UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017 2017 TOU3 1076

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Thomas JEGOT

Le 20 juin 2017

Revue systématique de la littérature sur les effets du dépistage du cancer du sein

Directeur de thèse : Dr Pierre BOYER

JURY

Monsieur le Professeur MESTHE Pierre, Président

Madame le Docteur FREYENS Anne, Assesseur

Monsieur le Docteur TANGUY LE GAC Yan, Assesseur

Monsieur le Docteur BOYER Pierre, Assesseur

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier

au 1er septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. GEDEON André
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. RIBET André
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BERNADET
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COMBELLES
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
POUTRAIN Jean-Christophe

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex — **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

Octobre 2016

Remerciements aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Mesthe :

Merci d’avoir accepté de présider ce jury. Merci pour tes critiques, bonnes ou mauvaises pendant mon premier stage de médecine générale.

A Madame le Docteur Freyens :

Merci pour cet après-midi d’écoute qui a débloqué ma situation.

A Monsieur le Docteur Tanguy Le Gac :

Merci d’avoir accepté de participer à ce jury.

A Monsieur le Docteur Boyer :

Merci pour ton écoute et ta motivation. Merci de m’avoir permis de finir mon internat…

A tous :

Merci de juger ce travail.

Remerciements personnels

Merci à ma môman et mon pôpa !
À mes petits frères avec qui je passe toujours de très bons moments.
Au reste de la famille et assimilés.
À tous les copains de Brest même, en particulier Gustave et BigfatgrosbabyjezzyJez, les deux plus petits. Au couple d'amis de mauvaise foi que forment Cams et Tof ainsi qu'à leurs compagnes Charlie et Julie. À nos amis îliens qui nous ont abandonnés… Merci aussi à Marie, Yo, Anne So, pour nos retrouvailles endiablées. Et tous les autres que je n'ai pas nommés mais avec qui je prends plaisir à discuter tous les étés sous le soleil breton.
Une pensée au beau créole que je pensais parti trop vite...
Aux copains de Quimper qui sont finalement exilés. Un petite pensée pour les grenoblois chez qui il fait bon vivre, l'air de la montagne que l'on respire à plein poumons ou à demi poumons pour certains nous fait le plus grand bien quand on passe vous voir. Une petite pensée à Moumou et Chaton tout juste séparés. À notre ami photographe entrepreneur. Merci aussi à Isa, Marion et tout ce qu'il y a derrière, Jul, Marie, Pépé, Yannmich…
à Tanniou, Sophie. Aux copains du basket.
Aux BG de Montpellier qui viennent de réussir le casse du siècle et de s'acheter un pick up Nissan.
Aux copaings toulousaings : Yumi que je vois de moins en moins et c'est dommage. Sylvain l'esprit libre, Quentin et Mimine qui nous font gravir des sommets. Jérome le busyguy. Pierre et Lulu les anarchistes. Vincent le conseiller technique et Mélanie ohmondieu. Antonin et son intransigeance (et c'est bien!), Leila et son esprit mal placé, Camille partie pour une folle mission. Aux Hélènes, Mathieu et Nanoush. Un petit bisou à Zouzou et à Robing.
À tous les gens que j'ai rencontrés lors de mes différents stages : Lorène, Serge et Jean Pierre, à la team endoc-pédia !!! et les soirées bdg, Claude et Claudie, Javier, Sophie et Julien, Yoanna.
À tous les copains vikings que je connais même si j'ai l'impression que ce ne sont pas des vrais. Aux Ariégeois typiques que nous avons rencontrés mais qui ne semblent pas non plus être Ariégeois.
Aux discussions interminables que je partage avec la belle famille.
À bébé darling ! Merci pour tout.
À Mohammed Ali(ne) le puncheur...

Sommaire

INTRODUCTION....4
1.Justification du dépistage....4
2.Émergence d'une contestation....4
3.Dernières actualités en France....5
4.Justification de la recherche....5

MÉTHODES....7
1.Stratégies de recherches....7
2.Critères d'inclusion et d'exclusion....7
3.Recueil de données....8
4.Échelle AMSTAR....8

RÉSULTATS....9
1.Sur les bénéfices du dépistage du cancer du sein par mammographie....9
1.1.Effet du dépistage sur la mortalité par cancer du sein....9
a) À partir des essais randomisés (Randomised Controlled Trials – RCT)....9
b) En ajustant sur l'adhésion au dépistage....11
c) À partir des études cas-témoins....11
d) À partir des autres études observationnelles....12
1.2.Effet du dépistage sur le stade du cancer au diagnostic....16
1.3.Effet du dépistage sur la mortalité par cancer....17
1.4.Effet du dépistage sur la mortalité globale....17
1.5.Effet sur le suivi gynécologique ou sur les dépistage en général....18
2. Les effets indésirables du dépistage du cancer du sein....18
2.1.Sur-diagnostic et sur-traitements....19
a)Généralités....19
b)Taux de sur-diagnostic....19
Méta-analyses à partir des études randomisées....19
A partir des études observationnelles ou d'incidences....21
Autres revues....22
c)Sur-traitements....22
Chirurgie....22
Radiothérapie, Chimiothérapie, Autres thérapies adjuvantes....23
2.2.Faux positifs et conséquences....24
a)Taux de faux positifs et investigations complémentaires....24
b)Effets psychologiques liés à un "diagnostic" de faux positifs....25
2.3.Effets secondaires liés au processus de dépistage par mammographie....28
a)Effets psychologiques et sur la qualité de vie....28
b)Douleur....28
c)Expositions aux radiations....29

DISCUSSION....30
1.Pertinence et limites des différents types d'études....30
2.Une réduction de la mortalité par cancer du sein de 20 % mais une réduction de mortalité globale non démontrée....32
3.Une estimation difficile du sur-diagnostic et du sur-traitement....34
4.Des taux de faux positifs (FP) variant à travers le monde....35

5.Impacts psychologiques mal quantifiés.....36
6.Gradation AMSTAR.....37
7.Tendances actuelles.....37
8.Informations à délivrer à la population.....39
9.Place des professionnels de santé et des généralistes face à la littérature scientifique et aux autorités sanitaires.....41
10.Intérêts et limites.....43

CONCLUSION.....44

Annexes.....46

Bibliographie.....53

Abreviations

ACS – American Cancer Society
AMSTAR - Assessment of Multiple Systematic Reviews
ANAES – Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. actuellement au sein de la HAS.
BMJ – British Medical Journal
CNBSS- Canadian National Breast Screening Study
DCis – Carcinome Canalaire in situ (Ductal Carcinoma in situ)
DPF – Deattenuated Prevented Factor
FP – Faux Positif
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
HAS – Haute Autorité de Santé
HIP – Health Insurance Plan
IARC – International Agency for Research on Cancer (CIRC en français)
IC 95 % – Intervalle de Confiance à 95 %
INCa – Institut National du Cancer
InVS – Institut de Veille Sanitaire
NHS – National Health Services (UK)
OD – Sur-Diagnostic (Over-diagnosis)
OR – Odds Ratio
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RCT – Essais Randomisés Contrôlés (Randomized Controlled Trial)
ROSP – Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
RR – Risque Relatif
USPSTF – United States Preventive Services Task Force
WHO – Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organisation)

INTRODUCTION

1. Justification du dépistage

Selon les données de l'InVS publiées sur le site de l'INCa (1), en 2015, environ 54 000 cancers du sein seront découverts en France et environ 11 900 personnes mourront de cancer du sein, ce qui en fait la première cause de mortalité par cancer chez les femmes et un problème de santé publique majeur.

Le dépistage du cancer du sein par mammographie a été mis en place dans les pays occidentaux depuis les années 1980 (2). Il repose sur les conclusions de 10 essais (3–12) de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, ainsi que sur des méta-analyses de ces articles publiées dans les années 90 (13–17). On estimait à l'époque que le dépistage entraînait une réduction de la mortalité par cancer du sein d'environ 30 %, avec une balance bénéfices-risques largement favorable.

En France, plusieurs rapports de l'ANAES émettent des conclusions positives grâce à ces études et d'autres études observationnelles et cas-témoins (2,18). Le dépistage est expérimenté dans plusieurs départements entre 1988 et 2001 et finalement généralisé entre 2002 et 2004.

2. Émergence d'une contestation

Pourtant, depuis les années 2000, une équipe danoise (19) tend à remettre en cause le dépistage tel qu'il est pratiqué dans le monde occidental : pour le Dr Gotzsche, le principal polémiste, ce chiffre de 30 % de baisse de la mortalité serait surestimé et les effets indésirables du dépistage au contraire sous-estimés, en particulier la notion de sur-diagnostic. Ce premier rapport, complété et réédité au sein de la Cochrane Library en 2001 (20), déclenche une vive polémique qui, depuis, embrase la communauté scientifique et le monde médical.

À la suite de cette parution, nombre d'articles concernant l'évaluation du dépistage du cancer du sein, ont été publiés dans plusieurs revues mondialement reconnues (Lancet, BMJ ….). Côté bénéfices, une incertitude persiste quant au niveau de la réduction de la mortalité après réévaluation des données. Les résultats concernant les effets indésirables, de plus en plus "médiatisés", sont eux beaucoup plus déroutants avec, par exemple, pour le sur-diagnostic des valeurs variant de 1 à 50 % (21).

3. Dernières actualités en France

Le dernier rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) paru en 2012 (22), valide le dépistage organisé du cancer du sein par mammographie. Le dépistage individuel y est quant à lui, fortement décrié. En 2016, durant la campagne d'Octobre Rose, campagne visant à sensibiliser les femmes au dépistage du cancer du sein, un "comité d'orientation" mandaté par le Ministère de la Santé et des Affaires Sociales et par l'INCa rend son rapport sur ce dépistage (23). La conclusion est sans appel : ce comité propose deux scenarii, tous deux prônant un « arrêt du dépistage organisé », puis dans l'un, une « réorientation vers un dépistage individualisé » et dans l'autre, un « déploiement d'un nouveau dépistage, profondément modifié ».

Le communiqué de presse du Ministère de la Santé (24) est à l'image de cette errance : la mention "arrêt du dépistage organisé" est abandonnée. Il préconise une rénovation du dépistage « avec un parcours plus personnalisé », « fondé sur une meilleure information » et « avec un médecin traitant davantage impliqué ».

4. Justification de la recherche

La littérature scientifique présente des informations contradictoires. Les pouvoirs publics français entretiennent l'ambiguïté face à ce dépistage. Comment un médecin généraliste peut-il alors se repérer dans cette controverse quand une patiente lui demande son avis ou des conseils à propos du dépistage du cancer du sein par mammographie ? Comment un médecin doit-il réagir quand des pouvoirs publics, présentant des rapports discordants, lui demandent de délivrer une information "objective" aux patientes invitées au dépistage organisé du cancer du sein ?

La littérature scientifique sur le sujet est abondante, mais la majorité des articles est protégée. Les résumés ne rendent pas bien compte du travail réalisé par les auteurs des articles et donc de la pertinence des résultats. Le travail "d'auto-formation" semble donc bien compliqué et surtout très fastidieux. Notre "objectivité" est bien souvent le reflet de notre opinion, de nos traces d'apprentissage et d'informations glanées dans un ou plusieurs articles lus ou parcourus...

L’objectif de ce travail est donc de référencer de façon exhaustive, les résultats publiés sous forme de revue systématique ou de méta-analyse, à travers le monde, concernant ce dépistage, tant sur le plan des bénéfices que des effets indésirables. L’analyse de ces données nous permettra de mettre en lumière les raisons pour lesquelles les différents articles arrivent à des conclusions si différentes : type d’étude, critères de jugement, méthodes de calcul,...

MÉTHODES

1. Stratégies de recherches

Cette revue de littérature a été réalisée en deux temps : une première recherche de mars à mai 2016 portant sur les effets indésirables du dépistage du cancer du sein par mammographie dans les bases de données Pubmed, Cochrane, WebOfScience et Cismef. Seules les méta-analyses et les revues systématiques étaient sélectionnées. L'équation de recherche était la suivante, sensible pour être la plus exhaustive possible :

"harm"[All Fields] OR "damage" OR "side effects"[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All]).

Puis, de septembre à novembre 2016, la même recherche portant sur les effets bénéfiques du dépistage du cancer du sein par mammographie est réalisée dans les mêmes bases de données et concernant les mêmes types d'articles avec l'équation de recherche suivante :

(("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR ("breast"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "breast neoplasms"[All Fields] OR ("breast"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "breast cancer"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "early detection of cancer"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "detection"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "early detection of cancer"[All Fields]) AND ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les articles sélectionnés devaient évaluer le dépistage par mammographie dans la population concernée par ce dépistage en France, c'est-à-dire de 50 à 74 ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Populations cibles différentes de la population cible française (par exemple, âge inférieur à 50 ans ou population à haut risque, pays en voie de développement).
- Articles évaluant d'autres méthodes de dépistage ou le comparant à d'autres dépistages.
- Articles n'ayant été traduits ni en anglais ni en français ou sans résumé.
- Articles ayant depuis, fait l'objet de mise à jour (par exemple, les rapports Cochrane 2001, 2006, 2009 et 2011 ont été exclus pour ne retenir que la dernière revue de 2013), sauf si une information absente dans la mise à jour était nécessaire.

À ceux-ci s’ajoutent, lors de la recherche concernant les effets indésirables :

- Articles traitant des risques de tous les dépistages.
- Articles évaluant le coût financier comme frein au dépistage.
- Articles évaluant la place des effets secondaires du dépistage dans les médias ou dans l'information donnée aux patientes.

3. Recueil de données

Une première sélection a été réalisée grâce aux titres des articles. Par la suite, les résumés ont été analysés pour ne garder que les méta-analyses ou les revues systématiques portant sur un ou plusieurs aspects du dépistage du cancer du sein. Enfin une recherche manuelle a été effectuée à partir des sources contenues dans les revues sélectionnées et non détectées par l'équation de recherche.

4. Échelle AMSTAR

L’échelle AMSTAR est une échelle internationalement reconnue pour la gradation des articles tels que les revues systématiques ou les méta-analyses (25,26). Cette échelle comporte 11 éléments de notation qui permettent d’évaluer leurs qualités méthodologiques (le détail de l’échelle se trouve dans l’annexe 1) :

- un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?
- la sélection des études et l’extraction des données ont-elles été confiées à au moins deux personnes ?
- la recherche documentaire était-elle exhaustive ?
- la nature de la publication était elle un critère d’inclusion ?
- une liste des études incluses ou exclues est-elle fournie ?
- les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?
- la qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?
- la qualité scientifique des études incluses a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?
- les méthodes utilisées pour combiner les résultats sont-elles appropriées ?
- la probabilité de biais de publication a-t-elle été évaluée ?
- Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?

Chaque critère est noté 1 ou 0, pour un résultat sur 11. Le score final de chaque revue ou méta-analyse est annoncé après celles-ci ou sous forme de récapitulatif dans le tableau de l’annexe 6.

RÉSULTATS

1. Sur les bénéfices du dépistage du cancer du sein par mammographie

Sur les 816 entrées référencées (679 pour Pubmed, 9 dans la Cochrane Library et 128 sur Cismef), 20 études ont été retenues. Ces dernières étaient par ailleurs toutes présentes dans la base de données Pubmed. (cf diagrammes de flux en annexe 2)

1.1. Effet du dépistage sur la mortalité par cancer du sein

a) À partir des essais randomisés (Randomised Controlled Trials – RCT)

Le dépistage dans le monde occidental repose sur les résultats de 10 essais randomisés : HIP (ou New-York)(27), Malmö-I (8), Malmö-II (9), 2 comtés (Kopparberg et Öestergötland)(11), Edinburgh (4), Canada-I (ou CNBSS-I)(3), Canada-II (ou CNBSS-II) (5), Stockholm (10), Göteborg (6) et UK Age (12). Il faut noter que leurs protocoles ne sont pas tous identiques. L'annexe 3 résume les principales caractéristiques.

On peut distinguer deux temps dans la parution de ces méta-analyses (n=7) : les premières (13–15), publiées dans les années 90, avaient pour but d'augmenter les effectifs afin de rendre significatives les réductions de mortalité par cancer du sein observées dans chaque essai. Comme nous le disions dans l'introduction, ce sont ces méta-analyses qui ont justifié la mise en place du dépistage organisé par mammographie dans le monde occidental. La deuxième période commence après la parution de la première revue Cochrane en 2001 (20). Plusieurs méta-analyses entendent "clarifier" la situation quant aux essais randomisés. Les résultats sont reportés dans le Tableau 1.

Sans entreprendre de nouveaux calculs, les revues systématiques suivantes (n=4) ont repris les résultats des différentes méta-analyses pour tirer leurs conclusions et établir leurs recommandations. La World Health Organisation (WHO ou OMS – Score AMSTAR = 10/11) (28) a basé ses conclusions sur les méta-analyses de Cochrane (29), USPSTF (30) et UK Panel (31). Il en est de même pour Myers (Score AMSTAR = 7/11) (32) et Oeffinger (Score AMSTAR = 5/11) (33) pour le compte de l'American Cancer Society (ACS). Pace et al. (Score AMSTAR = 6/11) (34) ont repris dans leur méta-analyse les conclusions de la revue Cochrane (29) et de la US Task Force (30).

<u>Tableau 1</u> : Principaux résultats des méta-analyses incluses

Auteur principal	Année	Âge concerné	Nombre d'essais inclus	Nombre de patientes	Durée de suivi (années)	RR	IC à 95 %	Gradation AMSTAR	Remarques statistiques	Remarques générales
Premières Méta-analyses										
Nyström (13)	1993	40-74	5	282777	7-12	0,76	0,66-0,87	3/11	Modèle évaluation	
		50-69				0,71			"	Chiffre indiqué sans description
Kerlikowske. (14)	1995	40-74	8		7-12	0,79	0,71-0,87	5/11	Fixed effects	Toutes les autres variables testées (nombre d'incidence, intervalle, etc.) n'influencent pas le résultats
		50-74	8		7-12	0,77	0,69-0,87		"	
Demissie (15)	1998	50-74	8	435003	7-9	0,70	0,63-0,78	3/11	"	Articles identiques à ceux de Kerlikowske mais résultats primaires différents
		40-74	8	446028	7-9	0,76	0,76-0,83		"	
Méta-analyses les plus récentes										
Nyström (35)	2002	40-74	5	247010	5-20	0,79	0,70-0,89	5/11	Modèle évaluation	Pas les mêmes essais que la première version
						0,85	0,77-0,94		Modèle suivi	
UK Panel (31)	2012	40-74	10 (9 ?)	600000 ?	13	0,80	0,73-0,89	7/11	Random effects	Se base sur les chiffres retenus par Cochrane. Estimation en nombre absolu : 1 sauvée pour 235 invitées
Cochrane (29)	2013	40-74	4	292153	13	0,90	0,79-1,02	11/11	Fixed effects	Articles jugés de meilleure qualité
			9	599090		0,81	0,74-0,87		"	Articles de moindre qualité inclus
		50-74	2	74261		0,94	0,77-1,15		"	Articles jugés de meilleure qualité
			7	268874		0,77	0,69-0,86		"	Articles de moindre qualité inclus
Hamashima	2015	50-74	4	306163	13	0,71	0,62-0,81	6/11	Fixed effects	Évaluation de la mammographie seule
(Japanese Guidelines) (36)		50-64	2	116654	13 ou plus	0,83	0,70-0,99		"	Évaluation avec examen clinique
USPSTF (30)	2016	50-69	7	+ de 600000 ?	11-21	0,78	0,68-0,90	11/11	Long accrual	Pas de détails concernant les chiffres bruts Estimation en nombre absolu : 12,5 sauvées pour 10000 invitées
					10-25	0,81	0,69-0,95		Short accrual	

b) <u>En ajustant sur l'adhésion au dépistage</u>

2 auteurs ont utilisé ces mêmes essais randomisés en ajustant les résultats sur la participation effective.

Glasziou et al (16), en 1992, donc lors des premières méta-analyses, ont décidé d'utiliser une estimation "deattenuated" ou "ajustée" de l'effet du dépistage sur 5 essais (HIP, 2 Comtés, Malmö, Edinburgh et Stockholm). Pour un suivi de 7 à 9 ans, le "Deattenuated Prevented Fraction" (DPF), équivalent de la réduction du risque relatif (RR) est de 0,37 (IC 95 %, 0,21-0,49) (Score AMSTAR = 5/11).

Jacklyn et al. (35), en 2015, ont repris cette façon de présenter les résultats et se sont basés sur les données des 9 essais sélectionnés par le UK Panel c'est-à-dire celle de la revue Cochrane. Le DPF est de 30 (IC 95 %, 0,18-0,42), chiffre de 34 % après ajustement (Score AMSTAR = 5/11).

c) <u>À partir des études cas-témoins</u>

On peut aussi estimer la réduction de la mortalité pour une participation de 100 % à l'aide des études cas-témoins. En effet, chaque cas étant apparié, toute la population du groupe intervention reçoit une mammographie contrairement au groupe intervention des essais randomisés dans lequel les patientes sont juste invitées à passer une mammographie. La recherche a recensé 4 revues/méta-analyses d'études cas-témoins :

Les premières méta-analyses de Kerlikowske (14) et Demissie (15) ont retenu plusieurs cas-témoins pour des Odds Ratio (OR), respectivement de 0,45 (IC 95 %, 0,29-0,70) sur 2 études (Score AMSTAR = 5/11) et de 0.32 (IC 95%, 0.28–0.38) sur 4 études (dont 2 déjà présentes dans la méta-analyse de Kerlikowske) (Score AMSTAR = 3/11).

Depuis, Nickson et al. (36), en 2012, a conclu à un OR=0,51 (IC 95 %, 0,46-0,55) sur 10 études cas-témoins, dont 9 nouvelles par rapport aux précédentes (Score AMSTAR = 5/11).

L'article de Broeders et al. (37), lui aussi paru en 2012 pour le groupe Euroscreen, a retrouvé un OR après correction de l'auto-sélection (self selection adjustement), de 0,52 (IC 95 %, 0,42-0,65) (chiffres bruts à 0,46 (0,40-0,54)). Par extrapolation, cela équivaut en intention de traiter à un OR de 0,69 (IC 95 %, 0,57-0,83). À noter que pour cette revue systématique, la méthodologie n'y est que brièvement décrite (Score AMSTAR = 5/11) (études reprises d'une autre revue auxquelles sont ajoutées 3 autres études cas-témoins). 6

des 7 études finalement analysées l'étaient aussi dans la revue de Nickson (36). Les résultats diffèrent du fait d'ajustements statistiques (tels que l'ajustement sur le biais de participation ou sur le facteur Duffy).

Le travail mené par le groupe IARC (38) se contente de décrire les études cas-témoins (n=19) et leurs résultats.

d) À partir des autres études observationnelles

Beaucoup d'auteurs se sont donc tournés vers d'autres formes d'études, certes moins rigoureuses mais plus proches de la situation de soins actuelle dans les pays occidentaux. L'autre avantage majeur de cette méthode est le nombre important de patientes incluses ou recensées dans ces études (souvent plusieurs centaines de milliers).

On peut classer ces études observationnelles selon la méthode utilisée :

- Études cas-témoins (traitées plus haut)
- Suivi de cohortes avec différents groupes contrôle : comparaison à une cohorte non encore invitée au dépistage (birth cohort), comparaison à cette même cohorte avant la mise en place du dépistage (comparaison historique), comparaison à une cohorte dans une zone géographique différente, et n'étant pas invitée au dépistage (comparaison géographique), ou encore un mélange de ces 2 dernières (comparaison multiple). Le Tableau 2 résume quelques caractéristiques de ces études.

Il faut noter que tous les auteurs de revues ne sont pas d'accord ni sur le classement des comparatifs ni sur les résultats des cohortes. En effet, on peut constater que beaucoup ajustent les résultats primaires pour un résultat plus fiable.

<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques de études observationnelles incluses (partie gauche du tableau) et leurs résultats selon les différents auteurs des revues systématiques (partie droite)

Nom	Date	Âges concernés	Type de comparaison	Temps de dépistage (années)	Durée du suivi (années)	Biais possible (IARC)	Pour le groupe Euroscreen :			Harris (2012) (42)	Irvin (2014) (43)	IARC (2015) (40)
							Moss (2012) (42)	Njor (2012) (41)	Broeders (2012) (39)			
Hakama	1997	50-64	birth	< 6	6	non		0,76 (0,53-1,09)	0,76 (0,53-1,09)		0,76 (0,54-1,04)	0,76 (0,53-1,09)
Antilla	2002	50-59	birth	10 (moy)	10 (moy)	oui		0,81 (0,62-1,05)		0,81 (0,62-1,05)	0,80 (0,57-1,13)	0,81 (0,62-1,05)
Paci	2002	50-69	birth	7	10	oui		0,81 (0,64-1,01)	0,81 (0,64-1,01)			0,81 (0,64-1,01)
Olsen	2005	50-69	hist & géo	10 (moy)	10	oui		0,75 (0,63-0,89)	0,75 (0,63-0,89)	0,75 (0,63-0,89)	0,73 (0,62-0,87)	0,75 (0,63-0,89)
Sarkeala	2008	50-69	hist & géo	11	11	non		0,69				
Jonsson	2001	50-69	hist & géo	7	11	non		0,87		0,88 (0,74-0,90)	0,90 (0,74-1,10)	0,90 (0,74-1,10)
Jonsson	2003	40-64	hist & géo	10 (moy)	> 19	oui		0,82 (0,71-1,05)		entre 7 et 14%	0,93 (0,78-1,11)	0,86 (0,71-1,05)
Parvinen	2006	55-69	hist & géo	11	15	oui		0,75 (0,49-1,14)		0,64 (0,47-0,88)	0,58 (0,41-0,82)	0,58 (0,41-0,82)
Jonsson	2007	50-69	hist & géo	7	> 12	oui		0,84		0,78 (0,70-0,87)	0,80 (0,64-1,00)	0,86 (0,86-1,17)
Kalager	2010	50-69	hist & géo	9	9	oui		0,88 (0,73-1,05)	0,88 (0,73-1,05)			0,88 (0,73-1,05)
calcul long suivi				9	9			0,81 (0,62-1,05)				
calcul suivi court				5	6			0,99 (0,71-1,37)				
Tabar	2001	40-69	hist	9	9 ou 10	oui		0,52 (0,43-0,63)				0,64 (0,30-1,36)
Duffy	2002	40-69	hist	< 20	9 à 14	non		0,68 (3,60-0,77)				0,74 (0,68-0,81)
Population différente	2002	40-69	hist	< 10	9			0,82 (0,72-0,94)				
Asunce	2007	45-65	hist	<11	4	oui		0,58 (0,44-0,75)	0,58 (0,44-0,75)	0,58 (0,44-0,75)	0,57 (0,44-0,74)	0,58 (0,44-0,75)
Sarkeala	2008	50-69	hist	< 12	11	non		0,72 (0,51-0,97)	0,72 (0,51-0,97)			
Population différente	2008	50-69	hist	< 12	11			0,78 (0,70-0,87)		0,78 (0,70-0,87)		
SOSSEG	2006	40-69	hist	< 22	> 20	non		0,73 (0,69-0,77)	0,73 (0,69-0,77)	0,73 (0,69-0,77)	0,72 (0,68-0,76)	0,73 (0,69-0,77)

RR : études considérées comme les plus pertinentes par les auteurs
RR : études considérées de faible qualité par les auteurs
RR : résultats estimés ou re-calculés par les auteurs
RR (sans remplissage) : résultat brut de l'étude primaire

<u>Tableau 2 (fin)</u> : Caractéristiques de études observationnelles incluses (partie gauche du tableau) et leurs résultats selon les différents auteurs des revues systématiques (partie droite)

Nom	Date	Âges concernés	Type de comparaison	Temps de dépistage (années)	Durée du suivi (années)	Biais possbile (IARC)	Pour le groupe Euroscreen :			Harris (2012) (42)	Irvin (2014) (43)	IARC (2015) (40)
							Moss (2012) (42)	Njor (2012) (41)	Broeders (2012) (39)			
Hellquist	2001	40-49	géo	19	19	n					0,79 (0,72-0,86)	0,79 (0,67-0,892)
UK Trial	1999	45-64	géo	15	15	n					0,78 (0,69-0,87)	0,73 (0,63-0,84)
Peer	1995	35-49	géo	15	15	oui					0,94 (0,68-1,30)	0,94 (0,68-1,30)
Van Djick	1997	68 et +	hist & géo	13	13	oui					0,80 (0,53-1,22)	0,89 (0,56-1,40)
Olsen	2013	50-69	hist	6	5 à 12	oui					0,90 (0,75-1,09)	0,89 (0,71-1,12)
Weedon Fekjaer	2014	50-69	hist & géo	1 à 15	1 à 15	n						0,72 (0,64-0,79)
Garne	1997	45-69	hist & géo	28	16					0,57 (0,44-0,74)		
Antilla	2008	50-64	hist	5	11	oui		0,89 (0,81-0,89)				0,89 (0,81-0,89)
Autres études épidémiologiques ou de tendance							(...) 17 études aux tendances différentes		(…) Reprise des 17 études présentes dans la revue de Moss	(…) 7 études (dont 5 en commun avec Moss) avec certains résultats très incertains	(…) 2 études présentes dans les revues de Moss et Harris	(…) 6 études finalement sélectionnées dont 4 non encore évaluées par les autres revues

RR : études considérées comme les plus pertinentes par les auteurs
RR : études considérées de faible qualité par les auteurs
RR : résultats estimés ou re-calculés par les auteurs
RR (sans remplissage) : résultat brut de l'étude primaire

Le RR "combiné" de la revue de Njor (39), du groupe Euroscreen, retrouve un résultat de 0,74 (IC 95 %, 0,64-0,83) sur les 3 études d'incidence qu'ils jugent de meilleure qualité (comparaison la plus fiable, ajustement sur le temps d'avance au diagnostic) (Score AMSTAR = 7/11). L'article de Broeders et al. (37) reprend le chiffre de l'étude de Njor et l'ajuste sur la participation effective : RR=0,62 sans donner de détail (Score AMSTAR = 5/11).

Harris et al. (40) se contentent de décrire et classer les études selon la magnitude de leur effet. La plage va de : pas de réduction du risque de décès à un RR de 43 %. La conclusion estime qu'un effet bénéfique est présent et sûrement dans une moindre proportion que les essais randomisés (Score AMSTAR = 7/11).

Irvin et al. (41) propose plusieurs résultats selon le type de cohorte contrôle : RR=0,77 (IC 95 %, 0,60-1,00, n=2) sur les cohortes "birth", RR=0,79 (IC 95 %, 0,62-0,99, n=3) sur les cohortes historiques, RR=0,57 (IC 95 %, 0,44-0,74, n=2) sur les études d'incidence, RR=0,78 (IC 95 %, 0,70-0,87, n=2) sur les comparaisons géographiques et enfin RR=0,83 (IC 95 %, 0,72-0,95, n=5) sur les comparaisons multiples (Score AMSTAR = 10/11).

Enfin, la médiane des RR de la revue de l'IARC (38) est de 0,78 avec une distribution allant de 0,58 à 0,94. Si ce calcul se fait à partir de données sur des femmes participant à la procédure, la médiane tombe à 0,60 sur les 11 études de cohortes supplémentaires testées (Score AMSTAR = 9/11).

Myers et al. (32) se contentent de reprendre les données du groupe Euroscreen.

Enfin, on peut estimer la réduction de mortalité par cancer du sein à partir des études de tendance ou épidémiologiques. On compare l'évolution de l'incidence après la mise en place du dépistage à ce qu'elle aurait dû être sans dépistage (souvent à partir d'extrapolations). Encore une fois, l'intérêt est le nombre important de patientes "analysées" et son aspect proche de la réalité puisque les auteurs peuvent dans ce cas, évaluer les programmes de dépistage en cours en Europe.

Toujours pour le groupe Euroscreen, Moss et al. (42) constatent qu'il est difficile de dégager une tendance des 17 études retenues du fait des des résultats contradictoires mais aussi du fait des méthodologies utilisées dans les différents essais. Néanmoins, ils concluent à une réduction de mortalité par cancer du sein de 1 à 9 % par an pendant un

suivi de 10-12 ans. Et en comparant les périodes pré- et post-implémentation du dépistage, ils retrouvent une baisse de mortalité comprise entre 28 et 36 %. Toutes les études n'allant pas en ce sens sont écartées de la discussion mais surtout de la conclusion et du résumé (Score AMSTAR = 3/11) ! Broeders et al. (37) reprennent ce résultat (Score AMSTAR = 5/11) mais ne citent aucune des réserves émises dans l'article de Moss.

Le groupe IARC (38) ne réalise qu'une revue descriptive de ces études épidémiologiques.

L'USPSTF (30) reprend les conclusions des 3 études de l'Euroscreen (37,39,42) en y ajoutant 6 nouveaux articles de leur recherche documentaire. Les résultats y sont concordants mais ne sont pas "poolés". Le Panel Britannique (31) souligne que la tendance à la réduction de la mortalité par cancer du sein est cohérente avec celle estimée dans les essais randomisés mais ils se refusent à tirer des conclusions sur ce genre d'études, trop susceptibles d'être biaisées. Néanmoins, les résultats de l'article de Njor (39) y sont par ailleurs repris tels quels en exemple de réduction de mortalité. La WHO (28) rend sa conclusion en se basant sur les revues de Euroscreen (37,39,42) et du UK Panel (31).

1.2. Effet du dépistage sur le stade du cancer au diagnostic

Les différents articles ayant étudié cet aspect comportent de grandes imprécisions. En effet, les auteurs n'ont pas tous la même définition du cancer « avancé ». Selon le seuil utilisé, les résultats varient grandement.

La seule méta-analyse, celle de L'USPSTF (30) donne un RR de 0,79 (IC 95 %, 0,64-1,03) sur 4 RCT en considérant les stades 2 et plus. Si le seuil de définition de cancer avancé comprend les stades 3 et 4, le RR est de 0,62 (IC 95 %, 0,46-0,83) sur 3 RCT. Les tentatives sur les études observationnelles n'ont pas pu aboutir à une conclusion, les définitions de « stade avancé » étant différentes d'un essai à l'autre (Score AMSTAR = 11/11).

Le groupe IARC (38) aboutit à la même conclusion après avoir décrit tous les essais randomisés : le risque d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade avancé (stade 2) est diminué dans le groupe "dépistage" par rapport au groupe témoin. La plupart des résultats, compris entre 12 et 20 % ne sont pas significatifs et le groupe IARC n'a pas procédé à une méta-analyse pour renforcer ce résultat. La description des 2 études observationnelles est par contre à nuancer. Dans la première, le taux d'envahissement ganglionnaire est supérieur dans le groupe "dépistage" (RR = 1,14), les tumeurs de plus de

20 mm sont par contre moins fréquentes (RR = 0,89), comme les métastases (RR=0,30). La deuxième compare en réalité les caractéristiques des tumeurs diagnostiquées par la mammographie à la population témoin. Lorsqu'on y ajoute les cancers de l'intervalle, les taux d'envahissement ganglionnaire sont similaires (RR = 0,98 selon les données contre RR = 0,61 annoncé dans le compte rendu). La différence d'incidence des tumeurs de plus de 20 mm doit être aussi revue à la baisse : RR aux environs de 0,38 contre RR = 0,59 à partir des données brutes. La conclusion est pourtant sans appel pour les études observationnelles : les taux de cancers avancés sont réduits grâce au dépistage.

1.3. Effet du dépistage sur la mortalité par cancer

Ce calcul avait pour but de supprimer un biais de classement lorsque plusieurs tumeurs étaient retrouvées chez les patientes suivies.

Seule la revue Cochrane (29) a étudié l'effet du dépistage sur la mortalité par cancer, avec toujours ce classement entre études bien randomisées et les moins bien randomisées. Les chiffres sont les suivants : RR=1,02 (IC 95 %, 0,95-1,10) pour un suivi entre 9 et 10,5 ans sur 2 essais et RR=0,99 (IC 95 %, 0,93-1,06) si l'on y ajoute 2 autres essais moins bien randomisés (Score AMSTAR = 11/11).

1.4. Effet du dépistage sur la mortalité globale

5 méta-analyses se sont intéressées à l'influence du dépistage sur la mortalité globale dans un but, pour certains auteurs, de supprimer un biais lors du classement des décès mais surtout pour avoir une évaluation plus globale du dépistage. L'évaluation d'une mortalité globale serait donc un meilleur critère de jugement pour cette évaluation.

C'est la revue Cochrane (29) qui s'y est intéressée en premier (Score AMSTAR = 11/11). Dans la dernière version de 2013, on y retrouve plusieurs résultats : RR = 0,99 (IC 95 %, 0,95-1,03) pour les études classées optimales (n=4 et environ 300 000 pers.), à 13 ans de suivi, tous âges confondus et RR = 0,99 (IC 95 %, 0,96-1,02) en y ajoutant les études sub-optimales (n=9 et plus de 600 000 pers.).
RR = 1,00 (IC 95 %, 0,95-1,04) pour la population de plus de 50 ans (70 000 pers.), à 13 ans de suivi, ne rassemblant finalement que 2 études et RR = 0,99 (IC 95 %, 0,97-1,23) avec les études sub-optimales (n=4 et plus de 170 000 pers.).

L'OMS / WHO (28), qui devait rendre ses conclusions sur la tranche d'âge 50-70 ans et qui avait sélectionné les chiffres de la revue Cochrane pour "conclure", ne juge pas

les conclusions de cette dernière fiables du fait du petit nombre de patientes sélectionnées (moins de 50 000 dans chaque groupe).

Nyström (43), en 2002, dans sa méta-analyse sur les différents essais suédois retrouve un RR=0,98 (IC 95 %, 0,96-1,00). Pour les auteurs, la non-significativité est due au manque de puissance et donc au faible effectif dans les différents essais. Mais pour eux la tendance est claire : le dépistage entraînerait une réduction de la mortalité globale (Score AMSTAR = 5/11).

Une équipe de Lyon, menée par Erpeldinger (44), dont la méthodologie est strictement identique à celle de Cochrane (modèle à effet fixe, même classification de la qualité des études) arrive à des conclusions similaires : OR = 1,00 (IC 95 %, 0,98-1,03) pour la population de plus de 50 ans sur 2 études de bonne qualité et 2 études avec une méthodologie sub-optimale. Pour la population globale, l'OR était à 1,00 (IC 95 %, 0,98-1,03) (Score AMSTAR = 10/11). Ces résultats étaient différents de ceux de la revue Cochrane du fait du nombre de décès moindre et des effectifs testés plus importants dans les essais de moins bonne méthodologie.

Enfin, dernièrement, l'USPSTF (30) retrouve un RR sur les 9 études qu'ils jugent de bonne qualité de 0,99 (IC 95 %, 0,97-1,002), ramené à 1,02 (IC 95 %, 0,94-1,10) et 0,97 (IC 95 %, 0,90-1,04) respectivement pour les tranches d'âge de 50-59 ans et 60-69 ans (Score AMSTAR = 11/11).

A noter que les effectifs des différents essais randomisés n'avaient pas été calculés pour évaluer ce critère : en effet, on estime qu'il faudrait une population d'environ 1 000 000 de patientes pour pouvoir faire apparaître de manière significative une réduction relative de mortalité globale de 2 %.

1.5. Effet sur le suivi gynécologique ou sur les dépistage en général

Nous n'avons retrouvé aucune synthèse dans littérature qui ait étudié l'impact du dépistage du cancer du sein sur le suivi gynécologique ou sur "l'assiduité" aux autres dépistages.

2. Les effets indésirables du dépistage du cancer du sein

Sur les 478 articles recensés par les différentes bases de données, 21 ont finalement été sélectionnés (cf diagrammes des flux en annexe 2)

2.1. Sur-diagnostic et sur-traitements

a) Généralités

Le sur-diagnostic correspond aux cancers diagnostiqués par l'intermédiaire du dépistage, confirmés par diagnostic histologique, et qui n'auraient jamais été symptomatiques si le dépistage n'existait pas (21). Longtemps ignoré puis minimisé, c'est le point le plus discuté des effets indésirables du dépistage à ce jour.

Quelques points importants doivent être soulignés avant de commencer à énumérer ces chiffres. En plus des biais inhérents à tous les articles, le temps d'avance au diagnostic (45) semble être le plus important à prendre en compte, pour faire apparaître la baisse compensatoire de l'incidence à distance du dépistage.

Par ailleurs, les différentes méthodes de calcul pour estimer le taux de sur-diagnostic (46,47) peuvent faire varier grandement ce taux. L'excès de diagnostic dans le groupe dépistage peut être rapporté en effet aux cancers diagnostiqués par le dépistage uniquement (Méthode A). Il peut être rapporté à l'ensemble des diagnostics réalisés pendant la période de dépistage (Méthode B), ou à l'ensemble des diagnostics pendant la période de dépistage et de suivi (Méthode C). Ce ne sont que les calculs les plus fréquemment retrouvés dans la littérature mais il existe d'autres méthodes.

Enfin, la prise en compte, ou non, des diagnostics de carcinomes in situ (DCis) peut bien évidemment influer sur le résultat final (46,48,49).

b) Taux de sur-diagnostic

Des 22 articles retenus, 16 analysent ou abordent le sujet du sur-diagnostic.

Méta-analyses à partir des études randomisées

Les articles sélectionnés ne sont pas exactement les mêmes que lors du calcul de la réduction de la mortalité : en effet, pour évaluer au mieux le sur-diagnostic, les essais proposant une mammographie de dépistage au groupe témoin en fin d'étude ont été écartés. Les essais Edinburgh (4), Malmö-I (8) et Canada-I (3) et -II (5) sont donc les seuls à pouvoir rendre compte de ce calcul (cf annexe 3).

Le tableau suivant permet de synthétiser les résultats des revues systématiques et des méta-analyses.

<u>Tableau 4</u> : Principaux résultats des méta-analyses incluses

Études	Année	Nombre d'essais retenus	Résultats	Méthode de calcul (± temps de suivi)	Prise en compte des DCis	Score AMSTAR	Remarques
Cochrane (50)	2004	3	30 %	B ou C (10 ans)	oui	11	Résultat repris dans les résultats de la revue de 2006 et dans la discussion de la revue de 2013
Moss (51)	2005	2	11-14 %	D (8 ans)	oui	3	Malmö finalement exclu sans justification alors que le surdiagnostic est estimé entre 24 et 32% (calcul par rapport au nombre absolu) selon si on prend en compte les DCis ou non
Biesheuvel (45)	2007	2+1	7-8 %	D (8 à 15 ans)	non	7	Revue de l'article de Moss et d'un article concernant Malmö-I. Encore une fois, les chiffres de Malmö-I de Moss sont valables (critères correspondant aux critères de la recherche)
UK Panel (31)	2012	3	10,7 % 19 %	C (+ de 10 ans) B	oui	7	
Prescrire (52)	2015	3	25 %	A	oui	9	Estimation à partir de d'un fourchette de 24 à 29 %
IARC (38)	2015	2	4-12 % 22-29 %	C (+ de 15 ans) A	oui	9	Les chiffres représentent les résultats des études canadiennes et Malmö -I
USPSTF (53)	2016	3	19 % 10,7 %	B C	oui	11	Inversion des chiffres de UK Panel...

Nb : L'essai Edinburg a toujours été exclu pour des raisons de mauvaise qualité méthodologique (mauvaise randomisation)

A partir des études observationnelles ou d'incidences

Encore une fois, du fait de protocoles très divers, les résultats finaux sont très divergents avec des conclusions données sous forme de "fourchettes".

Les données européennes des 13 études observationnelles (données de 16 pays) sont reprises dans les différents travaux du groupe Euroscreen en 2012 (21) (Score AMSTAR = 7/11) : les 6 études les mieux ajustées (sur le risque de cancer du sein dans les populations initiales et sur le temps d'avance au diagnostic) révèlent des chiffres entre 2,8 et 10 %. Les données des études restantes, inexploitables pour les auteurs, concluaient à un taux variant entre 0 et 54 % (Méthode C). Paci, membre du groupe Euroscreen, dans sa revue de 2014 (54), reprend ces résultats et conclut à un sur-diagnostic de 6,5 %, carcinomes in situ inclus (Score AMSTAR = 4/11).

L'IARC (38) reprend ces 2 résultats du groupe Euroscreen et complète la recherche après 2012 : des 17 études retenues, 7 sont correctement ajustées. Le taux de sur-diagnostic est estimé entre 2 et 22 % pour les carcinomes invasifs et in situ (Score AMSTAR = 9/11).

Jorgensen et al. (55) ont récolté les données de 5 régions ou pays (Grande Bretagne, Manitoba au Canada, Nouvelle Galles en Australie, Suède et une partie de la Norvège). La méta-analyse conclut à un taux de sur-diagnostic de 52 % (IC 95 %, 46 à 58). Ce taux est obtenu en comparant les incidences post-dépistage aux extrapolations des incidences pré-dépistage. Ce taux de 52 % comprend les DCis ; en cas de données manquantes (1 article), le sur-diagnostic était rehaussé de 10%. (Méthode C) Dans sa thèse de 2013 (56), Jorgensen y ajoute les données du Danemark dont le taux de sur-diagnostic est de 33 % (Score AMSTAR = 6/11).

L'US Preventive Services Task Forces (53) concluent eux aussi à un taux de sur-diagnostic compris entre 0 et 54 % (Méthode C) avec une fourchette plus étroite de 1 à 10 % pour les études les mieux ajustées sur le risque de cancer à l'inclusion et le biais de temps d'avance au diagnostic (Score AMSTAR = 11/11).

Biesheuvel et al. (45), en plus des essais randomisés, ont analysé les revues d'incidence. Ils ne peuvent accéder à un résultat fiable du fait de l'hétérogénéité des résultats : en effet, leur estimation de sur-diagnostic, en ne retenant que les études les plus fiables, est de 1,7 à 54 % (Méthode C) (Score AMSTAR = 7/11)

Autres revues

Loberg et al. (57) dans leur revue narrative, englobant des essais randomisés, des études observationnelles et des modélisations, concluent à un taux variant de 0 à 54 % (respectivement de 22 à 24 %, de 22 à 54 % et de moins de 5%) avec la méthode C. Le choix des articles retenus n'est par contre pas détaillé (Score AMSTAR = 4/11).

Pace et al. (34) reprennent, dans leur méta-analyse, les chiffres cités ci-dessus : 19 % en ce qui concerne les essais randomisés et une fourchette très large de moins de 5 % à plus de 50 % pour les études observationnelles (Score AMSTAR = 6/11). Il en va de même pour Myers (32) et Oeffinger (33) qui, dans sa mise à jour des recommandations de l'American Cancer Society en 2015, cite aussi les chiffres de moins de 5% à plus de 50 % (références aux méta-analyses de Cochrane, UK Panel et Euroscreen) (Score AMSTAR respectivement de 5 et 7/11).

Smith et al. (58) retiennent 7 des 9 articles sélectionnés (cohortes et incidence) selon l'ajustement sur les tendances pré-existantes et le temps d'avance au diagnostic. Ils concluent à un taux de sur-diagnostic de 1 à 11 %. La sélection des essais et la méthode de calcul ne sont pas indiquées (Score AMSTAR = 4/11).

Le comité Néerlandais (59) conclut dans une revue narrative sur les études d'incidence, à un sur-diagnostic plausible de 1 à 10 %. Ce résultat concorde avec celui de l'étude réalisée lors de la mise en place de leur programme de dépistage : 3 %. La sélection des études et la méthode de calcul ne sont pas non plus indiquées (Score AMSTAR = 2/11).

c) <u>Sur-traitements</u>

Chirurgie

3 revues évoquent ce sujet :

Dans la méta-analyse portant sur les 3 essais randomisés considérés de bonne qualité, Gotzsche et al. (29) retrouvent un risque relatif de chirurgie de 1,31 (IC 95 %, 1,22 à 1,42) dans le bras « dépistage ». Il est de 1,42 (IC 95 %, 1,26 à 1,61) sur 2 essais jugés de qualité sub-optimale. Ces différences significatives semblaient persister dans le temps. On pourrait s'attendre à ce que seul le nombre de tumorectomies soit augmenté du fait d'un diagnostic plus précoce, or le nombre de mastectomies est lui aussi augmenté dans le bras « dépistage » : RR=1,20 (IC 95 %, 1,08 à 1,32) et RR=1,21 (IC 95%, 1,06 à 1,38) respectivement pour les essais bien randomisés et les essais à randomisation sub-optimale (Score AMSTAR = 11/11).

L'IARC, dans sa mise à jour de 2015 (38), retrouve des données contradictoires quant à la notion de sur-traitement : il cite la revue Cochrane et 2 autres articles montrant des hausses transitoires ou persistantes de chirurgies avec un recours moindre à la mastectomie. Dans une autre partie de la revue concernant la chirurgie conservatrice, deux articles contradictoires sont encore cités : la revue Cochrane avec une hausse des tumorectomies et un article de Andersson et al. (9) à propos de Malmö-1. Celui-ci retrouve une baisse relative du nombre de mastectomies : 18 % Vs 24% des diagnostics. Cependant, lorsqu'on analyse les chiffres, le nombre absolu de tumorectomies et de mastectomies est plus élevé : 137 tumorectomies et 438 mastectomies dans le groupe dépistage contre 80 et 356 interventions dans le groupe contrôle. La conclusion de la revue est néanmoins en faveur de la réduction des traitements agressifs (Score AMSTAR = 9/11).

Pour le Health Council of the Netherlands (59), dans la revue descriptive de plusieurs études observationnelles après mise en place du dépistage en Hollande, Italie, Irlande et Norvège, les taux de mastectomies semblent avoir diminué après un pic dans les premières années correspondant au "surdiagnostic" des premières invitations. Ce ne sont que des incidences qui ne sont en aucun cas comparées à un groupe témoin sauf pour le taux de mastectomies en Norvège.

Radiothérapie, Chimiothérapie, Autres thérapies adjuvantes

Les résultats de la méta-analyse de Cochrane (29) sont en fait deux résultats des études concernant les comtés suédois de Malmö et de Kopparberg (respectivement de bonne qualité et de qualité sub-optimale). Ils retrouvent dans le bras dépistage, en ce qui concerne la radiothérapie un risque relatif de 1,24 (IC 95 %, 1,04 à 1,49) et de 1,40 (IC 95 %, 1,17 à 1,69) respectivement pour Malmö (bien randomisé) et Kopparberg (randomisation sub-optimale) (Score AMSTAR = 11/11).

Les auteurs ne parviennent pas à tirer de conclusions sur les autres traitements adjuvants (29), les résultats étant contradictoires dans les 2 études suédoises (chimiothérapie administrée à 7 % des patientes de Malmö Vs 31 % pour celles de Kopparberg et hormonothérapie administrée à 17 % des patientes de Malmö Vs 2 % pour celles de Kopparberg).

Jorgensen (56) évoque un chiffre, non expliqué, de RR de radiothérapie de 1,32 (IC 95 %, 1,16-1,90). Il correspond en fait à la méta-analyse des résultats de la méta-analyse Cochrane (29) cités plus haut (Score AMSTAR = 6/11).

2.2. Faux positifs et conséquences

a) Taux de faux positifs et investigations complémentaires

Le taux de faux positifs peut être présenté de 2 façons : risque de faux positifs pour une seule mammographie ou taux cumulé pour l'ensemble de la procédure de dépistage. 10 articles abordent ce sujet.

La revue de l'Euroscreen (60) de 2012 fait 2 estimations du taux de faux positifs : tout d'abord, en réalisant une méta-analyse de 5 revues de cohortes européennes, elle conclut à un taux cumulé de FP qui varie de 8 à 21 % après 10 mammographies au rythme d'une tous les 2 ans (résultat "moyenné" à 19,7 % - l'estimation la plus basse, correspondant à un seul résultat du comté de Fyn au Danemark). Ensuite, à partir de 17 bases de données européennes de dépistage, elle estime le taux de FP à 5,4 % lors de la première mammographie, puis à 2,5 % lors des invitations suivantes. Ceci correspond à un taux cumulé de FP (qui n'est pas énoncé) entre 20 et 29 % selon l'extrapolation statistique de l'IARC en 2002 (61) (cf annexe 4). La probabilité de subir une biopsie est quant à elle estimée à 2,2 % lors de la première mammographie puis de 1,1 % par la suite (Score AMSTAR = 5/11). Ces résultats sont repris tels quels dans la revue de Paci, autre membre de Euroscreen (54).

Sans détailler sa méthode de sélection, la revue de UK Panel (31) évoque le chiffre de 3,36 % de FP pour une mammographie, dont 69 % n'auront qu'une imagerie additionnelle et 31 % une biopsie (Score AMSTAR = 7/11).

Dans la discussion de la revue Cochrane (29), les deux auteurs estiment que le taux de FP est compris entre 20 et 60 % sans détailler leur méthode de sélection et que 19 % des femmes, passant 10 mammographies aux USA, subiront une biopsie (Score AMSTAR = 11/11).

Le groupe IARC (38) conclut à un taux de faux-positifs de 20 % en Europe et de au moins 40 % aux USA. Ces chiffres sont tirés d'une revue descriptive dans laquelle l'article de Euroscreen a une place prépondérante (Score AMSTAR = 9/11).

L'USPSTF (53), en 2016, à partir de leur méta-analyse de 2009 et en y ajoutant 2 nouvelles études observationnelles, estime le taux de FP cumulé à 10 ans à 42 % (IC 95 %, 41-43%) avec une probabilité de biopsie de 6 % (IC 95 %, 6-7%), pour une mammographie tous les 2 ans (Score AMSTAR = 11/11).

Oeffinger (33) dans sa revue descriptive estime quant à lui, à partir d'une étude de cohorte uniquement, un taux de FP de 41,6 %, avec un taux de biopsies de 4,8 % (Score AMSTAR = 5/11). Smith (58) reprend aussi le taux de FP de 20 % en Europe et de 41 % aux États Unis avec un taux respectif de biopsies de moins de 2 % et de 4,8 % (Score AMSTAR = 4/11). Ces résultats ne sont les résultats que de 2 cohortes. La revue de Pace (34) n'a pas été traitée car son rythme de mammographie était annuel. Loberg (57) reprend les données du groupe Euroscreen et du UK Panel mais se trompe sur les chiffres de tumorectomies liées au FP.

b) Effets psychologiques liés à un "diagnostic" de faux positifs

5 revues ont été spécifiquement dédiées aux effets psychologiques des faux positifs.

Brett (62), dans une revue descriptive de 54 cohortes en 2005, en se basant sur 15 articles utilisant des échelles validées, conclut à un impact psychologique négatif significatif chez les patientes qui auront finalement un diagnostic de FP (Score AMSTAR 6/11). D'autres études citées dans cette revue, font part des mêmes états psychologiques en utilisant des échelles non validées et sans comparaison. La durée de cette augmentation d'anxiété variait selon les études de 1 à 3 mois et de 6 mois à 1 an. Enfin certaines d'entre elles montraient une anxiété significativement plus importante lors des mammographies suivantes, anxiété qui pouvait influencer le fait de participer au dépistage. 9 études de cette revue montraient au contraire un impact psychologique temporaire et donc, aucune différence à plus ou moins long terme. Enfin, 3 autres études ne montraient aucune différence psychologique entre patientes FP et patientes ayant un résultat négatif. Cependant, il était noté dans ces études des niveaux d'inquiétude, d'anxiété, etc. plus importants.

Dans une revue descriptive de 2007, Brewer et al. (63) retrouvent des résultats qui peuvent aussi sembler discordants. 3 articles sont présents dans Brett (62) et Hafslund (64). 4 essais sur 9 rapportent une différence significative de niveau de détresse psychologique pour les groupes faux positifs alors que 3 ne retrouvent pas de différence. L'anxiété est à un niveau plus élevé chez les faux positifs dans 4 études, quand 4 autres ne retrouvent pas de différence significative. Les patientes se sentent plus inquiètes de façon significative dans 4

études sur 6. Les mesures de dépression sur 9 articles ne rendent pas compte d'une différence entre les groupes.

Les habitudes de soins ne semblent pas avoir été modifiées dans la plupart des articles hormis la fréquence de l'auto-palpation qui semble être plus pratiquée dans 3 études sur 6.

Enfin une méta-analyse sur 12 études devait quantifier le taux d'assiduité à la prochaine mammographie de dépistage. Les résultats sont finalement discordants et ne permettent donc pas de conclure. Cependant, selon les zones géographiques, il semble que les patientes sont plus susceptibles d'y retourner aux USA, moins susceptibles d'y participer à nouveau en Europe et beaucoup moins au Canada (Score AMSTAR = 6/11).

Dans une revue de 17 cohortes (articles pour la plupart présents dans la revue de Brett, avec une sélection d'articles et une méthodologie plus sérieuse), Hafslund et al. (64) rapportent des différences significatives sur les niveaux d'anxiété, de détresse, d'humeur, qui persistent de 1 à 12 mois selon les articles sélectionnés. De plus, une préoccupation vis-à-vis du cancer du sein est plus souvent retrouvée. Il en résulte un changement d'habitudes de vie et un changement au niveau des relations sociales. Ces patientes au diagnostic de faux positifs seront plus affectées lors des prochaines invitations sans que cela ne change leur assiduité (Score AMSTAR = 6/11).

Salz et al. (65) publient en 2009 une méta-analyse très complète (21 sources) sur les différents états psychologiques que les patientes peuvent ressentir. Les articles reprennent ceux précédemment décrits dans les autres revues en y ajoutant les plus récents. La méthodologie est aussi plus soignée avec une description des biais de chaque étude (Score AMSTAR = 7/11).

On remarque dans cette revue, la différence de mesure d'un impact psychologique lié au cancer, ou en général. Les mesures validées sont présentes dans la colonne de droite (Generalized) tandis que la colonne de gauche (Breast cancer specific) représente des mesures ad hoc qui semblent plus proches de la réalité que l'on veut mesurer.

Ces résultats sont pour la plupart significatifs mais ne comportent pas tous le même nombre d'études incluses.

Outcome	Breast-cancer-specific				Generalized			
	Effect size	*k*	*n*	I^2	Effect size	*k*	*n*	I^2
Distress	0.16 (0.10–0.22)*	7	5574	76	–0.04 (–0.08–0.01)	3	2026	0
Somatization	0.12 (0.05–0.19)*	1	830	—	0.01 (–0.09–0.11)	4	1813	74
Depression					0.00 (–0.04–0.04)	9	15931	74
Fear	0.08 (0.03–0.14)*	1	1195	—	0.11 (–0.18–0.39)	2	978	91
Anxiety	0.22 (0.18–0.27)*	4	1788	0	0.03 (0.00–0.07)*	8	14873	55
Worry	0.12 (0.08–0.16)*	6	4832	51	0.02 (–0.04–0.08)	2	1102	0
Perceived likelihood	0.09 (0.04–0.14)*	4	3119	37				
Perceived benefits of mammography	0.11 (0.06–0.17)*	4	2647	40				
Frequency of breast self-exam	0.11 (0.04–0.19)*	6	2736	72				

Pooled effect sizes are *r* statistics. *k* = number of studies for each outcome, *n* = total number of participants included in pooled effect size, I^2 = heterogeneity. *$p < 0.05$.

Effets psychologique des mammographies faussement positives. Table 2 de *Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes (65)*

La dernière revue spécifique est celle de Bond et al. de 2013 (66). Elle reprend toutes ces revues auxquelles s'ajoutent 11 études (8 cohortes, 2 études transversales et 1 essai randomisé) déjà incluses dans les autres revues dans un travail bien documenté et bien détaillé (biais et méthodologies très bien consignés).

Le constat est le même pour les revues : plus de dépression, d'anxiété et d'auto-palpation. Les résultats des études primaires retrouvent un impact négatif global pouvant durer jusqu'à 3 ans, alors que les 2 articles utilisant des mesures cliniques générales ne le retrouvent pas. Les taux d'anxiété semblent plus importants lorsqu'on subit une biopsie, plutôt qu'une cytologie ou encore un simple complément d'imagerie (Score AMSTAR = 8/11).

L'IARC (38) reprend, dans sa dernière revue, les conclusions de ces 5 articles. Elle y ajoute de nouveaux articles aux conclusions similaires.

Dans la dernière mise à jour de l'US Preventive Services Task Force (53), les auteurs reprennent les conclusions des 4 revues systématiques parmi celles sus-citées faisant état de plus d'anxiété, de plus d'inquiétude quant au cancer du sein, et de plus de détresse. Ces états sont, selon les études, transitoires ou persistants. Elle y ajoute 5 autres études observationnelles montrant une différence significative d'inquiétude à propos du cancer du sein (49 % Vs 10 %, p<0,0001), qui affecterait leurs habitudes de vie (31 % Vs 2 %, p<0,0001), leurs capacités cognitives (mean mental functionning score à 6 mois à 80,6 Vs 85,0, p=0,03) et leur élan vital (mean vitality score à 6 mois, 70,3 Vs 77, p=0,02). On note à 6 mois, une différence significative sur l'échelle de dépression HADS de 3,2 Vs 2,4, p=0,045, différence non significative cliniquement (Score AMSTAR = 11/11).

2.3. Effets secondaires liés au processus de dépistage par mammographie

a) Effets psychologiques et sur la qualité de vie

Ces résultats sont quelque peu différents de la précédente partie. En effet, être invitée ou passer une mammographie peut entraîner des troubles psychologiques même si le résultat est finalement rassurant. Ces effets psychologiques sont par contre beaucoup moins étudiés, analysés seulement dans 2 études.

Dans la première partie de sa revue de littérature, Hafslund et al. (64) retrouvent un impact psychologique sur les femmes participant au dépistage : à l'approche ou à la réception de l'invitation, on observe une "petite baisse" du bien être physique et psychique (plus nerveuse, plus anxieuse, plus déprimée, plus contrariée par rapport au cancer du sein) et de la qualité de vie en général alors que leur préoccupation d'avoir un cancer du sein augmente. Cet effet est minimal et est tout de suite compensé par une augmentation du bien être après un résultat négatif.

Lorsque les niveaux d'anxiété pré et post dépistage sont comparés, les patientes sont moins anxieuses qu'avant le dépistage. L'état pré-dépistage n'est par contre pas détaillé. En revanche, ces résultats n'étaient pas valables chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein par exemple (Score AMSTAR = 4/11).

Brett et al. (62) tiraient les mêmes conclusions quant à l'augmentation minimale de l'anxiété chez les patientes participant à l'étude, anxiété bien soulagée par un résultat rassurant. Un certain nombre de femmes se sentent plus inquiètes, plus nerveuses ou même choquées à la réception de l'invitation. Ils concluent à un impact psychologique faible du dépistage dans une revue plus exhaustive (54 études, majoritairement des cohortes, qui comprend quasiment tous les articles de Hafslund (64)) mais il faut noter un travail méthodologique de revue beaucoup plus succinct (Score AMSTAR = 4/11).

b) Douleur

2 revues, reprises dans l'article de USPSTF (53), montrent que de 1 à 77 % des femmes ressentent des douleurs lors de l'examen. De 0 à 46 % des patientes ne se représenteraient pas au dépistage suivant, du fait de la douleur ressentie lors de la précédente mammographie (Score AMSTAR = 11/11).

Ces résultats semblent concorder avec les données de la revue Cochrane 2011 (29) et de la revue du Health Council of the Netherlands (59).

c) Expositions aux radiations

Quatre revues donnent des estimations des effets directs des radiations ionisantes à long terme.

La plus fournie, celle de l'IARC (38) estime un taux de cancers du sein radio-induits variant de 1 à 28 pour des femmes se faisant dépister tous les 2 ans par mammographie. Le nombre de décès par cancer radio-induits est lui estimé de 1 à 10 pour 100 000 patientes. Cette revue se base sur 18 articles aux protocoles très différents (estimation par rapport aux radiations après bombe atomique, après radiothérapie pour lymphome hodgkinien ou simple modélisation par rapport à la dose reçue pour une mammographie) (Score AMSTAR = 9/11).

UK Panel (31) estime sur 5 études ou bases de données , différentes des articles précédents, une fourchette de 1 à 6 pour 100 000 pour une périodicité de 3 ans (Score AMSTAR = 7/11).

Les 2 études, reprises dans l'actualisation de l'USPSTF (53), sont des modélisations à partir de la dose de radiations d'une mammographie et d'une estimation des effets ionisants : pour un dépistage biennal de 50 à 59 ans, on estime à 2 pour 100 000 femmes le nombre de décès par cancers radio-induits (Score AMSTAR = 11/11).

L'organisme de santé hollandais (59) donne lui, une estimation de 1,6 décès par cancers radio-induits pour 100 000 patientes (Score AMSTAR = 2/11).

DISCUSSION

1. Pertinence et limites des différents types d'études

Comme nous l'avons vu, plusieurs types d'études ont été utilisés dans ces méta-analyses et revues de la littérature.

Les essais randomisés sont considérés comme les plus pertinents et comme Gold Standard pour montrer l'effet d'une intervention sur une population (67,68). Mais que valent aujourd'hui les résultats d'études menées dans les années 80-90, voire même débutées dans les années 60 ? On comprend bien qu'après 20 ans, les préoccupations vis-à-vis du cancer du sein, le matériel médical, en particulier les mammographes, et les prises en charge du cancer du sein ont certainement évolué (30,31,38). Il semble alors compliqué d'extrapoler ces chiffres à nos pratiques actuelles. Certains auteurs (56,69) proposent de refaire un essai randomisé, sur une large population, au protocole peu contestable pour réévaluer le dépistage à la lumière des connaissances actuelles. Mais cela s'avérerait très coûteux à mettre en place et la conclusion ne pouvant être énoncée qu'après plusieurs années de suivi, la problématique resterait la même.

Les études cas-témoins ont été aussi beaucoup utilisées. Ce sont des études faciles à mettre en place, peu chères et qui peuvent renseigner sur une relation entre un facteur (participation au dépistage) et une maladie (décès par cancer du sein) (70). Cependant, elles ne peuvent pas mettre en évidence une causalité (70). Dans le cas du dépistage du cancer du sein, les auteurs estiment qu'elles contribuent à donner une meilleure appréciation de l'efficacité du dépistage (16,35). Mais cette remarque est pertinente uniquement pour les femmes y participant : en effet, les cas étant appariés, le résultat représente l'efficacité pour une participation de 100 %. Ainsi cette méthode d'évaluation ne reflète pas la réalité (71). Néanmoins, le chiffre de réduction de la mortalité par cancer du sein pourrait être dans ce cas, une information de bonne qualité à délivrer aux participantes selon les auteurs. Mais n'est-ce pas une manière artificielle d'augmenter la réduction de mortalité ?

Dans le même esprit, les études avec ajustement statistique sur la participation ont, elles aussi, tendance à surévaluer l'efficacité du dépistage. Par exemple, en comparant les résultats de Jacklyn et al. (35) qui utilisent les mêmes données que la revue Cochrane (29) , le DPF (risque relatif ajusté sur la participation) est augmenté de plus de 10 % par rapport au risque relatif de la revue Cochrane (30 % contre 19% respectivement).

Les études épidémiologiques pourraient convenir : les populations observées peuvent correspondre à celles d'un pays entier ou d'une grande région d'un pays. L'effet de la mise en place du dépistage est par contre difficile à évaluer (72) : les modifications des incidences dans les années qui suivent l'introduction du dépistage correspondent aussi, dans beaucoup d'études, à l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique de nouvelles thérapies adjuvantes, comme l'hormonothérapie (73–76) qui a complètement modifié le pronostic du cancer du sein.

Les études de cohortes semblent être un bon compromis : plus faciles à mettre en œuvre, intéressant de larges populations, et surtout plus récentes et donc plus représentatives de la situation actuelle. Le groupe contrôle est défini pour obtenir la comparaison la plus représentative du groupe "dépistage". Mais tous les groupes "contrôle" ne sont pas équivalents en terme de preuve scientifique (72). Les comparaisons à un groupe historique (en général la même population avant le dépistage) ne prennent pas en compte les évolutions des préoccupations vis-à-vis du cancer du sein (77), ni l'évolution technologique comme les traitements (73–75) et l'imagerie. Cela semble être un biais majeur. On peut aussi comparer le groupe intervention à une cohorte d'une autre région ou d'un autre pays : plus les populations sont comparables, plus le résultat est pertinent ; se pose ce problème de comparabilité : y a-t-il le même risque de cancer du sein dans les 2 populations (29,38) ? Y a-t-il les mêmes prises en charge dans ces 2 régions ? Les patientes sont-elles attentives de la même façon dans les 2 cohortes ? Pour augmenter les chances d'avoir une comparaison pertinente, certains auteurs privilégient une comparaison à deux groupes (72) : cohorte historique et géographique. Enfin, les "birth" cohortes, c'est-à-dire les cohortes fixées par l'année de naissance, représentent un intérêt dans la comparabilité (populations quasiment identiques). Mais on se doute bien que les populations étant mêlées, l'expérimentation du dépistage dans une population aura des effets sur l'attitude de l'autre, en particulier dans le recours au dépistage individuel, diminuant par exemple la réduction de mortalité attendue. Mais cette dernière méthode de comparaison est considérée par certains comme la plus fiable et par d'autres beaucoup moins fiable (39,41) !

2. Une réduction de la mortalité par cancer du sein de 20 % mais une réduction de mortalité globale non démontrée

Les données des premières méta-analyses des années 90 ont légitimé la mise en place du dépistage par mammographie dans le monde occidental avec une réduction de la mortalité par cancer du sein d'environ 30 % selon les études (13–16).

La controverse des années 2000 (19,29) aura permis une réévaluation des données des études primaires. En effet, l'essai Edinburgh (4) est aujourd'hui systématiquement exclu du fait d'une randomisation hasardeuse avec des différences socio-culturelles très nettes. L'essai HIP de New York (78) et certains essais suédois (2 Comtés (11)) sont régulièrement montrés du doigt pour des soucis méthodologiques flagrants (recensement des décès sans aveugle par exemple). En effet, on peut s'interroger sur la rigueur des auteurs de certaines études qui ne déclarent pas les mêmes effectifs ni le même nombre de décès au fil des mises à jour de leur études (13,43,79,80). C'est pourquoi, on retrouve des différences notables entre les données brutes de ces méta-analyses et des résultats qui peuvent varier d'une méta-analyse à l'autre. On peut par exemple constater cette évolution au fil des méta-analyses de Nyström : en 1993 le RR était de 24 voire 29 % alors qu'en 2002, il est estimé à 21 % après avoir classé les causes de décès de façon neutre grâce au registre national suédois.

Néanmoins, après une dizaine d'années de débat, les différents auteurs semblent s'accorder, à quelques variations près (type de régression, type de méta-analyse, périodes de suivi et d'accumulation des décès), à une réduction de la mortalité par cancer du sein d'environ 20 % (30,31,38). Seule la revue Cochrane conclut, sur les essais méthodologiquement les plus sérieux, à une réduction de mortalité par cancer du sein d'environ 10 % (29).

Il semble compliqué de tirer une conclusion fiable des revues d'études observationnelles tant les protocoles sont différents et apportent des résultats aux fourchettes très larges. On note néanmoins une tendance de réduction de la mortalité par cancer du sein d'environ 20 % (39–41). On peut faire quelques remarques sur les travaux du groupe Euroscreen, les plus étoffés à ce jour. Ce sont volontiers ces études voire les seules études qui sont citées lorsque l'on évoque les études observationnelles (31), et pourtant on peut s'interroger sur le parti pris des conclusions. En effet, il existe de grandes

divergences entre les résultats bruts et les conclusions qui sont celles qui apparaissent dans les résumé des articles. 7 des 17 articles de la revue de Moss et al. (42) retrouvent des résultats contradictoires avec les autres articles (réduction de mortalité dans des zones sans dépistage, pas de baisse de mortalité au contraire dans des zones avec dépistage, réduction de mortalité amorcée avant la mise en place du dépistage). La conclusion de la revue est pourtant sans appel : la réduction de la mortalité par cancer du sein est estimée à 1 à 9 % par an après la mise en place du dépistage ou à 28 à 36% entre la période pré- et post-implémentation du dépistage. Ce résultat est repris par la synthèse de Broeders et al. (37) sans mentionner ces informations contradictoires. Broeders reprend aussi, sans détail le résultat de Njor et al. (39) mais l'ajuste sur la participation effective (qui n'était pas évoquée dans l'article princeps) : la réduction de la mortalité passe de 26 % à 38 % (37).

La polémique à propos du dépistage du cancer du sein, provient aussi d'un autre résultat de la revue Cochrane, celui de la mortalité globale, résultat confirmé par d'autres revues depuis : il n'y a pas de réduction statistique de la mortalité globale entre les groupes "dépistage" et "témoin" (29,30,44)! La décision de prendre comme objectif d'une étude, la mortalité globale a l'avantage de proposer un objectif que l'on ne peut pas biaiser (29,81). Par exemple, dans certaines études suédoises, le classement des décès ne se faisait pas en aveugle : les causes du décès d'un patient présentant plusieurs lésions néoplasiques variaient , selon le groupe du patient (dépistage ou contrôle), très souvent en faveur du dépistage (29) , aboutissant à une réduction de la mortalité par cancer du sein surévaluée. La mortalité globale permet donc de s'affranchir de ce biais. Cependant, le volume de patientes à suivre pour mettre en évidence une différence significative est, dans ce cas, de l'ordre du million de patientes (29,81) (ce que les méta-analyses n'atteignent même pas). C'est ce que Nyström soulignait pour justifier l'intérêt du dépistage par mammographie avec un résultat non significatif de RR=0,98 (IC 95 %, 0,96-1,00) : il concluait à une réduction de la mortalité globale malgré ce résultat non significatif sous prétexte d'un manque d'effectif (43). Pour les autres auteurs, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Ainsi la mortalité par cancer du sein est certes diminuée par le dépistage, mais la réduction de mortalité globale n'a, elle, jamais été démontrée. L'impact en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein serait-il donc contre-balancé par la "iatrogénie" du protocole ?

3. Une estimation difficile du sur-diagnostic et du sur-traitement

Les chiffres présentés dans les conclusions et les résumés, c'est-à-dire les résultats mis en valeur et facilement accessibles pour le public, peuvent être influencés par la prise en compte de certains biais ou par la méthode de calcul.

La prise en compte du biais de temps d'avance au diagnostic est la plus importante (45,71). En effet, on observe une augmentation de l'incidence à la mise en place du dépistage du cancer du sein par mammographie (cf annexe 5) : les différences d'incidences entre les deux groupes, à cet instant, entraîneront un taux de surdiagnostic surévalué ! La différence persistera tant que dure la procédure (d'où une surévaluation du sur-diagnostic persistante si le calcul est effectué pendant ou à la fin de la procédure comme dans la méthode qui recense l'excès de diagnostic dans le bras dépistage uniquement pendant la procédure – méthode B dans ce travail). D'autres méthodes de calcul permettent de s'affranchir de ce biais, sans avoir recours à un ajustement statistique (31,47,82).

La méthode qui recense les décès pendant la période d'intervention puis pendant la période de suivi (méthode C) est la plus fastidieuse à mettre en œuvre, d'autant plus que la durée optimale serait celle s'étendant jusqu'au décès de la patiente. Elle semble être la plus proche de la réalité car elle aura vu apparaître la baisse compensatoire de l'incidence qui apparaît après la fin de la procédure (cf annexe 5). C'est cette méthode qui est d'ailleurs majoritairement reprise par les autorités sanitaires : d'un point de vue global pour une population, c'est de loin la plus pertinente (47,71).

La méthode utilisée par Prescrire (méthode A) (52), bien qu'elle semble très éloignée de la réalité et qu'elle donne une franche surestimation du résultat, pourrait représenter l'information donnée à la patiente : « quel est le risque que ma mammographie aboutisse à un diagnostic qui soit en réalité un sur-diagnostic ? »…

On retrouve dans la littérature d'autres méthodes de calcul, qui varient souvent en fonction du dénominateur (45,47,82) : on rapporte l'excès de diagnostic de cancer du sein à la population non dépistée par exemple, ce qui augmente le ratio (comme dans les revues de Biesheuvel et Moss).

Enfin, la prise en compte des carcinomes in situ (DCis) dans le calcul final semble logique (31,56) car ceux-ci peuvent tout d'abord évoluer vers des carcinomes invasifs (49) et sont souvent traités par une chirurgie.

Les données sur le sur-traitement, en particulier le traitement adjuvant, ne peuvent aboutir à une conclusion fiable. L'ancienneté des études semble être dans ce cas un facteur majeur influençant ces résultats : en effet, la prise en charge d'une néoplasie mammaire est aujourd'hui totalement différente de celle qui prévalait dans les années 80-90 (traitements moins agressifs, ganglion sentinelle, etc...).

De plus, les résultats des différentes revues Cochrane (29) sont contestables : peut-on vraiment conclure à partir d'une méta-analyse de 2 essais ? Les conclusions énoncées dans le dernier rapport de l'IARC qui se basent sur les mêmes données que la revue Cochrane peuvent, elles aussi, prêter à confusion : la réduction des traitements agressifs (tumorectomie Vs mastectomie) sont en fait une réduction relative par rapport au nombre de diagnostic. En nombre absolu, le nombre de tumorectomies et de mastectomies a augmenté. Les données issues des études observationnelles présentées dans le rapport de l'IARC semblent par contre se contredire : augmentation de tous les types de chirurgie, réduction du taux de certaines techniques. Encore une fois, il est difficile de juger ces articles, les auteurs rapportant des réductions du taux de chirurgie relatives au nombre de diagnostic et non à la population entière (38,83,84).

Selon les derniers chiffres de la NHS (48), en 2011 au Royaume-Uni, 99 % des patientes diagnostiquées subiront une intervention chirurgicale, 70 % une radiothérapie, 70 % une hormonothérapie et 25 % une chimiothérapie. Tous ces protocoles sont bien sûr associés à des morbidités non négligeables (pathologie cardiaque, pulmonaire, néoplasie pulmonaire dans le cas de la radiothérapie par exemple) mais à une sur-mortalité qui semble négligeable (<0,15% - estimation du "pire des cas" selon la NHS (48)). Pour les tumeurs sur-diagnostiquées, ces chiffres sont probablement surestimés : en effet, le sur-diagnostic fait plutôt référence à des tumeurs de petites tailles ou à des carcinomes in situ, situations dans lesquelles, la chimiothérapie n'est pas recommandée par exemple. De plus les recommandations de bonnes pratiques françaises ne recommandent pas de surveillance active (85), même si certains centres semblent parfois le pratiquer dans le cas des carcinomes lobulaires par exemple.

4. Des taux de faux positifs (FP) variant à travers le monde

Comme nous l'avons vu, deux méthodes de présentation de résultats peuvent influencer notre perception du dépistage. Il semble judicieux de prendre en compte le taux de FP cumulé plutôt que le taux de FP pour une mammographie, pour une meilleure appréciation de cet effet indésirable (38).

Ce travail de quantification pourrait sembler simple du fait des bases de données des services de dépistage mais, encore une fois, on retrouve des taux variant du simple au triple. Plusieurs facteurs peuvent influer sur la qualité de la mammographie et donc sur le taux de FP : densité mammaire et donc âge jeune, traitement hormonal de la ménopause, première mammographie ou absence de comparatif, ou encore intervalle entre les mammographies (86). Le radiologue et ses compétences (38,53) ainsi que le matériel (38,53) influencent aussi le résultat : les études se basant sur les données des centres de dépistage auront de meilleurs résultats que les autres études se basant sur d'autres données du fait du cahier des charges qui leur incombe (matériel spécifique, formation et nombre de lectures à réaliser par an (2)).

Enfin, des disparités sont retrouvées entre plusieurs articles du fait de différences culturelles. En effet aux États Unis, les recommandations en vigueur pour explorer une micro-calcification ne sont pas les mêmes qu'en Europe, et le climat médico-légal des pays anglo-saxons invite à plus de prudence de la part des opérateurs (38). De plus, le dépistage au États-Unis comporte une part de dépistage "opportuniste" que l'on pourrait comparer au dépistage individuel en France. Selon la HAS, cette méthode engendrerait un nombre plus important de faux-positifs (22).

5. Impacts psychologiques mal quantifiés

L'impact psychologique de la procédure de dépistage est finalement assez minime, les taux d'anxiété s'améliorant rapidement après une mammographie au résultat négatif (62,64).

L'impact des résultats faussement positifs est par contre beaucoup plus important (63,65). En effet, à la vue de ces revues et malgré les divergences de résultats, on peut conclure raisonnablement que le diagnostic de FP entraîne des perturbations psychiques notables. Celles-ci peuvent en effet chez ces patientes, influencer leur style de vie, leur comportement et leur rapport à la pathologie mammaire. On peut enfin penser que ces effets durent dans le temps.

Comme on a pu le constater, les données sur l'impact psychologique divergent entre les études, ce qui peut être expliqué par les biais habituellement rapportés dans les études d'impact psychologique : les recrutements assez faibles, les réponses déclaratives plutôt que se basant sur des échelles cliniques, (62)… Certains auteurs ont aussi préféré utiliser des échelles adaptées ou des questionnaires ad hoc (66). En effet, certaines questions des

échelles validées (de la dépression, du retentissement psychologique, de l'anxiété,...) leur semblaient hors de propos dans un contexte de suspicion de cancer du sein. Ainsi, ces résultats aux démarches non validées sont finalement difficilement reproductibles ou généralisables.

6. Gradation AMSTAR

L'échelle AMSTAR est une référence reconnue (25) pour évaluer les méta-analyses et les revues systématiques (cf annexe 1 et 6). Notée sur 11, on remarque que tous les articles n'ont pas le même poids scientifique, allant de 2 (score insuffisant) à 11 pour les revues les plus sérieuses (Cochrane, USPSTF). Les conclusions citées dans ce travail n'ont donc pas toutes la même pertinence.

Il faut noter que l'échelle AMSTAR est une échelle évaluant la méthodologie de ce type d'article. Elle se focalise donc surtout sur l'enveloppe de l'article et moins sur son contenu ! Une gradation à l'aide de l'échelle PRISMA (87,88), bien plus complète mais beaucoup plus fastidieuse, pourrait améliorer la qualité critique de ce travail en analysant point par point tous les articles intégrés dans ces revues.

7. Tendances actuelles

Ces dernières années, plusieurs organismes nationaux ont revu leurs politiques de dépistage du cancer du sein. Aux USA, malgré un dépistage initialement "intensif", les dernières recommandations de l'USPSTF ne font plus mention du dépistage par mammographie entre 40 et 50 ans, initialement conseillé annuellement (89). De plus, le grade de recommandation pour le dépistage entre 50 et 74 ans est passé de A à B (90). L'American Cancer Society, quant à elle, préconise toujours la poursuite du dépistage entre 40 et 50 ans, à un rythme annuel (33).

Plus proche de chez nous, en Suisse, en 2014, le comité Swiss Medical Board conseille de réévaluer toutes les formes de dépistages en cours du fait de l'incertitude quant à l'efficacité du dépistage par mammographie (91). Cette recommandation n'engage que cette structure, les recommandations des autres autorités suisses (Ligue contre le Cancer ou Swiss Cancer Screening) restant identiques.

En France, comme aux USA et en Suisse, plusieurs rapports émettent des conclusions divergentes.

La HAS a rendu son dernier rapport à propos du dépistage du cancer du sein par mammographie en 2012 (22). Il avait pour but de comparer l'efficacité du dépistage individuel et du dépistage organisé. La HAS était très en faveur de ce dernier tant sur le plan médical (plus de participation, efficacité globale grâce à la deuxième lecture, moins de faux positifs), que sur le plan social avec une égalité pour toute la population (pas de ticket modérateur de 30 %, pas de dépassement d'honoraires, moins d'échographie réalisée), et sur le plan économique (économie estimée à environ 3 millions d'euros). Les auteurs préconisaient donc, de passer « au tout dépistage organisé » par différents scenarii possibles. La controverse n'était qu'évoquée dans ce dossier : réduction de la mortalité finalement plus faible qu'attendue, sur-diagnostic et sur-traitement mal évalués. Elle reconnaissait en outre la nécessité de mieux informer les patientes et de mieux évaluer cette controverse. En conclusion, la HAS se réservait le droit de ne pas prendre position et c'est d'ailleurs ce qui ressortait dans le communiqué de presse sur son site internet (92). Mais le dernier référentiel de pratiques à propos du dépistage du cancer du sein, disponible sur le site de la HAS depuis 2015 (93), recommande lui le dépistage en en énonçant les effets indésirables mais sans mentionner les incertitudes actuelles.

En 2015, devant la controverse, le Ministère de la Santé, par l'intermédiaire de l'INCa, mandate un comité d'orientation, comité ayant pour objectif de faire évoluer le dépistage en vigueur en France, « dans une démarche de démocratie sanitaire, pour accroître sa pertinence, sa qualité et son efficacité ». Ce comité était composé de professionnel(le)s, de citoyen(ne)s et d'une équipe technique de l'INCa. De plus, n'importe quel(le) citoyen(ne) pouvait participer aux concertations sur internet sur le site de l'INCa. Le rapport a été rendu public en 2016 (23), juste avant la campagne d'Octobre Rose. Il préconisait deux scenarii :

1- « arrêt du dépistage organisé pour une prise en charge individualisée », ce qui revient finalement à privilégier le dépistage individuel.
2- « arrêt du dépistage organisé tel qu'il est pratiqué aujourd'hui et mise en place d'un nouveau dépistage organisé profondément modifié ».

On peut noter la présence de l'« arrêt du dépistage organisé » dans les deux scenarii ! Le premier scénario est très vite balayé par le comité du fait de l'efficacité supérieure du dépistage organisé sur le dépistage individuel. Par contre, la phrase présente dans le scénario n°2 (« arrêt du dépistage organisé tel qu'il est organisé aujourd'hui ») a disparu de la lettre remise par l'INCa au Ministère de la Santé (94), ainsi que du communiqué de

presse du Ministère (24). Dans ces derniers, on y fait mention d'une rénovation en profondeur avec une meilleure information des femmes, une prise en charge plus personnalisée et une plus grande implication du médecin généraliste. Certes, il est compliqué de résumer un rapport de 150 pages en 2, mais les incertitudes quant à l'efficacité du dépistage, préoccupation importante des citoyennes, ne transparaissent pas dans cette déclaration.

En 2017, dans son rapport au Président de la République et au Ministère de la Santé, à propos d'une évaluation intermédiaire de ce 3ème Plan Cancer (95), l'INCa tranche sur l'incertitude : « la baisse de la mortalité par cancer du sein l'emporte sur les effets du sur-diagnostic et les autres effets indésirables ». Cette conclusion se base uniquement sur le dernier rapport de l'IARC. Les rapporteurs ne se baseraient-ils pas uniquement sur le seul chiffre de 40 % de réduction de mortalité par cancer du sein publié dans le communiqué de presse en français (93) ?

Enfin tout dernièrement, le Ministère de la Santé et L'INCa ont dévoilé leur projet de dépistage du cancer du sein "rénové" (97). La procédure du dépistage organisé resterait la même, la procédure du dépistage individuel tendrait à être alignée sur le dépistage organisé, les difficultés d'accessibilité seraient réduites et les performances de l'ensemble des intervenants (recherche, anatomo-pathologie, imagerie) seraient améliorées… La "rénovation en profondeur" ne concerne donc pas la procédure elle-même. Un point notable, par contre, est la création d'une consultation remboursée à 100 %, dédiée à la prévention et aux dépistages à 50 ans. Cette consultation aura pour but de délivrer une information plus objective à la patiente pour permettre une décision éclairée de participer au dépistage ou non.

8. Informations à délivrer à la population

Les dernières revues s'accordent sur le fait d'améliorer l'information à délivrer aux patientes pour une participation libre et éclairée. Cependant, comme nous l'avons vu, l'information est multiple et les auteurs, derrière leur objectivité, font passer leur message. Le plan cancer 2014-2019, par l'action 1-9 du premier objectif (100), réaffirme la nécessité d'une amélioration du dépistage en améliorant l'information pour permettre de faire des choix éclairés. Ce message est repris et amplifié dans le rapport du comité d'orientation paru dernièrement (97), avec cette nouvelle consultation dédiée aux dépistages et à la

prévention en général. Mais actuellement, quelle est l'information délivrée à la population par les organismes de santé publique ?

La HAS, comme nous l'avons précédemment dit, se permet de ne pas prendre position à propos de la controverse dans le communiqué de presse du rapport de 2011 (92).

L'Assurance Maladie, par l'intermédiaire du site Ameli.fr (101), décrit la procédure de dépistage, la population invitée et redirige les internautes vers le site de l'INCa. Cet encart sur les avantages et inconvénients du dépistage n'est apparu sur le site que le 30 janvier 2017, il n'y avait aucune information auparavant.

L'INCa, quant à lui, détaille de façon concise mais complète, les avantages et inconvénients du dépistage. Les informations des brochures distribuées par l'intermédiaire des soignants sont elles, par contre, beaucoup plus succinctes (1): en effet, lorsqu'on réduit le volume d'informations, il y a forcément une perte de nuances. Les effets indésirables y sont juste brièvement cités ou expliqués selon la taille du document.

Pour les lettres d'invitation, il est plus difficile de conclure. La gestion du dépistage du cancer du sein étant déléguée aux départements, les informations accompagnant les lettres d'invitations sont très inégalitaires d'un point de vue information (23). Certaines ressemblent plus à des incitations à y participer ou à une publicité pour un dépistage ayant des preuves irréfutables d'une efficacité franche (102,103). De plus, on a assisté par le passé à des messages contenant des informations potentiellement effrayantes ou culpabilisantes dans les affiches officielles ou dans les lettres d'invitation (56).

Ces lacunes ou ces pratiques devraient disparaître suite à la rénovation du dépistage et ce sera donc un point à surveiller dans le futur.

Cochrane et Prescrire, que l'on peut qualifier de réticents envers le dépistage, ont édité leurs propres fiches d'informations. Prescrire (98) y fait part, par exemple, d'un sur-diagnostic de 25 % alors que, comme nous l'avons vu, leur méthode de calcul ne semble pas être la plus pertinente car non représentative de la réalité. La sélection des chiffres du dépliant Cochrane (99), en particulier le taux de sur-diagnostic de 33 % ou 52 % laisse aussi des doutes sur l'impartialité de l'information. Certes, ce sont des chiffres d'études auxquelles les auteurs ont participé, mais qui ne rendent pas compte de l'ensemble de l'incertitude. Par contre, les chiffres concernant la réduction de la mortalité semblent être

plus représentatifs de la controverse et de l'incertitude qui en découle, surtout la lettre d'information Prescrire. Ces 2 fiches ont toutefois le mérite de présenter un point de vue différent et d'y faire figurer les différents points de manière exhaustive.

Une autre source d'information est portée par les associations, dont la plus connue est Octobre Rose. Cette association, connue par une majorité de la population du fait d'un relais médiatique important et dont les actions sont très suivies voire spectaculaires (Tour Eiffel en rose !), procure une information pour les patientes qui se rapprocherait plus de la publicité. Il faut noter que cette association et le mois d'action (en octobre) est volontiers relayé par les instances nationales : jusqu'à fin 2015 et le début de la concertation citoyenne, le site de l'INCa proposait un espace dédié à Octobre Rose avec de nombreuses ressources informatives. Les pages web (104) sont pourvues de documents plus attractifs, avec une information sur les avantages mais peu d'informations sur les inconvénients... Les positions prises par Octobre Rose sont discutables : revendication sur la pratique du dépistage à partir de 40 ans, encouragement à la pratique de l'auto-palpation, examen clinique annuel à partir de 25 ans. Toutes ces mesures ne sont absolument pas validées sur le plan scientifique ! On peut comprendre néanmoins que certains membres de cette association, en particulier les personnes ayant été en contact avec la maladie ou les malades elles-mêmes, puissent essayer de convaincre le reste de la population.

Dans le communiqué de presse du Ministère de la Santé paru en octobre 2016, les actions de cette association en particulier, et d'autres, sont saluées par la Ministre qui remercie "leur présence sur le terrain pour informer, conseiller et rassurer" (24). Et pourtant l'association était fortement décriée dans le rapport du Comité d'Orientation (23). La Ministre n'a-t-elle donc pas osé choquer la population ou l'association ? Ses équipes ont-elles bien pris en compte tout le rapport ?

9. Place des professionnels de santé et des généralistes face à la littérature scientifique et aux autorités sanitaires

Deux documents récents (105,106) montrent que l'avis du médecin traitant est décisif dans la participation au dépistage, et que les femmes discutent volontiers de cette participation avec lui. C'est aussi ce qui ressort de la concertation citoyenne (23), et la consultation dédiée aux dépistages et à la prévention prévue par le plan de rénovation (97),

conforte d'ailleurs cette place centrale des soignants. Il est précisé par ailleurs, dans le point n°3 que la formation des soignants, tant initiale que continue sera améliorée.

Mais comment un médecin généraliste peut-il s'informer ?

Les articles de presse médicale sont partiellement disponibles sur internet (PubMed) sous forme de résumé. Mais comme nous l'avons vu précédemment, il y a parfois une grande différence entre les nuances apportées dans les articles et la phrase de conclusion plutôt brève : « la réduction de mortalité par cancer du sein est de ... ». A-t-on pris conscience que c'est la mortalité par cancer du sein ? Ce résultat reflète-t-il la réalité du dépistage dans les conditions actuelles ou y a-t-il des ajustements statistiques ? Quelle est la qualité des études retenues ? L'information complète dans ce cas-là n'est plus disponible que sur abonnement à la revue ou achat de l'article, et du fait de l'exhaustivité de l'information médicale sur n'importe quel sujet, il semble compliqué d'y avoir accès du fait du temps et de l'argent nécessaire à cette démarche.

Il semble donc plus facile de se baser sur une méta-analyse ou une revue systématique pour se faire son idée et pouvoir évoluer dans ses prises en charge. Mais encore une fois, même ces articles, sous couvert d'un travail statistique et scientifique sérieux, présentent finalement un point de vue subjectif, pouvant refléter les idées des auteurs.

Les autorités sanitaires françaises doivent, elles aussi, proposer une conduite à tenir quant au dépistage du cancer du sein. Comme nous l'avons vu plus haut, la position de la HAS n'est pas claire : controverse évoquée en 2012 mais disparaissant des recommandations de l'examen périodique de santé.

La partie dédiée aux professionnels de santé du site de l'INCa (107) propose d'autres informations (tirées de l'InVS) qui peuvent prêter à confusion et que l'on peut donc contester. En effet, on peut y lire : "la mortalité par cancer du sein a diminué dans la tranche d'âge 50-74 ans" alors qu'elle diminue pour toute la population, "la mortalité par cancer du sein a globalement diminué de 1,5 % par an entre 2005 et 2012 en France" (ce qui sous entendrait depuis la mise en place du dépistage ?) alors qu'elle recule depuis les années 1990. Certaines autres informations décrites, tel que le taux de survie, sont correctes sur le plan statistique seulement si certains biais sont pris en compte. Ces

informations ne sont pas fausses mais manquent de rigueur et d'objectivité pour la description statistique d'un phénomène.

Enfin, on peut s'interroger sur l'impartialité des médecins devant l'argument d'autorité que représente l'objectif de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) concernant le taux de participation au dépistage du cancer du sein. Cette rémunération se trouvera d'ailleurs valorisée après la rénovation du dépistage.

La stratégie de délivrer une information objective lors de la consultation "prévention et dépistage" semble donc compliquée à mettre en œuvre. Cela dépendra du contenu des formations initiale et continue et de ses intervenants ! Les changements ne sont pas pour tout de suite ! A noter que cette consultation n'est pas obligatoire, les patientes pouvant se rendre directement dans le cabinet de radiologie de leur choix si elles souhaitent continuer à procéder comme avant. La formation des soignants ne sera peut-être pas suffisante.

10. Intérêts et limites

Cette revue aura donc permis de réaliser une liste exhaustive des synthèses de la littérature concernant les effets, tant positifs que négatifs, du dépistage du cancer du sein. Ce travail permet de donner des repères dans cette controverse. La revue n'a par contre, pas vocation à émettre un avis quant à la pertinence d'une attitude ou d'une autre vis-à-vis de ce dépistage organisé, chacun se fera son idée... L'actualité récente en France renforce l'intérêt de ce travail.

Par ailleurs, cette revue a été réalisée par une seule personne, moi-même et reflète mes a priori. Les divergences et discussions habituelles lors de la sélection des articles ou de la restitution des résultats, n'ont donc pas pu avoir lieu. Ce travail est donc empreint de subjectivité. Enfin, la gradation scientifique des articles par l'échelle AMSTAR pourrait être améliorée par l'utilisation de l'échelle PRISMA, plus complète et plus pertinente.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, les différents protagonistes semblent, après avoir fait quelques concessions, s'accorder sur une réduction de la mortalité par cancer du sein de l'ordre de 20 %. Tous les types d'études tendent vers ce résultat avec des effectifs testés de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de personnes. L'incertitude persiste quant aux effets indésirables du dépistage, en particulier le sur-diagnostic, dont les pourcentages oscillent entre 1 et 50 % avec une estimation raisonnable aux alentours de 10-20 %. Le problème de cette incertitude est le sur-traitement et la sur-morbi-mortalité qui peut en découler. Cela se traduirait par une absence de différence de mortalité globale dans des essais qui ne sont pas conçus pour…

La question du coût du dépistage n'est pas abordée dans ce travail. Pourtant, au sein de notre système de santé en quête d'économie, cette dépense estimée par la HAS en 2008 à 211 millions d'euros dont 45 millions d'euros juste pour son organisation, n'est pas négligeable pour les services publiques.

Rapporter ces chiffres à des nombres absolus permettent de mieux se rendre compte de la balance bénéfice-risque de procéder à un tel dépistage. Mais encore une fois, les incertitudes demeurent : 1 femme sauvée pour 2000 personnes invitées pour la revue Cochrane tandis que le Panel Britannique donne une estimation d'1 femme sur 235 invitées et 1 sur 180 participantes. Le sur-diagnostic oscille entre 1 toutes les 200 femmes invitées pour la revue Cochrane, pour 1 sur 77 pour le Panel Britannique. Les ratios sont respectivement de 1 vie sauvée pour 10 sur-diagnostics et 1 vie sauvée pour 3 sur-diagnostics.

Le travail récent des concertations citoyenne et professionnelle, de très bonne qualité, a soulevé beaucoup de questions concernant ce dépistage. Les deux scenarii proposés reflétaient les divergences d'opinions au sein de ces comités. Cependant, l'INCa et le Ministère de la Santé ont vidé ce rapport de sa substance. Bien sûr, la responsabilité de modifier profondément ce dépistage est énorme pour les pouvoirs publics mais le plan de rénovation proposé n'apporte finalement que des changements minimes.

Une chose est sûre, l'information des patientes est primordiale. Celle provenant des structures étatiques manque encore de pertinence, et les invitations ou manifestations se rapportent plus à une incitation à participer qu'à une information pour un choix libre et éclairé. C'est une des principales critiques qui ressort de la concertation citoyenne.

Il nous appartient, à nous soignants, de diffuser une information émanant de plusieurs points de vue pour un choix le plus éclairé possible. Le choix final de la patiente dépendra beaucoup de son vécu (famille, entourage) et de ses convictions.

Annexe 1 – Échelle AMSTAR

1. Was an 'a priori' design provided?
The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes".

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

2. Was there duplicate study selection and data extraction?
There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

3. Was a comprehensive literature search performed?
At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?
The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SINGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?
A list of included and excluded studies should be provided.

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

6. Were the characteristics of the included studies provided?
In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?
'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high"; a summary score/range for all studies is not acceptable).

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?
The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?
For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

10. Was the likelihood of publication bias assessed?
An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

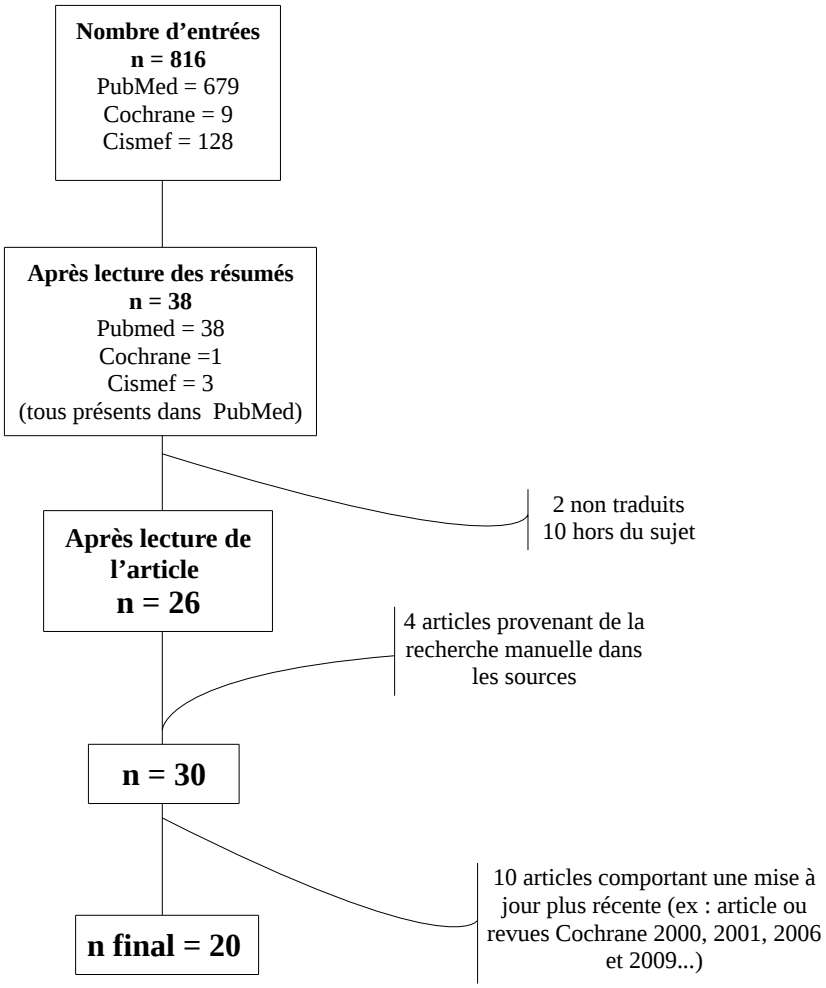
11. Was the conflict of interest included?
Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

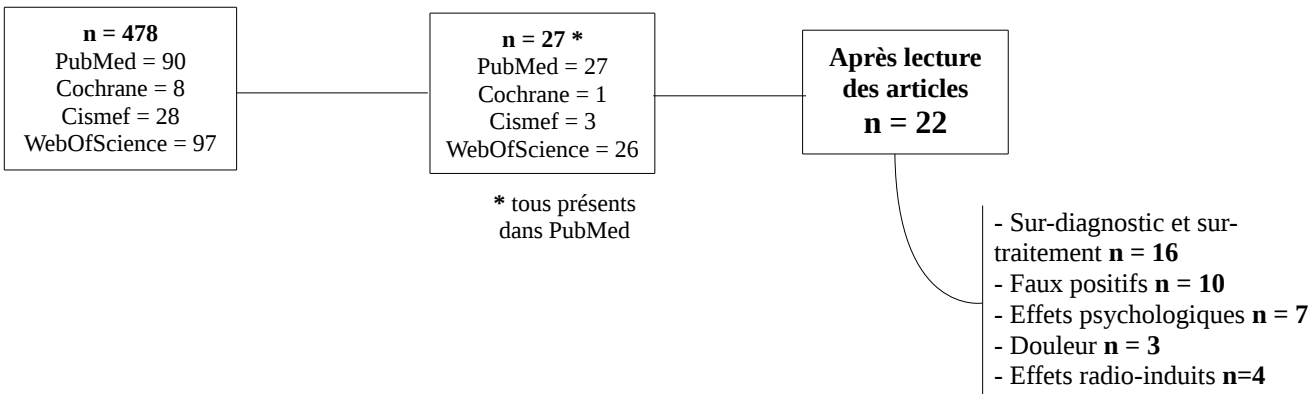
□ *YES* □ *NO* □ *CAN'T ANSWER* □ *NOT APPLICABLE*

Annexe 2 – Diagrammes de Flux

Bénéfices :



Effets indésirables :



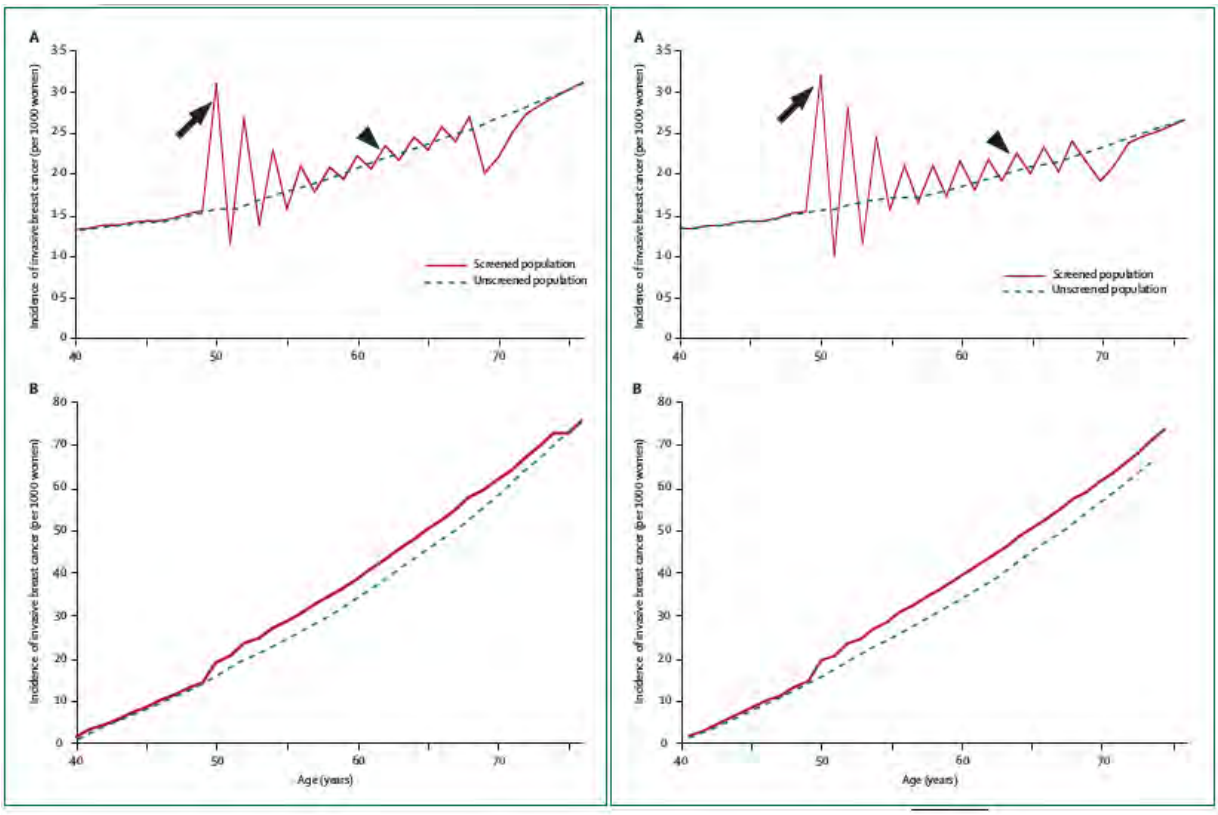
<u>Annexe 3</u> : Principales caractéristiques des essais randomisés sélectionnés dans les méta-analyses.

Nom	Auteur	Date de début	Méthode de randomisation	Nombre de participantes	Âge à l'inclusion	Intervention	Nombre de vue par mammographie	Intervalle (mois)	Nombre de mammographie	Durée de la période de suivi (années)	Mammographie proposée au bras contrôle à la fin de la procédure
New York ou HIP	Shapiro et al.	1963	Individuelle	60696	40-64	Mammo + ex. clinique	2	12	4	18	Probable
Malmö-I	Andersson et al.	1976	Individuelle	42283	45-70	Mammo seule	2	Entre 18 et 24	6 à 8	8,8 ou 15,5	Non
Malmö-II	Andersson et Janzon	1978	Individuelle	17786	43-49	Mammo seule	2	Entre 18 et 24	1 à 7	9,1 ou 10	Oui
2 comtés : Kopparberg	Tabar et al.	1980	Cluster	57897	40-74	Mammo seule	1	24 ou 33	2 à 4	17,4	Oui
2 comtés : Öestergötland	Tabar et al.	1981	Cluster	76617	40-74	Mammo seule	1	24 ou 33	2 à 4	20	Oui
Edinburgh	Alexander et al.	1978	Cluster	54643	45-64	Mammo + ex. clinique	2	24	2 à 4	14	Oui
CNBSS-I	Miller et al.	1980	Individuelle	50430	40-49	Mammo + ex. clinique	2	12	4 ou 5	22	Non
CNBSS-II	Miller et al.	1980	Individuelle	39405	50-59	Mammo + ex. clinique	2	12	4 ou 5	22	Non
Stockholm	Frisel et al.	1981	Cluster	60117	40-64	Mammo seule	1	28	2	14,9	Oui
Göteborg	Bjurstam et al.	1982	Individuelle et Cluster	51611	39-59	Mammo seule	2	18	4 ou 5	14	Oui
UK Age	Moss et al.	1991	Individuelle	160921	39-41	Mammo seule	2 puis 1	12	4 à 7	10,7	Oui

<u>Annexe 4</u> : Extrapolations statistiques du taux de faux-positifs cumulés selon les taux de faux-positifs lors de la première mammographie et lors des suivantes (Table 53 du rapport Breast cancer screening de l'IARC 2002)

False-positive results (%)				
First screen	Subsequent screens	20-year programme of screening with examination every:		
		3 years	2 years	1 year
0.7	0.5	3.2	5	10
2.0	1.0	7	10	19
4.0	2.0	13	20	35
6.0	3.0	19	29	47
8.0	4.0	25	36	58
10.0	5.0	30	43	66
10.6	10.6	49	67	89

<u>Annexe 5</u> : Schématisations des incidences (A) et des incidences cumulées (B) en l'absence (à gauche) ou en présence (à droite) de sur-diagnostic pour un dépistage de 50 à 68 ans. En rouge, les incidences avec le dépistage, en bleu et pointillés, sans dépistage.



NB : on comprend sur ces deux schémas que les incidences calculés pendant toute la durée de la procédure de dépistage vont être sur-évaluées (entraînant une sur-évaluation du sur-diagnostic – méthode B). Il semble judicieux de recenser les diagnostics pendant la période la plus longue possible pour voir apparaître la baisse compensatrice d'incidence – méthode C.
Schémas tirés de : Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening : a systematic review de Biesheuvel et al.

Annexe 6 : Tableau récapitulatifs des scores AMSTAR de chaque études

Année	Premier auteur	Titre de la revue ou de la méta-analyse	*Was an 'a priori' design provided?*	*Was there duplicate study selection and data extraction?*	*Was a comprehensive literature search performed?*	*Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?*	*Was a list of studies (included and excluded) provided?*	*Were the characteristics of the included studies provided?*	*Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?*	*Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?*	*Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?*	*Was the likelihood of publication bias assessed?*	*Was the conflict of interest included?*	Total
2014	Health Council of Netherlands	Population screening for breast cancer : expectations and developments	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	2
2015	Prescrire	Dépistage des cancers du sein par mammographies (3) : diagnostics par excès : effets indésirables insidieux du dépistage	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	9
2012	Hofvind	False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe : a literature review and survey of service screening programmes	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	N	N	N	5
2012	Smith	Breast cancer screening : the evolving evidence	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	N	Y	4
2015	Oeffinger	Breast Cancer Screening for Women at Average Risk 2015 Guideline Update From the American Cancer Society	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	N	Y	5
2014	Pace	A Systematic Assessment of Benefits and Risks to Guide Breast Cancer Screening Decisions	Y	Y	N	Y	N	N	N	Y	Y	N	Y	6
2015	Loberg	Benefits and harms of mammography	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	3
2009	Jorgensen	Screening programmes : systematic review of incidence trends	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	6
2014	Paci	European breast cancer service screening outcomes : a first balance sheet of the benefits and harms	Y	Y	N	N	N	N	N	Y	N	N	Y	4
2012	Puliti	Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe : a literature review	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	7
2007	Biesheuvel	Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	7
2005	Moss	Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening	Y	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	Y	3
2015	Myers	Benefits and Harms of Breast Cancer Screening - A Systematic Review	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	N	N	Y	7
2015 - 2016	IARC	Breast cancer screening – Volume 15	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	9
2016	Nelson (USPSTF)	Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	11
2014	WHO	WHO position paper on mammogrphy screening	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10
2012	Marmot (UK Panel)	The Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: An Independent Review	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	7
2015	Hamashima	A meta-analysis of mammographic screening with and without clinical breast examination	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	6
2013	Gotzsche (Cochrane)	Breast cancer screening with mammography	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	11

Annexe 6 (suite) : Tableau récapitulatifs des scores AMSTAR de chaque études

Année	Premier auteur	Titre de la revue ou de la méta-analyse	*Was an 'a priori' design provided?*	*Was there duplicate study selection and data extraction?*	*Was a comprehensive literature search performed?*	*Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?*	*Was a list of studies (included and excluded) provided?*	*Were the characteristics of the included studies provided?*	*Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?*	*Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?*	*Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?*	*Was the likelihood of publication bias assessed?*	*Was the conflict of interest included?*	Total
2009	Salz	Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	7
1993	Nyström	Breast cancer screening with mammography : overview of swedish randomised trials	Y	Y	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	3
2002	Nyström	Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials	Y	N	N	N	N	Y	Y	Y	N	N	Y	5
2012	Broeders	The impact of mammographic screening on breast cancermortality in Europe: a review of observational	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	5
2012	Njor	Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	N	Y	7
2012	Nickson	Mammographic Screening and Breast Cancer Mortality: A Case–Control Study and Meta-analysis	Y	Y	N	?	N	Y	N	N	Y	N	Y	5
2012	Moss	The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies	Y	?	?	?	N	Y	N	N	N	N	Y	3
1995	Kerlikowske	Efficacy of screening mammography : a meta-analysis	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	Y	N	Y	5
2014	Irvin	Screening Mammography & Breast Cancer Mortality: Meta-Analysis of Quasi-Experimental Studies	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	10
1992	Glasziou	Meta-analysis adjusting for compliance : the example of screening for breast cancer	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	Y	N	N	4
2016	Jacklyn	Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening	Y	N	Y	N	N	Y	N	N	Y	N	Y	5
2013	Erpeldinger	Is there excess mortality in women screened with mammography: a meta-analysis of non-breast cancer mortality	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	10
1998	Démissie	Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography	Y	N	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	3
2012	Harris	Breast cancer screening for women ages 50 to 69 years : a systematic review of the observational evidence	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	N	7
2005	Brett et al	The psychological impact of mammographic screening. A systematic review	N	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	6
2009	Hafslund	Mammography screening from the perspective of quality of life : a review of the literature	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N	N	N	4
2009	Brewer and al	Systematic review : the long term effexts of the false positive mammograms	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	6
2013	Bond	Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	8

Bibliographie

1. INCa. Cancer du sein : la détection précoce - Dépistage du cancer du sein | Institut National Du Cancer. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Cancer-du-sein-la-detection-precoce

2. ANAES. Évaluation du programme national de dépistage systématique du cancer du sein. 1997. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/def.pdf

3. 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. 3 sept 2002;137(5 Part 1):305-12.

4. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. Lancet Lond Engl. 5 juin 1999;353(9168):1903-8.

5. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C, Study-2 F the CNBS. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-Year Results of a Randomized Trial in Women Aged 50–59 Years. J Natl Cancer Inst. 20 sept 2000;92(18):1490-9.

6. Bjurstam N, Björneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nyström L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. Cancer. 15 mai 2003;97(10):2387-96.

7. Shapiro S, Venet W, Starx P, Venet L, Roeser R. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. Natl Cancer Inst Monogr. mai 1985;67:65-74.

8. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. BMJ. 15 oct 1988;297(6654):943-8.

9. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. J Natl Cancer Inst Monogr. 1997;(22):63-7.

10. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, Rutqvist L-E. Followup after 11 years – update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. Breast Cancer Res Treat. sept 1997;45(3):263-70.

11. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. juill 2000;38(4):625-51.

12. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 9 déc 2006;368(9552):2053-60.

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

14. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. JAMA. 11 janv 1995;273(2):149-54.

15. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. J Clin Epidemiol. févr 1998;51(2):81-91.

16. Glasziou PP. Meta-analysis adjusting for compliance: the example of screening for breast cancer. J Clin Epidemiol. nov 1992;45(11):1251-6.

17. Forrest P. Breast cancer: the decision to screen. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1990.

18. ANAES. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. 1999. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mamo.pdf

19. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? Lancet Lond Engl. 8 janv 2000;355(9198):129-34.

20. Olsen O, Gøtzsche PC. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD001877.

21. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:42-56.

22. HAS. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspective d'évolution 2011. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/argumentaire_-_participation_depistage_cancer_du_sein_2012-02-02_15-27-14_245.pdf

23. Comité d'orientation. Résultats de la concertation citoyenne. Institut National du Cancer. 2016. Disponible sur: http://www.concertation-depistage.fr/

24. Ministère de la Santé. Communiqué de presse - Octobre Rose 2016. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 . Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/marisol-touraine-salue-la-mobilisation-contre-le-cancer-du-sein-et-engage-la

25. Dupouy, Kinouani. Revue systématique de la littérature -Chic et pratique. 2013. Disponible sur: http://e-respect.fr/revue/8/mars-2013

26. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. 2017. Disponible sur: https://amstar.ca/About_Amstar.php

27. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial. J Natl Cancer Inst. 21 sept 1988;80(14):1125-32.

28. WHO Position Paper on Mammography Screening. Geneva: World Health Organization; 2014. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269545/

29. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD001877.

30. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force RecommendationEffectiveness of Breast Cancer Screening. Ann Intern Med. 16 févr 2016;164(4):244-55.

31. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet Lond Engl. 17 nov 2012;380(9855):1778-86.

32. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA. 20 oct 2015;314(15):1615-34.

33. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. JAMA. 20 oct 2015;314(15):1599-614.

34. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. JAMA. 2 avr 2014;311(13):1327-35.

35. Jacklyn G, Glasziou P, Macaskill P, Barratt A. Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence: improving information on the effects of attending screening mammography. Br J Cancer. 24 mai 2016;114(11):1269-76.

36. Nickson C, Mason KE, English DR, Kavanagh AM. Mammographic screening and breast cancer mortality: a case-control study and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. sept 2012;21(9):1479-88.

37. Broeders M, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:14-25.

38. IARC. Breast Cancer Screening - IARC Handbook of Cancer Prevention - Vol. 15. 2014. Disponible sur: http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2016

39. Njor S, Nyström L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, et al. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:33-41.

40. Harris R, Leininger L. Clinical Strategies for Breast-Cancer Screening - Weighing and Using the Evidence. Ann Intern Med. 1 avr 1995;122(7):539-47.

41. Irvin VL, Kaplan RM. Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. PloS One. 2014;9(6):e98105.

42. Moss SM, Nyström L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, et al. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:26-32.

43. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet Lond Engl. 16 mars 2002;359(9310):909-19.

44. Erpeldinger S, Fayolle L, Boussageon R, Flori M, Lainé X, Moreau A, et al. Is there excess mortality in women screened with mammography: a meta-analysis of non-breast cancer mortality. Trials. 2013;14:368.

45. Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. Lancet Oncol. déc 2007;8(12):1129-38.

46. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer. 11 juin 2013;108(11):2205-40.

47. de Gelder R, Heijnsdijk EAM, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. Epidemiol Rev. 2011;33:111-21.

48. NHS. Breast Screening Programme. 2012. Disponible sur: http://digital.nhs.uk/catalogue/PUB10339/bres-scre-prog-eng-2011-12-rep.pdf

49. NCIN. The non-invasive breast cancer report, An analysis of non-invasive breast cancers diagnosed in England from 1 January 2006 to 31 December 2007. 2007. Disponible sur: http://www.ncin.org.uk

50. Gøtzsche PC. On the benefits and harms of screening for breast cancer. Int J Epidemiol. févr 2004;33(1):56-64; discussion 69-73.

51. Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. Breast Cancer Res. 2005;7(5):230-4.

52. Prescrire. Dépistage des cancers du sein par mammographies. 3ème partie. Diagnostic par excès : effet indésirable insidieux du dépistage. 2015;

53. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Ann Intern Med. 16 févr 2016;164(4):256-67.

54. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW. European Breast Cancer Service Screening Outcomes: A First Balance Sheet of the Benefits and Harms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. juill 2014;23(7):1159-63.

55. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. BMJ. 9 juill 2009;339:b2587.

56. Jorgensen KJ. Mammography screening. Dan Med J. avr 2013;60(4):B4614.

57. Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. Breast Cancer Res. 1 mai 2015;17:63.

58. Smith RA, Duffy SW, Tabar L. Breast Cancer Screening: The Evolving Evidence. Oncol-N Y. mai 2012;26(5):471-86.

59. Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer : expectations and developments. 2012. Disponible sur: https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201401epopulation_screening_for_breast_cancer_expectations_and_developments_0.pdf

60. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:57-66.

61. IARC M. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis - 4th edition. Disponible sur: http://screening.iarc.fr/doc/ND7306954ENC_002.pdf

62. Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. Psychooncology. nov 2005;14(11):917-38.

63. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. Ann Intern Med. 3 avr 2007;146(7):502-10.

64. Hafslund B, Nortvedt MW. Mammography screening from the perspective of quality of life: a review of the literature. Scand J Caring Sci. sept 2009;23(3):539-48.

65. Salz T, Richman AR, Brewer NT. Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes. Psychooncology. oct 2010;19(10):1026-34.

66. Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S, et al. Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms. Health Technol Assess Winch Engl. mars 2013;17(13):1-170, v-vi.

67. Bhaumik S, Rana S, Karimkhani C, Welch V, Armstrong R, Pottie K, et al. Cochrane methods. Indian J Med Ethics. 2015;12(2):110–3.

68. Tanniou J. To lump or to split. Statistical evidence of subgroup findings in confirmatory clinical trials and the regulatory perspective. 2017.

69. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghate S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA. 20 oct 2015;314(15):1615-34.

70. Lewallen S, Courtright P. Epidemiology in Practice: Case-Control Studies. Community Eye Health. 1998;11(28):57-8.

71. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 17 nov 2012;380(9855):1778-86.

72. Prescrire. Dépistage des cancers du sein par mammographie. Deuxième partie : Comparaisons non randomisées : résultats voisins de ceux des essais randomisés. Prescrire. 2014;Tome 34(373):842-6.

73. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. N Engl J Med. 27 oct 2005;353(17):1784-92.

74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet Lond Engl. 14 mai 2005;365(9472):1687-717.

75. Burton RC, Bell RJ, Thiagarajah G, Stevenson C. Adjuvant therapy, not mammographic screening, accounts for most of the observed breast cancer specific mortality reductions in Australian women since the national screening program began in 1991. Breast Cancer Res Treat. févr 2012;131(3):949-55.

76. Jørgensen KJ, Keen JD, Gøtzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? Radiology. sept 2011;260(3):621-7.

77. Rostgaard K, Vaeth M, Rootzén H, Lynge E. Why did the breast cancer lymph node status distribution improve in Denmark in the pre-mammography screening period of 1978-1994? Acta Oncol Stockh Swed. avr 2010;49(3):313-21.

78. S S. Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr. déc 1996;(22):27-30.

79. Tabar. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1052811/

80. Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. Radiol Clin North Am. juill 2000;38(4):625-51.

81. Prescrire. Mammographies et dépistage du cancer du sein. 2006;Tome 26(272):348-1 à 348-37.

82. Welch H, Passow HJ. QUantifying the benefits and harms of screening mammography. JAMA Intern Med. 1 mars 2014;174(3):448-54.

83. Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Zahl P-H. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. BMJ. 13 sept 2011;343:d4692.

84. Zorzi M. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). - PubMed - NCBI. 2006. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043685

85. INCa. Recommandations de prise en charge du carcinome canalaire in situ. 2015. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Recommandations-de-prise-en-charge-du-carcinome-canalaire-in-situ

86. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. JAMA Intern Med. 13 mai 2013;173(9):807-16.

87. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 18 août 2009;151(4):264-9, W64.

88. Échelle PRISMA. Disponible sur: http://www.prisma-statement.org/

89. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. - PubMed - NCBI. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19920273

90. Final Update Summary: Breast Cancer: Screening - US Preventive Services Task Force. Disponible sur: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/breast-cancer-screening

91. Chiolero A, Rodondi N. Lessons from the Swiss Medical Board recommendation against mammography screening programs. JAMA Intern Med. oct 2014;174(10):1541-2.

92. HAS. Dépistage du cancer du sein - Dossier d'information. 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1501534/fr/depistage-du-cancer-du-sein

93. HAS. Dépistage et prévention du cancer du sein - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein

94. INCa. Lettre de l'INCa au Ministère de la Santé - Résultats de la concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein. 2016.

95. INCa. Troisième rapport au président de la République - Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs | Institut National Du Cancer. 2017. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Troisieme-rapport-au-president-de-la-Republique

96. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Dépistage du cancer du sein - point de vue du groupe de travail du CIRC. N Engl J Med. 11 juin 2015;372(24):2353-8.

97. INCa, Ministère de la Santé. Plan d'action pour la rénovation du dépistage organisé du cancer du sein. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2017. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/marisol-touraine-modernise-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein-et-annonce

98. Prescrire. Lettre info- patients. 2015.

99. Cochrane. Dépistage du cancer du sein par mammographie - lettre d'informations destinée aux patientes. 2008.

100. Plan cancer 2014-2019 : priorités et objectifs - Plan cancer | Institut National Du Cancer. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs

101. ameli.fr - Le dépistage du cancer du sein. Disponible sur: http://www.ameli.fr/assures/prevention-sante/le-depistage-du-cancer-du-sein.php

102. Gummersbach E, Piccoliori G, Zerbe CO, Altiner A, Othman C, Rose C, et al. Are women getting relevant information about mammography screening for an informed consent: a critical appraisal of information brochures used for screening invitation in Germany, Italy, Spain and France. Eur J Public Health. août 2010;20(4):409-14.

103. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. BMJ. 4 mars 2006;332(7540):538-41.

104. Cancerdusein.org - ACCUEIL. Disponible sur: http://www.cancerdusein.org/

105. INCa. Les Français face au dépistage des cancers. Collection Enquêtes et sondages – Synthèse des résultats de la 2ème vague de enquête barométrique INCa/BVA. 2009;

106. Duport, Ancelle-Park, Boussac, Uhry, Bloch. Facteurs d'adhésion au dépistage organisé du cancer du sein : étude FADO-sein . 2007. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2007/plaquette_cancer_sein/plaquette_cancer_sein.pdf

107. Les chiffres du cancer en France - Professionnels de santé | Institut National Du Cancer. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France

JEGOT Thomas 2017 TOU3 1076

Revue systématique de la littérature sur les effets du dépistage du cancer sein.

Contexte : Le cancer du sein étant un problème de santé publique majeur dans les pays occidentaux, un dépistage par mammographie y a été instauré dans les années 1990 et 2000. Depuis la polémique secondaire à la publication de la première revue Cochrane en 2001, de nombreux articles ont tenté de faire la lumière sur les incertitudes qui entourent ce dépistage.
Objectif : Recensement exhaustif et critique des revues de littérature évaluant le dépistage du cancer du sein.
Matériel et méthode : Revue de littérature systématique des méta-analyses et des revues de littérature abordant les effets du dépistage du cancer du sein par mammographie.
Résultats principaux : Selon les méta-analyses, la réduction relative de mortalité par cancer du sein dans les essais randomisés est d'environ 20 % dans le groupe dépistage. Les résultats des revues d'études observationnelles sont plus incertains mais semblent concordants. L'ajustement sur la participation augmente cette réduction aux alentours de 40 %. La mortalité globale n'est pas diminuée. Les effets indésirables du dépistage du cancer du sein sont moins connus. Le sur-diagnostic à partir des essais randomisés est estimé entre 10 et 30 % selon la méthode de calcul utilisée et entre 0 et plus de 50 % à partir des études observationnelles. Les taux de faux positifs varient de 20 à 40 % entraînant des investigations complémentaires et des conséquences psychologiques notables.
Conclusion : Du fait des variations importantes des résultats, la balance bénéfice-risque du dépistage du cancer du sein est incertaine. Il semble par ailleurs important d'informer de façon claire et le plus objectivement possible, les patientes invitées au dépistage.

Breast cancer screening, a systematic review

Background: Breast cancer is a major public health issue in Western countries. Screening with mammography started in these countries during the 1990s and the beginning of 21th century. Since the first Cochrane review and its controversial results were published, many studies have been published aiming to sort these uncertainties out.
Objectives: To exhaustively inventory of the literature reviews concerning breast cancer screening and to assess their results.
Methods: Systematic review of the meta-analysis and reviews focusing on the outcomes of breast cancer screening with mammography.
Main results: According to different meta-analysis based on randomized controlled trials (RCT), breast cancer mortality reduction due to screening is about 20%. Even though the results with observational studies are less reliable, reviews show similar findings as in RCT meta-analysis. When adjusting for compliance, relative reduction of breast cancer mortality rises up to 40%. However, overall mortality remains the same in both invited and non-invited groups.
Breast cancer screening side effects are more uncertain. In meta-analysis based on RCT, over-diagnosis is about 10 to 30%, depending on calculation methods. While review of observational studies reported an over-diagnosis rate from 0 to 50%. False positive rates variate from 20 to 40%, leading to additional investigations and psychological consequences.
Conclusion: : According to the differences observed in the results, it seems to be hard to weight the benefits and the risks of breast cancer screening with mammography. RCT have been published long time ago. Observational studies provide less reliable results which make it difficult to draw solid conclusion. Moreover, it seems important to provide clear and objective informations to patients invited for breast screening.

Discipline : médecine générale

Mots-clés : dépistage, cancer du sein, mortalité, effets indésirables, sur-diagnostic, sur-traitement, faux positifs

Keywords : screening, breast cancer, mortality, side effects, over-diagnosis, over-treatment, false-positive

Université Toulouse III-Paul Sabatier
faculté de Médecine Toulouse-Rangueil
133, route de Narbonne 31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr Pierre Boyer