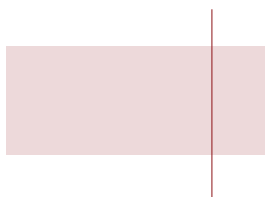


Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ

ETMIS 2009; Vol. 5 : N° 8



Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Wilber Deck

Octobre 2009

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec 

Ce rapport a été adopté par l'Assemblée des membres de l'Agence lors de sa réunion du 20 février 2009.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *Screening Mammography for Women Aged 40 to 49 Years : Update* sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence : www.aetmis.gouv.qc.ca.

Équipe de projet

Auteur	D ^r Wilber Deck, M. Sc.
Direction scientifique	D ^{re} Alicia Framarin, M. Sc.
Conseiller scientifique	D ^r Jean-Marie Moutquin, M. Sc., FRCSC
Recherche documentaire	Pierre Vincent, M.L.S.
Soutien documentaire	Micheline Paquin

Édition

Responsable	Diane Guilbault
Révision linguistique	Suzie Toutant
Correction d'épreuves	Suzie Toutant
Traduction	Jocelyne Lauzière
Coordination et graphisme	Jocelyne Guillot
Vérification bibliographique	Denis Santerre

L'Agence remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Pour citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise à jour. Rapport préparé par Wilber Deck. ETMIS 2009;5(8): 1-50.

Renseignements

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514-873-2563
Télécopieur : 514-873-1369
aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Publié par le Service des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009

Bibliothèque et Archives Canada, 2009

ISSN 1915-3082 ETMIS (imprimé)

ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)

ISBN 978-2-550-56663-2 (imprimé)

ISBN 978-2-550-56662-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2009.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, procédé sans chlore, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz.

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) a pour mission de contribuer à améliorer le système de santé québécois. Pour ce faire, l'Agence conseille et appuie le ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi que les décideurs du système de santé en matière d'évaluation des services et des technologies de la santé. L'Agence émet des avis basés sur des rapports scientifiques évaluant l'introduction, la diffusion et l'utilisation des technologies de la santé, incluant les aides techniques pour personnes handicapées, ainsi que les modalités de prestation et d'organisation des services. Les évaluations tiennent compte de multiples facteurs, dont l'efficacité, la sécurité et l'efficience ainsi que les enjeux éthiques, sociaux, organisationnels et économiques.

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias, président-directeur général

D^{re} Véronique Déry, directrice générale associée et chef des opérations

D^r Reiner Banken, directeur général adjoint au développement, partenariats et réseaux

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique – évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Jean-Marie Moutquin, directeur scientifique – soutien à la pratique clinique

D^r Pierre Dagenais, directeur scientifique adjoint et responsable du soutien méthodologique

M. Jean-Marie R. Lance, conseiller scientifique principal

M. Jean-Pierre Duplantie, conseiller spécial – **services sociaux**

M. Philippe Glorieux, responsable de l'administration et des finances

M^{me} Diane Guilbault, responsable des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

LES MEMBRES

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besroun en médecine familiale, professeure titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, et chercheure, Centre de recherche du CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier, directrice, Organisation des services médicaux et technologiques, MSSS, Québec

D^r Serge Dubé, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob, ingénieur, directeur associé, Gestion des immobilisations et des technologies médicales, Agence de la santé et des services sociaux de Montréal

D^r Michel Labrecque, professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc, ingénieur, chercheur titulaire, Institut de génie biomédical, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, et directeur adjoint, Recherche, Développement, Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

M^{me} Esther Leclerc, infirmière, directrice générale adjointe – affaires cliniques, Hôtel-Dieu du CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin, spécialiste en obstétrique-gynécologie, professeur titulaire et directeur du département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau, cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Johane Patenaude, éthicienne, professeure titulaire, département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, et chercheure boursière, FRSQ

D^r Simon Racine, spécialiste en santé communautaire, directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

TABLE DES MATIÈRES

L'AGENCE.....	i
PRÉFACE	v
L'AVIS EN BREF	vi
REMERCIEMENTS.....	vii
RÉSUMÉ	viii
SUMMARY	xiv
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xviii
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 Contexte	1
1.2 Questions d'évaluation et dimensions.....	2
2 Méthode de recherche et d'analyse	3
2.1 Type d'évaluation et plan de recherche.....	3
3 RÉSULTATS	4
3.1 Performance de la mammographie.....	4
3.1.1 Considérations analytiques sur l'estimation de la performance	4
3.1.2 Estimation de la performance	5
3.1.3 Essais antérieurs.....	5
3.1.4 Analyse classique, avant la sortie du <i>UK Age Trial</i>	7
3.1.5 Mise à jour de l'analyse incluant les résultats du <i>UK Age Trial</i>	8
3.1.6 Enjeu pertinent : les effets chez la femme qui participe au dépistage	10
3.1.7 Analyses tenant compte de la participation au dépistage	11
3.1.8 Autres sources de renseignements sur les effets de la participation au dépistage	14
3.1.9 Réduction relative (ratio) ou absolue (différence) de la mortalité.....	15
3.1.10 Estimation de la réduction de la mortalité	15
3.2 Effets indésirables du dépistage mammographique.....	17
3.2.1 Rayonnement ionisant	17
3.2.2 Surdiagnostic	25
3.2.3 Investigations diagnostiques et traitements	26
3.2.4 Comparaison entre les effets bénéfiques et les effets néfastes.....	28
3.3 Effets désirables et indésirables au Québec	29
3.3.1 Réduction de la mortalité.....	29
3.3.2 Effets secondaires de la radiation	30
3.3.3 Effets associés aux investigations diagnostiques et aux traitements	31
3.4 Progrès technologiques.....	31

4	LIGNES DIRECTRICES ET ORIENTATIONS D'AUTRES PROGRAMMES.....	33
4.1	Lignes directrices concernant le dépistage avant l'âge de 50 ans.....	33
4.1.1	Dépistage systématique.....	33
4.1.2	Dépistage ciblé.....	33
4.2	Choix d'autres programmes sur le dépistage avant l'âge de 50 ans.....	34
5	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	36
ANNEXE A	ESTIMATION DES EFFETS DU DÉPISTAGE (EXAMENS DIAGNOSTIQUES, TRAITEMENTS, RÉSULTATS).....	39
RÉFÉRENCES		45

Liste des figures et des tableaux

Figure 1	Doses efficaces indiquées par quelques programmes <i>versus</i> dose typique.....	19
Tableau 1	Exemple du modèle d'analyse du <i>UK Age Trial</i>	5
Tableau 2	Description sommaire des huit essais cliniques randomisés.....	6
Tableau 3	Validité des essais cliniques randomisés.....	7
Tableau 4	Synthèse des risques relatifs individuels et cumulatifs de mortalité par cancer du sein après le dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans (analyse de 2005).....	8
Tableau 5	Risque relatif de chaque essai et risque cumulatif de mortalité par cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, avec l'inclusion du <i>UK Age Trial</i>	9
Tableau 6	Taux de participation dans les huit essais cliniques randomisés.....	10
Tableau 7	Données du <i>UK Age Trial</i> , avec résultats ajustés selon la participation (analyse rudimentaire).....	11
Tableau 8	Données du <i>UK Age Trial</i> , avec imputation de non-participantes virtuelles.....	12
Tableau 9	Application de l'analyse de Cuzick aux essais cliniques randomisés.....	13
Tableau 10	Taux d'incidence, réel et estimé, avec et sans dépistage, dans trois groupes d'âge, par 1 000 femmes pendant 10 ans.....	16
Tableau 11	Réduction de la mortalité due au cancer du sein en réduction proportionnelle (ratio des taux) et en réduction absolue (différence des taux).....	17
Tableau 12	Décès dus à la radiation : dépistage annuel de 1 000 femmes pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans.....	23
Tableau 13	Nombre de surdiagnostics prévus, cohortes de 1 000 femmes ayant un dépistage pendant 10 ans.....	26
Tableau 14	Nombre d'investigations diagnostiques prévues, cohortes de 1 000 femmes ayant un dépistage pendant 10 ans.....	27
Tableau 15	Effets principaux prévus chez 1 000 femmes qui participent au dépistage mammographique pendant 10 ans, comparés aux effets chez 1 000 femmes qui n'y participent pas (différences absolues).....	28
Tableau 16	Politiques provinciales d'admission des femmes de 40 à 49 ans au dépistage.....	35
Tableau A-1	Nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein et taux annuel par 100 000 femmes au Québec (2004).....	39

Tableau A-2	Taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 100 000 femmes) et taux ajusté pour enlever l'effet du dépistage, selon l'âge (taux enregistrés en Nouvelle-Galles du Sud, Australie, en 1996)	39
Tableau A-3	Taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 100 000 femmes) et taux ajusté pour enlever l'effet du dépistage, selon l'âge (données enregistrées au Québec en 2004)	41
Tableau A-4	Estimation du taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 1 000 femmes) selon trois scénarios de dépistage	41
Tableau A-5	Nombre de nouveaux cas de cancer du sein, sans dépistage et avec plein dépistage pendant 10 ans, dans trois cohortes de 1 000 femmes.....	41
Tableau A-6	Nombre de nouveaux cas de cancer du sein par 1 000 femmes en 10 ans et décès découlant de ces cas	43
Tableau A-7	Nombre de nouveaux cas de cancer du sein infiltrant par 1 000 femmes en 10 ans et décès pouvant être évités par le dépistage.....	43
Tableau A-8	Nombre de nouveaux cas de cancer du sein infiltrant et <i>in situ</i> par 1 000 femmes en 10 ans et décès découlant de ces cas, avec et sans dépistage, dans trois groupes d'âge	44

PRÉFACE

La mammographie de dépistage a fait l'objet de nombreux essais cliniques, qui ont démontré son utilité pour réduire la mortalité due au cancer du sein. La plupart des femmes qui ont participé à ces essais étaient âgées de 50 ans et plus, et l'utilité du dépistage pour les femmes de moins de 50 ans demeure un sujet de controverse.

Deux rapports du Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CETS), publiés en 1990 et en 1993, ont recommandé un dépistage systématique à partir de l'âge de 50 ans. Cette orientation a été confirmée par un autre rapport de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) en 2005. Pour les femmes de moins de 50 ans, le rapport de l'AETMIS recommandait de revoir cette conclusion après la publication d'un essai britannique qui était en cours à l'époque et qui visait à évaluer la performance d'un dépistage annuel débutant à l'âge de 40 ans. Cet essai britannique a publié ses premiers résultats en décembre 2006, qui indiquaient une certaine réduction de la mortalité, plus modeste que celle qu'ont obtenue la plupart des essais, mais assez importante pour relancer le débat sur l'âge auquel les femmes devraient être invitées à participer aux programmes de dépistage mammographique.

Le programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) invite systématiquement toutes les femmes de 50 à 69 ans à un dépistage mammographique tous les deux ans, mais les femmes plus jeunes et plus âgées sont exclues du programme.

Dans ce contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé à l'AETMIS de revoir l'état actuel des connaissances sur la performance d'un dépistage débutant à l'âge de 40 ans, et de statuer sur les avantages et les inconvénients qui seraient associés au dépistage des femmes de ce groupe d'âge au Québec. Cette mise à jour des précédents rapports du CETS et de l'AETMIS vise à aider les femmes, leurs médecins et le Ministère à prendre une décision éclairée sur le dépistage mammographique avant l'âge de 50 ans.

Juan Roberto Iglesias, m.d., M. Sc.,
président-directeur général

L'AVIS EN BREF

Depuis environ 50 ans, la mammographie de dépistage est offerte aux femmes dans le but de réduire la mortalité due au cancer du sein. De nombreux essais ont établi que, de façon générale, le dépistage permet de réduire la mortalité d'environ 25 %, mais les données sur les femmes de moins de 50 ans, moins nombreuses, indiquent une réduction moindre. Les premiers résultats d'un essai britannique portant spécifiquement sur le dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans ont montré une réduction de la mortalité par cancer du sein de 17 %.

Une femme qui participe au dépistage obtient plus de bénéfices, sur le plan de la réduction de la mortalité par cancer du sein, que la moyenne de toutes les femmes invitées au dépistage (incluant des non-participantes). La combinaison de l'ensemble des résultats des études sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans indique une réduction allant jusqu'à 25 % chez les femmes qui participent régulièrement au dépistage. Or, l'incidence du cancer est plus faible dans ce groupe d'âge, et les effets indésirables du dépistage plus nombreux. Ainsi, chez 1 000 femmes de 40 ans qui participent au dépistage annuellement pendant 10 ans, un diagnostic précoce permet d'éviter 0,9 décès, mais peut causer 0,5 décès associé à la radiation et entraîner un grand nombre d'investigations diagnostiques additionnelles et de surdiagnostics. Par comparaison, le dépistage tous les deux ans de 1 000 femmes de 50 ans pendant 10 ans évitera 2,7 décès, et 0,2 décès sera causé par l'exposition à la radiation. Le taux élevé de faux positifs observé chez les femmes de moins de 50 ans rend cet équilibre entre avantages et inconvénients encore plus problématique. L'AETMIS émet donc cinq recommandations sur le dépistage mammographique au Québec :

- 1) Il n'est pas souhaitable d'offrir le dépistage systématique aux femmes de moins de 50 ans. Les nouvelles preuves confirment que le dépistage systématique chez les femmes de 40 à 49 ans réduit la mortalité par cancer du sein, mais cette réduction, en nombre absolu de décès évités, est nettement inférieure à celle qu'on relève chez les femmes de 50 ans et plus. Pour de nombreuses femmes, un dépistage à cet âge peut même comporter plus d'inconvénients que d'avantages.
- 2) Un dépistage sur la base du risque individuel de cancer du sein devrait continuer à être offert aux femmes de moins de 50 ans par l'entremise de la prescription du médecin de première ligne. Ce dépistage ciblé chez les femmes de 40 à 49 ans nécessite une évaluation des avantages et des inconvénients du dépistage en fonction du risque individuel de cancer ainsi qu'une prise de décision éclairée sur la participation. Le Ministère devrait donc veiller à ce que des protocoles d'évaluation du risque soient établis et que des services d'évaluation du risque soient disponibles.
- 3) Le Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS), en concertation avec les organismes de formation médicale continue, devrait veiller à ce que les médecins de première ligne reçoivent une formation adéquate leur permettant de transmettre aux femmes de tout âge une information complète sur les avantages et les inconvénients associés au dépistage, dont l'ampleur des effets de la radiation, afin qu'elles puissent faire un choix judicieux sur le moment de commencer et d'arrêter le dépistage mammographique. Le Programme doit également assurer la mise en place de services d'expertise auxquels les femmes de moins de 50 ans peuvent être orientées.
- 4) Le PQDCS devrait inclure formellement toutes les femmes qui ont une mammographie de dépistage, quel que soit leur âge, tout en préservant des modalités d'invitation différentes selon l'âge. Des études de faisabilité devraient être entreprises à cet égard.
- 5) Le PQDCS devrait harmoniser ses normes de qualité avec les plus hautes normes internationales d'excellence. En particulier, il devrait mettre en place des structures pour aider les professionnels à atteindre la performance de leurs pairs des programmes bien structurés d'autres pays. Cela permettrait de maximiser les chances de réaliser le potentiel de la mammographie tout en minimisant ses inconvénients.

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé par le **D^r Wilber Deck**, M. Sc. (épidémiologie et biostatistique), chercheur consultant, à la demande de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS).

L'Agence remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce rapport d'évaluation :

D^{re} Nicole Hébert-Croteau

Épidémiologiste et médecin-conseil, Institut national de santé publique du Québec, Montréal (Québec)

M. Renald Lemieux

Physicien, directeur de l'Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (Québec)

D^r Benoît Mesurolle

Radiologiste, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec)

D^r Anthony B. Miller

Professeur émérite, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto (Ontario)

D^r André Robidoux

Chirurgien, titulaire de la chaire Scotia en diagnostic et traitement du cancer du sein de l'Université de Montréal, et directeur médical du Centre intégré en cancer du sein, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Québec)

D^{re} Isabelle Trop

Radiologiste, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (Québec)

M. Martin Yaffe

Physicien, chercheur principal, Imaging Research Program, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, et professeur, chaire Tory en recherche sur le cancer, University of Toronto (Ontario)

Divulgence de conflits d'intérêts

Le D^r Deck travaille aussi pour la Direction de santé publique Gaspésie—Îles-de-la-Madeleine, où il est responsable des activités de dépistage mammographique dans le cadre du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS).

La D^{re} Nicole Hébert-Croteau est membre de l'équipe d'évaluation du Programme québécois de dépistage du cancer du sein de l'Institut national de santé publique du Québec.

M. Martin Yaffe est président du conseil consultatif scientifique d'Advanced Research Technologies (Québec) et membre du comité scientifique consultatif de Xcounter (Suède), et réalise un projet de recherche en collaboration avec GE Healthcare. Il n'a pas d'intérêt bénéficiaire dans ces entreprises.

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, le cancer du sein est la première cause de cancer chez les femmes et la deuxième cause de mortalité par cancer, après celui du poumon. Il atteint environ 5 900 Québécoises par année, et 1 350 en décèdent. Il est bien établi que le dépistage mammographique permet de réduire la mortalité par cancer du sein chez les femmes de 50 à 69 ans, et des données récentes indiquent que le dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans peut être efficace aussi, mais que son efficacité est moindre.

Compte tenu de ces nouvelles données, dont la publication d'une grande étude effectuée au Royaume-Uni (*UK Age Trial*), le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé à l'AETMIS de reconsidérer les nouvelles estimations de la réduction de la mortalité avec un dépistage commençant à l'âge de 40 ans. Il lui a aussi demandé d'évaluer l'ampleur des effets indésirables associés au dépistage, en particulier les effets associés à l'exposition à la radiation, aux investigations diagnostiques additionnelles et aux surdiagnostics. Cette analyse vise donc à faciliter une prise de décision éclairée, tant pour les femmes et leurs médecins que pour le Ministère, en ce qui concerne une éventuelle participation à la mammographie de dépistage à partir de l'âge de 40 ans.

Méthodes

Le dépistage mammographique vise à réduire la mortalité en détectant des tumeurs mammaires à des stades précoces. Nous intégrons les résultats du *UK Age Trial* à ceux des autres essais cliniques randomisés sur la mammographie réalisés auprès de femmes de moins de 50 ans. Nous présentons ces résultats en comparant les résultats escomptés auprès d'une cohorte de 1 000 femmes de 40 ans qui participeraient à un dépistage annuel pendant 10 ans avec les résultats de femmes qui n'ont pas eu de dépistage. Nous examinons aussi la quantité de radiation absorbée lors de la mammographie et son effet sur la carcinogenèse selon différentes analyses de modélisation, ainsi que les effets indésirables additionnels en matière d'investigations diagnostiques et de surdiagnostics. Enfin, nous comparons les conditions et les paramètres du Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) avec ceux des programmes de mammographie mis en place lors des grands essais cliniques d'où proviennent nos estimations afin d'évaluer dans quelle mesure ces résultats peuvent être reproduits dans le programme québécois.

Résultats

Réduction de la mortalité par le dépistage

De l'ensemble des essais cliniques, de qualité variable, le *UK Age Trial* figure parmi les meilleurs. Ce dernier montre une réduction de 17 % de la mortalité, et une méta-analyse incluant ses résultats montre une réduction de la mortalité allant de 10 % (les trois meilleurs essais) à 14-15 % (en ajoutant les essais plus faibles). Ces résultats sont obtenus malgré le fait que beaucoup de femmes invitées au dépistage n'y ont pas participé, diluant ainsi l'effet mesuré. Si l'on procède à un ajustement pour cette non-participation, on peut estimer que la mortalité est réduite de 25 % chez les femmes qui participent régulièrement au dépistage.

Cependant, cette réduction, qu'on peut qualifier de réduction relative, s'applique à une population où l'incidence de cancer du sein est déjà plus basse. Ainsi, en appliquant la

réduction de 25 % à une cohorte de 1 000 femmes qui subiront un dépistage pendant 10 ans, on estime qu'il y aura une réduction de **0,9 décès** pour les femmes qui ont un dépistage annuel¹ à partir de l'âge de 40 ans, alors que la réduction est de 2,7 décès pour les femmes qui participent à un dépistage bisannuel à partir de l'âge de 50 ans, et de 4,2 décès pour les femmes qui commencent un dépistage bisannuel à 60 ans.

Effets indésirables

Outre les effets bénéfiques de diagnostics précoces de cancers qu'on peut mieux traiter à des stades précoces, le dépistage amène inévitablement son lot d'effets négatifs, notamment ceux que produit la radiation associée à la mammographie comme telle, et les effets iatrogènes associés aux étapes diagnostiques et thérapeutiques.

- **Cancers causés par la radiation**

Différents modèles permettent d'estimer l'ampleur de l'effet de la radiation sur le développement du cancer, et les estimations diffèrent beaucoup selon les données choisies pour estimer les paramètres du modèle. Des analyses récentes, ajustées pour les appliquer à une mammographie annuelle avec 4,5 mGy de radiation par examen, donnent des résultats allant de 0,1 à 0,7 décès causé par la mammographie chez 1 000 femmes qui subissent un dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans pendant 10 ans, avec une estimation centrale de **0,5 décès**.

- **Surdiagnostic**

Parmi les cas de cancer à un stade précoce révélés par le dépistage, certains n'auraient probablement pas produit de symptômes chez la femme pendant sa vie, soit parce que le cancer aurait régressé, soit parce qu'une autre maladie l'aurait emportée avant que le cancer produise des symptômes. À partir d'une estimation de 20 % de surdiagnostics, on estime qu'il y aura **4 cas** de surdiagnostic chez 1 000 femmes participant régulièrement au dépistage pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans, associés généralement à des traitements qui n'auraient pas été nécessaires.

- **Examens diagnostiques associés au dépistage**

La plupart des résultats positifs aux examens de dépistage (environ 19 sur 20) seront des faux positifs et déclencheront un grand nombre d'investigations diagnostiques par imagerie (mammographie, échographie) ou par biopsie (examen cytologique, cytoponction au trocart, biopsie ouverte) qui, pour la plupart, aboutiront à la conclusion qu'il n'y a pas de cancer. Nous avons estimé le nombre d'investigations d'imagerie et de biopsies qui seraient effectuées sur 1 000 femmes qui participent au dépistage mammographique, et sur 1 000 femmes qui n'y participent pas. Ces calculs exigent l'estimation de plusieurs paramètres qui ne sont pas exactement connus, comme la fréquence des biopsies dans une population de femmes qui ne participent pas au dépistage. Ces résultats sont donc provisoires et susceptibles d'être améliorés par des recherches ultérieures fondées sur des bases de données cliniques.

Le tableau suivant résume les avantages du dépistage (mortalité évitée) et ses inconvénients (mortalité due à la radiation, surdiagnostic, examens diagnostiques) auprès de trois cohortes hypothétiques de 1 000 femmes qui commenceraient le dépistage à 40, à 50 ou à 60 ans, comparativement à une cohorte équivalente qui n'y participerait pas.

1. Les études publiées sur l'efficacité du dépistage mammographique chez les femmes de 40 à 49 ans se basent sur un dépistage annuel, alors que les études sur l'efficacité du dépistage chez les femmes de 50 à 69 ans se basent sur un dépistage bisannuel. Les programmes de dépistage visant ce groupe d'âge ont adopté cet intervalle.

Effets principaux prévus chez 1 000 femmes qui participent au dépistage mammographique pendant 10 ans, comparés aux effets chez 1 000 femmes qui n'y participent pas (différences absolues)

Régime de dépistage pendant 10 ans	EFFETS SUR LA MORTALITÉ		EFFETS SUR LE SURDIAGNOSTIC	EFFETS SUR LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES* (NOMBRE D'EXAMENS)	
	Nombre de décès évités par un diagnostic précoce	Nombre de décès dus à la radiation	Nombre de cas	Imagerie [†]	Biopsies [‡]
40-49 ans, annuel	0,9	0,5	4	800	160
50-59 ans, bisannuel	2,7	0,2	5	350	70
60-69 ans, bisannuel	4,2	0,1	7	325	65

* Le nombre d'actes diagnostiques représente le total de ces actes auprès de 1 000 femmes, mais comme plusieurs actes peuvent être pratiqués sur une même femme, le nombre de femmes ayant un acte diagnostique serait donc moindre.

[†] Mammographies diagnostiques et échographies additionnelles consécutives à la mammographie de dépistage.

[‡] Examens cytologiques, biopsies au trocart, biopsies ouvertes.

Note : Les effets représentent la différence entre les effets prévus chez 1 000 femmes participant au dépistage et les effets prévus chez 1 000 femmes qui n'y participent pas. Les effets désirables sont présentés dans les cases gris pâle, les effets indésirables dans les cases gris foncé.

Pour les deux groupes plus âgés, les avantages sur le plan de la réduction de la mortalité l'emportent sur les inconvénients, et les autres effets, quoique nombreux, peuvent être justifiés par ces gains. Mais pour les femmes qui commencent le dépistage à 40 ans, tout dépend de l'estimation qu'on retient des effets de la radiation, les estimations rapportées ici allant de 0,1 à 0,7 décès par 1 000 femmes. Dans la pire des situations, les effets de la radiation annulent à eux seuls presque tous les avantages, sans compter les autres effets nuisibles associés aux gestes diagnostiques et thérapeutiques. Dans la meilleure situation, ces effets nuisibles sont beaucoup moins importants que les gains recherchés. Dans la situation intermédiaire, les effets nocifs de la radiation annulent à eux seuls plus de la moitié des gains prévus.

Le programme québécois comparé aux essais et aux autres programmes

Les résultats des grands essais cliniques, notamment suédois, ont motivé l'adoption de normes de qualité en Europe, en Australie et au Canada. Sur le plan de la structure du programme et des processus, plusieurs des normes de qualité exigées dans les essais cliniques et adoptées par des programmes nationaux ne sont pas atteintes au Québec. C'est le cas notamment pour le volume annuel d'examens exigé pour la production de clichés ou leur interprétation, les méthodes d'audit et la double lecture des clichés. À cet égard, le Québec se compare défavorablement, avec une norme minimale de volume de lectures de 1 000 examens par an, comparativement à des normes de 2 000 à 5 000 lectures en vigueur ailleurs. Le programme québécois diffère aussi des autres programmes par l'absence d'une double lecture des clichés, d'un directeur national, de comités nationaux d'experts cliniques et de méthodes formelles d'audit des centres de dépistage ou de révision des cancers d'intervalle.

Par contre, en ce qui concerne la détection précoce du cancer, les statistiques préliminaires sur le taux de détection et la taille des tumeurs détectées dans le PQDCS sont plutôt rassurantes. Il est donc possible que le programme québécois obtienne la réduction de la mortalité des essais scientifiques, mais il engendre trop d'investigations diagnostiques et peut-être de surdiagnostics associés aux faux positifs. Ces inconvénients auront tendance à réduire l'avantage net de la participation au dépistage, surtout pour les femmes plus jeunes, chez qui les avantages sont plus modestes au départ.

L'émergence de nouvelles technologies, notamment la mammographie numérique, la tomomammographie et l'imagerie par résonance magnétique, montre bien comment l'équilibre entre avantages et inconvénients peut évoluer rapidement. La radiation associée à la mammographie, autrefois beaucoup plus forte, pourrait baisser avec la mammographie numérique, ou augmenter avec la tomomammographie, mais on ne sait pas à quel point l'amélioration de la détection que ces technologies promettent se traduira en réduction de la mortalité. Aujourd'hui, les avantages semblent l'emporter nettement sur les inconvénients pour les femmes de 50 à 69 ans, mais moins nettement pour les femmes plus jeunes, mais cet équilibre sera à réévaluer lorsque ces techniques auront été mises à l'épreuve dans des études comparatives.

Conclusions et recommandations

Le dépistage mammographique à partir de l'âge de 40 ans permet une réduction de la mortalité due au cancer du sein de l'ordre de 15 % chez l'ensemble des femmes invitées au dépistage, mais la réduction est de l'ordre de 25 % si on ne considère que les femmes qui y participent, ce qui est le principal pour une femme qui pèse les avantages et les inconvénients du dépistage. En nombre absolu, cette réduction correspond à 0,9 décès évité chez 1 000 femmes âgées de 40 ans qui ont un dépistage annuel pendant 10 ans. Par comparaison, le dépistage chez les femmes de 50 ans et plus, crédité d'une réduction relative de 35 %, amène des avantages nettement plus importants : après 10 ans de dépistage bisannuel, il y aurait une réduction de 2,7 décès chez 1 000 femmes de 50 à 59 ans, et une réduction de 4,2 décès chez 1 000 femmes de 60 à 69 ans.

Pour éviter ce **0,9** décès, les femmes de 40 à 49 ans doivent subir trois principaux inconvénients : la radiation absorbée inhérente à la mammographie, la possibilité d'un surdiagnostic et les investigations diagnostiques déclenchées par le dépistage. On estime que, chez 1 000 femmes qui participent pendant 10 ans à un dépistage annuel, il y aura **0,5** décès dû à la radiation, **4** cas de cancers surdiagnostiqués et traités inutilement, **800** examens d'imagerie et **160** biopsies de plus.

S'il y a un consensus quant aux avantages du dépistage après l'âge de 50 ans, les lignes directrices concernant les femmes de moins de 50 ans **se regroupent en deux catégories** : celles d'organismes, surtout américains, qui prônent un dépistage systématique à partir de 40 ans, et celles qui proposent plutôt un dépistage ciblé des femmes plus à risque. Cette dichotomie se retrouve aussi dans le choix des grands programmes de dépistage. Tous offrent un dépistage systématique aux femmes de 50 à 69 ans, généralement tous les deux ans. Quelques-uns offrent aussi un dépistage systématique à partir de l'âge de 40 ans, les autres ne faisant pas d'invitation systématique à ces femmes mais donnant accès au dépistage aux femmes orientées par leur médecin.

1. Devrait-on offrir un dépistage systématique à partir de l'âge de 40 ans ?

Pour les femmes de 40 à 49 ans, les effets indésirables du dépistage mammographique systématique sont plus importants que ce qui est généralement reconnu. D'une part, le nombre de décès par cancer dû à la radiation se rapproche du nombre de décès évités par le dépistage. D'autre part, les inconvénients associés au dépistage mammographique sur le plan des faux positifs, des investigations diagnostiques et des traitements inutiles sont plus grands.

Recommandation : *Il n'est pas souhaitable d'offrir le dépistage systématique aux femmes de moins de 50 ans. Les nouvelles preuves confirment que le dépistage systématique chez les femmes de 40 à 49 ans réduit la mortalité par cancer du sein, mais cette réduction, en nombre absolu de décès évités, est nettement inférieure à celle qu'on*

relève chez les femmes de 50 ans et plus. Pour de nombreuses femmes, un dépistage à cet âge peut même comporter plus d'inconvénients que d'avantages.

2. Y a-t-il des femmes de moins de 50 ans à qui on devrait offrir le dépistage ?

Il n'y a pas eu d'essai clinique populationnel sur le dépistage des femmes à risque, mais les lignes directrices professionnelles, y compris celles du Collège des médecins du Québec, recommandent qu'on offre le dépistage aux femmes qui présentent un risque élevé de cancer du sein.

Recommandation : *Un dépistage sur la base du risque individuel de cancer du sein devrait continuer à être offert aux femmes de moins de 50 ans par l'entremise de la prescription du médecin de première ligne. Ce dépistage ciblé chez les femmes de 40 à 49 ans nécessite une évaluation des avantages et des inconvénients du dépistage en fonction du risque individuel de cancer ainsi qu'une prise de décision éclairée sur la participation. Le Ministère devrait donc veiller à ce que des protocoles d'évaluation du risque soient établis et que des services d'évaluation du risque soient disponibles.*

3. Comment la femme décidera-t-elle si elle veut participer ou non, et si oui, à quel âge ?

Il y a consensus éthique et médical sur l'importance de présenter à toutes les femmes les avantages et les inconvénients du dépistage pour leur permettre de faire un choix éclairé sur la participation et, le cas échéant, sur le moment de commencer le dépistage. Cette information devrait inclure des estimations de la réduction absolue de la mortalité chez les femmes, et non pas le pourcentage de réduction. Elle devrait aussi se fonder sur la réduction qui s'applique aux femmes qui participent au dépistage, et non sur la réduction moyenne escomptée dans toute la population invitée. Les autres effets à considérer sont le nombre d'examens diagnostiques engendrés par le dépistage, les surdiagnostics et les cancers causés par la radiation.

Recommandation : *Le PQDCS, en concertation avec les organismes de formation médicale continue, devrait veiller à ce que les médecins de première ligne reçoivent une formation adéquate leur permettant de transmettre aux femmes de tout âge une information complète sur les avantages et les inconvénients associés au dépistage, dont l'ampleur des effets de la radiation, afin qu'elles puissent faire un choix judicieux sur le moment de commencer et d'arrêter le dépistage mammographique. Le Programme doit également assurer la mise en place de services d'expertise auxquels les femmes de moins de 50 ans peuvent être orientées.*

4. Devrait-on inclure les femmes plus jeunes dans le programme, comme le font d'autres provinces ?

L'inclusion dans le programme des femmes de tout âge qui participent au dépistage offrirait l'avantage de régulariser des aspects comme l'envoi du résultat à la femme et à son médecin ainsi que l'évaluation de la qualité et de la performance du dépistage auprès de tous les groupes d'âge.

Recommandation : *Le PQDCS devrait inclure formellement toutes les femmes qui ont une mammographie de dépistage, quel que soit leur âge, tout en préservant des modalités d'invitation différentes selon l'âge. Des études de faisabilité devraient être entreprises à cet égard.*

5. Comment améliorer la qualité du dépistage ?

Tout programme qui vise les résultats relevés dans les grands essais scientifiques doit au moins égaler leurs niveaux de qualité. Le programme québécois, comme les autres programmes en vigueur au Canada, doit viser les critères d'excellence atteints lors des essais et mis en place dans les programmes européens et australiens. Si la qualité des clichés produits par le PQDCS est probablement conforme aux normes internationales, il n'en est pas de même pour les normes relatives à la lecture des clichés. Les indicateurs mesurés indiquent une bonne performance pour la détection du cancer, mais avec un trop grand nombre d'examens complémentaires. Ces inconvénients constituent un important contrepois aux avantages que procure le dépistage, surtout chez les femmes de moins de 50 ans, pour qui ces avantages sont plus modestes.

Recommandation : *Le PQDCS devrait harmoniser ses normes de qualité avec les plus hautes normes internationales d'excellence. En particulier, il devrait mettre en place des structures pour aider les professionnels à atteindre la performance de leurs pairs des programmes bien structurés d'autres pays, où le taux de rappels est deux et même trois fois moindre. Cela permettrait de maximiser les chances de réaliser le potentiel de la mammographie tout en minimisant ses inconvénients.*

SUMMARY

SCREENING MAMMOGRAPHY FOR WOMEN AGED 40 TO 49 YEARS: UPDATE

Introduction

In Québec, breast cancer is the leading cancer in women and the second most common cause of cancer-related mortality, after lung cancer. It affects roughly 5,900 Québec women per year, and 1,350 die from it. It is well established that mammographic screening helps reduce breast cancer mortality among women aged 50 to 69 years. Recent data indicate that annual screening starting at the age of 40 years may also be effective, but its effectiveness is lower.

In light of these new data, including the published outcomes of a major clinical trial conducted in the United Kingdom (UK Age Trial), Québec's Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked AETMIS to review the new mortality reduction estimates for screening starting from the age 40 years. It also asked for an assessment of the magnitude of screening-related adverse effects, especially those associated with radiation exposure, additional diagnostic tests, and overdiagnosis. This analysis aims to enable both the MSSS and women and their physicians to make informed decisions regarding the possibility of participating in screening mammography starting from the age of 40 years.

Methods

Breast cancer screening is designed to reduce mortality by detecting early-stage breast tumours. We pooled the results of the UK Age Trial with those of the other randomized mammography trials conducted with women younger than 50 years. We present these results by comparing the expected outcomes for a cohort of 1000 women aged 40 years assumed to participate in annual screening for 10 years, with the outcomes of unscreened women. We examined the amount of radiation absorbed during a mammogram and its carcinogenic effects, according to different modelling analyses, and also looked at the additional adverse effects arising from diagnostic

investigations and overdiagnosis. Lastly, we compared the conditions and parameters of Québec's organized breast screening program, the Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS), with those of breast screening programs implemented during the major clinical trials from which we derived our estimates. This comparison was done to evaluate the extent to which these outcomes may be reproduced in the Québec program.

Results

Mortality reduction through screening

The UK Age Trial is one of the best among trials of variable quality. It showed a 17% mortality reduction, and a meta-analysis including these results indicated a mortality reduction ranging from 10% (the three best trials) to 14–15% (including the poorest trials). These results were obtained despite the fact that many women invited to screening did not participate in it, thereby diluting the measured effect. Adjusting for this non-participation allows us to estimate that mortality is reduced by 25% among regularly screened participants.

However, this reduction, which may be deemed a relative reduction, applies to a population that already has a lower incidence of breast cancer. Applying the 25% reduction to a cohort of 1000 women screened over 10 years yields an estimated reduction of **0.9 deaths** for women screened annually¹ from the age of 40 years, while the reduction is 2.7 deaths for women screened every two years from the age 50 years, and 4.2 deaths for women who start biennial screening from the age of 60 years.

Adverse effects

Apart from the benefits derived from the timely diagnosis of cancers, which can be treated better at early stages, screening inevitably has its own

1. Published studies on the effectiveness of mammographic screening in women aged 40 to 49 years are based on annual screening, while those on the effectiveness of screening in women aged 50 to 69 years are based on biennial screening. Screening programs for women of that age group have adopted this interval.

share of adverse effects, especially those produced by ionizing radiation linked with mammography itself and the iatrogenic effects associated with the different diagnosis and treatment stages.

- Radiation-induced cancers

Different models help estimate the magnitude of the effect of radiation on cancer development, and the estimations greatly differ according to the data selected to estimate the model parameters. Recent analyses, adjusted to be applied to an annual mammography with a radiation dose of 4.5 mGy per examination, produce results ranging from 0.1 to 0.7 deaths caused by mammography among 1000 women screened annually for 10 years starting from the age 40 years, with a central estimate of **0.5 deaths**.

- Overdiagnosis

Of the screen-detected early-stage cancers, it is likely that some would not have produced symptoms in a woman during her lifetime, either because the cancer would have regressed or because another disease would have caused her death before the onset of breast cancer symptoms. Assuming a 20% overdiagnosis rate, it is estimated that **4 cases** of overdiagnosis would occur among 1000 regularly screened participants for 10 years starting from the age 40 years, such cases generally being associated with unnecessary treatments.

- Diagnostic tests associated with screening

Most positive screening results (around 19 out of 20) will be false-positives and will result in a large number of diagnostic imaging

investigations (mammography, ultrasound) or biopsy investigations (cytology examination, core needle biopsy, open biopsy), most of which will lead to the conclusion that the woman is free of cancer. We estimated the number of imaging and biopsy investigations that would be performed on 1000 screened participants and on 1000 non-participants. These calculations required estimating several uncertain parameters, such as the frequency of biopsies in a population of unscreened women. These are therefore interim results likely to be improved through further research using clinical databases.

The table below summarizes the screening benefits (prevented deaths) and harms (radiation-induced mortality, overdiagnosis, diagnostic tests) for three hypothetical cohorts of 1000 women starting screening at ages 40, 50 and 60 years, compared with an equivalent cohort of unscreened women.

For the two older groups, mortality benefits outweigh the disadvantages, and the other effects, while numerous, may be justified by these gains. However, for women starting screening at age 40 years, everything depends on the estimated radiation effects selected, with estimates reported here ranging from 0.1 to 0.7 deaths per 1000 women. In a worst-case scenario, radiation effects alone cancel out almost all the benefits, without factoring in the other harmful effects associated with diagnostic and therapeutic procedures. In a best-case scenario, these harmful effects are much less significant than the targeted gains. In a middle-case scenario, harmful radiation effects alone cancel out more than half of the expected gains.

Main expected effects in 1000 women participating in mammographic screening for 10 years, compared with the effects in 1000 unscreened women (absolute differences)

Ten-year screening regimen	MORTALITY EFFECTS		OVERDIAGNOSIS EFFECTS	DIAGNOSTIC TEST EFFECTS* (NUMBER OF TESTS)	
	Number of deaths prevented through early diagnosis	Number of radiation-induced deaths	Number of cases	Imaging [†]	Biopsies [‡]
40–49 years, annual	0.9	0.5	4	800	160
50–59 years, biennial	2.7	0.2	5	350	70
60–69 years, biennial	4.2	0.1	7	325	65

* The number of diagnostic procedures is the total procedures for 1000 women; however, given that the same woman may undergo several procedures, the number of women undergoing diagnostic procedures would therefore be lower.

[†] Additional diagnostic mammograms and ultrasounds following screening mammography.

[‡] Cytology examinations, core needle biopsies, open biopsies.

Note: Effects represent the difference between the expected effects in 1000 screened participants and the expected effects in 1000 unscreened women. Desirable effects are shown in the pale grey cells; adverse effects in the dark grey cells.

Comparison of the Québec program with the trials and other programs

The outcomes of major clinical trials, particularly those in Sweden, motivated the adoption of quality standards in Europe, Australia and Canada. With regard to program structure and processes, several of the quality standards required in the clinical trials and adopted by national programs are not met in Québec. This is especially true for the annual volume of examinations required for x-ray film production or interpretation, audit methods and the double reading of films. In these respects, Québec compares unfavourably, given its minimum standard of 1,000 films read per year relative to standards ranging from 2,000 to 5,000 films read in effect elsewhere. The Québec program also differs from other programs in that it does not employ double reading of films and it does not have a provincial program director, clinical expert committees and formal methods for auditing screening centres or for reviewing interval cancers.

Nevertheless, in terms of early cancer detection, the interim statistics on tumour detection rates and tumour size detected by the PQDCS are reassuring. The Québec program may achieve the same mortality reduction as the research trials, but it gives rise to excess diagnostic investigations and possibly overdiagnosis associated with false positives. These drawbacks will tend to reduce the net benefit of screening participation, especially for younger women who start off with more modest benefits.

The emergence of new technologies, especially digital mammography, 3D mammography (breast tomosynthesis) and magnetic resonance imaging, clearly shows how quickly the balance between benefits and harms can shift. Mammography-associated radiation, once much higher, could decrease with digital mammography or increase with 3D mammography, but we still do not know the extent to which the improved detection promised by these technologies will translate into mortality reduction. Today, the benefits seem to clearly outweigh the risks for women aged 50 to 69 years, although less so for younger women; however, that balance will need to be re-evaluated when these techniques are tested in comparative studies.

Conclusions and Recommendations

Mammographic screening starting from the age of 40 years helps reduce breast cancer mortality on the order of 15% for all women invited to screening, but the reduction is on the order of 25% for screened participants alone, which is the relevant consideration for women weighing the benefits and harms of screening. In absolute numbers, this reduction corresponds to 0.9 prevented deaths among 1000 women aged 40 years screened annually over a 10-year period. In comparison, screening among women aged 50 and older, which is credited with a relative reduction of 35%, yields significantly greater benefits: 10 years of biennial screening would cause a reduction of 2.7 deaths among 1000 women screened between the ages of 50 and 59 years, and a reduction of 4.2 deaths among 1000 women screened between the ages of 60 and 69 years.

To avoid this **0.9** mortality, women aged 40 to 49 years face three main disadvantages: absorption of radiation inherent in mammography, potential overdiagnosis, and diagnostic investigations subsequent to screening. It is estimated that, among 1000 women participating in annual screening over 10 years, there will be **0.5** deaths due to radiation, **4** cases of cancer overdiagnosis and overtreatment, **800** additional imaging tests and **160** additional biopsies.

While a consensus exists on screening benefits after the age of 50, the guidelines regarding women younger than 50 years fall into two categories: those from organizations, mostly U.S., that advocate systematic screening starting from age 40 years, and those that propose targeted screening for women at higher risk of breast cancer. This dichotomy is also found in the choices offered in large screening programs. All offer systematic screening to women aged 50 to 69 years, generally every two years. A few also offer systematic screening starting from age 40 years, while the others do not systematically invite these women to screening but provide access to women on physician referral.

1. Should screening be systematically offered starting from age 40 years?

For women aged 40–49 years, the adverse effects of routine mammographic screening are greater than generally recognized. First, the number of deaths from radiation-induced cancer is close to the number of screening-prevented deaths. Second, other

screening-associated harms, meaning false positives, diagnostic investigations and unnecessary treatments, are greater.

Recommendation: Routine screening for women younger than 50 years is not desirable. New evidence confirms that routine screening among women aged 40 to 49 years reduces breast cancer mortality, but this reduction, in absolute numbers of prevented deaths, is substantially lower than that documented among women aged 50 and older. For many women, screening at that younger age may even present more harms than benefits.

2. Should some women younger than 50 years be invited to screening?

No population-based clinical trial on screening for at-risk women has been conducted, but clinical guidelines, including those issued by the Collège des médecins du Québec, recommend offering screening to women at higher risk of breast cancer.

Recommendation: Individual risk-based breast cancer screening for women younger than 50 years should continue to be offered on referral by primary care physicians. Such targeted screening for women aged 40 to 49 years requires evaluation of screening benefits and harms based on individual cancer risk and an informed decision about whether or not to participate. The MSSS should therefore ensure that risk assessment protocols be established and risk assessment services be available.

3. How can women decide whether or not they want to participate, and if so, at what age?

There is an ethical and medical consensus in favour of providing all women with an explanation of screening benefits and harms so that they can make an informed choice whether or not to be screened and, if so, at what age to start. This information should include estimates of absolute mortality reduction among women, not the percentage of reduction. It should also be based on the reduction that applies to screened participants, not on the average expected reduction for all the invited population. The other effects to take into account are the number of diagnostic tests resulting from screening, overdiagnosis and radiation-induced cancers.

Recommendation: The PQDCS, in conjunction with continuing medical education organizations, should ensure that primary care physicians receive

appropriate training that enables them to provide women of all ages with complete information on the benefits and harms associated with screening, including the magnitude of radiation effects, so that these women may make an informed decision about the best time to start and stop mammographic screening. The Program should also ensure that expert referral services are set up for women younger than 50 years.

4. Should we include younger women in the program as do other provinces?

Including women of all ages who undergo screening as part of the program would offer the advantage of standardizing aspects such as transmitting the results to the woman and her physician and evaluating screening quality and performance for all age groups.

Recommendation: The PQDCS should formally include all women who have undergone screening mammography, regardless of their age, while maintaining different aged-based screening invitation modalities. Feasibility studies should be undertaken in this regard.

5. How can screening quality be enhanced?

Any program expecting to achieve the outcomes documented in the major clinical trials must at least equal their quality standard levels. The Québec program, like the other programs in place in Canada, should aim for the standards of excellence achieved during the trials and applied in the European and Australian programs. While the quality of the films produced by the PQDCS likely meets international standards, the same cannot be said for its film reading standards. The indicators measured in Québec suggest that the program performs well in detecting breast cancer but generates too many additional tests. These harms significantly counterbalance the benefits of screening, especially for women younger than 50 years, who face more modest benefits.

Recommendation: The PQDCS should ensure that its quality standards match the higher international standards of excellence. In particular, it should develop structures to help professionals achieve the performance of their counterparts involved in well-organized programs in other countries, where recall rates are two times if not three times, lower. Raising quality standards would allow us to maximize the chances of achieving the potential of mammography, while minimizing its harms.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACR	American College of Radiology
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, aujourd'hui appelée Haute Autorité de santé (HAS) (France)
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BEIR	Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V), National Research Council (États-Unis)
BSA	BreastScreen Australia
CETS	Conseil d'évaluation des technologies de la santé (prédécesseur de l'AETMIS)
DDREF	<i>Dose and dose rate effectiveness factor</i>
DMIST	<i>Digital Mammographic Imaging Screening Trial</i> (États-Unis)
EBR	Efficacité biologique relative
HHFG	Health Human Factors Group
HIP	<i>Health Insurance Plan</i> (New York)
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalle de confiance
ICRP	International Commission on Radiological Protection
INCC	Institut national du cancer du Canada
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LSS	<i>LifeSpan Study</i> (Hiroshima)
MMST	<i>Malmö Mammographic Screening Trial</i> (Suède)
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NBSS	<i>National Breast Screening Study</i> (Canada)
NCRP	National Council on Radiation Protection and Measurements (États-Unis)
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NHSBSP	NHS Breast Screening Programme (Royaume-Uni)
NIH	National Institutes of Health (États-Unis)
NRC	National Research Council (États-Unis)
NRPB	National Radiological Protection Board (Royaume-Uni)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PQDCS	Programme québécois de dépistage du cancer du sein
RR	Ratio de risques, ou risque relatif
RRE	Risque relatif excédentaire
RSNA	Radiological Society of North America
SCC	Société canadienne du cancer
SOSSEG	Swedish Organised Service Screening Evaluation Group
TCS	<i>Two County Study</i> (Suède)
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
WHO	World Health Organization

1.1 Contexte

Le dépistage mammographique est pratiqué depuis environ 40 ans dans le but d'avancer le diagnostic des lésions mammaires cancéreuses, puisque le pronostic est meilleur si la patiente reçoit un traitement lorsque le cancer est à un stade précoce. De nombreux essais cliniques ont permis de valider cette logique, et un large consensus établit que le dépistage régulier réduit la mortalité d'environ 20 à 35 % [Armstrong *et al.*, 2007; IARC, 2002].

Le cancer du sein a été diagnostiqué chez 5 153 Québécoises en 2004², ce qui en fait la première cause de cancer (mis à part les cancers de la peau). L'incidence de ce cancer augmente rapidement avec l'âge, 4 % (185 cas) touchant les femmes de moins de 40 ans, 16 % (823 cas) les femmes de 40 à 49 ans, 50 % (2 553 cas) les femmes de 50 à 69 ans, et 31 % (1 592 cas) les femmes de 70 ans et plus. Avec le vieillissement de la population, le nombre de nouveaux cas augmente d'année en année, et la Société canadienne du cancer estimait qu'il y aurait eu au Québec 5 900 nouveaux cas en 2008 [SCC et INCC, 2008]. De plus, environ une femme sur quatre atteintes de ce cancer en mourra, et environ 1 350 Québécoises en seraient mortes en 2008, ce qui fait de ce cancer la deuxième cause de mortalité due au cancer après le cancer du poumon.

Or, alors que le dépistage chez les femmes âgées de 50 à 69 ans est universellement recommandé par les associations professionnelles et offert dans tous les grands programmes publics, le dépistage entre l'âge de 40 et 49 ans demeure un sujet de controverse. Pour les uns, le pourcentage de réduction de la mortalité dans ce groupe d'âge est similaire à celui enregistré pour les femmes de 50 à 69 ans, et l'incidence de la maladie est déjà suffisamment élevée à partir de 40 ans pour justifier un dépistage systématique annuel [Smith, 2003]. Pour les autres, il y a peu de données sur ce groupe d'âge dans les grands essais expérimentaux, et leurs résultats indiquent une réduction moindre, sinon nulle [Qaseem *et al.*, 2007]. Par ailleurs, les effets secondaires du dépistage seraient plus importants chez les femmes plus jeunes.

En 2005, l'AETMIS a publié une mise à jour sur le dépistage mammographique, et un des trois volets examinés portait sur la pertinence de commencer le dépistage à l'âge de 40 ans. Les essais disponibles étaient de qualité très inégale, mais les meilleurs indiquaient une réduction non significative de la mortalité de 2 % (RR = 0,98; IC à 95 % : 0,77-1,25). En incluant les essais de moindre qualité, on obtenait une réduction de 8 %, également non significative (RR = 0,92; IC à 95 % : 0,74-1,13). Les auteurs constataient que :

« ... la plupart des études portent sur des femmes de plus de 50 ans, bien qu'un certain nombre de femmes dans certaines études aient commencé le dépistage quelques années avant leur cinquantième anniversaire. Les meilleures données disponibles n'indiquent aucune réduction significative de la mortalité par cancer du sein chez les femmes soumises à un dépistage avant l'âge de 50 ans. En l'absence de données convaincantes

2. Fichier des tumeurs. Nouveaux cas de cancer déclarés selon le siège (CIM-9 140 à 208), le sexe et le groupe d'âge, Québec, 2004.

Note : Afin d'alléger le texte, quand nous parlons de cancer du sein infiltrant, comme ici, nous dirons simplement « cancer du sein »; s'il faut inclure le cancer du sein *in situ*, nous le mentionnerons explicitement.

sur l'efficacité de la mammographie pour ce groupe d'âge, il est possible que les effets néfastes dépassent les effets bénéfiques ».

Et ils arrivaient à la conclusion suivante : « Les résultats des essais publiés jusqu'à ce jour ne fournissent pas de justification scientifique permettant de recommander le dépistage pour les femmes de moins de 50 ans. Toutefois, ces résultats n'excluent pas la possibilité que le dépistage individuel, fondé sur une évaluation personnalisée du risque de ces femmes, puisse être bénéfique. Il sera opportun de revoir ces conclusions lorsque les résultats de l'essai du Royaume-Uni seront publiés. »

En décembre 2006, les premiers résultats de l'essai britannique (*UK Age Trial*) ont été publiés [Moss *et al.*, 2006]. Cet essai portait spécifiquement sur le dépistage des femmes de 40 à 49 ans. Avec un suivi moyen de 10,7 ans, on a relevé une réduction de 17 % de la mortalité due au cancer du sein (RR = 0,83; IC à 95 % : 0,66-1,04). Une analyse avec ajustement pour la non-observance indiquait que la réduction chez les participantes était de 24 % (RR = 0,76; IC à 95 % : 0,51-1,01). Ces résultats n'atteignent pas le niveau traditionnel de signification statistique, mais l'ampleur de la réduction est tout de même plus importante que ce que les données précédentes laissaient prévoir.

Le Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) invite systématiquement toutes les femmes de 50 à 69 ans à un dépistage mammographique tous les deux ans, mais les femmes plus jeunes et plus âgées sont exclues du Programme. Le Ministère a demandé à l'AETMIS de revoir ses conclusions sur le dépistage chez les femmes de moins de 50 ans afin de l'aider à décider si cette orientation est toujours la bonne.

1.2 Questions d'évaluation et dimensions

Le Ministère demande à l'AETMIS de mettre à jour le rapport publié en mars 2005, intitulé « Mammographie de dépistage : une réévaluation », en considérant les éléments suivants :

- La mise à jour de son estimation du pourcentage de réduction de la mortalité, en ajoutant les nouvelles données du *UK Age Trial* (et des autres études pertinentes);
- L'estimation de la réduction absolue de la mortalité, par exemple pour une cohorte de 1 000 femmes de 40 ans à risque moyen;
- L'estimation de l'ampleur des effets indésirables associés au dépistage, principalement ceux de la radiation, des investigations diagnostiques et du surdiagnostic;
- La définition des paramètres qui pourraient s'avérer utiles pour une éventuelle évaluation économique.

Il a également demandé à l'AETMIS de considérer d'autres éléments pertinents à la prise de décision, tels que le contexte clinique de prise de décision ou de consentement éclairé. Les recommandations devraient permettre aux femmes de prendre une décision éclairée et aux médecins de les soutenir dans ce processus. Elles devraient également permettre de décider si les femmes âgées de 40 à 49 ans devraient être incluses en tant que participantes dans le PQDCS. Enfin, le rapport devrait préciser les modalités de l'offre de service pour les femmes de ce groupe d'âge, notamment la fréquence des mammographies de dépistage, la technologie à utiliser ainsi que le rôle que devrait jouer, dans le choix de la femme, la présence de facteurs de risque personnels comme la densité mammaire.

2.1 Type d'évaluation et plan de recherche

Le plan de recherche varie selon les différents aspects inclus dans le rapport :

- Mise à jour de la revue systématique des essais cliniques randomisés publiée par l'AETMIS en 2005, en ce qui concerne les femmes de moins de 50 ans, en considérant les nouveaux résultats de l'essai britannique de Moss et ses collaborateurs publié en décembre 2006 (*UK Age Trial*). L'analyse intègre formellement un examen de l'influence de la participation sur l'efficacité du dépistage et les ajustements possibles pour estimer l'effet du dépistage sur les femmes qui y participent plutôt que l'effet sur l'ensemble de la population invitée, en ayant recours à la littérature méthodologique pertinente. Les résultats de cette analyse sont comparés avec les autres sources d'information sur la réduction de la mortalité, notamment les études cas/témoins, les évaluations de programmes et l'analyse des indicateurs intermédiaires, comme la distribution des stades de cancer au moment du dépistage.
- Analyse de l'association entre les rayonnements ionisants et le cancer du sein afin d'estimer l'effet d'une mammographie annuelle entre l'âge de 40 et 49 ans.
- Estimation du nombre de surdiagnostics et d'interventions diagnostiques consécutifs au dépistage.
- Recension des programmes de dépistage réalisés ailleurs qu'au Québec (au Canada, en Suède, au Royaume-Uni et en Australie), notamment de leurs critères d'accès et des options d'inclusion des femmes de 40 à 49 ans, et comparaison de ces programmes avec le contexte québécois, où il y a un programme de dépistage systématique tous les deux ans pour les femmes de 50 à 69 ans (PQDCS) et un dépistage opportuniste sur prescription médicale pour les femmes de 35 à 49 ans (hors programme).

Pour évaluer la réduction de la mortalité due au cancer du sein, nous avons inclus tous les essais cliniques randomisés réalisés sur la mammographie, avec ou sans examen clinique des seins, et avons passé en revue les études de type cas/témoins. Des critères classiques de validité ont été appliqués afin de regrouper les études selon la fiabilité des données. Des méta-analyses de ces résultats ont été produites, avec inclusion progressive des données par ordre de qualité. Les effets de dilution dus à la non-participation ont été estimés pour tous les essais qui ont fourni des données sur la participation.

Pour évaluer les effets secondaires de la radiation, nous avons inclus toutes les analyses de l'effet carcinogène spécifique de la mammographie. L'ampleur des effets positifs recherchés par la mammographie (prévention de la mortalité due au cancer du sein) a été comparée avec l'ampleur du nombre de cancers du sein causés par les radiations mammographiques.

L'application des données extraites de la littérature a permis de calculer l'ampleur d'autres effets indésirables du dépistage sur le plan des surdiagnostics et des interventions diagnostiques.

Nous avons recensé les choix d'inclusion d'autres programmes, notamment l'accès accordé aux femmes plus jeunes, afin de les comparer à la situation actuelle au Québec.

Quant aux aspects économiques, nous avons choisi de ne pas inclure d'analyse économique du dépistage systématique des femmes de 40 à 49 ans à moins qu'il soit d'abord établi que, sur le plan clinique, une telle stratégie comporte plus d'avantages que d'inconvénients.

3.1 Performance de la mammographie

3.1.1 Considérations analytiques sur l'estimation de la performance

Il est nécessaire de comprendre l'ampleur des avantages et des inconvénients associés au dépistage, tant pour l'État, qui doit décider s'il devrait inviter les femmes au dépistage mammographique, que pour la femme, qui doit décider si elle veut se prévaloir de cette invitation éventuelle. L'éthique médicale, la loi canadienne et le gros bon sens exigeraient qu'on offre ce dépistage aux femmes pour qui les avantages sont susceptibles d'être plus importants que les inconvénients.

Afin d'obtenir ces informations pertinentes à la décision clinique, on peut réaliser des essais cliniques pour répondre à deux sortes de questions : 1) pour savoir si une technologie a le potentiel d'offrir des avantages dépassant les inconvénients; et 2) pour savoir comment sa performance varie en fonction de caractéristiques précises de la clientèle ou du protocole clinique. Un essai du premier type aurait à déterminer si la mammographie peut réduire la mortalité due au cancer du sein. Un essai du deuxième type permettrait de savoir à quel âge l'offrir et comment considérer le risque préalable de cancer du sein, et de dégager d'autres éléments pertinents du protocole (fréquence du dépistage, nombre de clichés par sein, simple lecture ou double lecture, etc.).

À la première question, on peut répondre avec confiance, depuis les premiers résultats du *Health Insurance Plan* (HIP) publiés en 1971 [Shapiro *et al.*, 1971], que le dépistage mammographique réussit à réduire la mortalité. Cela a été confirmé par presque tous les essais cliniques randomisés qui ont comparé un dépistage régulier avec l'absence de dépistage. Ainsi, tous ces essais ont testé l'hypothèse de l'efficacité de la mammographie pour réduire la mortalité plutôt que d'estimer exactement sa performance. Malheureusement, huit des neuf essais n'avaient pas un plan de recherche permettant de répondre à la deuxième question, à savoir l'ampleur de la réduction de la mortalité, ni comment la performance varie selon les caractéristiques de la femme (notamment son âge) et le protocole de dépistage.

Dans tous les essais jusqu'au plus récent, le *UK Age Trial*, on offrait le dépistage à une vaste clientèle, les femmes pouvaient commencer le dépistage à entre environ 40 et 65 ans, recevaient un nombre très variable de cycles de dépistage, allant de deux à six, et tous les résultats étaient considérés à partir du premier jour suivant le premier examen de dépistage. Ces faiblesses méthodologiques, décrites dans notre rapport précédent [AETMIS, 2005], ne nous empêchent pas de conclure que la mammographie peut être efficace, mais elles ont tendance à diluer la mesure de la réduction de la mortalité et rendent difficile l'estimation de l'ampleur des effets bénéfiques dont on aurait besoin pour comparer les avantages et les inconvénients de la mammographie dans un contexte clinique.

Le *UK Age Trial*, dont les premiers résultats ont été publiés en décembre 2006, permet de résoudre plusieurs de ces problèmes. On a offert à des femmes de 40 ou 41 ans un dépistage annuel avec 10 cycles de dépistage. Les dernières participantes n'ayant que sept années de suivi, ces résultats sont encore préliminaires, mais ils peuvent déjà nous donner une idée beaucoup plus précise de l'ampleur possible de la réduction de

la mortalité. Les autres essais, malgré leurs limites, peuvent aussi contribuer à cette estimation. Dans la section suivante, nous expliquerons comment on peut calculer la mortalité par cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans qui participent au dépistage, et comment la comparer avec la mortalité chez les femmes qui ne reçoivent pas de dépistage.

3.1.2 Estimation de la performance

Dans l'analyse classique, on compare le taux de mortalité due au cancer du sein dans la cohorte invitée au dépistage avec le même taux relevé dans la cohorte témoin. Le tableau 1 illustre l'analyse typique, utilisant à titre d'exemple les données du *UK Age Trial* [Moss *et al.*, 2006].

TABEAU 1

Exemple du modèle d'analyse du <i>UK Age Trial</i>						
COHORTE INVITÉE			COHORTE TÉMOIN			Résultat
Nombre de personnes-années	Décès	Taux / 1000 personnes-années	Nombre de personnes-années	Décès	Taux / 1000 personnes-années	Ratio des taux*
578 390	105	0,18	1 149 380	251	0,22	0,83

* Le ratio des taux est équivalent au risque relatif.

Cette analyse comporte deux effets de dilution majeurs. D'abord, la non-participation d'un nombre important de femmes invitées au dépistage dilue le résultat que la mammographie peut produire chez les femmes qui y participent régulièrement. Nous reviendrons dans les sections suivantes sur l'estimation de l'importance de ce phénomène.

Deuxièmement, tous les essais sur le dépistage, peu importe le groupe d'âge considéré, souffrent du fait que le taux de mortalité est calculé en comptant tous les décès dans la cohorte invitée au dépistage (105 dans l'exemple mentionné), sans égard au moment où ils se produisent. Or, comme pour toute maladie chronique, l'effet du dépistage du cancer du sein sur la mortalité ne peut pas se manifester dès le début du dépistage, mais plutôt plusieurs années après, et notre intérêt devrait être de connaître cet effet maximal, que l'on peut nommer sa « vitesse de croisière » [CETS, 1993] ou sa « fenêtre appropriée » [Hanley, 2005]. En l'absence d'informations précises sur le nombre de décès par année de suivi, nous ne pouvons calculer avec précision l'effet de la dilution. Il faut donc garder en tête que l'analyse typique des essais randomisés permettra uniquement une sous-estimation de la réduction possible de la mortalité.

3.1.3 Essais antérieurs

Le *Health Insurance Plan* (HIP) de New York, amorcé en 1960, a été le premier essai randomisé qui a mesuré la performance de la mammographie de dépistage et du traitement précoce des cancers ainsi détectés [Shapiro, 1997]. Depuis, et jusqu'au moment de la publication du dernier rapport de l'AETMIS sur la mammographie de dépistage en 2005, huit autres essais cliniques randomisés ont été réalisés, dont sept avec la participation de femmes de moins de 50 ans³. Quatre de ces essais ont été réalisés en Suède, à Malmö [Andersson *et al.*, 1988], dans deux autres comtés [Tabár *et al.*, 2000],

3. L'étude de Malmö présente les résultats pour les femmes de 45 à 54 ans et pour les femmes de 55 à 64 ans; nous regroupons le premier groupe avec les résultats des femmes de 40 à 49 ans, disponibles pour toutes les autres études.

à Stockholm [Frisell *et al.*, 1997] et à Göteborg [Bjurstaam *et al.*, 2003]. Les trois autres ont été réalisés à Édimbourg en Écosse [Alexander *et al.*, 1999], au Canada [Miller *et al.*, 2002] et au Royaume-Uni [Moss *et al.*, 2006]. Le tableau 2 résume les principales caractéristiques de ces essais.

TABLEAU 2

Description sommaire des huit essais cliniques randomisés								
ESSAIS ET ANNÉE D'INSTAURATION	ÂGE À L'ENTRÉE (ANS)	GROUPE DE DÉPISTAGE				GROUPE TÉMOIN		DURÉE (ANNÉES)
		Modalité	Nombre moyen de cycles	Participation (cycles initial et subséquents) (%)	Intervalle (mois)	Modalité	Taux de contamination estimé (%)	
HIP (New York), 1963	40-64	2 incidences + ECS	4	65; 52; 48; 45	12	Pratique habituelle	5	3,5
MMST (Malmö, Suède), 1976	45-69	2 incidences, puis 1 (CC + O / puis O seul.)	6	74; 70 subséq.	18-24	Services médicaux habituels	10	8,8
TCS (deux comtés, Suède), 1977	40-74	1 incidence (MLO)	2,5	91; 86; 84	24-33	Soins usuels	10	6,5
Édimbourg (Écosse), 1979	45-64	2 incidences, puis 1 (CC + O / puis O seul.)	4	61; nd; nd; 44	24	Soins usuels	10	6,4
NBSS-1 (Canada), 1980	40-49	2 incidences, ECS, AES	4,5	100; 89,4; nd; nd; 85,6	12	ECS initial, puis soins usuels	12,5	4,6
Stockholm (Suède), 1981	40-64	1 incidence	2	81; 80	28	Soins usuels	20	4,6
Göteborg (Suède), 1982	39-59	2 incidences, puis 1	5	85; 78; 79; 77; 75	18	Soins usuels	15	6,4
UK Age Trial (Royaume-Uni), 1991	40-41	2 incidences, puis 1	9	68; 50 subséq.	12	Aucune mammographie	4	11,0

Abréviations : AES : auto-examen des seins; CC : incidence craniocaudale; ECS : examen clinique des seins; HIP : *Health Insurance Plan*; MLO : incidence médiolobulaire oblique; MMST : *Malmö Mammographic Screening Trial*; NBSS : *National Breast Screening Study*; nd : donnée non disponible; O : incidence oblique; subséq. : cycles subséquents; TCS : *Two-County Study*.

Dans notre revue de 2005, nous avons aussi noté tous les essais en fonction d'une échelle de validité qui considérait la qualité de la randomisation, la comparabilité de base des cohortes, les exclusions pratiquées sur ces cohortes (principalement des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué avant la randomisation) ainsi que le suivi des cohortes pour repérer les diagnostics de cancer du sein et en évaluer la mortalité. En effet, ces failles peuvent fausser le résultat, sans qu'on sache si ce biais va vers la valeur nulle (c'est-à-dire aucune réduction de la mortalité) ou, inversement, vers une valeur plus forte. En fonction de cette échelle, par degré de contrôle des biais à direction inconnue, nous avons classé les essais en trois groupes, respectivement de qualité moyenne, faible ou mauvaise⁴. Le résultat de cette classification est présenté au tableau 3.

4. Aucun essai n'a été considéré comme d'une qualité qu'on pourrait qualifier de « bonne ».

TABLEAU 3

Validité des essais cliniques randomisés		
QUALITÉ	ESSAI	SCORE DE VALIDITÉ* (SUR 4)
Moyenne	<i>UK Age Trial</i> (Royaume-Uni)	4
	NBSS-1 (Canada)	4
	Malmö (Suède)	3
Faible	Stockholm (Suède)	2
	Göteborg (Suède)	1,5
	HIP (États-Unis)	1,5
Mauvaise	TCS (Suède)	0,5
	Édimbourg (Écosse)	0,5

Abréviations : HIP : *Health Insurance Plan*; NBSS : *National Breast Screening Study*; TCS : *Two-County Study*.

* Un score élevé indique l'absence de biais à direction inconnue.

Nous avons aussi noté que, au-delà de ces biais à direction inconnue, plusieurs éléments des essais permettaient de constater des biais à direction connue, presque toujours vers la valeur nulle, notamment les aspects techniques, l'époque de l'étude, la qualité de la mammographie, le taux de participation et la dilution temporelle de l'effet. Ainsi, dans les essais recensés, on remarquait, à des degrés variables, soit des technologies anciennes, soit peu de mesures d'assurance de la qualité, une participation faible ou une contamination forte (dépistage important dans la cohorte témoin) ou une courte durée de dépistage. De telles lacunes méthodologiques affaiblissent nécessairement la réduction de la mortalité relevée dans l'essai.

Aucun ajustement des résultats produits par ces essais n'a été effectué, mais ces constats illustrent comment tous les essais comportaient des caractéristiques qui auraient eu tendance à affaiblir la réduction de la mortalité entre le groupe à qui on offrait le dépistage et le groupe témoin. Quand on considérera la performance de la mammographie dans ces essais, dans les sections suivantes, il sera important de retenir cette distinction. En particulier, tous ces essais auront sous-estimé les avantages qu'une femme pourrait retirer d'une participation régulière à un dépistage de haute qualité.

3.1.4 Analyse classique, avant la sortie du *UK Age Trial*

Avec des calculs réalisés selon cette analyse classique, le tableau 4 montre les résultats du dépistage mammographique sur la mortalité due au cancer du sein des sept essais réalisés avant la publication de ceux du *UK Age Trial* en 2006. Ces résultats sont classés dans le même ordre de validité : pour chaque essai, le risque relatif cumulé est la moyenne des résultats de cet essai combinés avec ceux de tous les autres essais ayant un score de validité plus élevé, pondérée par la taille des essais.

TABLEAU 4

Synthèse des risques relatifs individuels et cumulatifs de mortalité par cancer du sein après le dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans (analyse de 2005)				
ESSAI	RR PAR ESSAI	IC À 95 %	RR CUMULATIF*	IC À 95 %
NBSS-1 (Canada)	0,97	(0,74-1,27)	0,97	(0,74-1,27)
Malmö (Suède)	1,01	(0,58-1,77)	0,98	(0,77-1,25)
Stockholm (Suède)	1,08	(0,54-2,17)	0,99	(0,79-1,25)
Göteborg (Suède)	0,65	(0,40-1,05)	0,92	(0,74-1,13)
HIP (États-Unis)	0,75	(0,50-1,11)	0,88	(0,73-1,05)
TCS (Suède)	0,93	(0,63-1,36)	0,89	(0,75-1,05)
Édimbourg (Écosse)	0,75	(0,48-1,18)	0,87	(0,74-1,01)

Abréviations : HIP : *Health Insurance Plan*; IC: intervalle de confiance; NBSS : *National Breast Screening Study*; RR: risque relatif; TCS : *Two-County Study*.

* Il est à noter qu'un risque relatif de 0,90 (ou 90 %) équivaut à une réduction du risque de 10 %.

Comme on peut le voir, aucun des sept essais n'a produit un résultat significatif, puisque tous les intervalles de confiance incluent la valeur nulle de 1. Autrement dit, les écarts observés entre le taux de mortalité dans les cohortes invitées et témoins peuvent aussi s'expliquer par le hasard. Le résultat cumulatif de ces essais, examinés par ordre de validité, montrait de faibles réductions de la mortalité, allant de 2 % (RR = 0,98) pour les essais les plus valides, à 12 % (RR = 0,88) pour les essais dont la validité était moyenne et faible, et 13 % (RR = 0,87) si l'on incluait tous les essais sans égard à la qualité. Peu importe le regroupement, aucun essai ni aucune combinaison d'essais n'excluait la valeur nulle.

3.1.5 Mise à jour de l'analyse incluant les résultats du *UK Age Trial*

Le *UK Age Trial* a été amorcé en 1991, avec l'ajout progressif de nouveaux centres jusqu'en 1996 [Moss, 1999]. On a offert aux femmes de 40 ans un dépistage annuel jusqu'à l'âge de 48 ans, avec deux clichés par sein au cycle initial et un cliché aux cycles subséquents. Les premiers résultats publiés en 2005 permettaient de prédire une réduction de 10 à 11 % du taux de mortalité [Moss *et al.*, 2005b]. En décembre 2006, les résultats des 10 premières années de suivi de l'essai ont été publiés, le suivi variant entre 7 et 14 ans [Moss *et al.*, 2006]. La participation était de 68 % dans le cycle initial, et 69 à 70 % de ces participantes revenaient dans les cycles subséquents. La réduction de mortalité était de 17 %, plus élevée que ce qu'on avait prédit et à la limite de la signification statistique (RR = 0,83; IC à 95 % : 0,66-1,04).

Comme nous l'avons indiqué dans le rapport de 2005, nous classons le *UK Age Trial* parmi les études considérées comme les plus valides et de meilleure qualité, avec l'essai canadien et l'essai de Malmö. Les résultats obtenus en incluant cet essai sont présentés au tableau 5.

TABLEAU 5

Risque relatif de chaque essai et risque cumulatif de mortalité par cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, avec l'inclusion du UK Age Trial				
ESSAI	RR DE CHAQUE ESSAI	IC À 95 %	RR CUMULATIF	IC À 95 %
<i>UK Age Trial (Royaume-Uni)</i>	0,83	(0,66-1,04)	0,83	(0,66-1,04)
NBSS-1 (Canada)	0,97	(0,74-1,27)	0,89	(0,75-1,06)
Malmö (Suède)	1,01	(0,58-1,77)	0,90	(0,76-1,06)
Stockholm (Suède)	1,08	(0,54-2,17)	0,91	(0,77-1,07)
Göteborg (Suède)	0,65	(0,40-1,05)	0,87	(0,75-1,02)
HIP (États-Unis)	0,75	(0,50-1,11)	0,86	(0,74-0,99)
TCS (Suède)	0,93	(0,63-1,36)	0,86	(0,75-0,99)
Édimbourg (Écosse)	0,75	(0,48-1,18)	0,85	(0,75-0,97)

Abréviations : HIP : *Health Insurance Plan*; IC: intervalle de confiance; NBSS : *National Breast Screening Study*; RR: risque relatif; TCS : *Two-County Study*.

L'inclusion de ces nouvelles données améliore légèrement notre meilleure estimation du pourcentage de réduction de la mortalité (le risque relatif cumulatif, en gras dans le tableau), qui passe de 2 à 10 % pour les essais les plus valides, de 12 à 14 % pour les essais de qualité plus faible, et de 13 à 15 % pour tous les essais. De plus, si on inclut tous les essais, la réduction de mortalité est significative, c'est-à-dire que l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur nulle.

Pour les raisons déjà énoncées, nous croyons que ce pourcentage de réduction de la mortalité constitue une sous-estimation du véritable effet du dépistage chez les femmes qui y participent. En particulier, un taux de participation de moins de 100 %, inévitable dans tout programme de dépistage, donnera évidemment une moindre réduction de la mortalité dans la population étudiée que ce à quoi les femmes qui participent régulièrement peuvent s'attendre. Certains auteurs évoquent cette réalité en désignant les résultats de ces essais comme l'efficacité pratique, soumise aux aléas de la réalité clinique, par rapport à l'efficacité théorique, qui s'applique dans une situation idéale d'expérimentation. Cet enjeu sera considéré dans la section suivante.

Mais au-delà d'une participation sous-optimale, plusieurs biais propres au contexte scientifique des essais peuvent diluer l'effet du dépistage. Par exemple, dans les essais sur la mammographie de dépistage, il est impossible d'empêcher un certain niveau de dépistage dans le groupe témoin, un problème qui n'existe pas dans un contexte de dépistage réel. Et dans la mesure des résultats, les essais incluent tous les décès relevés à partir du début du dépistage, même s'il est impossible que le dépistage influe sur la mortalité due au cancer du sein avant trois à cinq ans [AETMIS, 2005]. De la même manière, les décès qui se produisent bien après la fin du dépistage ne sont souvent pas liés au dépistage. Cette dilution par l'expérience des premières et des dernières années de suivi sous-estime la pleine réduction de mortalité qui est possible à la vitesse de croisière d'un régime établi. Elle s'applique particulièrement aux essais qui ne comportaient que deux cycles (Stockholm), deux à trois cycles (TCS) ou quatre cycles (HIP, NBSS-1).

Nous croyons donc que les résultats des essais représentent fort probablement une sous-estimation de l'effet qu'un programme de dépistage peut produire dans une population à qui on offre un programme de longue durée (10 ans ou plus), où la comparaison implicite se fait entre l'offre systématique de dépistage et l'absence de tout dépistage.

3.1.6 Enjeu pertinent : les effets chez la femme qui participe au dépistage

Avant de considérer les effets négatifs qu'une participation au dépistage peut avoir, il est peut-être utile d'insister sur le fait que la population générale est constituée de femmes qui participent au dépistage et de femmes qui n'y participent pas. Après tout, la femme qui ne participe pas au dépistage ne souffrira pas de ses effets négatifs et ne bénéficiera pas de ses avantages. Parallèlement, la femme qui y participe devra subir certaines conséquences négatives et juger si les effets positifs moyens chez les participantes l'emportent sur les effets négatifs.

Les huit essais randomisés présentent des taux de participation variant entre 53 et 88 %. Le tableau 6 résume les informations publiées sur la participation dans ces essais.

TABEAU 6

Taux de participation dans les huit essais cliniques randomisés	
ESSAI	PARTICIPATION
<i>UK Age Trial (Royaume-Uni)</i>	68 %
NBSS-1 (Canada)	88 %
Malmö (Suède)	71 %
Stockholm (Suède)	81 %
Göteborg (Suède)	79 %
HIP (États-Unis)	54 %
TCS (Suède)	87 %
Édimbourg (Écosse)	53 %

Abréviations : HIP : *Health Insurance Plan*; NBSS : *National Breast Screening Study*; TCS : *Two-County Study*.

Même cette participation représente une surestimation. Par exemple, dans le *UK Age Trial*, qui fait état d'une participation de 68 %, 53 890 femmes ont reçu une invitation à un programme de dépistage annuel qui devait commencer à l'âge de 40 ou 41 ans (40,4 ans en moyenne) et aller jusqu'à l'âge de 48 ans⁵ [Moss *et al.*, 2005a]. On indique que 68 % des femmes initialement invitées ont participé au premier dépistage, et que 69 à 70 % des femmes réinvitées y ont participé. En tout, 81 % ont eu un dépistage au moins une fois, c'est-à-dire qu'elles ont eu au moins une mammographie. Mais seulement la moitié de ces femmes ont participé à tous les cycles de dépistage auxquels elles ont été invitées, c'est-à-dire 41 % de toutes les femmes invitées. Et ce, sans compter que certaines femmes randomisées dans le groupe de dépistage n'ont pas reçu toutes les invitations prévues, parce qu'elles sont entrées plus tardivement dans le programme ou parce que dans 3 des 23 centres participants, les ressources n'ont pas suffi à la demande. C'est pourquoi, dans un programme où on s'attendrait à avoir environ neuf cycles de dépistage pour chaque femme, les femmes invitées n'ont reçu que 4,5 cycles en moyenne.

5. À partir de l'âge de 50 ans, toutes ces femmes recevaient une invitation au programme courant de dépistage, qui prévoyait un dépistage mammographique tous les trois ans.

[Moss *et al.*, 2006]. La véritable participation se situe donc quelque part entre 41 et 81 %, avec seulement 41 % des femmes qui ont eu le dépistage intégral prévu.

L'estimation de la participation est aussi problématique dans les autres essais, la notion de participation étant complexe lorsqu'il s'agit de plusieurs cycles de dépistage, avec différents niveaux de participation partielle. De plus, la participation peut varier selon le cycle de dépistage et selon le groupe d'âge. À Malmö, par exemple, la participation était de 74 % au premier cycle et de 70 % aux cycles subséquents, et était meilleure dans les groupes plus jeunes (80 % dans le premier cycle) que chez les femmes de plus de 55 ans (71 %) [Andersson *et al.*, 1988]. Dans le tableau 6, nous reproduisons les estimations citées par les auteurs, sachant que ces données sont parfois inexactes et incluent généralement les femmes qui ont participé partiellement, et non pas intégralement, à un programme de dépistage régulier.

3.1.7 Analyses tenant compte de la participation au dépistage

Dans l'analyse des essais randomisés, on utilise une technique qu'on appelle « intention de traiter », selon laquelle on calcule le ratio de deux taux de mortalité due au cancer du sein calculés pour les deux groupes (les femmes invitées et le groupe témoin, constitué de femmes non invitées) tels que ces groupes ont été constitués initialement, sans égard à la participation réelle. Cette technique permet de préserver l'équivalence des deux cohortes, invitée et témoin, qui a été obtenue par la randomisation.

Or, lorsque la non-participation est appréciable, cela introduit un biais vers la valeur nulle qui représente l'absence d'effet. Quand on mesure les résultats de cette façon, les gains obtenus auprès des participantes sont dilués par les non-participantes qui, comme de raison, n'obtiennent aucune réduction de mortalité. On peut considérer que le taux de mortalité dans le groupe invité est donc une moyenne pondérée de deux taux : le taux réduit chez les participantes, et le taux inchangé chez les non-participantes.

Un ajustement simple est possible : on exclut les non-participantes du calcul, comparant ainsi le taux de mortalité chez les participantes avec celui du groupe témoin. On peut illustrer la technique en reprenant les données du *UK Age Trial* et en distinguant cette fois entre les cas de décès dus aux cancers détectés chez les femmes participant au dépistage (détectés par la mammographie ou dans l'intervalle de 12 mois suivant une mammographie) et les cas qui se sont produits chez les femmes qui n'avaient pas eu de dépistage dans les 12 mois précédents (tableau 7).

TABEAU 7

Données du <i>UK Age Trial</i> , avec résultats ajustés selon la participation (analyse rudimentaire)							
	COHORTE INVITÉE			COHORTE TÉMOIN			
	Nombre de personnes-années	Nombre de décès	Taux de mortalité*	Nombre de personnes-années	Nombre de décès	Taux de mortalité*	Ratio des taux†
Participantes	394 473	68	0,17			0,22	0,79
Non-participantes	183 917	37	0,20				
Total	578 390	105	0,18	1 149 380	251	0,22	0,83

* Par 1 000 personnes-années.

† Le ratio des taux est équivalent au risque relatif. Il a été calculé sur les taux avant arrondissement.

Avec une telle analyse, plutôt que la réduction de 17 % obtenue dans la première analyse, on obtiendrait une réduction de **21 %** (RR = 0,79). La technique permet de faire un ajustement pour une partie du biais négatif de la sous-participation, mais elle a le défaut majeur de présumer, implicitement, que les femmes invitées qui n'ont pas participé ont le même risque de mortalité par cancer du sein que les femmes du groupe témoin. L'expérience des huit essais randomisés nous enseigne que ce n'est pas le cas, et que le taux de mortalité chez les non-participantes est souvent plus élevé. Une revue de la littérature réalisée par Duffy et ses collaborateurs [2002] indique que cette surincidence est de l'ordre de 37 %⁶.

D'autres auteurs ont proposé des techniques plus raffinées pour ajuster les effets dus à la non-participation [Glasziou, 1992]. En particulier, Cuzick et ses collaborateurs [1997] proposent une technique pour comparer le taux de mortalité chez les participantes avec celui des femmes du groupe témoin qui auraient, elles aussi, participé au dépistage si elles avaient reçu l'invitation. Il s'agit essentiellement de reconnaître que le groupe témoin qui, selon le postulat de la randomisation, a un profil de risque équivalent à celui de la cohorte invitée, doit contenir une sous-cohorte de femmes qui auraient été, elles aussi, réfractaires à l'invitation, et qui auraient eu le même taux de mortalité que les non-participantes de la cohorte invitée (ni l'une ni l'autre n'ayant pu bénéficier du dépistage). En définissant un tel sous-groupe hypothétique dans la cohorte témoin, on peut, par soustraction, calculer le taux de mortalité dans le reste de la cohorte témoin, qui aurait donc accepté le dépistage. Cette idée est illustrée au tableau 8 avec l'exemple du *UK Age Trial*.

TABEAU 8

Données du <i>UK Age Trial</i> , avec imputation de non-participantes virtuelles									
	COHORTE INVITÉE				COHORTE TÉMOIN				RÉSULTAT
	Nombre de personnes-années	%	Nombre de décès	Taux de mortalité*	Nombre de personnes-années	%	Nombre de décès	Taux de mortalité*	Ratio des taux†
Participantes	394 473	68,2	68	0,17	783 899	68,2	177	0,23	0,76
Non-participantes	183 917	31,8	37	0,20	365 481	31,8	74	0,20	
Total	578 390		105	0,18	1 149 380		251	0,22	0,83

* Par 1 000 personnes-années.

† Le ratio des taux est équivalent au risque relatif. Il a été calculé sur les taux avant arrondissement.

Nous croyons que cette analyse est utile, même si elle ne corrige pas tous les problèmes de dilution que nous avons déjà mentionnés. Malheureusement, nous ne disposons pas des données nécessaires pour faire ces calculs pour la moitié des essais randomisés. Néanmoins, le tableau 9 résume les résultats recalculés avec les données disponibles.

6. Un risque relatif de 1,36 est rapporté dans le tableau 3 de Duffy et ses collègues [2002], mais ce chiffre contient une erreur de calcul sur le nombre total de décès dans les cinq essais combinés, rapporté comme étant 393 alors que le chiffre exact devrait être 413.

TABLEAU 9

Application de l'analyse de Cuzick aux essais cliniques randomisés			
ESSAI	RR	RR AJUSTÉ, ANALYSE SELON LA TECHNIQUE DE CUZICK	SOURCE
<i>UK Age Trial</i> (Royaume-Uni)	0,83	0,76	Moss <i>et al.</i> , 2006
NBSS-1 (Canada)	0,97	n.d.	
Malmö (Suède) (tout âge)*	0,96*	0,92	Andersson <i>et al.</i> , 1988
Stockholm (Suède)	1,08	n.d.	
Göteborg (Suède)	0,65	0,56	Bjurstam <i>et al.</i> , 2003
HIP (États-Unis)	0,75	n.d.	
TCS (Suède)	0,93	0,68	Cuzick <i>et al.</i> , 1997
Édimbourg (Écosse)	0,75	n.d.	

Abréviations : HIP : *Health Insurance Plan*; NBSS : *National Breast Screening Study*; n.d. : donnée non disponible; RR: risque relatif; TCS : *Two-County Study*.

* Inclut les résultats pour tous les groupes d'âge.

Bien qu'il ne soit pas possible de faire l'ajustement pour tous les essais, on voit que dans chaque cas, la réduction de la mortalité est plus importante après ajustement. Dans le cas du *UK Age Trial*, cette méthode a déjà été appliquée [Moss *et al.*, 2006]. Le résultat rapporté, une réduction de 24 %, tient compte uniquement de la non-participation au premier cycle (19 %, c'est-à-dire une participation de 81 %), même si, comme nous l'avons déjà mentionné, la participation de la moitié de ces 81 % était sous-optimale. La véritable réduction chez les femmes ayant participé intégralement au dépistage serait donc supérieure à 24 %.

Pour l'essai canadien, l'absence de données sur la mortalité selon la participation ne nous permet pas de faire la même analyse, mais dans ce cas, les taux de participation étaient élevés, et la faible réduction de la mortalité relevée s'explique probablement autrement. En particulier, la courte durée du programme de dépistage (de quatre à cinq ans) amène probablement un effet de dilution qui est plutôt dû à la non-obtention de l'effet maximal dans la réduction des taux de mortalité ainsi qu'à une dilution importante par l'inclusion dans l'analyse des premières années suivant le début du dépistage, où on ne s'attendrait pas à observer de baisse [AETMIS, 2005]. Un dépistage chez les femmes de la cohorte témoin par un examen clinique au premier cycle, dans un programme de dépistage qui ne comportait que quatre ou cinq cycles, pouvait aussi réduire l'effet apparent de la mammographie.

L'essai de Malmö montre une petite réduction additionnelle du taux de mortalité, mais pour tous les groupes d'âge, et non pour le groupe des femmes plus jeunes. Les autres essais suédois où le calcul est possible montrent également une réduction de la mortalité plus importante après ajustement.

Enfin, il y a un autre facteur de dilution, la contamination de la cohorte témoin par la mammographie, qui aurait également tendance à baisser la réduction mesurée par un essai sur la mammographie. Malheureusement, dans les essais sur la mammographie, ce phénomène n'a pas été adéquatement documenté pour qu'on puisse faire un ajustement additionnel, comme le préconiserait la méthode de Cuzick.

En résumé, dans les essais cliniques randomisés publiés, il y a de multiples causes de sous-estimation des avantages populationnels d'un programme de dépistage (problèmes de qualité, contamination, nombre restreint de cycles de dépistage). Il y a aussi une sous-estimation substantielle due à la non-participation d'un nombre important de femmes invitées aux essais sur le dépistage mammographique, et il est possible d'apprécier approximativement l'ampleur de cette sous-estimation. Nous croyons donc que les meilleurs essais, avec ajustement pour l'effet de sous-participation, indiquent que le dépistage mammographique permet de réduire la mortalité d'environ **25 %** chez les femmes de moins de 50 ans qui y participent. Cette analyse crédite le dépistage d'une réduction de la mortalité supérieure à celle de la plupart des méta-analyses précédentes. Cet écart est principalement dû à l'apport des données provenant du *UK Age Trial* ainsi qu'à la prise en considération explicite de la performance cachée par la non-participation. Même là, il y a probablement une sous-estimation résiduelle, compte tenu des autres sources de dilution déjà décrites, sans qu'on ait accès aux données qui permettraient de quantifier le degré de cette réduction additionnelle.

3.1.8 Autres sources de renseignements sur les effets de la participation au dépistage

Les études cas/témoins permettent de comparer le taux de mortalité chez les femmes qui ont participé au dépistage mammographique avec ce taux chez les non-participantes [Walter, 2003]. Ces études offrent donc la possibilité d'obtenir une information supplémentaire sur la comparaison pertinente entre participantes et non-participantes, sans le biais dû à la non-participation. En contrepartie, les biais inhérents à ce plan de recherche rendent cette comparaison peu fiable.

Demissie et ses collaborateurs [1998] ont recensé sept essais cliniques randomisés et cinq études cas/témoins qui ont mesuré l'efficacité du dépistage mammographique. En général, les essais montraient une réduction de la mortalité de 24 % chez les femmes invitées (RR = 0,76; IC à 95 % : 0,69-0,83), alors que les études cas/témoins montraient une réduction plus importante de 56 % (RR = 0,44; IC à 95 % : 0,38-0,50) chez les femmes qui se sont prévaluées du dépistage. Par contre, seulement deux de ces études fournissent des données sur les femmes de 40 à 49 ans, avec de larges intervalles de confiance, et sans relever de différence dans la mortalité chez les femmes de ce groupe d'âge qui ont participé ou non au dépistage. Il s'agit des études réalisées à Nijmegen au Pays-Bas (RR = 1,25; IC à 95 % : 0,31-4,81) [Verbeek, 1985], et à Florence en Italie (RR = 0,83; IC à 95 % : 0,37-1,85) [Palli, 1986]. La rareté des données sur les jeunes femmes et l'ajustement inadéquat pour les facteurs de confusion limitent l'utilité de ces résultats.

L'implantation de programmes de dépistage offre aussi la possibilité d'estimer la réduction de la mortalité due au programme. Généralement, on calcule trois taux de mortalité due au cancer du sein : le taux en vigueur avant l'implantation du dépistage, le taux chez les femmes qui reçoivent un dépistage et le taux chez les non-participantes, qui constitue donc la cohorte témoin. Le défi méthodologique consiste à ajuster ces taux pour considérer l'effet des facteurs de confusion chez les femmes qui choisissent le dépistage.

La plus grande étude de cette nature provient du programme de dépistage de la Suède, implanté progressivement dans les régions suédoises depuis le début des années 1980 [SOSSEG, 2006]. Cette étude montre une réduction de la mortalité de 27 % chez les femmes participant au dépistage. En effet, on observe chez les 70 à 90 % des femmes qui y ont participé une réduction de 45 % de la mortalité; par contre, le taux de mortalité chez les 10 à 30 % de non-participantes était de 17 % plus élevé comparativement à

l'époque qui a précédé le début du programme de dépistage, probablement à cause de biais de sélection. Cela donne à penser que les femmes qui participent au dépistage ont déjà un risque un peu plus bas; avec ajustement pour ce risque préalable, on estime que le dépistage réduirait la mortalité due au cancer du sein de 43 %. Cette analyse concorde donc avec la logique qui veut que la réduction de la mortalité chez les participantes est nettement plus importante que la réduction dans l'ensemble de la population invitée, mais elle ne distingue pas entre l'effet chez les femmes plus jeunes et les femmes plus âgées.

3.1.9 Réduction relative (ratio) ou absolue (différence) de la mortalité

Lorsqu'on veut comparer les avantages du dépistage mammographique avec ses inconvénients, il est préférable d'exprimer les avantages en différence entre les taux de mortalité plutôt qu'en ratio [Glasziou et Irwig, 1997; Kerlikowske, 1997]. Cela est particulièrement vrai quand on considère que le taux de mortalité sans dépistage varie selon l'âge : une réduction de 25 % chez des femmes plus jeunes aura donc moins d'effet que la même réduction chez des femmes plus âgées. Malgré un certain consensus privilégiant l'utilisation des différences absolues dans la communication des résultats [Barratt *et al.*, 1999; Naylor *et al.*, 1992], il est plus usuel de rapporter la réduction en proportion des décès évités, souvent appelée réduction relative. C'est le cas autant dans les publications scientifiques [Jørgensen *et al.*, 2007] que dans les médias de masse [Wells *et al.*, 2001] et dans les efforts de promotion des programmes. Par exemple, le site Web du programme québécois énonce que son but est de réduire la mortalité due au cancer du sein de 25 %, mais ne mentionne pas le nombre de cancers que cela représente, et le plus récent rapport sur la performance du dépistage mammographique [AETMIS, 2005] ne traduit pas non plus les réductions de mortalité en mesures absolues.

Cette prépondérance de la réduction proportionnelle dans les efforts de communication s'explique peut-être par le fait qu'elle exprime le quotient de deux taux, et que son résultat n'a donc pas d'unité. Par contre, la réduction absolue, exprimée en différence de deux taux, oblige l'auteur à choisir une unité, comme le nombre de cancers par un certain nombre de femmes, dans une période donnée, sans qu'il y ait un choix standard pour cette unité. Nous adoptons, pour le cas du dépistage mammographique, le nombre de décès par 1 000 femmes sur une période de 10 ans, et nos analyses viseront à établir l'effet de cette réduction sur trois cohortes de 1 000 femmes qui commencent le dépistage à l'âge de 40, 50 et 60 ans respectivement.

3.1.10 Estimation de la réduction de la mortalité

Afin d'estimer l'effet du dépistage mammographique sur la mortalité due au cancer du sein, nous commençons par estimer le taux d'incidence et de mortalité chez les femmes qui ne participent pas au dépistage. À cause surtout du phénomène du surdiagnostic et de l'avancement du diagnostic des cas de cancer, l'incidence est plus élevée chez les femmes qui participent au dépistage. Taylor et ses collaborateurs [2001] ont produit des estimations des taux d'incidence du cancer infiltrant qu'on observerait sans dépistage et avec un plein dépistage (avec un taux de participation de 100 %), ce qui augmenterait les taux de 34, 24 et 15 % dans les groupes d'âge de 40 à 49 ans, de 50 à 59 ans et de 60 à 69 ans, respectivement. Nous estimons le taux d'incidence qui serait en vigueur au Québec s'il n'y avait pas de dépistage et, avec ces mêmes rapports, les taux qu'on aurait s'il y avait un dépistage dans toute la population de ces groupes d'âge. Le tableau 10 illustre le taux d'incidence en vigueur au Québec et ces estimations des taux.

L'explication de ces estimations et les calculs qui y mènent sont présentés plus en détail à l'annexe A.

TABEAU 10

Taux d'incidence, réel et estimé, avec et sans dépistage, dans trois groupes d'âge, par 1 000 femmes pendant 10 ans			
COHORTE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE	DÉPISTAGE ACTUEL	PLEIN DÉPISTAGE*
40-49	11,6	12,9	14,8
50-59	23,7	25,4	28,5
60-69	33,9	34,2	38,3

Source : Fichier des tumeurs du Québec, 2004, cancer du sein infiltrant (code CIM9-174); Taylor *et al.*, 2001.

* Taux de participation de 100 %.

Enfin, nous voulons estimer le nombre de décès associés à ces cas pour produire une estimation de la réduction absolue de la mortalité. Pour ce faire, nous avons besoin d'un paramètre, qui est le taux de létalité⁷, c'est-à-dire la proportion des cas de cancer du sein qui deviendront fatals. Ce paramètre n'est pas constant, étant fortement influencé par les efforts et le succès des activités de dépistage, de diagnostic et de traitement du cancer du sein. Nos estimations, basées sur des taux de survie à différents stades du cancer⁸ et sur la distribution des stades relevée dans les groupes témoins des essais randomisés, donnent des taux de létalité d'environ 33 %, et ces estimations sont conformes à celles de 30 à 38 % relevées dans la littérature publiée avant l'arrivée de dépistage mammographique [IARC, 2002].

Ce taux de létalité, appliqué à l'incidence du cancer du sein dans chaque cohorte d'âge, donne le nombre de décès qui découleraient des nouveaux cas en l'absence de dépistage. À ce nombre, nous appliquons notre estimation de la réduction de la mortalité de 25 % chez les femmes de 40 à 49 ans participant au dépistage, selon l'analyse présentée dans les sections précédentes. Avec le même raisonnement, nous appliquons une réduction de 35 % pour les femmes de 50 à 69 ans, cette dernière estimation étant la même que celle du groupe de travail de l'International Agency for Research on Cancer [IARC, 2002]. L'annexe A donne plus de détails sur cette estimation. Le tableau 11 illustre le nombre de décès qui se produiront dans les trois cohortes d'âge avec et sans dépistage.

7. La létalité, selon Manuila [2001], est le « risque que présente une maladie d'être mortelle ».

8. Source : <https://www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp>.

TABLEAU 11

Réduction de la mortalité due au cancer du sein en réduction proportionnelle (ratio des taux) et en réduction absolue (différence des taux)							
CHEZ 1 000 FEMMES PARTICIPANT AU DÉPISTAGE PENDANT 10 ANS*			CHEZ 1 000 FEMMES SANS DÉPISTAGE PENDANT 10 ANS*		RÉSULTAT, EXPRIMÉ DE TROIS FAÇONS		
Régime de dépistage pendant 10 ans	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès [†]	Nombre de nouveaux cas	Nombre de décès [†]	Ratio des décès	% de réduction	Différence de décès chez 1 000 femmes [†]
40-49 ans, annuel	14,8	2,7	11,6	3,6	0,75	25	0,9
50-59 ans, bisannuel	28,5	5,1	23,7	7,8	0,65	35	2,7
60-69 ans, bisannuel	38,3	7,7	33,9	11,9	0,65	35	4,2

* Incidence annuelle des nouveaux cas de cancer du sein infiltrant et des décès dus au cancer du sein par 1 000 femmes, au Québec.

† Ce nombre de décès n'est pas équivalent à un taux de mortalité par groupe d'âge. Les décès ne se produiront pas tous dans la décennie où ces cas auront été diagnostiqués, mais pourront parfois survenir de nombreuses années plus tard.

Cette analyse nous fournit l'information sous la forme que nous considérons comme la plus pertinente pour la prise de décision éclairée d'une femme qui envisage une participation au dépistage à l'âge de 40, 50 ou 60 ans. Ainsi, pour les femmes de 40 à 49 ans, le dépistage peut réduire la mortalité de 3,6 à 2,7 décès par 1 000 femmes pendant 10 ans. Autrement dit, sur 1 000 femmes de 40 ans soumises à un dépistage pendant 10 ans, un dépistage annuel se solde par **0,9 décès en moins**; par comparaison, un dépistage tous les deux ans auprès de 1 000 femmes de 50 ans, pendant 10 ans, éviterait **2,7 décès**, et le même dépistage pratiqué sur 1 000 femmes de 60 ans pendant 10 ans éviterait **4,2 décès**.

Même si la réduction de la mortalité, vue comme un ratio, est de 25 % pour les participantes de 40 à 49 ans et de 35 % pour les femmes de 50 à 59 ans et de 60 à 69 ans, il est apparent que la réduction absolue, c'est-à-dire la réduction vue comme une différence, montre plus de variation selon l'âge, allant du simple (moins de un décès pour les femmes de 40 à 49 ans) au quadruple (quatre décès chez les femmes de 60 à 69 ans). Dans la section qui suit, nous comparerons l'ampleur de ces réductions avec les différents effets indésirables qu'engendre le dépistage.

3.2 Effets indésirables du dépistage mammographique

Outre les effets bénéfiques de diagnostics précoces de cancers qu'on peut mieux traiter à des stades précoces, le dépistage amène inévitablement son lot d'effets négatifs, notamment ceux que produit le rayonnement ionisant associé à la mammographie comme telle, et les effets iatrogènes associés aux étapes diagnostiques et thérapeutiques. Dans les sections suivantes, nous allons examiner ces deux sortes d'effets et les comparer aux effets bénéfiques déjà estimés.

3.2.1 Rayonnement ionisant

Il y a un large consensus voulant que les rayonnements ionisants, qu'on appellera ici « radiation », soient associés au cancer [Brenner *et al.*, 2003; UNSCEAR, 2000]. Le lien causal est appuyé par de multiples sources de données, dont l'effet observé chez des populations victimes de bombes nucléaires, des travailleurs exposés au radon dans les

mines d'uranium ou des résidants de maisons contaminées, ainsi que chez les patients exposés à de fortes doses de radiation à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Plus spécifiquement, on a démontré un lien entre radiation et cancer du sein chez des survivantes de la bombe atomique, des patientes souffrant de scoliose ou de tuberculose suivies par fluoroscopie, des femmes adultes recevant une radiothérapie pour des affections bénignes (mastite post-partum, autres affections mammaires bénignes, hémangiome), et des femmes qui ont reçu une radiothérapie anticancéreuse ou qui ont eu une hypertrophie thymique pendant leur enfance [Ronckers *et al.*, 2005; Preston *et al.*, 2002].

Une certaine exposition aux radiations est inévitable. On estime que les Canadiens sont exposés à une dose efficace moyenne de 1 770 microsieverts (μSv) par an de radiation par des sources naturelles. Les principales contributions viennent de l'inhalation de radon (930 μSv), de l'exposition à des rayons cosmiques (320 μSv), de l'ingestion de traces de métaux radioactifs présentes dans l'eau et la nourriture (310 μSv) et d'une irradiation par le sol (220 μSv) [Grasty et LaMarre, 2004].

À ces sources naturelles s'ajoutent les sources artificielles, principalement celle de la médecine diagnostique, estimée à 940 μSv par habitant au Canada en 1991 [Aldrich *et al.*, 1997]. Toutes les autres sources artificielles sont minimes, l'exposition professionnelle comptant pour environ 1 à 10 μSv par année [UNSCEAR, 2000], et les retombées des essais militaires ajoutant 5 μSv par an [Thorne, 2003]. Avec l'essor de la tomodensitométrie [HHFG, 2006], le niveau de radiation médicale a augmenté considérablement. Le Canada a suivi la même tendance, avec une exposition qui a plus que doublé depuis 20 ans [Hall *et al.*, 2006]. D'autres pays développés, comme l'Allemagne [Regulla *et al.*, 2003] et les États-Unis [Mettler *et al.*, 2008], font état de la même tendance, soit une augmentation par personne de la dose annuelle de source médicale allant de 540 μSv en 1980 à 3 000 μSv en 2006. Ces tendances sont retransmises dans les médias populaires [Wells *et al.*, 2001].

La position médicale traditionnelle envers la radiation veut que les avantages d'un diagnostic exact l'emportent largement sur les inconvénients, généralement minimes, associés à la radiation [Jørgensen *et al.*, 2007; Picano, 2004]. Typique de cette position est l'énoncé que l'on trouve dans le site Web de Cancer Care Ontario sur l'innocuité des mammographies : *Mammograms are safe. Mammograms use a low dose of radiation. The benefits of screening and finding cancer early are more important than any potential harm from the X-ray*⁹. L'idée que la mammographie puisse induire un cancer du sein a même déjà été qualifiée par le Programme québécois (PQDCS) de « mythe » et de « légende urbaine », auquel on opposait la « réalité » suivante : « Les doses de radiations utilisées lors de la mammographie sont très faibles et ne représentent aucun risque pour la santé, même si l'examen est répété plusieurs fois¹⁰. »

Pour illustrer la quantité de radiations reçues par les femmes qui participent au dépistage, plusieurs programmes comparent la dose efficace associée à la mammographie à la dose efficace de radiation cosmique associée à un voyage en avion. Ainsi, dans le site du programme de dépistage du Royaume-Uni, on affirme que la dose reçue en dépistage

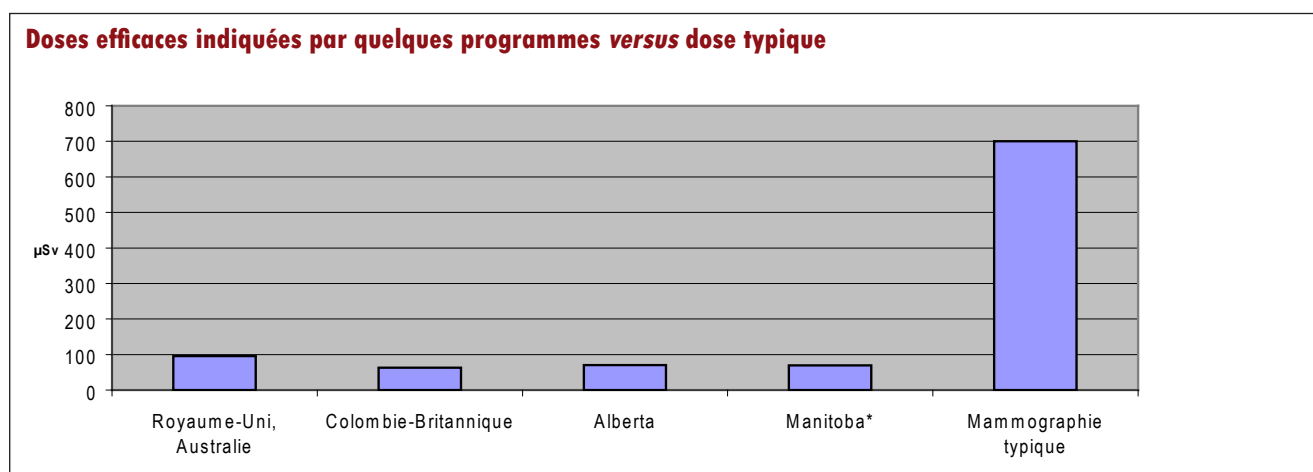
9. « Les mammographies ne présentent aucun danger. Elles utilisent une faible dose de rayonnement. Les avantages du dépistage et de la détection d'un cancer à un stade précoce sont plus importants que tout effet nocif potentiel des rayons X » (traduction libre).

10. Programme québécois de dépistage du cancer du sein de la région de la Capitale-Nationale. Santé du sein : mythes et réalité. Disponible à : <http://www.depistagesein.ca/sante-mythes.html>. L'information est tirée du document « Des réponses à vos questions », publié en 1997 et mis à jour en 2000 par le PQDCS, disponible à : <http://collections.banq.qc.ca/ark:/52327/40032>.

est équivalente à la dose reçue sur un vol aller-retour vers l'Australie¹¹; le programme australien répète la même affirmation, pour le trajet inverse¹². L'Australie est une destination populaire, parce que les sites des programmes de la Colombie-Britannique¹³ et de l'Alberta¹⁴ font une affirmation similaire, mais pour un vol moins long, cette fois entre le Canada et l'Australie. Le programme manitobain est même plus rassurant : selon son site Web, une mammographie donne une dose équivalant à seulement une heure de vol¹⁵; une deuxième estimation fournie par ce programme compare plutôt l'exposition à un vol aller-retour entre Winnipeg et Londres¹⁶.

Mais ces comparaisons sous-estiment la dose efficace reçue lors d'un examen mammographique à quatre clichés (deux par sein), associé à environ 700 μSv [ACR et RSNA, 2009], alors qu'un vol transocéanique donne environ 5 μSv par heure, aux altitudes habituelles¹⁷ [Bottollier-Depois *et al.*, 2000; Tume *et al.*, 2000]. La figure 1 illustre l'écart entre les doses efficaces associées aux voyages mentionnés par ces programmes de dépistage et la dose efficace beaucoup plus élevée associée à un examen mammographique à quatre clichés.

FIGURE 1



* Il s'agit de l'estimation la plus élevée des deux fournies par le programme manitobain.

Même l'exposition en avion n'est pas sans conséquence, et l'Organisation mondiale de la santé encourage les passagers à limiter leur exposition annuelle à 1 000 μSv par an, la dose limite de radiation artificielle recommandée pour le public [WHO, 2005]. Si la radiation en avion mérite considération, c'est d'autant plus vrai pour la radiation

11. NHS Cancer Screening Programmes. Does breast screening have any risks? Disponible à : <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/risks.html>.

12. BreastScreen Australia Program. National policy. Disponible à : <http://www.breastscreen.info.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/national-policy> (consulté le 23 avril 2008).

13. BC Cancer Agency. Screening Mammography Program of BC: Radiation fact sheet. Disponible à : <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/707ECA07-4DE9-4D85-A46A-4C1405651CA9/26618/RadiationInfo.pdf>.

14. Alberta Cancer Board. All about screening mammograms... Disponible à : http://www.cancerboard.ab.ca/screentest/downloads/brochure_screening.pdf.

15. Manitoba Breast Screening Program. Key facts about breast cancer screening. Disponible à : http://www.cancercare.mb.ca/cancercare_resources/MBSP/pdfs/FS_KeyFacts_0905.pdf.

16. CancerCare Manitoba. Benefits and risks of screening. Disponible à : http://www.cancercare.mb.ca/home/patients_and_family/prevention_and_screening/manitoba_breast_screening_program/benefits_and_risks_of_screening/ (consulté le 5 mai 2008).

17. Federal Aviation Authority, Office of Aerospace Medicine, Civil Aerospace Medical Institute. Galactic radiation received in flight. Disponible à : <http://jag.cami.jccbi.gov/> (consulté le 16 avril 2008).

médicale, qui contribue beaucoup plus à la dose totale à laquelle nos populations sont exposées. Ainsi, Berrington de Gonzalez et Darby [2004] ont estimé le risque de cancer dû à la radiation diagnostique dans 15 pays, dont le Canada, en se basant sur une enquête sur la pratique de radiologie diagnostique entre 1991 et 1996. Elles ont indiqué qu'au Canada, 1,1 % des cas de cancer étaient attribuables à cette radiation jusqu'à l'âge de 75 ans, ou 784 cas par an. Plus récemment, une analyse [Brenner et Hall, 2007] a souligné la contribution importante de la tomодensitométrie à l'augmentation de l'exposition de la population des États-Unis aux radiations, attribuant à la radiation diagnostique environ 3 % de tous les cancers chez les Américains.

On calcule la dose de radiation absorbée par un tissu à partir de la dose de rayons X reçue à la peau, multipliée par des facteurs d'absorption propres à chaque organe, en utilisant des représentations mathématiques du corps humain [Amis *et al.*, 2007]. Cette dose est exprimée en grays (Gy)¹⁸. Une dose moyenne absorbée lors d'une mammographie à deux incidences par sein est d'environ 4,5 milligrays (mGy); cette dose peut varier beaucoup en fonction du nombre de clichés¹⁹, du volume et de la densité du sein et du matériel mammographique utilisé [Sechopoulos *et al.*, 2008; Young *et al.*, 2005; NCRP, 2004]. Par exemple, à une épaisseur de sein compressé à 30 mm, la dose par incidence est d'environ 1 mGy; à l'épaisseur moyenne de 56 mm, la dose est de 2 mGy; à 90 mm, la dose est d'environ 4 mGy. Chez les femmes de 40 à 48 ans participant au *UK Age Trial*, la dose moyenne pour deux incidences était de 4,5 mGy [Young, 2002]. Au Québec, le régime d'assurance de la qualité technique exige qu'on estime la dose par un essai sur un fantôme de polystyrène, fabriqué pour correspondre à une épaisseur de sein de 42 mm, à compression moyenne. La dose estimée entre 2003 et 2007 était de 1,9 à 2,1 mGy, ce qui correspond à environ 4 mGy pour un dépistage avec deux incidences [INSPQ, 2008a].

Pour comparer la dose absorbée avec différents examens qui exposent différentes parties du corps à la radiation, on estime la dose absorbée par tout le corps en pondérant la dose reçue par chaque groupe d'organes en fonction de l'importance numérique des cancers qui s'y produisent. Par exemple, une tomодensitométrie thoracique expose les seins à 21 mGy, mais elle expose d'autres tissus aussi, notamment les poumons (22 mGy) et l'œsophage (28 mGy). Par comparaison, la mammographie n'expose que les seins (4,5 mGy) [Young, 2002]. Pour mettre ces différents examens sur une base commune, on calcule une quantité qui s'appelle la dose efficace, exprimée en sieverts (Sv), où l'effet sur chaque tissu est pondéré selon sa sensibilité aux radiations. La dose efficace sera différente selon qu'on utilise la pondération $\omega_T = 0,05$ pour le tissu mammaire [ICRP, 1991] ou la nouvelle pondération $\omega_T = 0,12$ [ICRP, 2007]. Avec l'estimation de 4,5 mGy pour un examen mammographique complet (deux clichés par sein), la mammographie donnerait une dose efficace de $4\,500 \times 0,05 = 225 \mu\text{Sv}$, ou bien $4\,500 \times 0,12 = 540 \mu\text{Sv}$; l'estimation de la Radiological Society of North America (RSNA) aux États-Unis est de $700 \mu\text{Sv}$ par examen [ACR et RSNA, 2009]. Cette dose est donc intermédiaire entre une radiographie dentaire (de 5 à $10 \mu\text{Sv}$) ou pulmonaire ($60 \mu\text{Sv}$ pour deux incidences) et une tomодensitométrie thoracique ($8\,000 \mu\text{Sv}$) ou un examen cardiaque nucléaire à Tc-99 Sestamibi ($10\,000 \mu\text{Sv}$) [HHFG, 2006]. Ainsi, la dose efficace absorbée lors d'un examen mammographique correspond à environ le tiers de la dose naturelle de $1\,770 \mu\text{Sv}$ par an absorbée par les Canadiens [Grasty et LaMarre, 2004].

18. Un Gy est égal à 1 joule d'énergie absorbée par kilogramme de tissu.

19. Un examen mammographique comporte généralement un ou deux clichés par sein, mais au Québec comme dans la plupart des programmes, le dépistage en comporte toujours deux, l'un craniocaudal et l'autre médiolatéral oblique, avec légèrement plus de radiations.

Il est bien établi que la radiation médicale est associée à la carcinogenèse [Ron, 2003]. Plus spécifiquement, plusieurs auteurs ont cherché à estimer l'effet de la mammographie sur la carcinogenèse mammaire. Tous adoptent un modèle théorique où le risque augmente de façon linéaire, sans seuil [Berrington de Gonzalez et Reeves, 2005; Ramos *et al.*, 2005; Preston *et al.*, 2002; Law et Faulkner, 2001; Mattsson *et al.*, 2000; UNSCEAR, 2000; Feig et Hendrick, 1997; Law, 1995]. Preston et ses collègues [2002] combinent l'effet mesuré dans huit études de cohortes, dont de nouvelles études sur le traitement par radiothérapie d'hémangiomes dans l'enfance. Ils concluent que les données appuient toutes l'hypothèse d'une dose-réponse linéaire, mais qu'aucun modèle unifié n'explique adéquatement toutes les données, le risque relatif excédentaire (RRE) variant entre 0,34 et 2,10 dans les huit études²⁰.

Se basant sur un modèle élaboré par le National Radiological Protection Board (NRPB) du Royaume-Uni, Law [1995] a utilisé des données d'exposition issues du programme de dépistage du National Health Service du Royaume-Uni. Il a conclu que, sur un million de femmes exposées à une mammographie à un cliché par sein, à 1 mGy, tous les trois ans, il y aurait 32 nouveaux cancers causés par la mammographie en trois ans.

Andersson et Janzon [1997] fournissent peu d'information sur leur modèle, si ce n'est de donner les références de l'ICRP (1990), du UNSCEAR (1994) et de Land (1995). Ils postulent 10 000 femmes ayant 10 ans de dépistage bisannuel, à deux clichés par sein, à 2 mGy par cliché. Leur résultat à un chiffre significatif (1 décès sur 10 000 femmes) constitue peut-être un arrondissement.

Feig et Hendrick [1997], se basant sur un modèle américain similaire élaboré par le Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (rapport BEIR V) [NRC, 1990], ont estimé que l'exposition de 100 000 femmes, débutant à l'âge de 40 ans, à un programme de dépistage annuel pendant 10 ans, à 4 mGy par examen, produirait 20 nouveaux cas de cancer du sein, et que huit femmes en décèderaient.

Mattsson et ses collaborateurs [2000], dans une analyse similaire, ont produit une estimation basée sur une cohorte hypothétique de 100 000 femmes recevant un dépistage mammographique tous les 18 mois à partir de l'âge de 40 ans, avec en moyenne 1,5 cliché par examen (1,5 mGy par cliché). Avec ces paramètres, ils estiment que ce dépistage produirait de 5 à 24 décès, selon le modèle de risque utilisé.

Law, avec la collaboration de Faulkner cette fois, a répété son analyse en utilisant de nouveau le modèle du NRPB, mais avec des données plus récentes. En particulier, le programme du Royaume-Uni avait adopté une nouvelle politique de dépistage avec deux incidences par sein. Il utilise la valeur de 3,65 mGy estimée par Young et Burch [2000] pour établir la dose moyenne dans ce programme. Cette analyse conclut que pour chaque million de femmes de 40 à 49 ans exposées à 3,65 mGy, 116 cancers seront causés [Law et Faulkner, 2001].

Jung [2001] postule une dose moyenne de 2 mGy par cliché et deux clichés par sein, avec un coefficient d'EBR (efficacité biologique relative) de 2, ce qui fait qu'une exposition moyenne de 4 mGy donne une dose efficace de 8 mSv. En utilisant le modèle de BEIR V, avec un coefficient de 0,20 % de décès par sievert, il arrive à 13,3 décès pour une cohorte de 100 000 femmes de 38 ans qui ont un dépistage pendant 10 ans.

20. Le risque relatif excédentaire (RRE) = 1 - le risque relatif (RR); par exemple, si le RRE = 0,34, cela veut dire que le RR = 1,34.

Säbel et ses collègues [2001] reprennent l'association de Jung [2001], mais ils estiment plutôt à 0,009 le nombre de nouveaux cas qui seraient causés par la radiation chez 100 femmes ayant une seule mammographie à seulement 1 mGy par cliché.

Le programme de dépistage du cancer du sein du Royaume-Uni a estimé le risque à vie d'avoir un cancer du sein en se basant sur des études nord-américaines réalisées chez des femmes adultes [NHSBSP, 2003]. Il conclut que le risque de cancer est de 16 par million de femmes par mGy à 40 ans, et de 15 par million à 45 ans si on réduit d'un facteur de deux l'association observée entre la dose totale et le risque de cancer du sein (*dose and dose rate effectiveness factor* [DDREF] = 2). Une deuxième analyse, plus conforme aux analyses américaines, n'applique pas cette réduction (DDREF = 1) et produit donc deux fois plus de cancers par unité de radiation.

Enfin, Berrington de Gonzalez et Reeves [2005] ont repris le modèle de Preston en retenant les données de trois des huit études de cohortes. Deux de ces trois études portaient sur des expositions à de multiples examens fluoroscopiques, qualitativement similaires à l'exposition par mammographie. Les auteures concluent qu'une décennie de dépistage produira 0,50 décès chez 1 000 femmes participant au dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans.

Les modèles d'estimation du risque associé à la mammographie ont des similarités et des différences. Dans chaque cas, on accepte l'hypothèse d'une relation linéaire entre la quantité totale de radiation et le risque de cancer du sein, sans seuil. Ce modèle est compatible avec l'ensemble des données d'études de cohortes et de type cas/témoins, qui portent notamment sur les effets de la bombe atomique à Hiroshima, des examens radiologiques effectués pour le suivi de la tuberculose et des radiations utilisées pour traiter différentes affections bénignes. Les comités BEIR V et VI proposent deux modèles, l'un fondé sur l'âge à l'exposition (*age-at-exposure*), et l'autre sur l'âge atteint (*attained-age*). Puisque ces deux modèles donnent des résultats différents, il faut choisir entre les deux, et les différentes estimations, résumées au tableau 12, adoptent parfois l'un, parfois l'autre. De plus, dans l'estimation des paramètres, différents auteurs choisissent différentes études, leur choix étant motivé parfois par la disponibilité des données, parfois par la ressemblance entre la forme de radiation et la mammographie.

Sauf pour les analyses de Law, d'Andersson et de Mattsson²¹, les estimations ne tiennent pas compte des examens mammographiques complémentaires qui peuvent suivre un résultat positif au dépistage, ni de la nécessité de refaire l'examen lorsqu'il y a des problèmes techniques dans la production des clichés, ni des radiographies supplémentaires nécessaires pour les femmes qui ont des seins plus volumineux. Comparativement à l'importance de la variation entre ces estimations, cette source de sous-estimation ne devrait pas changer beaucoup le résultat, mais elle aurait tendance à augmenter le nombre de décès dus à la radiation mammographique.

Les grandes différences dans la présentation de ces analyses nuisent probablement à la compréhension de ce phénomène par les femmes, les cliniciens et les autres décideurs. Pourtant, toutes ces analyses reposent sur un même modèle d'association entre radiation et cancer. Les différences tiennent surtout dans l'estimation des doses de radiation absorbées lors d'une mammographie, le nombre de clichés nécessaires à l'examen complet d'un sein, la fréquence des examens et le choix des paramètres d'association, relevant du choix des études de cohortes à inclure dans le calcul des paramètres

21. Mattsson, se basant sur le programme suédois, estime à 5 % le taux de rappels, alors que ce taux est plutôt de l'ordre de 9 % au Québec, soit de 13 % pour le dépistage initial et de 8 % pour le dépistage subséquent chez les femmes de 50 à 69 ans (2002-2003) [PQDCS, 2006].

d'association. Il est possible de comparer ces analyses entre elles en fixant la fréquence de la mammographie et la dose absorbée aux niveaux prévus dans la pratique récente. Dans le cas du dépistage des femmes de 40 à 49 ans, par exemple, on peut postuler que le dépistage, s'il se fait, le sera avec deux clichés par sein, avec donc environ 4,5 mGy par examen complet. Sur cette hypothèse, en procédant à des ajustements linéaires, il est possible d'estimer le nombre de décès associés au dépistage de 1 000 femmes de 40 ans pendant 10 ans.

Ainsi, Mattsson et ses collaborateurs [2000] estiment qu'il y aurait $Y_{orig} = 5$ ou $Y_{orig} = 24$ décès causés par la radiation si on soumettait 100 000 femmes à un dépistage tous les 18 mois pendant 10 ans, avec une moyenne de 1,5 cliché par sein, à 1,5 mGy par cliché. Pour comparer l'estimation de $Y_{orig} = 24$ décès avec les estimations d'autres études qui ont utilisé des paramètres différents, quatre ajustements sont nécessaires : on multiplie par 0,01 pour parler de 1 000 femmes et non pas 100 000; on multiplie par $2/1,5 = 1,33$ pour parler d'une mammographie à deux clichés par sein et non pas à un et demi; on multiplie par $2,25/1,5 = 1,5$ pour parler de mammographies à 2,25 mGy par cliché et non pas à 1,5 mGy; et on multiplie par $1,5/1 = 1,5$ pour parler d'un intervalle d'un an plutôt que de 18 mois. En multipliant ces quatre facteurs par l'estimation originale de 24 décès, on arrive à $Y_{ajusté} = 24 \times 0,01 \times 1,33 \times 1,5 \times 1,5 = 0,72$ décès par 1 000 femmes. Le tableau 12 présente ces résultats ainsi que les facteurs permettant de les comparer.

TABLEAU 12

Décès dus à la radiation : dépistage annuel de 1 000 femmes pendant 10 ans à partir de l'âge de 40 ans									
SOURCE	ESTIMATION PUBLIÉE	DÉCÈS VS DIAGNOSTICS	COHORTE	CLICHÉS PAR SEIN	mGy/CLICHÉ	INTERVALLE (ANS)	FACTEUR DE RÉDUCTION DE DOSE	DÉCÈS PAR 1 000 FEMMES	SOURCE DES DONNÉES SUR LE MODÈLE DE RADIATION
Régime standard	<i>Y original</i>	1	1 000	2	2,25	1	1	<i>Y ajusté</i>	Voir la note.
Law, 1995	31,6	0,5	1 000 000	1	1	3	2	0,43	NRPB
Andersson et Janzon, 1997	1	1	10 000	2	2	2	1	0,23	n.d.
Feig et Hendrick, 1997	8	1	100 000	1,6	2,5	1	1	0,09	LSS, Can. Tuberculosis Study; BEIR V
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (1)	5	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,15	Massachusetts Fluoroscopy Study
Mattsson <i>et al.</i> , 2000 (2)	24	1	100 000	1,5	1,5	1,5	1	0,72	Benign Breast Disease Study
Jung, 2001	13,3	1	100 000	2	2	1,67	1	0,25	BEIR V
Säbel <i>et al.</i> , 2001	0,009	0,3	100	2	1	10	1	0,61	Basé sur Jung, 1998
Law et Faulkner, 2001	116	0,5	1 000 000	2	1,825	10	1	0,72	Law, 1995; tableau 3, p. 40-44 + 45-49; NRPB
NHSBSP, 2003	15	0,3	1 000 000	1	1	10	2	0,41	NRPB, 1993; tableau 1, âge 45 ans
Berrington de Gonzalez et Reeves, 2005	0,5	1	1 000	2	2,25	1	1	0,50	Preston, 2002 (3 cohortes); tableau 1

Abréviations : BEIR: [Committee on the] Biological Effects of Ionizing Radiation (États-Unis); LSS: *LifeSpan Study* (Hiroshima); NHSBSPs: National Health Service Breast Screening Programme; NRPB: National Radiation Protection Board (Royaume-Uni).

Note : Pour chaque étude, $Y_{ajusté} = Y_{original} \times$ le produit des rapports entre les facteurs de l'étude et le facteur correspondant du régime de dépistage standard.

Le tableau produit un calcul du nombre de décès par 1 000 femmes qui ont un dépistage selon un régime standardisé, où l'on postule qu'on mesure le nombre de décès, dans une cohorte de 1 000 femmes ayant un dépistage annuel (intervalle de un an) à deux clichés par sein, à 2,25 mGy par cliché, sans facteur de réduction de dose. Pour les études qui n'ont pas utilisé ce régime standard, nous faisons un ajustement linéaire, c'est-à-dire que nous multiplions le résultat par le ratio du paramètre de l'étude au paramètre du régime standard. Dans ces calculs, quatre facteurs tendent à augmenter le nombre de décès relevés : une cohorte plus nombreuse, un nombre plus élevé de clichés par sein, une dose par cliché plus forte, et l'usage du nombre de diagnostics de cancer du sein comme résultat mesuré plutôt que le nombre de décès. Par contre, un intervalle plus long ou l'usage d'un facteur de réduction de dose auront tendance à diminuer le nombre de décès.

Puisque les hypothèses des différentes analyses sont si différentes, il n'est pas surprenant que les résultats Y_{original} soient différents aussi, comme on peut le voir dans la deuxième colonne du tableau 12. Mais lorsqu'on procède à des ajustements linéaires pour compenser les différents paramètres utilisés dans ces modèles, on arrive à des estimations pour le nombre $Y_{\text{ajusté}}$ de décès par 1 000 femmes, présenté dans l'avant-dernière colonne du tableau 12. Nous mettons ainsi ces études sur un pied d'égalité en ce qui concerne le résultat mesuré (décès *versus* cancers diagnostiqués) ainsi que la taille de la cohorte, le nombre d'incidences par sein, la dose de radiation par incidence, la fréquence du dépistage et la présence ou non d'un facteur de réduction de dose qu'on applique parfois aux petites doses. Même si ce résultat varie toujours entre 0,09 (Feig et Hendrick) et 0,72 (Mattsson, 2^e modèle), avec une moyenne de 0,41, l'analyse permet de comparer les estimations sur la base d'un régime de dépistage uniforme.

Nous préférons l'analyse de Berrington de Gonzalez et Reeves pour plusieurs raisons. D'abord, elles ont utilisé les données les plus récentes sur la dosimétrie, en se fondant sur l'expérience de chercheurs anglais qui se consacrent à cette analyse depuis des décennies. Ensuite, parce qu'elles ont retenu, dans leur modèle, les données provenant des cohortes qui ressemblent le plus aux femmes visées par la mammographie. Enfin, parce que les paramètres de leur étude, présumant un dépistage annuel avec deux clichés par sein, entre l'âge de 40 et 49 ans, ressemblent le plus à ceux du programme de dépistage que nous évaluons ici. Dans les estimations suivantes, nous utiliserons ces estimations, et en particulier l'effet de 0,5 décès dû à la radiation associée au dépistage des femmes de 40 à 49 ans. D'ailleurs, ce résultat se situe vers le milieu des estimations ajustées des sources recensées, et elle est semblable à la valeur moyenne de 0,41 décès.

Il faut cependant reconnaître que ce résultat pourrait constituer une sous-estimation ou une surestimation du véritable effet de la radiation sur la mortalité due au cancer du sein, et que le choix de plusieurs paramètres techniques de cette analyse (modèle de risque relatif *versus* risque absolu, ajustement pour exposition à long terme *versus* à court terme, létalité des cancers dus à la radiation, etc.) détermine fortement les résultats de ces analyses. D'ailleurs, les cancers causés par la radiation ayant tendance à se manifester à un âge plus avancé que les cancers dépistés, une analyse qui considérerait les années de vie comme indicateur de résultat plutôt que les décès tout court aurait tendance à estimer moins d'effets néfastes associés à la mammographie [Berrington de Gonzalez et Reeves, 2005].

Selon notre estimation des bienfaits du dépistage entre l'âge de 40 et 49 ans, qui évite 0,9 décès pour chaque 1 000 femmes participant au dépistage pendant 10 ans, on voit l'importance de cette variation : avec l'estimation basse des décès dus à la radiation, on pourrait s'attendre à seulement 0,09 décès par 1 000 femmes qui participent au dépistage,

donc à un rapport de 10 à 1 pour les décès évités *versus* causés. À l'autre extrême, avec l'estimation de 0,72 décès par 1 000 femmes, le nombre de décès causés par la radiation serait presque égal au nombre de vie sauvées. Avec notre estimation centrale de 0,5 décès par 1 000 femmes participant au dépistage, le rapport entre décès évités et décès causés est d'environ 2 à 1. Il est important de noter que ces chiffres s'appliquent aux femmes de 40 à 49 ans seulement. Pour les femmes de 50 ans et plus, le risque associé à la radiation est beaucoup plus faible. Par exemple, Berrington de Gonzalez et Reeves [2005] estiment qu'un dépistage tous les trois ans chez 1 000 femmes pendant 10 ans cause 0,11 décès par année; s'il était bisannuel, ce dépistage pourrait causer 0,16 décès. Puisque nous estimons que ce même dépistage permet d'éviter 2,7 décès dans cette période de 10 ans, cela donne un rapport de 17 à 1 en faveur du dépistage, et le rapport devient encore plus favorable pour les femmes de 60 à 69 ans, soit 4,2 décès évités contre 0,06 décès causés, c'est-à-dire un rapport favorable de 69 à 1.

3.2.2 Surdiagnostic

En matière de dépistage du cancer du sein, le surdiagnostic (*overdiagnosis*) peut être défini comme la détection de cas de cancers qui n'auraient jamais été perçus cliniquement en l'absence de dépistage [Zackrisson *et al.*, 2006]. C'est un concept récent, qui ne se retrouve pas encore dans les dictionnaires médicaux et épidémiologiques, qui a été développé parce que l'on a observé dans les essais randomisés qu'il y a un plus grand nombre de diagnostics de cancer du sein dans les populations invitées au dépistage que dans les groupes témoins, même plusieurs années après la fin du dépistage. Le phénomène se produit à la fois parce que certaines personnes ayant un cancer asymptomatique mourront de causes non liées au cancer du sein, et aussi parce qu'un certain nombre de ces cas peuvent régresser spontanément s'ils ne sont pas diagnostiqués [Zahl *et al.*, 2008].

Le taux de surdiagnostics est généralement exprimé comme le rapport entre le taux d'incidence dans la population invitée au dépistage et le taux d'incidence dans la population témoin. Par exemple, si les taux d'incidence sont de 2,4 et de 2,0 par 1 000 femmes, respectivement, il y aurait un risque relatif de 1,2. Il peut aussi être exprimé comme pourcentage du taux d'incidence excédentaire dans la population invitée au dépistage sur le taux dans la population témoin (avec le même exemple, un surdiagnostic de 0,4 sur 2,0, ou 20 %). Moins souvent, il est exprimé comme la différence absolue des deux taux (0,4 par 1 000 femmes par an; voir par exemple Moss [2005])²². Exprimé en pourcentage, le surdiagnostic a été estimé à entre 5 et 50 % [Zackrisson *et al.*, 2006], mais les données les moins sujettes à des biais, issues des essais cliniques randomisés, donnent des estimations allant de 10 à 20 % [Biesheuvel *et al.*, 2007]. Le taux excédentaire est plus important pour le cancer *in situ*, avec surdiagnostic de 100 à 300 %, mais une partie de cet excédent est sans doute due au décalage de stades, le cancer étant dépisté et traité avant qu'il puisse évoluer vers des stades de cancer infiltrant [Moss, 2005].

Les estimations de l'ampleur du phénomène varient entre environ 10 % [Zackrisson *et al.*, 2006] et 30 % [Gøtzsche, 2006]. Ces chiffres s'appliquent à la population invitée, et non à la population qui a réellement participé au dépistage, qui subira plus fortement les inconvénients du surdiagnostic que la moyenne de la population invitée, pour les mêmes raisons qui font que les participantes recevront, en moyenne, plus d'avantages. Pour les

22. Le taux est aussi parfois exprimé différemment, comme le nombre de surdiagnostics en tant que proportion des cas détectés par le dépistage. Dans l'exemple cité, ce taux serait 0,4 sur 2,4, donc 16,7 % des cas dépistés représentant des cas de surdiagnostic.

fins de la présente analyse et du consentement éclairé, un taux de surdiagnostics de 20 % constitue une estimation raisonnable du phénomène, avec une marge d'erreur d'environ 10 % de chaque côté de cette estimation. L'application de cette estimation aux taux d'incidence au Québec chez les femmes qui participent et ne participent pas au dépistage donne les résultats présentés au tableau 13.

TABEAU 13

Nombre de surdiagnostics prévus, cohortes de 1 000 femmes ayant un dépistage pendant 10 ans			
	NOMBRE DE CAS DE CANCER DÉTECTÉS, INFILTRANTS ET <i>IN SITU</i>		
Régime de dépistage pendant 10 ans	Chez les femmes participant au dépistage	Chez les femmes qui ne participent pas au dépistage	Surdiagnostics
40-49 ans, annuel	18,5	12,2	3,7
50-59 ans, bisannuel	34,2	24,8	5,1
60-69 ans, bisannuel	45,2	35,6	6,6

3.2.3 Investigations diagnostiques et traitements

Lorsque le résultat de l'examen de dépistage est positif, on procède à des examens complémentaires pour établir l'absence ou la présence d'une lésion cancéreuse. Ces examens peuvent être non effractifs (surtout des mammographies complémentaires et l'échographie) ou effractifs (notamment, cytoponction, biopsie au trocart et biopsie ouverte). Des examens diagnostiques peuvent aussi être nécessaires lorsqu'une femme présente un signe ou un symptôme mammaire sans dépistage préalable ou entre les cycles de dépistage.

La plupart des résultats positifs aux examens de dépistage (environ 19 sur 20) seront des faux positifs²³, ce qui déclenche nécessairement un grand nombre d'investigations diagnostiques qui, pour la plupart, aboutiront à la conclusion qu'il n'y a pas de cancer. Nous n'avons pas trouvé de données canadiennes qui nous auraient permis de quantifier ce phénomène avec précision chez les femmes qui ne participent pas au dépistage, mais nous pouvons estimer de façon approximative le nombre d'investigations diagnostiques en nous basant sur les taux de rappels chez les participantes ainsi que sur des statistiques d'autres programmes de dépistage [Barratt *et al.*, 2005; Elmore *et al.*, 1998].

Le dépistage chez les femmes de moins de 50 ans ne faisant pas partie du PQDCS, nous ne disposons pas de données permettant de faire la distinction entre mammographie de dépistage et mammographie diagnostique dans ce groupe d'âge, ni sur les taux de rappels et des divers actes diagnostiques et thérapeutiques qui en découlent. Cela est aussi vrai pour les données sur les femmes de 50 ans et plus qui ne participent pas au dépistage. En l'absence de ces données, nous avons construit un modèle qui estime, à l'aide des données disponibles du PQDCS [2006] et des protocoles de soins actuellement en vigueur, le recours aux différents examens diagnostiques et aux différents traitements. Nous avons estimé le nombre d'examens d'imagerie et le nombre de biopsies qui seraient effectués sur 1 000 femmes qui participent annuellement au dépistage mammographique, en faisant les mêmes estimations pour 1 000 femmes qui n'y participent pas. À des fins

23. Le taux de détection du cancer visé par la plupart des programmes est d'environ 5 cas par 1 000 mammographies (0,5 %). Au Québec, le taux de résultats d'examens mammographiques positifs étant d'environ 10 %, on peut donc estimer qu'un résultat positif sur 20 représente un cas de cancer. Aux taux de résultats positifs typiques des grands programmes européens (< 5 %), c'est plutôt un résultat d'examen mammographique positif sur 10 qui représente un cancer.

de comparaison, nous faisons la même analyse pour des femmes de 50 à 59 ans et de 60 à 69 ans. L'analyse est résumée au tableau 14 pour deux cohortes hypothétiques de 1 000 femmes par groupe d'âge, avec et sans dépistage. Ces calculs exigent l'estimation de plusieurs paramètres qui ne sont pas exactement connus, comme la fréquence des biopsies dans une population de femmes qui ne participent pas au dépistage. Il s'agit donc d'un résultat provisoire, susceptible d'être amélioré par des recherches ultérieures fondées sur des bases de données cliniques.

TABEAU 14

Nombre d'investigations diagnostiques prévues, cohortes de 1 000 femmes ayant un dépistage pendant 10 ans						
Régime de dépistage pendant 10 ans	IMAGERIE			BIOPSIES		
	Avec dépistage	Sans dépistage	Différence*	Avec dépistage	Sans dépistage	Différence*
40-49 ans, annuel	1 000	200	800	200	40	160
50-59 ans, bisannuel	500	150	350	100	30	70
60-69 ans, bisannuel	425	100	325	85	20	65

* Les différences peuvent ne pas concorder à cause de l'arrondissement des chiffres. Comme une même femme peut subir plus d'un examen diagnostique en 10 ans, le nombre de femmes qui subissent ces examens serait moindre.

Si le dépistage permettait seulement de détecter les mêmes cancers qui se seraient manifestés plus tard par des symptômes, il pourrait réduire l'ampleur et la gravité des interventions thérapeutiques nécessaires. Ainsi, un plus grand nombre des cancers détectés le seraient à des stades moins avancés. Par exemple, les lignes directrices européennes visent à ce qu'au moins 75 % des cancers dépistés n'aient pas d'envahissement ganglionnaire, et que 30 % aient une taille de moins de 1 cm [Perry *et al.*, 2008], ce qui est nettement mieux que les cas symptomatiques au moment du diagnostic.

Mais le dépistage mammographique peut aussi augmenter le nombre total de diagnostics de cancer du sein, puisqu'il détecte aussi des cancers qui ne se seraient pas manifestés cliniquement sans dépistage. Ce phénomène de surdiagnostic peut ajouter de 5 à 50 % au taux d'incidence du cancer du sein [Biesheuvel *et al.*, 2007; Moss, 2005; Paci *et al.*, 2004].

Les grandes différences notées sont dans le nombre d'examen d'imagerie diagnostique que subiront 1 000 femmes entre l'âge de 40 et 49 ans (1 000 *versus* 200) et dans le nombre de biopsies (200 *versus* 40). Ainsi, le dépistage détecte plus de cancers, mais ces cancers ont une évolution plus favorable, la majorité étant de petite taille et sans atteinte ganglionnaire, à un stade où un traitement conservateur est encore possible.

Une analyse plus complète des avantages et des inconvénients du dépistage, y compris du nombre de fois où l'on peut éviter un évidement ganglionnaire, une chimiothérapie adjuvante ou une mastectomie totale, exigerait un accès aux bases de données québécoises sur le recours à ces interventions. Une telle analyse, nécessaire à un consentement éclairé, doit être régulièrement mise à jour, car elle produira des résultats différents d'un moment à l'autre, les protocoles en vigueur dans les différents centres étant continuellement modifiés en fonction des connaissances et des techniques les plus récentes.

3.2.4 Comparaison entre les effets bénéfiques et les effets néfastes

Le tableau 15 résume les effets estimés du dépistage mammographique, toujours auprès de 1 000 femmes participant régulièrement au dépistage, à partir de l'âge de 40, 50 et 60 ans, respectivement. Pour la réduction de la mortalité, nous utilisons un pourcentage de réduction de 25 % pour les femmes de 40 à 49 ans, et de 35 % pour les femmes de 50 à 69 ans qui y participent. Le nombre de décès dus à la radiation est connu avec moins de précision, et pour les femmes de 40 à 49 ans, nous reproduisons donc l'estimation centrale de ce phénomène. Pour les femmes plus âgées, il n'y a pas autant d'analyses publiées dans la littérature, et nous ne reproduisons que l'estimation de Berrington de Gonzalez et Reeves [2005].

Enfin, pour estimer le nombre d'actes diagnostiques, nous avons eu principalement recours aux données publiées sur l'expérience québécoise dans le cadre du PQDCS. Pour les femmes plus jeunes, non admissibles au programme québécois, nous avons fait des estimations sur la base de l'expérience d'autres programmes de dépistage qui les incluent. Les résultats du tableau 15 sont présentés comme la différence entre le nombre escompté d'actes diagnostiques chez les femmes qui participent au dépistage et le nombre escompté chez les femmes qui n'y participent pas.

TABEAU 15

Effets principaux prévus chez 1 000 femmes qui participent au dépistage mammographique pendant 10 ans, comparés aux effets chez 1 000 femmes qui n'y participent pas (différences absolues)					
	EFFETS SUR LA MORTALITÉ		EFFETS SUR LE SURDIAGNOSTIC	EFFETS SUR LES EXAMENS DIAGNOSTIQUES* (NOMBRE D'EXAMENS)	
Régime de dépistage pendant 10 ans	Nombre de décès évités par un diagnostic précoce	Nombre de décès dus à la radiation	Nombre de cas	Imagerie [†]	Biopsies [‡]
40-49 ans, annuel	0,9	0,5	4	800	160
50-59 ans, bisannuel	2,7	0,2	5	350	70
60-69 ans, bisannuel	4,2	0,1	7	325	65

* Le nombre d'actes diagnostiques représente le total de ces actes auprès de 1 000 femmes, mais comme plusieurs actes peuvent être pratiqués sur une même femme, le nombre de femmes ayant un acte diagnostique serait donc moindre.

[†] Mammographies diagnostiques et échographies additionnelles consécutives à la mammographie de dépistage.

[‡] Examens cytologiques, biopsies au trocart, biopsies ouvertes.

Note : Les effets représentent la différence entre les effets prévus chez 1 000 femmes participant au dépistage et les effets prévus chez 1 000 femmes qui n'y participent pas. Les effets désirables sont présentés dans les cases gris pâle, les effets indésirables dans les cases gris foncé.

Sur le plan de la **mortalité** due au cancer du sein, la question fondamentale est de savoir si les effets bénéfiques sont plus importants que les effets néfastes. Pour les deux groupes plus âgés, les avantages l'emportent sur les inconvénients, mais ce n'est pas le cas pour les femmes de moins de 50 ans. Dans ce cas, cela dépend beaucoup de l'estimation qu'on retient des effets de la radiation, les estimations rapportées ici allant de 0,1 décès par 1 000 femmes jusqu'à 0,7 décès par 1 000 femmes. Dans le pire des cas, les effets associés à la radiation annulent à eux seuls presque tous les avantages, sans compter les autres effets nocifs associés aux actes diagnostiques et thérapeutiques. Dans le meilleur des cas, ces effets nuisibles sont beaucoup moins importants que les gains recherchés. Dans le scénario intermédiaire, les effets nuisibles dus à la radiation annulent à eux seuls plus de la moitié des gains prévus.

Notons que, pour une femme donnée, ce calcul peut être sensiblement différent. Par exemple, une femme nullipare de 40 ans qui a eu une biopsie mammaire avec un diagnostic d'hyperplasie atypique encourt un risque de 36 % d'avoir un diagnostic de cancer du sein dans sa vie, ce qui est plus du triple du risque moyen de 10 %²⁴. Dans son cas, les avantages de la mammographie sont probablement triplés, et cette dernière pourrait éviter 3 décès par 1 000 femmes qui ont subi un dépistage. Le risque lié à la radiation est probablement plus élevé aussi, peut-être triplé, c'est-à-dire 1,5 décès par 1 000 femmes soumises au dépistage. Par conséquent, l'avantage absolu, c'est-à-dire la différence entre les avantages et les inconvénients, serait plus importante dans son cas.

Avant la ménopause, les seins ont tendance à être glandulaires, et donc plus denses d'un point de vue radiologique. Une femme qui a des seins denses est triplement pénalisée : d'une part, elle subira une dose de radiation plus élevée [Young *et al.*, 2005]. Ensuite, son risque d'avoir un cancer du sein est plus de quatre fois plus élevé que celui d'une femme ayant des seins à prédominance de tissu adipeux [Vacek et Geller, 2004]. Enfin, l'utilité de l'image mammographique est moindre, puisque les images évocatrices du cancer sont souvent masquées par le tissu dense [Boyd *et al.*, 2007]. Logiquement, un dépistage annuel plus fréquent n'est pas indiqué dans ce cas, mais plutôt l'usage de techniques complémentaires comme l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique [Boyd *et al.*, 2007; Saslow *et al.*, 2007].

Pour les femmes de 50 à 69 ans, par contre, l'effet net sur la mortalité est favorable, peu importe l'estimation exacte des effets de la radiation. Dans ce cas, le nombre élevé d'investigations diagnostiques et de traitements constitue l'inconvénient majeur. Ainsi, chez 1 000 femmes de 50 à 69 ans qui subissent un dépistage tous les deux ans, il y aurait 675 résultats positifs et 135 biopsies excédentaires, avec traitement de 12 cas de surdiagnostic qui n'auraient pas eu de répercussions sur la santé. Dans sa réflexion sur la pertinence de participer au dépistage, une femme de 50 ans aurait à comparer ces inconvénients avec l'avantage d'avoir 7 chances sur 1 000 de prévenir un décès.

3.3 Effets désirables et indésirables au Québec

Dans cette section, nous comparons les effets relevés dans la littérature scientifique avec ceux qu'on pourra anticiper au Québec. Les estimations qui précèdent sont surtout fondées sur l'expérience des neuf grands essais cliniques randomisés ainsi que sur la relation observée entre la radiation associée à la mammographie et la carcinogenèse mammaire. En comparant les conditions de mammographie au Québec avec les conditions en vigueur dans les lieux d'où proviennent les résultats rapportés dans la littérature scientifique, nous pouvons juger si le Québec a de bonnes chances d'obtenir des résultats semblables à ceux des essais scientifiques.

3.3.1 Réduction de la mortalité

Il n'est pas facile de mesurer la réduction de la mortalité liée à un programme de dépistage réalisé sans groupe témoin, quoique plusieurs méthodes aient été proposées pour ce faire [Berry *et al.*, 2005; Duffy *et al.*, 2002]. Les résultats des grands essais, surtout suédois, ont motivé l'adoption de normes de qualité en Europe [Perry *et al.*, 2008], en Australie [BSA, 2008] et au Canada [ASPC, 2007]. Sur le plan de la structure du programme et des processus, plusieurs des normes de qualité exigées lors des essais et adoptées par des programmes nationaux ne sont pas atteintes au Québec. C'est le cas notamment pour le volume annuel d'examen exigé pour la production de clichés ou

24. Tyrer J et Cuzick J. IBIS – Breast cancer risk evaluation tool, version 6.0.0, 2008. Le logiciel est disponible à : <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>.

leur interprétation, les méthodes d'audit et la double lecture des clichés. Par exemple, le programme du Royaume-Uni exige de ses radiologistes la lecture d'au moins 5 000 examens par an, le Canada recommande 3 000 lectures par an, et l'Australie, tout en visant la norme britannique, exige 2 000 lectures par an. À cet égard, le Québec se compare défavorablement, avec une norme visant un volume de 1 000 examens par an par lecteur²⁵, et même cette norme n'est pas atteinte par un grand nombre des radiologistes du programme [Théberge *et al.*, 2005]. Le programme québécois ne fait pas de place à la double lecture, et il lui manque aussi un directeur national, des comités nationaux d'experts cliniques ainsi que des méthodes formelles d'audit des centres de dépistage ou de révision des cancers d'intervalle.

Par contre, en ce qui concerne la détection précoce du cancer, les statistiques préliminaires sur la performance du PQDCS sont plutôt rassurantes. À cet égard, le programme québécois semble atteindre les normes européennes sur le taux de détection des cancers (> 5 cas par 1 000 dépistages), la taille des tumeurs dépistées (> 30 % mesurant moins de 1 cm de diamètre) et le pourcentage de lésions dépistées associées à un envahissement ganglionnaire (> 70 % n'ayant pas d'envahissement) [PQDCS, 2006].

Il est donc possible que le programme québécois obtienne la réduction de la mortalité enregistrée dans les essais scientifiques. Des analyses réalisées à l'Institut national de santé publique du Québec donnent à penser qu'il est en voie d'obtenir cette réduction [INSPQ, 2008b], mais il engendre trop d'examens diagnostiques et de surdiagnostics associés aux faux positifs. Cela aura tendance à réduire l'avantage net de participer au dépistage, surtout pour les femmes plus jeunes, pour qui ces avantages sont plus modestes au départ.

3.3.2 Effets secondaires de la radiation

La dose efficace moyenne associée à la mammographie dans le PQDCS était d'environ 2 mGy par incidence entre 2003 et 2007 [INSPQ, 2008a]. Une telle dose est légèrement supérieure aux doses estimées par l'usage d'un fantôme (*standard breast*), soit 1,4 mGy par incidence au Royaume-Uni [Young *et al.*, 2005], ou 1,5 mGy à Toronto²⁶.

Même si la plupart des programmes mesurent la dose absorbée à partir de données obtenues annuellement par l'exposition d'un fantôme (un dispositif en plastique qui imite la radiodensité d'un sein), il est aussi possible de calculer la dose à partir des données réelles sur les femmes qui subissent la mammographie, en utilisant les données cliniques sur l'épaisseur du tissu avec compression, les facteurs d'exposition (mAs, kV, cible, filtre) et le nombre de clichés. Une telle façon de procéder, appliquée dans le programme britannique auprès de plus de 16 000 femmes, a mis en évidence des doses moyennes plus élevées, à 4,3 mGy pour un examen avec deux incidences [Young *et al.*, 2005], et à 4,5 mGy pour les femmes de moins de 50 ans [Young, 2002]. Cela indique que le fantôme sous-estime la dose d'environ 40 %, ce qui concorderait avec d'autres études réalisées auprès de vraies participantes aux États-Unis et en Nouvelle-Zélande [Young, 2002]. Il est donc possible que nos estimations sous-estiment l'exposition en vigueur au Québec, mais il faudrait des études québécoises basées sur l'exposition d'un échantillon de participantes pour mieux préciser l'exposition réelle.

25. Lettre du Dr Alain Poirier : Orientations nationales relatives à la concentration des activités de dépistage dans le cadre du Programme québécois de dépistage du cancer du sein, 24 avril 2006.

26. M. J. Yaffe, Imaging Research Program, Sunnybrook Health Sciences Centre, communication personnelle, 18 novembre 2008.

3.3.3 Effets associés aux investigations diagnostiques et aux traitements

Des taux élevés de rappels observés au Québec (14,8 % pour l'examen initial, 7,2 % pour les examens subséquents²⁷) découlent un plus grand nombre d'inconvénients pour les femmes qui participent au dépistage que dans des programmes européens comme celui de l'Angleterre (4,5 % en 2008, examens initiaux et subséquents²⁸). Si c'est le cas, ce phénomène serait probablement accentué pour le dépistage des femmes de moins de 50 ans, dont la densité des seins plus glandulaires rend plus difficile l'interprétation des clichés. Ces investigations diagnostiques entraînent stress et désagréments, même si ces effets sont difficiles à quantifier.

3.4 Progrès technologiques

Depuis son introduction à la fin des années 1950, la mammographie a bénéficié de plusieurs innovations permettant une meilleure qualité de l'image et une réduction majeure de la dose de radiation nécessaire à sa production [Yaffe *et al.*, 2008]. Les images ont maintenant nettement plus de contraste, une meilleure résolution spatiale, et couvrent plus de tissus [Yaffe *et al.*, 2008; Rothenberg et Haus, 1995] grâce à des innovations comme des tubes et des filtres spécialisés, la technique film-écran et la compression du sein. Il est peut-être surprenant que ces améliorations techniques ne semblent pas se traduire par de meilleures performances cliniques, les réductions relatives de la mortalité étant similaires dans les essais entre 1963 et 2006. Il faut dire que d'autres progrès cliniques concomitants ont permis un meilleur traitement du cancer. On peut souligner les nouveaux traitements chirurgicaux (mastectomie conservatrice, biopsie du ganglion sentinelle), radiothérapeutiques et pharmacothérapeutiques (chimiothérapie adjuvante, nouveaux agents comme les taxanes, les antagonistes de l'œstrogène comme le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase et les anticorps monoclonaux comme le trastuzumab). Ces progrès thérapeutiques ont peut-être réduit les avantages associés à un dépistage précoce [Miller *et al.*, 2002], sans les éliminer.

Alors que de nouvelles techniques, principalement la mammographie numérique, la mammographie par résonance magnétique et la tomomammographie (ou mammosynthèse) promettent des percées importantes, leur supériorité sur la mammographie n'a pas encore été confirmée ni quantifiée par des essais comparatifs.

Par rapport à la radiation absorbée lors d'une mammographie, l'évolution de la mammographie est aussi spectaculaire. Ainsi, l'United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation [UNSCEAR, 1977, p. 318] estimait en 1972 qu'une mammographie était associée à une dose d'environ 10 à 35 rads (de 100 à 350 mGy). Quelques années plus tard, une grande étude américaine, le *Breast Cancer Detection and Demonstration Project*, réalisée auprès de 280 000 participantes, avait réussi à réduire la dose à environ 2 rads par cliché (20 mGy) [Bailar, 1976]. Aujourd'hui, les normes en vigueur exigent un maximum d'environ 0,3 rad par cliché (3 mGy). Plusieurs auteurs annoncent de nouvelles réductions de dose : par exemple, le *Digital Mammographic Imaging Screening Trial* (DMIST) aux États-Unis, qui a comparé la mammographie par cliché avec la mammographie numérique, a obtenu des réductions de 25 % de la dose absorbée avec la technique numérique [Pisano *et al.*, 2005].

27. Programme québécois de dépistage du cancer du sein. Tableau de bord : indicateurs de performance du PQDCS en date du 31 juillet 2008. Disponible à : <http://www.inspq.qc.ca/groupe/pqdc/TableauBord/TableauBordPQDCS.pdf> (consulté le 16 juin 2009).

28. NHS Information Centre. Breast screening programme, England 2007-08. Table 1: Summary statistics on breast cancer and the NHS Breast Screening Programme, 1998 to 2008. Disponible à : <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/screening/breast-cancer/breast-screening-programme-england-2007-08> (consulté le 16 juin 2009).

Ces progrès montrent bien à quel point l'équilibre entre avantages et inconvénients peut évoluer rapidement. Il y a quelques années, la technique produisait de mauvais clichés, mais permettait tout de même une réduction substantielle de la mortalité. Malheureusement, les doses de radiation étaient très élevées, et on peut se demander si les avantages n'auraient pas été annulés par les cancers causés par les radiations des années après la fin du suivi. Aujourd'hui, les avantages semblent l'emporter nettement sur les inconvénients pour les femmes de 50 à 69 ans, mais moins nettement pour les femmes plus jeunes, même si le traitement de tous les cancers a beaucoup amélioré le pronostic. Demain, tous ces facteurs auront changé de nouveau, et le calcul sera à refaire.

LIGNES DIRECTRICES ET ORIENTATIONS D'AUTRES PROGRAMMES

4.1 Lignes directrices concernant le dépistage avant l'âge de 50 ans

4.1.1 Dépistage systématique

Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans fait l'objet d'une controverse houleuse et souvent acrimonieuse depuis les années 1990. En 1997, les National Institutes of Health [NIH, 1997] des États-Unis ont même convoqué des experts internationaux pour chercher un consensus sur la question du dépistage mammographique chez les femmes de 40 à 49 ans. Cette conférence consensuelle a conclu que les données n'appuyaient pas une recommandation de mammographie pour toutes les femmes de 40 à 49 ans. Néanmoins, deux des douze membres du groupe d'experts ont exprimé un point de vue minoritaire en faveur du dépistage systématique. Le rapport de cette conférence a soulevé un tollé de protestations, et la controverse s'est poursuivie [Kopans, 1999].

Les organismes d'expertise les plus en vue aux États-Unis ne s'entendent pas sur les recommandations pour les femmes de 40 à 49 ans. Ainsi, l'American Cancer Society et le National Cancer Institute proposent sans réserve un dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans [Smith *et al.*, 2003; Eastman, 1997]. Le U.S. Preventive Services Task Force [USPSTF, 2002] recommande également que le dépistage commence à l'âge de 40 ans, mais à des intervalles de 12 à 33 mois, tout en soulignant que la preuve est plus forte pour les femmes de 50 à 69 ans et que l'avantage absolu pour les femmes de 40 à 49 ans est plus faible. Enfin, l'American College of Physicians se limite à proposer que les cliniciens évaluent le cas particulier de chaque femme et éclairent son choix, qui devrait se fonder sur son appréciation des avantages et des inconvénients [Qaseem *et al.*, 2007].

Au Canada, le Groupe de travail canadien sur les soins de santé préventifs [Ringash, 2001] a conclu que, pour les femmes de 40 à 49 ans présentant un risque moyen, les preuves disponibles sur le dépistage mammographique ne justifient ni son inclusion dans l'examen périodique ni son exclusion. Il recommande par contre que les médecins aident les femmes de 40 ans à évaluer les avantages et les inconvénients associés au dépistage et à décider à quel âge elles veulent commencer le dépistage mammographique.

Enfin, l'Union européenne contre le cancer a élaboré des lignes directrices sur la pratique du dépistage mammographique. Dans sa dernière édition [Perry *et al.*, 2008], l'organisme réaffirme la conclusion de l'International Agency for Research on Cancer [IARC, 2002], selon laquelle le dépistage devrait cibler les femmes de 50 à 69 ans, sans se prononcer sur l'utilité de l'offrir aux femmes plus jeunes.

4.1.2 Dépistage ciblé

Beaucoup de lignes directrices proposent que chaque femme de moins de 50 ans puisse évaluer la pertinence de participer au dépistage en fonction des avantages et des inconvénients connus [Elmore et Choe, 2007; Bradbury et Olopade, 2006; Ringash, 2001]. C'est aussi le cas au Québec, où le Collège des médecins recommande que « les femmes de moins de 50 ans aient accès au dépistage du cancer du sein par

mammographie, selon une *approche sélective et individualisée* » [CMQ, 2000]. En particulier, le Collège mentionne l'évaluation du risque sur la base des facteurs de risque, et suggère le modèle de Gail pour le calcul du risque. Plusieurs autres modèles ont été élaborés depuis [Evans et Howell, 2007], mais il est peu probable qu'ils soient réellement utilisés dans une pratique clinique typique.

4.2 Choix d'autres programmes sur le dépistage avant l'âge de 50 ans

Les programmes internationaux ont réagi différemment à la controverse entourant l'inclusion des femmes plus jeunes. Ainsi, alors que quasiment tous les programmes incluent les femmes de 50 à 69 ans, leurs politiques par rapport aux plus jeunes vont de l'exclusion totale à l'inclusion sans distinction, avec une variété de mesures intermédiaires entre ces deux extrêmes.

En Suède, pays qui fait figure de pionnier dans le dépistage systématique, chaque comté a son programme de dépistage. La plupart des comtés invitent toutes les femmes au dépistage à partir de l'âge de 40 ans jusqu'à l'âge de 74 ans, alors que quelques comtés n'invitent que les femmes de 50 à 69 ans [IARC, 2002].

Au Royaume-Uni, un programme de dépistage centralisé est offert aux femmes à partir de l'âge de 47 à 50 ans, jusqu'à l'âge de 70 ans. Le but n'est pas d'inviter toutes les femmes dès qu'elles atteignent l'âge de 47 ans, mais plutôt d'assurer que les femmes auront au moins un dépistage avant leur 50^e anniversaire [NHSBSP, 2008]. Les femmes plus jeunes ne sont pas invitées, la raison donnée étant que le dépistage est moins efficace avant la ménopause, qui arrive en moyenne à l'âge de 50 ans, et aussi parce que l'incidence du cancer du sein est plus faible dans ce groupe d'âge.

En Australie, le dépistage est administré par les États et Territoires, mais tous les programmes ciblent les femmes de 50 à 69 ans, qui sont activement recrutées et rappelées par le programme. Les femmes plus jeunes ne sont pas ciblées, parce que les avantages du dépistage ne sont pas suffisamment forts pour justifier d'inciter toutes les femmes de ce groupe d'âge à y participer [BSA, 2006]. Toutefois, elles ont accès au dépistage gratuitement si elles le désirent.

En France, le dépistage est administré par les départements, mais la politique nationale propose un dépistage aux femmes de 50 à 74 ans. Seuls deux départements offrent un programme de dépistage aux femmes de 40 à 49 ans [ANAES, 2004].

Aux États-Unis, aucun programme n'est en vigueur, ni à l'échelle nationale, ni dans les États, même si les assureurs publics et privés couvrent la mammographie de dépistage prescrite par les médecins. Les grands assureurs publics (Medicare, Medicaid) offrent une couverture à partir de l'âge de 35 ans, avec un examen de base entre 35 et 39 ans et un examen annuel à partir de l'âge de 40 ans [Medicare, 2008].

Toutes les provinces canadiennes ont des programmes qui offrent le dépistage aux femmes de 50 à 69 ans, mais elles sont presque également divisées par rapport à leurs politiques à l'égard des femmes plus jeunes. Ainsi, la Nouvelle-Écosse offre le dépistage à partir de l'âge de 40 ans, sans distinction entre les femmes plus jeunes et plus âgées. Trois autres provinces, la Colombie-Britannique, l'Alberta et l'Île-du-Prince-Édouard, ainsi que les deux territoires, ciblent les femmes de 50 à 69 ans, mais offrent le dépistage à toutes les femmes à partir de l'âge de 40 ans.

Le Nouveau-Brunswick accepte les femmes de 40 à 49 ans dans son programme, mais exige une prescription médicale. Le programme manitobain leur offre un dépistage sur

prescription, mais uniquement dans les unités mobiles exploitées par le programme, où d'autres solutions de rechange sont inaccessibles.

Aux femmes de 35 à 49 ans, le Québec offre un dépistage lorsqu'il est prescrit par un médecin, sans l'offrir systématiquement à toutes. Le PQDCS [1996] recommande aux médecins de réserver le dépistage aux femmes à « haut risque » et s'en remet au Collège des médecins pour préciser cette notion. Les mammographies prescrites sont effectuées dans les centres désignés par le programme, mais ne sont pas formellement reconnues comme faisant partie du programme. Trois autres provinces – la Saskatchewan, l'Ontario et Terre-Neuve et Labrador – n'incluent pas les femmes plus jeunes dans leurs programmes. Le tableau 16 résume ces pratiques provinciales.

TABEAU 16

Politiques provinciales d'admission des femmes de 40 à 49 ans au dépistage				
PROVINCE	POLITIQUES D'ACCÈS			
	Invitation systématique au programme, groupe ciblé	Invitation systématique au programme, groupe non ciblé	Accès au programme, par prescription médicale	Accès au dépistage hors programme
Colombie-Britannique	Non	Partielle*	Oui	Oui
Alberta	Non	Oui	Oui	Oui
Saskatchewan	Non	Non	Non	Oui
Manitoba	Non	Partielle†	Oui	Oui
Ontario	Non	Non	Non	Oui
Québec	Non	Non	Non	Oui
Nouveau-Brunswick	Non	Non	Oui	Oui
Nouvelle-Écosse	Oui	Oui	Oui	Oui
Île-du-Prince-Édouard	Non	Oui	Oui	Oui
Terre-Neuve et Labrador	Non	Non	Non	Oui

Sources : Agence de la santé publique du Canada [ASPC, 2007] et contacts avec les responsables des programmes.

* Admission initiale sur recommandation d'un médecin.

† Admission seulement aux unités mammographiques mobiles.

Ces nuances d'appellation, différentes d'une province à l'autre, cachent une grande uniformité, c'est-à-dire des programmes de dépistage qui ciblent généralement les femmes de 50 à 69 ans et acceptent la participation des femmes plus jeunes et plus âgées, avec plus ou moins d'enthousiasme. On peut diviser les approches provinciales en deux groupes : les provinces qui invitent toutes les femmes à partir de l'âge de 40 ans (Alberta, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard), et les sept autres, dont le Québec, qui ne les invitent pas, mais qui accordent tout de même un accès sur prescription médicale. Au Canada, qu'un programme inclue formellement les femmes plus jeunes ou non, tous accordent un accès à la mammographie par l'entremise de la prescription médicale. L'opinion médicale, largement partagée, voulant que la mammographie constitue un examen valable à partir de l'âge de 40 ans, fait en sorte que la femme qui désire l'obtenir ne rencontrera pas d'obstacle majeur, si ce n'est les difficultés qu'ont toutes les femmes à obtenir un rendez-vous pour un service où l'offre ne satisfait pas toujours à la demande.

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Notre analyse indique que le dépistage mammographique auprès des femmes de moins de 50 ans permet de réduire la mortalité due au cancer du sein, mais cette réduction est moins bien établie et moins importante que pour les femmes plus âgées. En pourcentage, les données disponibles indiquent une réduction de l'ordre de 15 % pour l'ensemble des femmes invitées au dépistage. Plus pertinent pour la femme qui envisage le dépistage, il y a réduction d'environ 25 % lorsqu'on ne considère que les femmes qui participent au dépistage. En nombre absolu, cette réduction correspond à 0,9 décès évité chez 1 000 femmes âgées de 40 ans qui ont un dépistage annuel pendant 10 ans. Par comparaison, le dépistage chez les femmes de 50 ans et plus, crédité d'une réduction relative de 35 %, amène des avantages nettement plus importants : après 10 ans de dépistage bisannuel, il y aura une réduction de 2,7 décès chez 1 000 femmes de 50 à 59 ans, et une réduction de 4,2 décès chez 1 000 femmes de 60 à 69 ans.

Pour éviter ce **0,9 décès**, les femmes de 40 à 49 ans doivent subir trois principaux inconvénients : 1) la radiation absorbée lors de la mammographie, qui, chez ce même groupe de 1 000 femmes participant au dépistage entre l'âge de 40 et 49 ans, provoquera environ **0,5 décès** dû au cancer plusieurs années plus tard; 2) environ **quatre surdiagnostics**, avec traitement inutile de cancers qui n'auraient pas eu d'effet sur la santé; et 3) des **centaines d'investigations** diagnostiques déclenchées par le dépistage. Ces avantages et ces inconvénients sont résumés au tableau 15.

Les lignes directrices en vigueur se distinguent en deux familles : les organismes, surtout américains, qui prônent un dépistage systématique à partir de l'âge de 40 ans, et les autres, qui proposent plutôt un dépistage ciblé des femmes plus à risque dans ce groupe d'âge. Sur le dépistage après 50 ans, il y a consensus. Cette dichotomie se trouve aussi dans le choix des grands programmes de dépistage. Tous offrent un dépistage systématique aux femmes de 50 à 69 ans, généralement tous les deux ans. Quelques-uns offrent aussi un dépistage systématique à partir de l'âge de 40 ans, les autres ne faisant pas d'invitation systématique à ces femmes mais donnant accès au dépistage à celles qui sont orientées par leur médecin.

1. Devrait-on offrir un dépistage systématique à partir de l'âge de 40 ans ?

Pour les femmes de 40 à 49 ans, les effets indésirables du dépistage mammographique systématique sont plus importants que ce qui est généralement reconnu. D'une part, le nombre de décès par cancer dû à la radiation se rapproche du nombre de décès évités par le dépistage. D'autre part, les inconvénients associés au dépistage mammographique sur le plan des faux positifs, des investigations diagnostiques et des traitements inutiles sont plus grands.

Différents programmes de dépistage ont adopté diverses options d'accès au dépistage pour les femmes de 40 à 49 ans, allant de l'inclusion intégrale jusqu'à un accès au dépistage sur prescription, à l'intérieur ou à l'extérieur du programme.

Recommandation : *Il n'est pas souhaitable d'offrir le dépistage systématique aux femmes de moins de 50 ans. Les nouvelles preuves confirment que le dépistage systématique chez les femmes de 40 à 49 ans réduit la mortalité par cancer du sein, mais cette réduction, en nombre absolu de décès évités, est nettement inférieure à celle qu'on*

relève chez les femmes de 50 ans et plus. Pour de nombreuses femmes, un dépistage à cet âge peut même comporter plus d'inconvénients que d'avantages.

2. Y a-t-il des femmes de moins de 50 ans à qui on devrait offrir le dépistage ?

Il n'y a pas eu d'essai clinique populationnel sur le dépistage des femmes à risque, mais les lignes directrices professionnelles, y compris celles du Collège des médecins du Québec, recommandent qu'on offre le dépistage aux femmes qui présentent un risque élevé de cancer du sein. L'évaluation du risque poursuit deux buts : 1) freiner le dépistage inapproprié, réduisant ainsi les inconvénients chez les femmes qui n'en tirent pas d'avantage majeur et libérant des services pour des femmes qui peuvent en bénéficier plus; et 2) orienter la femme à risque vers le dépistage mammographique ou vers d'autres mesures diagnostiques (mammographie numérique, imagerie par résonance magnétique, échographie, examen clinique) ou préventives (notamment la chimioprévention) qui peuvent lui être avantageuses.

L'évaluation du risque présente des défis importants et implique la prise en considération de multiples facteurs de risque ainsi que leur pondération. Cette évaluation pourrait avoir lieu chez le médecin de première ligne, ou encore dans un centre de dépistage, avec des outils informatiques qui existent déjà.

Recommandation : *Un dépistage sur la base du risque individuel de cancer du sein devrait continuer à être offert aux femmes de moins de 50 ans par l'entremise de la prescription du médecin de première ligne. Ce dépistage ciblé chez les femmes de 40 à 49 ans nécessite une évaluation des avantages et des inconvénients du dépistage en fonction du risque individuel de cancer ainsi qu'une prise de décision éclairée sur la participation. Le Ministère devrait donc veiller à ce que des protocoles d'évaluation du risque soient établis et que des services d'évaluation du risque soient disponibles.*

3. Comment la femme décidera-t-elle si elle veut participer ou non, et si oui, à quel âge ?

Il y a consensus éthique et médical sur l'importance de présenter à toutes les femmes les avantages et les inconvénients du dépistage pour leur permettre de faire un choix éclairé sur la participation et, le cas échéant, sur le moment de commencer le dépistage. Cette information devrait inclure des estimations de la réduction absolue de la mortalité chez les femmes, et non pas le pourcentage de réduction. Elle devrait aussi se fonder sur la réduction qui s'applique aux femmes qui participent au dépistage, et non sur la réduction moyenne escomptée dans toute la population invitée. Les autres effets à considérer sont le grand nombre d'examens diagnostiques engendrés par le dépistage, les surdiagnostics et les cancers causés par la radiation.

Recommandation : *Le PQDCS, en concertation avec les organismes de formation médicale continue, devrait veiller à ce que les médecins de première ligne reçoivent une formation adéquate leur permettant de transmettre aux femmes de tout âge une information complète sur les avantages et les inconvénients associés au dépistage, dont l'ampleur des effets de la radiation, afin qu'elles puissent faire un choix judicieux sur le moment de commencer et d'arrêter le dépistage mammographique. Le Programme doit également assurer la mise en place de services d'expertise auxquels les femmes de moins de 50 ans peuvent être orientées.*

4. Devrait-on inclure les femmes plus jeunes dans le programme, comme le font d'autres provinces ?

L'inclusion dans le programme des femmes de tout âge qui participent au dépistage offrirait l'avantage de régulariser des aspects comme l'envoi du résultat à la femme et à son médecin ainsi que l'évaluation de la qualité et de la performance du dépistage auprès de tous les groupes d'âge.

***Recommandation :** Le PQDCS devrait inclure formellement toutes les femmes qui ont une mammographie de dépistage, quel que soit leur âge, tout en préservant des modalités d'invitation différentes selon l'âge. Des études de faisabilité devraient être entreprises à cet égard.*

5. Comment améliorer la qualité du dépistage ?

Tout programme qui vise les résultats relevés dans les grands essais scientifiques doit au moins égaler leurs niveaux de qualité. Le programme québécois, comme les autres programmes en vigueur au Canada, doit viser les critères d'excellence atteints lors des essais et mis en place dans les programmes européens et australiens. Si la qualité des clichés produits par le PQDCS est probablement conforme aux normes internationales, il n'en est pas de même pour les normes relatives à la lecture des clichés. Les indicateurs mesurés indiquent une bonne performance pour la détection du cancer, mais avec un trop grand nombre d'examens complémentaires. Ces inconvénients constituent un important contrepois aux avantages que procure le dépistage, surtout chez les femmes de moins de 50 ans, pour qui ces avantages sont plus modestes.

***Recommandation :** Le PQDCS devrait harmoniser ses normes de qualité avec les plus hautes normes internationales d'excellence. En particulier, il devrait mettre en place des structures pour aider les professionnels à atteindre la performance de leurs pairs des programmes bien structurés d'autres pays, où le taux de rappels est deux et même trois fois moindre. Cela permettrait de maximiser les chances de réaliser le potentiel de la mammographie tout en minimisant ses inconvénients.*

ANNEXE A

ESTIMATION DES EFFETS DU DÉPISTAGE (EXAMENS DIAGNOSTIQUES, TRAITEMENTS, RÉSULTATS)

Incidence du cancer du sein

Le Fichier des tumeurs du Québec recense tous les nouveaux cas de cancer du sein infiltrant (code CIM-140). Le tableau A-1 indique ces données par groupe d'âge de cinq ans en 2004²⁹.

TABLEAU A-1

Nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein et taux annuel par 100 000 femmes au Québec (2004)								
ÂGE	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
NOUVEAUX CAS	340	483	661	689	646	557	498	464
TAUX/100 000	105,4	152,3	234,8	274,8	327,8	360,8	345,4	379,6

Source : Fichier des tumeurs. Nouveaux cas de cancer selon le siège, le sexe et le groupe d'âge, Québec, 2004.

Pour évaluer les effets du dépistage, il faudrait connaître le taux d'incidence (c'est-à-dire le taux de diagnostics de nouveaux cas de cancer du sein) avec et sans dépistage. Le dépistage aura tendance à modifier les taux d'incidence par groupe d'âge [Taylor et Boyages, 2001] à cause de plusieurs facteurs. D'abord, le surdiagnostic augmente le nombre total de cas de cancer qui seront diagnostiqués dans la vie des femmes qui participent au dépistage. De plus, le dépistage précoce avance le diagnostic de cancers qui se seraient déclarés plus tard dans la vie, ce qui fait qu'il aura tendance à transférer des cas d'un groupe d'âge à un groupe d'âge plus jeune. Enfin, selon notre connaissance de la progression naturelle du cancer du sein, les cas de cancer *in situ* non traités contribuent au nombre de cas de cancers infiltrants qui se déclarent plus tard [Erbas, 2006].

Il existe plusieurs méthodes pour estimer le taux d'incidence « naturelle » du cancer du sein, c'est-à-dire sans dépistage, en prenant tous ces facteurs en considération. Une approche simple utilise un modèle de régression de Poisson pour estimer l'incidence du cancer du sein en l'absence du dépistage [Taylor et Boyages, 2001]. On obtient ainsi l'estimation des taux par groupe d'âge de cinq ans illustrée au tableau A-2.

TABLEAU A-2

Taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 100 000 femmes) et taux ajusté pour enlever l'effet du dépistage, selon l'âge (taux enregistrés en Nouvelle-Galles du Sud, Australie, en 1996)						
ÂGE	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69
TAUX ENREGISTRÉ	115,9	188,8	229,1	273,5	293,6	291,3
TAUX AJUSTÉ	104,1	163,5	188,6	216,4	243,0	256,0

Source : Taylor et Boyages, 2001.

29. À moins d'indication contraire, nous entendons par cancer du sein les cas de cancer infiltrant. Seul le tableau A-8 inclut aussi les cancers *in situ*.

Les taux australiens sont similaires aux taux québécois, du moins jusqu'à l'âge de 65 ans, âge à partir duquel les taux québécois deviennent supérieurs. Mais l'ajustement est difficile à appliquer au Québec, où la date et la vitesse de l'implantation du programme de dépistage sont différentes. Nous préférons donc élaborer un modèle d'estimation de l'incidence du cancer du sein sans dépistage, pour ensuite le valider en le comparant avec les données québécoises et l'estimation australienne.

Le dépistage mammographique influe sur l'incidence du cancer du sein de trois façons. D'abord, le dépistage avance la détection des cas de cancer. On estime que le temps d'avancement (*lead-time*) est de un à trois ans [Shen et Zelen, 2001], ou une moyenne de deux ans selon l'International Agency for Research on Cancer [IARC, 2002], et nous adopterons donc l'estimation selon laquelle 40 % des cancers diagnostiqués chez les femmes participant au dépistage, dans chaque période de cinq ans, se seraient déclarés dans le quinquennat subséquent s'il n'y avait pas eu de dépistage.

Ensuite, le dépistage détecte un certain nombre de cancers chez des femmes qui, durant leur vie, n'auraient pas eu un diagnostic de cancer du sein si ce n'était du dépistage. Ce phénomène, appelé surdiagnostic, a été évalué dans plusieurs analyses, qui donnaient des estimations assez différentes les unes des autres. Ainsi, Zackrisson et ses collaborateurs [2006], se basant sur l'essai de Malmö, arrivent à une estimation de 8 à 9 % de plus de cancers détectés par un programme de dépistage. Biesheuvel et ses collègues [2007] ont révisé les différentes estimations des surdiagnostics de six études et de deux revues systématiques, et arrivent à la conclusion qu'il n'y a pas de données de haute qualité sur le niveau de surdiagnostics, mais que les meilleures estimations disponibles donnent des taux de surdiagnostics variant selon l'âge, allant de - 4 à 54 %. Nous estimons que le taux de surdiagnostics pour les lésions infiltrantes est de 10 % dans tous les groupes d'âge, et de 40 % pour les cancers *in situ*.

Enfin, le dépistage peut permettre de repérer des lésions *in situ* qui, traitées, n'évolueront pas en cancer. On connaît le nombre de cancers *in situ* diagnostiqués par groupe d'âge de cinq ans au Québec, mais il est difficile d'estimer précisément le nombre de cancers infiltrants qui seront prévenus, car l'évolution naturelle du cancer *in situ* n'est pas observable dans le contexte usuel, puisque ces lésions sont réséquées [Erbas *et al.*, 2006; Sanders *et al.*, 2005]. Or, en l'absence de dépistage et de traitement précoce, on estime qu'environ la moitié des cancers *in situ* non traités progressent et deviennent des cancers infiltrants en 10 à 15 ans [Erbas *et al.*, 2006]. Pour les fins de notre analyse, nous estimerons que ces cas se seraient répartis dans les premier, deuxième et troisième quinquennats suivant le diagnostic.

Un ajustement des taux d'incidence québécois en 2004 par groupe d'âge de cinq ans en fonction du décalage des cancers détectés plus précocement, de l'effet des surdiagnostics sur la réduction du nombre de cas et de l'ajout d'un certain nombre de cancers qui se seraient produits en l'absence de traitement des cancers *in situ* dépistés permet d'estimer l'incidence du cancer du sein sans dépistage. Cette estimation produit une réduction des taux d'incidence similaire à celle qui a été relevée en Australie, comme le montre le tableau A-3.

TABLEAU A-3

Taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 100 000 femmes) et taux ajusté pour enlever l'effet du dépistage, selon l'âge (données enregistrées au Québec en 2004)								
ÂGE	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
TAUX ENREGISTRÉ	105,4	152,3	234,8	274,8	327,8	360,8	345,4	379,6
TAUX AJUSTÉ	95,0	138,0	206,1	270,8	323,1	359,5	379,0	392,9

En appliquant à ce taux ajusté le rapport d'incidence entre le taux escompté sans dépistage et le taux avec dépistage estimé par Taylor et Boyages [2001], nous produisons aussi une estimation des taux québécois qu'on observerait si toute la population participait au dépistage. Ensuite, nous regroupons les cohortes de cinq ans en cohortes de 10 ans. Le tableau A-4 présente ces cohortes par ligne, avec des colonnes représentant notre estimation du nombre de cas, par 1 000 femmes, selon qu'il y ait dépistage ou non, ainsi que le taux d'incidence réel au Québec.

TABLEAU A-4

Estimation du taux d'incidence annuel du cancer du sein (par 1 000 femmes) selon trois scénarios de dépistage			
GROUPE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE	DÉPISTAGE PARTIEL *	PLEIN DÉPISTAGE†
40-49	1,2	1,3	1,7
50-59	2,4	2,5	2,6
60-69	3,4	3,4	3,5

* Situation réelle au Québec en 2004.

† Taux de participation de 100 %.

On voit que, sans dépistage, l'incidence du cancer du sein serait généralement plus basse, surtout chez les femmes plus jeunes. Avec un plein dépistage chez les femmes âgées de 40 à 69 ans, on verrait un bond dans l'incidence chez les femmes de 40 ans, mais cette différence s'amenuiserait après quelques années de dépistage.

Enfin, puisque ces taux annuels s'appliqueront pendant 10 ans dans chaque groupe d'âge, on peut estimer le nombre de nouveaux cas qui se produiront dans chaque cohorte, avec et sans dépistage (tableau A-5).

TABLEAU A-5

Nombre de nouveaux cas de cancer du sein, sans dépistage et avec plein dépistage pendant 10 ans, dans trois cohortes de 1 000 femmes			
COHORTE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE	DÉPISTAGE ACTUEL	PLEIN DÉPISTAGE*
40-49	11,6	12,9	14,8
50-59	23,7	25,4	28,5
60-69	33,9	34,2	38,3

* Taux de participation de 100 %.

Dans l'analyse qui suit, nous n'utiliserons que la deuxième colonne pour calculer le nombre de décès escomptés sans dépistage. Comme la troisième colonne des tableaux A-4 et A-5 l'indique, l'usage des données brutes du Québec, où il y a déjà un dépistage partiel, aurait donné des résultats similaires. La quatrième colonne ne sera pas utilisée pour l'estimation du nombre de décès, mais demeurera utile pour l'estimation des surdiagnostics et des examens diagnostiques engendrés par le dépistage.

Décès dus au cancer du sein

Nous voulons ensuite estimer le nombre de décès dus au cancer du sein, avec et sans dépistage. Pour ce faire, nous ne pouvons utiliser les données sur les taux de mortalité dans la population québécoise, qui ne reflètent pas le phénomène pertinent à notre analyse. Compte tenu des délais entre diagnostic et décès, ces dernières reflètent plutôt le taux de mortalité de femmes qui ont reçu un diagnostic de cancer plusieurs années, et même parfois plusieurs décennies plus tôt, bien avant la décision de participer ou non au dépistage. Nous voulons plutôt le nombre de décès qui découleront, tôt ou tard, des nouveaux cas qui se produisent dans un groupe d'âge. Pour l'obtenir, nous avons besoin de savoir quelle est la proportion de nouveaux cas qui deviendront fatals. Ce paramètre, que nous appellerons taux de létalité, n'est pas une constante scientifique, mais le résultat d'une interaction complexe entre plusieurs facteurs.

Une première approximation de ce taux de létalité viendrait de la comparaison entre le nombre de nouveaux diagnostics (incidence) et le nombre de décès dans une population. Par exemple, au Québec en 2004, il y a eu 5 153 nouveaux cas de cancer du sein, et 1 301 décès dus à cette même cause; on serait donc tenté de calculer un rapport de létalité de 25 %. Mais ce calcul rudimentaire fait abstraction du fait que les personnes qui meurent du cancer dans une année donnée ont contracté la maladie plusieurs années avant, parfois 20 ou même 30 ans avant, alors que la taille de la population était différente, que les façons de dépister et de diagnostiquer la maladie étaient moins évoluées, et les traitements moins efficaces. Pour connaître avec certitude le pourcentage des nouveaux cas qui seront mortels, il faudrait donc attendre plusieurs décennies.

On peut améliorer cette estimation en considérant la distribution des stades des cas qui se produisent en l'absence de dépistage, et le taux de survie associé à chacun de ces stades. Les groupes témoins des essais cliniques randomisés peuvent fournir cette information, notamment ceux des essais de Malmö [Andersson *et al.*, 1988] et de Stockholm [Frisell *et al.*, 1989]. Cette information, combinée avec le taux de survie à long terme associé à chaque stade, permet d'estimer la mortalité. Cette survie évolue positivement avec l'amélioration des traitements. On peut obtenir une estimation actuelle des taux de survie avec le logiciel en ligne *AdjuvantOnline*, et cette information est bien validée par les registres des tumeurs [Olivotto *et al.*, 2005].

Ainsi, pour une femme atteinte d'un cancer, la probabilité d'en mourir dépend principalement du stade de la maladie. Les stades du cancer sont universellement définis par un code standard, le système TNM, T correspondant à la taille de la tumeur, N à la présence de ganglions atteints de cancer, et M à la présence de métastases. Par exemple, un cancer de stade I (T1N0, c'est-à-dire une tumeur de moins de 2 cm de diamètre, sans atteinte ganglionnaire) est associé à une survie sans récurrence après 10 ans d'environ 94 %³⁰; des données sur la survie à 15 et à 18 ans indiquent que la survie à long terme à 15 ans est de 90 %, ce qui veut dire que la létalité serait de 10 % [Michaelson *et al.*,

30. Source : www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp.

2003; Rosen *et al.*, 1992, 1989]. À titre de comparaison, une tumeur de 6 cm avec atteinte d'un ganglion axillaire (T3N1) est associée à une survie à 15 ans d'environ 50 % seulement [Woodward *et al.*, 2003]. Pour une population entière, la létalité, c'est-à-dire la proportion des cas qui seront mortels, dépendra principalement de deux facteurs : d'abord, de la distribution des stades des cancers diagnostiqués dans la population, distribution qui a notamment beaucoup changé dans les dernières années grâce au dépistage de cancers à un stade plus précoce; et ensuite, grâce aux traitements qui ont amélioré le pronostic à chaque stade de cancer. Ces deux facteurs ont probablement contribué de façon à peu près égale à la réduction de la létalité du cancer du sein observée ces dernières années [Berry *et al.*, 2005].

Ainsi, nous estimons que la létalité associée au cancer du sein sans dépistage est d'environ 30 %, ce chiffre variant légèrement par groupe d'âge. Cela concorde avec l'estimation faite en 2002 par le groupe de travail de l'IARC [2002], selon laquelle 30 % des cas de cancer du sein détectés par symptômes seront fatals. Ces paramètres permettent d'estimer le nombre de décès qui découleront des nouveaux cas diagnostiqués dans chaque groupe d'âge (tableau A-6).

TABEAU A-6

Nombre de nouveaux cas par 1 000 femmes en 10 ans et décès découlant de ces cas		
COHORTE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE	
	NOUVEAUX CAS	DÉCÈS
40-49	11,6	3,6
50-59	23,7	7,8
60-69	33,9	11,9

Ensuite, nous devons estimer la proportion de ces décès qui peut être évitée par le dépistage. Cette estimation peut provenir des essais sur la mammographie, qui ont comparé le nombre de décès dans une population qui n'a pas subi de dépistage avec le nombre relevé dans une cohorte qui a subi un dépistage. Nous avons proposé une estimation de ce paramètre qui tient compte du niveau de participation atteint dans ces essais, avec une réduction relative de 25 % pour les femmes de 40 à 49 ans et de 35 % pour les femmes de 50 à 69 ans. Le tableau A-7 résume l'effet sur les décès qui en découlerait.

TABEAU A-7

Nombre de nouveaux cas de cancer du sein infiltrant par 1 000 femmes en 10 ans et décès pouvant être évités par le dépistage					
COHORTE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE		PLEIN DÉPISTAGE*	DIFFÉRENCE	
	NOUVEAUX CAS	DÉCÈS	DÉCÈS	NOMBRE	%
40-49	11,6	3,6	2,7	0,9	25
50-59	23,7	7,8	5,1	2,7	35
60-69	33,9	11,9	7,7	4,2	35

* Taux de participation de 100 %.

Enfin, pour être en mesure d'estimer le nombre de diagnostics de cancer du sein avec et sans dépistage, nous y ajoutons une colonne pour les nouveaux cas chez les femmes qui participent au dépistage, et à ce nombre de nouveaux cas, nous ajoutons les cas de cancer *in situ* (CIM-9 233.0).

Le nombre de cas de cancer *in situ* est estimé par rapport au nombre de cas de cancer infiltrant. On peut estimer le nombre de cancers *in situ* détectés chez les femmes qui participent au dépistage en se basant sur l'expérience du PQDCS au Québec, où environ 20 % des nouveaux cas détectés lors du dépistage sont des cancers *in situ*. Pour les femmes qui ne participent pas au dépistage, on peut se baser sur l'essai de Malmö, où le nombre de cancers *in situ* dans le groupe témoin, qui n'a presque pas eu de dépistage, représentait environ 5 % des nouveaux cas de cancer. Le tableau A-8 résume le nombre total de cancers, infiltrants et *in situ*, ainsi que le nombre de décès qui en découleront, pour trois cohortes de 1 000 femmes qui participent ou non à un dépistage pendant 10 ans.

TABLEAU A-8

Nombre de nouveaux cas de cancer du sein infiltrant et <i>in situ</i> par 1 000 femmes en 10 ans et décès découlant de ces cas, avec et sans dépistage, dans trois groupes d'âge				
COHORTE D'ÂGE	SANS DÉPISTAGE		PLEIN DÉPISTAGE*	
	NOUVEAUX CAS	DÉCÈS	NOUVEAUX CAS	DÉCÈS
40-49	12,2	3,6	18,5	2,7
50-59	24,8	7,8	34,2	5,1
60-69	35,6	11,9	45,2	7,7

* Taux de participation de 100 %.

Comme on peut voir, le taux de létalité des nouveaux cas dans une population qui subit un dépistage sera beaucoup moindre, de seulement 15 % chez les femmes de 50 à 59 ans, par exemple, soit 5,1 décès sur 34,2 cas. Cette différence de mortalité s'explique par deux phénomènes : la réduction de la mortalité due au diagnostic précoce (5,1 cas au lieu de 7,7) et le plus grand nombre de cas détectés lors du dépistage (34 cas plutôt que 25), principalement à cause des cas de cancer *in situ*, dont les cas de surdiagnostic, et de l'avancement du diagnostic de cas qui se seraient déclarés plus tard.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Mammographie de dépistage : une réévaluation. Rapport préparé par Wilber Deck avec la collaboration de Ritzuko Kakuma. ETMIS 2005;1(3):1-80.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la surveillance de la performance des programmes de dépistage du cancer du sein : deuxième édition. Rapport du Groupe de travail sur les indicateurs d'évaluation. Ottawa, ON : ASPC; 2007. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2007/gmbssp-ldspdc/pdf/gmbssp-ldspdc_f.pdf.
- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans. Saint-Denis la Plaine, France : ANAES; 2004. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Cancer_sein_prog_depistage_rap.pdf
- Aldrich JE, Lentle BC, Vo C. Radiation doses from medical diagnostic procedures in Canada. ACRP-9. Ottawa, ON : Advisory Committee on Radiological Protection; 1997.
- Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast-cancer screening. *Lancet* 1999; 353(9168):1903-8.
- American College of Radiology (ACR) et Radiological Society of North America (RSNA). Radiation exposure in X-ray examinations. *RadiologyInfo*, January 16, 2009. Oak Brook, IL : RSNA; 2009. Disponible à : http://www.radiologyinfo.org/en/pdf/sfty_xray.pdf (consulté le 20 janvier 2009).
- Amis ES Jr, Butler PF, Applegate KE, Birnbaum SB, Brateman LF, Hevezi JM, et al. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 2007;4(5):272-84.
- Andersson I et Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: Updated results from the Malmö Mammographic Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):63-7.
- Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: The Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297(6654):943-8.
- Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography 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.
- Bailar JC 3rd. Mammography: A contrary view. *Ann Intern Med* 1976;84(1):77-84.
- Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: Information to support informed choices. *BMJ* 2005;330(7497):936.
- Barratt A, Irwig L, Glasziou P, Cumming RG, Raffle A, Hicks N, et al. Users' guides to the medical literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;281(21):2029-34.
- Berrington de Gonzalez A et Reeves G. Mammographic screening before age 50 years in the UK: Comparison of the radiation risks with the mortality benefits. *Br J Cancer* 2005;93(5):590-6.
- Berrington de Gonzalez A et Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: Estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363(9406):345-51.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784-92.
- Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetected with mammography screening: A systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8(12):1129-38.
- Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, Sala E, Duffy SW, Nystrom L, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97(10):2387-96.
- Bottollier-Depois JF, Chau Q, Bouisset P, Kerlau G, Plawinski L, Lebaron-Jacobs L. Assessing exposure to cosmic radiation during long-haul flights. *Radiat Res* 2000;153(5 Pt 1):526-32.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227-36.
- Bradbury A et Olopade OI. The case for individualized screening recommendations for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3328-30.

- BreastScreen Australia (BSA). National accreditation standards. BreastScreen Australia Quality Improvement Program. **Canberra, Australie** : BreastScreen Australia; 2008. Disponible à : [http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/br-accreditation/\\$File/standards.pdf](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/br-accreditation/$File/standards.pdf).
- BreastScreen Australia (BSA). BreastScreen Australia program. Policy on screening women aged 40-49 years. **Canberra, Australie** : Department of Health and Ageing; 2006. Disponible à : <http://www.breastscreen.info.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/br-policy-40-49> (consulté le 23 avril 2008).
- Brenner DJ et Hall EJ. Computed tomography—An increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277-84.
- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(24):13761-6.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Communiqué sur le dépistage du cancer du sein par mammographie pour les femmes de 40 à 49 ans. *Le Collège* 2000;40(1):6-7.
- Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec (CETS). Le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. **Montréal, Qc** : CETS; 1993.
- Cuzick J, Edwards R, Segnan N. Adjusting for non-compliance and contamination in randomized clinical trials. *Stat Med* 1997;16(9):1017-29.
- Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *J Clin Epidemiol* 1998;51(2):81-91.
- Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002;95(3):458-69.
- Eastman P. NCI adopts new mammography screening guidelines for women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(8):538-9.
- Elmore JG et Choe J. Breast cancer screening for women in their 40s: Moving from controversy about data to helping individual women. *Ann Intern Med* 2007;146(7):529-31.
- Elmore JG, Barton MB, Mocerim VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998;338(16):1089-96.
- Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: A review. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(2):135-44.
- Evans DG et Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007;9(5):213.
- Feig SA et Hendrick RE. Radiation risk from screening mammography of women aged 40-49 years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):119-24.
- Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Glas U, Somell A. The Stockholm breast cancer screening trial—5-year results and stage at discovery. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13(1):79-87.
- Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years—Update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(3):263-70.
- Glasziou PP. Meta-analysis adjusting for compliance: The example of screening for breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1992;45(11):1251-6.
- Glasziou PP et Irwig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):73-7.
- Gotzsche PC. Overdiagnosis in the Malmö mammography screening trial was considerably underestimated. *BMJ* 2006;332(7543):727.
- Grasty RL et LaMarre JR. The annual effective dose from natural sources of ionising radiation in Canada. *Radiat Prot Dosimetry* 2004;108(3):215-26.
- Hall JD, Godwin M, Clarke T. Lifetime exposure to radiation from imaging investigations. *Can Fam Physician* 2006;52:976-7.
- Hanley JA. Analysis of mortality data from cancer screening studies: Looking in the right window. *Epidemiology* 2005;16(6):786-90.
- Healthcare Human Factors Group (HHFG). Computed tomography radiation safety issues in Ontario. **Toronto, ON** : Centre for Global eHealth Innovation, University Health Network; 2006. Disponible à : http://www.ehealthinnovation.org/files/CT_radiation_safety.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Rapport d'activités 2007-2008 : certification des installations de mammographie dans le cadre du PQDCS / Laboratoire de santé publique du Québec. **Montréal, Qc** : INSPQ; 2008a. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/798_CertificationInstMammo.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Évolution de la mortalité par cancer du sein depuis l'implantation du programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). **Montréal, Qc** : INSPQ; 2008b. Disponible à : http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/885_EvalMortaliteCancerSein.pdf.

- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC handbooks of cancer prevention. Volume 7: Breast cancer screening. Lyon, France : IARC Press; 2002.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann ICRP 2007;37(2-4):1-332.
- International Commission on Radiological Protection (ICRP). 1990 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 60. Ann ICRP 1991;21(1-3):1-201.
- Jørgensen KJ, Klahn A, Gøtzsche PC. Are benefits and harms in mammography screening given equal attention in scientific articles? A cross-sectional study. BMC Med 2007;5:12.
- Jung H. Abschätzung von Nutzen und Risiko eines Mammographiescreenings unter ausschliesslichem Bezug auf das Strahlenrisiko. Radiologe 2001; 41(4):385-95.
- Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: Comparison of relative and absolute benefit. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;(22): 79-86.
- Kopans DB. The breast cancer screening controversy and the National Institutes of Health Consensus Development Conference on Breast Cancer Screening for Women Ages 40-49. Radiology 1999;210(1):4-9.
- Law J. Risk and benefit associated with radiation dose in breast screening programmes—An update. Br J Radiol 1995;68(812):870-6.
- Law J et Faulkner K. Cancers detected and induced, and associated risk and benefit, in a breast screening programme. Br J Radiol 2001;74(888):1121-7.
- Manuila L, Manuila A, Lewalle P, Nicoulin M. Dictionnaire médical. 9^e éd. Paris, France : Masson; 2001.
- Mattsson A, Leitz W, Rutqvist LE. Radiation risk and mammographic screening of women from 40 to 49 years of age: Effect on breast cancer rates and years of life. Br J Cancer 2000;82(1):220-6.
- Medicare. Preventive services. Baltimore, MD : U.S. Department of Health and Human Services; 2008. Disponible à : <http://www.medicare.gov/health/mammography.asp> (consulté le 23 avril 2008).
- Mettler FA Jr, Thomadsen BR, Bhargavan M, Gilley DB, Gray JE, Lipoti JA, et al. Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: Preliminary results. Health Phys 2008;95(5):502-7.
- Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiamtoy JA, Taghian A, Powell S, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. Cancer 2003;98(10):2133-43.
- Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-1: Breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. Ann Intern Med 2002;137(5 Part 1):305-12.
- Moss S. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Overdiagnosis in randomised controlled trials of breast cancer screening. Breast Cancer Res 2005;7(5):230-4.
- Moss S. A trial to study the effect on breast cancer mortality of annual mammographic screening in women starting at age 40. Trial Steering Group. J Med Screen 1999;6(3):144-8.
- Moss S, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: A randomised controlled trial. Lancet 2006;368(9552):2053-60.
- Moss S, Thomas I, Evans A, Thomas B, Johns L. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: Results of screening in the first 10 years. Br J Cancer 2005a; 92(5):949-54.
- Moss S, Waller M, Anderson TJ, Cuckle H. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: Predicted mortality based on surrogate outcome measures. Br J Cancer 2005b;92(5):955-60.
- National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). A guide to mammography and other breast imaging procedures. Report no 149. Bethesda, MD : NCRP; 2004.
- National Institutes of Health (NIH). Breast cancer screening for women ages 40-49. NIH Consensus Statement 1997;15(1):1-35. Disponible à : <http://consensus.nih.gov/1997/1997BreastCancerScreening103PDF.pdf>.
- National Research Council (NRC). Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V [rapport V du Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations]. Washington, DC : National Academy Press; 1990. Disponible à : <http://books.nap.edu/openbook.php?isbn=0309039959>.
- Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: Does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? Ann Intern Med 1992;117(11):916-21.

- NHS Breast Screening Programme (NHSBSP). Saving lives through screening. NHS Breast Screening Programme annual review 2008. Sheffield, Royaume-Uni : NHSBSP; 2008. Disponible à : <http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp-annualreview2008.pdf>.
- NHS Breast Screening Programme (NHSBSP). Review of radiation risk in breast screening. NHSBSP Publication No 54. Sheffield, Royaume-Uni : NHSBSP; 2003. Disponible à : <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp54.pdf>.
- Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2716-25.
- Paci E, Warwick J, Falini P, Duffy SW. Overdiagnosis in screening: Is the increase in breast cancer incidence rates a cause for concern? *J Med Screen* 2004;11(1):23-7.
- Palli D, Del Turco MR, Buiatti E, Carli S, Ciatto S, Toscani L, Maltoni G. A case-control study of the efficacy of a non-randomized breast cancer screening program in Florence (Italy). *Int J Cancer* 1986;38(4):501-4.
- Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—Summary document. *Ann Oncol* 2008;19(4):614-22.
- Picano E. Sustainability of medical imaging. *BMJ* 2004;328(7439):578-80.
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
- Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD Jr. Radiation effects on breast cancer risk: A pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002;158(2):220-35.
- Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Programme québécois de dépistage du cancer du sein : rapport d'activité 2004-2005. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2006. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-204-04.pdf>.
- Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Programme québécois de dépistage du cancer du sein : des réponses à vos questions. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2000. Disponible à : <http://bibnum2.banq.qc.ca/pgq/2001/501709.pdf>.
- Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Programme québécois de dépistage du cancer du sein : cadre de référence. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 1996. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/1996/96_005.pdf.
- Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146(7):511-5.
- Ramos M, Ferrer S, Villaescusa JI, Verdu G, Salas MD, Cuevas MD. Use of risk projection models to estimate mortality and incidence from radiation-induced breast cancer in screening programs. *Phys Med Biol* 2005;50(3):505-20.
- Regulla D, Griebel J, Nosske D, Bauer B, Brix G. Erfassung und Bewertung der Patientenexposition in der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin. *Z Med Phys* 2003;13(2):127-35.
- Ringash J. Preventive health care, 2001 update: Screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ* 2001;164(4):469-76.
- Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003;85(1):47-59.
- Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
- Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Survival and prognostic factors in node-negative breast cancer: Results of long-term follow-up studies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):159-62.
- Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: A study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1239-51.
- Rothenberg LN et Haus AG. Physicists in mammography—A historical perspective. *Med Phys* 1995;22(11 Pt 2):1923-34.
- Säbel M, Aichinger U, Schulz-Wendtland R. Die Strahlenexposition bei der Röntgen-Mammographie. *Rofo* 2001;173(2):79-91.
- Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer* 2005;103(12):2481-4.

- Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
- Sechopoulos I, Suryanarayanan S, Vedantham S, D'Orsi CJ, Karellas A. Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. *Radiology* 2008;246(2):434-43.
- Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomized controlled trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):27-30.
- Shapiro S, Strax P, Venet L. Periodic breast cancer screening in reducing mortality from breast cancer. *JAMA* 1971;215(11):1777-85.
- Shen Y et Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: Mammograms and physical examinations. *J Clin Oncol* 2001;19(15):3490-9.
- Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: Update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(3):141-69.
- Société canadienne du cancer (SCC) et Institut national du cancer du Canada (INCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2008. Toronto, ON : SCC; 2008. Disponible à : http://www.cancer.ca/canada-wide/about%20cancer/cancer%20statistics/canadian%20cancer%20statistics.aspx?sc_lang=fr-CA.
- Swedish Organised Service Screening Evaluation Group (SOSSEG). Reduction in breast cancer mortality from organized service screening with mammography: 1. Further confirmation with extended data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):45-51.
- Tabár L, Vitak B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38(4):625-51.
- Taylor R et Boyages J. Estimating risk of breast cancer from population incidence affected by widespread mammographic screening. *J Med Screen* 2001; 8(2):73-6.
- Théberge I, Hébert-Croteau N, Langlois A, Major D, Brisson J. Volume of screening mammography and performance in the Quebec population-based Breast Cancer Screening Program. *CMAJ* 2005;172(2):195-9.
- Thorne MC. Background radiation: Natural and man-made. *J Radiol Prot* 2003;23(1):29-42.
- Tume P, Lewis BJ, Bennett LG, Pierre M, Cousins T, Hoffarth BE, et al. Assessment of the cosmic radiation exposure on Canadian-based routes. *Health Phys* 2000;79(5):568-75.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Vol. I: Sources. General Assembly, Official Records, Fifty-fifth session, Supplement no 46 (A/55/46). New York, NY : UNSCEAR; 2000. Disponible à : http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_1.html.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Annex F: Medical irradiation. General Assembly, Official Records, Thirty-second session, Supplement no 40 (A/32/40). New York, NY : UNSCEAR; 1977. Disponible à : <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1977.html>.
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for breast cancer: Recommendations and rationale. Rockville, MD : USPSTF; 2002. Disponible à : <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/breastcancer/brcanrr.htm>.
- Vacek PM et Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(5):715-22.
- Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Sturmans F. Mammographic screening and breast cancer mortality: Age-specific effects in Nijmegen Project, 1975-82. *Lancet* 1985;1(8433):865-6.
- Walter SD. Mammographic screening: Case-control studies. *Ann Oncol* 2003;14(8):1190-2.
- Wells J, Marshall P, Crawley B, Dickersin K. Newspaper reporting of screening mammography. *Ann Intern Med* 2001;135(12):1029-37.
- Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3244-8.
- World Health Organization (WHO). Cosmic radiation and air travel. Information Sheet Nov 2005. Genève, Suisse : WHO; 2005. Disponible à : http://www.who.int/ionizing_radiation/env/cosmic/WHO_Info_Sheet_Cosmic_Radiation.pdf.
- Yaffe MJ, Mainprize JG, Jong RA. Technical developments in mammography. *Health Phys* 2008;95(5):599-611.
- Young KC. Radiation doses in the UK trial of breast screening in women aged 40-48 years. *Br J Radiol* 2002;75(892):362-70.

- Young KC et Burch A. Radiation doses received in the UK Breast Screening Programme in 1997 and 1998. Br J Radiol 2000;73(867):278-87.
- Young KC, Burch A, Oduko JM. Radiation doses received in the UK Breast Screening Programme in 2001 and 2002. Br J Radiol 2005;78(927):207-18.
- Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: Follow-up study. BMJ 2006;332(7543):689-92.
- Zahl P-H, Møhlen J, Welch G. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. Arch Intern Med 2008;168(21):2311-6.

**Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé**

Québec

