariables importantes, la différence est faible entre le groupe des cas et le groupe des personnes contrôles : RR à 0,91 chez les femmes de 40 à 49 ans, et à 0,87 pour les femmes âgées de 50 à 65 ans. Le RR est plus bas chez les femmes ayant un facteur de risque supérieur à la moyenne (puberté précoce, nulli- ou pauci parité, ménopause tardive, facteurs génétiques, etc.).

Cette importante étude pose en de nouveaux termes la question de l'efficacité du dépistage dans le monde réel, hors du contexte expérimental. Cependant, ses conclusions ne peuvent pas être appliquées à la situation d'aujourd'hui. En effet sa date de début, 1983, est bien antérieure à la généralisation du recours à la mammographie pour le dépistage ; aussi cette étude inclut-elle le dépistage par mammographie mais aussi le dépistage par examen clinique seulement, ce qui peut expliquer la faible différence statistique entre le groupe dépisté et le groupe contrôle. Par ailleurs, elle confirme l'intérêt du dépistage lorsque le risque de cancer du sein est supérieur à ce qu'il est pour la moyenne des femmes. Enfin, en raison de sa durée (15 ans) elle pose la question du rôle de l'amélioration du traitement dans la diminution du taux de mortalité par cancer du sein, point que nous allons examiner.

2. Le dépistage et l'amélioration des traitements conjugent leurs effets

Lorsqu'elle existe, la diminution du taux de mortalité par cancer du sein n'est-elle pas liée à une plus grande efficacité des traitements appliqués plutôt qu'au dépistage ? Une réponse à cette question est apportée par une étude américaine sur la période 1975-2000 [46].

En 1975, pour les femmes d'âge compris entre 30 et 79 ans, ce taux de mortalité spécifique était de 48,3 pour 100 000 ; en 2000 elle s'est abaissée à 38,0 pour 100 000. Parallèlement, on admet qu'en 2000, 70 % des femmes âgées de plus de 40 ans auraient eu une mammographie dans les deux années précédentes. Le NIH (Institut national de santé des Etats-Unis) a demandé à sept équipes d'analyser, selon leurs techniques de modélisation propres, le rôle respectif du dépistage et du traitement sur la diminution du taux de mortalité spécifique.

Les résultats de ces modélisations diffèrent, mais il demeure que, quel que soit le modèle utilisé, chacun des deux facteurs analysés joue un rôle indépendant dans la diminution du taux de mortalité par cancer du sein. Il faut donc bien admettre que le dépistage radiologique du cancer du sein contribue à diminuer le taux de mortalité due à ce cancer. Cette contribution est de l'ordre de -15 % selon les statisticiens du NIH, celle du traitement étant de l'ordre de -20 % [47].

3. Où en est-on du dépistage organisé en France ?

En France, le programme concerne aujourd'hui la tranche d'âges 50-74 ans alors qu'il était réservé auparavant aux femmes de 50 à 69 ans. Ce dépistage, sans avance de frais, prévoit une mammographie tous les deux ans, avec deux incidences par sein selon les modalités appliquées dans le dépistage « individuel ». La particularité du programme français est en effet de ne pas avoir de centres de diagnostic spécifiques et peu nombreux, comme dans d'autres pays ayant institué un programme organisé. Le dépistage organisé peut être réalisé par tous les radiologues qui ont accepté les engagements de qualité, à savoir le contrôle des appareils, la formation des médecins et des techniciens, le recueil des données et la double lecture. Le radiologue fait un examen clinique et en cas de doute met en route un bilan complémentaire. Quarante-vingt dix-huit pour cent des radiologues libéraux auraient adhéré à ces critères de qualité [48].

Le dépistage organisé, qui couvrait 10 départements en 1991 puis 32 en 2001, a été généralisé à l'ensemble du pays en 2004. Au niveau de chaque département, il est piloté par une structure de gestion qui recueille, à partir des fichiers des caisses d'assurance maladie, des infor-

mations administratives concernant les femmes potentiellement bénéficiaires du programme, procèdent à leur invitation au dépistage, puis enregistrent les résultats des examens réalisés. Toutes les structures de gestion disposent donc de manière exhaustive des données concernant les femmes conviées au dépistage organisé, des résultats des tests et des caractéristiques des tumeurs éventuellement découvertes. On dispose ainsi de la possibilité d'évaluer le déroulement et les effets du programme.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de l'évaluer. Il tient compte d'indicateurs d'impact (la proportion de femmes dépistées), de qualité (le taux de mammographies positives avant bilan diagnostique), d'efficacité (taux de cancers détectés) et d'organisation (délais pour envoi du résultat, entre date de la détection et le début du traitement, délai entre deux dépistages) [49].

La participation au dépistage augmente au fil des ans : 33 % en 2003, 40 % en 2004, 45 % en 2005, 49 % en 2006 ; cependant, elle est très variable selon les régions. Calculée sur une période de deux ans, période nécessaire pour avoir au moins un dépistage mammographique, les taux de participation en 2005-2006 sont supérieurs ou égaux à 60 % dans deux régions (Pays de Loire et Bretagne), compris entre 50 et 59 % dans neuf régions, entre 40 à 49 % dans neuf autres régions, et inférieurs à 40 % dans trois régions (Corse, Ile de France, Lorraine) [49]. Le taux de bilans complémentaires est de l'ordre de 7 %, c'est-à-dire conforme aux référentiels européens ; cela témoigne de la qualité du dépistage. Concernant l'efficacité, on doit noter que les petits cancers inférieurs ou égaux à 10 mm sont nombreux (35 % en prévalence), plus nombreux que les mêmes cancers détectés hors-programme (27 %) [51]. Il est évidemment trop tôt pour évaluer l'impact du dépistage organisé sur le taux de mortalité par cancer du sein, mais on dispose tout au moins d'un indice : dans les dix départements ayant mis en place le dépistage avant 1994, on a observé une réduction significative de la mortalité spécifique 7,7 % entre les périodes 1988-92 et 1995-99, par rapport aux 85 autres départements [52].

A l'échelon national, la loi organique relative aux lois de finances (LOLF) du 1^{er} août 2001 a institué une démarche de performance pour améliorer l'efficacité des politiques publiques. En application de ce principe, le ministère chargé des comptes publics évalue dans le Programme santé publique et prévention le dépistage organisé du cancer du sein avec, comme indicateurs, le taux de participation au dépistage dans la population cible, le coût unitaire du dépistage organisé du cancer du sein, le ratio : nombre de mammographies de dépistage organisé par rapport au nombre total de mammographies de dépistage (individuel + organisé), etc. [53]. Par exem-

ple, le coût unitaire moyen du dépistage organisé (hors mammographie, acte coté identiquement en dépistage organisé ou individuel), aurait été en 2004 de 20,4 € (contre 40 à 50 € pour le dépistage individuel) [54]. On peut ainsi s'approcher d'une évaluation globale coût/efficacité (efficience) du dépistage.

Des progrès restent à accomplir, et en premier lieu en matière de participation, d'autant que les indicateurs européens fixent un objectif de 70 % pour que le programme soit efficace. De plus, tous les essais randomisés qui ont servi de levier à la généralisation du dépistage, enregistraient un taux de participation supérieur à 60 %.

CONCLUSION

Le cancer du sein apparaît comme une bonne cible en santé publique dans la mesure où il s'agit d'un cancer curable dans une proportion élevée de cas. Il ne paraît pas douteux que le dépistage radiologique ait des conséquences sur la mortalité spécifique dans les conditions d'un essai randomisé. Il est d'ailleurs invraisemblable, dans quelque pays que ce soit, que l'on entreprenne, à nouveaux frais, un essai randomisé mieux organisé que ceux qui ont été faits par le passé. Le dépistage organisé du cancer du sein est aujourd'hui une donnée de fait.

La contestation des programmes de dépistage organisé relève souvent de la provocation plutôt que du débat scientifique, mais les controverses ne sont sans doute pas closes et on doit admettre que les réticences manifestées à propos de l'efficacité du dépistage organisé ne sont pas toutes illégitimes. En France, le dépistage organisé du cancer du sein à l'échelon national est une mesure phare du Plan cancer : en toute hypothèse, il est nécessaire d'évaluer son efficacité avec des techniques adéquates. Cette évaluation rigoureuse doit être menée et publiée régulièrement pour informer les médecins mais aussi les femmes concernées, les citoyens et pour alimenter, s'il y a lieu, le débat public.

Une des difficultés pour évaluer l'efficacité ainsi que l'efficience du dépistage du cancer du sein en France est que le dépistage organisé coexiste avec un dépistage spontané. En 2005, on a estimé que sur 2 000 000 de mammographies, 850 000 soit 42,5 % seulement relevaient du dépistage organisé. Pour celles-ci, les informations sont nombreuses ; pour les autres, il s'agit de dépistage spontané dont la quantité, la qualité, l'efficacité et la régularité ne sont actuellement pas évaluables [48]. Il serait sans doute judicieux de pouvoir rassembler les données de ces deux types de dépistage (ce que la numérisation, autorisée par l'ANAES, ainsi que les techniques de transmission automatique des données pourraient permettre), pour éva-

luer le dépistage du cancer du sein en France dans sa globalité.

RÉFÉRENCES

1. Tretarre B, Guizard AV, Fontaine D, Cépидoc-INSERM. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. *Bull Epidemiol Hebd* 2004;44:209-10.
2. CépiDc-IFR69, INSERM. Interrogation des données sur les causes de décès de 1979 à 2004. <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe> Accédé le 15 juin 2007.
3. Subramaniam DS, Isaacs C. Utilizing prognostic and predictive factors in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:147-59.
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Paris : ANAES ; 1999. <http://www.has-santé.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mamo.pdf> Accédé le 15 juin 2007.
5. Boissel JP, Brodin M, et le conseil scientifique de la CNAMTS. Réflexions sur la mise en place d'une procédure de dépistage. *Rev Med Ass Maladie* 2004;35:259-65.
6. Olsen O, Gøtzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-2.
7. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gøtzsche et Olsen. ANAES : Paris ; 2002. <http://www.has-santé.fr/portail/upload/docs/application/pdf/cancer.sein.mammo.pdf>
8. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub2. Mise à jour du 12 juillet 2006. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001877.html> Accédé le 10 juin 2007.
9. Mammographies et dépistage des cancers du sein. *Rev Prescr* 2006;26:348-74.
10. Shen Y, Yang Y, Inoue LY, Munsell MF, Miller AB, Berry DA. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1195-203.
11. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K, Elomaa L, Turpeenniemi-Hujanen T, Kataja V, et al. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA* 2004;292:1064-73.
12. Arriagada R, Le MG, Dunant A, Tubiana M, Contesso G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 2006;106:743-50.
13. Harris R. Effectiveness: the next question for breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1021-3.
14. Fracheboud J, Otto SJ, van Dijk JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861-7.
15. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:349-55.
16. Andersson I, Aspegren K, Janson L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *Bmj* 1988;297:943-8.
17. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993;341:973-8.
18. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:107-14.
19. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O, 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;1:829-32.
20. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. 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.
21. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. 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.
22. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:49-56.
23. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97:2387-96.
24. Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990;335:241-6.
25. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1644-56.

26. Berrington de Gonzalez A, Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93:590-6.
27. Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures. *Br J Cancer* 2005;92:955-60.
28. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruin AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2006;118:2020-5.
29. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Service évaluation technologique/service évaluation économique. Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans. Actualisation mars 2004. Paris : ANAES ; 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Cancer_sein_prog_depistage_rap.pdf Accédé le 10 juin 2007.
30. Junod B, Massé R. Dépistage du cancer du sein et médicalisation de la santé publique. *Santé Publique* 2003;15:125-29.
31. Boissonnat V. Fausses évidences et vrais dilemmes en Santé Publique : le dépistage radiologique du cancer du sein. *Santé Publique* 2004;16:9-20.
32. Junod B, Massé R, Quélier C. Cancer du sein : danger des certitudes prétendues. *Santé Publique* 2004;16:21-6.
33. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1445-57.
34. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *Jama* 2005;293:1245-56.
35. Duperray B, Junod B. Dépistage du cancer du sein. Une bonne intention, une mauvaise théorie, un résultat aberrant. *Médecine* 2006; 2:364-7.
36. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332:689-92.
37. Moller H, Davies E. Over-diagnosis in breast cancer screening. *BMJ* 2006;332:691-2.
38. Fletcher SW, Elmore JG. Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:1672-80.
39. Brown ML, Houn F, Sickles EA, Kessler LG. Screening mammography in community practice: positive predictive value of abnormal findings and yield of follow-up diagnostic procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1373-7.
40. Elmore JG, Barton MB, Mocerri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338:1089-96.
41. Page DL, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Carcinoma in situ and patients at high risk of breast cancer. *BMJ* 1995;310:39-42.
42. Feig SA. Assessment of radiation risk from screening mammography. *Cancer* 1996;77:818-22.
43. 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;361:1405-10.
44. Gabe R, Duffy SW. Evaluation of service screening mammography in practice: the impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 2:ii153-62.
45. 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.
46. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-92.
47. Cronin KA, Feuer EJ, Clarke LD, Plevritis SK. Impact of adjuvant therapy and mammography on U.S. mortality from 1975 to 2000: comparison of mortality results from the cisnet breast cancer base case analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;36:112-21.
48. Ancelle-Park R, Lochouart M. Dépistage organisé du cancer du sein : convaincre de sa qualité. *Concours Med* 2005;127:1740-2.
49. Paty A-C, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage du cancer du sein. Rapport d'évaluation du suivi épidémiologique. Données 2004. Paris: Institut de veille sanitaire (INVS), Rapports scientifiques ; 2007. http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cancer_sein/depistage_cancer_sein.pdf Accédé le 15 juin 2007.
50. Institut de veille sanitaire (INVS). Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2005-2006. Evaluation épidémiologique des programmes de dépistage des cancers. Paris : INVS ; 2007. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/> Accédé le 15 juin 2007.
51. Ancelle-Park R, Nicolau J, Paty A-C, et les Coordinateurs des centres de dépistage départementaux du cancer du sein. Programme du dépistage organisé du cancer du sein : tendances des indicateurs précoces. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;4:14-6.
52. Uhry Z, Fourme E, Jouglu E, Laurence Cheri-Challine, Rosemary Ancelle-Park, Béatrice Bazin, et al. Mortalité par cancer du sein dans les départements ayant mis en place depuis 1990 un programme de dépistage organisé du cancer du sein. *Bull Epidemiol Hebd* 2003;4:19-21.

53. *Ministère du Budget, des comptes publics et de la fonction publique. La performance publique. Le forum de la performance. Objectifs et indicateurs de la mission "santé", 2006.* <http://www.finances.gouv.fr/performance/performance/politique/2006/sante.htm> *Accédé le 15 juin 2007.*

54. *Ministère du Budget, des comptes publics et de la fonction publique. La performance publique. Forum de la performance. Objectif: Améliorer le dépistage des cancers, 2007.* http://www.finances.gouv.fr/performance/performance/politique/2007/TSOBJIND_OBJ732.htm *Accédé le 15 juin 2007.*