



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

**Dépistage du cancer du sein
chez les femmes de 40 à 49 ans
et de 70 à 79 ans en France**

Date de validation par le collège : 21 mars 2013

www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

1.	Introduction	5
2.	Saisine	6
3.	Epidémiologie du cancer du sein en France	7
4.	Etat des lieux du dépistage du cancer du sein en France	10
4.1	Historique et rappel des modalités du programme national de dépistage organisé	10
4.2	Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans	11
4.2.1	Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur l'éventuelle extension du dépistage organisé chez les femmes âgées de 40 à 49 ans	11
4.2.2	Pratiques de dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans	11
4.2.3	Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur le dépistage organisé chez les femmes âgées de 70 à 74 ans	12
4.2.4	Pratique de dépistage chez les femmes âgées de 70 à 74 ans	13
4.2.5	Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur l'éventuelle extension du dépistage organisé chez les femmes âgées de 75 à 79 ans	14
4.2.6	Pratique de dépistage chez les femmes de 75 à 79 ans	14
5.	Recommandations internationales et rapports d'évaluation des agences d'évaluation	15
5.1	Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans	15
5.1.1	Efficacité du dépistage par mammographie (par rapport à une prise en charge standard)	15
5.1.2	Effets négatifs du dépistage par mammographie	16
5.1.3	Estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes	16
5.1.4	Evaluation économique du dépistage	18
5.1.5	Conclusion	18
5.2	Dépistage chez les femmes âgées de 70 à 79 ans	18
5.2.1	Efficacité / effets négatifs du dépistage par mammographie	18
5.2.2	Estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes	19
5.2.3	Conclusion	22
6.	Analyse de la demande	23
6.1	Libellé retenu	23
6.2	Objectifs de l'évaluation	23
6.3	Enjeux de l'évaluation	23
6.4	Champ de l'évaluation	23
6.5	Questions et critères d'évaluation	24
6.6	Recherche documentaire	24
7.	Méthode de travail et modalités de réalisation	25
7.1	Planification du travail : analyse de la littérature	25
7.2	Composition qualitative des groupes de travail et de lecture	25
7.3	Partenaires institutionnels	26

8. Production prévue	26
9. Travaux en cours au sein de la HAS en relation avec le thème	26
10. Calendrier de réalisation	26
Bibliographie	27
Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage	29
Annexe 2. Synthèse des rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé (<i>Health Technology Assessment</i>) et de revue Cochrane sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et 70-79 ans	34
Annexe 3. Recherche documentaire.....	39

1. Introduction

Cette note de cadrage fait suite à l'inscription au programme de travail 2012 de la Haute Autorité de Santé (HAS) du thème « Dépistage du cancer du sein des femmes âgées de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans »¹. Elle a pour objectifs de présenter le contexte et les enjeux de la saisine ainsi que de déterminer le champ, les questions d'évaluation, la méthode et les moyens pouvant être mis en œuvre pour y répondre. Elle précise en outre la composition des groupes de travail et de lecture qui collaboreront à l'élaboration du rapport d'évaluation.

Elle repose sur une synthèse argumentée des données de la littérature mais prend également en compte les avis et attentes du demandeur et des différentes parties prenantes concernées (institutionnels, agences sanitaires, collèges professionnels, sociétés savantes, associations de patients), consultés à l'occasion d'une réunion de cadrage.

La saisine initiale ne concernait pas les femmes âgées de 70 à 74 ans dans la mesure où ces femmes sont d'ores et déjà invitées à participer au programme national de dépistage organisé en France depuis 2004. Toutefois, les données de la littérature, en particulier des travaux récents portant sur l'évaluation du dépistage du cancer du sein des femmes de 70 à 74 ans ainsi que l'avis du demandeur et des parties prenantes consultés au cours du cadrage (cf. compte-rendu de la réunion de cadrage Annexe 1) ont conduit la HAS à étendre l'analyse à cette tranche d'âge.

Ainsi, après avis favorable de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) et validation par le Collège de la HAS, la présente note de cadrage porte sur l'évaluation du dépistage du cancer du sein des femmes de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/has_programme_de_travail_2012.pdf

2. Saisine

La saisine provient de la Direction générale de la santé pour le programme de travail 2011 de la HAS et s'inscrit dans le cadre de la mesure 16 du Plan cancer 2009-2013.

► Intitulé de la saisine initiale

Dépistage du cancer du sein des femmes âgées de 40 à 49 ans ou de 75 à 79 ans :

- 1 Intérêt médico-économique du dépistage organisé pour les femmes à risque moyen
- 2 Recommandations de bonne pratique pour les femmes à risque moyen et à haut risque

► Mesure 16. Action 16.2 du Plan cancer 2009-2013

Intitulé de l'action 16.2 : Définir les modalités d'évolution vers de nouvelles techniques de dépistage et des stratégies des programmes nationaux de dépistage.

Développement : Soutenir des expérimentations portant sur de nouvelles modalités de dépistage des cancers. Ces études devront répondre à l'intérêt que pourrait apporter une extension de la tranche d'âge de la population invitée à participer au dépistage du cancer du sein. Elles prendront notamment en compte les aspects médico-économiques, les enjeux éthiques et déontologiques.

La DGS justifie la saisine de la HAS en raison de publications récentes et contradictoires débattant de l'intérêt du dépistage avant 50 ans, rendant inopportun le lancement d'une expérimentation prévue dans le cadre du plan cancer concernant l'extension de la tranche d'âge du dépistage organisé. Une autre justification avancée est la demande forte et récurrente de dépistage par les gynécologues et les femmes, avant 50 ans et après 75 ans.

L'impact attendu selon le demandeur est donc l'extension éventuelle du programme de dépistage organisé aux tranches d'âge considérées ainsi que la modification des pratiques professionnelles en matière de dépistage du cancer du sein.

La finalité du travail attendue est l'actualisation du rapport d'évaluation HAS de 2004 (« Opportunité d'étendre le programme national de dépistage organisé aux femmes de 40 à 49 ans ») incluant l'extension à la tranche d'âge supérieure et la constitution d'un état des lieux des connaissances sur les facteurs de risque du cancer du sein.

3. Epidémiologie du cancer du sein en France

Avec 53 000 nouveaux cas en 2011 (intervalle de confiance non disponible), le cancer du sein est, en France, tous âges confondus, le plus fréquent chez la femme (33,5 % de l'ensemble des cas de cancers chez la femme) avant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il se situe également en tête de la mortalité avec 11 400 décès en 2011 (18,0 %). Ces résultats pour l'année 2011, publiés par l'InVS, sont des projections calculées à partir de l'incidence observée pour la période 1975-2006 (réseau Francim) et à partir de la mortalité observée pour la période 1975-2008² (1)

L'incidence du cancer du sein a augmenté de façon importante et constante sur la période 1980-2005 : le taux d'incidence standardisé (selon la population mondiale) a presque doublé, passant de 56,8 en 1980 à 101,5 pour 100 000 personnes-années en 2005. Le taux d'évolution, en moyenne de 2,4 % par an entre 1980 et 2005, était cependant légèrement inférieur sur la période récente 2000-2005 (+2,1 % par an). Le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans (risque cumulé 0-74 ans) a fortement augmenté, de 4,9 % pour les femmes nées en 1910 à 12,1 % pour les femmes nées en 1950. On observe toutefois un infléchissement de cette augmentation pour les générations de femmes nées après 1945, possiblement lié à la stabilisation des facteurs de risque auxquels sont exposées les jeunes générations (2).

La mortalité, qui était restée stable depuis 1980, a amorcé une décroissance en 2000 : le taux d'évolution annuel de la mortalité est de -0,4 % sur l'ensemble de la période 1980-2005 alors qu'il est de -1,3 % sur la période récente 2000-2005.

Selon l'InVS, les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France, sans que leurs parts respectives puissent être précisées. Les données analysées (jusqu'en 2003) n'ont pas permis d'observer l'effet de la diminution des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause survenue après cette date.

Plusieurs registres ont cependant observé une diminution du taux d'incidence après 2003, particulièrement chez les femmes de plus de 50 ans (3,4) .

L'incidence et la mortalité par tranche d'âge sont détaillées dans les Tableaux 1 et 2.

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge jusqu'à 70 ans puis diminue. Elle double entre les femmes de 40-44 ans et les femmes de 50-54 ans et passe de 144/100 000 personnes-années à 280/100 000. A partir de 70 ans, l'incidence diminue et passe de 416/100 000 à 328/100 000 entre les femmes de 65-69 ans et 75-79 ans.

La mortalité du cancer du sein augmente avec l'âge et passe de 16,6/100 000 pour les femmes de 40-44 ans et 27,1/100 000 pour les femmes de 45-49 ans à 40,1/100 000 pour les femmes de 50-54 ans. Pour les femmes de 75-79 ans, elle est de 117/100 000 (5)

² Ils reposent sur des hypothèses qui considèrent, pour la localisation du sein, un taux d'incidence constant après 2005. Les épidémiologistes ont retenu ce scénario pour le sein (parmi 3 scénarios possibles) dans l'éventualité d'un effet de la diminution de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, similaire à ce qui a été observé dans d'autres pays

Tableau 1. Incidence du cancer du sein par tranche d'âge en 2005*

Tranche d'âge	Nombre de cas	Taux standardisé (pop. mondiale) pour 100 000 personnes-années
[0-14]	0	0
[15-19]	3	0,2
[20-24]	24	1,2
[25-29]	153	8
[30-34]	643	30,7
[35-39]	1 565	72,4
[40-44]	3 194	144
[45-49]	5 017	232,4
[50-54]	5 894	280
[55-59]	7 082	339,1
[60-64]	5 732	409,1
[65-69]	5 597	416
[70-74]	5 143	371,2
[75-79]	4 241	328,4
[80-84]	3 272	302,2
[85-89]	1 384	275,2
[90-94]	683	224,7
[95-]	187	168,2

Source : InVS 2008 (2)

Tableau 2. Mortalité du cancer du sein par tranche d'âge en 2006*

Tranche d'âge	Nombre de décès	Taux standardisé (pop. mondiale) pour 100 000 femmes
[0-14]	0	0
[15-19]	0	0
[20-24]	3	0,15
[25-29]	17	0,88
[30-34]	74	3,58
[35-39]	214	9,86
[40-44]	368	16,56
[45-49]	586	27,07
[50-54]	846	40,14
[55-59]	1 171	55,94
[60-64]	997	67,77
[65-69]	1 045	79,06
[70-74]	1 279	93,54
[75-79]	1 500	117,00
[80-84]	1 445	136,15
[85-]	1 896	211,61

Source : InVS 2009 (5)

L'InVS a également comparé les évolutions du taux de mise en ALD (données disponibles de 1997 à 2009) et du taux d'incidence.

Les évolutions des taux de mise en ALD et taux d'incidence sont similaires sur la période 1997-2005 puis, sur la période de projection du taux d'incidence après 2005, une rupture de tendance est observée avec une légère diminution des ALD contre une stabilisation du taux d'incidence (scénario retenu par les épidémiologistes). En analysant, le taux de mise en ALD par classes d'âge, on observe que ce taux diminue chez les femmes de 50 à 74 ans et qu'il augmente légèrement chez les femmes de 75 ans et plus (6).

4. État des lieux du dépistage du cancer du sein en France

4.1 Historique et rappel des modalités du programme national de dépistage organisé

La mise en œuvre d'un programme national de dépistage organisé (anciennement Programme National de Dépistage Systématique du cancer du sein (PNDS)) a été décidée en 1993, après un premier essai en 1989, et officialisée en mai 1994 par arrêté. En juin 1996, 20 départements français avaient instauré le programme de dépistage.

Généralisé en mars 2004 à l'ensemble du territoire, le programme national de dépistage organisé du cancer du sein s'adresse à toutes les femmes de 50 à 74 ans et consiste en la réalisation tous les deux ans d'une mammographie bilatérale à 2 incidences (de face et oblique externe), avec une deuxième lecture systématique en cas de cliché normal (mammographie négative). Si la mammographie est positive, le radiologue réalise un bilan complémentaire pour le classement définitif de l'image (cliché de profil, agrandissement et/ou échographie) puis propose une surveillance ou des prélèvements pour un examen histologique.

Certaines femmes présentant des facteurs de risque particuliers sont exclues du programme :

- de façon provisoire :
 - les femmes bénéficiant d'une surveillance d'une anomalie probablement bénigne.
- de façon définitive :
 - les femmes qui bénéficient d'une prise en charge spécifique pendant et après le traitement d'un cancer du sein,
 - les femmes qui bénéficient d'un suivi spécifique en raison de facteurs de risques particuliers :
 - femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein ou à forte probabilité d'en être porteuses (ce risque ayant été établi en consultation spécialisée d'oncogénétique),
 - femmes pour lesquelles une intervention chirurgicale avec biopsie a mis en évidence un facteur de risque histologique (néoplasie lobulaire in situ, hyperplasie canalaire atypique).
- Ces femmes doivent bénéficier d'un suivi dans un contexte pluridisciplinaire, mettant en oeuvre des protocoles spécifiques, souvent dans le cadre de protocoles de suivi évalués.

Les modalités pratiques sont décrites dans un cahier des charges publié en 2001 et mis à jour en 2006 (7).

La mammographie de dépistage est prise en charge à 100% dans le cadre du tiers payant.

Par ailleurs, un arrêté du 24 janvier 2008 permet la réalisation de mammographies numériques dans le cadre du programme.

En 2009, le taux de participation au programme organisé était de 53,0% (52,8% sur la période 2008-2009).

4.2 Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans

4.2.1 Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur l'éventuelle extension du dépistage organisé chez les femmes âgées de 40 à 49 ans

En 1997, l'ANAES a réalisé une évaluation externe du programme de dépistage. Devant la présence de données contrastées, l'ANAES a considéré que l'extension du programme aux femmes plus jeunes était encore du domaine de la recherche.

En 1999, l'ANAES a publié un rapport sur le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie, dans le but de proposer d'éventuelles modifications des modalités du programme français en cours d'expérimentation à cette date (8).

Le critère de jugement d'efficacité était la mortalité spécifique. Dans la tranche d'âge 40-49 ans, le bénéfice du dépistage systématique en termes de mortalité spécifique évitée était faible et apparaissait après au moins dix ans de suivi mammographique régulier et réalisé dans des conditions optimales. Les risques du dépistage n'étaient pas nuls, en particulier le risque de faux positifs qui entraînaient la réalisation d'examen complémentaires pour confirmer l'absence de cancer, sources en particulier d'inquiétudes inutiles et de traumatisme psychologique. De ce fait, la mise en œuvre du dépistage systématique dans cette tranche d'âge n'a pas été recommandée à l'époque. En effet, les conclusions de l'Anaes ont confirmé l'intérêt du dépistage systématique du cancer du sein dans la tranche d'âge 50-69 ans, au motif qu'il permettait une réduction significative de la mortalité après 5 ans de suivi, variant entre 26 et 34 %. L'Anaes a ainsi recommandé :

- le dépistage généralisé du cancer du sein des femmes de 50 à 69 ans ;
- une mammographie avec deux incidences réalisée tous les 2 ans ;
- une poursuite du dépistage entre 70 et 74 ans chez les femmes précédemment incluses dans le programme.

En 2004, l'ANAES a évalué l'efficacité du dépistage, les effets délétères et l'intérêt économique d'une extension du programme de dépistage organisé du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans (9). L'efficacité sur la mortalité spécifique n'était pas prouvée par des études de bonne qualité méthodologique et de puissance satisfaisante dans cette tranche d'âge. De plus, si elle existe, la réduction de la mortalité spécifique était inférieure à celle observée chez les femmes de plus de 50 ans. Les effets délétères, eux, seraient majorés (sans quantification disponible de cette augmentation du risque) et étaient documentés par des études de faible niveau de preuve. Enfin, le rapport coût-efficacité était supérieur à celui des classes d'âge plus élevé sans permettre de trancher sur l'intérêt économique collectif de l'extension du programme aux femmes âgées de 40 à 49 ans.

Cependant, ce travail précisait que ces conclusions pourraient être revues après la publication des résultats d'un essai multicentrique randomisé anglais (10) qui a étudié l'efficacité du dépistage du cancer du sein par mammographie annuelle chez des femmes âgées de 40-41 ans à l'inclusion. Il suggérait également la réalisation d'une modélisation pour la France et chez les femmes âgées de 45 à 50 ans et 40 à 50 ans pour explorer l'ensemble des dimensions décrites ci-dessus.

4.2.2 Pratiques de dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans

En l'absence de dépistage organisé, le dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans n'est actuellement réalisé que de façon individuelle.

Comme il n'existe pas de code CCAM spécifique pour la mammographie de dépistage (hormis le code QEQK004 réservé au dépistage organisé), il est impossible en 2012 de quantifier précisément le nombre de femmes de moins de 50 ans et de 75 ans et plus pratiquant des mammographies de dépistage.

Néanmoins, les données disponibles semblent indiquer que ce dépistage est fréquent.

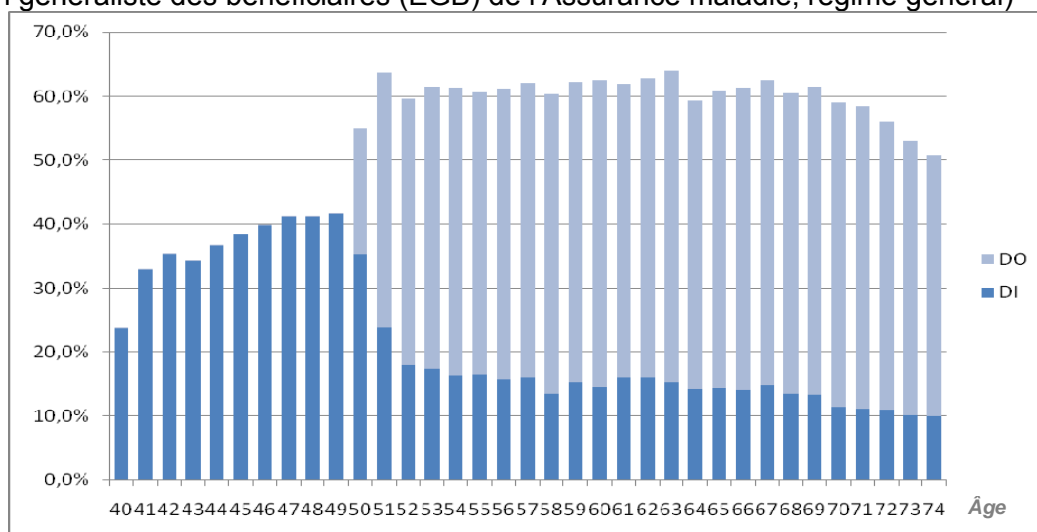
Dans le baromètre santé 2005 de l'Inpes, réalisé sur le mode déclaratif, 77,6% des femmes entre 40 et 49 ans interrogées ont rapporté avoir eu recours à la mammographie au moins une fois dans leur vie (71,6 % en 1995 et 74,1 % en 2000) et pour 46,9 % elle avait été réalisée dans les 2 années précédant l'enquête (contre 41,3 % en 1995). Le baromètre cancer 2005 trouve des résultats similaires : 80,2 % des femmes entre 40 et 49 ans rapportent au moins une mammographie au cours de leur vie et pour 53,2 %, elle avait été réalisée dans les 2 ans.

Les données publiées du baromètre santé 2010 et du baromètre cancer 2010 ne donnent pas de résultats concernant les femmes dans la tranche d'âge d'intérêt.

A partir des données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie qui inclut les bénéficiaires du régime général uniquement (d'où la possibilité de biais), la HAS a évalué les pratiques de dépistage des femmes de moins de 50 ans (11). La HAS précisait que 37 558 femmes étaient âgées de 40 à 49 ans dans l'EGB. Parmi ces femmes, plus d'une sur trois soit 13 864 (36,9% IC 99% [36,3 ; 37,6]) avait eu au moins une mammographie sur les deux années étudiées. Il s'agissait de mammographies de dépistage individuel (DI) sans facteur de risque ou de diagnostic ou suivi d'une pathologie mammaire, le nombre de mammographies de dépistage organisé étant pratiquement nul. Le recours à la mammographie en DI, suivi ou diagnostic était relativement faible à 40 ans (23,7%), il augmentait nettement à 41 ans (33,0%) et dépassait les 40% entre 47 ans et 49 ans (cf. Figure 1).

De même, la proportion de femmes de 40 à 49 ans ayant eu une échographie dans le même temps que la mammographie (de 0 à 7 jours) est de 62,4%, résultat très proche de celui observé chez les femmes âgées de 50 à 74 ans (61,4%).

Figure 1. Recours à la mammographie en fonction de l'âge des femmes (données 2008-2009 de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance maladie, régime général)



Note : DO : dépistage organisé – DI : dépistage individuel

Source : HAS 2011 (11)

4.2.3 Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur le dépistage organisé chez les femmes âgées de 70 à 74 ans

En 1997, l'ANAES a évalué le programme national de dépistage organisé (anciennement Programme National de Dépistage Systématique du cancer du sein (PNDS)). Elle a utilisé comme critères de jugement des indicateurs de court et de moyen terme. Ces indicateurs portaient sur le fonctionnement du programme (taux de participation) et sur les résultats mesurables (uniquement taux de mortalité par cancer chez les femmes dépistées) (12).

A cette époque, trop peu d'essais avaient étudié l'intérêt de dépister les femmes de 70 à 74 ans. C'est pourquoi l'ANAES a proposé de limiter le programme de dépistage aux femmes de 50 à 69 ans.

L'ANAES a donc conclu que la balance bénéfices/risques était en faveur du dépistage systématique par mammographie tous les 2-3 ans, pour les femmes âgées de 50 à 69 ans si toutes les femmes qui présentent un test positif bénéficient d'examens complémentaires (autres clichés, éventuelle échographie, éventuelle biopsie) afin qu'un diagnostic de cancer ou d'absence de cancer puisse être posé et si, en cas de découverte de cancer, un traitement adapté est mis en œuvre.

Dans son évaluation de la balance bénéfices/risques, l'ANAES a indiqué aussi qu'un autre élément important à prendre en compte est la participation des femmes au dépistage. Pour l'OMS, le taux de participation doit être d'au moins 70 % pour obtenir une baisse significative de la mortalité et l'Union Européenne considère, elle, un taux de 60 % comme acceptable et un taux supérieur à 75 % comme souhaitable. L'ANAES a indiqué qu'elle n'a pas pu identifier en France, dans les délais impartis, d'études publiées concernant les aspects psycho-sociologiques de l'adhésion et de la participation des femmes aux campagnes de dépistage du cancer du sein.

Cependant, elle a indiqué qu'un des éléments susceptibles d'améliorer cette participation est l'attitude du corps médical, en particulier celle des médecins généralistes. Ainsi elle a souligné la nécessité de les former et les inciter à faire entrer leurs patientes dans le programme.

Dans son rapport de 1999, rapport visant à proposer d'éventuelles modifications des modalités du programme, l'ANAES a conclu que :

- dans la population générale, le bénéfice du dépistage du cancer du sein en termes de mortalité évitée était démontré dans la tranche d'âge 50-69 ans. Dans cette tranche d'âge, le dépistage systématique est donc recommandé ;
- dans la tranche d'âge 70-74 ans, l'incidence du cancer du sein était élevée, mais les données concernant l'efficacité du dépistage de masse étaient rares. Tenant compte des difficultés d'organisation à grande échelle, l'extension du dépistage à cette tranche d'âge semblait donc prématurée en France. Par contre, l'ANAES a recommandé la poursuite du dépistage entre 70 et 74 ans pour les femmes précédemment incluses dans le programme de dépistage systématique entre 50 et 69 ans.

Les effets négatifs du dépistage n'ont pas été pris en compte pour les femmes de plus de 50 ans dans cette évaluation (8).

Depuis le 1^{er} janvier 2004, l'ensemble des départements français participe au dépistage organisé du cancer du sein. Toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées à y participer tous les 2 ans (en dehors des femmes présentant certains facteurs de risque décrits précédemment).

4.2.4 Pratique de dépistage chez les femmes âgées de 70 à 74 ans

Depuis le 1^{er} janvier 2004, le programme de dépistage est identique à celui proposé aux femmes de 50 à 69 ans. Le dépistage est recommandé pour ces femmes si elles n'ont ni risque héréditaire ni antécédent de cancer du sein et consiste en la réalisation biennale d'une mammographie bilatérale à 2 incidences (de face et oblique externe), avec une deuxième lecture systématique en cas de cliché normal (mammographie négative)(7).

Dans le baromètre santé 2005 de l'Inpes, 82,2% des femmes entre 70 et 75 ans interrogées ont déclaré avoir eu recours à la mammographie au moins une fois dans leur vie (57,4% en 1995 et 72,3 % en 2000). Pour 56,4 % des femmes de 70 à 74 ans, cette mammographie avait été réalisée dans les 2 années précédant l'enquête (contre 31,4 % en 2000 et 25,1% en 1995). Des résultats comparables étaient retrouvés dans le baromètre cancer 2005 puisque 91,2 % des femmes de 70 à 74 ans rapportaient avoir réalisé au moins une mammographie au cours de leur vie et pour 58,1 %, elle avait été réalisée dans les 2 ans.

Les données du baromètre santé 2010 ne sont pas encore accessibles. Dans le baromètre cancer 2010, le taux de dépistage (mammographie réalisée au cours des deux dernières années) progresse chez les femmes de 70-74 ans (82,3 %) mais reste inférieur à celui observé chez les fem-

mes de 50-59 et 60-69 ans (89,3 et 89,1 % respectivement), même si cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique.

Dans son analyse de l'EGB, la HAS n'avait pas analysé spécifiquement la participation au dépistage de la tranche d'âge 70-74 ans (13).

4.2.5 Précédents travaux de l'ANAES-HAS sur l'éventuelle extension du dépistage organisé chez les femmes âgées de 75 à 79 ans

Aucun travail n'a été réalisé par l'ANAES-HAS sur cette population.

4.2.6 Pratique de dépistage chez les femmes de 75 à 79 ans

Les données publiées du baromètre santé 2005 et 2010 et du baromètre cancer 2005 et 2010 ne donnent pas de résultats concernant les femmes dans la tranche d'âge d'intérêt et dans son analyse de la participation au dépistage, la HAS n'a pas réalisé d'estimation pour les femmes âgées de plus de 75 ans (13).

5. Recommandations internationales et rapports d'évaluation des agences d'évaluation

Cette partie présente les résultats de l'analyse de la littérature réalisée à partir des rapports-recommandations des agences d'évaluation en santé étrangères ainsi que des méta-analyses et modèles identifiés par la recherche documentaire effectuée pour ce cadrage.

Depuis la publication du rapport de l'ANAES en mars 2004, et surtout depuis la publication de l'essai multicentrique randomisé anglais dédié aux femmes de moins de 50 ans (UK Age Trial) (10), quatre rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment*) et une revue Cochrane (publiée en 2009 et actualisée en 2012) ont été publiés : Centre fédéral d'expertise et de soins de santé (KCE, Belgique) (14,15) , United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (16), Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS, Québec) (17), Gøtzsche PC (revue Cochrane) (18,19) . Des études de modélisation ayant pour objectif d'évaluer l'impact du dépistage, en particulier sur la réduction de la mortalité par cancer du sein, ont également été publiées (20-28) (cf. Annexe 2).

5.1 Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans

Les trois agences d'évaluation ont analysé la question de la pertinence du dépistage du cancer du sein chez la femme âgée de 40 à 49 ans sur les critères d'évaluation suivants :

- efficacité du dépistage par mammographie en termes de :
 - réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein,
 - réduction de la mortalité globale,
 - réduction de la mortalité spécifique chez les femmes âgées de 45 à 49 ans,
 - réduction de la mortalité spécifique chez les femmes qui participent au dépistage (plutôt que l'efficacité dans l'ensemble des femmes invitées) ;
- efficacité du dépistage par mammographie numérique comparée à la mammographie analogique (USPSTF uniquement) (16) ;
- effets négatifs du dépistage en termes de :
 - risque de cancer du sein induit par l'irradiation liée à la mammographie,
 - taux et conséquences des résultats faux positifs et faux négatifs,
 - nombre de surdiagnostics et d'examen complémentaires réalisés dans le cadre du dépistage.

Les effets éventuels du dépistage ont été estimés sur des cohortes fictives de femmes invitées ou participant à un programme de dépistage annuel sur une période de 10 ans, estimations fondées sur des modèles utilisant des données locales en fonction des pays (Québec, Belgique) et des hypothèses issues de la littérature.

5.1.1 Efficacité du dépistage par mammographie (par rapport à une prise en charge standard)

La réduction de la mortalité spécifique chez les femmes âgées de 40 à 49 ans est estimée entre 6 et 16 % selon les sources en fonction du nombre d'essais inclus dans les méta-analyses, jugés sur leur qualité (RR entre 0,94 IC95 % [0,78 ; 1,14] et 0,84 IC95 % [0,73 ; 0,96]) (14-17) . Le résultat est rarement significatif du fait de la taille insuffisante des échantillons dans les essais dont la puissance n'était pas calculée spécifiquement pour ce sous-groupe de femmes. Seul le plus récent essai, l'essai anglais (UK Age Trial) a spécifiquement étudié la population des femmes de moins de 50 ans (inclusion de femmes âgées de 40-41 ans) et son résultat est non significatif (RR = 0,83 IC95 % [0,66 1,04]) (16-18).

La réduction de la mortalité globale est faible (2 %) et non significative (18).

5.1.2 Effets négatifs du dépistage par mammographie

Le risque de cancer associé aux irradiations répétées à faible dose chez des femmes jeunes est fortement suspecté mais difficile à quantifier. Les résultats présentés par les différentes agences sont issus de revues de la littérature qui analysent des études de modélisation. Les estimations vont de 0,5 décès induit par les irradiations pour 1 000 femmes participant à un dépistage annuel avec deux clichés par sein de 40 à 49 ans (17), à un ratio entre cancer détecté / cancer induit compris entre 13 et 16 pour les femmes de 40-44 ans et 24 et 27 pour les femmes de 45-49 ans (14).

Le surdiagnostic correspond au nombre de cas de cancer du sein détectés par le dépistage et qui ne se seraient pas manifestés cliniquement en l'absence de dépistage. C'est un effet indésirable de tout dépistage. Dans le cas du cancer du sein, le dépistage détecte également les carcinomes canaux in situ dont l'évolution naturelle n'est pas systématique vers une forme invasive même si le risque est considéré comme majeur (risque relatif entre 8 et 10) (13).

Le surtraitement concerne les traitements consécutifs aux surdiagnostics ainsi que la prise en charge d'une partie des carcinomes canaux in situ diagnostiqués. Le surtraitement conduit à des inquiétudes importantes pour les femmes et à des traitements lourds dont les amputations mammaires qui n'ont pas d'influence positive sur la survie des femmes.

Les différentes méthodes d'estimation du surdiagnostic (hypothèses et postulats, méthodes de calcul et données sources) expliquent les importantes variations de résultat. Ainsi, ils varient de 1 à 50 %.

5.1.3 Estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes

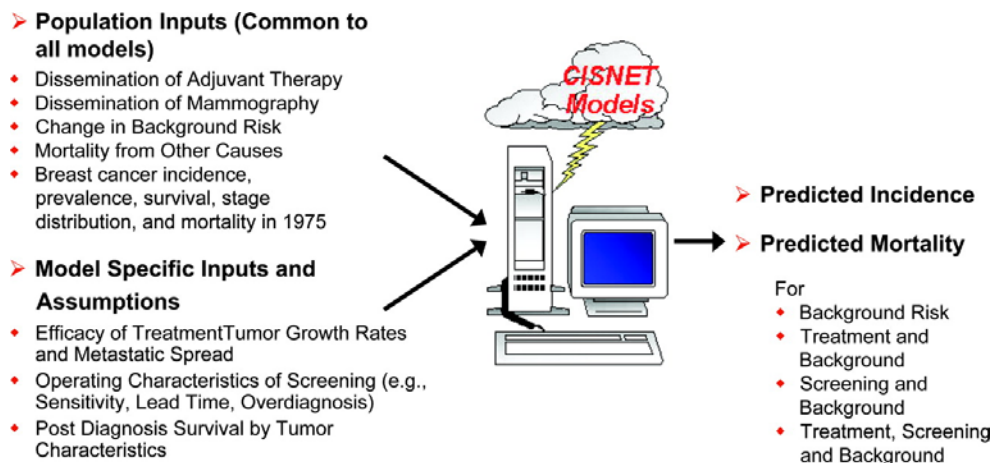
A l'issue de sa revue de la littérature, l'AETMIS retient une réduction de 0,9 décès pour 1 000 femmes de 40 ans participant à un dépistage annuel par mammographie pendant 10 ans. Ce dépistage engendrerait 0,5 décès et 4 cas de surdiagnostic.

Le KCE a réalisé un modèle décisionnel simple et bien détaillé dans son rapport et produit une estimation pour la population belge des effets du dépistage annuel par mammographie proposé aux femmes âgées de 40 ans pendant 10 ans. Il obtient les résultats suivants : 1 à 6 décès par cancer évités pour 100 000 femmes invitées au dépistage, 2 à 5 décès par cancer induit par les radiations et une réalisation annuelle de 45 000 mammographies, 2 080 biopsies, un nombre indéterminé de traitements de carcinomes canaux in situ, 20 à 100 mastectomies partielles/totales pour causes de surdiagnostic.

Des études de modélisation ont été réalisées au sein du projet CISNET (*Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network*)³ (20-26,29). Ces 7 modèles avaient pour objectif initial d'évaluer la contribution relative du dépistage par mammographie et du traitement adjuvant sur la réduction de la mortalité due au cancer du sein observée de 1975 à 2000 aux États-Unis. Ils sont également utilisés pour évaluer les tendances épidémiologiques futures et pour déterminer les stratégies optimales de prévention. Les modèles ont été développés par des équipes différentes mais pas de façon indépendante les uns des autres. Ils ont été comparés, discutés et adaptés tout au long de leur processus de développement (15,30). Ils reposent, en particulier, sur un ensemble commun d'hypothèses, de paramètres et de données (15,30) (voir figure 2). Un des 7 modèles est un modèle analytique (24), 4 sont des modèles de microsimulation (21,22,26,20), les 2 autres sont mixtes (23,25). À l'exception du modèle de Berry *et al.*, (20) qui est essentiellement épidémiologique, ils intègrent des composantes « biologiques » qui modélisent la pathologie sous-jacente, la croissance des tumeurs, l'évolution et la progression de la pathologie (30).

³ <http://cisnet.cancer.gov/>

Figure 2. Paramètres et hypothèses des modèles du *CISNET project*



Source : Feuer 2006 (30)

Dans le cadre d'un rapport d'évaluation des technologies de santé publié en 2012 (15), le KCE a décrit et évalué ces modèles au plan méthodologique et en a précisé les limites, en particulier :

- Certains choix méthodologiques effectués ainsi que le caractère non transparent de ces modèles de simulation individuelle qui reposent principalement sur des variables non observables⁴ ;
- La validité des modèles qui demeure incertaine dans la mesure où les principales données permettant de s'assurer d'une validation indépendante ont été utilisées soit directement comme paramètres dans les modèles soit pour les calibrer ;
- La non prise en compte de la qualité de vie au niveau des bénéficiaires (pas de recours au QALY, réduction de la mortalité fondée sur l'estimation des années de vie gagnées comme indicateur final de résultats) ou des risques (faux positifs, surdiagnostics, explorations inutiles, surtraitements).

En 2009, Mandelblatt *et al.* ont utilisé 6 des 7 modèles pour estimer les bénéfices et les risques de 20 stratégies de dépistage du cancer du sein (en fonction de la fréquence du dépistage, annuel ou bi-annuel, et des tranches d'âge considérées) versus l'absence de dépistage (31)⁵. Les tranches d'âges évaluées étaient les suivantes : 40-69 ans, 40-79 ans, 40-84 ans, 45-69 ans, 50-69 ans, 50-74 ans, 50-79 ans, 50-84 ans, 55-69 ans et 60-69 ans. L'efficacité était estimée en termes de réduction de la mortalité spécifique, de décès par cancer du sein évités et d'années de vie gagnées. Les effets indésirables, en termes de faux positifs. Le surdiagnostic n'était pas rapporté.

Mandelblatt *et al.* montraient que le dépistage biannuel des femmes de 40 à 69 ans induisait les différences incrémentales suivantes par rapport au dépistage biannuel des femmes de 50 à 69 ans :

- 1 décès par cancer du sein évité pour 1 000 femmes (médiane entre les modèles : 1) ;
- de 1 à 6% de réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein (médiane entre les modèles : 3%) ;
- de 18 à 40 années de vie gagnées pour 1 000 femmes (médiane entre les modèles : 25) ;
- 470 faux-positifs pour 1 000 femmes.

⁴ Notamment :

- distributions dans les états des femmes dépistées et non dépistées considérées comme un indicateurs intermédiaires de résultat (contrairement à d'autres modélisation où ces distributions observables alimentent les modèles),
- variables non observables comme indicateurs intermédiaires de résultat résultant de la structure et des hypothèses du modèle relatives à la croissance des tumeurs.

⁵ Le modèle épidémiologique de Fryback *et al.*, n'a pas été inclus dans l'évaluation qui simule les évolutions de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein entre 1975 et 2000 n'a pas été inclus dans l'analyse (26).

Par ailleurs, en 2005, Barratt *et al.* avaient évalué les bénéfices et les effets négatifs d'un dépistage biannuel par mammographie pendant 10 ans pour des femmes âgées de 40, 50, 60 et 70 ans *versus* l'absence de dépistage, au moyen d'un modèle de Markov pour la population australienne (27). Par rapport à l'absence de dépistage, le dépistage de 1000 femmes âgées de 40 ans pendant 10 ans conduisait à diagnostiquer 7,5 cancers du sein supplémentaires et à éviter 0,5 décès par cancer du sein (2 versus 2,5 décès). Le modèle ne prenait pas en compte les effets du dépistage en termes d'avance au diagnostic et de stades de cancers dépistés sur la morbidité.

5.1.4 Evaluation économique du dépistage

Aucun des 3 rapports d'évaluation (14,16,17) n'a inclus d'évaluation économique du dépistage du cancer du sein des femmes de 40 à 49 ans.

A ce stade, une seule étude de modélisation comprenant une évaluation économique du dépistage du cancer du sein chez les femmes à partir de 40 ans a été identifiée dans la littérature (28). Il s'agit d'un modèle de Markov dont l'objectif était de comparer le rapport coût-efficacité du dépistage organisé par mammographie à celui du dépistage individuel en Suisse (taux de participation respectifs de 70% et 20% de la population). La modélisation concluait, pour les femmes âgées de 40 ans, en faveur du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel, à une réduction de la mortalité toutes causes à 10 ans de 0,7%, à 10 décès évités pour 100 000 femmes sur 10 ans ainsi qu'à 0,022 années de vie supplémentaires. En termes d'efficience, le coût incrémental par année de vie sauvée du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel était estimé à 73 018 \$ (avec des taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et de 1,5% pour les années de vie). Le modèle ne prenait pas en compte les effets du dépistage sur la morbidité (28).

5.1.5 Conclusion

Les conclusions des 3 rapports sont concordantes, en défaveur du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans du fait de :

- une réduction de la mortalité spécifique faible et mal établie ;
- des effets négatifs importants mais également mal établis tels que les cancers induits par les irradiations et le surdiagnostic / surtraitement ;
- une réduction de la mortalité spécifique plus faible et des effets négatifs plus importants que pour les femmes de plus de 50 ans.

Par ailleurs, l'efficience du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans est mal documentée.

Les 3 rapports recommandent que le dépistage du cancer du sein, chez les femmes âgées de moins de 50 ans, soit fondé sur l'évaluation individuelle du risque et les préférences de la femme.

5.2 Dépistage chez les femmes âgées de 70 à 79 ans

5.2.1 Efficacité / effets négatifs du dépistage par mammographie

Aucun essai contrôlé randomisé n'a inclus des femmes âgées de plus de 75 ans. Un seul essai a inclus des femmes âgées de 70 à 74 ans, l'essai suédois Two-County trial. Son résultat est non significatif (RR = 1,12 IC95 % [0,73 1,72]) (16).

Sur la base de sa revue de la littérature, l'USPSTF recommande le dépistage biennal par mammographie chez les femmes de 50-74 ans (16).

Dans son évaluation, fondée sur une modélisation, le KCE ne recommande pas d'étendre le dépistage à la tranche d'âge 70-74 ans (cf. partie Estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes ci-dessous) (15).

L'USPSTF est la seule agence qui a considéré la question du dépistage chez les femmes de plus de 75 ans et s'est abstenu de produire une recommandation par manque de données pour conclure (grade : I pour insuffisant evidence) (16).

5.2.2 Estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes

Le KCE a publié en avril 2012 un rapport d'évaluation relatif à l'extension du dépistage organisé du cancer du sein aux femmes de 70 à 74 ans (15). Ce rapport comprenait une analyse de la littérature et une modélisation ad-hoc.

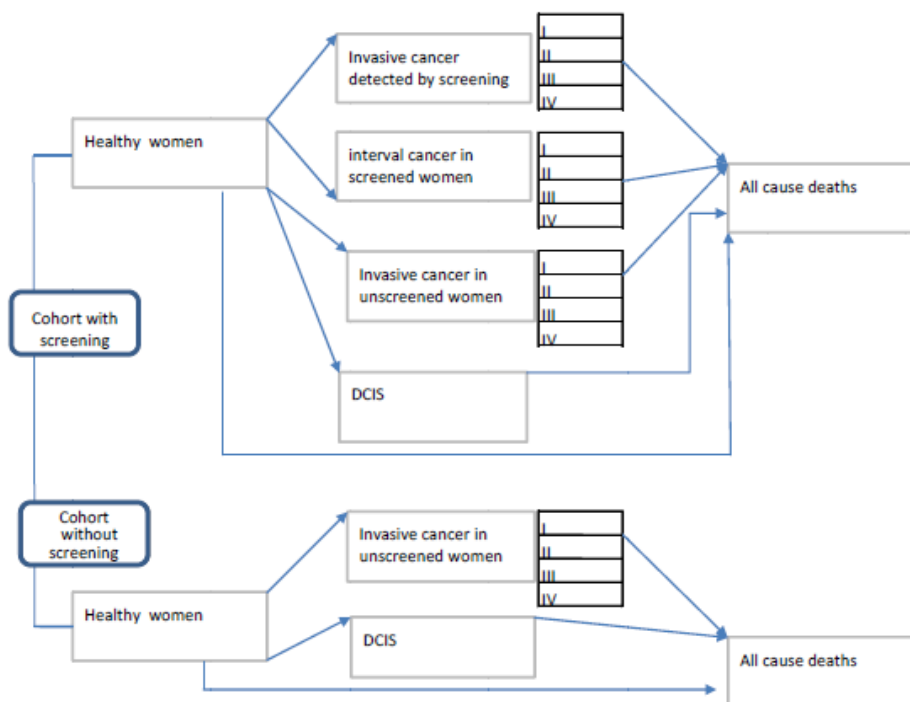
A partir des données de la littérature, le KCE concluait :

- à une diminution de la mortalité de 23% sur une période de suivi de 13 ans chez les femmes de plus de 50 ans (dépistage bi-annuel), cette diminution se manifestant 4 à 7 ans après le dépistage et étant à mettre en regard avec l'espérance de vie des femmes de 70 à 74 ans (comprise entre 16 et 13 ans). De plus, compte tenu du faible effectif de femmes de la tranche d'âge dans les études internationales, l'effet sur la mortalité n'était pas statistiquement démontré pour elles ;
- à l'impossibilité de mettre en évidence une réduction de la morbidité, ni de valider l'assertion selon laquelle le dépistage permettrait des traitements moins agressifs (puisqu'il permet de détecter des petites tumeurs) et à une forte présomption de dégradation de la qualité de vie.

Le KCE a construit un modèle de cohorte ad-hoc évoluant par cycles annuels, devant l'impossibilité d'adapter un modèle existant (disponibilité des données pour les modèles du projet CISNET et limites méthodologiques pour les autres modèles publiés).

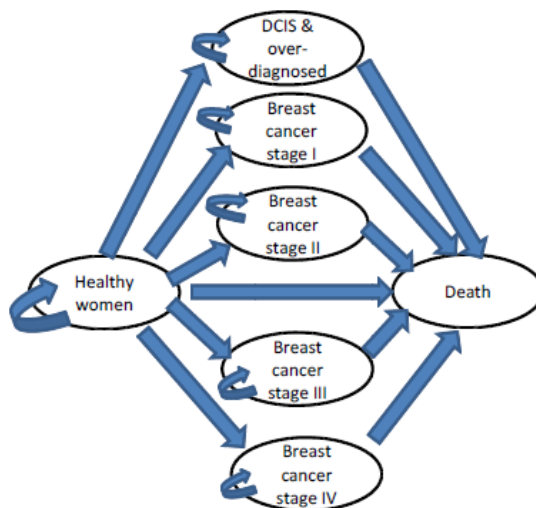
Le modèle du KCE compare 2 cohortes de femmes âgées de 70 ans (l'une pour laquelle le dépistage bi-annuel est étendu jusqu'à 74 ans et l'autre non) suivies sur la vie entière en termes de nombre d'années de vie, de nombre de QALYs et de mortalité par cancer du sein (voir Figure 3 et 4). Le modèle prend notamment en compte : la survie et la qualité de vie en fonction du stade des tumeurs et de l'âge des femmes (au moment du dépistage (vraies et fausses positives) ainsi qu'au moment du diagnostic (1^{ère} année) et les années suivantes), les données d'incidence du cancer du sein, la distribution par stade des cancers non dépistés, les données de survie par stade, la mortalité toutes causes par âge, et pour les femmes participant au dépistage l'avance au diagnostic pour les cancers détectés plus précocement et la proportion de cancers diagnostiqués consécutivement ou non au dépistage ainsi que leur distribution par stade. Enfin, en l'absence de données belges, les données de qualité de vie proviennent de données suédoises (instrument EQ-5d, population suédoise, tarifs Royaume-Uni) (32,33).

Figure 3. Structure du modèle du KCE 2012



Source : KCE Dépistage du cancer du sein entre 70 et 74 ans 2012 (15)

Figure 4. Compartiments du modèle du KCE 2012 et modalités de transition entre compartiments



Source : KCE Dépistage du cancer du sein entre 70 et 74 ans 2012 (15)

Le scénario de base concluait que le dépistage chez les femmes de 70 à 74 ans permettait d'éviter 1,3 décès pour 1000 femmes y participant soit une réduction de la mortalité de 21%. Le nombre d'années de vie sauvées était estimé à 13,1 et le gain en QALY à 3,9. Compte tenu d'incertitudes importantes sur ces résultats, une analyse de sensibilité a été conduite sous la forme de 2 scénarios.

rios (optimiste et pessimiste, selon l'importance des surdiagnostics et taux de faux-positifs⁶). Le scénario optimiste conduisait à un gain de 17 années de vie et de 16,3 QALY pour 1000 femmes participant au dépistage (i.e. nécessité d'inviter 67 femmes à participer pendant 5 ans pour gagner 1 QALY). Le scénario pessimiste conduisait à un gain de 8,7 années de vie et à une perte de 3,1 QALYs (15)

A partir de ces résultats, le KCE concluait que si l'extension du dépistage jusqu'à 74 ans pouvait permettre de gagner quelques années de vie pour un certain nombre de femmes, son impact sur la qualité de vie était aléatoire et que sous des hypothèses raisonnables, il était possible qu'il induise une perte en termes de qualité de vie. Ces éléments ont conduit le KCE à ne pas recommander d'étendre le dépistage organisé aux femmes de 70 à 74 ans dans la mesure où il était possible que la balance bénéfices-risques penche du côté d'une perte globale de bien-être de la population (15).

Les études de modélisation réalisées dans le cadre du projet CISNET (*Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network*) (cf. partie Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes) (20-25) permettent notamment d'examiner l'impact de l'extension du dépistage biennal au-delà de 70 ans (31). Les gains incrémentaux étaient les suivants :

- 50-74 ans vs. 50-69 ans :
 - Décès par cancer du sein évités (donnée non publiée),
 - de 4 à 6 % de réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein (médiane entre les modèles : 5 %),
 - de 9 à 22 années de vie gagnées pour 1 000 femmes (médiane entre les modèles : 14),
 - 60 faux-positifs pour 1 000 femmes.
- 50-79 ans vs. 50-69 ans :
 - 1 à 4 décès par cancer du sein évités pour 1 000 femmes (médiane : 2),
 - de 6 à 10 % de réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein (médiane : 7 %),
 - de 15 à 31 années de vie gagnées pour 1 000 femmes (médiane entre les modèles : 23,5),
 - 240 faux-positifs pour 1 000 femmes.
- 50-79 ans vs. 50-74 ans :
 - Décès par cancer du sein évités (donnée non publiée)
 - de 2 à 5% de réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein (médiane entre les modèles : 3%),
 - de 4 à 9 années de vie gagnées pour 1 000 femmes (médiane entre les modèles : 7),
 - 80 faux-positifs pour 1 000 femmes.

Les résultats de ces 6 modèles suggéraient que l'extension du dépistage aux tranches d'âge les plus jeunes (femmes de 40 ans) conduisaient à sauver plus d'années de vie que l'extension aux tranches d'âge les plus âgées (plus de 69 ans) (31).

Les modèles de Barratt *et al.* (27) et Neeser *et al.* (28) (cf. partie Dépistage chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, estimation des effets du dépistage pour une cohorte fictive de femmes) ont évalué les bénéfices et les effets négatifs d'un dépistage biennuel par mammographie pendant 10 ans pour des femmes âgées de 70 ans.

Selon le modèle australien, le dépistage du cancer du sein après 70 ans pendant 10 ans conduisait à diagnostiquer 15,2 cancers du sein supplémentaires par rapport à l'arrêt du dépistage à 69 ans mais ne permettait d'éviter que 2 décès par cancer du sein pour 1000 femmes *versus* l'arrêt du dépistage (6,2 décès *versus* 8,4) (27).

⁶ Scénario optimiste : 3% de surdiagnostics et un taux de faux-positifs de 2% ; scénario pessimiste 20% de surdiagnostic et un taux de faux positifs de 10% *versus* dans le scénario de base : 10% de surdiagnostics et un taux de faux-positifs de 3,5%

Le modèle suisse estimait, pour les femmes âgées de 70 ans, que le dépistage organisé par mammographie conduisait à 41 décès toutes causes évités pour 1000 femmes sur 10 ans et à un gain additionnel de 0,008 années de vie sauvées. En termes d'efficacité, le coût incrémental par année de vie sauvée du dépistage organisé par rapport au dépistage individuel était supérieur à ceux évalués pour les femmes de 40, 50 et 60 ans et s'établissait à 118 193 \$ (avec des taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et de 1,5% pour les années de vie) (28).

5.2.3 Conclusion

Pour les femmes âgées de 70 à 79 ans, les données d'efficacité du dépistage sont rares et issues d'études de modélisation. Aucune femme de la tranche d'âge 75-79 ans n'était incluse dans les grands essais randomisés sur le dépistage et un seul essai a inclus des femmes âgées de 70 à 74 ans. De plus, aucune donnée d'efficacité n'est disponible.

La réduction de la mortalité est faible et plus faible encore que pour les femmes âgées de 40 à 49 ans.

Il existe un modèle développé par le KCE évaluant l'extension du dépistage organisé aux femmes âgées de 70 à 74 ans.

6. Analyse de la demande

La publication récente des rapports d'évaluation décrits précédemment et l'état des pratiques de dépistage du cancer du sein en France chez les femmes âgées de moins de 50 ans et de plus de 74 ans justifient l'évaluation demandée.

La saisine initiale ne portait pas sur le dépistage du cancer du sein des femmes de 70 à 74 ans. Mais les données de la littérature justifient de conduire l'évaluation cette tranche d'âge 70-74 ans, qui est actuellement ciblée par le programme national de dépistage organisé du cancer du sein, en accord avec le demandeur ainsi que les partenaires institutionnels et professionnels concernés (consultés à l'occasion de la réunion de cadrage du 28/09/12).

Le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque est l'objet d'une évaluation à part, en cours et qui fournira une description des facteurs de risque du cancer du sein et des recommandations de dépistage en fonction des différents facteurs de risque identifiés.

6.1 Libellé retenu

Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans en France.

6.2 Objectifs de l'évaluation

L'objectif général est d'évaluer la pertinence du dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans en France. La question de l'extension du dépistage organisé aux deux tranches d'âge actuellement non concernées par le programme national fait également partie des objectifs de cette évaluation.

La pertinence d'un tel dépistage sera analysée selon les critères du guide méthodologique de l'ANAES, publié en 2004, pour l'évaluation a priori d'un programme de dépistage (34) (cf. partie Questions et critères d'évaluation).

6.3 Enjeux de l'évaluation

Si la pertinence est démontrée, l'enjeu principal de l'évaluation sera la modification du programme de dépistage organisé du cancer du sein avec l'extension aux femmes âgées de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans en France.

Dans le cas contraire, les enjeux seront une modification de la population cible du programme pour les femmes de 70 à 74 ans et une modification des pratiques des professionnels qui proposent déjà un dépistage régulier par mammographie pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans.

6.4 Champ de l'évaluation

► Examens de dépistage

L'évaluation se limitera à l'examen mammographique dans la mesure où l'évaluation d'autres stratégies par l'USPSTF en 2009 (auto-palpation, examen clinique des seins associé à la mammographie, IRM de dépistage) n'a pas identifié de données permettant de mesurer les effets du dépistage, tant la réduction de la mortalité spécifique que les effets délétères.

La place de l'échographie en complément de l'examen mammographique sera évaluée compte tenu du recours actuellement très fréquent en France à cet examen chez les femmes de moins de 50 ans dans le cadre du dépistage individuel.

► Population

La population incluse dans l'évaluation correspond aux femmes âgées de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans ne présentant pas de facteurs de risque particulier autrement dit « à risque moyen » de développer un cancer du sein. Il s'agit des femmes de la population générale exceptées les femmes présentant des facteurs de haut risque de cancer du sein.

En effet, une évaluation en cours à la HAS se concentre sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Elle précisera les facteurs de risque justifiant un dépistage spécifique et les modalités de dépistage pour ces femmes. Cette évaluation répondra donc à la deuxième partie de la deuxième question de la saisine présentée plus haut.

6.5 Questions et critères d'évaluation

Conformément au guide méthodologique de l'ANAES sur l'évaluation a priori d'un programme de dépistage, les questions d'efficacité, de sécurité et d'efficience seront analysées.

La question de l'extension du programme de dépistage organisé à ces deux tranches d'âge sera également traitée.

L'efficacité sera mesurée par la réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein et de la mortalité globale (si disponible pour cette dernière).

Les effets secondaires du dépistage seront décrits : estimation du sur-diagnostic (nombre de cancers) et du surtraitement, du nombre de cancers du sein radio-induits et la mortalité correspondante ainsi que les effets sur la qualité de vie (y compris les effets psychologiques négatifs suscités par les résultats faux positifs)

Les évolutions du traitement du cancer du sein, notamment avec l'individualisation des stratégies thérapeutiques pourraient être un facteur de limitation du surtraitement et seront évoquées dans le document.

L'efficience sera décrite par le rapport coût-efficacité (coût par année de vie sauvée et par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie).

Pour la ou les tranche(s) d'âge où le dépistage du cancer du sein ne serait pas recommandé, les modalités de prise en charge collective seront précisées pour les actes concernés (en particulier les modalités de remboursement de la mammographie).

Les questions liées à l'information et au consentement libre et éclairé des femmes seront traitées dans l'évaluation. Une attention particulière sera portée aux modalités d'information des femmes en situation socio-économique défavorisée et/ou précaire.

6.6 Recherche documentaire

La recherche sur les sites web des agences d'évaluation étrangères ayant permis d'identifier les rapports d'évaluation décrits précédemment, la recherche documentaire dans les bases de données actualisera ces revues de la littérature sur les questions d'évaluation (cf. Annexe 3).

Les sources suivantes seront interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- les sources spécialisées en épidémiologie, économie, éthique, réglementation... (selon les thèmes).

Cette recherche sera complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

7. Méthode de travail et modalités de réalisation

7.1 Planification du travail : analyse de la littérature

Le travail prévoit une actualisation de la revue de la littérature à partir des derniers rapports d'évaluation publiés en 2010.

Il a été proposé dans un premier temps de réaliser une modélisation des effets du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 70 à 74 ans et de son extension aux femmes de 40 à 49 ans (et/ou de 45 à 49 ans) ainsi qu'aux femmes de 75 à 79 ans. Les travaux envisagés consistaient en une adaptation d'un modèle existant à la situation française (modèle du KCE publié en 2012)⁷.

La Commission évaluation économique et santé publique (CEESP), lors de sa séance du 16 octobre 2012, a considéré qu'il n'était pas nécessaire de conduire de travaux de modélisation en raison :

- des données de la littérature disponibles à ce stade, en particulier résultats convergents des rapports des agences internationales sur la balance bénéfico-risque du dépistage dans les tranches d'âge considérées ;
- des contraintes liées à la disponibilité de données de qualité de vie, françaises ou susceptibles d'être suffisamment proches de la situation française.

S'agissant des femmes de 70 à 74 ans (d'ores et déjà incluses dans la population cible du programme national de dépistage organisé du cancer du sein), il est précisé qu'aucune évaluation de l'efficacité ne sera réalisée dans la mesure où l'on s'attend à une forte incertitude sur la balance bénéfico-risque. Dans ce cas, il est improbable qu'un argument économique soit de nature à modifier le programme national en cours.

La CEESP a précisé que la méthode de travail devait s'appuyer sur une revue approfondie de la littérature portant sur l'ensemble des questions identifiées précédemment pour les 3 tranches d'âge considérées : 40-49 ans, 70-74 ans et 75-79 ans (cf. Partie Question et critères d'évaluation).

Une revue de la littérature éthique sera faite, les tranches d'âges envisagées renvoyant à des questions spécifiques.

7.2 Composition qualitative des groupes de travail et de lecture

Les spécialités et disciplines invitées à participer aux groupes de travail et de lecture sont les suivantes :

- Médecins généralistes ;
- Gynécologues et gynéco-obstétriciens ;
- Radiologues ;
- Oncologues ;
- Médecins de santé publique ;
- Biostatisticiens ;
- Epidémiologistes ;

⁷ Les développements complémentaires initialement prévus étaient les suivants:

- adaptation aux femmes de 75 à 79 ans (population française) ;
- adaptation aux femmes de 40 à 49 ans en prenant en compte les effets du dépistage en termes de sur risque de cancer du sein (risque de cancer associé aux irradiations répétées à faible dose chez des femmes jeunes) ;
- intégration de paramètres et données de coût autorisant une évaluation économique des stratégies de dépistage.

- Economistes ;
- Représentantes de patientes.

7.3 Partenaires institutionnels

- INCa ;
- InVS ;
- Cnamts ;
- INPES.

8. Production prévue

Recommandation en santé publique et documents d'information destinés aux professionnels de santé et aux femmes.

9. Travaux en cours au sein de la HAS en relation avec le thème

Une évaluation est en cours à la HAS sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque.

10. Calendrier de réalisation

L'évaluation est prévue pour le premier semestre 2012 avec une validation finale du Collège de la HAS en juillet ou septembre 2012.

Bibliographie

1. Institut de veille sanitaire. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: INVS; 2011.
http://www.invs.sante.fr/content/download/12524/76003/version/1/file/rapport_mortalite_cancer.pdf
2. Institut de veille sanitaire, Belot,A, Velten,M, Grosclaude,P, Bossard,N, Launoy,G, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice: INVS; 2008.
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/estimation_cancer_1980_2005.pdf
3. Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Boitard JB, Poncet F, Grosclaude P, Colonna M. Breast cancer incidence and time trend in France from 1990 to 2007: a population-based study from two French cancer registries. *Ann Oncol* 2011;22(2):329-34.
4. Fontenoy AM, Leux C, Delacour-Billon S, Allioux C, Frenel JS, Campone M, *et al.* Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: a decline since 2003. *Cancer Epidemiol* 2010;34(3):238-43.
5. Institut de veille sanitaire, Hill,C, Doyon,F, Moussannif,A. Évolution de la mortalité par cancer en France de 1950 à 2006. Saint-Maurice: INVS; 2009.
http://www.invs.sante.fr/publications/2009/evolution_mortalite_cancer_france_1950_2006/rapp_sci_cancer_mortalite_web.pdf
6. Institut de veille sanitaire, Uhry,Z, Remontet,L, Grosclaude,P, Belot,A, Colonna,M, *et al.* Tendances récentes des données d'affections de longue durée : intérêt pour la surveillance nationale de l'incidence des cancers. Période 1997-2009. Saint-Maurice: INVS; 2011.
http://www.invs.sante.fr/content/download/12156/74423/version/2/file/rapport_tendancesALD_2011.pdf
7. Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. *Journal Officiel* 2006;32003-41.
8. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Paris: ANAES; 1999.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mamo.pdf>
9. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Opportunité d'étendre le programme national de dépistage du cancer du sein aux femmes âgées de 40 à 49 ans. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Cancer_sein_prog_depitage_Synth.pdf
10. Moss SM, Cuckle H, Evans A, Johns L, Waller M, Bobrow L, *et al.* Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9552):2053-60.
11. Haute autorité de santé. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : situation actuelle et perspectives d'évolution. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/argumentaire_-_participation_depistage_cancer_du_sein_2012-02-02_15-27-14_245.pdf
12. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation du programme national de dépistage systématique du cancer du sein. Paris: ANAES; 1997.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/def.pdf>
13. Haute autorité de santé. Dépistage du cancer du sein en France: identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 1. Argumentaire. A paraître. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.
14. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. KCE reports 129B. Bruxelles: KCE; 2010.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_129b_depistage_cancer_du_sein.pdf
15. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Dépistage du cancer du sein entre 70 et 74 ans. KCE Report 176B. Bruxelles: KCE; 2012.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_176B_depistage_cancer_du_sein_70-74ans.pdf
16. U.S.Preventive Services Task Force, Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, *et al.* Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151(10):727-42.
17. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans : mise

- à jour. ETMIS 2009;5(8):1-50.
18. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD001877.
19. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD001877.
20. Berry DA, Inoue L, Shen Y, Venier J, Cohen D, Bondy M, *et al.* Modeling the impact of treatment and screening on U.S. breast cancer mortality: a Bayesian approach. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):30-6.
21. Mandelblatt J, Schechter CB, Lawrence W, Yi B, Cullen J. The SPECTRUM population model of the impact of screening and treatment on U.S. breast cancer trends from 1975 to 2000: principles and practice of the model methods. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):47-55.
22. Tan SY, van Oortmarssen GJ, de Koning HJ, Boer R, Habbema JD. The MISCAN-Fadia continuous tumor growth model for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):56-65.
23. Hanin LG, Miller A, Zorin AV, Yakovlev AY. The University of Rochester model of breast cancer detection and survival. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):66-78.
24. Lee S, Zelen M. A stochastic model for predicting the mortality of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):79-86.
25. Plevritis SK, Sigal BM, Salzman P, Rosenberg J, Glynn P. A stochastic simulation model of U.S. breast cancer mortality trends from 1975 to 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):86-95.
26. Fryback DG, Stout NK, Rosenberg MA, Trentham-Dietz A, Kuruchittham V, Remington PL. The Wisconsin Breast Cancer Epidemiology Simulation Model. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):37-47.
27. 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.
28. Neeser K, Szucs T, Bulliard JL, Bachmann G, Schramm W. Cost-effectiveness analysis of a quality-controlled mammography screening program from the Swiss statutory health-care perspective: quantitative assessment of the most influential factors. *Value Health* 2007;10(1):42-53.
29. The impact of mammography and adjuvant therapy on U.S. breast cancer mortality (1975-2000): collective results from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;36.
30. Feuer EJ. Modeling the impact of adjuvant therapy and screening mammography on U.S. breast cancer mortality between 1975 and 2000: introduction to the problem. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2006;(36):2-6.
31. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, de Koning HJ, Draisma G, *et al.* Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Ann Intern Med* 2009;151(10):738-47.
32. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B, Rehnberg C. Health related quality of life in different states of breast cancer. *Qual Life Res* 2007;16(6):1073-81.
33. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Health-related quality of life by disease and socio-economic group in the general population in Sweden. *Health Policy* 2001;55(1):51-69.
34. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage ? Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_programme_depistage_rap.pdf

Annexe 1. Compte rendu de la réunion de cadrage

Compte rendu de la réunion de cadrage
HAS/Demandeur, partenaires institutionnels, professionnels de santé

Dépistage du cancer du sein des femmes de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans

28 septembre 2012

Objet : Présentation et discussion des éléments de cadrage des recommandations

Participants

- R Ancelle Park (DGS),
- D Cholley (CNAMTS),
- S Dat (FNCGM),
- F Lançon (INCa),
- J Lansac (CNGOF),
- E Salines (InVS)
- B Seradour (SFSPM),
- J Viguier (INCa).

HAS

- S Barré,
- C Rumeau-Pichon
- O Scemama.

Excusées

- B Delforge (CNAMTS),
- D de Penanster (DGS),
- G Jeanblanc (HAS),
- Z Uhry (InVs).

1. Objectifs et ordre du jour de la réunion :

- Présentation des 1ères données de la littérature identifiées
- Présentation de l'évaluation envisagée et du calendrier de travail.
- Confirmation du maintien de la saisine (demandeur)
 - Affiner/préciser la saisine, si nécessaire
- Précisions sur les éventuels compléments à apporter (ensemble des parties prenantes)
 - Questions et attentes des parties prenantes
 - Repréciser/s'accorder sur le contexte et les enjeux
 - Champ et questions d'évaluation

2. Présentation des éléments de cadrage (S Barré)

Les éléments de cadrage suivants sont présentés (cf. présentation en PJ) :

- Saisine et état des lieux des données disponibles
- Analyse de la demande
 - Libellé retenu, objectifs de l'évaluation, enjeux,
 - Champ, questions et critères d'évaluation
 - Méthode de travail et modalités de réalisation
- Calendrier prévisionnel de réalisation

Il est rappelé que la saisine provient de la Direction générale de la santé pour le programme de travail 2011 de la HAS et s'inscrit dans le cadre de la mesure 16 du Plan cancer 2009-2013. Elle s'intitule :

« Dépistage du cancer du sein des femmes âgées de 40 à 49 ans ou de 75 à 79 ans :

1. Intérêt médico-économique du dépistage organisé pour les femmes à risque moyen
2. Recommandations de bonne pratique pour les femmes à risque moyen et à haut risque »

Selon le demandeur, l'impact attendu était l'extension éventuelle du programme de dépistage organisé aux tranches d'âge considérées ainsi que la modification des pratiques professionnelles en matière de dépistage du cancer du sein. La finalité du travail attendue était l'actualisation du rapport d'évaluation Anaes/HAS de 2004 (« Opportunité d'étendre le programme national de dépistage organisé aux femmes de 40 à 49 ans ») incluant l'extension à la tranche d'âge supérieure et la constitution d'un état des lieux des connaissances sur les facteurs de risque du cancer du sein.

Il est précisé d'emblée par la HAS que le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque fait l'objet d'une évaluation en cours par la HAS. Cette évaluation fournira une description des facteurs de risque du cancer du sein et des recommandations de dépistage en fonction des différents facteurs de risque identifiés. Ce travail répond donc à la 2^{ème} partie de la 2^{ème} question de la saisine rappelée ci dessus.

Ainsi, il est proposé que l'évaluation du dépistage du cancer du sein des femmes âgées de 40 à 49 ans ou de 75 à 79 ans porte uniquement sur les femmes à « risque moyen ».

S'agissant des données disponibles, il apparaît :

- pour les femmes de 40 à 49 ans :
 - Les enquêtes déclaratives et les données issues de l'Assurance maladie (analyse HAS 2011) indiquent que ce dépistage est fréquent en France (mammographies de dépistage individuel) ;
 - Les conclusions de la littérature (rapports d'agence d'évaluation des technologies de santé et méta-analyses) sont concordantes, en défaveur du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans en raison de :
 - une réduction de la mortalité spécifique faible et mal établie,
 - des effets négatifs importants mais également mal établis tels que les cancers induits par les irradiations et le surdiagnostic/surtraitement,
 - la réduction de la mortalité spécifique serait plus faible et les effets négatifs plus importants que pour les femmes de plus de 50 ans ;
 - Seul le dépistage individuel fondé sur l'évaluation du risque individuel et les préférences de la femme est recommandé par les agences d'évaluation des technologies de santé (USPSTF, KCE, AETMIS) ;
 - L'évaluation économique du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans n'est quasiment pas documentée dans la littérature.
- pour les femmes de 75 à 49 ans :
 - L'état des pratiques de dépistage en France n'a pas pu être évalué pour cette tranche d'âge (absence de données publiées) ;

- ▶ Les conclusions de la littérature sont les suivantes :
 - Données d'efficacité rares et issues de modélisations : réduction de la mortalité faible et plus faible que celle concernant les 40-49 ans,
 - Aucune femme de 75-79 ans incluse dans les ECR,
 - Pas de données d'efficience ;
- ▶ En 2012, le KCE (Belgique) a évalué le dépistage du cancer du sein des femmes de 70 à 74 ans. Les conclusions étaient les suivantes :
 - Effet sur la mortalité non démontrée, impossibilité de mettre en évidence un effet sur la morbidité,
 - Impossibilité de valider l'assertion selon laquelle le dépistage permettrait des traitements moins agressifs
 - Forte présomption de dégradation de la qualité de vie et de diminution du bien être au plan collectif
 - Pas de recommandation d'extension du DO aux femmes de 70 à 74 ans.

A ce stade, selon la HAS, les objectifs et questions d'évaluation sont les suivantes :

1. Évaluer la pertinence du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans et de 75-79 ans :
 - ▶ selon les critères du guide Anaes 2004 pour l'évaluation a priori d'un programme de dépistage, en particulier efficacité (réduction de la mortalité spécifique et de la mortalité globale), effets secondaires, qualité de vie, efficience, etc.
 - ▶ en se fondant sur une revue de la littérature et une modélisation ;
2. Le cas échéant, et selon les réponses à la première question, évaluation de l'extension du programme français de DO à ces tranches d'âges ;
3. A défaut, recommandations en direction des professionnels de santé visant à modifier les pratiques de dépistage dans ces 2 tranches d'âges.

Il est également précisé qu'il est envisagé de limiter l'évaluation à l'examen mammographique. La question de l'évaluation de la place de l'échographie est posée, en particulier en raison de son association très fréquente à la mammographie en dépistage individuel chez les femmes de moins de 50 ans.

Enfin, compte tenu des données de la littérature analysées à ce stade, se pose la question de la tranche d'âge 70-74 ans actuellement ciblée par le programme national de dépistage organisé du cancer du sein.

3. Remarques et discussion (partenaires institutionnels et représentants des professionnels de santé)

La DGS confirme la saisine et convient du fait que l'évaluation ne concernera que les femmes ne présentant pas de facteurs de risque particulier (« à risque moyen ») de développer un cancer du sein, compte tenu de l'évaluation en cours à la HAS se concentrant sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Les autres participants s'accordent également sur ce point.

Type de livrable attendu

Il est important, comme proposé par la HAS, de distinguer des recommandations sur le dépistage systématique organisé (et en corollaire les questions d'extension de la population cible du programme) et la conduite à tenir avant 50 ans et après 74 ans. En particulier, ce qui est attendu en premier lieu ce sont des réponses quant à l'utilité ou la non utilité du dépistage dans les 2 tranches d'âge et de bien distinguer bénéfice potentiel pour chaque femme et bénéfice collectif.

Les recommandations devront également traiter de la question de l'information des femmes sur ce dépistage afin qu'elles puissent décider de façon libre et éclairée.

Examens de dépistage considérés dans l'évaluation

L'ensemble des participants s'accordent sur le fait que l'évaluation peut se limiter à l'examen mammographique dans la mesure où l'évaluation d'autres stratégies par l'USPSTF en 2009 (auto-palpation, examen clinique des seins associé à la mammographie, IRM de dépistage) n'a pas identifié de données permettant de mesurer les effets du dépistage, tant en termes de réduction de la mortalité spécifique que d'effets délétères.

La question de l'hétérogénéité des techniques (mammographes standard, mammographes grand champ) devra être discutée lorsqu'on se situe hors programme, en particulier leurs conséquences en termes de sur diagnostics (cancer in situ sur mammographes grand champ).

La fréquence des mammographies (i.e. rythme du dépistage), en particulier avant 50 ans devra également être évaluée. De ce point de vue, une analyse fine des pratiques actuelles est à envisager (fréquence du DI, âge de la première mammographie, circonstances des mammographies (avant une FIV, T0, etc.)).

Par ailleurs, compte tenu du recours actuellement très fréquent en France à cet examen chez les femmes de moins de 50 ans dans le cadre du dépistage individuel, l'échographie en complément de l'examen mammographique devra être évaluée pour les femmes de 40 à 49 ans.

Femmes de 70 à 74 ans :

S'agissant de la population cible du programme organisé, les conclusions de l'évaluation scientifique conduite par l'Anaes concernaient les femmes de 50 à 69 ans et prévoyaient au-delà de 69 ans et jusqu'à 74 ans l'extension aux femmes qui étaient déjà dans le dépistage. La population cible du programme organisé comprenant les femmes de 50 à 74 ans résulte d'une décision politique (annoncée par le Ministre en conférence de presse). L'inclusion des femmes de 70 à 74 ans se justifie toutefois par les difficultés qu'auraient entraînées une inclusion sélective des femmes de la tranche d'âge (en fonction de leur participation antérieure au programme).

L'ensemble des participants s'accordent sur le fait que la question du dépistage chez les femmes de 70 à 74 ans ne peut être éludée. En particulier, l'attention de la HAS est attirée sur les points suivants :

- La situation a évolué depuis l'évaluation conduite par l'Anaes en 1999, notamment en termes d'exposition à des facteurs de risque qui ont changé (ex. obésité) ;
- Le programme de dépistage du cancer du sein aux Pays Bas intègre les femmes de 70 à 74 ans et, la décision étant antérieure d'1 an à la décision française, les Néerlandais disposent de données avec un recul dans le temps important ;
- S'agissant du programme français, la participation des femmes de 70 à 74 ans est inférieure à celle des autres tranches d'âges et il peut être pertinent d'évaluer le rapport coût efficacité du dépistage pour cette tranche d'âge ;
- La question de la spécificité des cancers dépistés et des prises en charge entre 70 et 74 ans reste à évaluer :
 - Ces femmes ayant déjà pour la plupart participé au dépistage, les cancers dépistés sont des cancers incidents et non prévalents,
 - Taille des tumeurs et caractéristiques chez les femmes diagnostiquées dans le cadre du programme *versus* chez les femmes non participantes,
 - Traitement différent chez les 70-74 (du fait d'un plus grand nombre de cancers négligés ?) par rapport aux autres tranches d'âges ?
- La question de la sortie du programme ou d'une restriction de la population cible du programme ne pourra reposer que sur une argumentation extrêmement solide.

Modélisation

S'agissant de la modélisation envisagée par la HAS, les participants formulent les remarques suivantes :

- pour les femmes de moins de 50 ans :

- ▶ l'évaluation du sur risque de cancers radio induits est un aspect majeur compte tenu de la sensibilité mammaire de ces femmes et des pratiques de dépistage actuelles (DI entre 40 et 49 ans) ;
 - ▶ la tranche d'âge est hétérogène (femmes réglées ou non) : il est donc important de bien distinguer les femmes âgées de 40 à 44 ans et celles âgées de 45 à 49 ans ;
 - ▶ Il serait pertinent d'analyser les données des registres (ou bases de données des radiologues si possible), en particulier : types de cancer en fonction de l'âge des femmes, en fonction des techniques utilisées et en fonction de la densité mammaire.
- pour les femmes les plus âgées :
 - ▶ la qualité de vie (pouvant être dégradée par les sur explorations, sur diagnostics et sur traitements) doit être prise en compte et confrontée à l'espérance de vie de ces femmes (inférieure à celle des autres tranches d'âge mais qui a néanmoins augmenté) ainsi qu'aux coûts engendrés (y compris les coûts des cancers diagnostiqués à un stade avancé chez les femmes de 70 à 74 ans non participantes et chez les femmes de 75 à 79 ans diagnostiquées en DI ou sur signes cliniques) ;
 - ▶ La comparaison des données françaises issues du programme de dépistage aux données des Pays-Bas (résultats en fonction des stades de cancers dépistées) pourrait être utile ;
 - ▶ Il pourrait également être pertinent au-delà de 75 ans de produire une évaluation fine par âge.

4. Conclusion

La saisine initiale est maintenue et complétée de la question de l'évaluation du dépistage des femmes de 70 à 74 ans. La population d'évaluation concernera les femmes de la population générale exceptées les femmes présentant des facteurs de risque de cancer du sein (pour lesquelles une évaluation est en cours à la HAS).

L'objectif des recommandations en santé publique de la HAS sera d'évaluer la pertinence du dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans en France.

Si la pertinence est démontrée, l'enjeu principal de l'évaluation sera la modification du programme de dépistage organisé du cancer du sein avec l'extension aux femmes âgées de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans en France.

Dans le cas contraire, les enjeux concerneront :

- une modification des pratiques des professionnels qui proposent déjà un dépistage régulier par mammographie pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et de 75 à 79 ans (conduite à tenir/recommandations de Bonnes Pratiques) ;
- une modification de la population cible du programme pour les femmes de 70 à 74 ans (+conduite à tenir/recommandations en direction des professionnels).

5. Prochaines étapes

Le compte rendu de la réunion de cadrage sera adressé aux participants pour avis et commentaires.

La note de cadrage des recommandations, intégrant la position des participants à la réunion de cadrage, sera examinée par la Commission Evaluation Economique et Santé Publique de la HAS le 16 octobre 2012 A l'issue de cet examen, elle sera proposée pour validation au Collège de la HAS courant novembre 2012.

Les travaux d'évaluation interviendront après validation et publication de la note de cadrage, vraisemblablement fin décembre 2012 ou courant janvier 2013.

Annexe 2. Synthèse des rapports d'agences d'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment*) et de revue Cochrane sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et 70-79 ans

Tableau 2. Méthode

Organisme Référence	Précédente publication	Questions d'évaluation	Méthode	Période de la recherche bibliographique	Population cible	Intervention	Commentaires
KCE juillet 2010 (14)	Avril 2005	<p><u>Bénéfices</u> du dépistage : réduction mortalité spécifique pour l'ens des femmes invitées, femmes participantes, femmes de 45-49 ans, mortalité globale</p> <p><u>Effets négatifs</u> : risques induits par l'irradiation, faux positifs, faux négatifs, explorations complémentaires, surdiagnostics et surtraitements</p> <p>Estimations des effets éventuels pour la Belgique</p>	<p>Recommandation en santé publique fondée sur une revue systématique de la littérature</p> <p>Sélection des revues systématiques et méta-analyses, rapport HTA</p> <p>"In fine, deux revues systématiques(USPSTF 2009) (Gøtzsche 2009) et un rapport HTA(AETMIS 2009) ont servi de base à ce rapport"</p>	2004 – 04/2010	40 – 49 ans ne présentant pas de facteurs de risque	Dépistage par mammographie (sans précision) vs. pas de dépistage	

Organisme Référence	Précédente publication	Questions d'évaluation	Méthode	Période de la recherche bibliographique	Population cible	Intervention	Commentaires
USPSTF novembre 2009 (16)	2002	Réduction mortalité par cancer du sein Inconvénients du dépistage : risque lié à l'irradiation, douleur, anxiété, conséquences des faux positifs et des faux négatifs, surdiagnostics	Recommandation en santé publique fondée sur une <u>revue systématique de la littérature</u> Sélection des essais contrôlés randomisés dont le critère de jugement est la mortalité par cancer du sein, des méta-analyses et revues systématiques étudiant les différents inconvénients et des études coût-efficacité Double lecture et analyse critique de la qualité avec des critères prédéfinis <u>Méta-analyse</u> des essais contrôlés randomisés étudiant la mortalité par cancer du sein <u>Analyse des données du BCSC</u> (Breast Cancer surveillance Consortium) en compléments de l'évaluation des inconvénients (réseau de 5 registres américains soutenus par le National Cancer Institute)	01/2001 – 12/2008	40 – 49 ans 70-74 ans	Mammographie analogique Numérique IRM Examen clinique et auto-examen	Autres questions : efficacité et inconvénients de l'examen des seins par un médecin et de l'auto-palpation

Organisme Référence	Précédente publication	Questions d'évaluation	Méthode	Période de la recherche bibliographique	Population cible	Intervention	Commentaires
AETMIS, octobre 2009 (17)	2005	Réduction mortalité due au cancer du sein, incluant l'influence de la participation (efficacité du dépistage sur les femmes qui participent plutôt que sur l'ensemble de la population invitée) Effets indésirables : association entre rayonnements ionisants et cancer du sein, nombre de surdiagnostics et d'interventions diagnostiques Estimations des effets éventuels pour le Québec	Recommandation en santé publique fondée sur une <u>revue systématique de la littérature</u> Sélection des essais contrôlés randomisés étudiant la mortalité due au cancer du sein Analyse critique de la qualité avec des critères prédéfinis <u>Méta-analyse</u> des essais contrôlés randomisés avec inclusion progressive des études par ordre de qualité et estimation des effets de dilution dus à la non-participation	ND	40 – 49 ans	Mammographie sans précision	
Gøtsche PC 2009 (18)		Effet du dépistage du cancer du sein par mammographie en termes de mortalité (mortalité par cancer du sein, mortalité pour tous cancers, mortalité globale) de recours à la chirurgie et aux traitements adjuvants et en termes de morbidité (inconvéniants)	<u>Méta-analyse</u> fondée sur une revue systématique de la littérature Double lecture et analyse critique de la qualité de la randomisation avec des critères prédéfinis (résultats de l'analyse de la qualité des études en deux groupes : randomisation optimale et sous-optimale)	Jusqu'au 22 novembre 2008	Femmes de tous âges en l'absence d'antécédent personnel de cancer du sein	Mammographie sans précision	Résultats rapportés par classe d'âge : < 50 ans et ≥ 50 ans après 7 et 13 ans de suivi

KCE : Centre fédéral d'expertise et de soins de santé Belgique

USPSTF : United States Preventive Services Task Force

AETMIS : Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

Tableau 3. Résultats				
Organisme Référence	Essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse	Critère de jugement	Résultats	commentaires
KCE juillet 2010 (14)	-		<u>Mortalité spécifique</u> (voir Götzsche) <u>Mortalité globale</u> (voir Götzsche) <u>Mortalité spécifique chez les femmes de 45-49 ans</u> RR = 0,95 IC95% [0,75;1,21] pour un suivi médian de 6,5 ans	Les résultats pour la mortalité spécifique chez les femmes âgées de 45 à 49 ans sont issus d'une méta-analyse incluant les essais Malmö (Suède) Stockholm (Suède) Göteborg (Suède) TCS (2 essais) (Two-County Suède)
USPSTF novembre 2009 (16)	UK Age Trial NBSS-1 (Canada) Malmö (Suède) Stockholm (Suède) Göteborg (mise à jour 2003) (Suède) HIP (New York, Etats-Unis) TCS (2 essais) (Two-County Suède)	Mortalité par cancer du sein Nombre de femmes à inviter au dépistage pour éviter un décès par cancer du sein	<u>Femmes 39-49 ans</u> RR = 0,85 [0,75; 0,96] RRR = 15% en faveur du dépistage Nb femmes à inviter au dépistage = 1904 IC95% [929;6378] Résultats disponibles pour les femmes de 50-69 ans, 60-69 ans, <u>Femmes 70-74 ans</u> RR = 1,12 [0,73; 1,72] (résultats du seul essai suédois Two-County) Pas de résultat disponible pour femmes de >74 ans	Les 8 essais inclus ont été jugés de qualité correcte Résultats en 2002 : RR = 0,85 IC95% [0,73;0,99] (7 essais) Aucune étude spécifique sur le dépistage par mammographie numérique ou IRM chez les femmes sans facteur de risque (ni réduction de la mortalité, ni inconvénients du dépistage) Preuve insuffisante chez les femmes de >70 ans (1 essai dans la méta-analyse pour cette tranche d'âge)
AETMIS, octobre 2009 (17)	UK Age Trial NBSS-1 (Canada) Malmö (Suède) Stockholm (Suède) Göteborg (Suède) HIP (New York, Etats-Unis) TCS (Two-County Suède) Edimbourg (Ecosse)	Mortalité due au cancer du sein (ITT) Mortalité due au cancer du sein chez les femmes participantes	Femmes 40-49 ans RR cumulatifs par ordre de qualité des essais RR = 0,90 IC95% [0,76;1,06] RR = 0,86 IC95% [0,74;0,99] RR = 0,85 IC95% [0,75;0,97] RR ajusté sur la participation (méthode de Cuzick) calculé pour les essais où l'ajustement est possible	UK Age Trial, NBSS-1 et Malmö ont été jugés de qualité moyenne Stockholm, Göteborg, HIP : qualité faible TCS (Two-County), Edimbourg : qualité mauvaise Résultats en 2005 disponibles

Organisme Référence	Essais contrôlés randomisés inclus dans la méta-analyse	Critère de jugement	Résultats	commentaires
Gøtzsche PC 2009 (18)	UK Age Trial NBSS-1 (Canada) Malmö (Suède) Stockholm (Suède) Göteborg (Suède) HIP (New York, Etats-Unis) TCS (Two-County Suède) Edimbourg (Ecosse)	Mortalité par cancer du sein Mortalité pour tous cancers Mortalité globale	<u>Mortalité spécifique par cancer du sein</u> Femmes < 50 ans RR (essais randomisation optimale) = 0,94 IC95% [0,78;1,14] à 7 ans de suivi et 0,87 IC95% [0,73;1,03] à 13 ans de suivi RR (essais random sous-optimale) = 0,81 IC95% [0,63;1,05] à 7 ans de suivi et 0,80 IC95% [0,64;0,98] à 13 ans de suivi <u>Mortalité globale</u> RR (essais randomisation optimale) = 0,97 IC95% [0,90;1,04] à 7 ans de suivi et 0,98 IC95% [0,92;1,04] à 13 ans Résultats disponibles pour les femmes de > 50 ans	UK Age Trial, NBSS-1 et Malmö ont une randomisation qui a été jugée optimale et ont été jugés de qualité moyenne Stockholm, Göteborg, HIP, TCS (Two-County) : randomisation sous-optimale Edimbourg : randomisation non adéquate

NBSS : National Breast Screening Study, HIP : Health Insurance Plan, TCS : Two-County Study

Annexe 3. Recherche documentaire

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les 2 chefs de projet HAS et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de janvier 2008 à mai 2012. Une veille a été réalisée à partir de mai 2012.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés.

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le *tableau 1* présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données Medline:

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
Dépistage du cancer du sein		
Recommandations	01/2008 – 05/2012	M : 0
Etape 1 (Breast Neoplasms OR "Paget's Disease, Mammary)/de OR (breast neoplasm* OR breast cancer* OR breast carcinoma* OR breast tumor* OR mammary cancer* OR mammary neoplasm* OR mammary carcinoma* OR mammary tumor*)/ti,ab ET Etape 2 (Mass Screening OR Early Detection of Cancer)/de OR (screen* OR test OR tests OR testing OR detection*)/ti ET Etape 3 Health Planning Guidelines/de] OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (recommendation* OR guideline*)/ti		
Dépistage du cancer du sein chez la femme au delà de 75 ans		
Méta-analyses et revues systématiques	01/2008 – 05/2012	M : 16
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4 Aged/de OR (elderly OR old OR aged)/ti,ab OR (74 OR 75)/ti ET Etape 5 meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/ta OR (systematic review OR systematic overview OR systematic literature review)/ti,ab OR (metaanalysis OR meta-analysis OR "meta analysis")/ti		
Essais contrôlés randomisés	01/2008 – 05/2012	M : 37
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4 ET Etape 6 (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR randomized controlled trial/pt OR random*/ti		
Dépistage du cancer du sein chez la femme entre 40 et 49 ans		
Méta-analyses et revues systématiques	01/2008 – 05/2012	M : 7
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 5 ET Etape 7 (Adult OR Middle Aged)/de OR middle age*/ti,ab OR 40/ti		
Essais contrôlés randomisés	01/2008 – 05/2012	M : 8
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 6 ET Etape 5		
Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans et au-delà de 75 ans et qualité de vie		
Femmes de plus de 75 ans – Tous types d'études	01/2008 – 05/2012	M : 134
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4 ET Etape 8 (Quality of Life OR Quality-Adjusted Life Years OR Socioeconomic Factors! OR Patient Satisfaction OR Patient Preference OR Activities of Daily Living OR Disability Evaluation OR Work Capacity Evaluation OR Life Style! OR Interpersonal Relations! OR Sickness Impact Profile OR APACHE OR Severity of Illness Index! OR Social Support OR Social Behavior! OR Social Adjustment OR Employment! OR Occupations! OR Rehabilitation, Vocational! OR Occupational Therapy OR Absenteeism OR Personal Satisfaction OR Health Status Indicators!)/de OR (quality of life OR QALY OR qol OR employment)/ti,ab		
Femmes de plus de 40 à 49 ans – Tous types d'études	01/2008 – 05/2012	M : 52
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 7 ET Etape 8		
Données économiques sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40-49 ans et au-delà de 75 ans		
Femmes de plus de 75 ans – Tous types d'études	01/2008 – 05/2012	M : 155
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4 ET Etape 9 (Cost Allocation OR Cost-Benefit Analysis OR Costs and Cost Analysis OR Cost Control OR Cost Savings OR Cost of Illness OR Health Care Costs OR Economics, Medical OR Social Security OR Insurance, Health		

OR Length of Stay)/de OR economics/subheading OR (cost of illness
OR burden of disease)/ti,ab OR (cost* OR economic*)/ti

Femmes de plus de 40 à 49 ans – Tous types d'études 01/2008 – 05/2012 **M : 31**
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 7 ET Etape 9

**Efficacité du dépistage du cancer du sein
chez les femmes de 40-49 ans et au-delà de 75 ans**

Femmes de plus de 75 ans – Tous types d'études 01/2008 – 05/2012 **M : 53**
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 4
ET

Etape 10 Mortality/de OR mortality/ti

Femmes de plus de 40 à 49 ans – Tous types d'études 01/2008 – 05/2012 **M : 8**
Etape 1 ET Etape 2 ET Etape 7 ET Etape 10

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; * troncation ; pt : publication type ; ta : journal title

2 – Sites consultés

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux – ANAP
Base CODECS
Bibliothèque médicale Lemanissier
Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine – BIUM
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) –
ETSAD
Expertise collective INSERM
Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
Haut Conseil de la santé publique
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Institut de recherche et documentation en économie de la santé
Institut de veille sanitaire - InVS
Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports
Oncolor
Réseau d'évaluation en économie de la santé
Société française de médecine générale – SFMG
Société française de sénologie et pathologie mammaire

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
Alberta Medical Association
American College of Physicians – ACP
American Society of Clinical Oncology – ASCO
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical
Base EURONHEED
Blue Cross Blue Shield Association – Cost Studies
Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
British Columbia Cancer Agency
California Technology Assessment Forum – CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
Cancer Care Ontario
Canadian Task Force on Preventive Health Care
Centers for Disease Control and Prevention
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Knowledge Summaries
Clinical Practice Guidelines Portal
CMA Infobase

Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
Communauté Européenne
Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)
Euroscan
Groupe de Recherche Interdisciplinaire en Santé
Guideline Advisory Committee - GAC
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network – GIN
Health and Safety Executive Horizon Scanning
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Horizon Scanning
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
International agency for research on cancer – IARC
Intute Health & Life Sciences – INTUTE
Medical Services Advisory Committee – MSAC
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC
National Comprehensive Cancer Network
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Health Services
National Health Services Scotland
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
National Institute for Health and Clinical Excellence – Costing tools
National Institutes of Health
New Zealand Guidelines Group – NZGG
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
NHS Evidence
Oncoline
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Organisation mondiale de la santé – OMS
Royal College of Radiologists - Coin Guidelines
Santé Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Santé et Services Sociaux Québec - Pratique clinique en oncologie
Singapore Ministry of Health
Social Care Institute
State of the art Oncology in Europe
Tripdatabase
U.K. Department of Health
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr