

Prévention & Dépistage

Le cancer du sein

Les données clés

- Avec 41 845 nouveaux cas estimés en France en 2000 contre seulement 21 200 cas en 1980, le cancer du sein se situe désormais par sa fréquence au premier rang de tous les cancers. Il représente par ailleurs 35,7 % de l'ensemble des nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes.
- Avec 11 637 décès en 2000, le cancer du sein est au premier rang des décès par cancer chez la femme (20,2 % de l'ensemble des décès) et au troisième rang sur l'ensemble de la population, après le cancer du poumon et le cancer colorectal.
- En 2000, l'âge médian du diagnostic d'un cancer du sein est de 61 ans. Le pic d'incidence maximale (supérieur à 320 pour 100 000) se situe entre 60 et 69 ans. Ce cancer reste extrêmement rare avant 30 ans.
- La même année, on note que les taux de mortalité augmentent régulièrement entre 30 et 70 ans pour atteindre un maximum de 102 décès pour 100 000 entre 70 et 74 ans, puis s'accroissent rapidement pour atteindre plus de 200 pour 100 000 chez les femmes de plus de 84 ans.
- L'évolution de l'incidence selon l'âge pour les femmes d'une même cohorte de naissance se découpe en trois parties :
 - entre 20 et 50 ans, le taux d'accroissement du risque est très élevé;
 - à partir de 50 ans, soit au moment de la ménopause, l'augmentation du risque est plus modérée,
 - puis à partir de 80 ans, ce risque se stabilise. Le taux de mortalité évolue en parallèle jusqu'à 80 ans, après il augmente à nouveau de façon importante.

(D'après les données de l'InVS - août 2003)

ONCOLOGIE

Volume 8 / Septembre 2006

© Springer 2006

Éditorial du Dr Daniel Serin

Le dépistage des cancers est d'actualité. La dynamique du Plan Cancer est en marche. Les professionnels se mobilisent comme les services de l'État, les structures départementales de gestion, L'INCa, les médias, les associations mais, car il y a un mais, la participation reste modeste. Malgré toutes les incitations auxquelles sont soumises les Françaises, la participation au dépistage du cancer du sein tourne autour de 50 % alors que le chiffre magique de 70 % est celui vers lequel sont tendus tous nos efforts. Alors que les obstacles géographiques sont résolus par la mobilisation efficace de tous les professionnels, alors que l'assurance et le contrôle de qualité sont gagés par l'État, alors que les tests ne sont ni dangereux ni douloureux, pourquoi ce faible empressement des citoyennes ? Les réticences psychologiques et sociales sont probablement des freins puissants pour le développement des actions de santé publique dans notre pays.

Tout d'abord, l'image même du cancer a une influence négative sur la participation. Malgré des résultats thérapeutiques en net progrès, l'image du cancer reste celle d'une maladie longue et douloureuse. Le dépistage de ces maladies ne peut pas se faire sans que le sentiment de danger de mort ne resurgisse dans l'esprit de celles

et ceux qui s'y soumettent. Les campagnes de dépistage en elles-mêmes peuvent être vécues comme intrusives, de la part d'un État chaque jour plus présent dans nos vies. De quel droit l'État peut-il se prévaloir pour intervenir dans le domaine de la santé ? Si l'on se méfie à juste titre d'un état « big brother », son nouveau rôle de « big mother » dans certains domaines est de plus en plus évident et de plus en plus inquiétant. Le blocage face aux campagnes de prévention peut s'appuyer aussi sur un individualisme de plus en plus marqué et particulièrement dans le domaine de la santé. En quoi aurions-nous besoin de la puissance publique pour gérer nos vies, la prévention des maladies et leur dépistage ? D'autres réticences existent, inhérentes aux résultats dont le bénéfice est contesté par certaines équipes ou dans certaines publications. Beaucoup reste à faire pour vaincre ces obstacles psychologiques et sociaux face aux dépistages. L'éducation sanitaire à tous les âges de la vie est probablement une piste à explorer pour améliorer la participation aux démarches de santé publique qui se multiplieront et dont les dépistages sont un archétype. ■



Dr Daniel Serin - DR

Le dépistage organisé en pratique

CHRONOLOGIE

- 1989 : 1^{ères} expériences françaises de dépistage organisé du cancer du sein.
- 1991 : 10 départements participent à ces expériences.
- 1994 : Définition d'un programme national de dépistage de masse.
- 2001 : 32 départements y participent.

- 2003 : La mesure 21 du Plan Cancer prévoit l'extension à tous les départements, sous l'égide du Ministère de la Santé et de l'Assurance Maladie, et ce grâce à l'aide de la Ligue nationale contre le cancer.
- 2004 : La généralisation du programme à l'ensemble du territoire français est effective.

Des programmes qui diffèrent selon les pays

Soucieuse d'améliorer les taux de survie après un cancer du sein dans les pays de l'Union, la Commission Européenne a publié en avril dernier la quatrième édition des lignes directrices sur l'assurance-qualité du dépistage et du diagnostic de ce type de cancer^[1]. En effet, afin de garantir l'efficacité des programmes de dépistage organisé, il est essentiel de s'assurer de la qualité des techniques et des organisations dans leur mise en œuvre. Depuis le début des années 1990, 13 pays qui avaient mis en place des programmes de dépistage organisé ont accepté de participer à un effort collaboratif dans le cadre du Réseau international d'étude du cancer du sein (IBSN).

Des vastes études ont été réalisées par l'IBSN afin de dresser l'état des lieux des programmes de dépistage organisé, la plus récente a permis de recueillir le témoignage de 22 pays^[2]. Parmi, eux, la Suède et la Finlande sont les plus anciens à avoir mis en place un tel système, dès 1986, alors que l'Allemagne est la plus récente (début en 1999). L'âge de début proposé par ces programmes varie de 40 ans à 50 ans, la fin oscille quant à elle entre 65 et 74 ans. En général, la périodicité est de 2 ans, et 1 an avant 50 ans. Grand champion, le Royaume-Uni qui a initié son programme en 1988, réussit aujourd'hui à couvrir 95 % de la population ciblée (50-65 ans). Les pays, dont le système de santé est majoritairement organisé par l'État, sont ceux qui ont mis en place des systèmes de dépistage nationaux, centralisés et indépendants du système de soins.

^[1] http://pfconsult.com/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf

^[2] H. Sancho-Garnier, ADSP, 30, 71, mars 2000.

Le dossier médical aux mains des patientes

Les Hospices Civiles de Lyon mènent une vaste étude nommée Archimed permettant de déterminer si le patient peut être le meilleur vecteur des informations médicales entre tous les professionnels qui interviennent lors de son parcours de soins. Ainsi, un groupe de patientes suivies pour un cancer du sein a reçu une copie des éléments essentiels de leur dossier médical. «Le projet est né bien avant la loi du 4 mars 2002 qui place le patient au cœur du système de soins, mais il va dans le même sens», confie le Pr Cyrille Colin, coordinateur du Département d'Information Médicale (DIM) et responsable du projet avec le Dr Pascale Romestaing, chef du service de radiothérapie du centre hospitalier Lyon-Sud. À terme, ce sont 660 patientes qui devraient participer à cette étude.

Le dépistage organisé en pratique (suite)

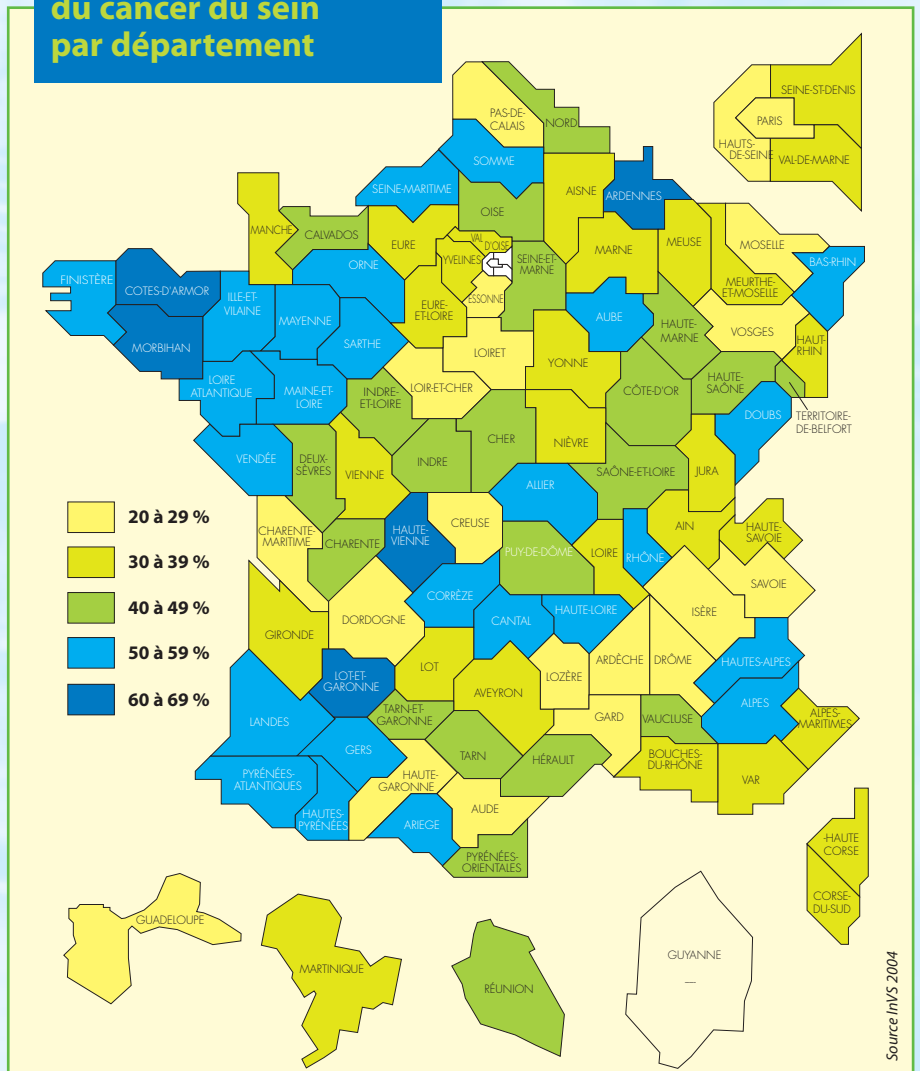
METHODOLOGIE

- Un courrier personnalisé est envoyé tous les deux ans aux femmes âgées de 50 à 74 ans par une structure de gestion départementale ou régionale. Il les invite à un examen clinique des seins et une mammographie (face et oblique pour chaque sein).
- Cet examen est pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie. Il est effectué chez le radiologue choisi par la femme elle-même, parmi une liste de praticiens agréés.
- Tout cliché négatif ou bénin est relu par un second radiologue. Un bilan diagnostique immédiat est pratiqué en cas d'anomalie. Puis le médecin traitant et/ou le gynécologue, qui auront été prévenus, assurent en général le suivi.

CONTEXTE

- Il est aujourd'hui admis que le dépistage organisé du cancer du sein est une mesure de santé publique coût-efficace, parce que justifié économiquement et médicalement.
- Les essais randomisés montrent que ce dépistage permet de diminuer de 25 à 30 % la mortalité par cancer du sein. Mais un tel résultat ne peut être obtenu qu'avec un taux de participation des femmes d'au moins 70 %.
- Selon l'Institut de Veille Sanitaire, le taux de participation des femmes au dépistage organisé était de 33 % en 2003, 40 % en 2004 et a atteint 45 % l'année dernière, avec près de 2 millions de femmes dépistées. Sur la période 2004-2005, la participation la plus élevée est observée en Bretagne (près de 60 %), en Pays de Loire et Limousin (autour de 55 %) alors que la Corse, l'Île-de-France et la Lorraine ont les taux les plus bas (autour de 32 %).

Taux de participation au Dépistage du cancer du sein par département



«Les premiers résultats sont tout à fait satisfaisants.»

Le Docteur Brigitte Séradour est radiologue et coordinatrice du Programme de dépistage dans les Bouches-du-Rhône. Elle a été Présidente du Groupe Technique National sur le dépistage du cancer du sein de 2002 à 2005.

Où en est le programme national de dépistage organisé ?

Voilà maintenant deux ans qu'il a été généralisé à tous les départements français. Une campagne complète a pu donc être effectuée sur tout le territoire. Globalement, la participation a augmenté de 5 % par an, elle était de 45 % en moyenne l'année dernière. Cela signifie qu'environ 2 millions de femmes ont été dépistées en 2005. En termes de nombre de cancers diagnostiqués et de biopsies réalisées, les résultats de ce programme correspondent tout à fait aux indicateurs fixés par le cahier des charges. Les deuxième lectures ont permis de détecter 8 % de cancers supplémentaires.

Le programme a récemment été accusé de conduire à un surdiagnostic, qu'en est-il ?

Au total environ 10 % des femmes ont une mammographie de dépistage « anormale », mais après un bilan de diagnostic elles ne sont plus que 5 % à présenter un examen toujours positif. Le nombre de femmes inquiétées « pour rien » est à surveiller mais n'est pas très élevé actuellement. Le nombre de biopsies chirurgicales est conforme (≤ 1 %) et le taux de cancers *in situ* est dans la moyenne européenne, soit environ 12 %. Pour l'instant, on ne peut pas parler d'un excès de diagnostic.

Existe-t-il des disparités régionales ?

En termes de taux de participation, oui, mais elles peuvent s'expliquer assez facilement. D'abord, tous les départements n'ont pas commencé en même temps et donc n'ont pas la même expérience pour communiquer auprès des femmes. Ensuite, on sait très bien que dans les régions où les femmes sont moins suivies par des gynécologues car ceux-ci sont assez rares, le taux de participation est bien meilleur, et *vice-versa*. Par contre, pour le moment, aucune disparité d'ordre clinique n'a pu être mise en évidence. Les données dont nous disposons sont trop récentes et n'ont pas encore été toutes analysées. Il faudra probablement attendre l'année prochaine.



Dr Brigitte Séradour - DR

Qu'est-ce qui freine encore les femmes à participer ?

Outre les facteurs classiques inhérents à toute campagne de dépistage généralisé et qui sont de plus en plus étudiés (*voir éditorial*), il semble que bon nombre de femmes sont persuadées d'être correctement suivies et que ce programme ne s'adresse donc pas à elles. Et beaucoup de gynécologues sont encore réticents face à ce programme national, ils ont peur de perdre leur rôle vis-à-vis de leurs patientes. En pratique, cela signifie qu'une proportion importante de femmes répond à la première invitation du programme puis, par la suite, se fait prescrire une mammographie par son médecin traitant ou son gynécologue et échappe alors au programme. Ces femmes sont surveillées mais hors programme, ce qui pose la question de la rythmicité des mammographies. À nous de mieux communiquer et de faire comprendre à ces femmes qu'il est meilleur pour elles de rester dans le programme et de respecter le rythme établi d'une mammographie tous les deux ans.

Qu'en est-il de la fidélisation des femmes dans les départements ayant déjà organisé plusieurs campagnes bisannuelles ?

Le taux de participation de 45% en 2005 annoncé récemment par l'InVS ne distingue pas les femmes qui ont répondu à une première invitation de celles qui participaient à leur deuxième ou troisième campagne. Ce taux de fidélisation des femmes n'a pour l'instant été étudié que dans quelques régions. Il serait d'environ 70 % en Pays de Loire ou en Alsace contre seulement 40 % en Provence Alpes Côte d'Azur. Mais cela ne signifie pas pour autant que les femmes ne se font pas surveiller. Comme je viens de l'expliquer, bon nombre d'entre elles subissent des mammographies hors programme. Il nous faut maintenant des études qui distinguent taux de participation et taux de fidélisation afin de mesurer l'ampleur de ce phénomène. Il est évident que pour que ce programme national atteigne ses objectifs, c'est-à-dire une réduction de la mortalité en France par cancer du sein, il est indispensable de fidéliser les femmes dans le programme national. Nous devons leur faire comprendre l'importance de cette démarche tout au long de leur vie entre 50 et 74 ans.

Quelle place pour la mammographie numérique ?

En 2001, l'ANAES (devenue depuis la Haute Autorité de Santé) a réalisé une étude d'évaluation de la mammographie numérique en comparaison avec la mammographie classique^[1]. Elle concluait alors que « les dernières techniques de numérisation plein champ en mammographie ont des performances diagnostiques équivalentes à celles des techniques conventionnelles ». Par ailleurs, des études cliniques ont suggéré un bénéfice certain lors d'utilisation de logiciels d'aide au diagnostic, mais cela doit être encore confirmé. Il y a un an, une étude américaine indiquait que la mammographie numérique conduit au même taux de surdiagnostic que la mammographie classique, mais qu'elle est plus précise lorsqu'il s'agit de femmes de moins de 50 ans, de seins particulièrement denses ou des femmes en pré ou périménopause^[2]. En mai dernier, une autre étude américaine a révélé que la mammographie numérique a un rapport coût/efficacité plus intéressant lorsqu'il s'agit de surveiller des femmes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 ou BRCA2^[3].

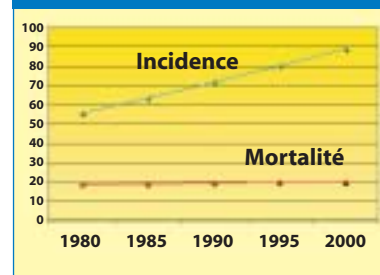
Aujourd'hui, certaines difficultés techniques, notamment concernant l'archivage et la transmission des données, et le coût des mammographes numériques freinent encore la diffusion de cette technique dans l'Hexagone. Pourtant, l'on sait bien que le passage au numérique est une évolution inévitable. Il convient donc de s'assurer de la qualité de cette technique. D'ici la fin de l'année, l'HAS devrait se prononcer sur la possibilité d'utiliser ou non de la mammographie numérique dans le cadre du programme de dépistage organisé.

^[1] Disponible dans la rubrique Publications du site www.anaes.fr

^[2] E. Pisano et al., *NEJM*, 353, 1773, 2005.

^[3] S. Plevritis et al., *JAMA*, 295, 2374, 2006.

Taux d'incidence et mortalité *



* pour 100 000 personnes-an

Source : InVS - août 2003

Prévenir les récives

L'utilisation des modulateurs sélectifs des œstrogènes ou SERM (tamoxifène et raloxifène) et des inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exemestane) est envisagée depuis plusieurs années afin de prévenir le risque de récive du cancer du sein.

■ Une récente étude du *Breast International Group* portant sur 8 010 femmes ménopausées présentant un cancer du sein précoce HER 2 positif a comparé tamoxifène et létrozole lors d'un essai clinique de phase III. Ses résultats indiquent clairement que le létrozole est plus efficace pour réduire les risques de récive du cancer, particulièrement à des sites distants, que le tamoxifène.

(BIG 1-98 Collaborative Group, *NEJM*, 353, 2747, décembre 2005).

■ Une étude européenne présentée à l'ASCO cette année révèle que chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce HER 2 positif, la prise d'exemestane après deux ou trois ans de tamoxifène permet de réduire de 25 % le risque de récive et d'augmenter de 17 % les chances de survie comparativement aux patientes qui ont poursuivi le traitement par le tamoxifène seul pendant cinq ans. (R. Coombes et al., *J Clin Oncol*, 24, n°18 Supplement, LBA527, juin 2006).

Liens utiles

POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ :

- Les 28^{èmes} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire auront lieu à Lille du 8 au 10 novembre prochain.

www.senologie.com

- Évaluation de l'application du nouveau cahier des charges du dépistage du cancer du sein (Sept/2005). Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire publié par l'InVS

www.invs.sante.fr/beh/2005/36/index.htm

POUR LES PATIENTES :

- Site officiel d'information sur le dépistage organisé du cancer du sein. Les professionnels peuvent aussi y commander des documents d'information à distribuer à leurs patientes.

www.rendezvousantepus.net

- Site d'information grand public développé par le Centre Alexis Vautrin de Nancy.

www.cancer-sein.net

- L'association Europa Donna est une coalition européenne contre le cancer du sein, qui rassemble, informe, soutient les femmes dans leur lutte contre la maladie.

www.europadonna.fr

Interview du Dr Dominique Stoppa-Lyonnet *



Dr D. Stoppa-Lyonnet - DR

Prédisposition génétique : «Le risque justifie la mise en place de mesures spécifiques»

Existe-t-il une prédisposition génétique au cancer du sein ?

Clairement oui : on estime globalement qu'entre 4 et 5 % de l'ensemble des cancers du sein diagnostiqués chaque année en France est lié à une prédisposition héréditaire. On sait maintenant que cela est lié à la présence d'une mutation sur l'un des deux gènes majeurs de prédisposition appelés BRCA1 ou BRCA2 (Breast Cancer). Ces mutations sont associées à un risque extrêmement élevé de cancers du sein (50 à 70 % à l'âge de 70 ans) mais aussi de l'ovaire (10 à 40 %). Ces risques justifient la mise en place de mesures spécifiques de dépistage et de prévention.

À qui s'adresse le test de diagnostic moléculaire ?

Ces cancers héréditaires surviennent en général à un âge très inférieur à l'âge moyen de diagnostic dans la population générale. Il s'agit donc de femmes qui ne sont pas encore concernées par le programme national de dépistage. En général, elles nous sont adressées parce qu'elles comptent dans leur famille un nombre important de cancers de seins et/ou survenus à un âge très jeune. Des critères précis permettent aujourd'hui de définir les indications actuelles des tests génétiques qui sont réalisés dans des consultations d'oncogénétique (F. Eisinger et al., *Bulletin du Cancer*, 91, 219-37, 2004).

Concrètement, en quoi consiste ce test ?

Il s'agit de rechercher différents types d'anomalies sur BRCA1 et BRCA2 en séquençant ces gènes mais aussi, grâce à des techniques complémentaires, de détecter la présence de réarrangements complexes. Les résultats de ces analyses sont parfois d'interprétation difficile : certaines variations ne sont pas liées à une augmentation du risque de cancer. Si aucune mutation n'a été identifiée ou lorsqu'une variation a été détectée, le résultat doit être rendu avec prudence, car il n'élimine pas la présence d'un facteur de prédisposition.

Quelle est la place des services d'oncogénétique en France ?

Grâce aux 51 centres d'oncogénétique répartis sur l'ensemble du territoire, plus de 17 000 consultations ont été réalisées en 2004, dont le plus grand nombre concernait le cancer du sein et de l'ovaire. Le nombre de consultations a augmenté de 40 % en un an grâce au soutien de l'INCa qui mène une politique très structurante. Un effort très important a été accompli. Des structures multidisciplinaires réunissant gynécologues, sénologues, radiologues, chirurgiens, psychologues et généticiens se mettent en place. Mais les besoins restent importants ; de nouveaux centres devraient être ouverts permettant de diminuer les délais de rendez-vous.

* Chef du service de génétique oncologique de l'Institut Curie à Paris.

Prévention

Hormones et prévention primaire

Après examen complet de la littérature scientifique, un groupe de travail du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC-IARC) a récemment conclu que les contraceptifs oraux œstrogénostatifs combinés et l'hormonothérapie ménopausique œstrogénostatique sont cancérigènes. Semant le trouble en plein cœur de l'été, le CIRC a alors décidé de classer la pilule et le traitement hormonal substitutif (THS) dans le groupe 1 des substances cancérigènes. Pourtant, plusieurs études viennent mettre en balance cette décision :

- En 2002 aux États-Unis, une vaste étude cas-contrôle rassemblant près de 10 000 femmes âgées de 35 à 64 ans a conclu que l'utilisation d'une contraception orale n'était pas associée à une augmentation de risque de cancer du sein. (P. Marchbanks et al., *NEJM*, 346, 2025, juin 2002).
- Si aux États-Unis le rôle du THS dans l'augmentation du risque de cancer du sein est avéré, la situation est différente en France. Se basant sur l'étude de la

cohorte E3N (100 000 femmes suivies depuis 1990), les chercheurs ont révélé que la combinaison œstrogènes et progestérone de synthèse augmente le risque de cancer du sein, même pour une période de prescription ne dépassant pas deux ans. Par contre, si les œstrogènes sont utilisés seuls ou combinés avec de la progestérone micronisée, comme c'est plus souvent le cas en France, le risque ne semble pas augmenté (A. Fournier et al., *Int J Cancer*, 114, 448, avril 2005).

D'autre part, deux études américaines présentées à l'ASCO cette année détaillent les avantages et inconvénients respectifs du raloxifène et tamoxifène (modulateurs sélectifs des œstrogènes ou SERM) dans la réduction du risque primaire de cancer du sein chez des femmes ménopausées. Les deux principes actifs sont aussi efficaces dans la réduction du risque, mais présentent des profils d'effets secondaires différents. (V. Vogel et al., *JAMA*, DOI:10.1001/jama.295.23.joc60074, juin 2006. - S. Land et al., *JAMA*, DOI:10.1001/jama.295.23.joc60075, juin 2006).