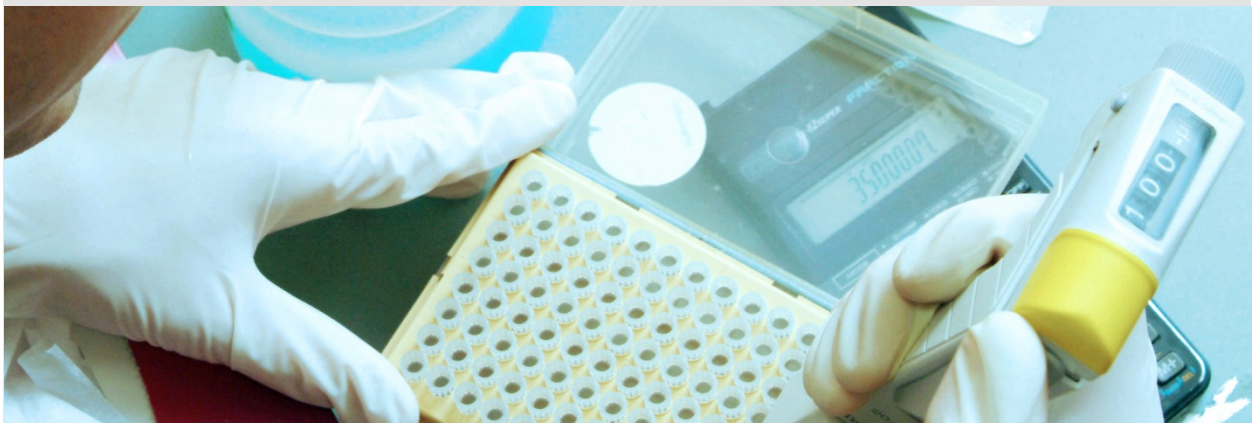


Dépistage systématique par mammographie



Rapport du 15 décembre 2013

Organe scientifique du Swiss Medical Board

Conseil d'experts :

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. méd. Dr. phil., Professeure ordinaire d'éthique biomédicale, Université Zurich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD Nursing Sciences), dipl. Sage-femme, Institut des sciences infirmières, Université Bâle
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius d'économie de la santé, Université Bâle
- Peter Jüni, Prof. Dr. méd., Professeur d'épidémiologie clinique, Université Berne (jusqu'au 30/08/2013)
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. méd., ém. Professeur de pharmacologie clinique et toxicologie, Université Zurich, président de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM)
- Urs Metzger, Prof. Dr. méd. Dr. h.c., ém. médecin chef chirurgie, Zurich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur utr., Professeure ordinaire de droit pénal, procédure pénale et droit de la médecine, Université Zurich

Secrétariat :

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, (droit) IDE
- Ruth Baumann-Hölzlem Dr. théol., (éthique) IDE
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, (technology assessment) EBP
- Brida von Castelberg, Dr. méd. (médecine), IDE
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, ND MiG, (technology assessment) EBP
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., (rédaction/administration) EBP
- Christian Weber, Dr. méd. MPH, (médecine, économie de la santé) EBP

Mentions légales

Organe scientifique Swiss Medical Board

Secrétariat

Zollikerstrasse 65

8702 Zollikon

info@medical-board.ch

www.swissmedicalboard.ch

Kurzfassung

In der Schweiz erkranken pro Jahr rund 5'400 Frauen an Brustkrebs und rund 1'400 Frauen sterben pro Jahr an dieser Erkrankung. Das "systematische Mammographie-Screening" bezeichnet die radiologische Reihenuntersuchung von Frauen im Rahmen eines Screening-Programms. Dabei werden alle Frauen einer bestimmten Altersgruppe zu einer nicht ärztlich begleiteten Röntgenuntersuchung ihrer Brust eingeladen. Solche Screening-Programme werden in einigen Kantonen allen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren angeboten.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, ob mit dem systematischen Mammographie-Screening Tumore in einem früheren Stadium entdeckt werden können, so dass die Überlebenszeit bei guter Lebensqualität der betroffenen Frauen verlängert und letztlich auch die Sterblichkeit an Brustkrebs verringert werden kann. Es werden auch die potenziell negativen Wirkungen des Screenings (z.B. Übertherapie oder psychischer Stress bei falsch-positiven Untersuchungsergebnissen) sowie das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beurteilt.

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass das systematische Mammographie-Screening dazu beitragen kann, Tumore in einem früheren Stadium zu entdecken. Die Sterblichkeit an Brustkrebs lässt sich mittels des Screenings geringfügig senken: Gemäss Studiendaten aus den Jahren 1963 bis 1991 sterben von 1'000 Frauen mit regelmässigem Screening 1 bis 2 Frauen weniger an Brustkrebs als bei 1'000 Frauen ohne regelmässiges Screening. Dieser erwünschten Wirkung sind die unerwünschten Wirkungen gegenüberzustellen: so kommt es bei rund 100 von 1'000 Frauen mit Screening zu Fehlbefunden, die zu weiteren Abklärungen und zum Teil zu unnötigen Behandlungen führen. Auch ergibt sich ein sehr ungünstiges Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- 1. Es wird nicht empfohlen, systematische Mammographie-Screening-Programme einzuführen.**
- 2. Die bestehenden systematischen Mammographie-Screening-Programme sind zu befristen.**
- 3. Alle Formen des Mammographie-Screenings sind bezüglich Qualität zu evaluieren.**
- 4. Ebenfalls werden bei allen Formen des Mammographie-Screenings eine vorgängige gründliche ärztliche Abklärung und eine verständliche Aufklärung mit Darstellung der erwünschten und unerwünschten Wirkungen empfohlen.**

Abrégé

Chaque année, en Suisse, quelque 5'400 femmes contractent un cancer du sein et environ 1'400 femmes en meurent tous les ans. Le "dépistage systématique par mammographie" désigne l'examen radiologique de dépistage effectué chez les femmes dans le cadre d'un programme de dépistage. Toutes les femmes d'une certaine tranche d'âge sont ainsi invitées à passer une radiographie des seins non suivie médicalement. De tels programmes de dépistage sont proposés dans certains cantons à toutes les femmes âgées de 50 à 69 ans.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir si dépistage systématique par mammographie permet de détecter des tumeurs à un stade plus précoce, de prolonger la survie avec une bonne qualité de vie des femmes concernées, et enfin de réduire la mortalité par cancer du sein. Les effets négatifs potentiels du dépistage (par exemple surtraitement, ou stress psychique en cas de résultats d'examen faussement positifs) ainsi que son rapport coût-efficacité sont également évalués.

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure que le dépistage systématique par mammographie peut contribuer à détecter les tumeurs plus précocement. Le dépistage permet de diminuer la mortalité par cancer du sein de façon de façon très faible: des résultats d'études menées entre 1963 et 1991 ont révélé que, sur 1'000 femmes dépistées régulièrement, on a évité 1 à 2 décès par cancer du sein par rapport aux 1'000 femmes non régulièrement dépistées. Cet effet souhaité est à comparer avec les effets indésirables: ainsi, chez une centaine des 1'000 femmes ayant été dépistées, on a obtenu des résultats faussement positifs qui ont conduit à des investigations complémentaires et parfois à des traitements inutiles. Globalement, on obtient un rapport coût-efficacité très défavorable.

Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes.

- 1. Il n'est pas conseillé de lancer un programme de dépistage systématique par mammographie.**
- 2. Les programmes de dépistage systématique par mammographie existants doivent être limités dans le temps.**
- 3. Toutes les formes de dépistage par mammographie doivent être évaluées en termes de qualité.**
- 4. En outre, pour toutes formes de dépistage par mammographie, une évaluation médicale approfondie ainsi qu'une explication claire avec la présentation des effets souhaités et des effets indésirables sont recommandées.**

Summary

Some 5,400 women contract breast cancer in Switzerland every year, and around 1,400 die of this disease annually. "Systematic mammography screening" is the term used to describe the serial radiological examination of women within the framework of a screening program. Thereby all women in a specific age group are invited to an X-ray examination of their breasts which is not conducted by a doctor. In some Cantons, such screening programs are offered to all women aged from 50 to 69.

In the present report by the Swiss Medical Board, the issue is addressed of whether, by using systematic mammography screening, tumors can be detected at an earlier stage, so that the survival time with good quality of life of the affected women can be prolonged, and, in the final analysis, the mortality rate from breast cancer can be reduced. The potentially negative effects of the screenings (such as excess therapy or psychological stress in the event of false positive examination results) are assessed, as well as the costs-effectiveness ratio.

On the basis of the existing literature, the conclusion can be drawn that systematic mammography screening can contribute to the discovery of tumors at an earlier stage. The mortality rate from breast cancer can be reduced slightly by means of the screening: According to study data from the years 1963 to 1991, of 1,000 women with regular screening, 1 to 2 fewer women die from breast cancer than 1,000 without regular screening. This desirable effect is offset by the undesirable effects: Specifically, with about 100 of 1,000 women with screening, erroneous results are produced, which lead to further investigations and, in part, to unnecessary treatments. Furthermore, the costs-effectiveness ratio is very unfavorable.

The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- 1. It is not recommended that systematic mammography screening programs be introduced.**
- 2. A time limit is to be set on existing systematic mammography screening programs.**
- 3. All forms of mammography screening are to be evaluated with regard to quality.**
- 4. Likewise, for all forms of mammography screening, a previous thorough medical evaluation and a comprehensible clarification with presentation of the desirable and undesirable effects are recommended.**

Avant-propos

Le Swiss Medical Board analyse et évalue les méthodes de diagnostic et les interventions thérapeutiques d'un point de vue médical, économique, éthique et juridique. L'enjeu consiste essentiellement à évaluer le rapport coût-efficacité des prestations thérapeutiques qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins, puis de formuler des recommandations à l'attention des décideurs politiques et des fournisseurs de prestations. L'objectif est d'assurer l'utilisation optimale des moyens disponibles. Pour les prémisses et la démarche, prière de se reporter au rapport « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique (situation au 31 octobre 2011) ». Ce rapport est disponible sur le site Internet du Swiss Medical Board (www.swissmedicalboard.ch).

L'Organe scientifique interdisciplinaire, indépendant de l'administration, des fournisseurs de prestations et de l'industrie, est composé d'un conseil d'experts et de l'équipe du Secrétariat. Ils élaborent les rapports et formulent des recommandations en tant que base de décisions à l'attention de l'Association. Des spécialistes externes sont mis à contribution en fonction des thèmes. L'Association est responsable du choix des thèmes et de la mise en œuvre des recommandations.

Le présent rapport, intitulé « Dépistage systématique par mammographie », a été élaboré entre les mois de février et novembre 2013. Le traitement de fond des différents chapitres ainsi que la formulation du rapport ont été effectués par l'équipe du Secrétariat. Les projets de rapports ont été examinés par le Conseil d'experts et discutés conjointement avec l'équipe du Secrétariat dans le cadre de quatre ateliers du Swiss Medical Board. La version finale du rapport et de ses recommandations a été approuvée en novembre 2013.

Des spécialistes du thème étudié ont été mis à contribution, sur proposition de la FMH¹, pour la préparation du présent rapport :

- Patrick Hohlfeld, Prof. Dr. méd., Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Christoph Rageth, Dr. méd. et privat-docent, Centre du sein de Zurich
- Beat Thürlimann, Prof. Dr. méd., Centre du sein de l'hôpital cantonal de Saint-Gall
- Rosanna Zanetti Dällenbach, Dr. méd. et privat-docent à l'Université de Bâle

Ces spécialistes ont été interrogés au cours d'un entretien de deux heures environ par deux représentants de l'équipe du Secrétariat sur les divers aspects de la problématique et invités à prendre position sur la partie médicale du présent rapport (chapitres 1 à 4). Le Swiss Medical Board remercie ces spécialistes pour leurs précieuses contributions. Ceux-ci n'ont pas été

¹ L'association swiss cancer screening (représentée par Jean-Bernard Moix, Chris de Wolf, Dr. méd., et Mme Doris Summermatter, secrétaire générale) a par ailleurs été contactée à propos de questions spécifiques sur la qualité, l'organisation et l'exécution du dépistage systématique en Suisse.

associés à l'établissement de la version finale du rapport. Le rapport et, en particulier, les recommandations ont été élaborés et adoptés par le Secrétariat et le Conseil d'experts du Swiss Medical Board et ne reflètent donc pas nécessairement l'opinion des spécialistes.

Sommaire

Dépistage systématique par mammographie	I
Kurzfassung.....	I
Abrégé	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Summary	II
Avant-propos.....	IV
1 Introduction.....	1
1.1 Situation initiale.....	1
1.2 Situation en Suisse.....	3
1.3 Problématique.....	6
1.4 Recherche de littérature.....	7
2 Effets médicaux.....	10
2.1 Effets souhaités.....	10
2.1.1 Résultats des revues et méta-analyses	10
2.1.2 Résultats des études d'observation.....	14
2.1.3 Discussion.....	18
2.2 Effets indésirables.....	21
2.3 Évaluation de l'effet en QALY.....	24
2.3.1 Hypothèses et calculs.....	25
2.3.2 Analyse de sensibilité.....	30
2.3.3 Discussion.....	30
3 Coûts.....	32
4 Comparaison coûts-effet.....	34
4.1 Rapport coût-efficacité.....	34
4.2 Discussion.....	34
4.3 Impact sur les dépenses de santé.....	35
5 Considération des aspects éthiques.....	37
5.1 Évaluation des fondements scientifiques	37
5.2 Considérations d'éthique sociale.....	37
5.3 Considérations d'éthique individuelle.....	40
5.4 Résumé.....	41
6 Considération des aspects juridiques.....	42
6.1 Fondements.....	42
6.1.1 Droit fédéral.....	42
6.1.2 Droit cantonal.....	43
6.2 Conséquences de la conformité EAE.....	43
6.3 Information et responsabilité en cas d'interprétations erronées des dépistages	46
6.4 Garantie de la qualité	47
7 Résumé, appréciation globale et recommandations.....	48
7.1 Résumé et appréciation globale.....	48
Évaluation de l'effet en QALY	51
7.2 Recommandations.....	54

A1 Bibliographie.....	1
A2 Fondements juridiques des programmes de dépistage par mammographie actuellement réalisés.....	1
A3 Essais cliniques randomisés (ECR) relatifs au dépistage systématique par mammographie.....	1
A Explication des termes de description techniques de la validité diagnostique.....	1

1 Introduction

1.1 Situation initiale

Chaque année, en Suisse, quelque 5 400 femmes contractent un cancer du sein, 80 % des nouveaux cas intervenant chez les femmes à partir de 50 ans. Le cancer du sein est ainsi le type de cancer le plus fréquent chez la femme. Environ 1 400 femmes meurent du cancer du sein tous les ans en Suisse, la majorité des décès intervenant entre 45 et 84 ans (75 %). Environ 5 % meurent entre 15 et 44 ans, contre 20 % après 85 ans. Globalement, le cancer du sein est responsable de 4,4 % du nombre total de décès chez les femmes par an (Office fédéral de la statistique, annuaire statistique 2011).

Le terme de mammographie désigne l'examen radiologique du sein (généralement chez la femme). Cet examen nécessite l'utilisation d'appareils de radiographie spéciaux, la quasi-totalité des appareils utilisés en Suisse étant numériques. L'examen consiste à prendre plusieurs clichés de chaque sein à partir de deux, le cas échéant, trois plans (généralement verticalement depuis le haut et à l'oblique latéralement). Pendant la radiographie, le sein est modérément comprimé entre un récepteur plan et une plaque de plexiglas afin de limiter l'exposition au rayonnement et permettre un cliché optimal du tissu mammaire (Fig. 1).

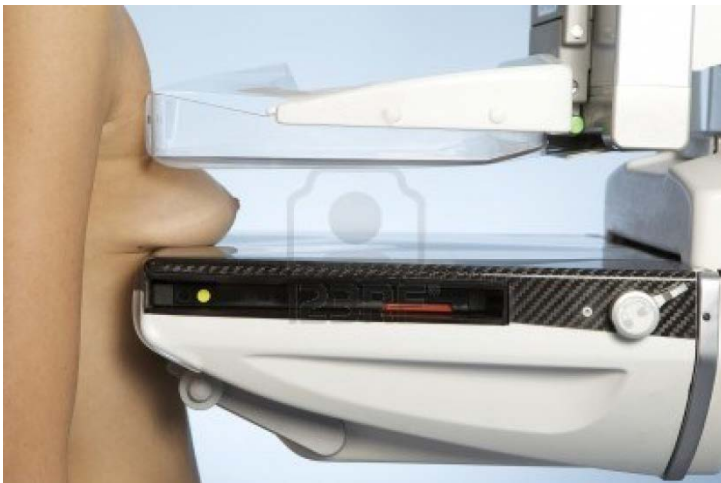


Fig. 1: Mammographie d'un sein de femme

La mammographie est reconnue comme la meilleure méthode radiologique pour l'investigation des nodules mammaires et autres pathologies mammaires. Ce rapport n'a **pas** pour objet l'utilisation diagnostique de la mammographie ni son emploi à des fins d'investigation chez la femme présentant un risque accru de cancer du sein ou de tests génétiques visant à détecter la

présence d'un risque accru de cancer du sein (voir le « cas Angelina Jolie »²). Le présent document entend plutôt examiner la mammographie dans le cadre d'un dépistage systématique, utilisé à des fins de détection précoce³ du cancer du sein.

Le problème essentiel du cancer du sein et de ses stades préliminaires est qu'il ne devient généralement symptomatique qu'à un stade avancé de la tumeur. L'objectif du dépistage par mammographie consiste à détecter les tumeurs à un stade plus précoce pour pouvoir prolonger la survie, avec une bonne qualité de vie, des femmes concernées.

Il convient, lors de cette détection précoce, de distinguer entre le **dépistage opportuniste**, qui se déroule dans le cadre d'une relation médecin-patient individuelle, et les **programmes de dépistage systématique**.

Le dépistage opportuniste est une mesure de précaution individuelle, suivie médicalement. Il concerne les femmes qui souhaitent procéder à un examen radiologique du sein, même en l'absence de signes de modification pathologique de la glande mammaire.

Le dépistage systématique désigne l'examen radiologique de femmes effectué dans le cadre d'un programme de dépistage. Il consiste à inviter toutes les femmes d'une certaine tranche d'âge à passer une radiographie des seins non suivie médicalement.

L'utilité des programmes de dépistage par mammographie fait l'objet de discussions controversées depuis un certain nombre d'années. Il est indéniable que la détection précoce ne peut prévenir le cancer du sein (comme le ferait par exemple une vaccination). La détection précoce par dépistage sert en premier lieu à détecter et à traiter le cancer du sein à un stade précoce. Ce dépistage, qui, le cas échéant, peut entraîner la recommandation d'une investigation diagnostique supplémentaire, soulève la question de la validité diagnostique du test et des implications qui en découlent (voir également Annexe A4).

En ce qui concerne le dépistage systématique par mammographie, il convient de distinguer entre les situations suivantes :

- a) Les femmes qui prennent régulièrement part à un dépistage et chez qui on détecte un cancer du sein au stade précoce que l'on peut traiter (résultats « vrais positifs », but du dépistage) ;
- b) Les femmes qui prennent régulièrement part à un examen de dépistage et chez qui on ne détecte aucun cancer du sein (résultats « vrais négatifs ») ;
- c) Les femmes présentant des résultats faux positifs, chez qui la mammographie détecte des signes de cancer du sein, alors qu'elles ne souffrent d'aucune maladie cancéreuse ; (ces cas vont de pair avec des examens complémentaires, voire dans certains cas avec des

² Voir p. ex. <http://www.forbes.com/sites/ionentine/2013/05/30/angelina-jolies-breast-cancer-stirs-debate-over-mandatory-screening/> (dernière consultation 30/05/2013)

³ On soulignera qu'il est également possible d'établir un diagnostic par échographie et tomographie par résonance magnétique. Ces méthodes sont cependant très rarement utilisées à des fins de diagnostic précoce et uniquement chez certains groupes de patientes.

opérations superflues, et provoquent la plupart du temps un stress psychique chez les patientes) ;

- d) Les femmes chez qui le dépistage par mammographie permet de détecter une tumeur, qui (si elle n'avait pas été décelée lors de la mammographie) n'aurait cependant jamais été diagnostiquée et n'aurait jamais eu aucune pertinence clinique. (Ces femmes seraient certes mortes **avec** un cancer du sein, mais pas **à cause** de ce cancer du sein) ;
- e) Les femmes présentant des résultats faux négatifs, chez qui la mammographie ne détecte aucun signe de cancer du sein, alors que celui-ci existe pourtant. Une partie de ces tumeurs sont diagnostiquées ultérieurement et souvent cliniquement ;
- f) Les femmes qui, au moment de l'examen de dépistage, ne présentent pas de cancer du sein, mais qui développent un cancer du sein entre deux examens de dépistage, lequel est alors diagnostiqué cliniquement (« cancers d'intervalle ») ;
- g) Les femmes chez qui le dépistage par mammographie permet de détecter une tumeur, qui se trouve cependant à un stade tellement avancé que le résultat du traitement ne se distingue pas du résultat d'un diagnostic clinique établi ultérieurement (c'est-à-dire que le diagnostic par mammographie ne va pas de pair avec un allongement de la durée de vie pour une qualité de vie égale ou meilleure).

Dans ce contexte, il convient d'accorder une importance particulière aux perspectives d'éthique individuelle et sociale ainsi qu'aux aspects juridiques et économiques lors de l'évaluation de l'effet du dépistage systématique par mammographie.

1.2 Situation en Suisse

L'usage de la mammographie en tant que méthode de détection précoce du cancer du sein est fortement répandu en Suisse. Selon les indications de l'Enquête suisse sur la santé de 2007 (Tableau 1), 74,6 % des femmes de 50 à 59 ans ont déjà subi une mammographie, contre 81,2 % pour les 60–69 ans. 25,0 %, voire 26,9 % de ces examens avaient été pratiqués au cours des 12 mois précédant l'enquête, en grande partie à des fins de détection précoce. Les femmes de nationalité suisse ont plus tendance que les femmes d'origine étrangère et les femmes ayant un niveau d'éducation plus faible à recourir à la détection précoce. Les femmes ayant subi une mammographie étaient plus souvent originaires de Romandie (52,8 %) et de la Suisse italienne (57,3 %). Dans la mesure où cette dernière ne dispose pas de programme de dépistage cantonal, on peut généralement partir d'un taux de dépistage opportuniste élevé en Suisse, du moins dans les zones urbaines. Les chiffres et les données indiqués au tableau 1 renvoient donc à la situation **nationale** ; les chiffres des programmes de dépistage cantonaux divergent, en partie, de façon significative. Certains aspects relatifs aux particularités des programmes de dépistage ont fait l'objet de publications [Chamot et al., 2007 ; Ess et al., 2010 ; Bulliard et al., 2011 ; Bulliard et al., 2004].

Caractéristiques	Examen pratiqué au moins une fois	Examen au cours des 12 derniers mois	Pourcentage*
Age			
20-29	7,3 (5,7-9,4)	2,5 (1,6-3,8)	51,6 (38,7-64,2)
30-39	18,0 (15,8-20,3)	4,0 (3,0-5,3)	45,2 (38,4-52,1)
40-49	42,5 (39,6-45,5)	10,6 (8,9-12,6)	53,6 (49,1-58,1)
50-59	74,6 (71,6-77,3)	25,0 (22,5-27,7)	78,9 (75,7-81,7)
60-69	81,2 (78,8-83,5)	26,9 (24,3-29,8)	82,5 (79,8-84,9)
70-79	66,0 (62,5-69,3)	14,2 (11,9-16,8)	77,9 (73,9-81,5)
80+	48,4 (43,6-53,2)	6,7 (4,9-9,2)	72,7 (65,8-78,6)
Autres tranches d'âge			
20-24	6,6 (4,2-10,2)	2,6 (1,3-4,9)	58,2 (35,2-78,1)
25-34	10,6 (8,8-12,7)	2,6 (1,8-3,7)	45,0 (35,8-54,7)
35-44	29,4 (26,9-31,9)	6,4 (5,2-7,9)	47,7 (42,6-52,9)
45-54	59,6 (56,4-62,7)	19,3 (16,9-21,9)	69,5 (65,7-73,1)
55-64	82,2 (79,7-84,4)	27,2 (24,7-30,0)	80,7 (77,8-83,3)
65-74	73,4 (70,4-76,2)	20,6 (18,1-23,4)	81,6 (78,5-84,4)
75+	55,6 (52,1-59,1)	9,1 (7,3-11,2)	73,7 (69,1-77,9)
Nationalité			
Suisse	47,6 (46,2-48,9)	13,2 (12,4-14,1)	71,7 (69,9-73,4)
Etrangère	40,3 (36,5-44,1)	12,5 (10,2-15,3)	70,3 (64,4-75,6)
Education			
Scolarité obligatoire	55,0 (51,7-58,2)	15,4 (13,1-17,9)	73,8 (69,6-77,6)
Secondaire	46,1 (44,5-47,7)	12,9 (11,9-14,0)	71,9 (69,8-73,9)
Université	41,3 (38,7-44,0)	12,1 (10,5-13,9)	67,9 (63,7-71,7)
Régions linguistiques			
Suisse germanophone	43,5 (42,0-45,1)	10,6 (9,7-11,6)	68,2 (65,9-70,4)
Suisse francophone	52,8 (50,5-55,1)	19,4 (17,7-21,2)	77,6 (75,0-80,1)
Suisse italophone	57,3 (53,2-61,3)	19,5 (16,4-23,1)	80,0 (75,2-84,1)
8 régions			
GE, VD, VS	54,0 (51,1-56,8)	20,3 (18,2-22,6)	79,0 (75,8-81,8)
FR, JU, NE	48,9 (45,4-52,3)	17,8 (15,4-20,4)	73,9 (69,4-77,9)
AG, BE, SO	45,2 (42,5-47,9)	11,0 (9,4-12,8)	66,6 (62,7-70,2)
BS, BL	50,9 (45,3-56,6)	11,2 (8,1-15,2)	72,9 (65,5-79,3)
Zurich	43,5 (40,3-46,7)	10,7 (8,8-12,9)	68,3 (63,5-72,7)
Suisse orientale	39,4 (35,7-43,3)	9,1 (7,2-11,5)	70,0 (64,1-75,3)
Suisse centrale	39,8 (36,3-43,4)	9,8 (7,9-12,1)	65,1 (59,3-70,4)
Tessin	57,0 (53,1-61,0)	19,4 (16,4-22,8)	79,8 (75,1-83,8)
Total	46,4 (45,1-47,7)	13,1 (12,3-14,0)	71,4 (69,8-73,1)

*Pourcentage des femmes chez qui le dernier examen effectué l'a été à titre d'examen préventif ou de « check-up ».

Tableau 1 : Proportion de femmes dans la population suisse âgée de plus de 20 ans (en pourcentages et avec un intervalle de confiance de 95 %), ayant subi une mammographie (y compris dans le cadre d'un dépistage systématique et opportuniste) au cours des 12 mois précédant l'enquête ; auto-déclarations basées sur l'Enquête suisse sur la santé de 2007. Source : Programme national contre le cancer pour la Suisse 2011-2015, Oncosuisse, Berne, 2011

La Suisse dispose de programmes de dépistage systématique dans les cantons suivants : Berne, Fribourg, Genève, Grisons, Jura (y compris le Jura bernois), Neuchâtel, Saint-Gall, Thurgovie, Vaud et Valais (voir Fig. 2). Les cantons de Bâle-Ville et du Tessin ont décidé d'introduire un programme de ce type. Les autres cantons ne proposent pas pour l'instant de programmes de dépistage, même si des démarches dans ce sens sont aujourd'hui en cours dans certains cantons

(p. ex. LU, SO, ZG). Tous les programmes ont entre-temps rejoint le *swiss cancer screening*, la Fédération suisse des programmes de dépistage du cancer, fondée en 2008 : celle-ci veille à l'adoption, au maintien et à la documentation de normes de qualité strictes et uniformes par rapport au déroulement de l'examen, aux appareils utilisés et aux qualifications du personnel. Les taux de participation varient selon les différents programmes et fluctuent entre 30 et 60 %. On peut supposer que ces taux sont avant tout conditionnés par le « dépistage opportuniste » concurrent.

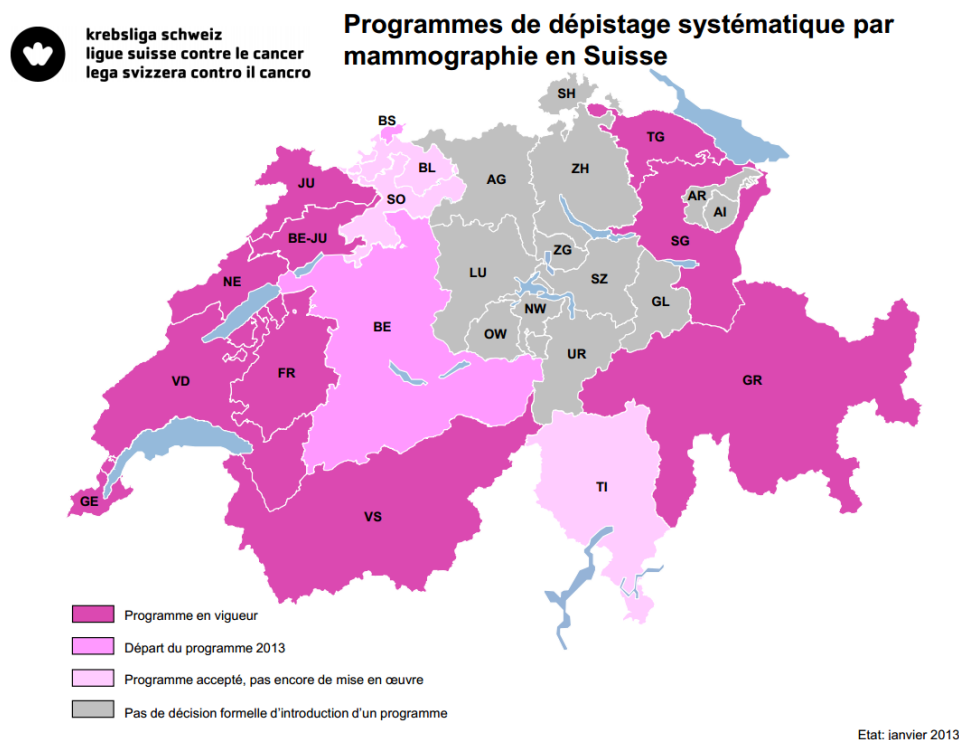


Fig. 2 : Programmes de dépistage par mammographie en Suisse

(Source : http://assets.krebsliga.ch/downloads/schweizerkarte_programme_vorstosse_aktivitaten_d.pdf dernière consultation 14/10/2013)

On ne dispose encore d'aucune évaluation globale des résultats relatifs à la réduction de la mortalité du cancer du sein ainsi qu'aux autres caractéristiques clés de ces programmes cantonaux. Une première évaluation des programmes les plus anciens (menés dans les cantons de Genève, de Vaud et de Valais depuis 1999) est prévue et doit être publiée fin 2013. Les résultats de cette évaluation n'étaient pas encore disponibles au moment de la rédaction de ce rapport. En avril 2013, *Swiss cancer screening* a mis à la disposition de l'organe scientifique du Swiss Medical Board un rapport de suivi intitulé « Dépistage par mammographie en Suisse, 2010 », qui se limite au « groupe cible proprement dit des femmes de 50 à 69 ans dans le cadre des 5 programmes menés en Suisse occidentale au cours de l'année 2010 ». Ce rapport ne traite pas de la situation à l'échelle nationale et ne constitue pas non plus une évaluation scientifique.

En vertu de l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; SR 832.112.31), la mammographie est remboursée par l'assurance maladie, lorsque l'examen est nécessaire « en

cas de soupçon sérieux de pathologie mammaire », (par exemple un nodule palpable dans le sein) ou lorsque les autorités cantonales adoptent un programme de dépistage par mammographie. Afin qu'un programme cantonal puisse être autorisé et que les coûts de l'examen radiologique puissent être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins (OAS), celui-ci doit satisfaire à des exigences et critères de qualité⁴ prédéfinis. Selon l'OPAS⁵, toutes les femmes de plus de 50 ans domiciliées dans un canton concerné ont droit tous les 2 ans à une mammographie dans le cadre des programmes cantonaux.

1.3 Problématique

Le présent rapport se penche sur la question de savoir s'il est possible, par le dépistage systématique par mammographie, de détecter des tumeurs à un stade plus précoce pour pouvoir prolonger la survie, avec une bonne qualité de vie⁶ des femmes concernées et, à terme, réduire la mortalité par cancer du sein. Il évalue également les effets potentiellement négatifs du dépistage (surtraitement, par exemple, ou stress psychique en cas de résultats d'examen faussement positifs) ainsi que le rapport coût-efficacité.

Cette évaluation est basée sur le document « Évaluation des procédures thérapeutiques – approche méthodologique – situation au 31 octobre 2011. »

La première partie est en conséquence descriptive et s'efforce :

- de recueillir et de vérifier les données et les faits,
- de déterminer les effets médicaux (souhaités et indésirables)
- de déterminer les coûts et
- d'analyser le rapport coût-efficacité.

Ce document s'appuie dans la mesure du possible, sur des études et des enquêtes publiées. Afin d'obtenir des indications concrètes, des valeurs quantitatives ont été calculées ou estimées pour les effets et les coûts. Certaines hypothèses ont également été établies à divers endroits. Les résultats obtenus ont ensuite été examinés sur le plan de leurs

- aspects éthiques et
- aspects juridiques

Le document s'appuie finalement sur ces conclusions pour dresser une appréciation globale et formuler des recommandations.

⁴ Les exigences de qualité des programmes cantonaux sont établies par le biais de l'ordonnance du Conseil fédéral du 23 juin 1999 sur l'garantie de la qualité des programmes de détection précoce du cancer du sein par mammographie (SR 832.102.4).

⁵ L'OPAS permet un dépistage remboursé par les caisses-maladie à partir de 50 ans dans le cadre des programmes cantonaux, sans fixer elle-même de limite d'âge maximum. Les programmes individuels prévoient des limites d'âge de 50-69 ans, 50-70 ans et (dans un canton) 50-74 ans. L'Association SwissCancer Screening part elle-même d'un groupe cible de femmes de 50 à 69 ans. Dans la littérature, la limite de 69 ans est décrite comme un « almost 'natural' cut-off age » pour « the usefulness of screening in older age groups » [van der Maas, 2001].

⁶ On citera p. ex. l'augmentation du taux d'interventions chirurgicales conservatrices, la réduction des chimiothérapies ou des chimiothérapies moins agressives, etc.

1.4 Recherche de littérature

Afin d'évaluer l'effet du dépistage par mammographie, il s'est tout d'abord avéré nécessaire de rechercher des revues et des méta-analyses systématiques de qualité comme base de départ. Les méta-analyses des essais contrôlés randomisés (ECR) présentent généralement les résultats les moins incertains, lorsqu'elles sont méthodologiquement adéquates et adaptées à la problématique.

Cette évaluation intègre des publications relatives à des ECR, où les patientes ont été assignées de façon aléatoire à un groupe d'intervention avec mammographie systématique et un groupe témoin sans mammographie systématique. Les publications devaient permettre de tirer des conclusions sur des femmes âgées de 50 à 69 ans. On trouvera également la présentation des résultats de certaines études d'observation à titre complémentaire.

La recherche de ces publications s'est appuyée sur les banques de données suivantes :

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

à partir des mots de recherche suivants⁷ (et de leurs combinaisons, sous forme de texte libre, dans les titres, les abrégés et en tant que terme MeSH) :

- Breast Cancer
- Mammography
- Mass screening
- Revue

Le choix des publications a été limité à la littérature anglophone, francophone et germanophone. La recherche a cependant été effectuée uniquement à partir des termes de recherche anglais susmentionnés. Les listes de références des publications consultées dans leur version intégrale ont été examinées en vue d'identifier d'autres publications.

Voir Fig. 3 pour la procédure de recherche de littérature.

Une liste contenant l'ensemble des publications jugées pertinentes a ensuite été soumise aux spécialistes susmentionnés à des fins d'évaluation et communiquée aux décanats des cinq facultés de médecine suisses lors d'une procédure de consultation. Cette procédure de consultation a permis d'identifier d'autres ouvrages de littérature secondaire, mais aucune étude supplémentaire répondant aux critères d'inclusion.

⁷ Exemple de stratégie de recherche pour PubMed : (((breast cancer[Title/Abstract] AND mammography[Title/Abstract]) AND ("mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields])) AND ("review" [Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields])) AND ("2008/01/01"[PDAT]: "3000"[PDAT])

Ont également été intégrées dans l'évaluation toutes les méta-analyses des ECR effectués en vue d'examiner l'influence de la détection précoce par le biais d'un programme de dépistage par mammographie sur le taux de mortalité spécifique à la maladie, et au cours desquels un examen de détection précoce par mammographie a été pratiqué dans le groupe d'intervention par rapport à un groupe témoin pour lequel aucune mammographie n'était prévue (« critères d'inclusion »). Lorsqu'une étude faisait l'objet de plusieurs publications (publication de résultats intermédiaires par exemple) seule la dernière publication de l'étude a été prise en compte.

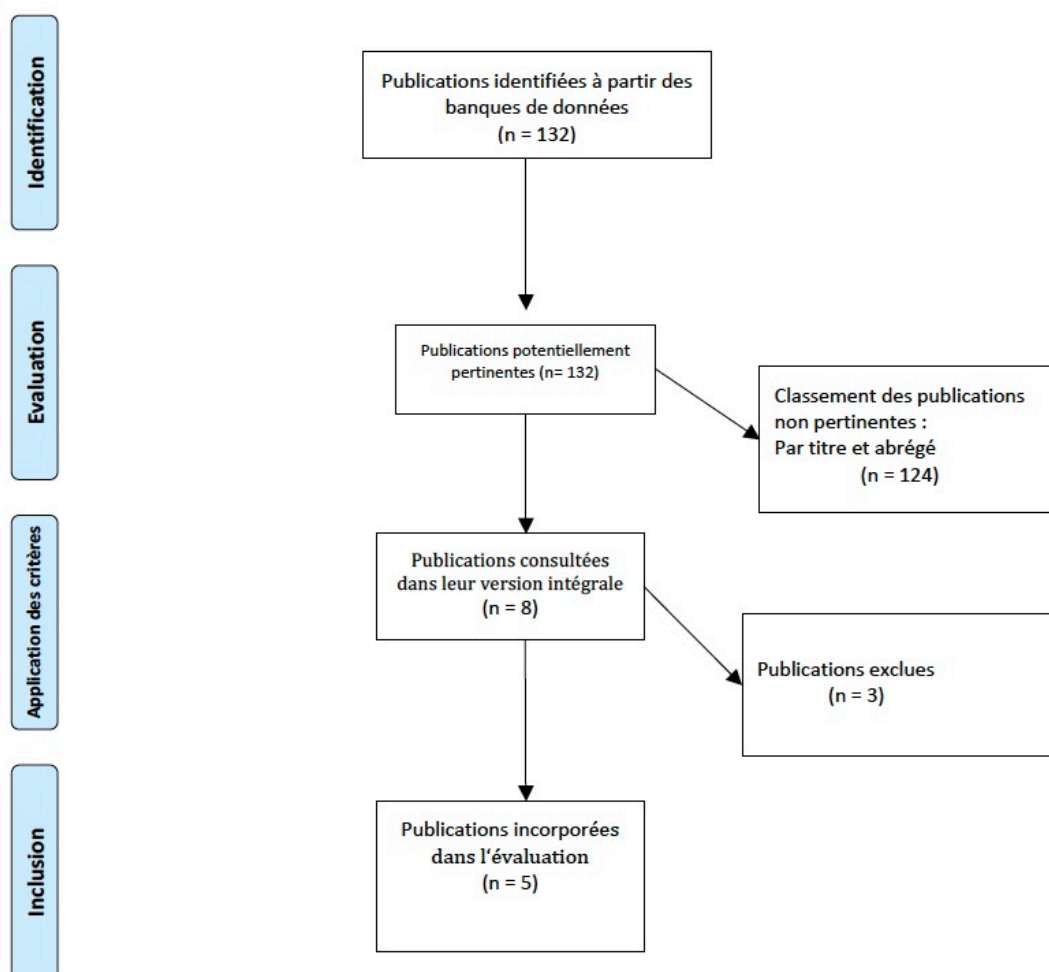


Fig. 3 : procédure de recherche de la littérature (date de référence : 05/04/2013)

L'évaluation de qualité de la littérature identifiée et incorporée dans l'évaluation a été confiée à deux experts indépendants l'un de l'autre, conformément à la procédure du réseau SIGN

(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)⁸. Les publications ont ensuite été classées selon l'une des quatre catégories suivantes :

Hypothèse de biais faible	A	La totalité ou la grande majorité des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a pas lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis.
Hypothèse de biais basse à modérée	B1	Certains des critères d'évaluation sont remplis. Il n'y a guère lieu de s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais modérée à élevée	B2	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut éventuellement s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue, lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.
Hypothèse de biais élevée	C	Certains des critères d'évaluation sont remplis. On peut s'attendre à une modification des conclusions de l'étude ou de la revue lorsque les critères ne sont pas remplis ou décrits de façon adéquate.

Tableau 2: Catégories d'évaluation de la qualité

⁸ <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>; les listes de contrôle suivent aujourd'hui le schéma d'évaluation du GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

2 Effets médicaux

2.1 Effets souhaités

Huit essais contrôlés randomisés (ECR) ont été jusqu'à présent effectués, de 1963 à 1991, afin de déterminer l'efficacité du dépistage systématique par mammographie⁹. On trouvera à l'Annexe A3 une synthèse des caractéristiques de ces études. Il convient de souligner ici clairement que les résultats de ces études ne peuvent être simplement transposés à la situation actuelle, et ce pour plusieurs raisons :

1. La technologie radiologique et l'évaluation des résultats ont connu un développement radical ces dernières années : alors que les ECR reposaient souvent sur une mammographie à une incidence, avec une technique à base de film négatif et un radiologue, les programmes de dépistage systématique actuels privilégient aujourd'hui des techniques de mammographie numérisée à deux incidences ou plus, avec, au minimum, une seconde lecture par un radiologue indépendant [Souza et al., 2013; Bluekens et al., 2012].
2. Bon nombre des facteurs de risque de développement du cancer du sein ont évolué depuis la réalisation des ECR : on citera entre autres la consommation de denrées d'agrément (tabac, alcool), l'évolution des pratiques de thérapie de substitution hormonale durant la ménopause et la moyenne d'âge plus élevée des femmes lors de la naissance de leur premier enfant.
3. Les possibilités de traitement du cancer du sein se sont sensiblement améliorées grâce à l'avènement de nouveaux médicaments, de meilleures techniques d'irradiation et de nouvelles procédures chirurgicales.

Dans la mesure cependant où l'on ne dispose pas de meilleurs résultats d'études randomisées autres que ceux des ECR susmentionnés, toutes les revues et méta-analyses présentées jusqu'ici se sont appuyées sur ces études. Celles-ci seront abordées à la section suivante (2.1.1). Le chapitre 2.1.2 passe en revue d'autres études (études d'observation).

2.1.1 Résultats des revues et méta-analyses

Cinq revues et méta-analyses, consacrées à l'efficacité du dépistage par mammographie sur la mortalité du cancer du sein et publiées après 2008, ont pu être au total identifiées.¹⁰ Il n'a pas été possible d'identifier d'autres ECR, en sus de ceux décrits dans les revues.

⁹ Certains auteurs présentent les études « Canadian Trial » et « Two-County-Trial » comme deux études séparées.

¹⁰ On trouvera une synthèse des revues et méta-analyses systématiques publiées avant 2008 dans la publication de Gøtzsche et Nielsen [Gøtzsche et al., 2011].

La méta-analyse la plus récente des études randomisées consacrées à l'efficacité du dépistage systématique par mammographie a été publiée en octobre 2012 par l'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012]. Le panel s'est appuyé ici sur les résultats de la recherche de littérature d'une revue Cochrane de Gøtzsche et Nielsen [Gøtzsche et al., 2011]. La recherche de littérature de cette revue Cochrane a pris en compte toutes les publications pertinentes publiées jusqu'au 22 novembre 2008. Les auteurs ont ainsi pu identifier 8 études qui satisfont aux critères d'inclusion suivants :

- Conception de l'étude en tant qu'essai clinique randomisé (ECR)
- Inclusion uniquement de femmes sans cancer du sein antérieur/actuel
- Réalisation d'une mammographie dans le groupe d'intervention ; le groupe témoin ne fait pas l'objet d'un dépistage par mammographie.

Les femmes incluses dans les études identifiées étaient âgées de 39 à 74 ans.

L'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* a déterminé le risque de décès relatif en se basant sur 9 études (l'étude d'Édimbourg (voir Annexe A3) a été exclue de cette évaluation en raison d'un risque de biais important). Le risque relatif pour la mortalité du cancer du sein dans le groupe de dépistage par rapport au groupe témoin a été calculé à 0,80 (IC 95 % : 0,73-0,89, voir Fig. 4).

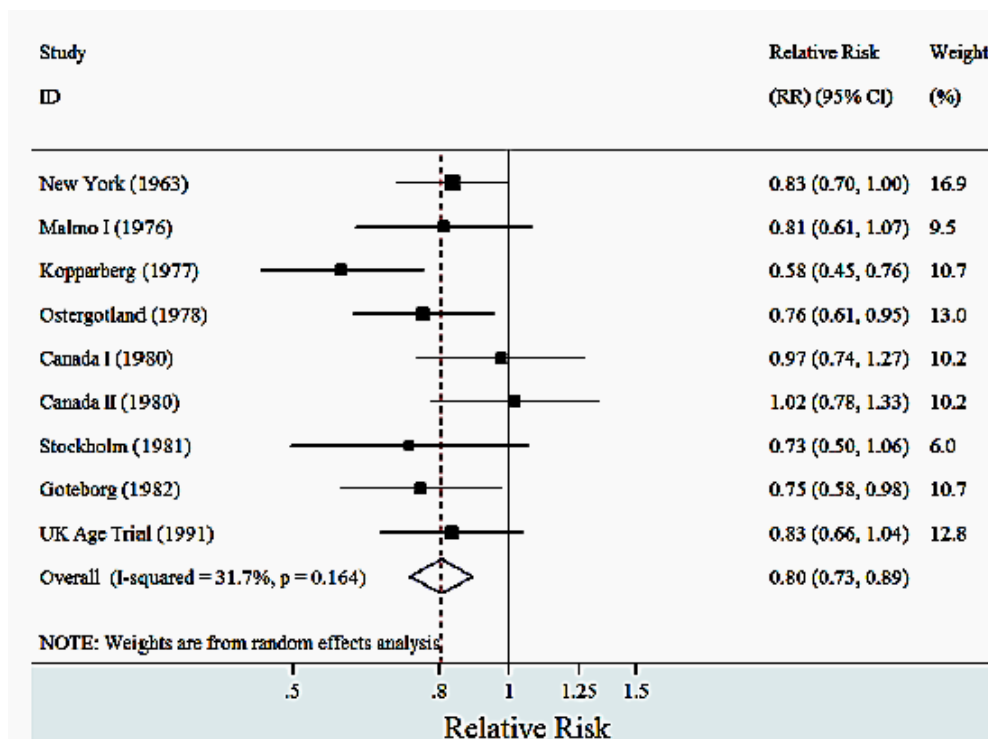


Fig. 4 : Résultats de la méta-analyse de l'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012]

Dans le cadre d'une revue Cochrane, **Gøtzsche et Nielsen** ont également évalué les résultats des études par le biais d'une méta-analyse à « effet fixe » [Gøtzsche et al., 2011]. Là encore, l'étude d'Édimbourg n'a pas été retenue en raison de son biais potentiel. Après 13 années de suivi, le risque relatif de mortalité par cancer du sein était de 0,81 (IC 95 % : 0,74 à 0,87) dans le groupe de dépistage ; le dépistage du cancer du sein s'est également traduit par une diminution relative du risque de 19 %. Si l'on considère seulement le groupe des femmes de plus de 50 ans, le risque relatif est de 0,77 (IC 95 % : 0,69 à 0,86) (voir Fig. 5). Si l'on exclut toutes les études, pour lesquelles le biais potentiel est considéré comme plutôt élevé, le risque relatif n'est alors plus que de 0,94 (IC 95 % : 0,77 à 1,15) et n'est plus significatif sur le plan statistique. Dans le cas des études ayant un biais potentiel plus élevé, le risque relatif est au contraire de 0,70 (IC 95 % : 0,62 à 0,80).

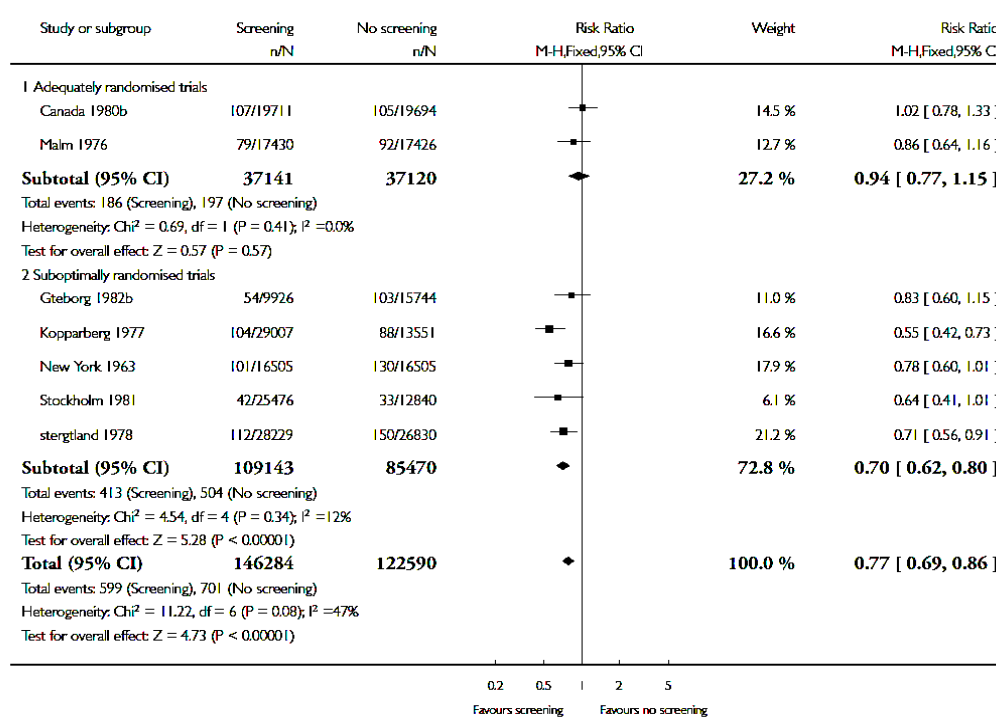


Fig. 5: Résultats des analyses d'études relatives à la mortalité du cancer du sein pour un groupe avec dépistage du cancer du sein par rapport à un groupe témoin auprès de femmes âgées d'au moins 50 ans (étude de Malmö : 55 ans) ; durée du suivi : 13 ans [Gøtzsche et al., 2011]

L'USPTF (**U.S. Preventive Services Task Force**) [Nelson et al., 2009] a évalué, dans le cadre de sa propre méta-analyse, le risque relatif de la mortalité du cancer du sein à 0,86 (IC 95 % : 0,75 à 0,99) chez les femmes âgées de 50 à 59 ans et à 0,68 (IC 95 % : 0,54 à 0,87) pour la tranche d'âge des 60-69 ans, lorsqu'elles étaient dépistées. Cela correspond à une réduction relative du risque de 14 % et 32 % respectivement, avec une moyenne pondérée de variance de 19 %.

Le **Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP)** [Tonelli et al., 2011] évalue le risque relatif de la mortalité du cancer du sein pour le groupe de dépistage par rapport

au groupe témoin à 0,79 (IC 95 % : 0,68 à 0,90) chez des femmes âgées de 50 à 69 ans, ce qui correspond à une réduction relative du risque de 21 %.

Une autre revue systématique de **Duffy** [Duffy SW et al., 2012] aboutit à un résultat similaire et établit un risque relatif de 0,79 (IC 95 % : 0,73 à 0,86) dans toutes les tranches d'âge.

En résumé, on constate que les méta-analyses des essais contrôlés randomisés existants, relatifs à l'effet du dépistage systématique par mammographie, affichent de légères différences en termes de résultats (voir Tableau 3), ce qui est imputable à l'inclusion de différentes tranches d'âge et d'études (p. ex. prise en compte ou absence de prise en compte de l'UK Age Trial) et à l'utilisation de différents procédés statistiques. On constate par ailleurs que la réalisation d'un dépistage systématique, conformément à l'analyse des ECR existants, se traduit par une **réduction relative de la mortalité du cancer du sein de 20 % environ**. La **mortalité globale n'est cependant pas affectée**.

Revue	RR (IC 95 %)	Évaluation de la revue*
Independent UK Panel	0,80 (0,73-0,89)	A
Gøtzsche et Nielsen	0,77 (0,69-0,86), chez les femmes de plus de 50 ans.	A
Nelson et al.	0,81 (moyenne pondérée chez les femmes de 50 à 69 ans)	A
Tonelli et al.	0,79 (0,68-0,90), chez les femmes de 50 à 69 ans	./ ¹
Duffy et al.	0,79 (0,73-0,86) pour toutes les tranches d'âge	./ ²

* L'évaluation renvoie aux critères mentionnés au **Tableau 2** et à la validité interne des revues, et non à la transférabilité des résultats de chaque étude individuelle retenue. ¹ La revue n'a documenté aucune évaluation méta-analytique ; ² Il semblerait qu'aucune évaluation n'ait été effectuée dans la publication de Duffy .

Tableau 3 : Résultats des revues sur la réduction relative du risque de mortalité du cancer du sein par le biais du dépistage systématique par mammographie

Il convient cependant de tenir compte de la réduction de risque **absolue** et non relative pour juger de l'efficacité du dépistage systématique par mammographie. La réduction de risque absolue dépend de plusieurs facteurs :

- l'âge des femmes au moment de l'examen de dépistage, dans la mesure où l'incidence et la mortalité varient en fonction de l'âge ;
- la période durant laquelle le dépistage systématique a été effectué ;
- la durée du suivi après réalisation du dépistage.

Dans leur analyse de sept ECR, Gøtzsche et Nielsen¹¹ ont recensé 599 cas de décès par cancer du sein dans un groupe de dépistage de 146 284 femmes de plus de 50 ans à l'issue d'une durée de programme de dépistage moyenne pondérée de 6,2 ans et d'un suivi de 13 ans. Cela correspond à un **risque (de décès) absolu de 0,41 %**. Chez les 122 590 femmes du groupe témoin, 701 cas de décès par cancer du sein ont été répertoriés. Cela correspond à un risque absolu de **0,57 %** ; la réduction de risque absolue liée au dépistage représente donc 0,16 %. Sur 10 000 femmes, cela signifie que 41 femmes du groupe de dépistage et 57 femmes du groupe témoin sont mortes d'un cancer du sein ; le dépistage a donc permis d'éviter 16 décès par cancer du sein au cours de la période de suivi de 13 ans¹².

Le **risque absolu (de maladie)** pour un cancer du sein diagnostiqué s'élève à **1,75 %** pour le groupe de dépistage et à **1,40 %** pour le groupe témoin. Sur 10 000 femmes, cela signifie que 175 femmes du groupe de dépistage sont diagnostiquées avec un cancer du sein, contre 140 femmes dans le groupe témoin ; le dépistage permet donc de diagnostiquer 35 cancers du sein en plus.

2.1.2 Résultats des études d'observation

Harris et al. [Harris et al., 2011] ont examiné, dans le cadre d'une revue systématique, 17 études d'observation (études de cohortes) relatives à l'effet du dépistage par mammographie sur la mortalité du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans. Les résultats varient sur une large fourchette et vont de l'absence de réduction du risque à une réduction du risque de plus de 50 % grâce au dépistage. On trouvera dans le Tableau 4 une synthèse des études incluses¹³.

¹¹ Cela correspond également, pour l'essentiel, à l'approche de l'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening* : tous deux ont exclu l'étude d'Édimbourg ; l'UK Panel a cependant tenu compte de l'UK-Age Trial, qui n'inclut pourtant que des femmes de 39 à 41 ans.

¹² La mortalité globale n'est pas affectée (voir page précédente), dans la mesure où les femmes ne meurent certes pas d'un cancer du sein, mais d'autres maladies, telles que des maladies cardio-vasculaires. Le pourcentage de femmes sauvées d'un cancer du sein se « perd » cependant dans les autres causes de décès (effet d'incorporation). Il n'est pas non plus possible de fournir d'indications sur l'évolution de l'état de santé des femmes atteintes d'un cancer du sein au cours de la période d'observation de 13 ans en raison d'un manque de données.

¹³ Pour les références détaillées des études individuelles, se reporter à la publication de Harris et al.

	Publication	Pays	Période d'étude	Suivi	RRR
1	Törnberg 2006	Scandinavie	1986-1999	10 ans	aucune
2	Jorgensen 2010	Danemark	1997-2006	10 ans	1-2 % par an
3	Broeders 2001	Pays-Bas	1969-1997	>20 ans	6-16 %
4	Jonsson 2003	Suède	1974-1998	22 ans	7 % environ
5	Jonsson 2001	Suède	1979-1997	10,6 ans	12 %
6	Anttila 2002	Finlande	1986-1997	10 ans	19 %
7	Otto 2003	Pays-Bas	1980-1999	12 ans	20 %
8	Jonsson 2007	Suède	1988-1999	11 ans	20 %
9	Sarkeala 2008	Finlande	1974-1985 1992-2003	9,8 ans	22 %
10	Tabar 2003	Suède	1958-1997	20 ans	23 %
11	Olsen 2005 Olsen 2007	Danemark	1991-2001	10 ans	25 %
12	Swedish Organized Service Screening Evaluation Group 2006	Suède	1958-2001	20 – 44 ans	27 %
13	Duffy 2010	Angleterre	1974-2004	10 ans	28 %
14	Parvinen 2006	Finlande	1976-2001	15 ans	36 %
15	Gorini 2004	Italie	1985-2000	15 ans	42-65 %
16	Asunce 2007	Espagne	1986/1990 contre. 1997/2001	11 ans	42 %
17	Garne 1997	Suède	1964-1992	16 ans	43 %

RRR : réduction relative du risque

- Aucune étude ne fournit d'informations sur la réduction absolue du risque avec intervalles de confiance
- Aucune étude ne fait d'estimations concernant l'effet indépendant du dépistage sur la mortalité du cancer du sein
- Aucune étude n'effectue de correction pour le traitement du cancer du sein en tant que facteur de confusion (confounder) potentiel

Tableau 4 : Résultats des études d'observation incluses dans Harris et al.

Certaines des études retenues portaient sur de très longues périodes d'observation et incluaient en partie des cas de décès par cancer du sein survenus avant l'introduction du dépistage. Les auteurs constatent que le dépistage systématique abaisse certes la mortalité du cancer du sein, mais que l'effet est cependant vraisemblablement inférieur aux prévisions des études randomisées.

Njor et al. ont procédé à une analyse similaire à celle de Harris et collègues [Njor et al., 2012] ; leur analyse se limite cependant aux études qui tiennent uniquement compte de la mortalité du cancer du sein après le début des examens de dépistage (méthode de mortalité « basée sur l'incidence » ou « refined »). Cette méthode a cependant permis de distinguer plusieurs

variantes, selon le rapport entre la période d'analyse et la durée du suivi pour chaque cas de décès par cancer du sein. Les deux périodes peuvent être identiques ou la période d'analyse plus brève, ce qui entraîne naturellement des résultats différents. Les études peuvent en outre se distinguer par la méthode utilisée pour estimer la mortalité du cancer du sein attendue pour le groupe témoin. Les auteurs ont pu identifier 20 études qui satisfont à leurs critères d'inclusion. Le Tableau 5 dresse une vue d'ensemble des études retenues¹⁴.

	Publication	Pays	Années de dépistage	RR	Intervalle de confiance à 95 %
1	Hakama 1997	Finlande	≤ 6 ans	0,76	0,53 – 1,09
2	Anttila 2002	Finlande	1986-1997	0,81	0,62 – 1,05
3	Paci 2002	Italie	1990-1996	0,81	0,64 – 1,01
4	Olsen 2005	Danemark	1991-2001	0,75	0,63 – 0,89
5	Sarkeala 2008	Finlande	1992-2003	0,69	Pas d'informations
6	Jonsson 2001	Suède	1979/1986 contre 1980/1987	0,87	Pas d'informations
7	Jonsson 2003	Suède	1974-1984 1979-1989	0,82	0,71 – 1,05
8	Parvinen 2006	Finlande	1987-1997	0,75	0,49 -1,14
9	Jonsson 2007	Suède	1989-1996	0,84	Pas d'informations
10	Kalager 2010	Norvège	1996-2005	0,88	0,73 – 1,05
11	Kalager 2010 (Re-analyse de 4 comtés, suivi plus long)	Norvège	1996-2005	0,88	0,73 – 1,05
12	Kalager 2010 (suivi court)	Norvège	2000-2005	0,99	0,71 – 1,37
13	Tabar 2001	Suède	Max. 9 ans	0,52	0,43 – 0,63
14	Duffy 2002	Suède	15 – 20 ans	0,68	0,60 – 0,77
15	Duffy 2002	Suède	5 – 10 ans	0,82	0,72 – 0,94
16	Asunce	Espagne	Max 11 ans	0,58	0,44 – 0,75
17	Sarkeala 2008	Finlande	Max 12 ans	0,72	0,51 – 0,97
18	Sarkeala 2008	Finlande	Max 12 ans	0,78	0,70 – 0,87
19	SOSSEG 2006	Suède	11 jusqu'à max. 22 ans	0,73	0,69 – 0,77
20	Anttila 2008	Finlande	Max. 5 ans	0,89	0,81 – 0,98

RR: Risque relatif du groupe de dépistage par rapport au groupe sans dépistage

Tableau 5 : Résultats de la revue des études d'observation de Njor et al.

¹⁴ Pour les références détaillées des études individuelles, se reporter à la publication de Njor et al.

Njor et al. ont globalement conclu, à partir de ces données, que l'effet le plus vraisemblable des programmes de dépistage européens sur la mortalité du cancer du sein correspond à une réduction de la mortalité relative de 26 % (IC 95 % : 13 à 36 %).

Une revue de Broeders et al., portant sur l'évaluation de 17 études de tendance, 20 études de « mortalité basée sur l'incidence » et 8 études cas-témoins, estime que l'effet relatif du dépistage systématique sur la mortalité du cancer du sein représente un ordre de grandeur supérieur à celui des études randomisées [Broeders et al., 2012].

Kalager et al. ont analysé les données de 40 075 femmes atteintes d'un cancer du sein en Norvège [Kalager et al., 2010]. Ils ont comparé, dans un secteur géographique déterminé, les résultats d'un groupe de femmes dépistées à un groupe de femmes comparable, avant l'introduction d'un programme de dépistage. Ils ont également comparé un groupe de femmes n'ayant effectué aucun dépistage à une cohorte « historique » correspondante. Le taux de mortalité a été réduit de 7,2 cas de décès pour 100 000 années-personnes dans le groupe de dépistage par rapport à un groupe de dépistage historique (rapport de taux 0,72, intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,63 à 0,81) et de 4,8 cas de décès pour 100 000 années-personnes dans le groupe non dépisté comparé à un groupe sans dépistage historique (rapport de taux 0,82 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,71 à 0,93 ; $P < 0,001$ pour les deux comparaisons). La différence de réduction de la mortalité entre les groupes actuels et historiques pouvant être attribuée au dépistage s'élève ainsi à 2,4 cas de décès pour 100 000 années-personnes, soit un tiers de la réduction totale des 7,2 cas de décès.

Berry et al. ont examiné, en 2005, la part de la réduction de la mortalité du cancer du sein imputable au dépistage systématique et la part imputable à une thérapie anticancéreuse adjuvante (améliorée). Ils ont calculé une valeur médiane de 46 % pour le dépistage systématique [Berry et al., 2005]. Il en ressort donc que plus de la moitié de la réduction est imputable à la thérapie anticancéreuse adjuvante améliorée.

Leive et Stratmann ont utilisé une autre approche pour évaluer l'effet du dépistage systématique par mammographie [Leive et al., 2013]. Ils ont étudié l'évolution de la mortalité au niveau de la population, après la publication des directives de dépistage du cancer du sein aux États-Unis et au Royaume-Uni. À l'aide des données de la base de données de mortalité de l'OMS, ils ont évalué l'effet du dépistage sur la mortalité, tout en tenant compte des différences temporelles par rapport à l'utilisation des directives et à l'âge des groupes de personnes pour lesquelles un examen de dépistage avait été recommandé. Ils ont par ailleurs comparé le cancer du sein à un ensemble de types de cancer pour lesquels aucun dépistage n'est recommandé (ou n'existe). L'inclusion de ce « groupe témoin » de maladies cancéreuses a permis la prise en compte de toutes les différences observées et non observées entre les pays, qui, si elles se modifient avec le temps, demeurent cependant constantes entre les maladies cancéreuses à l'intérieur de chaque pays. Les différences de traitement de certaines formes de cancer et les risques de décès « concurrents » peuvent, par exemple, constituer de tels facteurs. Les résultats de Leive et Stratmann montrent un recul de 12 % de la mortalité du cancer du sein après l'introduction des directives, par rapport aux types de cancer pour lesquels il n'existait aucun dépistage. Dans la

mesure où l'on n'a guère observé de changements de mortalité dans les tranches d'âge pour lesquelles un examen de dépistage n'était pas recommandé, cet effet est donc plutôt imputable au dépistage. Ces résultats recourent en grande partie les résultats de la réduction observée de cancers du sein à un stade avancé, tels qu'ils sont décrits pour certains pays (p. ex. [Bleyer et al., 2012]).

Dans le cadre de l'analyse de suivi de la mortalité du cancer du sein la plus longue à ce jour (39 ans pour l'Angleterre et 31 ans pour la région d'Oxford), Mukhtar et al. n'ont pu démontrer aucun effet positif du dépistage systématique par mammographie sur la mortalité propre à cette maladie chez la population féminine [Mukhtar et al., 2013].

D'autres travaux indiquent que le dépistage systématique par mammographie détecte essentiellement les cancers du sein au stade initial ou modéré, mais n'a peu ou pas d'influence sur l'incidence du cancer du sein avancé ou très avancé, comme on pourrait en fait s'y attendre sur une longue durée [Autier et al., 2011b]. Cet effet est aussi bien décrit pour les États-Unis [Bleyer et al., 2012] que pour les Pays-Bas [Nederend et al., 2012], le Royaume-Uni [Autier et al., 2012] et la Norvège [Kalager et al., 2012]. Ce qui place au premier plan l'importance des effets indésirables (surdiagnostic, surtraitement, voir chapitre 2.2).

En résumé, on constate que les études d'observation, qui ont été effectuées après les ECR susmentionnés, indiquent essentiellement que le dépistage systématique par mammographie diminue modérément la mortalité du cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans. Selon les études d'observation, cet effet serait cependant plus faible que ce qui avait été estimé dans les essais contrôlés randomisés.

Aucune étude d'observation n'a cependant permis d'établir si le dépistage systématique par mammographie se traduit également par des interventions moins radicales ou des chimiothérapies moins agressives du fait de l'identification précoce du cancer du sein. Cet effet peut être pourtant observé, de l'avis des spécialistes consultés.

2.1.3 Discussion

La réduction du risque imputable aux programmes de dépistage et identifiée dans les essais contrôlés randomisés doit cependant être interprétée avec prudence.

Toutes les études ont démarré il y a de cela 20 à 50 ans et affichent en partie des lacunes méthodologiques importantes, associées à un risque de distorsion systématique. On peut en outre généralement se demander si ces études reflètent encore adéquatement la situation actuelle.

La contribution actuelle du dépistage par mammographie à la réduction du risque demeure floue. Cela s'explique essentiellement par le manque d'ECR récents. Les études de registres rétrospectives disponibles et les autres études d'observation aboutissent à des résultats très contradictoires [Beral et al., 2011a ; Tabar et al., 2011]. Cette situation est avant tout due aux différentes méthodologies des études d'observation [Autier et al., 2012a]. Les études « cas-

témoin » sont faciles à effectuer, mais présentent l'inconvénient de surestimer l'effet du dépistage, lorsque la réduction de la mortalité est imputable à d'autres raisons que le dépistage. Tout comme les ECR, elles reflètent par ailleurs un taux de participation de 100 %, que l'on ne rencontre guère dans le monde réel. Les études de mortalité basées sur l'incidence se concentrent sur les cas de décès par cancer du sein pendant des périodes de même durée avant et après l'introduction des programmes de dépistage. Elles ne tiennent souvent pas compte des tendances de mortalité générales, de l'amélioration des thérapies et des différences géographiques. La mesure des tendances d'incidence pour le cancer du sein avancé est le plus souvent limitée par le manque de disponibilité des registres des cancers, lesquels contiennent des informations détaillées sur les caractéristiques des cancers sur de plus longues périodes.

Indépendamment des programmes de dépistage, le taux de mortalité du cancer du sein est en déclin dans les pays industrialisés [Autier et al., 2011a ; Autier et al., 2010]. La littérature scientifique évoque de multiples raisons pour cette baisse de la mortalité du cancer du sein. L'une de ces raisons pourrait être le recul de la thérapie de substitution hormonale durant la ménopause, qui est intervenu après l'arrêt de l'étude *Women's Health Initiative* [Chlebowski et al., 2003 ; Li et al., 2003]. Cette étude a démontré que la thérapie de substitution hormonale accroît le risque de cancer du sein [Lai et al., 2011 ; Beral et al., 2011b]. Le facteur déterminant est cependant sans doute l'amélioration des options de traitement du cancer du sein établi, même à un stade avancé de la tumeur, que l'on doit à l'introduction de nouveaux médicaments, procédés thérapeutiques et techniques chirurgicales au cours des 20 dernières années et qui s'est traduite par des taux de guérison supérieurs ainsi qu'un allongement sensible de la durée de vie [Clarke et al., 2005 ; Darby et al., 2011].

Cette tendance peut être également observée en Suisse. Si l'on compare la période 1986-1990 à la période 2006-2010, on constate généralement une tendance à la hausse de l'incidence du cancer du sein ainsi qu'une baisse de la mortalité. On note que la hausse d'incidence est la plus forte en Suisse romande (c'est-à-dire dans les cantons avec programmes de dépistage) en raison du taux de détection accru grâce au dépistage, mais qu'il n'existe que de légères différences de mortalité entre les diverses régions du pays (voir Tableau 6).

		Ensemble de la Suisse	Suisse alémanique	Suisse romande et italophone
Incidence	1986 - 1990	93,3 (91,9 - 94,8)	91,0 (89,4 - 92,7)	99,0 (96,3 - 101,8)
	2006 - 2010	108,1 (106,7 - 109,4)	101,5 (100,0 - 103,1)	123,7 (121,1 - 126,4)
	Δ	+ 13,7 %	+10,3 %	+25,0 %
Mortalité	1986 - 1990	36,2 (35,4 - 37,0)	36,8 (35,8 - 37,8)	34,6 (33,1 - 36,2)
	2006 - 2010	23,2 (22,6 - 23,8)	23,8 (23,1 - 24,5)	21,8 (20,8 - 22,9)
	Δ	-35,9 %	-35,3 %	-37,0 %

Taux standardisé d'APVP pour 100 000 années-personnes. Il s'agit ici de réductions **relatives**.

Tableau 6 : Incidence et mortalité du cancer du sein en Suisse au cours de deux périodes¹⁵

La tendance à la baisse de la mortalité en Suisse romande était déjà notable entre 1990 et 1999, alors que les programmes de dépistage par mammographie n'ont été mis en œuvre qu'en 1999 dans les cantons de Genève, de Vaud et du Valais. Selon les spécialistes consultés, cela s'explique avant tout par les changements intervenus dans le traitement du cancer du sein (dont l'introduction du *tamoxifène* dans la thérapie adjuvante). La modification du codage statistique (d'ICD 08 à ICD 10) à partir de 1995 est cependant également citée comme facteur d'influence potentiel [Lutz et al., 2004].

Il convient de mentionner, parmi les effets souhaités, la sensibilisation accrue du groupe de femmes concernées à la problématique du cancer du sein du fait des campagnes de détection précoce (« breast cancer awareness ») et le fait que bon nombre de femmes optent aujourd'hui pour des mesures préventives (consultation gynécologique régulière, mammographie opportuniste). Plus le taux de mammographies opportunistes est élevé et plus l'effet du dépistage systématique est faible.

On citera également, au titre des effets souhaités, le soulagement qu'un résultat vrai négatif peut apporter à une femme qui vit dans la peur d'un cancer du sein et qui souhaite par conséquent procéder à une mammographie. La persistance de cet effet n'a pour l'instant pas été déterminée.

¹⁵ D'un point de vue absolu, les valeurs de mortalité, par rapport aux deux périodes 1986-1990 et 2006-2010, ont évolué comme suit : ensemble de la Suisse : -13 (36,2-23,2) ; Suisse alémanique : -13 (36,8-23,8) ; Suisse francophone et italophone : -12,8 (34,6-21,8). Source : www.nicer.org/de/statistiken-atlas ; dernière consultation : 18/07/2013.

2.2 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables du dépistage systématique par mammographie figurent les résultats faux positifs, les résultats faux négatifs, le surdiagnostic et le surtraitement, avec tout ce que cela entraîne d'effets secondaires et d'exposition au rayonnement durant la mammographie.

Résultats faux positifs

Hofvind et al. ont examiné, dans le cadre d'une recherche de littérature et d'une enquête, le risque cumulé de résultats faux positifs dans les programmes de dépistage par mammographie [Hofvind et al., 2012]. L'examen a porté sur 20 programmes de dépistage par mammographie dans 17 pays (1,7 million d'examens initiaux et 5,9 millions d'examens de suivi). Le risque cumulé de résultats suspects, voire faux positifs, chez les femmes de 50 à 69 ans (taux faux positif) s'élève à peine à 4 %¹⁶ par cycle d'examen de dépistage. La plupart des femmes affichant un résultat faux positif ont tout d'abord fait l'objet d'un autre diagnostic non invasif. Le risque d'examen de suivi invasif (biopsies à l'aiguille) est de 2,9 % chez les femmes avec un résultat (faux) positif (estimation commune, fourchette de 1,8 % à 6,3 %). Le risque d'intervention chirurgicale est de 0,9 % (sans intervalle de confiance, puisqu'il n'y a qu'une étude). On peut donc s'attendre à trouver 1 200 résultats suspects sur 10 000 femmes dépistées et trois cycles de dépistage.

La procédure d'examen de mammographie même n'influe guère sur la qualité de vie, même si certaines femmes trouvent désagréable ou même douloureuse la compression du sein pendant la radiographie [Armstrong et al., 2007]. Il convient cependant de tenir compte des effets psychologiques des résultats de mammographie faux positifs. Ceux-ci peuvent entraîner un stress psychique considérable et durable pour les femmes [Brewer et al., 2007]. Ce stress peut persister même après l'investigation définitive du résultat. De nombreuses femmes éprouvent un sentiment de peur, d'anxiété et de dépendance, souffrent de troubles du sommeil et sont négativement affectées dans leur sexualité et leurs relations avec leur entourage. Selon Brodersen et Siersma, ces effets peuvent perdurer pendant 3 ans après un résultat faux positif [Brodersen et al., 2013]. Toutes les femmes ne souffrent cependant pas de la même manière de ces conséquences psychologiques : cela dépend en grande partie de l'attitude individuelle face à la vie et de la disponibilité des stratégies de gestion personnelles. Il convient également de tenir compte de la crainte de souffrir d'un cancer avant que l'examen ne soit effectué et du soulagement à l'annonce d'un résultat normal.

¹⁶ Cela correspond à peu près à l'ordre de grandeur indiqué pour le programme de dépistage dans le Valais (Centre valaisan de dépistage du cancer du sein – Rapport d'activités 2010). On notera que ce taux renvoie au nombre de femmes sans cancer du sein.

Résultats faux négatifs

Les résultats faux négatifs sont, pour des raisons de méthodologie, difficiles à évaluer et la littérature disponible à ce sujet est extrêmement limitée. Nous sommes uniquement parvenus à identifier deux publications consacrées à ce thème. Pan et al. ont analysé les données de 311 193 mammographies issues du programme national de dépistage par mammographie de Taïwan, qui prévoit une mammographie des femmes de 50 à 69 ans tous les deux ans [Pan et al., 2012]. Les performances de 34 radiologues ont été analysées dans le cadre d'une comparaison rétrospective avec les enregistrements du registre des cancers taïwanais. Sur 1 283 cas réels de cancer du sein entre 2004 et 2007, 176 avaient fait initialement l'objet d'une mammographie considérée comme (faussement) négative. Ces cas ont été à nouveau évalués en 2008. Le « missing rate » de cette réévaluation des 176 mammographies faussement négatives était de 8 sur 176, soit 4,5 %.

Des travaux antérieurs datant de la fin des années 90 évaluent à 29 % le taux de mammographies détectables, mais considérées comme faussement négatives [Yankaskas et al., 2001]. Ces travaux paraissent cependant peu exploitables en raison du faible nombre de mammographies examinées (n=339) et des conditions d'étude. Les exigences de qualité relatives aux appareils et aux radiologues sont en outre aujourd'hui plus strictes. Une publication plus récente en provenance des Pays-Bas décrit cependant un ordre de grandeur similaire, même si le taux faux négatif n'était pas l'objet principal de cette étude [van Breest Smalenburg et al., 2012].

Il est pratiquement impossible, en clinique, de distinguer les résultats faux négatifs de ce que l'on appelle les « cancers d'intervalle ». Les cancers d'intervalle sont des carcinomes qui surviennent entre deux examens de dépistage, c'est-à-dire que le premier examen débouche sur un résultat « vrai négatif » et que le cancer ne se développe qu'après cet examen.

Surdiagnostic et surtraitement

Le terme de surdiagnostic (*overdiagnosis*) désigne le diagnostic d'un cancer du sein dans le cadre d'un examen de dépistage par mammographie, qui n'aurait jamais développé de symptômes cliniques durant la vie de la femme et n'aurait jamais été diagnostiqué, si l'examen de dépistage n'avait pas eu lieu. Le surdiagnostic est problématique dans la mesure où il est impossible, au moment de l'examen, d'évaluer et donc de traiter l'évolution future de ce résultat pathologique (avec toutes les conséquences que cela entraîne pour la femme concernée et les coûts associés, ce qu'on appelle le surtraitement (*overtreatment*)). L'estimation du taux de surdiagnostic est cependant méthodologiquement complexe [de Gelder R. et al., 2011 ; Biesheuvel et al., 2007; Duffy et al., 2008 ; Njor et al., 2007] et, selon la méthode utilisée, les taux décrits dans la littérature varient de 1 % à 54 %, soit un facteur d'écart de 50. Cette large fourchette s'explique avant tout par l'absence de définition homogène de ce qui constitue un surdiagnostic et/ou un surtraitement. Bleyer et al. proposent une synthèse de ces études particulières [Bleyer et al., 2012].

La perspective sociale est déterminante pour la problématique exposée, à savoir le nombre de cas de cancer du sein diagnostiqués en plus, exprimés en tant que pourcentage des cancers du sein décelés durant toute la période de suivi chez les femmes invitées à participer au dépistage. La référence au pourcentage des cancers du sein, qui surviennent pendant la période de dépistage chez les femmes invitées, correspondrait à une perspective individuelle des femmes concernées. À partir des études randomisées, dans lesquelles aucun dépistage par mammographie n'a été offert au groupe témoin jusqu'à la fin de l'étude, il est possible de calculer le taux de surtraitement pour deux études : l'étude canadienne (II) [Miller et al., 2000] et l'étude de Malmö [Zackrisson et al., 2006]. Dans le cas de l'étude canadienne, le « taux excédentaire » (excess rate) s'élève à 67 /693 soit 9,7 %, contre 82 /870 ou 10,5 % dans l'étude de Malmö [Independent UK Panel on Breast Cancer Screening., 2012].

Les nouvelles estimations basées sur des analyses méthodiques et adéquates d'études d'observation confirment les résultats du suivi des études cliniques randomisées et évaluent dans une fourchette de 1 à 10 % le pourcentage de surdiagnostics [Puliti et al., 2012].

Il convient par ailleurs de considérer les effets secondaires du traitement du cancer du sein. Ceux-ci concernent cependant également les femmes qui n'ont subi aucun dépistage par mammographie avant le traitement du cancer du sein. Dans la mesure où les phénomènes de « surdiagnostic » et de « surtraitement » surviennent précisément dans le cadre du dépistage, le nombre de femmes affectées par ces effets secondaires est plus élevé à la suite de programmes de dépistage. Les effets secondaires dépendent en grande partie du type de traitement appliqué. On citera les effets secondaires du traitement chirurgical ainsi que les complications générales d'une intervention chirurgicale, les résultats de traitement peu satisfaisants sur le plan cosmétique ainsi que les effets secondaires d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Les effets secondaires types de la chimiothérapie sont la chute de cheveux, la nausée et plus rarement les vomissements, la fatigue, l'épuisement, les troubles de la coagulation et un taux d'infection élevé. Une radiothérapie en cas de cancer du sein entraîne également parfois fatigue et épuisement et s'accompagne en outre d'une altération durable de la peau et des tissus. Une thérapie hormonale complémentaire (en cas de cancer du sein à l'aide de récepteurs sensibles aux hormones), qui se poursuit souvent sur plusieurs années, se traduit par des symptômes semblables à ceux de la ménopause et dans de nombreux cas à une diminution de la libido.

Exposition au rayonnement

L'exposition au rayonnement liée à la mammographie joue un rôle secondaire compte tenu des appareils de mammographies modernes. L'exposition au rayonnement moyenne, dans le cas d'un examen par mammographie à deux incidences, s'inscrit dans une fourchette de 0,44 mSv à 0,56 mSv environ. Ces chiffres sont à mettre en rapport avec la dose effective moyenne liée à la radiation de fond naturelle qui s'élève à environ 3 mSv par an [Hendrick., 2010 ; de Gelder et al., 2011]. On ne peut cependant tout à fait exclure qu'un examen radiologique contribue à une légère augmentation de l'incidence générale du cancer.

2.3 Évaluation de l'effet en QALY

Il convient de distinguer entre différentes situations pour déterminer l'effet du dépistage systématique par mammographie en QALY (voir également page 2f.). L'objectif du dépistage par mammographie est de détecter des tumeurs à un stade plus précoce pour pouvoir prolonger la survie, avec une bonne qualité de vie, des femmes concernées et, à terme, réduire la mortalité par cancer du sein. On a donc, d'un côté, un groupe de femmes souffrant d'un cancer du sein détecté (précocement) lors de la mammographie (avec traitement curatif par la suite) et de l'autre un groupe de femmes chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué sans examen de dépistage ; on tiendra par ailleurs compte du nombre de décès par cancer du sein chez les femmes avec et sans dépistage ainsi que du groupe de femmes dont la mammographie a débouché sur des résultats faussement positifs. Le groupe des femmes souffrant de « cancers d'intervalle » et affichant des résultats faux négatifs n'est pas considéré séparément ici, car il est impossible de déterminer avec certitude leur pourcentage. Elles figurent cependant dans les groupes des cancers du sein traités ou des cas de décès par cancer du sein.

L'indice de Karnofsky a été utilisé pour évaluer la qualité de vie, conformément à la méthodologie du Swiss Medical Board ; il faut toutefois avoir conscience que l'utilisation de cet indice représente en règle générale une simplification, puisqu'il s'agit d'une échelle « fonctionnelle ».

Valeur	Description
1,0	Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie
0,9	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie
0,8	Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs
0,7	Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler
0,6	Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels
0,5	Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents
0,4	Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers quasi quotidiennement
0,3	Le patient est sévèrement handicapé. L'hospitalisation est nécessaire.

Valeur	Description
0,2	Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif
0,1	Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement
0,0	Décès

Tableau 7 : Indice de Karnofsky [Karnofsky et al., 1949]

L'indice de Karnofsky offre, d'autre part, une variable de mesure plutôt « objectivable » à des fins de comparaison au regard des bases de décision du point de vue des assurances obligatoires des soins (AOS),

2.3.1 Hypothèses et calculs

Il a été distingué entre quatre groupes de femmes pour établir un modèle d'effet (simplifié) :

1. Femmes sans cancer du sein ou avec une mammographie normale
2. Femmes avec un résultat de mammographie faussement positif
3. Patientes chez qui un cancer du sein est diagnostiqué et traité et qui survivent
4. Patientes qui meurent d'un cancer du sein

Afin de permettre l'établissement d'un modèle d'effet, les résultats relatifs à l'impact des ECR ont tout d'abord été représentés, par rapport à 10 000 femmes (Tableau 8). On se rappellera que ces chiffres renvoient à des femmes âgées de 50 à 69 ans, après 13 années de suivi et une durée de dépistage moyenne de 6 ans environ (voir chap. 2.1.1). Ces chiffres doivent être interprétés en tenant compte des réserves susmentionnées, mais sont utilisés ici dans une optique de cohérence avec les résultats des méta-analyses.

	Dépistage	Sans dépistage
	Sur 10 000 femmes de chaque groupe	
Groupe 1 : Femmes sans cancer du sein ou avec une mammographie normale	8800 ^a	9860 ^a
Groupe 2 : Femmes avec un résultat de mammographie faussement positif	1025 ^b	-
Groupe 3 : Patientes chez qui un cancer du sein est diagnostiqué et traité et qui survivent	134	83

Groupe 4 : Patientes qui meurent d'un cancer du sein	41	57
------------------------------------------------------	----	----

Chiffres selon UK Panel et Gøtzsche et al., 2011, sauf ^a propre calcul et ^b selon Hofvind et al., 2012

Tableau 8 : Effet avec dépistage et sans dépistage

La détermination du QALY passe en outre par toute une série d'hypothèses (voir également *Fig. 6*) :

- Groupe 1 : les femmes sans cancer du sein ou avec une mammographie normale affichent une valeur de 1,0 sur l'indice de Karnofsky pendant toute la durée d'observation de 13 ans. Il n'a pas été tenu compte d'une éventuelle atteinte psychique en rapport avec un dépistage par mammographie imminent, c'est-à-dire que l'on a supposé qu'un dépistage sans résultat suspect peut compenser, le cas échéant, cette atteinte psychique. Les autres maladies, susceptibles d'affecter la qualité de vie au cours de la période d'observation, voire d'abrèger la durée de vie, n'ont pas été prises en compte dans la présente évaluation
- Groupe 2 : l'obtention d'un résultat faux positif à l'issue du dépistage par mammographie [Hofvind et al., 2012] affecte la qualité de vie des femmes concernées ; on suppose, essentiellement à partir des travaux de [Brodersen et al., 2013], que la qualité de vie chute à 0,9 sur l'indice de Karnofsky pendant 6 mois (moyenne de toutes les femmes concernées). Dans le cadre de l'analyse de sensibilité (voir chapitre 2.3.2), la durée de cette atteinte psychique est ramenée à deux mois [Meystre-Agustoni et al., 2001].
- Groupe 3 : les patientes chez qui on diagnostique et traite un cancer du sein et qui survivent, affichent une qualité de vie de 1,0 sur l'indice de Karnofsky jusqu'au diagnostic. Pour le groupe sans dépistage, il est supposé à des fins de simplification, que la maladie se déclare après 6,5 ans, soit au milieu de la période d'observation (groupe 3a). Au cours des deux premiers mois du traitement, la qualité de vie affiche une valeur de 0,5, contre 0,8 pour les 10 mois suivants, avant d'atteindre finalement une valeur de 0,9 pour le reste de la période d'observation. Pour le groupe de dépistage, il est supposé à des fins de simplification que les maladies détectées en sus durant le dépistage (groupe 3b) surviennent après trois ans, c.-à-d. au milieu de la période de dépistage. Dans la mesure où les carcinomes de ce groupe 3b sont décelés à un stade précoce, l'hypothèse de déroulement du traitement est plus simple. La qualité de vie baisse après l'opération, pendant un mois, à 0,6 ; durant le traitement de suivi, elle affiche en moyenne une valeur de 0,8 pendant cinq mois, avant de retrouver une valeur de 0,95.
- Groupe 4 : les patientes qui meurent d'un cancer du sein, malgré le traitement, affichent une qualité de vie de 1,0 jusqu'au diagnostic. Là encore, il est supposé à des fins de simplification qu'elles prennent connaissance du diagnostic au milieu de la période d'observation et qu'elles meurent dans un délai de trois ans ; on prendra pour hypothèse une qualité de vie moyenne de 0,5 durant cette période.

Le modèle d'effet peut être représenté comme suit, sous forme de graphiques :

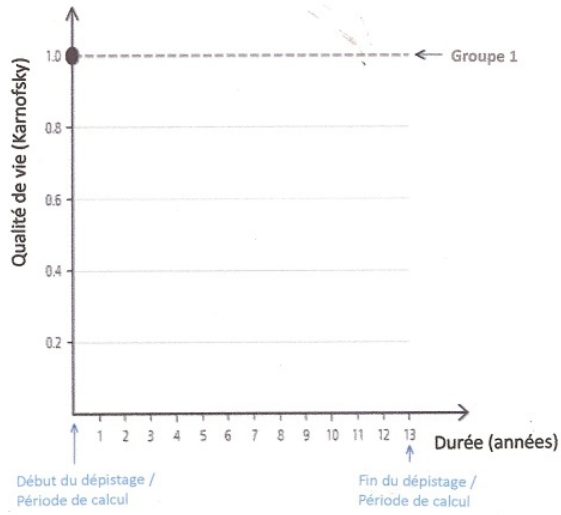


Fig. 6.1 : Groupe 1 : Femmes sans cancer du sein ou avec une mammographie normale

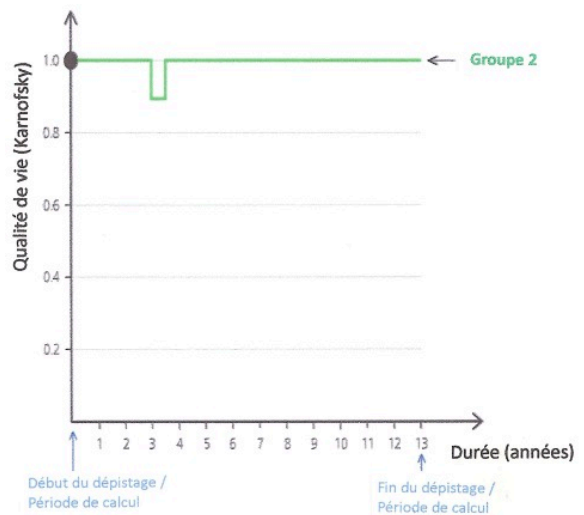


Fig. 6.2 : Groupe 2 : Femmes avec un résultat de mammographie faussement positif

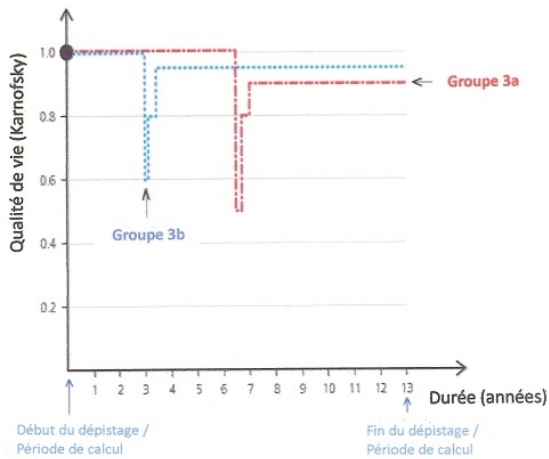


Fig. 6.3 : Groupe 3 : Patientes chez qui on diagnostique et traite un cancer du sein et qui survivent (a : sans dépistage ; b : avec dépistage)

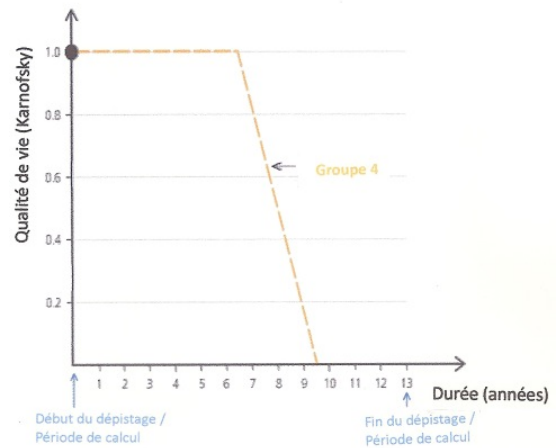


Fig. 6.4 : Groupe 4 : Patientes qui meurent d'un cancer du sein

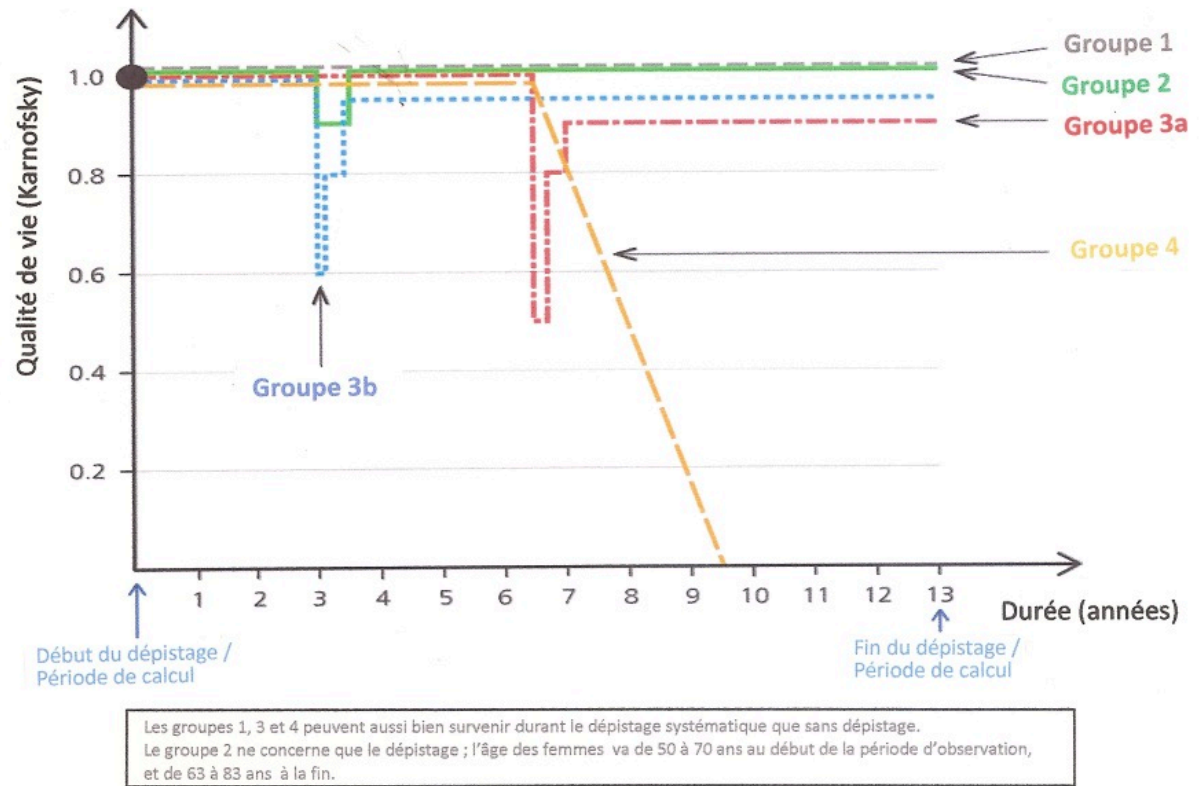


Fig. 6.5 : Représentation générale de tous les groupes

Fig. 6 : Représentation graphique du modèle d'effet

Compte tenu des hypothèses établies, on calculera comme suit :

l'effet W sans dépistage (10 000 femmes) :

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{sans dépistage}]} &= W_{[\text{sans dépistage}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{sans dépistage}]} \text{ groupe 3a} + W_{[\text{sans dépistage}]} \text{ groupe 4} = \\
 &9\,860 \text{ femmes} \times 13 \text{ ans} \times 1,0 + \\
 &83 \text{ femmes} \times (6,5 \text{ ans} \times 1,0 + 2/12 \text{ ans} \times 0,5 + 10/12 \text{ ans} \times 0,8 + 5,5 \text{ ans} \times 0,90) + \\
 &57 \text{ femmes} \times (6,5 \text{ ans} \times 1,0 + 3 \text{ ans} \times 0,5) = \\
 &128\,180 \text{ QALY} + 1012,60 \text{ QALY} + 456 \text{ QALY} = \\
 &\mathbf{129\,648,60 \text{ QALY}}
 \end{aligned}$$

l'effet W avec dépistage par mammographie (10 000 femmes) :

$$\begin{aligned}
 W_{[\text{dépistage}]} &= W_{[\text{dépistage}]} \text{ groupe 1} + W_{[\text{dépistage}]} \text{ groupe 2} + W_{[\text{dépistage}]} \text{ groupe 3a} + W_{[\text{dépistage}]} \text{ groupe} \\
 &3b + W_{[\text{dépistage}]} \text{ groupe 4} = \\
 &8\,800 \text{ femmes} \times 13 \text{ ans} \times 1,0 + \\
 &1\,025 \text{ femmes} \times (3 \text{ ans} \times 1,0 + 0,5 \text{ ans} \times 0,9 + 9,5 \text{ ans} \times 1,0) + \\
 &83 \text{ femmes} \times (6,5 \text{ ans} \times 1,0 + 2/12 \text{ ans} \times 0,5 + 10/12 \text{ ans} \times 0,8 + 5,5 \text{ ans} \times 0,90) + \\
 &51 \text{ femmes} \times (3 \text{ ans} \times 1,0 + 1/12 \text{ ans} \times 0,6 + 5/12 \text{ ans} \times 0,8 + 9,5 \text{ ans} \times 0,95) + \\
 &41 \text{ femmes} \times (6,5 \text{ ans} \times 1,0 + 3 \text{ ans} \times 0,5) = \\
 &114\,400 \text{ QALY} + 13\,273,75 \text{ QALY} + 1012,60 \text{ QALY} + 632,82 \text{ QALY} + 328 \text{ QALY} + = \\
 &\mathbf{129\,647,15 \text{ QALY}}
 \end{aligned}$$

Sur la base de ces hypothèses, la réalisation du dépistage systématique par mammographie se traduit par un effet $W = 129\,647,15 \text{ QALY} - 129\,648,60 \text{ QALY} = -1,4259 \text{ QALY}$ pour 10 000 femmes.

Rapporté à une seule femme, le calcul débouche sur un effet négatif, qui s'élève à 0,00014 QALY.

2.3.2 Analyse de sensibilité

Certaines des hypothèses retenues dans le modèle d'effet présentent des imprécisions et peuvent varier. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour l'une de ces hypothèses, à savoir la gravité et la durée de l'atteinte psychique en cas de résultat faux positif. Selon l'analyse de sensibilité, la durée de l'atteinte après un résultat faux positif est ramenée de 6 à 2 mois [Meystre-Agustoni et al., 2001]. Cela a pour effet de porter l'effet pour le groupe 2 à $W_{[\text{dépistage}]}$ groupe 2 = 1 025 femmes x (3 ans x 1,0 + 2/12 ans x 0,9 + 10/12 ans x 1,0 + 9 ans x 1,0) = 13 307,917 QALY ; ce qui correspond à un gain de 34,167 QALY.

On obtient donc, pour le groupe avec dépistage par mammographie (10 000 femmes), un effet global de $129\,647,15 + 34,167 = 129\,681,32$ QALY

Sur la base de ces hypothèses, la réalisation du dépistage systématique par mammographie se traduit par un effet positif $W = 129\,681,32$ QALY - $129\,648,60$ QALY = $32,717$ QALY pour 10 000 femmes.

Rapporté à une seule femme, le calcul permet d'obtenir un effet positif de $0,00327$ QALY.

2.3.3 Discussion

La formulation du modèle d'effet a nécessité l'établissement de diverses hypothèses. Les hypothèses établies sont à chaque fois « optimistes », en faveur du dépistage systématique, et constituent par conséquent un « scénario optimiste » (best-case scenario). Cela concerne en particulier les hypothèses relatives à la réduction du risque liée au dépistage et qui reposent sur un ordre de grandeur décrit dans les ECR, et ce bien que des études d'observation plus récentes suggèrent une réduction du risque plus faible (voir également Tableau 6, p. 20). L'hypothèse d'une atteinte psychique des femmes due à des résultats faux positifs d'une durée de 6 mois (ou 2 mois pour l'analyse de sensibilité) représente également une hypothèse optimiste, dans la mesure où on trouve des descriptions de périodes d'atteinte plus longues dans la littérature [Brodersen et al., 2013]. Par ailleurs, le modèle d'effet ne tient pas compte des récurrences tumorales ; il est possible que la population dépistée souffre moins de récurrences, mais elle tombe malade plus tôt (« lead-time bias » ou temps d'avance au diagnostic). Cela vaut également pour les femmes du groupe 4 du modèle d'effet (les femmes qui meurent d'un cancer du sein). Cela signifie que ces patientes sont diagnostiquées plus tôt et sont confrontées à une maladie qu'elles savent en fin de compte incurable, ce qui nuit sensiblement à leur qualité de vie. Le nombre de femmes concernées étant très difficilement quantifiable, il n'a pas été tenu compte de ce « lead-time » dans les calculs. Cela s'avérerait cependant nécessaire dans le cas d'une analyse TWIST (Time without Symptoms of disease or Therapy) ; la prise en compte de ce « lead-time » réduirait l'effet de la mammographie.

Rapporté à la population résidante féminine de la Suisse, âgée de 50 à 69 ans (1 million de femmes environ), cela permettrait d'éviter environ 200 décès par cancer du sein chaque année, sous réserve d'un taux de participation de 100 % au programme de dépistage par mammographie. Le nombre d'effets indésirables augmenterait cependant parallèlement ; le nombre de résultats faux positifs par an pourrait ainsi atteindre 200 000.

3 Coûts

Les présents calculs tiennent compte des coûts directs, c.-à-d. de l'ensemble des coûts¹⁷, qui surviennent lors du diagnostic et du traitement éventuel de la personne. Ceux-ci incluent l'ensemble des coûts afférents aux consultations médicales, aux séjours hospitaliers, au diagnostic et à la thérapie. Ils intègrent également les coûts d'investigation supplémentaire en cas de résultats de mammographie suspects. Ils ne tiennent cependant pas compte des éventuels traitements des atteintes psychiques liées aux résultats d'examen faux positifs. A l'exception des coûts de traitement des atteintes psychiques (qu'on se gardera de sous-estimer), les coûts directs incluent l'ensemble des dépenses qui sont prises en charge par les répondants des coûts du système de santé publique (c.-à-d. les assureurs, cantons, patients (franchise)).

Les coûts indirects (à la suite d'une perte de travail, par exemple) ne sont pas pris en compte conformément à la méthodologie du Swiss Medical Board. Les coûts intangibles sont en partie couverts par la prise en compte de la qualité de vie. Ils ne sont pas examinés séparément dans cette section, mais sont abordés dans le chapitre sur les considérations éthiques.

Les prestations des programmes de dépistage cantonaux sont directement facturées aux caisses-maladie via le système TARMED (positions tarifaires 39.1300 [mammographie, dépistage, des deux côtés avec évaluation initiale, en tant que prestation d'imagerie exclusive], 39.1305 [mammographie, dépistage, des deux côtés, deuxième évaluation, en tant que prestation d'imagerie exclusive] et 39.1306 [mammographie, dépistage, des deux côtés, troisième évaluation, en tant que prestation d'imagerie exclusive] ; la dernière position tarifaire pour la troisième évaluation n'est cependant remboursée forfaitairement qu'à 10 %, car elle ne s'applique pas à chaque mammographie)¹⁸. La prestation technique globale s'élève donc à 205 valeurs de point tarifaire (TP). Comme la contre-valeur monétaire d'un TP varie légèrement selon les différents cantons, le TP de départ a été estimé à CHF 0,91 (valeur moyenne des cantons BE, FR, GE, JU, NE, VD, VS). On arrive donc à un total de coûts de CHF 187.

Les cantons apportent en outre au programme concerné et pour chaque femme invitée une contribution financière destinée à diverses prestations (invitation des femmes, organisation du programme, communication des résultats, organisation d'investigations supplémentaires, gestion de la qualité, présentation de rapports, etc.). Cette somme et les prestations cantonales varient de canton à canton, tout comme le mode de financement (p. ex. contributions étatiques / contributions provenant de fonds spéciaux / fonds de loterie, etc.). Compte tenu de toutes les prestations des cantons, la contribution cantonale moyenne (plus basse) a été évaluée à CHF 20.-

¹⁷ Selon la théorie économique, il conviendrait de différencier les « coûts » du « prix ». Les coûts sont déterminés par un processus de production (p. ex. les dépenses en ressources matérielles et en personnel d'un fournisseur de prestations), tandis que les prix sont fixés de façon tarifaire (p. ex. le remboursement d'une prestation par les répondants des coûts). Pour des raisons de simplification, on a utilisé tout au long du présent document le concept de coût, et ce bien que le terme de « prix » soit plus approprié dans la plupart des cas.

¹⁸ Les programmes de dépistage cantonaux règlent également en interne les différents fournisseurs de prestations.

par dépistage. (La divulgation des conventions collectives avec les organisations de dépistage mandatées permettrait un calcul plus précis).

Les hypothèses suivantes ont par ailleurs été établies pour les coûts :

Par cycle de dépistage, le résultat de la mammographie nécessite une investigation supplémentaire pour 400 femmes sur 10 000 (= 4 %) [Hofvind et al., 2012]. Cette investigation est en grande majorité réalisée par le biais d'ultrasons et plus rarement au moyen d'une biopsie ou d'une autre méthode. Selon les spécialistes consultés, ces coûts peuvent être réalistiquement évalués à CHF 400.- minimum par cas d'investigation¹⁹. Il convient donc d'ajouter 4 % de cette somme, c'est-à-dire CHF 16.-, aux coûts de la mammographie.

Comme on l'a vu au chapitre 2.3.1, l'effet calculé repose sur une durée de dépistage moyenne de 6,2 ans, ce qui, dans le cas d'un cycle de dépistage de deux ans, correspond à 3 mammographies pour obtenir cet effet²⁰. On obtient donc un coût total de $(\text{CHF } 187 + 20 + 16) \times 3 = \text{CHF } 223 \times 3 = \text{CHF } 669.-$.

Coûts avec prise en compte des thérapies supplémentaires lors du dépistage

Comme exposé au chapitre 2.2, l'examen par mammographie se traduit par des cas de traitement supplémentaires, dont les coûts doivent être ajoutés à ceux de l'examen par mammographie. Selon le Tableau 8, 35 femmes subissent un traitement supplémentaire dans le groupe de dépistage (différence entre les sommes des groupes 3 et 4 : 175 – 140 patientes). Selon les spécialistes consultés, le coût de traitement d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce peut être réalistiquement estimé à CHF 40 000.- environ, sachant que l'on ne fait pas de distinction entre les différentes modalités de traitement pour cette « somme forfaitaire » (et ce bien que certaines modalités de traitement puissent être sensiblement plus onéreuses). On ajoutera donc un coût supplémentaire de CHF 140.- environ à la mammographie (35 femmes à CHF 40 000.- rapporté sur 10 000 femmes.-).

Compte tenu des coûts de traitement proportionnels, le total des coûts par femme dans le groupe de dépistage s'élève donc à CHF 669.- + 140.- = CHF 810.- (somme arrondie).

¹⁹ Exemples de positions tarifaires du système TARMEC, utilisées, selon l'hypothèse, de manière partiellement combinée : 23.0110 (excision mammaire, AL 137.52 / TL143.72); 39.1330 (biopsie mammaire, AL 81.63 / TL116.02); 39.3430 (examen par ultrasons mammaire, AL 70.01 / TL 51.36). À cela s'ajoutent les coûts des consultations, de la communication des résultats et d'histopathologie.

²⁰ Il convient de souligner que l'invitation à l'examen de dépistage constitue un processus continu et non ponctuel. L'hypothèse de 3 mammographies seulement, durant la période d'observation de 6,2 ans, est une hypothèse en faveur du dépistage, dans la mesure où le nombre des résultats faux positifs devrait être sinon plus élevé.

4 Comparaison coûts-effet

4.1 Rapport coût-efficacité

La détermination du rapport coût-efficacité nécessite la comparaison des effets et des coûts du dépistage et du non-dépistage.

Sur la base des calculs établis aux chapitres 2.3 et 3, les coûts par femme s'élèvent à CHF 810.- et vont de pair avec un effet (légèrement) négatif de 0,00014 QALY. Le rapport coût-efficacité qui en ressort est par conséquent négatif ; en d'autres mots : l'effet associé aux ressources utilisées est nul, voire légèrement négatif.

Si l'on réduit la durée de l'atteinte psychologique en cas de résultat faux positif conformément à l'analyse de sensibilité mentionnée au chapitre 2.3.2, on obtient un effet légèrement positif pour le dépistage de 0,00327 QALY par femme. Il en ressort un rapport coût-efficacité de CHF 810 / 0,00327 QALY = CHF 248 000.- par QALY (arrondi). Cela signifie que dans le cas du dépistage et sous réserve d'hypothèses très optimistes en faveur du dépistage, la somme nécessaire pour assurer une année de vie supplémentaire avec une qualité de vie optimale s'élève à près de CHF 248 000.- Bien que le coût par cas (CHF 810.-) soit relativement modeste, on obtient ce rapport coût-efficacité défavorable parce que l'effet atteint est très limité.

4.2 Discussion

Le rapport coût-efficacité calculé ici doit être interprété avec prudence, à plusieurs égards.:

- L'effet déterminé dans ce rapport repose en grande partie sur les résultats des ECR et suit par conséquent la procédure de l'*Independent UK Panel on Breast Cancer Screening*. Ces ECR ont cependant été effectués il y a 20 ans ou plus. Selon les présentes études d'observation et l'avis des spécialistes consultés, un dépistage systématique par mammographie ne se traduira plus par une réduction relative du risque de mortalité du cancer du sein d'environ 20 % (comme décrit dans les ECR), mais plutôt par une réduction relative du risque de 10 % environ. Si l'on tient compte des chiffres comparatifs disponibles pour la Suisse alémanique et la Suisse francophone/italophone, cette hypothèse paraît même plutôt élevée (voir Tableau 6). Cela s'explique essentiellement par la modification du processus thérapeutique en cas de douleurs liées à la ménopause (thérapie de substitution hormonale) et l'amélioration considérable des possibilités de traitement en cas de cancer du sein diagnostiqué. Cela réduit encore sensiblement l'effet du dépistage, ce qui entraîne un rapport coût-efficacité encore plus défavorable.
- Les calculs sont basés sur les données disponibles, avec une période d'observation de 13 ans et 3 cycles de dépistage en moyenne. Les programmes de dépistage suisses portent sur une période de 35 ans environ (dépistage à partir de 50 ans, espérance de vie : 85 ans) ainsi que

sur 10 cycles de dépistage. On obtient ainsi pour les deux paramètres une augmentation d'un facteur de trois environ. Les coûts par femme augmentent également à hauteur de ce facteur. Compte tenu des données actuellement disponibles, il n'est pas encore possible de déterminer si les effets évoluent de la même manière.

- Le rapport coût-efficacité compare la stratégie de dépistage systématique par mammographie à la stratégie de renoncement au dépistage par mammographie. On tiendra ici compte du fait que la stratégie de « non-dépistage » ne peut être considérée comme réaliste dans le contexte de la politique (de santé) de la Suisse, car le dépistage opportuniste est très répandu en Suisse (Tableau 1). On ne dispose pas en Suisse de données fiables sur les effets souhaités et indésirables du dépistage opportuniste. Il existe simplement deux études de modélisation, qui postulent que le dépistage systématique par mammographie est plus rentable que le dépistage opportuniste [de Gelder et al., 2009 ; Neeser et al., 2007]. Les données de base qui ont servi au calcul des coûts proviennent cependant de l'étranger. Une étude de Bulliard et al. suggère qu'il n'existe pas en Suisse de différences fondamentales entre le dépistage systématique et le dépistage opportuniste en ce qui concerne les effets souhaités et indésirables [Bulliard et al., 2009].

4.3 Impact sur les dépenses de santé

La population résidante féminine permanente âgée de 50 à 70 ans en Suisse s'élève à 1 017 746 femmes (2011, selon l'Office fédéral de la statistique).

Si l'on tient uniquement compte des coûts de la mammographie même (prestation technique et coûts proportionnels d'investigation supplémentaire en cas de résultats suspects), les coûts pour les caisses-maladie s'élèvent à $(1\,017\,746 \times (\text{CHF } 187 + \text{CHF } 20 + \text{CHF } 16)/2) = \text{CHF } 113$ millions par an (arrondi), sous réserve d'une participation à 100 % aux programmes et de la mise en œuvre de ces programmes dans tous les cantons. Si l'on prend des taux de participation (plus réalistes) de 50 % ou 30 %, les coûts ne représentent plus que 57 et 34 millions de francs suisses respectivement par an.

Les coûts de soutien des programmes de dépistage systématique, pour les budgets cantonaux, dépendent, d'une part, de la population résidante féminine âgée de 50 à 70 ans et, d'autre part, du montant de subvention versé pour chaque femme. Là encore, en supposant un taux de participation de 100 %, 50 % et 30 % et un montant de subvention de CHF 20.- par examen de dépistage (= CHF 10.- par an), on obtient les sommes (annuelles) indiquées au Tableau 9 pour les différents cantons.

Le total des coûts s'élève donc à CHF 123 millions (CHF 113 millions + CHF 10 millions) pour un taux de participation de 100 %, sachant que les coûts qui sont imputés aux participantes ne sont pas pris en compte.

Canton	Population*	Coûts (CHF)		
		Participation à 100 %	Participation à 50 %	Participation à 30 %
ZH	170 927	1 709 270	854 635	512 781
BE	135 064	1 350 640	675 320	405 192
LU	46 147	461 470	230 735	138 441
UR	4 530	45 300	22 650	13 590
SZ	18 196	181 960	90 980	54 588
OW	4 423	44 230	22 115	13 269
NW	5 614	56 140	28 070	16 842
GL	5 065	50 650	25 325	15 195
ZG	14 291	142 910	71 455	42 873
FR	33 617	336 170	168 085	100 851
SO	34 448	344 480	172 240	103 344
BS	24 085	240 850	120 425	72 255
BL	38 882	388 820	194 410	116 646
SH	10 685	106 850	53 425	32 055
AR	7 041	70 410	35 205	21 123
AI	1 739	17 390	8 695	5 217
SG	60 080	600 800	300 400	180 240
GR	26 283	262 830	131 415	78 849
AG	80 246	802 460	401 230	240 738
TG	31 861	318 610	159 305	95 583
TI	46 385	463 850	231 925	139 155
VD	88 657	886 570	443 285	265 971
VS	41 997	419 970	209 985	125 991
NE	21 798	217 980	108 990	65 394
GE	56 385	563 850	281 925	169 155
JU	9 300	93 000	46 500	27 900
Total	1 017 746	10 177 460	5 088 730	3 053 238

*Population résidante féminine âgée de 50 à 70 ans

Tableau 9 : Participation cantonale potentielle au financement des programmes de mammographie par an

5 Considération des aspects éthiques

5.1 Évaluation des fondements scientifiques

Les programmes de dépistage par mammographie sont très répandus dans de nombreux pays d'Europe. Force est cependant de constater que les données relatives à l'efficacité du dépistage systématique par mammographie présentent des lacunes. Les huit essais contrôlés randomisés (ECR) qui ont servi de base au calcul de l'effet ont été effectués il y a plus de 30 ans. On peut donc s'interroger sur leur transférabilité à la situation actuelle (voir chapitre 2.1). Les habitudes de vie des femmes et leur accompagnement pendant la ménopause ont, d'une part, généralement évolué, tandis que les techniques d'examen et les traitements thérapeutiques se sont d'autre part considérablement améliorés. On peut supposer que l'amélioration sensible des processus thérapeutiques a contribué au déclin visible de la mortalité par cancer du sein.

Les études d'observation plus récentes sont de qualité inégale (voir chapitre 2.1.2) et aboutissent à des conclusions contradictoires. De nombreux indices indiquent que le dépistage par mammographie permet certes de détecter plus de cancers du sein à un stade précoce ou modéré, mais qu'il n'a peu ou pas d'effet sur l'incidence du cancer du sein avancé ou très avancé. Selon les études disponibles, le dépistage systématique par mammographie se traduit certes par un plus grand nombre de diagnostics du cancer du sein, mais son impact sur la mortalité de cette maladie est au mieux modéré. La mortalité globale n'est pas affectée. On peut donc en conclure que le dépistage par mammographie ne présente aucune pertinence thérapeutique dans certaines circonstances. Dans la mesure où un résultat positif affecte de manière fortement négative la qualité de vie des femmes concernées, le fait d'avoir connaissance (y compris de façon plus précoce) d'un carcinome mammaire doit être ici considéré comme un effet indésirable du dépistage par mammographie.

En ce qui concerne les effets souhaités et indésirables du dépistage par mammographie, on soulignera par ailleurs qu'aucune évaluation détaillée des programmes de dépistage suisses n'a été réalisée à ce jour. Et ce bien que certains cantons procèdent depuis de nombreuses années à un dépistage systématique par mammographie. On peut donc s'attendre à ce que l'évaluation systématique de ces programmes permette de tirer des conclusions sur leurs aspects centraux (effets souhaités et indésirables, coûts, qualité).

5.2 Considérations d'éthique sociale

L'examen par mammographie est largement répandu en Suisse, sous forme de dépistage systématique ou opportuniste, en tant que mesure de détection précoce du cancer du sein (voir chapitre 1.2). Le dépistage systématique par mammographie est proposé aux femmes en bonne santé, indépendamment des facteurs de risques éventuels. Le dépistage par mammographie constitue, à cet égard, une mesure de santé publique préventive visant à promouvoir la santé féminine. Comme il a été démontré plus haut, le dépistage systématique par mammographie

semble avoir un effet sur la mortalité du cancer du sein, sans que cela se répercute cependant sur la mortalité globale des femmes. Sur un plan positif, il convient de remarquer que le dépistage par mammographie peut identifier les cancers du sein à un stade précoce et permettre potentiellement aux femmes de subir des thérapies moins invasives, par rapport à un cancer du sein qui serait détecté à un stade ultérieur. Cet effet souhaité se transforme cependant chez les femmes en effet indésirable lorsque cette connaissance, comme on l'a vu au chapitre 5.1, ne présente aucune pertinence thérapeutique et nuit à leur qualité de vie. Le gain potentiel en termes de qualité de vie (et dans certains cas également d'années de vie) lié au dépistage systématique par mammographie est opposé à des effets indésirables, dont il faut tenir compte dans le cadre d'une appréciation globale : on citera ici avant tout le nombre important de résultats faux positifs, qui entraînent à chaque fois de nouvelles investigations diagnostiques et mesures thérapeutiques. On peut partir du principe qu'il y a au total 400 résultats faux positifs sur 10 000 femmes examinées. Dans le pire des cas, ces résultats faux positifs entraînent des interventions invasives. On diagnostique en outre, chez 1 % à 10 % des femmes, un cancer du sein qui n'aurait jamais eu de pertinence clinique sans ce dépistage et qui entraîne alors un traitement superflu (en l'absence d'indication sur la nature du carcinome). La qualité de vie des femmes concernées par ces effets indésirables est affectée pendant plusieurs mois ou années [Brewer et al., 2007], même si celles-ci sont tout naturellement convaincues que le dépistage a permis de les diagnostiquer et de les traiter suffisamment tôt.

Le principe de prévention des dommages occupe une place importante du point de vue de l'éthique sociale. Les effets indésirables du dépistage systématique doivent être interprétés comme un préjudice qui se situe à l'opposé du principe d'éthique médicale du « non-nuire ». Le dilemme d'éthique sociale entre l'incidence élevée des cancers du sein et les effets indésirables du dépistage systématique par mammographie d'un côté et une mortalité du cancer du sein modérément réduite et sans influence sur la mortalité globale de l'autre, persiste donc fondamentalement.

Sur le plan de l'éthique sociale, il convient également de tenir compte du rapport coût-efficacité à des fins d'évaluation. Dans la mesure où le dépistage systématique par mammographie est effectué de façon généralisée, il se traduit globalement par des coûts élevés, même si les coûts par femme sont relativement modestes. Le dépistage systématique par mammographie est cofinancé par les AOS et les cantons ainsi, en partie, que par les participantes mêmes, sous forme de franchise. La question d'éthique sociale suivante se pose donc : jusqu'à quel rapport coût-efficacité la société est-elle disposée à procéder à ces mesures de prévention, même quand la mesure en question n'abaisse pas le taux de mortalité moyen de la population correspondante et expose de nombreuses femmes à des effets indésirables ? La combinaison des coûts globalement élevés et les nombreux effets indésirables du dépistage par mammographie, à côté des effets souhaités, se traduit également par un rapport coût-efficacité négatif, voire très défavorable (voir chapitre 4.1).

Comme le dépistage systématique par mammographie s'adresse à des femmes en bonne santé et constitue par conséquent une mesure de prévention, il convient de le comparer aux autres

mesures de promotion de la santé féminine. On peut se demander, dans une perspective d'éthique sociale, si les ressources consacrées au dépistage systématique par mammographie ne pourraient être utilisées de façon plus efficace et sauver ainsi plus de femmes. D'autres moyens de prévention, qui revêtent une importance toute particulière dans ce débat, vis-à-vis du cancer du sein, relèvent du comportement personnel : on citera l'absence de surpoids, le renoncement à la prise d'hormones pendant la ménopause et l'absence de consommation excessive de denrées d'agrément comme l'alcool et le tabac. Il convient ici, pour des raisons d'équité, d'accorder une attention particulière aux groupes de femmes socialement défavorisées et non éduquées, qui présentent à cet égard un comportement à risque plus élevé et n'ont souvent guère accès aux programmes de prévention. Les femmes issues de l'immigration n'ont par exemple guère accès aux programmes de prévention²¹ en raison d'une maîtrise imparfaite de la langue. Ce problème d'équité appelle des mesures de santé publiques ciblées. Outre qu'elles ont un impact positif sur le taux de cancers du sein, ces mesures œuvrent généralement en faveur de la santé des femmes et réduisent également le risque des autres maladies cancéreuses et cardio-vasculaires.

Il existe, en rapport avec le dépistage du cancer du sein, un certain nombre de phénomènes et d'incohérences concernant le comportement spécifique au niveau d'instruction et à la couche sociale. Il est intéressant de souligner que, à l'inverse de l'expérience acquise pour les autres mesures de prévention, le niveau d'instruction, dans le cadre du dépistage par mammographie, ne semble avoir quasiment aucune influence sur l'incidence de la maladie et le comportement de dépistage : la mortalité du cancer du sein est plus élevée chez les femmes ayant un niveau d'instruction tertiaire. Les femmes qui ont un niveau d'instruction tertiaire semblent privilégier le dépistage opportuniste, tandis que les programmes de dépistage systématique semblent, contre toute attente, atteindre davantage les femmes peu instruites²². Il serait cependant prématuré d'en conclure que le dépistage systématique est préférable au dépistage opportuniste, car de nombreux autres facteurs entrent en jeu dans cette statistique. Les femmes plus instruites ont p. ex. leurs enfants plus tard, ce qui a des conséquences négatives sur le risque de cancer du sein. On peut également supposer que ce groupe de femmes a plus eu tendance à suivre une thérapie hormonale, avant qu'on ne réalise que celle-ci favorise le risque de cancer du sein. On tiendra également compte du fait qu'en Suisse romande, où ces programmes de dépistage se sont jusqu'à présent déroulés, la langue constitue un obstacle moindre chez les émigrées peu instruites des pays d'Afrique, puisque celles-ci parlent le plus souvent elles-mêmes français. Il conviendrait par conséquent d'en savoir plus sur ces relations pour pouvoir tirer des conclusions claires. On se rappellera également que, dans ce contexte, les femmes socialement défavorisées et peu instruites souffrent davantage des effets indésirables du dépistage systématique par mammographie.

²¹ Voir Prévention et promotion de la santé transculturelles en Suisse. Informations de base et recommandations. Édité par : Pfluger, T; Biedermann, A; Salis Gross, C. Bern, 2009, posté sur le Zurich Open Repository and Archive, Université de Zurich. <http://www.zora.uzh.ch>

²² Voir Zwahlen M. et al. in Santé en Suisse, Rapport national sur la santé 2008, publié par Kathrin Meyer dans la série d'ouvrages de l'Observatoire suisse de la santé, publié par Camenzind et al.. Huber Verlag Bern 2009, ici ; 7.2. p. 176.


5.3 Considérations d'éthique individuelle

L'effet souhaité d'une détection précoce, couplé à un traitement aussi modéré que possible, constitue une réalité individuelle pour toute femme qui souffre effectivement d'un cancer du sein curable. Il s'agit là d'un avantage important pour toute femme qui présente des facteurs de risque de cancer du sein ou en cas de soupçons de cancer du sein. Dans de tels cas, les effets souhaités d'un examen par mammographie individuellement induit l'emportent sur l'abstention. A l'inverse, le taux élevé d'incidence du cancer du sein lié au dépistage chez des femmes en bonne santé sans facteurs de risque de cancer du sein indique que les effets indésirables l'emportent sur les effets souhaités de la mammographie, même dans le cas d'un dépistage opportuniste.

Cette connaissance des effets souhaités et indésirables de l'examen par mammographie exige une prise de décision minutieuse, individuelle et autonome, qui intervient idéalement dans le cadre des relations personnelles entre le médecin et la patiente. Ce cadre personnel permet de fournir à la femme des informations générales sur les conséquences de son comportement personnel en matière de santé et de l'encourager à le modifier de façon positive.

La décision pour ou contre l'examen par mammographie ne peut être prise que si la femme est suffisamment informée. Les études montrent cependant que les revues professionnelles et les médias grand public s'expriment souvent et unilatéralement en faveur du dépistage par mammographie. « Les organisations de santé tendent à mettre en exergue les informations qui encouragent les femmes à participer au dépistage du cancer du sein, au lieu de dissiper les malentendus potentiels. » [Breitsameter., 2011]. Cette information objective des patientes va également à l'encontre de la pratique qui impose aux radiologues d'effectuer un certain nombre de mammographies par an pour pouvoir obtenir leur qualification professionnelle [Schonfeld., 2000].

La représentation habituelle des effets souhaités du dépistage par mammographie s'avère particulièrement problématique dans ce contexte. La quasi-totalité des matériels d'information afférents aux programmes en cours ne mentionnaient, encore récemment, que la réduction relative du risque de mortalité du cancer du sein chez les femmes dépistées par rapport aux femmes qui ne participent à aucun programme de dépistage. Toute décision fondée sur des données factuelles ne doit pas reposer sur la réduction **relative** du risque, mais sur sa réduction **absolue**, qui est beaucoup plus faible [Gigerenzer et al., 2010]. Outre qu'il déconcerte et induit en erreur les femmes concernées, ce fait n'est apparemment pas toujours compris par un grand nombre de professionnels [Wegwarth et al., 2011 ; Wegwarth et al., 2012]. La communication adéquate des avantages et des désavantages du dépistage par mammographie repose par exemple sur des encadrés factuels, qui se contentent cependant de mentionner les simples fréquences, et non les risques relatifs ou d'autres informations plus difficiles à interpréter comme le « taux de survie à 5 ans ». La Fig. 7 est un exemple d'encadré factuel, proposé par le *Harding Center for Health Literacy*.



Détection précoce du cancer du sein
 par dépistage par mammographie
 Chiffres relatifs à des femmes de plus de 50 ans ayant participé pendant
 10 ans à un dépistage

	2000 femmes sans dépistage	2000 femmes avec dépistage
Utilité		
Nombre de femmes mortes du cancer du sein ?	8	7*
Nombre total de femmes mortes d'un cancer ?	43	43
Domages		
Fréquence des diagnostics erronés durant le dépistage, souvent liés à une attente de plusieurs mois avant que l'alerte ne soit levée ?	–	200
Nombre supplémentaire de femmes diagnostiquées et opérées** d'un cancer du sein ?	–	10

* Cela signifie que sur 2000 femmes dépistées (de plus de 50 ans), 7 sont mortes d'un cancer du sein au cours de cette période de 10 ans – soit une de moins que sans dépistage.

** Ablation totale ou partielle du sein

Toutes les données sont extraites de [Getzsche PC, Nielsen M. \(2011\) Cochrane Database Systematic Reviews \(1\) CD001877](#). En l'absence de chiffres pour les femmes de plus de 50 ans, les chiffres se réfèrent à des femmes à partir de 40 ans.

Fig. 7 : Exemple d'encadré factuel pour le dépistage du cancer du sein par mammographie
 (Source : <http://www.harding-center.de/index.php/de/was-sie-wissen-sollten/facts-boxes/Mammographie-screening>, dernière consultation 08/08/2013)

5.4 Résumé

Ces réflexions éthiques confirment le résumé du Rapport national sur la santé de 2008 : « En raison des progrès technologiques des méthodes de diagnostic, il faut se demander, dans le cadre de la lutte programmatique contre le cancer, quelles méthodes de dépistage du cancer doivent être largement utilisées et à quelles méthodes la société choisit de renoncer. La prise de décision exigera des compromis difficiles entre utilité et dommages individuels et sociaux, voire entre coûts et utilité. Les données nécessaires à cet égard sont encore trop fragmentées en Suisse et devront être renforcées de façon ciblée dans les années à venir. Une approche nationale coordonnée est indispensable pour une lutte accrue contre le cancer. »²³ Compte tenu de l'état des connaissances actuelles, les considérations éthiques sont plutôt en défaveur d'un dépistage systématique par mammographie.

²³ Voir Zwahlen M. et al. in Santé en Suisse, Rapport national sur la santé 2008, publié par Kathrin Meyer dans la série d'ouvrages de l'Observatoire suisse de la santé, Huber Verlag Bern 2009, ici ; 7.2. p. 170 et suivantes.

6 Considération des aspects juridiques

Ce chapitre passe en revue les divers aspects juridiques du dépistage systématique par mammographie. On trouvera à l'Annexe 2 une analyse approfondie de l'évolution du droit fédéral et des réglementations cantonales.

6.1 Fondements

6.1.1 Droit fédéral

L'Art. 12e de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS, en date du 01/01/2013) prévoit trois « mesures de détection précoce des maladies dans la population en général », dont (à la lettre c) le dépistage par mammographie dans le cadre d'un programme de détection précoce du cancer du sein. Il convient de distinguer la mammographie en tant que mesure de détection précoce de maladies chez certains groupes à risque selon l'Art. 12d, lettre d, de l'OPAS ; cette prestation ne fait **pas** partie de l'objet du présent rapport.

Le dépistage par mammographie examiné ici doit, en vertu de l'Art. 12e lettre c de l'OPAS, répondre aux exigences de l'Ordonnance sur la garantie de la qualité des programmes de dépistage du cancer du sein par mammographie du 23 juin 1999 (SR 832.102.4, ci-après Ordonnance sur la garantie de la qualité). Cette ordonnance renvoie elle-même (sous forme de lien statique) à plusieurs reprises (aux articles 4, 7 et 10) aux directives de l'Union européenne de 1996 (European Guidelines for quality assurance in mammography screening, 2^{ème} édition). Ces directives européennes ont cependant évolué de manière continue depuis 1996, ce dont ne tient pas compte l'ordonnance – elles sont aujourd'hui dans leur quatrième version datée de 2006 (laquelle est également en cours de révision)²⁴.

La version actuellement en vigueur de l'Art. 12e, lettre c, de l'OPAS repose, entre autres, sur une consultation de la Commission fédérale des prestations (CFPP) alors en place, datée du 11/09/2007 (voir à cet égard l'Annexe A2, par. 1.1). Les données probantes étaient considérées comme « largement incontestées » à l'époque et ce bien que la Commission ait eu connaissance, entre autres, d'une étude Cochrane critique [Gøtzsche et al., 2011]. Il n'y avait par ailleurs à l'époque pas encore de registres des cancers, susceptibles de servir de base à une garantie de la qualité. On ne disposait pas à l'époque d'évaluation des programmes alors en cours et les

²⁴ On aborde là un problème typique lié au renvoi à des normes « privées ». En l'occurrence, on peut partir du principe qu'il s'agit d'un « renvoi statique » à un recueil de normes privé. Un renvoi « dynamique » (à la version alors en vigueur des directives européennes) serait sans doute considéré comme inadmissible (voir Georg Müller/Felix Uhlmann, *Elemente einer Rechtssetzungslehre*, 3^{ème} édition, Zurich 2013, numérotation marginale 370 et 485 et suivantes). Cette hypothèse est corroborée par le fait que l'Ordonnance sur la garantie de la qualité mentionne à plusieurs reprises que ces directives (de 1996) sont disponibles auprès de l'Office fédéral de la santé publique (voir Felix Uhlmann: "Die Normen können bei ... bezogen werden" – Gedanken zur Publikation und Verbindlichkeit privater Normen, dans : *LeGes* 2013/1, 89 et suivantes). Le fait que ces directives ne soient en outre disponibles qu'en anglais pose un problème supplémentaire du point de vue de la loi sur les publications (SR 170.512, Art. 14).

questions relatives à la garantie de la qualité ne sont toujours pas résolues (voir Annexe A2, par. 1.2).

En d'autres termes : le règlement de l'Art. 12e lettre c de l'OPAS reposait, lors de sa mise en œuvre au 01/01/2008, sur une base scientifique controversée (voir chapitre 5.1). À cela s'ajoutent les changements factuels profonds intervenus entre-temps au niveau des (facteurs d'accroissement de l'incidence, de réduction de l'incidence et pertinents pour la mortalité). On ne dispose par ailleurs pas de nouveaux ECR (susceptibles notamment d'être applicables à la Suisse) ni de données de registre ou d'évaluations systématiques des programmes en cours, qui permettraient de déterminer clairement les relations (causales) entre ces facteurs (voir chapitre 6.2, Économicité).

6.1.2 Droit cantonal

On trouvera ci-dessous, par ordre alphabétique, la liste des programmes de dépistage actuellement en cours ou sur le point d'être mis en œuvre :

- a) Berne (hors Jura bernois)
- b) BEJUNE (Jura bernois, Jura, Neuchâtel)
- c) Fribourg
- d) Genève
- e) Grisons
- f) Saint-Gall
- g) Thurgovie
- h) Vaud
- i) Valais

On se reportera à l'Annexe A2, par. 2., pour les détails relatifs à la situation juridique (opaque) des programmes de mammographie cantonaux. En règle générale, les cantons ont confié la réalisation de ces programmes à des organisations privées (dans le cas du programme du BEJUNE à une association composée des trois cantons participants). Les cahiers des charges ne sont pas publiés.

6.2 Conséquences de la conformité EAE

Les prestations financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins (AOS) doivent, en vertu de l'Art. 32 de la loi sur l'assurance-maladie (LAMal), satisfaire à ce que l'on appelle les critères EAE, c.-à-d. qu'elles doivent être efficaces, adéquates et économes. Ces critères doivent être remplis simultanément et l'efficacité doit pouvoir être démontrée selon des méthodes scientifiques.

- **Efficacité** : on peut déduire, sur la base des données disponibles (voir chapitre 2), qu'il n'existe actuellement aucune évidence basée sur des études qualitativement irréprochables (notamment les ECR), permettant de déterminer l'« impact » positif ou négatif d'un

programme de dépistage systématique par mammographie, c.-à-d. qu'on ne dispose actuellement d'aucune preuve scientifique suffisante concernant l'efficacité ou l'inefficacité de ces programmes²⁵.

- Adéquation : en vertu de l'Art. 33, par. 1, de l'OPAS, l'adéquation d'une prestation médicale est, entre autres, évaluée en fonction de ses effets indésirables²⁶. Les programmes de dépistage existants ne proposent souvent aucune réflexion approfondie sur les conséquences négatives connues de ce type de programmes (voir chapitre 6.3 pour le problème de l'information) :
 - a. On sait que la participation à ces programmes dépend en grande partie du statut socio-économique. Les comportements susceptibles d'accroître l'incidence (alcool, tabac, surpoids, voir chapitre 2.1) peuvent être également (potentiellement) disproportionnellement fréquents dans les couches sociales les plus défavorisées²⁷. Il existe également une inégalité de traitement « factuelle » entre les programmes cantonaux en cours, où les coûts sont totalement pris en charge par les assureurs et le canton (contribuables), tandis que d'autres programmes facturent une franchise de CHF 20.- par dépistage aux participantes, ce qui, d'un point de vue socio-économique, peut constituer un frein « supplémentaire » à un taux de participation uniforme²⁸.
 - b. Les informations sur les aspects indésirables et pesants du dépistage ne sont pas non plus adéquates : le courrier invitant les femmes à subir un examen en raison du risque de cancer peut être source de craintes²⁹. Le rapport scientifique mentionné sur les

²⁵ L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) définit, dans un document de travail (version 2.0 du 21/07/2011) intitulé « Opérationnalisation des concepts d'efficacité, d'adéquation et d'économicité », le concept d'efficacité comme suit : « Une prestation est efficace lorsque dans le rapport entre utilité et dommages, l'utilité nette est avérée par rapport à la prise en charge standard de manière reproductible dans des études cliniques (clinical trials) et confirmée dans le cadre d'application suisse ».

En ce qui concerne la France, qui poursuit depuis 2004 un programme de dépistage organisé (DO), la Haute Autorité de Santé (HAS), dans son rapport sur la « Participation au dépistage du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France » de novembre 2011, arrive au constat suivant : « En France, il n'est pas possible de conclure quant à l'impact du DO ». Elle explique ce constat en renvoyant au « facteurs confondants » mentionnés au chapitre 2.1, à savoir arrêt des traitements hormonaux substitutifs, modification des modes de vie, augmentation de la population et vieillissement, effets des traitements.

En Angleterre, l'analyse de longue durée (39 ans) de Mukhtar et al. conclut également qu'il est impossible de constater un effet du dépistage par mammographie sur la mortalité (« Mortality statistics do not show an effect of mammographic screening on population-based breast cancer mortality in England », op.cit., p. 235) et «... the data show that, at least as yet, there is no evidence of an effect of mammographic screening on population-level breast cancer mortality ».

²⁶ Voir à cet égard la définition de travail de l'adéquation conformément au document de travail de l'OSFP (version 2.0 du 21/07/2011) intitulé « Opérationnalisation des concepts d'efficacité, d'adéquation et d'économicité » : « L'adéquation d'une prestation présuppose la pertinence de celle-ci compte tenu de l'utilité et des dommages, sa nécessité, sa proportionnalité ainsi que la proportionnalité des moyens engagés » (disponible sur le site Internet de l'Office fédéral de la santé publique, www.bag.ch).

²⁷ Le Plan Cancer français de 2009-2013 (cité après le rapport HAS mentionné à la note de bas de page 25 (op. cit. p. 32) fait également référence aux « effets des inégalités sociales qui freinent la participation à ces dépistages ».

²⁸ Lire à cet égard Hilde Schulte/Irmgard Nass-Griegoleit: Adhésion au dépistage par mammographie soumis à un contrôle de qualité – Étude de suivi 2012 du 22/10/2012 (rapport scientifique), en particulier les conclusions (p. 45 et suivantes), p. ex. alinéa 7.4 (1^{er} par., p. 47): « Afin de faciliter la participation à un programme de dépistage par mammographie soumis à un contrôle de qualité, il conviendrait d'identifier des mesures à même d'abaisser les seuils d'inhibition à la participation et d'accroître l'attractivité d'une adhésion. »

²⁹ Le rapport HAS mentionné à la note de bas de page 25 cite également les « effets anxiogènes associés au dépistage » comme l'une des (nombreuses) causes de la « controverse autour de l'intérêt du dépistage du cancer du sein par mammographie dont les conclusions ne sont pas tranchées en 2011 » (op.cit. p. 31). Voir également la communication du ministère de la Santé italien du 16/01/2013 : « Tra gli screening offerti dal Servizio sanitario nazionale, quelle per la diagnosi precoce del cancro al seno è

programmes de dépistage allemands (voir note en bas de page 28) constate p. ex. p. 47 : « La douleur de la méthode a été identifiée comme la principale critique de l'examen par mammographie » – un point sur lequel les patientes potentielles sont très insuffisamment informées.

- c. La manière dont ces programmes de routine traitent les problèmes psychiques des participantes est tout aussi peu satisfaisante. Outre les craintes déjà mentionnées que l'invitation au dépistage peut en soi déclencher, les conséquences des résultats positifs ne sont pas suffisamment abordées (notamment lorsque le résultat est faussement positif). Certaines études font effectivement état d'une suicidalité accrue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein³⁰ et soulignent qu'il leur faut parfois des mois ou des années pour assumer ce résultat (ce qui a entre autres pour conséquence que les femmes dont le diagnostic est faussement positif participent considérablement moins aux programmes de dépistages ultérieurs)³¹.
- Économicité : l'évaluation de l'économicité présuppose, en principe, de connaître l'efficacité ou le degré d'efficacité d'une prestation. La Suisse ne dispose pas actuellement de données suffisamment fiables pour déterminer l'« impact » d'un dépistage systématique par mammographie. Comme il l'a été mentionné plus haut, de nombreux autres facteurs jouent un rôle dans l'évolution des chiffres de la mortalité, dont la contribution, en raison des données disponibles, ne peut être déterminée de manière fiable à l'heure actuelle. Comme on l'a vu au chapitre 4 et compte tenu des données existantes, on obtient un rapport coût-efficacité négatif, voire très défavorable, même lorsqu'on prend des hypothèses très optimistes. En d'autres mots, le critère d'économicité exigée par la LAMal n'est pas rempli.

L'évaluation des registres de cancers pourrait sensiblement contribuer à remédier à cette situation peu satisfaisante. « L'utilité (des registres de cancers) ne peut être obtenue que si la collecte des données s'effectue de manière uniforme, la plus complète possible et sur une longue durée »³². Ces conditions ne sont pas encore réunies en Suisse à l'heure actuelle : « En raison des différentes bases juridiques et réglementations cantonales, l'organisation et la mise en pratique

quello che all'interno della comunità scientifica è più dibattuto ». En se fondant sur une étude du Groupe de travail EUROSCREEN (Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet, *Journal of Medical Screening* 2012, 19, 5-13), le ministère de la Santé italien est arrivé à la conclusion que « I vantaggi che una donna ottiene sottoponendosi al percorso di screening sono più ampi rispetto a questo rischio » ([www.salute.gov.it/portale salute/](http://www.salute.gov.it/portale/salute/), consulté le 31/05/2013).

³⁰ Il convient de ne pas sous-estimer le fait que le cancer du sein, en raison en partie des campagnes de dépistage anxiogènes, est apparemment perçu comme une menace plus grave que les autres formes de cancer : « Breast cancer might be believed by patients to be more life threatening than it is » et : « Breast cancer patients had a higher (suicide) risk than other cancer patients with similar good prognosis ». Ces deux citations sont extraites de U. Yousaf et al.: Suicides among Danish cancer patients 1971-1999, *British Journal of Cancer* (2005) 92, 995-1000. Voir également C. Schairer et. al.: Suicide After Breast Cancer: an International Population-Based Study of 723180 Women, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No. 19, octobre 2006, 1416-1418, ainsi que Mary Bond et. al.: Psychological consequences of false-positive screening mammograms in the UK, *Evidence Based Medicine* 2013; 18:5461. Il y a cependant un réel problème lorsqu'un médecin responsable d'un programme de dépistage suisse, affirme qu'« aucune femme n'est jamais morte d'un surdiagnostic » (*Therapeutische Umschau* 2013, 70(4), p. 213).

³¹ Voir également : Michael Baum: Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included, *BMJ* 2013; 346: f 385.

³² Silvia Strub/Peter Stettler/Kilian Künzi (bureau BASS): Plate-forme suisse des registres médicaux : rapport « Medizinische Registerlandschaft Schweiz », 13/06/2012, p. II.

de l'enregistrement des cancers ne sont pas uniformes et les données sont incomplètes au niveau national »³³. Le rapport KRG-DFI mentionné contient une liste des 11 faiblesses du système actuel (loc. cit. p. 13/14). L'initiative du Conseil fédéral visant à collecter ces données de manière uniforme, entière et complète, à l'échelle du pays, sur le territoire plutôt modeste (du point de vue épidémiologique) de la Suisse a été saluée à la quasi-unanimité lors de la procédure de consultation. La quasi-totalité des commentateurs ont cependant fortement critiqué la mise en œuvre proposée. En octobre 2013, le Conseil fédéral a donc chargé le Département fédéral de l'intérieur d'élaborer un nouveau projet de loi avant la fin 2014. Cela signifie qu'il faudra encore plusieurs années avant que les données actuelles des registres cantonaux et régionaux ne soient remplacées par une collecte de données qui fournira des indications fiables sur l'« impact » effectif d'un dépistage systématique par mammographie. Indépendamment de cet aspect, il conviendrait d'apporter une réponse aux questions de garantie de la qualité en suspens (voir chapitre 6.1.1 et Annexe A2, par. 1.2).

6.3 Information et responsabilité en cas d'interprétations erronées des dépistages

On peut s'interroger, de manière générale, si les informations écrites et non médicales qui sont remises aux femmes participant à un dépistage systématique satisfont aux exigences légales. Comme on le sait, le dépistage systématique même n'est pas réalisé par un personnel médical, si bien qu'il n'existe aucune possibilité pour les participantes d'être informées de manière exhaustive et compétente sur tous les aspects du dépistage, que ce soit automatiquement ou à leur demande. Le dépistage de routine se distingue en cela fondamentalement du dépistage opportuniste, qui s'inscrit dans la relation médecin-patiente. Au lieu d'un dépistage « opportuniste », il conviendrait mieux de parler ici d'un dépistage « induit individuellement ».

Il semblerait qu'il n'existe pas encore en Suisse de décisions de justice publiques, relatives à des interprétations de mammographie erronées, que ce soit en raison de la non-détection d'un cancer existant (faux négatif) ou de l'établissement erroné d'un résultat faux positif. Les études en provenance de l'étranger³⁴ dressent le tableau suivant : après analyse d'études réalisées aux États-Unis et dans divers pays d'Europe, Cannavale (voir note de bas de page 34) constate : « ... an increasing trend of risk to be sued is notable. Both in the US and in European Countries the major risk to be sued for radiologists seems to be related to error in diagnosis particularly in breast and skeletal radiology ». Une étude néerlandaise de 2012³⁵ a révélé que l'interprétation

³³ Rapport explicatif de la Loi fédérale sur l'enregistrement des cancers du Département fédéral de l'intérieur du 07/12/2012, p. 2 (ci-après rapport KRG/DFI).

³⁴ Voir Alessandro Cannavale et al.: Malpractice in Radiology: What Should You Worry About? in *Radiology Research and Practice*, Volume 2013, Article ID 219259; Alfred B. Watson/Virek G. Sahani: Legal Considerations in Mammography, in: *Appl Radiol.* 2013; 42(4); Jeremy Whang et al.: The Causes of Medical Malpractice Suits against Radiologists in the United States, in: *Radiology* février 2013, 266, 548-554; John F. Dick III et al.: Predictors of Radiologists' Perceived Risk of Malpractice Lawsuits in Breast Imaging in: *AJR Am J. Roentgenol.*, février 2009, 192(2) 327-333.

³⁵ V. van Breest Smallenburg et al.: Malpractice claims following screening mammography in the Netherlands in: *Int J Cancer*, 15 sept. 2012 ; 131(6): 1360-6.

erronée de mammographies n'a jusqu'ici quasiment pas entraîné de plaintes (3 cas d'assurance entre 1997 et 2009³⁶). L'étude (menée sur 85 274 femmes et 351 009 dépistages) révèle cependant que 20,9 % des carcinomes détectés lors du dépistage n'avaient pas été décelés au dépistage précédent (et ce bien qu'ils aient été détectables). Force est de constater que les radiologues s'exposent à un risque de responsabilité non négligeable. En l'absence de décisions de justice concrètes, il est cependant difficile d'estimer si les plaintes concerneront plutôt des résultats faux positifs que vrais négatifs ; si ces derniers sont plus fréquents, les premiers concernent (la plupart du temps) des cas dont les conséquences sont plus sérieuses. On assiste à une lente prise de conscience chez les femmes concernées, car : « A small but increasing proportion of women sought additional information about their breast cancer from the screening organization » (van Breest Smalenburg, cité à la note de bas de page 35). Les carences d'information pourraient donc jouer un rôle plus important dans les futurs procès en responsabilité, dans la mesure où la charge de la preuve est quasiment inversée ici : il incombe au fournisseur de prestations de démontrer qu'il a correctement informé la patiente.

6.4 Garantie de la qualité

La garantie de la qualité, voire le contrôle du dépistage par mammographie, ne sont pas suffisamment réglementés : dans le cas du dépistage pour cause d'antécédents familiaux, qui n'est pas traité ici (voir chapitre 6.1.1), l'OPAS prévoyait à l'origine que les parties contractantes soumettent à l'OSFP, avant le 30 juin 2008, une convention d'assurance qualité conforme à l'article 77 de la loi sur l'assurance-maladie (LAMal) ; cette convention n'a jamais abouti (le dépistage systématique est quant à lui soumis à l'Ordonnance sur la garantie de la qualité, qui renvoie aux normes européennes révisées, voir note de bas de page 24). L'entrée en vigueur d'une disposition correspondante dans l'OPAS au 01/07/2010 a également été rayée (après annulation du délai fixé au 01/01/2010 concernant les programmes de dépistage systématique). Les travaux visant à établir des normes de qualité obligatoires pour tous les dépistages – basées sur les directives européennes les plus récentes – sont toujours en cours³⁷.

³⁶ Aux Etats-Unis, où l'on est plus procédurier, la majeure partie des procès pour faute professionnelle relatifs à des mammographies (70 %) sont intentés par des femmes de moins de 50 ans, qui ne figureraient même pas dans les programmes de dépistage habituels en Europe (voir Watson/Sahani, cité à la note de bas de page 34).

³⁷ Ces déclarations s'appuient sur une information écrite de l'OSFP, département des prestations/section qualité et procès, du 15 juillet 2013.

7 Résumé, appréciation globale et recommandations

7.1 Résumé et appréciation globale

Situation initiale

Chaque année, en Suisse, quelque 5 200 femmes contractent un cancer du sein, 80 % des nouveaux cas intervenant chez les femmes à partir de 50 ans. Le cancer du sein est ainsi le type de cancer le plus fréquent chez la femme. Environ 1 400 femmes meurent du cancer du sein tous les ans en Suisse.

Le terme de mammographie désigne l'examen radiologique du sein (généralement chez la femme). Outre l'investigation des nodules mammaires et autres pathologies mammaires, la mammographie est fréquemment utilisée comme examen de dépistage à des fins de détection précoce du cancer du sein. Il convient, lors de cette détection précoce, de distinguer entre le **dépistage opportuniste**, qui se déroule dans le cadre d'une relation médecin-patiente individuelle, et les **programmes de dépistage systématique**.

Le dépistage opportuniste est une mesure de précaution individuelle, suivie médicalement. Il concerne les femmes qui souhaitent procéder à un examen radiologique du sein, même en l'absence de signes de modification pathologique de la glande mammaire.

Le dépistage systématique désigne l'examen radiologique non suivi médicalement, effectué auprès de femmes dans le cadre d'un programme de dépistage. Il consiste à inviter toutes les femmes d'une certaine tranche d'âge à passer une radiographie des seins, indépendamment des facteurs de risque existants (cas de cancer du sein dans la famille immédiate, par exemple).

Selon les résultats de cet examen, il convient de distinguer entre les situations suivantes :

- a) les femmes qui prennent part à un dépistage et chez qui on détecte un cancer du sein au stade précoce que l'on peut soigner (résultats « vrais positifs », but du dépistage) ;
- b) les femmes qui prennent régulièrement part à un examen de dépistage, mais qui ne contractent jamais un cancer du sein (résultats « vrais négatifs ») ;
- c) les femmes présentant des résultats faux positifs, chez qui la mammographie détecte des signes de cancer du sein, alors qu'elles ne souffrent d'aucune maladie cancéreuse ; (ces cas vont de pair avec des examens complémentaires, voire dans certains cas avec des opérations superflues, et provoquent la plupart du temps un stress psychique chez les patientes) ;
- d) les femmes chez qui le dépistage par mammographie permet de détecter une tumeur, qui (si elle n'avait été décelée lors de la mammographie) n'aurait cependant jamais été diagnostiquée et n'aurait jamais eu aucune pertinence clinique. (Ces femmes seraient certes mortes **avec** un cancer du sein, mais pas **à cause** de ce cancer du sein) ;

- e) les femmes présentant des résultats faux négatifs, chez qui la mammographie ne détecte aucun signe de cancer du sein, alors que celui-ci existe pourtant. Une partie de ces tumeurs font l'objet d'un diagnostic ultérieur, souvent clinique.

L'usage de la mammographie en tant que méthode de détection précoce du cancer du sein est fortement répandu en Suisse. Il existe cependant d'importantes différences entre les diverses régions du pays : certains cantons (BE, FR, GE, GR, JU, NE, SG, TG, VD et VS) proposent actuellement des programmes de dépistage systématique aux femmes de 50 à 69 ans (BE : 50 à 74 ans). Les autres cantons ne proposent pas pour l'instant de programmes de dépistage et les femmes n'ont que le choix d'un dépistage opportuniste. Il convient cependant de souligner qu'un certain nombre de femmes préfèrent avoir recours au dépistage opportuniste, même dans les cantons qui disposent d'un programme de dépistage systématique.

Effets souhaités

Le présent rapport se penche sur la question de savoir s'il est possible, par le **dépistage systématique par mammographie**, de détecter des tumeurs à un stade plus précoce pour pouvoir prolonger la survie, avec une bonne qualité de vie, des femmes concernées et, à terme, réduire la mortalité par cancer du sein. Il évalue également les effets potentiellement négatifs du dépistage ainsi que le rapport coût-efficacité.

Afin d'évaluer l'effet du dépistage par mammographie, il s'est tout d'abord avéré nécessaire de rechercher des revues et des méta-analyses systématiques de qualité comme base de départ. Les publications retenues renvoient à des ECR où les patientes ont été assignées de façon randomisée à un groupe avec dépistage systématique par mammographie et à un groupe témoin sans dépistage systématique. Les conclusions de ces publications devaient en outre concerner les femmes âgées de 50 à 69 ans.

L'étude des cinq revues et méta-analyses identifiées a permis d'établir les constats suivants.

La réalisation d'un dépistage systématique par mammographie, basé sur l'analyse de huit études cliniques randomisées, se traduit par une **réduction relative de la mortalité du cancer du sein** de 20 % environ. La **réduction de risque absolue** liée au dépistage s'élève simplement à 0,16 %. Sur 10 000 femmes, cela signifie que 41 femmes du groupe de dépistage et 57 femmes du groupe témoin sont mortes d'un cancer du sein ; le dépistage a donc permis d'éviter 16 décès par cancer du sein, sachant que la période de suivi était de 13 ans. La **mortalité globale** n'est cependant pas affectée.

Le **risque absolu (de maladie)** pour un cancer du sein diagnostiqué s'élève à 1,75 % pour le groupe de dépistage et à 1,40 % pour le groupe témoin. Sur 10 000 femmes, cela signifie que 175 femmes du groupe de dépistage sont diagnostiquées avec un cancer du sein, contre 140 femmes seulement dans le groupe témoin ; le dépistage permet donc de diagnostiquer 35 cancers du sein en plus.

Les résultats des revues et des méta-analyses ne peuvent être simplement transposés à la situation actuelle, et ce pour plusieurs raisons. Les 8 ECR de base ont été effectués entre 1963 et 1991 et de nombreux facteurs clés se sont depuis modifiés :

1. La technologie radiologique et l'évaluation des résultats ont connu un développement radical ces dernières années : alors que les ECR reposaient souvent sur une mammographie à une incidence, avec une technique à base de film négatif et un seul radiologue, les programmes de dépistage systématique actuels privilégient des techniques de mammographie numérisée à deux incidences ou plus, avec, au minimum, une seconde lecture par un radiologue indépendant.
2. Bon nombre des facteurs de risque de développement du cancer du sein ont évolué depuis la réalisation des ECR : on citera entre autres la consommation de denrées d'agrément (tabac, alcool), l'évolution des pratiques de thérapie de substitution hormonale durant la ménopause et la moyenne d'âge plus élevée des femmes lors de la naissance de leur premier enfant.
3. Les possibilités de traitement du cancer du sein se sont sensiblement améliorées grâce à l'introduction de nouveaux médicaments, de meilleures techniques de radiothérapie et de nouvelles procédures chirurgicales.

De nombreuses études d'observation ont été publiées depuis la réalisation des ECR susmentionnés. Et même si celles-ci présentent un caractère très hétérogène en raison de la méthodologie utilisée et n'aboutissent pas aux mêmes conclusions, elles indiquent essentiellement que le dépistage systématique par mammographie diminue sans doute modérément la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans. L'effet serait cependant en deçà de ce qui avait été estimé dans les essais contrôlés randomisés.

Cela s'explique avant tout par le fait que le taux de mortalité du cancer du sein est en déclin dans les pays industrialisés, et ce tout à fait indépendamment des programmes de dépistage. Cette tendance s'observe également en Suisse. Si l'on compare la période 1986-1990 à la période 2006-2010, on constate généralement une tendance à la hausse de l'incidence du cancer du sein et une baisse de la mortalité pour l'ensemble de la Suisse : alors que la hausse d'incidence est plus marquée en Suisse romande (c'est-à-dire dans les cantons avec programmes de dépistage) (en raison du taux de détection accru grâce au dépistage ?), il n'existe que de légères différences de mortalité entre les diverses régions du pays.

La littérature scientifique évoque de multiples raisons pour cette baisse générale de la mortalité du cancer du sein. Le facteur déterminant est cependant sans doute l'amélioration des options de traitement du cancer du sein, même à un stade avancé de la tumeur, qui s'est traduite par des taux de guérison supérieurs ainsi qu'un allongement sensible de la durée de vie grâce à l'introduction de nouveaux médicaments, procédés thérapeutiques et techniques chirurgicales au cours des 20 dernières années. Il convient en outre de mentionner la sensibilisation (« awareness ») accrue du groupe de femmes concerné à cette question du fait des campagnes de prévention, et le fait que bon nombre de femmes optent aujourd'hui pour des mesures

préventives (consultation gynécologique régulière, mammographie opportuniste), ce qui a pour effet de réduire l'efficacité du dépistage systématique.

Effets indésirables

L'effet souhaité du dépistage systématique par mammographie (diminution modérée du risque de mourir d'un cancer du sein) est à opposer aux effets indésirables de cet examen de prévention, tels que les résultats faux positifs, les résultats faux négatifs, le surdiagnostic et le surtraitement, les effets secondaires d'un traitement (effectivement superflu) et l'exposition au rayonnement durant la mammographie.

Une étude portant sur 20 programmes de dépistage par mammographie dans 17 pays a révélé que le risque cumulé de résultats suspects, voire faux positifs, chez les femmes de 50 à 69 ans s'élevait tout juste à 4 % par cycle d'examen de dépistage. On peut donc s'attendre à un total de 400 résultats suspects, sur 10 000 femmes examinées, par cycle de dépistage. Ces résultats de mammographie faux positifs peuvent entraîner un stress psychique considérable pour les femmes. Toutes les femmes ne souffrent cependant pas de la même manière de ces conséquences psychologiques : cela dépend en grande partie de l'attitude individuelle face à la vie et de la disponibilité des stratégies de gestion personnelles.

Les résultats faux négatifs sont, pour des raisons de méthodologie, difficiles à estimer et la littérature disponible à ce sujet est extrêmement limitée. Si les chiffres mentionnés varient, un taux de résultats faux négatifs (absence de diagnostic cancéreux, malgré la présence d'un cancer) de 4,5 % paraît être une estimation réaliste.

Le surdiagnostic désigne le diagnostic d'un cancer du sein dans le cadre d'un examen de dépistage par mammographie, qui n'aurait jamais développé de symptômes cliniques durant la vie de la femme et n'aurait jamais été diagnostiqué, si l'examen de dépistage n'avait pas eu lieu. Le surdiagnostic est problématique dans la mesure où il est impossible, au moment de l'examen, d'évaluer et donc de traiter l'évolution future de ce résultat pathologique (avec toutes les conséquences que cela entraîne pour la femme concernée et les coûts associés, ce qu'on appelle le surtraitement). Les estimations les plus récentes, basées sur des analyses méthodiques et adéquates d'études d'observation, évaluent dans une fourchette de 1 à 10 % le pourcentage de surdiagnostics.

L'exposition au rayonnement liée à la mammographie joue un rôle secondaire compte tenu des appareils de mammographie modernes. On ne peut cependant tout à fait exclure qu'un examen radiologique contribue à une légère augmentation de l'incidence générale du cancer.

Évaluation de l'effet en QALY

À des fins de simplification, il a été distingué entre quatre groupes de femmes pour déterminer l'effet en QALY :

1. Femmes sans cancer du sein ou avec une mammographie normale

2. Femmes avec un résultat de mammographie faux positif
3. Patientes chez qui un cancer du sein est diagnostiqué et traité et qui survivent
4. Patientes qui meurent d'un cancer du sein

En ce qui concerne le groupe 4, le nombre de femmes appartenant au groupe de dépistage est légèrement inférieur à celui du groupe qui ne participe pas au dépistage, dans la mesure où il y a moins de décès dans le groupe de dépistage. On trouve, par contre, sensiblement plus de femmes sans dépistage dans le groupe 1 (sans restriction de la qualité de vie), puisqu'il ne peut y avoir de résultats « faux positifs » (= groupe 2) pour ces femmes. Si l'on part de l'hypothèse que le dépistage par mammographie entraîne une détection précoce du cancer du sein (et probablement par là même une thérapie moins agressive), la qualité de vie des femmes avec dépistage du groupe 3 devrait être supérieure à celle du groupe de femmes sans dépistage. Rapporté au nombre total de femmes qui participent à un programme de dépistage, le nombre de femmes avec un résultat faux positif (= groupe 2) est amplement supérieur au nombre de femmes des groupes 3 et 4. Si l'on établit, pour chaque groupe, des hypothèses de qualité de vie réalistes, selon l'indice de Karnofsky, on obtient un effet légèrement négatif pour le dépistage systématique (perte de qualité de vie). Dans un scénario bâti sur des hypothèses très optimistes en faveur du dépistage, l'effet obtenu est légèrement positif.

Coûts et rapport coût-efficacité

Les coûts doivent tenir compte des prestations techniques-radiologiques du système TARMED, des contributions cantonales aux frais d'administration des programmes de dépistage, des coûts d'investigation supplémentaire en cas de résultats suspects et des coûts de traitement des cas de cancer du sein supplémentaires détectés. Ces coûts s'élèvent au total à CHF 810.- environ par femme.

Si l'on compare les coûts aux effets du dépistage systématique, on obtient un rapport coût-efficacité négatif; en d'autres mots: l'effet associé aux ressources utilisées est nul, voire légèrement négatif. Même dans un scénario reposant sur des hypothèses très optimistes en faveur du dépistage, le rapport coût-efficacité obtenu est défavorable: la somme nécessaire pour assurer une année de vie supplémentaire avec une qualité de vie optimale s'élève à CHF 248 000.

En cas d'introduction généralisée des programmes de dépistage systématique par mammographie, les coûts à la charge des caisses-maladie s'élèveraient à CHF 113 millions par an (arrondi), sous réserve d'une participation à 100 % aux programmes. Les cantons devraient également prendre en charge des coûts de l'ordre de CHF 10 millions. Si l'on prend des taux de participation (plus réalistes) de 50 % et 30 %, les coûts à la charge des cantons s'élèvent respectivement à 5 et 3 millions de francs suisses par an.

Aspects éthiques et juridiques

En ce qui concerne les bases scientifiques, force est de constater que les données relatives à l'efficacité du dépistage systématique par mammographie présentent des lacunes, et ce bien que les programmes de dépistage par mammographie soient très répandus dans de nombreux pays d'Europe. Tous les ECR ont été effectués il y a plus de 30 ans. Les études d'observation plus récentes sont de qualité inégale et aboutissent en partie à des conclusions contradictoires. Il n'a pas été possible d'identifier des études décrivant une forme de thérapie moins agressive en cas de cancer du sein détecté précocement. En ce qui concerne les effets souhaités et indésirables du dépistage par mammographie, on soulignera par ailleurs qu'aucune évaluation détaillée des programmes de dépistage suisses n'a été réalisée à ce jour, et ce bien que certains cantons procèdent depuis de nombreuses années à un dépistage systématique par mammographie. On pourrait donc s'attendre à ce que l'évaluation systématique de ces programmes permette de tirer des conclusions sur leurs aspects centraux (effets souhaités et indésirables, coûts, qualité).

Le principe de prévention des dommages occupe une place importante du point de vue de l'éthique sociale. Le gain potentiel en termes de qualité de vie (et dans certains cas également, d'années de vie) lié au dépistage systématique par mammographie est opposé à des effets indésirables, dont il faut tenir compte dans le cadre d'une appréciation globale. On citera ici avant tout le nombre important de résultats faux positifs, qui entraînent à chaque fois de nouvelles investigations diagnostiques et thérapeutiques. Un certain nombre de cas de cancer du sein sont en outre détectés, alors qu'ils n'auraient jamais eu de pertinence clinique sans ce dépistage, et entraînent un traitement superflu (en l'absence d'indication sur la nature du carcinome). La qualité de vie des femmes concernées par ces effets indésirables est affectée pendant plusieurs mois ou années, même si celles-ci sont tout naturellement convaincues que le dépistage a permis de les diagnostiquer et de les traiter suffisamment tôt.

L'information des femmes revêt une importance considérable sur le plan de l'éthique individuelle. La connaissance des effets souhaités et indésirables de l'examen par mammographie exige une prise de décision minutieuse, individuelle et autonome, qui intervient idéalement dans le cadre des relations personnelles entre le médecin et la patiente. Ce cadre personnel permet également d'informer les femmes moins instruites sur les conséquences de leur comportement personnel en matière de santé et de les encourager à le modifier de façon positive. Une telle démarche est difficile à assurer dans le cadre des programmes de dépistage systématique.

Sur le plan juridique, on rappellera que le dépistage systématique par mammographie a été intégré dans l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins, alors que la Commission fédérale des prestations savait que la question de la garantie de la qualité n'était pas réglée de manière satisfaisante et que les données probantes de cette prestation étaient déjà contestées à l'époque (et le sont toujours aujourd'hui). Les prestations, qui sont financées par le biais de l'assurance obligatoire des soins (AOS), doivent, en vertu de l'Art. 32 de la Loi sur l'assurance-maladie (LAMal), satisfaire à ce que l'on appelle les critères EAE, c.-à-d. qu'elles doivent être efficaces, adéquates et économes. Ces critères doivent être remplis simultanément et l'efficacité

doit pouvoir être démontrée selon des méthodes scientifiques. Aucun des trois critères n'est rempli. On peut par ailleurs se demander, en général, si les informations écrites et non médicales qui sont remises aux femmes participant à un dépistage systématique satisfont aux exigences légales. Les carences d'information pourraient donc jouer un rôle plus important dans les futurs procès en responsabilité, dans la mesure où la charge de la preuve est quasiment inversée ici : il incombe au fournisseur de prestations de démontrer qu'il a correctement informé la patiente.

En résumé, on constate qu'il existe certes des indications montrant que le dépistage systématique par mammographie diminue modérément le risque de mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 à 70 ans. Cet effet va cependant de pair avec des effets indésirables qui l'emportent sur les effets souhaités de la mammographie. On ne constate par ailleurs aucune influence sur la mortalité globale.

7.2 Recommandations

Les réflexions exposées conduisent aux recommandations suivantes :

- 1. Il n'est pas conseillé de lancer un programme de dépistage systématique par mammographie.**
- 2. Les programmes de dépistage systématique par mammographie existants doivent être limités dans le temps.**
- 3. Toutes les formes de dépistage par mammographie doivent être évaluées en termes de qualité.**
- 4. En outre, pour toutes formes de dépistage par mammographie, une évaluation médicale approfondie ainsi qu'une explication claire avec la présentation des effets souhaités et des effets indésirables sont recommandées.**

A1 Bibliographie

- [1] Armstrong K, Moye E, Williams S, et al. Dépistage mammographie in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007, 146 (7): 516-26.
- [2] Autier P, Boniol M. The incidence of advanced breast cancer in the West Midlands, United Kingdom. *Eur J Cancer Prev* 2012, 21 (3): 217-21.
- [3] Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of dépistage but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011a, 343 : d4411.
- [4] Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010, 341 : c3620.
- [5] Autier P, Boniol M, Middleton R, et al. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic dépistage. *Ann Oncol* 2011b, 22 (8): 1726-35.
- [6] Beral V, Alexander M, Duffy S, et al. The number of women who would need to be screened regularly by mammography to prevent one death from breast cancer. *J Med Screen* 2011a, 18 (4): 210-2.
- [7] Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011b, 103 (4): 296-305.
- [8] Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of dépistage and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 353 (17): 1784-92.
- [9] Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, et al. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetektion with mammography dépistage: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007, 8 (12): 1129-38.
- [10] Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of dépistage mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012, 367 (21): 1998-2005.
- [11] Bluekens AM, Holland R, Karssemeijer N, et al. Comparison of digital dépistage mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology* 2012, 265 (3): 707-14.
- [12] Breitsameter C. Probleme der transparenten Kommunikation medizinischer Risiken am Beispiel "Dépistage par mammographie" – eine ethische Perspektive. *Ethik in der Medizin*. Report Nr. 23. 2011;

-
- [13] Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007, 146 (7): 502-10.
- [14] Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive dépistage mammography [In Process Citation]. *Ann Fam Med* 2013, 11 (2): 106-15.
- [15] Broeders M, Moss S, Nystrom L, et al. The impact of mammographic dépistage on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 14-25.
- [16] Bulliard JL, de Landtsheer JP, Levi F. Profile of women not attending in the Swiss Mammography Dépistage Pilot Programme. *Breast* 2004, 13 (4): 284-9.
- [17] Bulliard JL, Ducros C, Dayer E, et al. Variation in performance in low-volume mammography dépistage programmes: experience from Switzerland. *Cancer Epidemiol* 2011, 35 (3): 293-7.
- [18] Bulliard JL, Ducros C, Jemelin C, et al. Effectiveness of organised versus opportunistic mammography dépistage. *Ann Oncol* 2009, 20 (7): 1199-202.
- [19] Chamot E, Charvet AI, Perneger TV. Who gets screened, and where: a comparison of organised and opportunistic mammography dépistage in Geneva, Switzerland. *Eur J Cancer* 2007, 43 (3): 576-84.
- [20] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003, 289 (24): 3243-53.
- [21] Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365 (9472): 1687-717.
- [22] Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011, 378 (9804): 1707-16.
- [23] de Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, et al. Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography dépistage. *Epidemiol Rev* 2011, 33 (1): 111-21.
- [24] de Gelder R, Bulliard JL, de Wolf C, et al. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography dépistage in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009, 45 (1): 127-38.
- [25] de Gelder R, Draisma G, Heijnsdijk EA, de Koning HJ. Population-based mammography dépistage below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths. *Br J Cancer* 2011, 104 (7): 1214-20.

-
- [26] Duffy SW, Ming-Fang Yen A, Hsiu-Hsi Chen T. Long-term benefits of breast dépistage. *Breast Cancer Management* 2012, 1 : 31-8.
- [27] Duffy SW, Lynge E, Jonsson H, et al. Complexities in the estimation of overdiagnosis in breast cancer dépistage. *Br J Cancer* 2008, 99 (7): 1176-8.
- [28] Ess S, Savidan A, Frick H, et al. Geographic variation in breast cancer care in Switzerland. *Cancer Epidemiol* 2010, 34 (2): 116-21.
- [29] Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ* 2010, 341 : c4830.
- [30] Gøtzsche PC, Nielsen M. Dépistage for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011,(1): CD001877.
- [31] Harris R, Yeatts J, Kinsinger L. Breast cancer dépistage for women ages 50 to 69 years a systematic review of observational evidence. *Prev Med* 2011, 53 (3): 108-14.
- [32] Hendrick RE. Radiation doses and cancer risks from breast imaging studies. *Radiology* 2010, 257 (1): 246-53.
- [33] Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic dépistage for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service dépistage programmes. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 57-66.
- [34] Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer dépistage: an independent review. *Lancet* 2012, 380 (9855): 1778-86.
- [35] Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography dépistage: results from the Norwegian dépistage program. *Ann Intern Med* 2012, 156 (7): 491-9.
- [36] Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO. Effect of dépistage mammography on breast-cancer mortality in Norway. *N Engl J Med* 2010, 363 (13): 1203-10.
- [37] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: Mac Leod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [38] Lai JN, Wu CT, Chen PC, et al. Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy: a nation-wide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008. *PLoS One* 2011, 6 (10): e25183.
- [39] Leive A, Stratmann T. Cancer Dépistage Guidelines and Mortality. Social Science Research Network (SSRN). 2013 May 20; URL: <http://ssrn.com/abstract=2234812>. Letzter Aufruf: 5-9-2013.

-
- [40] Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003, 289 (24): 3254-63.
- [41] Lutz JM, Pury P, Fioretta G, Raymond L. The impact of coding process on observed cancer mortality trends in Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 2004, 13 (1): 77-81.
- [42] Meystre-Agustoni G, Paccaud F, Jeannin A, Dubois-Arber F. Anxiety in a cohort of Swiss women participating in a mammographic dépistage programme. *J Med Screen* 2001, 8 : 213-9.
- [43] Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Dépistage Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92 (18): 1490-9.
- [44] Mukhtar TK, Yeates DR, Goldacre MJ. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography dépistage: population-based study. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2013, 106 (6): 234-42.
- [45] Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, et al. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial dépistage mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res* 2012, 14 (1): R10.
- [46] Neeser K, Szucs T, Bulliard JL, et al. Cost-effectiveness analysis of a quality-controlled mammography dépistage program from the Swiss statutory health-care perspective: quantitative assessment of the most influential factors. *Value Health* 2007, 10 (1): 42-53.
- [47] Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Dépistage for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009, 151 (10): 727-42.
- [48] Njor S, Nystrom L, Moss S, et al. Breast cancer mortality in mammographic dépistage in Europe: a review of basée sur l'incidencemortality studies. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 33-41.
- [49] Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, et al. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography dépistage programme. *J Med Screen* 2007, 14 (2): 94-7.
- [50] Pan HB, Yang TL, Hsu GC, et al. Can missed breast cancer be recognized by regular peer auditing on dépistage mammography? *J Chin Med Assoc* 2012, 75 (9): 464-7.
- [51] Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic dépistage for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012, 19 Suppl 1 : 42-56.
- [52] Schonfeld FT. Regulating radiology: ethical issues in mammography and federal legislation. *J Womens Health Gend Based Med* 2000, 9 (10): 1113-8.

-
- [53] Souza FH, Wendland EM, Rosa MI, Polanczyk CA. Is full-field digital mammography more accurate than screen-film mammography in overall population dépistage? A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2013, 22 (3): 217-24.
- [54] Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic dépistage on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011, 260 (3): 658-63.
- [55] Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, et al. Recommendations on dépistage for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011, 183 (17): 1991-2001.
- [56] van Breest Smalenburg V, Setz-Pels W, Groenewoud JH, et al. Malpractice claims following dépistage mammography in The Netherlands. *Int J Cancer* 2012, 131 (6): 1360-6.
- [57] van der Maas PJ. Breast cancer dépistage programme in The Netherlands: an interim review. *Breast* 2001, 10 (1): 12-4.
- [58] Wegwarth O, Gigerenzer G. "There is nothing to worry about": gynecologists' counseling on mammography. *Patient Educ Couns* 2011, 84 (2): 251-6.
- [59] Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Do physicians understand cancer dépistage statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med* 2012, 156 (5): 340-9.
- [60] Weil JG, Hawker JI. Positive findings of mammography may lead to suicide. *BMJ* 1997, 314 : 754-5.
- [61] Yankaskas BC, Schell MJ, Bird RE, Desrochers DA. Reassessment of breast cancers missed during routine dépistage mammography: a community-based study. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 177 (3): 535-41.
- [62] Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic dépistage trial: suivi study. *BMJ* 2006, 332 (7543): 689-92.

A2 Fondements juridiques des programmes de dépistage par mammographie actuellement réalisés

1. Droit fédéral

1.1 Historique de l'Art. 12e, lettre c, de l'OPAS

La version actuellement en vigueur de l'Art. 12e, lettre c, de l'OPAS repose, entre autres, sur une consultation de la Commission fédérale des prestations (CFPP) alors en place, datée du 11/09/2007³⁸. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) estimait à l'époque que les données probantes étaient « largement incontestées »³⁹. Selon le procès-verbal de la séance de la CFPP mentionnée, la Commission était, elle aussi, visiblement partie du principe que l'utilité du dépistage par mammographie ne pouvait être remise en question. D'après la collaboratrice de l'OFSP chargée à l'époque du dossier, les questions portaient plus sur la garantie de la qualité⁴⁰, l'élimination/suppression des écarts de tarifs et l'amélioration des possibilités de contrôle du Conseil fédéral, car les questions en suspens ne « relevaient pas pour la plupart du domaine de compétence de l'OPAS ou de la LAMal ». L'OFSP estimait par ailleurs que la garantie de la qualité allait de pair avec la « question des registres des cancers, qui sont nécessaires pour assurer la garantie de la qualité ». Interrogé pour savoir s'il « ne valait pas mieux attendre que les critères de qualité soient établis (lesquels n'étaient pas encore élaborés, selon l'OFSP) avant d'intégrer la mammographie diagnostique (c'est-à-dire préventive) », l'OFSP a répondu : « Non, si nous voulons envoyer un signal. Vous pouvez décider maintenant d'envoyer ou non ce signal. »

En résumé, on constate rétrospectivement que l'adoption de la mammographie préventive (tout d'abord limitée jusqu'au 31 décembre 2009) devait servir de signal à l'introduction du dépistage dans toute la Suisse, sachant que des directives de qualité claires devaient être élaborées avant expiration du délai, pour une prestation dont les mérites (positifs) passaient pour quasi incontestés, à la condition d'être correctement fournie sur le plan qualitatif. Ce délai devait être simplement supprimé dans la version de l'OPAS valide à partir du 01/01/2010 (AS 2009, 6085). Le fait est que le rapport Cochrane utilisé n'émettait (n'émet) aucun avis positif en faveur de cette prestation, qu'il n'existait pas de données de registres des cancers fiables et que les critères de qualité nécessaires n'étaient pas satisfaits à cette époque, d'autant plus que l'OFSP même trouvait problématique le fait

³⁸ Les citations qui font référence aux débats de la séance du 11/09/2007 de la CFPP portant sur le point de l'ordre du jour « 4. Prévention » ou « 4.2 Dépistage par mammographie » sont toutes extraites du procès-verbal de la CFPP relatif à cette séance. En vertu des dispositions de la loi sur les publications (SR 170.512), ce procès-verbal est publiquement accessible (sous une forme partiellement anonyme).

³⁹ Cela est d'autant plus étonnant que la revue Cochrane de 2006 de Gøtzsche/Nielsen a, entre autres, été portée à l'attention des membres de la commission en tant que base de décision importante. Comme le mentionne déjà l'abrégié de Gøtzsche/Nielsen : « It is thus not clear whether screening does more good than harm ».

⁴⁰ Invité par la Commission à « se prononcer peut-être encore une fois sur les critères de qualité », l'OFSP a répondu : « Le problème vient de ce que les directives européennes sont devenues encore plus strictes. Les cantons devraient se regrouper en régions pour atteindre le nombre de mammographies devant être lues. Ce serait un obstacle encore plus considérable. » Ce à quoi un autre membre de la commission a répondu : « Je trouve très étrange que la Suisse, qui dispose du deuxième système de santé publique le plus cher au monde, se situe en deçà de la norme européenne en matière de directives. »

que « les directives européennes soient devenues encore plus strictes » ; il s'agissait là d'une référence aux directives auxquelles l'Ordonnance sur la garantie de la qualité renvoyait déjà depuis 1999 et dont la révision de 2006 est mentionnée par la CFPP. Par contre, le procès-verbal de la séance de la CFPP du 11/09/2007 atteste à plusieurs reprises qu'il convient non seulement d'« envoyer un signal », mais aussi d'exercer une pression politique dans les cantons vis-à-vis de cette prestation et de son introduction généralisée à la charge des OPAS⁴¹. L'OFSP, pour sa part, constate par ailleurs que « l'information fidèle des patientes constitue un point important ». On note à cet égard que l'information des participantes potentielles au dépistage en 2007 (et également par la suite) ne satisfaisait pas aux exigences d'information et de clarification correctes⁴². Les brochures mentionnaient presque exclusivement les chiffres de réduction relative du risque, ce qui a entraîné une perception erronée chez les patientes et peut encore être aujourd'hui considéré comme la cause de craintes et d'incertitudes (voir à cet égard le chapitre 6.2, Adéquation).

1.2 Modifications de la situation (juridique) de base

- a) L'Ordonnance sur la garantie de la qualité et l'adoption des programmes de dépistage cantonaux dans le catalogue de prestations de l'OPAS reposent en grande partie sur des études anciennes, qui ont été résumées dans le rapport Cochrane de 2011 (Gøtzsche/Nielsen) ; cela vaut également pour le rapport de l'Independent UK Panel de 2012.
- b) L'incidence des cancers du sein graves en Suisse affiche clairement un recul depuis 2000. Et ce bien que l'importance des différents facteurs ait considérablement évolué depuis le milieu des années 80 environ, comparée à l'époque à laquelle les ECR, qui font toujours figure de référence, ont été réalisés. Il convient cependant de distinguer entre les facteurs qui influent sur l'incidence et ceux qui influent sur la mortalité. Une consommation d'alcool élevée, une consommation de tabac accrue⁴³ ou le surpoids/l'obésité sont plutôt considérés comme des facteurs de hausse de l'incidence chez les femmes, sachant que ces facteurs se combinent souvent (effet cumulé). L'altération (voire la forte réduction) des thérapies hormonales joue un rôle particulier dans la baisse de l'incidence. La mortalité⁴⁴ est également influencée par

⁴¹ Un vote mentionnait par exemple : « Je souhaiterais des propositions plus concrètes pour exercer plus de pression dans le canton de... ». Et ce juste après la déclaration suivante d'un autre membre de la commission : « Que pouvons-nous (la CFPP) faire d'autre que de prolonger ce délai, puisque cela sera de toute façon réglé au niveau cantonal ». Et un peu plus bas dans le procès-verbal : « N'y a-t-il pour nous aucune possibilité d'exercer une pression sur les directeurs de la santé ? » Cette dernière citation ne faisait cependant pas allusion à l'introduction du dépistage par mammographie – le comité directeur de la GDK s'était déjà prononcé en faveur du maintien de l'obligation de prestation dans le cadre des programmes de dépistage par mammographie ; il s'agissait plutôt d'exercer une pression pour soumettre cette prestation (considérée comme une quasi-évidence) à des normes de qualité claires.

⁴² Voir à cet égard « Fakten und Fiktion über Krebs-Screening » de Gerd Gigerenzer, Risiko, München 2013, p. 273 et suivantes.

⁴³ Selon l'Office fédéral de la statistique, les cas de décès liés au tabac et au cancer des poumons chez les femmes ont augmenté de 61 % entre 1995-2007, ce qui est essentiellement imputable au changement de comportement des femmes en matière de tabagisme (BfS Aktuell, décès liés au tabac en Suisse, 1995-2007). Selon une étude de cohorte de la Women's Health Initiative, les fumeuses actives affichent un taux de cancer du sein supérieur de 16 % à celui des non-fumeuses ; chez les femmes qui affichent 50 ans de tabagie ou plus (1 année de tabagie = 1 paquet par jour et par an), ce taux est supérieur de 35 % (voir Juhua Luo et al.: Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women; a prospective cohort study, BMJ 2011; 342:d1016). Dans le cadre du Programme national contre le cancer 2011-2015 pour la Suisse, la consommation de tabac, le surpoids et la consommation d'alcool sont expressément cités comme des « facteurs de risque influençables pour les principales maladies cancéreuses » (dont le cancer du sein) (op.cit. p. 28).

⁴⁴ Le fait que les données statistiques sur la mortalité en Suisse soient, en soi, de qualité médiocre, constitue un autre problème, qui renvoie également à la qualité des registres des cancers qui s'appuient sur ces données. Voir à cet égard : Colin D. Mathers et al.:

des facteurs tels qu'une plus grande sensibilisation aux questions de santé, un fort taux de dépistage opportuniste (notamment dans les cantons sans programmes de dépistage) et des changements/améliorations au niveau du traitement.

2. Vue d'ensemble des réglementations cantonales

2.1 Berne

Au cours de la session de novembre 2011, le Grand Conseil du canton de Berne a approuvé un crédit d'engagement sur plusieurs années, pour la période 2012-2020, en faveur d'un programme de mammographie soumis à un contrôle de qualité pour le canton de Berne (hors Jura bernois). En mai 2012, le médecin cantonal s'est appuyé sur cette décision pour conclure un contrat de prestations avec la Ligue bernoise contre le cancer (qui n'a pas été rendu public). En janvier 2013, la Ligue contre le cancer a publié une version révisée de son programme de dépistage par mammographie (directives du programme 2013). Ces directives renvoient à l'Ordonnance sur la garantie de la qualité du Conseil fédéral (voir section 6.1.1 plus haut). Ce programme est proposé aux femmes de 50 à 74 ans (contre 50 à 69 ans dans tous les autres programmes).

2.2 BEJUNE (Jura bernois, Jura, Neuchâtel)

Le « Centre de dépistage du cancer du sein BEJUNE » est inscrit en tant qu'association au registre du commerce du canton du Jura depuis le 17/01/2007. Ses membres fondateurs, les cantons du Jura et de Neuchâtel, ont été rejoints par le canton de Berne en 2008. L'association gère un programme commun de dépistage du cancer du sein sur la base de contrats de prestations avec les 3 cantons membres pour les cantons du Jura, de Neuchâtel et du Jura bernois.

2.3 Fribourg

Le Conseil d'État du canton de Fribourg a promulgué une ordonnance relative au registre du programme cantonal de dépistage du cancer du sein par mammographie (ASF 2003_-153) le 3 novembre 2003. Le programme de dépistage est géré par la Ligue contre le cancer de Fribourg en vertu d'un contrat passé avec la direction cantonale de la santé et des affaires sociales en 2003. Dans l'ordonnance du 23 octobre 2012 (ASF 2012_097), le Conseil d'État du canton de Fribourg a autorisé les accords entre assureurs-maladie portant sur la reprise du dépistage du cancer du sein, en s'appuyant sur l'Art. 46, par. 4, de la LAMal.

Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data, dans : Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé, mars 2005, 83 (3). Avec un taux d'erreur de 13 % (!), la Suisse fait partie des « twelve high-income countries in Western Europe included among the 55 countries with intermediate-quality data ». Il n'est guère réconfortant de lire, dans ce même rapport de l'OMS, que « Few (23 sur 115) countries have good-quality data on mortality that can be used to adequately support policy development and implementation ». Au Danemark, qui selon l'OMS atteint également une « intermediate quality » (taux d'erreur de 12 %), Karin Helweg-Larsen a recherché les causes de cette notation : le registre des causes de décès danois (Scandinavian Journal of Public Health, 2011; 39 (Suppl. 7): 26-29). Il ne semble pas y avoir d'étude comparable pour la Suisse. Au contraire : l'Office fédéral de la statistique ne cite, dans sa brève description des statistiques de causes de décès (dernière mise à jour : 12/10/2012, disponible sur le site Internet de l'OFS), que les deux points faibles suivants des statistiques de causes de décès : la modification de la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS et le fait que les causes de décès des personnes résidant en Suisse, mais mortes à l'étranger, sont rarement connues. Le fait que les cantons n'utilisent pas de formulaire unique pour le certificat de décès est également invoqué comme l'une des diverses causes possibles de la qualité médiocre des données suisses.

2.4 Genève

Le canton a confié, entre autres, à la Fondation genevoise pour le dépistage du cancer du sein, inscrite le 1^{er} octobre 1998 au registre du commerce, le soin d'établir et d'exploiter un Centre de coordination pour le dépistage du cancer du sein dans la population féminine. Le programme en question est géré en collaboration avec la Ligue suisse contre le cancer. En l'absence d'accord entre les partenaires sociaux (fondation de coordination, Association des médecins du canton de Genève et santésuisse) concernant le tarif de cette prestation, celui-ci a été fixé par le Conseil d'État (K1 15.18 du 15/12/2008).

2.5 Grisons

Le Grand Conseil a entre autres décidé, lors de sa séance du 27 août 2009, de compléter la loi sur l'assurance-maladie et la réduction des primes (KPVG, 542.100) par les articles 19a (dépistage par mammographie) et 19b (fourniture de données). Le 24 octobre 2010, un contrat de prestation de services a été conclu dans ce sens avec la Ligue contre le cancer de Saint-Gall-Appenzell (aujourd'hui : Ligue contre le cancer de Suisse orientale), qui assure la mise en œuvre du programme « donna » de dépistage du cancer du sein pour les femmes à partir de 50 ans (voir ww.donna-programm.ch).

2.6 Saint-Gall

Le 29 juillet 2008, le Grand Conseil du canton de Saint-Gall a complété la loi d'introduction de la législation fédérale sur l'assurance-maladie (331.11) par les articles 16^{bis} (programme de dépistage par mammographie) et 16^{ter} (communication des données). Le contenu de ces dispositions a de toute évidence servi de « modèle » à la réglementation du canton des Grisons. L'article 16^{bis}, par. 2, de la loi du canton de Saint-Gall prévoit cependant, avec l'autorisation expresse du gouvernement, de confier à une organisation privée la mise en œuvre du programme, dans le cadre d'une convention de prestations. A l'instar des Grisons, ce contrat a été conclu avec la Ligue contre le cancer de Saint-Gall-Appenzell (aujourd'hui : Ligue contre le cancer de Suisse orientale). Dans sa décision du 10 août 2010, le Conseil d'État de Saint-Gall a également approuvé la convention collective passée entre la Ligue contre le cancer et santésuisse le 27 mai/8 juin 2010.

2.7 Thurgovie

Suite à une interpellation parlementaire en juillet 2008, le Département des finances et des affaires sociales a confié au service de médecine cantonale le soin d'introduire un dépistage par mammographie ainsi que la tenue d'un registre des cancers à partir du début de l'année 2011. Cette tâche a été confiée à la société Spital Thurgovie AG en janvier 2010. Les premiers examens du programme de dépistage ont eu lieu en janvier 2011 (le registre des cancers a démarré en 2012).

2.8 Vaud

La Fondation pour le dépistage du cancer du sein (FDCS) a été créée le 23 janvier 1991. Après une phase pilote (1993-1998), le programme de dépistage a été étendu à l'ensemble du canton en 1999. Dans la mesure où les coûts ne sont pas pris en charge par les assureurs-maladie, le Service de la santé publique du canton de Vaud couvre la majorité des coûts fixes par le biais d'une subvention. Un accord de collaboration a été conclu avec le programme BEJUNE (voir plus haut 2.2).

2.9 Valais

Dans le canton du Valais, l'association Promotion Santé Valais (jusqu'en 2010, Ligue valaisanne contre les maladies pulmonaires et pour la prévention) gère un programme de

dépistage pour le compte de la direction de la santé. Ce programme repose sur l'Art. 95, par. 3, de la loi sur la santé (LS 800.1). Il est entièrement gratuit pour les femmes qui y participent.

A3 Essais cliniques randomisés (ECR) relatifs au dépistage systématique par mammographie⁴⁵

1. Étude de New York (1963)

Méthodologie	Randomisation individuelle sur la base de « paires appariées » (matched pairs) (selon l'âge, la taille de la famille et le statut professionnel). Évaluation en aveugle dans un sous-groupe de certificats de décès, pour lesquels le cancer du sein était indiqué comme cause de décès.
Caractéristiques des participantes	Femmes âgées de 40 à 64 ans ; (probablement) 31 092 paires (n = 62 184) ont été randomisées dans le groupe d'intervention et le groupe témoin.
Intervention	Mammographie sur deux plans ; 4 cycles de dépistage et examen physique annuel dans le groupe de dépistage ; intervalle de dépistage de 12 mois. « Soins habituels » dans le groupe témoin.
Durée du dépistage	3 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité par cancer du sein ; interventions chirurgicales ; radiothérapie.
Remarques	Taux de participation : 65 % de la population globale ; taux de participation d'environ 58 %, 50 % et 40 % respectivement au cours des 2 ^{ème} , 3 ^{ème} et 4 ^{ème} cycles de dépistage. Pas d'indication sur la contamination du groupe témoin (réalisation de mammographies opportunistes dans le groupe témoin).
Estimation du risque de biais	Potentiellement élevé, dans la mesure où 336 femmes du groupe témoin et 853 femmes du groupe de dépistage ont été exclues en raison d'un cancer du sein antérieur. Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes peu claire.

Tableau 10 : Caractéristiques de l'étude de New York

⁴⁵ Pour les références détaillées des études individuelles, se reporter à [Gøtzsche et al., 2011].

2. Étude de Malmö (1976)

Méthodologie	Randomisation individuelle basée sur une liste informatique d'une cohorte de naissance, dont la première moitié a été invitée à un dépistage. Mise en aveugle pour le recueil des résultats.
Caractéristiques des participantes	Femmes âgées de 45 à 69 ans ; 21 241 randomisées dans le groupe de dépistage, 21 240 (21 244 ?) dans le groupe témoin.
Intervention	Mammographie sur un plan tous les 18 à 24 mois dans le groupe d'intervention. 6 à 8 cycles de dépistage. « Soins habituels » dans le groupe témoin.
Durée du dépistage	12 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité (spécifique) par cancer du sein ; interventions chirurgicales ; radiothérapie, chimiothérapie.
Remarques	Taux de participation de 70 % environ.
Estimation du risque de biais	Biais potentiel : 154 femmes ont été exclues dans le groupe témoin, contre 49 dans le groupe d'intervention. Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes adéquate, sauf durant la poursuite de l'étude.

Tableau 11 : Caractéristiques de l'étude de Malmö

3. Étude des deux comtés : Kopparberg et Östergötland (1977)

Méthodologie	Randomisation en cluster stratifiée basée sur les districts communaux ; légères différences dans la répartition au sein de chaque comté. Mise en aveugle de l'étude sur les causes de décès, du moins durant les années ultérieures.
Caractéristiques des participantes	Femmes âgées de 40 à 74 ans ; 94 390 randomisées dans le groupe de dépistage, 68 618 dans le groupe témoin (n = 163 008).
Intervention	Dépistage par mammographie (1 plan), intervalle de dépistage 24-36 mois. 2 à 4 cycles de dépistage. « Soins habituels » dans le groupe témoin.
Durée du dépistage	7 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale et mortalité (spécifique) par cancer du sein dans les deux comtés ; interventions chirurgicales ; radiothérapie, chimiothérapie dans un seul comté.
Remarques	Taux de participation (initial) élevé (>90 %), en fonction de l'âge.
Estimation du risque de biais	Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes peu adéquate ; risque de biais plutôt élevé.

Tableau 12 : Caractéristiques de l'étude des deux comtés

4. Étude d'Édimbourg (1978)

Méthodologie	Randomisation en cluster stratifiée basée sur les cabinets médicaux. Mise en aveugle pour le recueil des résultats : inconnue
Caractéristiques des participantes	54 654 femmes de 45 à 64 ans en 87 clusters ; le nombre de participantes et de cabinets médicaux varie selon les publications.
Intervention	Groupe de dépistage : intervalle de dépistage de 24 mois. Mammographie et examen physique durant les années 1, 3, 5 et 7 ; examen physique durant les années 2, 4 et 6. « Soins habituels » dans le groupe témoin.
Durée du dépistage	6 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité (spécifique) par cancer du sein ; radiothérapie.
Remarques	Taux de participation initial de 60 % ; pas d'indication sur la contamination du groupe témoin (réalisation de mammographies opportunistes dans le groupe témoin).
Estimation du risque de biais	Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes peu adéquate ; risque de biais plutôt élevé. 177 exclusions pour cancer du sein antérieur dans le groupe témoin et 338 dans le groupe d'intervention.

Tableau 13 : Caractéristiques de l'étude d'Édimbourg

5. Étude canadienne (Canada I et Canada II, 1980)

Méthodologie	Randomisation en blocs de 2 ou 4, stratifiée en catégories quinquennales selon le centre d'étude et la tranche d'âge. Mise en aveugle pour le recueil des résultats.
Caractéristiques des participantes	39 459 femmes de 50 à 59 ans randomisées.
Intervention	Mammographie sur deux plans ; 4 à 5 cycles de dépistage à intervalle annuel, y compris examen physique.
Durée du dépistage	5 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité (spécifique) par cancer du sein ; interventions chirurgicales.
Remarques	Taux de participation initial de 100 % ; tombe à 87 % dans le 5 ^{ème} cycle de dépistage. Contamination du groupe témoin : 5 % au cours des 1 ^{ère} et 2 ^{ème} années, 8 % pendant les 4 ^{ème} et 5 ^{ème} années.
Estimation du risque de biais	Risque de biais modeste, dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes adéquate.

Tableau 14 : *Caractéristiques de l'étude canadienne*

6. Étude de Stockholm (1981)

Méthodologie	Randomisation individuelle selon la date de naissance.
Caractéristiques des participantes	60 800 femmes âgées de 40 à 64 ans. Le nombre de participantes varie selon les publications.
Intervention	Mammographie sur un plan, environ tous les 2 ans.
Durée du dépistage	4 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité spécifique ; interventions chirurgicales.
Remarques	Taux de participation de 80 % environ ; mammographie dans le groupe témoin : 8 % environ pendant un an.
Estimation du risque de biais	Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes peu claire.

Tableau 15 : Caractéristiques de l'étude de Stockholm

7. Étude de Göteborg (1982)

Méthodologie	Randomisation individuelle par logiciel informatique, rapport de randomisation moyen 1 : 1,6.
Caractéristiques des participantes	Femmes âgées de 50 à 59 ans ; 10 112 dans le groupe de dépistage, 15 997 dans le groupe témoin.
Intervention	Mammographie sur 2 plans lors du premier dépistage, sur un plan lors des examens de suivi. 5 cycles de dépistage au total à intervalle de 18 mois.
Durée du dépistage	4-5 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité spécifique.
Remarques	Taux de participation 85 %, 78 %, 79 %, 77 %, 75 % dans les cycles 1 à 5. Mammographie dans le groupe témoin : 19 % pendant les 2 dernières années
Estimation du risque de biais	Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes peu claire.

Tableau 16 : *Caractéristiques de l'étude de Göteborg*

8. Étude UK Age (1991)

Méthodologie	Randomisation individuelle par ordinateur, rapport de randomisation 1:2.
Caractéristiques des participantes	160 921 femmes âgées de 39 à 41 ans, dont 53 914 assignées au groupe de dépistage et 107 007 au groupe témoin.
Intervention	Mammographie sur deux plans lors du premier examen, sur un plan lors des examens de suivi, 7 examens annuels prévus.
Durée du dépistage	8 ans
Résultats recueillis	Mortalité globale ; mortalité spécifique.
Remarques	Taux de participation de 81 % environ.
Estimation du risque de biais	Dissimulation de la répartition (allocation concealment) des participantes adéquate.

Tableau 17 : Caractéristiques de l'étude UK Age

A Explication des termes de description techniques de la validité diagnostique

La validité d'un procédé diagnostique est généralement décrite à l'aide de termes techniques spécifiques. Ces termes étant (par la force des choses) fréquemment utilisés dans le présent rapport, le lecteur profane trouvera ici la présentation et la récapitulation de leurs définitions.

Le contrôle des procédés diagnostiques nécessite leur application sur des patients chez qui le diagnostic a été établi à partir de la « norme de référence » alors en vigueur ainsi que chez des personnes qui ne présentent pas ce diagnostic.

Dans la mesure où aucun test n'est parfait, les personnes testées peuvent être réparties de la manière suivante (tableau 2 x 2) :

	Personnes avec « maladie » (a + c)	Personnes sans « maladie » (b + d)
Test positif (a + b)	vrai-positif (a)	faux-positif (b)
Test négatif (c + d)	faux-négatif (c)	vrai-négatif (d)

Tableau 18 : Tableau 2x2 – calcul de la validité diagnostique

La **sensibilité** (également appelée **taux vrai-positif** ; en anglais : *sensitivity* ou *true positive rate*) d'un procédé diagnostique désigne la probabilité de détecter une personne réellement malade à partir d'un résultat de test positif. Elle indique par conséquent le pourcentage des patients correctement identifiés comme malades par rapport à la totalité des personnes réellement malades. En d'autres mots, la sensibilité permet de répondre à la question : quel est le pourcentage de personnes malades présentant un résultat positif dans le cadre de ce procédé diagnostique ?

La sensibilité correspond par conséquent à la probabilité conditionnelle :

$$P(\text{positifs identifiés/effectivement positifs}) = \frac{\text{Nombre de vrais positifs}}{\text{Nombre de vrai positifs + nombre de faux négatifs}}$$

Ou exprimé à partir des lettres du tableau 2 x 2 : sensibilité = $a / (a+c)$

La **spécificité** (également appelée **taux vrai-négatif**, en anglais : *specificity* ou *true negative rate*) d'un procédé diagnostique désigne la probabilité de détecter une personne réellement en bonne santé à partir d'un résultat de test négatif. Elle indique par conséquent le pourcentage des patients correctement identifiés comme négatifs (= en bonne santé) par rapport à la totalité des

personnes réellement en bonne santé. En d'autres mots, la spécificité permet de répondre à la question : quel est le pourcentage de personnes en bonne santé présentant un résultat négatif dans le cadre de ce procédé diagnostique ?

La sensibilité correspond par conséquent à la probabilité conditionnelle :

$$P(\text{négatifs identifiés/effectivement positifs}) = \frac{\text{Nombre de vrais négatifs}}{\text{Nombre de vrai négatifs} + \text{nombre de faux positifs}}$$

Ou exprimé à partir des lettres du tableau 2 x 2 : spécificité = $d / (b+d)$.

La **valeur prédictive positive** d'un procédé diagnostique désigne la probabilité qu'un *résultat de test* positif renvoie effectivement à un patient malade. Elle indique par conséquent le pourcentage des résultats correctement identifiés comme positifs par rapport à la totalité des résultats identifiés comme positifs. En d'autres mots, elle permet de répondre à la question : quel est le pourcentage des personnes positives réellement malades ?

Le terme anglais correspondant est *positive predictive value*. L'abréviation *PPV* est fréquemment utilisée.

La valeur prédictive positive correspond à la probabilité conditionnelle :

$$P(\text{vrais positifs identifiés/positifs identifiés}) = \frac{\text{Nombre de vrais positifs}}{\text{Nombre de vrai positifs} + \text{nombre de faux positifs}}$$

Ou exprimé à partir des lettres du tableau 2 x 2 : $PPV = a/(a+b)$.

La **valeur prédictive négative** d'un procédé diagnostique désigne la probabilité qu'un *résultat de test* négatif renvoie effectivement à une personne non malade. Elle indique par conséquent le pourcentage des résultats correctement identifiés comme négatifs par rapport à la totalité des résultats identifiés comme négatifs. En d'autres mots, elle permet de répondre à la question : quel est le pourcentage des personnes négatives réellement en bonne santé ?

Le terme anglais correspondant est *negative predictive value (NPV)*

La valeur prédictive négative correspond à la probabilité conditionnelle :

$$P(\text{vrais négatifs identifiés/négatifs identifiés}) = \frac{\text{Nombre de vrais négatifs}}{\text{Nombre de vrai négatifs} + \text{nombre de faux négatifs}}$$

Ou exprimé à partir des lettres du tableau 2 x 2 : $NPV = d/(c+d)$

La **réduction du risque absolue** désigne la modification absolue d'un événement par le biais d'une intervention ou d'un traitement, rapportée à toutes les personnes examinées.

Une modification de la mortalité de 2 % à 1,6 % correspond par exemple à une modification de 0,4 % du risque absolu.

La **réduction relative du risque** décrit le pourcentage de réduction du risque lié à une intervention. Une modification de la mortalité de 2 % à 1,6 % correspond à une modification du risque relatif de 20 %.