



**OPPORTUNITÉ D'ÉTENDRE LE
PROGRAMME NATIONAL DE
DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN AUX
FEMMES ÂGÉES DE 40 À 49 ANS**

- ACTUALISATION-

Mars 2004

**Service évaluation technologique
Service évaluation économique**

Mars 2004

OPPORTUNITÉ D'ÉTENDRE LE PROGRAMME NATIONAL DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN AUX FEMMES ÂGÉES DE 40 À 49 ANS

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies et d'évaluation économique.

Alain COULOMB
Directeur général

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

Contexte

Un dépistage consiste, selon l'Organisation mondiale de la santé, à identifier dans un groupe de personnes supposées saines une maladie à un stade précoce ou à un stade préliminaire, voire un facteur de risque ou une combinaison de facteurs de risque décelables avant le déclenchement de cette maladie. Le programme national de dépistage du cancer du sein dans la population générale a été généralisé à l'ensemble des départements français le 1^{er} janvier 2004. Les modalités du dépistage prévoient la réalisation d'une mammographie biennale chez toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans, sans risque héréditaire ni antécédent de cancer du sein.

La question d'étendre le dépistage à des femmes plus jeunes, âgées de 40 à 49 ans, reste débattue.

État des pratiques

En France, selon les données de l'assurance maladie, la pratique de la mammographie, qu'elle soit réalisée sur signes cliniques d'appel ou sur une démarche de la patiente (dépistage individuel), est courante avant 50 ans (en 2002, 11 % des femmes affiliées à la CANAM et 24 % des femmes affiliées au régime général auraient eu recours à la mammographie) et plus particulièrement dans la tranche d'âge 45/49 ans.

Avant la mise en place du programme national, deux départements, l'Hérault et l'Orne, ont expérimenté le dépistage dans la tranche d'âge 40-49 ans et continuent de suivre les femmes ayant été incluses durant cette période. Aucune donnée de mortalité n'est disponible dans ces deux départements, des résultats préliminaires ont déjà été publiés dans l'Hérault mais aucun résultat n'est disponible pour l'Orne. Ces expériences ont été menées selon l'ancien cahier des charges du dépistage, le nouveau protocole n'a donc jamais été étudié.

Dans le monde, sur les 24 pays ayant mis en place un programme de dépistage national, régional ou pilote, seuls 5 pays ont fixé l'âge de début de dépistage à 40 ans (Australie, Islande, Suède, Portugal, Autriche) et 2 à 45 ans (Espagne, Uruguay).

Objectifs

La Direction générale de la santé a demandé à l'Anaes d'actualiser son rapport d'évaluation, datant de 1999, sur le dépistage du cancer du sein. Cette actualisation ne porte que sur la population des femmes âgées de 40 à 49 ans sans antécédent de cancer du sein ni risque héréditaire. L'opportunité d'étendre le programme national de dépistage à cette tranche d'âge a été étudiée selon les critères OMS : données épidémiologiques, histoire de la maladie, performances des tests de dépistage, efficacité du dépistage et conséquences économiques.

Méthode

L'analyse critique de la littérature clinique et économique a été faite à partir de publications de langue française et anglaise. La littérature clinique a été actualisée à partir de 1998, la littérature économique a été recherchée à partir de 1994. Le rapport réalisé par l'Anaes a été discuté par un groupe multidisciplinaire de 16 personnes lors de deux réunions. Entre les deux réunions, un deuxième groupe de 25 experts a relu le document et a été appelé à apprécier les conclusions de l'analyse de la littérature. Les spécialités représentées dans ces groupes étaient les suivantes : anatomo-pathologie, économie de la santé, épidémiologie, gynécologie, médecine interne, médecine générale, oncologie, radiologie et santé publique.

Résultats de l'analyse de la littérature clinique à propos du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans

— *Données épidémiologiques*

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez les femmes et la première cause de mortalité féminine par cancer. L'incidence du cancer du sein croît rapidement entre 30 et 50 ans. En 2000, 7 758 nouveaux cas de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes françaises âgées de 40 à 49 ans, pour au total 41 845 nouveaux cas.

— *Histoire naturelle du cancer du sein*

Quatre études cliniques explorant les caractéristiques des cancers du sein selon l'âge des patientes ont été analysées. Leur faible niveau de preuve, avec notamment un manque d'ajustement à la taille de la tumeur détectée, ne permettait pas de retenir leurs conclusions. Elles suggéraient toutes une progression tumorale plus rapide chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. La proportion de cancers peu différenciés et d'envahissements ganglionnaires semblait également plus importante dans cette tranche d'âge.

— *Performance des tests de dépistage*

Le test adopté pour le dépistage du cancer du sein est la mammographie conventionnelle. Une méta-analyse, 1 série de cas prospective et 2 séries de cas rétrospectives ont étudié les performances de la mammographie en fonction de l'âge des femmes. Les études suggéraient toutes une augmentation progressive de la sensibilité, spécificité et valeur prédictive avec l'âge. Néanmoins, les données de la littérature n'étaient pas d'une qualité méthodologique suffisante pour permettre de quantifier la diminution de la performance de la mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Aucune étude clinique n'a étudié l'intervalle optimal du dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans. Un certain nombre de recommandations préconisaient un intervalle plus court, de l'ordre de 12 à 18 mois, au lieu des 24 mois instaurés pour les femmes de plus de 50 ans.

Aucun autre test, mammographie numérique, ultrasons ou IRM n'a montré en 2003 des performances équivalentes ou supérieures à la mammographie conventionnelle dans le cadre d'une action de dépistage.

Les ultrasons ne sont pas un outil de dépistage. Selon une étude de faible niveau de preuve, associés à la mammographie, ils en augmenteraient la sensibilité en cas de seins denses.

— *Bénéfices du dépistage du cancer du sein*

Sur les 7 études randomisées ayant étudié l'efficacité du dépistage du cancer du sein sur la mortalité spécifique, 3 actualisations de données ont été publiées depuis le rapport de

l'Anaes de 1999. Les résultats d'une étude comparative non randomisée et de 2 études de cohorte historique étaient également disponibles ainsi que 4 nouvelles méta-analyses.

La seule étude randomisée n'incluant que des femmes âgées de 40-49 ans ne trouvait pas, à 13 ans de suivi, un bénéfice au dépistage, mais elle avait des biais méthodologiques majeurs. Les 2 autres études randomisées ne montraient pas de diminution significative de la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, mais leur puissance pour cette sous-population n'était pas suffisante.

Les méta-analyses estimaient la diminution de la mortalité spécifique par cancer du sein de 15 à 20 % chez les femmes de 40-49 ans, alors qu'elle était de 22 à 25 % pour les plus de 50 ans.

Les effets délétères du dépistage organisé sont les conséquences des examens mammographiques, faux positifs ou faux négatifs, des sur-diagnostic et sur-traitements ainsi que des risques liés à l'irradiation. Des études de faible niveau de preuve suggéraient des effets délétères majorés en cas de dépistage chez les 40-49 ans mais sans quantifier cette augmentation du risque.

Résultats de l'analyse de la littérature économique sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans

Cinq études ayant analysé l'impact économique du dépistage organisé des femmes de 40 à 49 ans en termes de coût par année de vie gagnée ont été analysées. Les études internationales ont montré que ce rapport coût/efficacité était supérieur à celui des autres classes d'âge concernées par le dépistage. Ceci était en partie expliqué par la plus faible prévalence des cancers du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Les résultats des modèles économiques étaient très sensibles aux hypothèses faites sur la réduction de la mortalité par cancer du sein, sur laquelle il est difficile de conclure en 2003. La seule étude française disponible avait mis en évidence que le surcoût moyen par cancer identifié dans un système de dépistage centralisé était de 8% lorsqu'on étendait le programme initial des 50-69 ans aux 40-49 ans. Ce surcoût ne permettait pas, en tant que tel, de se prononcer sur la rentabilité ou non du dépistage des femmes de 40 à 49 ans.

Conclusions de l'analyse de la littérature

Le cancer du sein est une pathologie rare avant 30 ans qui croît ensuite fortement entre 40 et 50 ans. En 2000, en France, 7 758 nouveaux cas de cancer du sein ont été rapportés chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Il n'est pas possible à partir des rares publications et de leur faible niveau de preuve de conclure sur les différences éventuelles des caractéristiques du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans par rapport aux femmes de plus de 50 ans.

Les performances de la mammographie en situation de dépistage n'ont pas été comparées chez les femmes de 40-49 ans à celles de plus de 50 ans dans des études de bonne qualité méthodologique. Les différences de performances évoquées par des études de faible niveau de preuve ne peuvent donc être retenues.

Le bénéfice du dépistage systématique du cancer du sein, pour la mortalité spécifique, n'est pas prouvé par des études de bonne qualité méthodologique et de puissance satisfaisante chez les femmes âgées de 40 à 49 ans.

L'existence d'effets délétères majorés en cas de dépistage systématique du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans n'est pas prouvée actuellement. Ces effets délétères sont néanmoins au minimum équivalents à ceux encourus par les femmes de plus de 50 ans.

La littérature économique n'a pas permis de trancher sur l'intérêt économique collectif d'une extension du programme national de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans. Cet intérêt devra être réévalué en fonction de l'évolution des connaissances cliniques, l'apport potentiel des nouvelles technologies et de la disposition à payer du financeur pour une telle intervention. Seule une modélisation médico-économique française sur les 45-50 ans ou les 40-50 ans pourrait permettre d'explorer l'ensemble des dimensions du sujet et apporter des informations sur ces tranches d'âge.

L'actualisation des données de la littérature n'apporte pas de données d'un niveau de preuve suffisant pour remettre en cause les recommandations de l'Anaes de 1999. L'extension du programme français de dépistage aux femmes âgées de 40 à 49 ans ne saurait être envisagée sans que son efficacité et sa rentabilité n'aient été prouvées pour la population des femmes âgées de 50 à 74 ans.

Ces conclusions pourront être revues après la publication des résultats de l'essai multicentrique randomisé anglais qui étudie l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie annuelle chez des femmes âgées de 40-41 ans à l'inclusion.

Avis des experts

Les experts du groupe de travail ont unanimement souligné le manque de données pour juger de l'efficacité et des effets délétères du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans.

Néanmoins, la réponse à l'opportunité d'étendre le dépistage du cancer du sein aux femmes de moins de 50 ans a été divergente.

Sur les 25 membres du groupe de lecture interrogés sur l'âge de début du dépistage, 24 réponses étaient exploitables : 1 personne a voté pour le dépistage à 40 ans (4,2 %), 10 pour le dépistage à 45 ans (41,6 %), 12 pour maintenir le dépistage à 50 ans (50 %) et 1 personne est restée sans avis (4,2 %).

La majorité des experts du groupe de travail s'est prononcée pour le maintien de l'âge de début du dépistage à 50 ans, par manque de données de bonne qualité pour juger de la balance bénéfique/risque. La priorité actuelle est de réaliser correctement le programme national de dépistage. Un recueil encadré de données françaises devrait être réalisé pour le dépistage chez les femmes à partir de 45 ans avec notamment une information complète.

Une minorité a souhaité que le programme de dépistage invite les femmes à partir de 45 ans à cause d'une incidence du cancer du sein proche de celle des femmes de 50 à 54 ans.

Un avis d'experts unanime n'a pu être dégagé sur l'opportunité d'étendre le programme de dépistage national du cancer du sein aux femmes âgées de moins de 50 ans. Néanmoins, la majorité du groupe de travail et du groupe de lecture s'est prononcée pour ne pas modifier l'âge actuel d'entrée dans le programme de dépistage national.

Conclusion générale

La question de l'accroissement du bénéfice apporté par le dépistage du cancer du sein débutant à 40 ans au lieu de 50 ans n'a pas pu être tranchée à partir des données scientifiques actuelles. Par ailleurs, les risques supplémentaires dus à cette extension ainsi que son coût n'ont pu être quantifiés.

En conclusion, il paraît opportun de porter l'effort et d'allouer les ressources au dépistage organisé des femmes de 50 à 74 ans pour lesquelles le bénéfice a été prouvé. L'existence d'un dépistage spontané chez les femmes de moins de 50 ans, qu'il apparaît nécessaire d'évaluer plus précisément, soulève deux questions :

- faut-il le réguler par la mise en place d'incitations négatives (taux de remboursement, tarification) ;
- ou alors faut-il en assurer la qualité et mettre en place un recueil des données ?

En l'absence de données scientifiques de bonne qualité, il est nécessaire d'encourager les recherches ainsi que le font d'autres pays européens. L'association à des programmes internationaux pourrait être favorisée.

Le rapport complet

(ISBN : Prix net : €)

est disponible à l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
Service communication
2, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de « l'agent comptable de l'ANAES ».

Ce texte est téléchargeable gratuitement sur le site de l'ANAES : www.anaes.fr rubrique : « Publications ».

L'ANAES ASSUME LES POSITIONS ET LES RECOMMANDATIONS EXPRIMÉES DANS CE DOCUMENT, QUI N'ENGAGENT, À TITRE INDIVIDUEL, AUCUN DES EXPERTS CONSULTÉS.

Ce travail a été réalisé par :

le D^r Marie-Claude HITTINGER, sous la direction du D^r Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique ;

M^{me} Nathalie PREAUBERT, économiste, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M^{me} Gaëlle FANELLI, documentaliste, sous la direction de M^{me} Rabia BAZI, responsable du service documentation ; M^{mes} Véronique LEGENDRE et Julie MOKHBI, assistantes documentalistes.

Le secrétariat a été effectué par M^{me} Sabrina MISSOUR.

GROUPE DE TRAVAIL

M^{me} Rosemary ANCELLE-PARK, épidémiologiste, SAINT-MAURICE

M. Patrick ARVEUX, santé publique, DIJON

M^{me} Béatrice BARREAU, radiologue, BORDEAUX

M. Alain BRÉMOND, cancérologue, LYON

M. Jean-Pierre DAURES, santé publique, NÎMES

M. François EISINGER, médecine interne, MARSEILLE

M. Jacques ESTÈVE, biostatisticien, LYON

M. Francis FAGNANI, économiste, BOURG-LA-REINE

M^{me} Béatrice GAIRARD, oncologue, STRASBOURG

M^{me} Catherine HILL, épidémiologiste, VILLEJUIF

M. Philippe MERVIEL, gynécologue, AMIENS

M. Jacques ROUESSE, oncologue, SAINT-CLOUD

M^{me} Hélène SANCHO-GARNIER, épidémiologiste, MONTPELLIER

M. Daniel SÉRIN, radiothérapeute, AVIGNON

M^{me} Brigitte SERADOUR, radiologue, MARSEILLE

M. Maurice TUBIANA, cancérologue, PARIS

GROUPE DE LECTURE

M. Jean-Pierre BELLOCQ, anatomo-pathologiste, STRASBOURG
M^{me} Delphine BERCHERY, santé publique, TOULOUSE
M. Alain BERTHIER, généraliste, LANGUIDIC
M^{me} Céline CHAPIRON, radiologue, TOURS
M. Ludovic CRAVELLO, gynécologue, MARSEILLE
M. Guy DELANDE, économiste, MONTPELLIER
M. Bernard DUPERRAY, radiologue, CREIL
M. Olivier GANRY, épidémiologiste, AMIENS
M^{me} Sylvie GILLIER-POIRIER, généraliste, SAINT-SÉBASTIEN-SUR-LOIRE
M. André GORINS, gynécologue, PARIS
M. Bernard KLOECKNER, généraliste, VENOY
M. Gaétan MAC GROGAN, anatomo-pathologiste, BORDEAUX
M. Alfred MANELA, gynécologue, BEAUVAIS
M. Jean-Paul MOATTI, économiste, MARSEILLE
M^{me} Annick NOTARI, santé publique, ALENÇON
M^{me} Pascale PATEY, gynécologue, LILLE
M^{me} Marylène PAZIAULT, médecin coordonnateur de dépistage du cancer du sein, LIMOGES
M^{me} Frédérique PENAULT-LLORCA, anatomo-pathologiste, CLERMONT-FERRAND
M. Michaël PERSCH, gynécologue, CAGNES-SUR-MER
M. Jean-François RODIER, chirurgie oncologique, STRASBOURG
M. Daniel ROTTEN, gynécologue, SAINT-DENIS
M^{me} Brigitte SIGAL-ZAFRANI, anatomo-pathologiste, PARIS
M^{me} Anne TARDIVON, radiologue, PARIS
M^{me} Lise THOMASSIN, radiologue, MARSEILLE
M^{me} Elisabeth TORRE, généraliste, BIGUGLIA