

ETAT DES LIEUX EPIDEMIOLOGIQUE

SUR LES CANCERS DU SEIN, DE LA PROSTATE,

DU COLON-RECTUM ET DE L'UTERUS

DANS LES ALPES-MARITIMES

ET

ETAT DES CONNAISSANCES

SUR LE DEPISTAGE DE MASSE DE CES CANCERS

EN FRANCE ET DANS LE DEPARTEMENT

Avec le soutien du Conseil Général des Alpes-Maritimes

Résumé

Présentation

Le Conseil Général des Alpes-Maritimes s'est vu confier, par les lois de décentralisation, la lutte contre le cancer et notamment l'organisation de dépistages. Depuis plusieurs années, cette mission s'est développée à travers une collaboration à la campagne de dépistage du cancer du sein organisée par l'Association de Prévention des Maladies du Sein (APREMAS). Mais, un élargissement à d'autres dépistages, notamment le cancer du colon-rectum et le cancer du col de l'utérus est envisagé.

Objectifs

Afin d'avoir une vue plus précise de l'existant, des spécificités des Alpes-Maritimes et des besoins en ce domaine, le Conseil Général des Alpes-Maritimes a confié à l'ORS PACA une mission d'aide à la connaissance des indicateurs de mortalité et de morbidité concernant les cancers les plus fréquents et susceptibles de bénéficier d'un dépistage (sein, colon-rectum, col de l'utérus, prostate) et une revue bibliographique sur le dépistage de ces cancers.

Méthodologie

- Mise à jour des données épidémiologiques sur 1997-1999 pour les cancers en général et le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du colon-rectum et le cancer de l'utérus ;
- Bibliographie sur le dépistage du cancer du sein, de la prostate, du colon-rectum et du col de l'utérus.

Activité de l'année 2002

Etat des lieux épidémiologique sur les cancers du sein, de la prostate, du colon-rectum et de l'utérus.

Analyse des données d'évaluation transmises par l'IVS sur la campagne de dépistage organisé du cancer du sein dans les Alpes-Maritimes.

Etat des connaissances sur le dépistage de masse de ces cancers en France et dans les Alpes-Maritimes.

Une présentation des travaux a eu lieu au cours du mois de novembre 2002 et une première version d'un rapport préparée.

Un rapport finalisé sera remis au Conseil Général en janvier 2003.

Perspectives

Le Conseil Général souhaiterait élargir l'état des lieux épidémiologique à d'autres cancers.

Partenaires

Association de Prévention des Maladies du Sein (APREMAS) ; Service du Conseil Général des Alpes-Maritimes (Direction des Actions Médicales et Sociales).

Commanditaire

Conseil Général des Alpes-Maritimes

Définitions et considérations méthodologiques

Le dépistage organisé

Le dépistage organisé (DO), en tant qu'intervention de santé publique médicale et planifiée, a pour but de **détecter un cancer avant l'apparition des symptômes de la maladie**. A l'heure actuelle, les seules localisations pour lesquelles un DO est recommandé sont le sein, le côlon rectum et le col de l'utérus. En ce qui concerne la prostate, le DO est controversé.

Le dépistage s'adressant à des sujets qui ne se considèrent pas malades, il paraît indispensable de s'assurer d'un maximum de bénéfices et d'un minimum d'effets néfastes : un tel résultat ne peut être obtenu qu'en **rationalisant le dépistage**, c'est-à-dire en l'organisant. Le dépistage individuel ou spontané relevant d'une démarche individuelle peut s'avérer totalement inefficace en ne s'adressant qu'à une faible proportion de la population dans la mesure où tous les individus n'ont pas un égal accès à l'information sur la santé.

Pour obtenir une diminution de la mortalité dans le cadre d'un DO, il est nécessaire 1) de disposer d'un test de dépistage suffisamment sensible et spécifique 2) de couvrir la majorité de la population cible 3) d'éviter au maximum de perdre de vue les sujets ayant un test anormal 4) et d'être en mesure de proposer un traitement dont l'efficacité est démontrée et l'acceptabilité bonne compte-tenu du stade de la lésion dépistée. Le dépistage peut comporter aussi des **effets adverses** : les faux positifs engendrent une inquiétude inutile pour les individus alors que les faux négatifs engendrent une fausse sécurité ; un effet adverse important est lié au dépistage de tumeurs qui n'auraient jamais abouti à un cancer invasif, en raison d'une régression spontanée.

Sources de données épidémiologiques sur le cancer

L'épidémiologie descriptive des cancers repose sur l'analyse de deux principaux types de données : les données de mortalité et les données d'incidence (nouveaux cas de tumeur sur une période donnée).

Les **données de mortalité** présentent l'avantage d'être disponibles sur la France entière. Cependant elles posent deux types de problèmes :

- Elles constituent un indicateur très imparfait pour les tumeurs dont les taux de survie sont relativement importants, comme c'est le cas pour le cancer du sein par exemple ;
- Elles reposent sur l'analyse des certificats de décès qui ne sont pas toujours remplis en parfaite connaissance des éléments ayant contribué à la mort.

Les données d'incidence sont donc essentielles en complément : elles proviennent principalement des registres généraux de cancer ou de registres spécialisés de cancer. Mais ceux-ci n'existent pas partout en France : il n'y a pas de registre général de cancer en région PACA. Pour celle-ci, on dispose uniquement d'estimations produites par le réseau français des registres de cancer (FRANCIM) à partir des données des

registres situés ailleurs en France : les dernières estimations établies directement à partir de données observées datent de 1992 et des projections ont été faites jusqu'en 1995. Il n'existe pas actuellement d'estimation ni de projection d'incidence des cancers au niveau départemental pour les départements non couverts par des registres. Par ailleurs, il faut souligner que les données d'un registre peuvent permettre de fournir des indicateurs précoces de l'efficacité du dépistage.

Les données des Affections de Longue Durée (donnant droit à l'exonération du ticket modérateur) apportent aussi un éclairage utile là où manquent des données d'incidence mais, pour des raisons méthodologiques, elles doivent être interprétées avec précaution car elles ne reflètent pas uniquement l'incidence mais aussi l'offre de soins. Or celle-ci varie d'une zone géographique à l'autre et en fonction de l'existence ou non d'un DO.

Données épidémiologiques sur l'ensemble des cancers en PACA et dans les Alpes-Maritimes

Les tumeurs malignes occupent une place de plus en plus importante en termes de morbidité : le réseau FRANCIM estimait le nombre de nouveaux cas de cancers à environ 19 000 pour l'année 1995 en région PACA (240 000 en France métropolitaine). Pour la France entière, ce nombre a augmenté de 12 % entre 1975 et 1985 et de 27 % entre 1985 et 1995. Cette augmentation est liée non seulement à l'accroissement et au vieillissement de la population, mais aussi à la plus grande fréquence des cancers, réelle ou liée à l'amélioration de leur dépistage.

En PACA, entre 1985 et 1995, le **taux d'incidence standardisé pour l'ensemble des cancers a nettement augmenté chez les femmes** passant de 177 à 201 pour 100 000 et légèrement moins chez les hommes passant de 271 à 287 pour 100 000. Ces taux sont légèrement inférieurs à ceux connus pour la France entière, chez les hommes comme les femmes.

Selon les estimations de 1995 pour la région PACA, les localisations cancéreuses les plus fréquentes sont, chez l'homme, la prostate (2557 cas estimés), le poumon (1782 cas estimés) et le côlon rectum (1307 cas estimés), et, chez la femme, le sein (2839 cas estimés), le côlon rectum (1331 cas estimés) et l'utérus (651 cas estimés).

En termes de mortalité, les décès par tumeur représentaient, sur 1997-99, 26,3 % des décès dans les Alpes-Maritimes et constituaient la 2^{ème} cause de décès après les affections cardio-vasculaires (31,6 %), de la même façon qu'en France ou en PACA. La mortalité par cancer dans ce département est légèrement inférieure à la moyenne nationale quel que soit le sexe.

En termes de mortalité prématurée (avant l'âge de 65 ans), les décès par tumeur représentent dans les Alpes-Maritimes comme en France la première cause de décès avec 36,6 % de décès chez les hommes et 45,5 % chez les femmes.

Contrairement à l'incidence, la mortalité par cancers, toutes localisations confondues, diminue depuis le début des années cinquante chez les femmes et a également tendance à baisser depuis le milieu des années quatre-vingt chez les hommes.

Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Le nombre de nouveaux cas annuels, estimé en 1995 par le réseau FRANCIM était d'environ 36 000 en France métropolitaine et de 2 800 environ en région PACA, soit plus d'un tiers des cancers de la femme dans cette région. Entre 1985 et 1995, le **taux d'incidence standardisé a augmenté de 25 % dans la région PACA** ; il était estimé à 77 pour 100 000 femmes en 1995. Cette hausse de l'incidence du cancer du sein s'observe dans l'ensemble des pays à mode de vie occidental, du fait d'un diagnostic plus précoce et de l'élévation du risque pour les générations récentes. Le cancer du sein représente plus du tiers des ALD attribuées pour cancer dans le département des Alpes-Maritimes.

Après une période de forte croissance depuis les années 50, **la mortalité par cancer du sein se stabilise** depuis les années 80. Sur la période 1997-99 en moyenne, ce cancer a été responsable de 229 décès annuels dans les Alpes-Maritimes, dont la majorité (85 %) après l'âge de 55 ans. La mortalité par cancer du sein dans ce département est très légèrement inférieure à celle de la moyenne régionale et nationale ; elle a diminué entre 1988-90 et 1997-99.

Le cancer du sein fait partie des cancers pour lesquels la survie a augmenté au cours des dernières décennies : **la survie à 5 ans est de 80 %** pour les cas opérés mais elle dépend du stade auquel la tumeur est découverte. Les conditions de diagnostic et de traitement se sont notablement modifiées : augmentation de la fréquence des tumeurs de petite taille, progression des traitements conservateurs du sein entraînant une amélioration de la qualité de vie des patientes.

Le risque sur la vie entière de développer un cancer du sein pour une femme occidentale a été estimé à 8 % pour une espérance de vie de 80 ans. Des études ont montré que ce risque était considérablement augmenté et plus précoce dans les **formes héréditaires** de cancer du sein lesquelles représenteraient 10 % des cas. Il a été montré que ces formes peuvent être liées à des mutations géniques et certains des gènes responsables ont été identifiés (gènes BRCA1 et 2, notamment). La connaissance de ces anomalies génétiques chez les patientes qui en sont porteuses nécessite une surveillance particulière, plus fréquente et précoce. Si dans certains pays, la pratique de la mastectomie préventive a pu être préconisée pour ces femmes, des études conduites en France ont montré la faible acceptabilité de cette pratique vécue comme une mutilation et non un moyen de prévention. Il n'a cependant pas été montré qu'un suivi très régulier par mammographie avait un impact sur la mortalité.

La généralisation de programmes de dépistage performants, concernant notamment le cancer du sein, fait partie des 5 objectifs du programme national de lutte contre le cancer élaboré par le Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action sociale en février 2000.

Le dépistage du cancer du sein repose sur la mammographie dont l'objectif principal est de détecter le plus précocement possible des tumeurs de petite taille sans dissémination ganglionnaire. L'ANAES, qui a établi en 1999 de nouvelles recommandations pour le DO du cancer du sein, préconise un **dépistage systématique tous les 2 ans chez les femmes de 50 à 69 ans** et de le poursuivre jusqu'à 74 ans pour les femmes incluses dans le DO entre 50 et 69 ans.

Des programmes pilotes ont été mis en place dans 10 départements dès 1989, y compris les Alpes-Maritimes, où l'Association pour la PREvention des Maladies du Sein (APREMAS) a été mise en place pour gérer ce DO. L'évaluation des expériences pilotes doit tenir compte de la part importante que tient le dépistage « spontané », hors programme organisé. Un référentiel a été établi au niveau européen pour définir des niveaux acceptables de qualité et d'efficacité pour les programmes de dépistage du cancer. En France, les données recueillies dans le cadre des campagnes de DO sont transmises et analysées à l'Institut de Veille Sanitaire (IVS).

En ce qui concerne les Alpes-Maritimes, les données analysées par l'IVS concernent la troisième campagne de DO (1998-99) et le début de la quatrième campagne (2000). Le taux de participation des femmes âgées de 50-69 ans ayant passé leur première mammographie était de 23,4 % en 1998-99 et de 25 % en 2000. Le référentiel européen recommande un taux de participation de 60 % ou plus et l'ANAES de 75 % ou plus, pour l'obtention d'une diminution de la mortalité. Les faibles taux de participation rencontrés en France dans le DO du cancer du sein s'expliquent en partie par un **taux important de dépistage individuel concomitant**. Mais il est aussi essentiel de mieux comprendre les facteurs d'adhésion ou de résistance au dépistage du cancer du sein pour améliorer les taux de participation.

Une étude réalisée dans les centres d'examen de santé de Lyon et Chambéry a montré que les femmes qui n'ont pas bénéficié d'une mammographie n'ont pas le même profil que les autres : elles sont plus âgées, ont un niveau d'étude moins élevé, ont moins peur du cancer et sont moins suivies par un gynécologue.

En ce qui concerne, la valeur prédictive du test, un autre critère de qualité du DO, elle est passée dans les Alpes-Maritimes de 16,1 % en 1998 à 6,8 % en 2000, alors que dans l'ensemble des départements où le dépistage est effectué la moyenne est 7,4 % ; la valeur recommandée au niveau européen est supérieure à 10 %.

De façon générale, l'efficacité du DO du cancer du sein sur la réduction de la mortalité chez les femmes de 50 à 69 ans a fait récemment l'objet de plusieurs évaluations. Dans plusieurs pays dans lesquels le DO du cancer du sein a été mis en place vers la fin des années 90, ces évaluations ont montré une réduction de la mortalité par cancer faible (Royaume Uni, 6,4 %), modérée (Australie) ou nulle (Pays Bas) ; mais le recul n'était probablement pas suffisant.

En France, une étude récente montre une diminution de 7 % de la mortalité par cancer du sein entre 1990 et 1999 dans les départements bénéficiant d'un DO ancien, non observée dans les autres départements (Fourme 2002) mais il ne s'agit pas d'une étude randomisée. Cependant, une méta-analyse publiée en 2001 et se fondant sur l'analyse de la mortalité globale, semble remettre en cause l'impact du DO du cancer du sein sur la réduction de la mortalité. Les études incluses dans cette méta-analyse portaient sur la période 1960-80, ce qui en limite les possibilités d'extrapolation, les techniques de dépistage et de traitement s'étant améliorées depuis.

Le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate se présente sous la forme d'un adénocarcinome dans 95 % des cas. Il se développe sous la dépendance des androgènes. Certains travaux indiquent que l'évolution naturelle de ce cancer est très longue ce qui pourrait expliquer les formes latentes de ce cancer et que seule une partie de ces tumeurs devient symptomatique : 40 % des hommes de plus de 50 ans sont porteurs de lésions histologiques cancéreuses mais seuls 8 % développeront un cancer clinique. Certaines anomalies bénignes de la prostate constituent un état précancéreux.

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après celui du poumon. Le réseau FRANCIM a estimé à 2550 environ le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate en 1995 en PACA (30 000 en France). Le taux d'incidence standardisé était inférieur en PACA en 1995 (58 pour 100 000 hommes) à celui pour la France entière (70 pour 100 000 hommes). Entre 1985 et 1995, le taux d'incidence a plus que doublé en PACA (de 25 à 58 pour 100 000) et la même tendance a été observée en France : l'utilisation de méthodes diagnostiques plus sensibles permettant de détecter de petits adénocarcinomes asymptomatiques pourrait expliquer cette évolution.

Dans l'hypothèse d'un maintien de l'incidence au niveau observé en 1992, le nombre de cancers prostatiques diagnostiqués devrait continuer de croître de façon importante sous la seule pression de l'évolution démographique, car il s'agit d'un cancer du sujet âgé. L'incidence du cancer de la prostate augmente de façon continue avec l'âge, notamment après 50 ans (les nouveaux cas avant 65 ans ne représentent que 14 % de l'ensemble des nouveaux cas diagnostiqués).

En 1997-99, le cancer de la prostate était la deuxième cause de décès par cancer chez l'homme (avec près de 10 % des décès masculins par cancer) après le cancer du poumon et avant le cancer colo-rectal. Sur cette période, il a été responsable de 190 décès dans les Alpes-Maritimes en moyenne par an, soit un taux comparatif de mortalité de 35 pour 100 000 hommes. Ce taux est inférieur de 30 % environ à celui observé en France (44 pour 100 000 hommes) et voisin de celui observé en PACA (37 pour 100 000 hommes). En France et en PACA, la mortalité par cancer de la prostate, après avoir augmenté entre 1981-83 et 1988-90 a diminué en 1997-99 pour retrouver les valeurs de la première période.

Dans les Alpes-Maritimes, elle a augmenté progressivement entre 1981 et 1990 et semble s'être stabilisée depuis rejoignant celle de la région PACA. La mortalité avant 65 ans par cancer de la prostate est faible ne représentant que 6 % environ des décès dus à cette tumeur.

Peu de facteurs de risque du cancer de la prostate sont connus : les taux d'incidence les plus élevés (100 pour 100 000) sont rencontrés dans la population noire. Il existe par ailleurs des formes héréditaires qui représenteraient 5 à 10 % des cas et dans lesquelles le risque de cancer de la prostate serait multiplié par 7 environ.

La fréquence et la gravité potentielle de ce cancer font considérer le DO mais son intérêt est controversé. En effet, si l'on tient compte de l'évolution naturelle de la maladie, le DO devrait avoir pour but de déceler les cancers seuls qui donneront des manifestations cliniques ; or, à l'heure actuelle, il n'existe pas de moyen de différencier les tumeurs à faible potentiel évolutif des autres tumeurs. L'intérêt d'un traitement précoce sur la mortalité ou la qualité de vie n'a jamais pu être démontré dans le cadre d'études prospectives contrôlées. Par ailleurs, un dépistage de masse risquerait de mettre en évidence, et donc de conduire à traiter, de petites tumeurs qui ne se seraient jamais manifestées et par conséquent d'induire des effets adverses nombreux (incontinence urinaire, impuissance...) pour un bénéfice non démontré. Le dépistage organisé du cancer de la prostate n'est ainsi pas recommandé en Europe où une évaluation internationale est actuellement en cours dans 5 pays et devrait fournir des résultats d'ici 2007. En revanche, plusieurs associations américaines recommandent le dépistage du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans avec toucher rectal associé au dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Les cancers du côlon et du rectum

La plupart des cancers colo-rectaux résultent de la transformation d'une tumeur épithéliale bénigne du gros intestin, le **polype adénomateux**. Celui-ci est extrêmement répandu dans la population : la prévalence est estimée entre 20 et 33 % après l'âge de 65 ans alors qu'elle serait de 7 % entre 45 et 49 ans.

Le cancer colo-rectal est le plus fréquent des cancers chez les hommes après ceux du poumon et de la prostate et chez les femmes après le cancer du sein. Le nombre de nouveaux cas annuels, estimé par le réseau FRANCIM, était de près de 2600 en 1995 en région PACA soit un taux d'incidence de 32,7 pour 100 000 chez les hommes et de 24,5 pour 100 000 chez les femmes. Pour la France métropolitaine et pour 1995 le nombre total de cas incidents était estimé à 36 000 et le taux d'incidence à 42 pour 100 000 chez les hommes et 27 pour 100 000 chez les femmes, taux légèrement supérieurs à ceux estimés pour la région PACA. De même qu'en France, **l'incidence du cancer du côlon a augmenté en PACA entre 1985 et 1995 de 10,5 % chez les hommes et de 22 % chez les femmes.**

En revanche, entre 1981 et 1999, la mortalité par cancer colo-rectal a diminué dans les Alpes-Maritimes comme en France ; la diminution est plus nette chez les hommes que chez les femmes. Les taux de mortalité sont restés nettement inférieurs dans les Alpes-Maritimes à ceux observés en France et en PACA, région dans laquelle la mortalité par cancer colo-rectal est la plus faible, après la Corse ; la sous-mortalité par rapport à la moyenne nationale est surtout marquée pour les hommes (17,8 % versus 11,6 % pour les femmes), chez lesquels les taux de mortalité sont aussi supérieurs à ceux des femmes. La grande majorité des décès (plus de 85 %) survient après l'âge de 65 ans. Le pronostic de ce cancer reste médiocre avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 40 % et 50 % : la gravité est liée à une fréquente extension loco-régionale au moment du diagnostic : une étude réalisée en PACA montre que plus de 50 % des tumeurs sont diagnostiquées à un stade trop tardif.

L'incidence du cancer colo-rectal semble plus élevée dans les populations urbaines que rurales et elle paraît également corrélée au statut socio-économique. Le risque sur la vie entière (avant 74 ans) de présenter un cancer colo-rectal a été estimé à 3,5 % pour la population française. Une alimentation trop riche en graisse animale et pauvre en fibres est souvent associée au risque de cancer colo-rectal. Le tabac semble également en cause. Par ailleurs, plusieurs études récentes concluent en faveur du rôle protecteur de l'activité physique. Le risque de cancer colo-rectal est par ailleurs augmenté lors d'antécédents familiaux de cancer colo-rectal, lors de lésions recto-coliques préexistantes (polyposes familiales ou maladies inflammatoires) et lors de certaines formes héréditaires sans polypose.

La prévention de ces cancers repose essentiellement sur le dépistage précoce par la recherche de saignements dans les selles (Hémocult II) chez les hommes et les femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans. La spécificité de ce test est élevée (98 à 99 %) et il détecte 50 à 65 % des cancers au stade asymptomatique et des adénomes de plus de 2 cm. En cas de positivité du test Hémocult, l'exploration recto-colique de référence est la coloscopie qui permet de plus l'exérèse des polypes. Pour les femmes, le test Hémocult pourrait être proposé en même temps que la mammographie, le rythme de dépistage étant le même. En ce qui concerne le dépistage chez les personnes à risque élevé, il fait l'objet de recommandations spécifiques de l'ANAES.

La Direction Générale de la Santé a sélectionné en 2001, 12 départements pilotes, dont le département des Bouches-du-Rhône, dans lequel le DO est en cours de mise en place. Dans ces départements, les Caisses d'Assurance Maladie adressent des courriers à leurs assurés et sont relayées par les médecins traitants qui devraient jouer un rôle central dans le DO et remettre à leur patient le test à effectuer tous les deux ans. Une étude réalisée en Bourgogne a montré que les taux de participation et l'acceptabilité vis-à-vis du test pouvaient être élevés si les médecins généralistes et les médecins du travail prenaient une part active à la campagne de dépistage.

Plusieurs études réalisées au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et en France ont apporté des éléments en faveur de l'efficacité du dépistage par test Hemoccult réalisés lors d'examens annuels et biennaux : les évaluations ont montré une diminution de la mortalité comprise entre 10 et 20 % selon les études. La conférence de consensus organisée sous l'égide de l'ANAES en 1998 a conclu de manière réservée : « le dépistage du cancer colo-rectal est possible par la recherche de saignements occultes dans les selles dans le cadre de campagnes de dépistage de masse soumises à des conditions strictes de réalisation. Son efficacité pour les sujets à risque moyen ne pourra être définitivement affirmée en France qu'après l'examen des résultats de l'étude Bourguignonne et après démonstration de sa faisabilité par des études pilotes ». Les résultats de cette étude Bourguignonne ont montré une réduction de la mortalité par cancer colo-rectal de 14 % après 10 ans de dépistage.

Les cancers de l'utérus

Les cancers de l'utérus regroupent deux localisations, le col et le corps : il s'agit de deux cancers épidémiologiquement opposés, se distinguant par l'âge des femmes atteintes (plus jeune pour le cancer du col), les facteurs de risque (viraux pour le cancer du col) et le pronostic (excellent pour le cancer du col, lorsqu'il est détecté précocement). Cependant les données épidémiologiques descriptives disponibles ne permettent pas toujours de les distinguer. Enfin, seul le cancer du col peut faire l'objet d'un dépistage précoce. Il est précédé de dysplasies qui évoluent lentement avant de venir invasives mais il existe aussi des formes à développement rapide.

Les cancers de l'utérus sont au 3ème rang des localisations cancéreuses après le sein et le côlon-rectum. Les parts respectives du cancer du col et du cancer du corps sont estimées à 40 % et 60 %. Le nombre de nouveaux cas annuels de cancers de l'utérus (corps et col), estimé par le réseau FRANCIM était d'environ 650 en PACA en 1995 (8 600 en France métropolitaine). L'incidence est restée stable entre 1985 et 1995 en PACA avec un taux d'incidence de 17 pour 100 000 femmes, légèrement inférieur à celui observé en France (21 à 19 pour 100 000 femmes de 1985 et 1995). Depuis 1950, l'incidence du cancer du corps de l'utérus augmente, alors que celle du col de l'utérus diminue ou se stabilise.

Les statistiques de mortalité ne permettent pas de distinguer les deux localisations en raison d'une proportion importante (60 %) de localisations utérines non précisées. Avec environ 3 000 décès annuels en France les cancers de l'utérus représentaient 5 % environ de l'ensemble des décès par tumeur pour la période 1997-99 soit la 5^{ème} cause de décès par cancers derrière le sein, le côlon-rectum, le poumon et l'ovaire. Dans les Alpes-Maritimes, le nombre annuel moyen de décès était 56 sur la période 1997-99 soit 4 % de l'ensemble des décès par tumeur. Les taux de mortalité standardisés sont passés de 10,6 à 7,2 pour 100 000 femmes dans les Alpes-Maritimes entre 1981 et 1999. La même tendance a été observée en France et en PACA, où les taux sont légèrement supérieurs cependant. La région PACA était avec la Corse en 1997-99, la région ayant la sous-mortalité par cancer de l'utérus la plus importante (- 15 %) par

rapport à la France entière. Cette sous-mortalité est plus prononcée dans les Alpes-Maritimes pour les femmes de plus de 75 ans. Cinquante pour-cent des décès par cancer de l'utérus surviennent entre 65 et 84 ans.

Le cancer du col de l'utérus a une survie à cinq ans de l'ordre de 90 % pour les femmes traitées lorsque le cancer était localisé au col ; elle chute à 40 % en cas de cancer invasif.

Lorsque le cancer est traité au stade intra-épithélial, il peut être guéri.

Il a été montré que le cancer du col de l'utérus est une maladie sexuellement transmissible liée à la présence de papilloma virus dont la prévalence la plus élevée est rencontrée en période d'activité sexuelle (plus de 40 %). L'âge précoce des premiers rapports sexuels et la multiplicité des partenaires de la femme et de son partenaire sont associés à une augmentation de risque de ce cancer.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le frottis cervico-vaginal qui permet de détecter les lésions précancéreuses (prévention primaire). Une nouvelle méthode, la **cytologie en milieu liquide** (ThinPrep), a été mise au point pour réduire les taux de faux négatifs obtenus avec la méthode conventionnelle. Il a été montré, dans des essais cliniques et en pratique courante, qu'elle est plus performante et augmente significativement le taux de détection des lésions de bas grade et de haut grade de 40 % environ.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le **dépistage organisé du cancer du col permettait la diminution de l'incidence et de la mortalité des cancers du col de l'utérus** même si cela n'a pas été objectivé dans un essai randomisé. En 1990, une conférence de consensus a préconisé la réalisation d'un frottis tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans. Les recommandations de l'ANAES en 1995 préconisaient le même rythme mais dès l'âge de 20 ans. Cet âge a été retenu pour les programmes de DO mis en place dans les 4 départements pilotes depuis 1993 (Doubs, Isère, Haut-Rhin, Martinique).

Environ 5,4 millions de frottis ont été réalisés en France en 2000 et 85 % des femmes déclarent avoir eu un frottis au cours de leur vie. Bien que ce nombre soit susceptible d'assurer la couverture de la population, leur répartition n'est pas optimale : d'une part, les femmes de plus de 45 ans ne bénéficient pas d'une surveillance suffisante et, d'autre part, les femmes des milieux socio-économiques défavorisés participent moins aux démarches de dépistage. Il est donc important de cibler spécifiquement ces femmes lors de la mise en place des campagnes de dépistage du cancer du col de l'utérus mais aussi, pour ce faire, de mieux appréhender les déterminants de leurs attitudes.

Par ailleurs, la formation des médecins généralistes et leur participation au dépistage du cancer du col sont insuffisantes : seuls 15 à 20 % des **médecins généralistes font des frottis**. La formation des médecins lecteurs est inégale ; il n'existe pas de suivi systématique des patientes qui ont des résultats positifs ni de double lecture en cas de doute.

Dans les départements de la région PACA où le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas organisé, les taux de frottis étaient en 2000 plus élevés (entre 28 et 39 %) que la moyenne nationale (27 %).

Dans les départements pilotes, ce taux était de 29 %. Dans ces derniers, une évaluation a montré que le taux de participation est supérieur lorsque les femmes reçoivent une lettre d'invitation individuelle qui mentionne la gratuité immédiate de l'acte de frottis. Une autre expérience menée dans l'agglomération lyonnaise a montré l'importance de :

- L'implication des médecins (formation au frottis, mise en place d'une forme de contractualisation avec l'organisme qui gère la campagne, valorisation de l'acte de prévention) ;
- L'implication des anatomo-pathologistes (standardisation des résultats des frottis) ;
- La sensibilisation des femmes les plus à risque (rôle des travailleurs sociaux ?) ;
- La mise en place d'une organisation efficace pour le suivi des femmes ayant une anomalie détectée (registre de frottis).

La généralisation de programmes de dépistage performants, concernant notamment le cancer du col de l'utérus, fait partie des 5 objectifs du programme national de lutte contre le cancer élaboré par le Secrétariat d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale en février 2000.

Conclusion

Indicateurs

L'incidence de trois des cancers présentés ici a augmenté entre 1985 et 1995 en PACA et en France selon les estimations et les projections effectuées par le réseau FRANCIM jusqu'en 1995 : l'augmentation la plus importante concernerait le cancer de la prostate (avec un doublement de l'incidence) puis, par ordre décroissant, le sein (+ 25 %) puis le côlon rectum (+ 10 % chez les hommes et + 22 % chez les femmes). L'incidence du cancer du col de l'utérus s'est stabilisée voire diminuée.

On peut supposer que la même tendance existe dans les Alpes-Maritimes mais il est impossible de l'objectiver en l'état actuel des données disponibles. Les données ALD sont difficiles à interpréter faute de possibilité de comparaison directe : lorsque l'on examine les taux spécifiques par âge, il existe un écart important entre les données d'attribution d'ALD et les données d'incidence disponibles (région) pour le cancer du sein, celui du côlon rectum et celui de l'utérus. Mais le sens de cet écart varie selon le type de cancer et la différence varie aussi selon l'âge. Ces écarts sont le reflet d'une combinaison de plusieurs facteurs qui varient selon les localisations cancéreuses : l'offre de soins et notamment l'existence d'un DO ont une influence sur la fréquence des ALD ; par ailleurs, pour les tumeurs dépistées à un stade précoce, une prise en charge à 100 % n'est pas toujours nécessaire car le traitement est beaucoup moins lourd qu'à un stade ultérieur (par exemple, exérèse d'un polype intestinal avec cancer intra-épithélial). Enfin, au delà d'un certain âge, il y a un effet de concurrence avec d'autres maladies (notamment cardiovasculaires) donnant lieu à une prise en charge à 100 %.

La mortalité dans les Alpes-Maritimes pour les quatre tumeurs considérées ici montre une tendance à la diminution (côlon rectum, utérus) ou à la stabilisation (sein, prostate). Elle suit ainsi la tendance plus générale observée en PACA et en France. Pour toutes ces tumeurs il existe une sous-mortalité dans les Alpes-Maritimes par rapport à la France entière, sous-mortalité que l'on retrouve pour l'ensemble des tumeurs. Compte-tenu des évolutions démographiques prévisibles et des caractéristiques actuelles de la pyramide des âges dans ce département, (la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans dans les Alpes-Maritimes étant supérieure à celle observée en PACA), il est possible que cette sous-mortalité s'atténue dans les années à venir.

Le fait que les indicateurs de mortalité par cancers dans les Alpes-Maritimes soient plus faibles que sur la France entière n'empêche pas le cancer de rester une priorité de santé publique dans ce département, comme ailleurs en France. Il faut aussi garder à l'esprit que des indicateurs moyens sur l'ensemble d'un département « résumant » des situations souvent contrastées notamment au plan socio-économique, un facteur fortement associé à la mortalité par cancers. Ainsi, par rapport à la France entière, le pourcentage d'ouvriers dans le département des Alpes-Maritimes était nettement inférieur en 1999.

Parallèlement, le pourcentage d'allocataires du RMI et celui d'allocataires d'aides au logement étaient plus élevés. Ces deux « traits » socio-démographiques agissent dans des sens opposés sur la mortalité. Il est aussi possible que la plus faible mortalité par cancers dans les Alpes-Maritimes reflète, en partie au moins, des modes et des conditions de vie ainsi qu'une offre et un accès aux soins plus favorables dans ce département qu'ailleurs.

Effacité du dépistage

L'impact des campagnes de DO a fait l'objet, pour les différentes tumeurs, d'évaluations dans plusieurs pays pour déterminer l'impact sur la mortalité (voire l'incidence, cancer du col). Un impact significatif semble avoir été mis en évidence pour le dépistage par Hémocult du cancer du colon rectum et pour le dépistage par frottis cervico-vaginal de lésions du col utérin ; mais des résultats contradictoires ont été publiés récemment pour le dépistage par mammographie du cancer du sein et l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA reste très controversé.

Il faut aussi tenir compte de l'impact du dépistage précoce sur la qualité de vie des patients traités ensuite : un impact positif a été mis en évidence en ce qui concerne le cancer du col utérin mais pas en ce qui concerne le cancer de la prostate (risque de « sur-traiter » des tumeurs latentes et de provoquer des effets adverses). Enfin, certaines évaluations montrent que le coût global d'une prise en charge pour cancer est d'autant plus élevé que le cancer est pris à un stade tardif (cancer du sein).

Participation

Un des problèmes clefs est le taux de participation des populations cibles : ces taux sont relativement bas dans les différentes expériences de dépistage réalisées en France. De plus, les taux bas sont rencontrés plus volontiers dans des catégories de populations plus à risque (femmes plus âgées ou appartenant à des niveaux socio-économiques défavorisés).

Même si, pour certains cancers tels que ceux du sein et du col, le dépistage spontané peut expliquer de moindres taux de participation, il existe peu d'éléments qui permettent d'analyser et comprendre ces faibles taux de participation : des données socio-comportementales sont indispensables, notamment sur la perception des risques de cancer en fonction de l'âge, l'intérêt de la prévention, l'acceptabilité des tests et des traitements. Les résultats de quelques études disponibles montrent néanmoins que les modalités d'invitation du public (lettre individuelle et gratuité immédiate) et l'implication des médecins de famille, voire celle de professionnels au contact de populations spécifiques (travailleurs sociaux par exemple) peuvent être des éléments déterminants.

Organisation et suivi

L'APREMAS, fondée en 1989, a été chargée de gérer les campagnes successives de dépistage du cancer du sein dans les Alpes-Maritimes. Elle devrait déposer en 2003, un dossier d'accréditation auprès de la DGS pour gérer également la mise en place et le suivi des campagnes de dépistage du cancer colo-rectal. Il convient de souligner l'importance de la mise en place de réseaux de soins impliquant les différents partenaires et du travail de coordination de ces réseaux.

Il conviendrait d'examiner, dans quelle mesure il peut être envisagé de synchroniser le dépistage de différentes tumeurs visant des populations de même tranche d'âge et avec la même périodicité, comme c'est le cas pour le sein et le côlon rectum.

Comme nous l'avons vu, le rôle des médecins de famille et leur implication dans une campagne de dépistage peut être un facteur d'adhésion important. Le retour d'expérience de diverses campagnes pilotes a posé le problème de la contractualisation des médecins et de la valorisation de l'acte de prévention. Il a aussi montré la nécessité d'une formation des médecins généralistes. Mais l'appui de spécialistes est aussi essentiel (radiologues, anatomopathologistes, gastro-entérologues, gynécologues...). Se pose enfin le problème du suivi des campagnes de dépistage et des outils nécessaires pour cela. D'aucun ont recommandé la mise en place d'un registre des frottis s'agissant du dépistage du cancer du col de l'utérus afin d'assurer le suivi des femmes ayant un résultat positif et de standardiser les procédures de relecture. En élargissant le point de vue, on peut se demander s'il on peut continuer à impulser une dynamique de dépistage de certains cancers en l'absence d'indicateurs fiables de suivi de la morbidité par ces cancers. Une réflexion devrait être conduite sur ce point pour déterminer la faisabilité de la mise en place d'un registre de cancers spécialisé ou général dans le département des Alpes-Maritimes alors que l'ensemble du Sud-Est de la France en est dépourvu ou pour construire des indicateurs de tendance fiables et interprétables à partir des données disponibles (ALD, anatomopathologie,...).

Sommaire

1. L'intérêt du dépistage des cancers.....	1
1.1. Les interventions envisageables face aux cancers.....	1
1.1.1. <i>La prévention primaire.....</i>	<i>1</i>
1.1.2. <i>La prévention secondaire.....</i>	<i>1</i>
1.1.3. <i>La prévention tertiaire.....</i>	<i>1</i>
1.2. Le dépistage organisé : une combinaison de facteurs.....	1
1.3. Les bénéfices et les effets adverses du dépistage.....	2
1.3.1. <i>Les bénéfices conditionnels du dépistage.....</i>	<i>2</i>
1.3.2. <i>Les effets adverses du dépistage.....</i>	<i>3</i>
2. Organisation du dépistage des cancers en France.....	5
2.1. Les structures nationales.....	5
2.1.1. <i>Le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité.....</i>	<i>5</i>
2.1.2. <i>L'Institut de Veille Sanitaire (InVS).....</i>	<i>6</i>
2.2. Les structures régionales.....	6
2.2.1. <i>La DRASS et le Comité Régional des Politiques de Santé (CRPS).....</i>	<i>6</i>
2.2.2. <i>Le Comité Régional du Dépistage des Cancers.....</i>	<i>7</i>
2.3. Les structures départementales.....	7
2.3.1. <i>Les structures de gestion.....</i>	<i>7</i>
2.3.2. <i>Les collectivités locales.....</i>	<i>7</i>
2.3.3. <i>L'Assurance Maladie.....</i>	<i>8</i>
2.3.4. <i>Les praticiens.....</i>	<i>8</i>
3. Etat des lieux général, démographique et épidémiologique des Alpes-Maritimes.....	9
3.1. Une population relativement âgée.....	9
3.2. Bilan épidémiologique de l'ensemble des cancers.....	10
3.2.1. <i>La mortalité.....</i>	<i>10</i>
3.2.1.1. <i>Part des décès liés aux tumeurs dans la mortalité générale.....</i>	<i>10</i>
3.2.1.2. <i>Part des décès liés aux tumeurs dans la mortalité prématurée.....</i>	<i>10</i>
3.2.1.3. <i>Part des principales localisations cancéreuses dans les décès liés aux tumeurs.....</i>	<i>12</i>
3.2.2. <i>L'incidence.....</i>	<i>13</i>
3.2.3. <i>Les affections de longue durée.....</i>	<i>15</i>

4. Le cancer du sein.....	17
4.1. Histoire de la maladie	17
4.2. Epidémiologie descriptive du cancer du sein.....	18
4.2.1. <i>La mortalité</i>	18
4.2.1.1. Le cancer du sein : première cause de mortalité par tumeur chez les femmes	18
4.2.1.2. La mortalité et l'incidence spécifiques par âge ne suivent pas la même tendance	20
4.2.2. <i>L'incidence</i>	21
4.2.2.1. Plus du tiers des nouveaux cas de cancers diagnostiqués sont des cancers du sein.....	21
4.2.2.2. L'incidence du cancer du sein a tendance à augmenter	21
4.2.3. <i>Les affections de longue durée (ALD)</i>	22
4.3. Facteurs de risques du cancer du sein.....	25
4.3.1. <i>L'âge</i>	25
4.3.2. <i>Le risque génétique et familial</i>	26
4.3.3. <i>Le risque histologique</i>	28
4.3.4. <i>Facteurs de risque hormonaux</i>	29
4.4. Le dépistage du cancer du sein	30
4.4.1. <i>Le principe : la mammographie</i>	30
4.4.2. <i>La population cible du dépistage organisé</i>	31
4.4.3. <i>L'organisation du dépistage du cancer du sein</i>	32
4.4.4. <i>Intérêt du dépistage du cancer du sein et impact sur la mortalité et la qualité de vie</i>	34
4.4.4.1. Coût de la prise en charge en fonction du stade auquel le cancer a été dépisté.....	34
4.4.4.2. Evaluation de l'impact du dépistage sur la mortalité des femmes âgées entre 50 et 69 ans.....	34
4.4.4.3. Impact du dépistage sur la mortalité des femmes âgées entre 40 et 50 ans.....	37
4.4.4.4. Efficacité de la mammographie pour les femmes ayant des antécédents familiaux	37
4.4.4.5. Qualité de vie et cancer du sein.....	37
4.4.5. <i>Critère d'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein</i>	38
4.4.5.1. Taux de participation.....	40
4.4.5.2. Taux de fidélisation.....	42
4.4.5.3. Taux de rappel ou taux de tests suspects.....	42
4.4.5.4. Valeur prédictive positive du test	43
4.4.5.5. Taux de biopsies chirurgicales	43
4.4.5.6. Valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie	43
4.4.5.7. Taux de cancers dépistés.....	44
4.4.5.8. Pourcentage de cancers in situ	44
4.4.5.9. Taux de cancers par taille et envahissement ganglionnaire	44

4.4.6.	<i>Les facteurs d'adhésion et de résistance au dépistage du cancer du sein</i>	46
4.4.6.1.	Les facteurs d'adhésion au dépistage du cancer du sein	47
4.4.6.2.	Les facteurs de résistance au dépistage du cancer du sein	47
5.	Le cancer de la prostate	49
5.1.	Histoire de la maladie	49
5.2.	Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate	50
5.2.1.	<i>La mortalité</i>	50
5.2.1.1.	Le cancer de la prostate : deuxième cause de mortalité par tumeur chez les hommes	50
5.2.1.2.	Sous-mortalité par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes	51
5.2.1.3.	Les décès par cancer de la prostate touchent essentiellement des hommes âgés.....	52
5.2.2.	<i>L'incidence</i>	53
5.2.2.1.	Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme	53
5.2.3.	<i>Les ALD</i>	54
5.3.	Facteurs de risques.....	57
5.4.	Le dépistage du cancer de la prostate.....	58
5.4.1.	<i>Les tests de détection du cancer de la prostate</i>	58
5.4.1.1.	Le PSA	58
5.4.1.2.	Le toucher rectal.....	60
5.4.1.3.	L'échographie prostatique endorectale.....	60
5.4.1.4.	Les modalités de confirmation diagnostique : la biopsie prostatique	60
5.4.1.5.	La classification de Gleason	60
5.4.2.	<i>L'intérêt du dépistage organisé de la prostate</i>	60
5.4.3.	<i>Les traitements du cancer de la prostate</i>	61
5.4.3.1.	La prostatectomie radicale	61
5.4.3.2.	La radiothérapie	62
5.4.3.3.	La curiethérapie	62
5.4.3.4.	L'avancée des connaissances et l'évolution des traitements.....	63
5.4.4.	<i>Acceptabilité du dépistage par la population</i>	63
5.4.5.	<i>Recommandations vis-à-vis d'une détection précoce du cancer de la prostate au niveau individuel ou pour une sous-population particulière</i>	63
6.	Le cancer colo-rectal	64
6.1.	Histoire de la maladie	64
6.2.	Epidémiologie descriptive du cancer colo-rectal.....	65
6.2.1.	<i>La mortalité</i>	65

6.2.1.1.	Le cancer colo-rectal : troisième cause chez les hommes et deuxième cause chez les femmes dans la mortalité par tumeur	65
6.2.1.2.	Sous mortalité par cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes	66
6.2.1.3.	Les décès par cancer colo-rectal touchent essentiellement des personnes âgées de plus de 65 ans	68
6.2.2.	<i>L'incidence</i>	68
6.2.3.	<i>Les ALD</i>	70
6.3.	Facteurs de risques	72
6.3.1.	<i>Niveaux de risque</i>	72
6.3.1.1.	Niveau moyen.....	73
6.3.1.2.	Niveau élevé.....	73
6.3.1.3.	Niveau très élevé	73
6.4.	Le dépistage du cancer colo-rectal	74
6.4.1.	<i>Intérêt du dépistage du cancer colo-rectal</i>	74
6.4.2.	<i>Le principe : le test Hémocult</i>	75
6.4.3.	<i>L'efficacité du test Hémocult</i>	75
6.4.4.	<i>Examen complémentaire : la coloscopie</i>	76
6.4.4.1.	La coloscopie virtuelle.....	76
6.4.5.	<i>Le stade de découverte du cancer colo-rectal : Classification de Dukes</i>	77
6.4.6.	<i>La population cible</i>	78
6.4.6.1.	Concernant les personnes à risque très élevé	79
6.4.6.2.	Concernant les personnes à risque élevé.....	79
6.4.7.	<i>L'organisation du dépistage du cancer colo-rectal</i>	80
6.4.8.	<i>Analyse coût efficacité d'un programme de dépistage du cancer colo-rectal</i>	82
6.4.9.	<i>Le dépistage permet de réduire la mortalité par cancer colo-rectal</i>	82
7.	Le cancer de l'utérus	84
7.1.	Histoire de la maladie	84
7.1.1.	<i>Cancer du col et cancer du corps de l'utérus</i>	84
7.1.2.	<i>Sémiologie du cancer du col de l'utérus</i>	84
7.2.	Epidémiologie descriptive des cancers du col et du corps de l'utérus.....	85
7.2.1.	<i>La mortalité</i>	85
7.2.1.1.	Diminution de la mortalité par cancer de l'utérus.....	85
7.2.1.2.	La moitié des décès par cancer de l'utérus touchent des femmes âgées entre 65 et 84 ans.....	86
7.2.2.	<i>L'incidence</i>	87
7.2.3.	<i>Les ALD</i>	88

7.3. Facteurs de risques.....	90
7.4. Le dépistage du cancer du col de l'utérus.....	91
7.4.1. <i>Le principe : le frottis</i>	91
7.4.1.1. Le frottis cervico-vaginal	91
7.4.1.2. La cytologie en milieu liquide.....	91
7.4.2. <i>La population cible du dépistage organisé</i>	92
7.4.3. <i>L'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus</i>	92
7.4.3.1. La situation actuelle en France est paradoxale	93
7.4.3.2. Le dépistage est organisé dans quatre départements.....	94
7.4.3.3. Recommandations pour l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus	95
Conclusion	96
Annexes	99
Bibliographie.....	108

1. L'intérêt du dépistage des cancers

1.1. Les interventions envisageables face aux cancers

Dans la lutte contre les cancers, trois orientations sont possibles [1] : la prévention primaire, la prévention secondaire et la prévention tertiaire.

1.1.1. La prévention primaire

La prévention primaire vise à *empêcher l'apparition d'une maladie* et réduit donc le nombre de nouveaux cas, c'est-à-dire l'incidence de la maladie. La promotion de la santé s'inscrit dans ce mode de prévention. Les campagnes d'éducation pour la santé sont une application de la prévention primaire. Les interventions peuvent être ciblées sur des comportements (tabagisme, habitudes alimentaires) ou sur des aspects réglementaires (expositions professionnelles).

1.1.2. La prévention secondaire

La prévention secondaire a pour objectif de réduire la durée d'évolution d'une maladie et agit donc en diminuant la prévalence de cette maladie. Le *dépistage*, en tant qu'intervention de santé publique médicale et planifiée, a pour but de mettre en évidence un cancer, avant l'apparition des symptômes de la maladie. La démarche du dépistage est fondamentalement différente de la démarche diagnostique ou thérapeutique qui s'adresse à des personnes formulant une plainte, présentant des symptômes et qui décident, en fonction d'un certain nombre de déterminants personnels, de consulter un médecin pour être soulagées, traitées et rassurées.

1.1.3. La prévention tertiaire

La prévention tertiaire vise à *réduire la prévalence des incapacités* et handicaps liés aux maladies ; elle agit donc sur la sévérité de l'affection. L'amélioration des soins curatifs s'inscrit dans le cadre d'une prévention tertiaire.

1.2. Le dépistage organisé : une combinaison de facteurs

La mise en place d'une action de dépistage doit correspondre à la convergence de critères médicaux, économiques et humains :

- Médicaux, car l'efficacité des dépistages n'a pu être démontrée pour toutes les localisations cancéreuses. A l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres localisations que le sein, le côlon rectum, et le col de l'utérus pour lesquelles le dépistage ait été recommandé en routine [2] ;

- Economiques, car même si un dépistage est considéré efficient, la collectivité peut ne pas avoir les moyens financiers de réaliser tous les programmes envisageables.
- Humains, car l'accessibilité aux tests, leur acceptation, la participation et l'adhésion des individus sont nécessaires.

1.3. Les bénéfices et les effets adverses du dépistage

Le dépistage s'adressant à des sujets qui ne se considèrent pas malades, il paraît indispensable de s'assurer d'un maximum de bénéfices et d'un minimum d'effets néfastes. Un tel résultat ne peut s'obtenir qu'en rationalisant le dépistage, c'est-à-dire en l'organisant. Car, à l'inverse, le dépistage individuel ou spontané est contraire au principe d'équité, dans la mesure où il relève d'une démarche individuelle et que tous les individus n'ont pas accès à l'information valorisant un dépistage précoce d'une tumeur cancéreuse. Le dépistage individuel peut être totalement inefficace, dans le sens où il peut ne pas avoir d'effets directs et significatifs sur la réduction de la mortalité par cancer, en ne s'adressant qu'à une faible proportion de la population. Enfin, le dépistage individuel ne se pratique pas dans des conditions optimisées car les contrôles de qualité et de validité ne sont pas mis en place. Par ailleurs, le dépistage individuel, ne s'adressant pas à une population ciblée donc identifiée comme étant à risque, n'est normalement pas acceptable car il peut entraîner des effets secondaires négatifs inutiles.

1.3.1. Les bénéfices conditionnels du dépistage

Le dépistage des cancers suppose a priori que toute tumeur présente, au cours de son développement, une phase précancéreuse et/ou une phase localisée suffisamment longues pour permettre un diagnostic pendant l'une ou l'autre de ces périodes.

Le dépistage n'a d'intérêt que s'il survient avant la dissémination de la tumeur. Il est important de connaître jusqu'à quel stade de la maladie la progression de la tumeur vers la mort peut être évitée. Les bénéfices que l'on peut espérer dépendent donc, en premier lieu, de la connaissance de l'histoire naturelle du cancer visé, en particulier du nombre de sujets en phase pré-clinique détectable et de la durée de cette phase. Il est alors possible de proposer l'âge de début de dépistage et la périodicité entre deux tests de la manière la plus opportune.

Pour obtenir des bénéfices de santé (en l'occurrence la réduction de la mortalité) comparables à ceux observés dans les essais qui ont montré l'efficacité d'un dépistage, il est nécessaire :

- De disposer d'un test de dépistage suffisamment sensible et spécifique pour diminuer au maximum les faux positifs et les faux négatifs qui échappent alors au bénéfice potentiel. Ceci implique aussi de le réaliser dans les conditions de qualité optimale. Afin d'être acceptable par l'ensemble d'une population bien portante, le test doit être de réalisation simple, non douloureux, sans effet secondaire et peu coûteux ;
- De s'efforcer d'inclure dans le programme la totalité de la population cible ;

- D'éviter les perdus de vue, c'est-à-dire les sujets ayant eu un test anormal et n'ayant pas subi les examens complémentaires permettant d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic ou bien n'ayant pas été pris en charge sur le plan thérapeutique ;
- Qu'un traitement d'efficacité démontrée puisse être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée. Il convient de ne pas oublier d'apprécier la réalisation pratique et l'acceptabilité du traitement correspondant à la lésion dépistée. Si le patient n'est pas correctement suivi, s'il ne lui est pas clairement indiqué qu'un traitement est nécessaire après le dépistage ou s'il ne l'accepte pas, ce dépistage n'aura pas rempli son rôle. Ce point est capital car des obstacles psychologiques peuvent aboutir à un refus thérapeutique, surtout si le traitement est contraignant ou mutilant.

Austoker [3] a identifié plusieurs bénéfices d'une campagne de dépistage :

Psychologiquement [3] :

- Le résultat négatif du dépistage d'un cancer peut tranquilliser les personnes indemnes ;
- Eviter un traitement radical et soulager les personnes pour lesquelles une tumeur a été identifiée à un stade précoce.

Physiquement [3] :

- Pour les personnes dont le cancer est curable, le dépistage peut, par l'identification précoce de la tumeur, diminuer la morbidité engendrée par le cancer. Et par conséquent, apporter un gain sur le nombre d'années de vie.

Economiquement [3] :

- Le dépistage permet de diminuer les dépenses dues au traitement des cancers avancés.

1.3.2. Les effets adverses du dépistage

Psychologiquement [3] :

- La première crainte que peut provoquer une invitation au dépistage est qu'une tumeur soit découverte ;
- Les « faux positifs » constituent un effet adverse majeur d'un programme de dépistage. Et les faux négatifs engendrent une fausse « sécurité ». Un équilibre acceptable entre les taux de faux négatifs et de faux positifs doit être trouvé. La valeur de ces taux dépend des limites fixées pour déterminer si le test est normal ou anormal et du contrôle de qualité ;
- Un autre effet adverse important du dépistage est la détection de lésions qui n'auraient jamais abouti à un cancer invasif, en raison d'une régression spontanée. Les sujets dépistés subissent non seulement l'angoisse d'un diagnostic positif, l'anxiété du pronostic mais également un traitement conduisant à une morbidité qui n'aurait pas eu lieu en l'absence de dépistage ;
- Enfin, la lésion dépistée doit pouvoir être traitée avec des résultats supérieurs à ceux que l'on obtiendrait lorsque le cancer est pris en charge à l'apparition de symptôme(s), sinon le risque est de ne faire que de « l'avance de diagnostic ».

- Ainsi, dans les cas des cancers incurables, le dépistage peut provoquer une anxiété du pronostic.

Physiquement [3] :

- Les « faux positifs » sont inclus inutilement dans une procédure diagnostique et de morbidité ;
- Certaines personnes suivent des traitements pour des lésions qui auraient pu régresser spontanément. Dans ces cas, le dépistage provoque un « excès de diagnostic » ;

Economiquement [3] :

- Un programme de dépistage implique un coût et des dépenses supplémentaires. Il s'agit, par exemple, des relances envoyées aux non-participants ou des dépenses liées aux « faux positifs » ;
- Le dépistage, permettant de déceler davantage de tumeurs, augmente le coût global de la prise en charge des cas traités ;
- Le dépistage permet que les traitements soient administrés plus tôt mais ceci implique des suivis plus longs.

Par conséquent, dans le cadre d'une politique globale de santé, il faut supprimer les examens de dépistage inutiles, sources d'effets secondaires non compensés par des gains de santé.

2. Organisation du dépistage des cancers en France

Depuis plus de dix ans, le dépistage des cancers est une des préoccupations majeures des autorités sanitaires françaises. Quel que soit le type de cancer, l'organisation générale du dépistage des cancers est la même : l'organisation du dépistage repose sur une coordination nationale, régionale et locale.

Une des priorités nationales définies dans le programme national de lutte contre le cancer, qui sera mise en œuvre dans le cadre des programmes régionaux de santé, est la généralisation des programmes de dépistage performants. Actuellement, l'organisation de la généralisation du dépistage concerne le cancer du sein, colo-rectal et du col de l'utérus. Le cancer de la prostate n'a pas été intégré dans les objectifs du programme national car la performance et l'utilité de son dépistage n'ont pas été validées.

2.1. Les structures nationales

2.1.1. Le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité

Après une phase qualifiée d'essai et/ou d'expérimentation, promue en particulier par l'Assurance Maladie, le Ministère de l'Emploi et de la Solidarité a annoncé, lors de la présentation du programme national de lutte contre le cancer en février 2000 la généralisation du dépistage des cancers du sein, du col de l'utérus et colo-rectal. Ce programme a débuté en 2000 et est mis en œuvre, dans un premier temps, sur une période de cinq ans jusqu'en 2005. Il a pour but de renforcer la prévention, d'améliorer la prise en charge et les conditions de vie des malades, de coordonner la recherche.

Un Comité National des Registres (CNR), présidé par le Ministre en charge de la Santé, a été mis en place en 1986. Ce comité définit un registre comme « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique » [4]. En France métropolitaine, il existe 10 registres¹ généraux des cancers et 11 spécialisés².

Au sein du CNR ont été créés des groupes techniques spécifiques à chaque type de cancer dépisté (sein, col de l'utérus, colo-rectal) dont l'objectif est la définition des aspects techniques des cahiers des charges, l'assurance de qualité des examens, la formation des professionnels et l'évaluation de la qualité des programmes. Sa mission est d'apporter des éléments sur la mise en œuvre du plan national de lutte contre le cancer.

¹ Bas-Rhin, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Tarn, Loire-Atlantique, Somme, Calvados, Vendée.

² Calvados (1 digestif, 1 Emmatho), Côte-d'Or (1 Emmatho, 1 Gynécologie), Finistère, Saône-et-Loire, Gironde, Rhône, Ardennes, Marne, Rhône-Alpes.

2.1.2. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)

Le programme cancer du sein de L'InVS (département des maladies chroniques et des traumatismes) a été mis en place à des fins de veille épidémiologique. L'objectif est de produire des indicateurs pertinents pour l'orientation et le suivi des actions de santé publique et, notamment, le plan cancer du gouvernement. L'institut est en charge de l'évaluation épidémiologique des programmes de dépistages organisés, en particulier en termes d'impact sur la morbidité et la mortalité. Il recueille et analyse les données des programmes fournies par les structures de gestion. Actuellement, l'évaluation porte sur le dépistage systématique du cancer du sein dans 32 départements. Des systèmes permettant l'évaluation des programmes de dépistage du cancer colo-rectal et du cancer du col de l'utérus seront mis en place. Il a aussi pour mission d'apporter une aide méthodologique aux structures locales de dépistage.

2.2. Les structures régionales

2.2.1. La DRASS et le Comité Régional des Politiques de Santé (CRPS)

La coordination régionale est assurée notamment par la Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) et le Comité Régional des Politiques de Santé (CRPS) qui organise en son sein le pilotage du dépistage.

Les principales tâches incombant au niveau régional sont :

- Les orientations stratégiques ;
- La définition et la mise en application d'un plan régional de formation répondant aux besoins des professionnels. Ce plan est destiné, d'une part, aux responsables de programme et, d'autre part, aux professionnels concernés par la mise en œuvre de dépistage c'est-à-dire les médecins généralistes et les médecins spécialistes ;
- Le choix des structures départementales de gestion ;
- L'assurance qualité des examens de dépistage et des programmes ;
- La définition d'un plan régional d'information, d'éducation et de communication ;
- L'harmonisation des programmes.

Le CRPS et la DRASS veillent à une organisation des programmes de dépistage départementaux ou interdépartementaux en cohérence avec le schéma régional d'organisation sanitaire, les Programmes régionaux de santé et les Programmes Régionaux d'Accès à la Prévention et aux Soins. Le CRPS a été chargé de mettre en place une instance technique régionale dénommée « Comité régional du dépistage des cancers ».

2.2.2. Le Comité Régional du Dépistage des Cancers

Le Comité régional du dépistage des cancers est une émanation du CRPS. Il est coprésidé par le Directeur de la DRASS (Monsieur Filatriau) et le Directeur de l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (Monsieur Marchand). C'est l'instance qui encadre la mise en œuvre des programmes au niveau départemental.

2.3. Les structures départementales

2.3.1. Les structures de gestion

La structure de gestion est l'instance opérationnelle assurant l'organisation locale des dépistages. Ses missions se déclinent autour de six thèmes :

- Sensibilisation et information des médecins ;
- Sensibilisation et information de la population ;
- Relations entre professionnels de santé et personnes dépistées ;
- Gestion d'un fichier centralisé des personnes invitées ;
- Evaluation interne et assurance qualité du programme ;
- Retour d'information vers les professionnels de santé.

En région PACA, trois structures de gestion sont implantées. Il s'agit D'APREMAS dans les Alpes-Maritimes (et dans les Alpes de Haute-Provence), d'ARCADES dans les Bouches-du-Rhône et d'ISIS dans le Var.

Dans le Vaucluse et les Hautes-Alpes, les différents partenaires concernés poursuivent leurs réflexions et travaux qui se concrétiseront prochainement par la constitution d'une structure de gestion.

Les trois structures de gestion existantes (APREMAS, ARCADES et ISIS) ont plusieurs points communs :

- Ce sont des associations régies par la loi 1901 ;
- Initialement mises en place pour le dépistage du cancer du sein ;
- Auront après accréditation par la Direction Générale de la Santé, la responsabilité de la gestion des dépistages du cancer colo-rectal et du cancer du col de l'utérus.

2.3.2. Les collectivités locales

Les collectivités locales sont associées au pilotage du programme et à sa mise en œuvre par la structure de gestion départementale ou interdépartementale à laquelle elles peuvent apporter leur concours et leur soutien financier. En raison de leur organisation territoriale de proximité, de la présence de leurs personnels socio-éducatifs auprès des publics les plus vulnérables, elles sont en mesure d'accompagner la mise en œuvre des politiques de l'Etat en favorisant l'accompagnement de ces personnes par une éducation générale et quotidienne à la prise en charge de la santé par chacun. Le Conseil Général finance tout ou partie du fonctionnement de la structure de gestion départementale.

2.3.3. L'Assurance Maladie

Une convention est passée entre les professionnels participant au dépistage organisé et la structure de gestion avec l'Assurance maladie. Le non-respect du cahier des charges par les professionnels ou la structure de gestion entraîne le non-renouvellement de la convention et l'exclusion du programme de dépistage.

L'Assurance Maladie rembourse aux professionnels de santé les examens de dépistage, selon les modalités propres à chaque organisme.

L'Assurance Maladie met à la disposition de la structure de gestion le fichier de référence de la population cible à partir des fichiers des assurés sociaux de l'ensemble des régimes. Ce fichier indique les personnes ayant bénéficié d'un remboursement d'actes de dépistage à titre individuel ou dans un établissement de santé et la date de cet examen.

L'Assurance Maladie aide à l'ouverture des droits à la Couverture Maladie Universelle (CMU) et propose, si nécessaire, un bilan de santé (en particulier dans un centre d'examens de santé) comprenant le dépistage de certains cancers. Cette démarche est faite en cohérence avec le Programme Régional d'Accès à la Prévention et aux Soins (PRAPS), les services sociaux des caisses jouant dans ce contexte et pour ces populations un rôle important.

2.3.4. Les praticiens

Les médecins généralistes, les médecins du travail, les gynécologues, les radiologues et les gastro-entérologues jouent un rôle primordial dans le dépistage. Nous développerons ce point plus loin.

Leur adhésion à la campagne de dépistage est essentielle car ils conseillent à leurs patients d'effectuer le test de dépistage, et c'est à eux que sont transmis les résultats afin que, dans le cas où ceux-ci s'avèrent positifs, ils puissent s'investir dans le suivi de leurs patients.

3. Etat des lieux général, démographique et épidémiologique des Alpes-Maritimes

3.1. Une population relativement âgée

En 1999, le département des Alpes-Maritimes a franchi le million d'habitants avec 1 011 860 habitants (474 540 hommes 537 320 femmes) soit 39 400 de plus (+4 %) qu'au recensement de 1990.

En 1999, 27,6 % de la population des Alpes-Maritimes étaient âgés de plus de 60 ans (+3 % par rapport au recensement de 1990) et 11,5 % des individus avaient plus de 75 ans (+6 % par rapport au recensement de 1990) (tableau 1).

En 1999, les femmes âgées de plus de 60 ans représentaient 30,5 % de la population féminine (contre 24,3 % de la population masculine) et les plus de 75 ans représentaient 13,8 % de la population féminine (contre 8,8% de la population masculine) (Tableau 1 et pyramides des âges en Annexes). La part des personnes âgées de plus de 60 ans et de plus de 75 ans est plus importante que dans l'ensemble de la région PACA (tableau 1).

Tableau 1 : Distribution et répartition de la population des Alpes-Maritimes, de la région PACA et de la France selon l'âge en 1999

Ages		- de 60 ans			+ de 60 ans			+ de 75 ans		
		Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France
Hommes	<i>Eff.</i>	359 103	1 696 342	23 135 359	115 440	464 329	5 284 060	41 830	152 169	1 611 900
	%	75,7	78,5	81,4	24,3	21,5	18,6	8,8	7,0	5,7
Femmes	<i>Eff.</i>	373 250	1 722 127	22 907 202	164 073	623 455	7 194 067	74 180	260 163	2 893 011
	%	69,5	73,4	76,1	30,5	26,6	23,9	13,8	11,1	9,6
Ensemble	<i>Eff.</i>	732 353	3 418 469	46 042 561	279 513	1 087 784	12 478 127	116 010	412 332	4 504 911
	%	72,4	75,9	78,7	27,6	24,1	21,3	11,5	9,2	7,7

Source : INSEE, recensement de la population 1999

3.2. Bilan épidémiologique de l'ensemble des cancers

3.2.1. La mortalité

3.2.1.1. Part des décès liés aux tumeurs dans la mortalité générale

Dans les Alpes-Maritimes, les décès liés aux tumeurs représentaient en moyenne un quart (26,3 %) de l'ensemble des décès dans la population sur la période 1997-1999 (Tableau 2).

Les décès par tumeurs étaient ainsi la deuxième cause de mortalité après les maladies de l'appareil circulatoire (31,6 % des décès) (Tableau 2). Chez les femmes, les maladies de l'appareil circulatoire représentaient la première cause de décès (33,9 % de l'ensemble des décès) et les tumeurs la seconde (21,8 %) (Tableau 2). Chez les hommes, les tumeurs entraînaient plus de décès que les maladies de l'appareil circulatoire (respectivement 31,0 % et 29,2 % de l'ensemble des décès) (Tableau 2). Cette différence est aussi observée aux niveaux régional et national.

Tableau 2 : Répartition des principales causes de décès selon le sexe dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France en 1997-1999 (en moyenne par an)

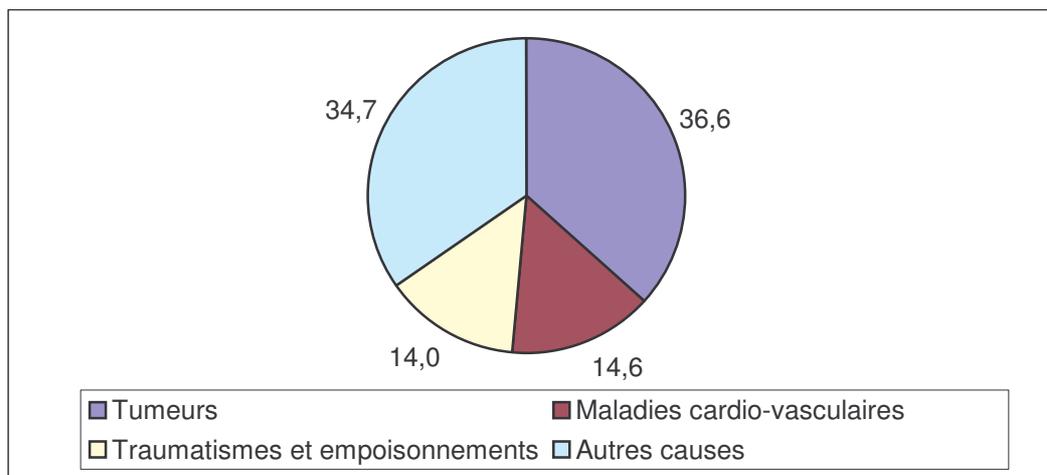
Cause de décès		Maladies cardio-vasculaires			Tumeurs			Toutes causes		
		Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France
Hommes	Eff.	1634	6448	76546	1730	7219	89052	5588	22834	273924
	%	29,2	28,2	27,9	31	31,6	32,5	100	100	100
Femmes	Eff.	2023	7496	89765	1305	4858	58649	5970	22266	260003
	%	33,9	33,7	34,5	21,8	21,8	22,6	100	100	100
Ensemble	Eff.	3657	13944	166311	3035	12077	147701	11558	45100	533927
	%	31,6	30,9	31,1	26,3	26,8	27,7	100	100	100

Source : INSERM-CépiDc

3.2.1.2. Part des décès liés aux tumeurs dans la mortalité prématurée

Dans les Alpes-Maritimes, chez les hommes (Graphique 1) et chez les femmes (Graphique 2) âgés de moins de 65 ans, les tumeurs représentaient la première cause de décès sur la période 1997-1999 et se distinguaient très nettement des autres causes. En effet, les tumeurs étaient responsables de 36,6% des décès des hommes âgés de moins de 65 ans (Graphique 1) et de 44,5% des décès des femmes âgées de moins de 65 ans (Graphique 2).

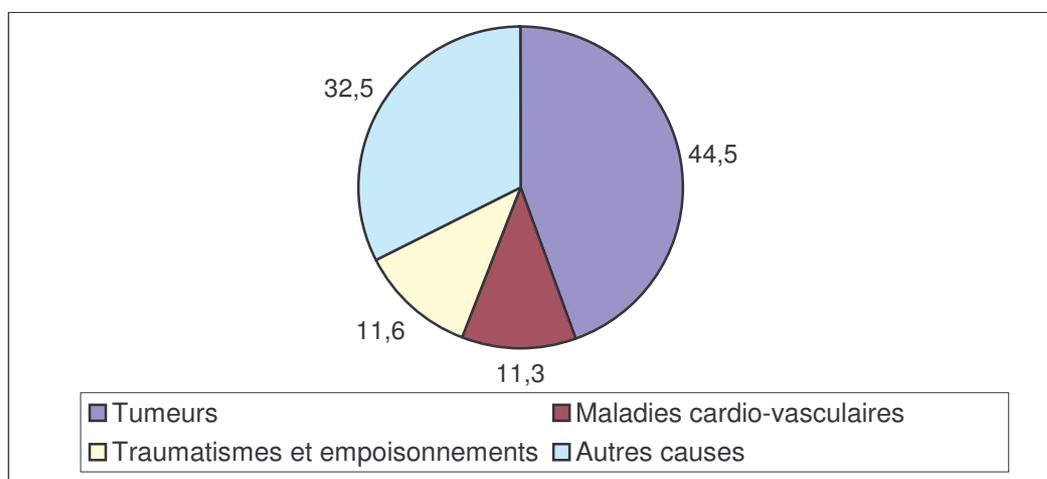
Graphique 1 : Part des principales causes de décès dans la mortalité prématurée (moins de 65 ans) chez les hommes des Alpes-Maritimes en 1997-1999 (en %)



Source : INSERM-CépiDc

Graphique 2 : Part des principales causes de décès dans la mortalité prématurée (moins de 65 ans) chez les femmes des Alpes-Maritimes en 1997-1999 (en %)

Source : INSERM-CépiDc



Enfin, quel que soit l'âge, depuis le début des années 80, dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France, les cancers touchent davantage les hommes. En effet, une surmortalité masculine constante est observée pour l'ensemble des tumeurs : les hommes meurent 2 fois plus d'un cancer que les femmes (Tableau 3).

Tableau 3 : Taux standardisés de mortalité selon les localisations cancéreuses en fonction du sexe dans les Alpes-Maritimes en 1997-1999

	Taux standardisés de mortalité *		Ecart entre l'indice comparatif de mortalité dans les Alpes-Maritimes et en France	
	(pour 100 000)		Hommes	Femmes
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Ensemble des tumeurs	309,7**	153,2**	-11,3**	-3,9
Cancer du sein		28,9**		-5,3
Cancer de l'utérus		7,2**		-9,4
Cancer colo-rectal	26,9**	18,3**		-17,7
Cancer de la prostate	34,6**		-17,7**	

*Les taux de mortalité ont été standardisés sur l'âge avec la population de la France métropolitaine au recensement de 1990 comme population de référence

Sources : INSERM CépiDc, INSEE

** Valeur significative

3.2.1.3. Part des principales localisations cancéreuses dans les décès liés aux tumeurs

Sur la période 1997-1999, 3 029 décès par cancers (sein, colo-rectal, utérus, prostate) ont été observés, en moyenne annuelle dans les Alpes-Maritimes (Tableau 4).

Les cancers de la prostate (11,1%) et colo-rectal (8,7%) représentaient à eux deux 20% des décès liés à une tumeur chez les hommes (Tableau 4).

Les cancers du sein (17,6 %), colo-rectal (12,9 %) et de l'utérus (4,3 %) représentaient 35 % des décès liés à une tumeur chez les femmes (Tableau 4).

Tableau 4 : Mortalité par cancer du sein, de la prostate, colo-rectal et de l'utérus en fonction du sexe dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France en 1997-1999 (en moyenne, par an)

	Hommes			Femmes			Ensemble	
	Cancer	Eff.	%	Cancer	Eff.	%	Cancer	Eff.
Alpes Mar.	Prostate	192	11,1	Sein	229	17,6		
	Colo-rectal	151	8,7	Colo-rectal	168	12,9		
				Utérus	56	4,3		
	Total	1731	100	Total	1298	100	Total	3029
PACA	Prostate	721	10,0	Sein	881	18,1		
	Colo-rectal	646	8,9	Colo-rectal	608	12,5		
				Utérus	219	4,5		
	Total	7219	100	Total	4858	100	Total	12077
France	Prostate	9353	10,5	Sein	10974	18,7		
	Colo-rectal	8564	9,6	Colo-rectal	7727	13,2		
				Utérus	3009	5,1		
	Total	89052	100	Total	58649	100	Total	147701

Source : INSERM CépiDc, INSEE

3.2.2. L'incidence

En France, il existe 10 registres généraux enregistrant tous les cancers et 11 registres spécialisés enregistrant les cancers de certains organes.

Les données recueillies permettent de calculer l'incidence des cancers (en fonction de l'âge, du sexe et du stade de la maladie) et d'observer les tendances évolutives et la répartition géographique des cancers.

Pour connaître l'incidence du cancer en France, un modèle mathématique d'estimations est utilisé à partir des registres existants. Il permet de lisser les données et d'effectuer des projections. Les estimations nationales sont basées sur l'hypothèse d'un rapport constant entre l'incidence et la mortalité.

Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués est estimé au niveau national et des extrapolations sont effectuées au niveau régional. Il est préférable de se référer à des extrapolations régionales et d'éviter les estimations au niveau départemental, dans la mesure où plus les échelles sont petites moins les estimations sont fiables.

Aucun département de la région PACA n'est muni d'un registre général des cancers permettant l'observation de l'incidence des tumeurs.

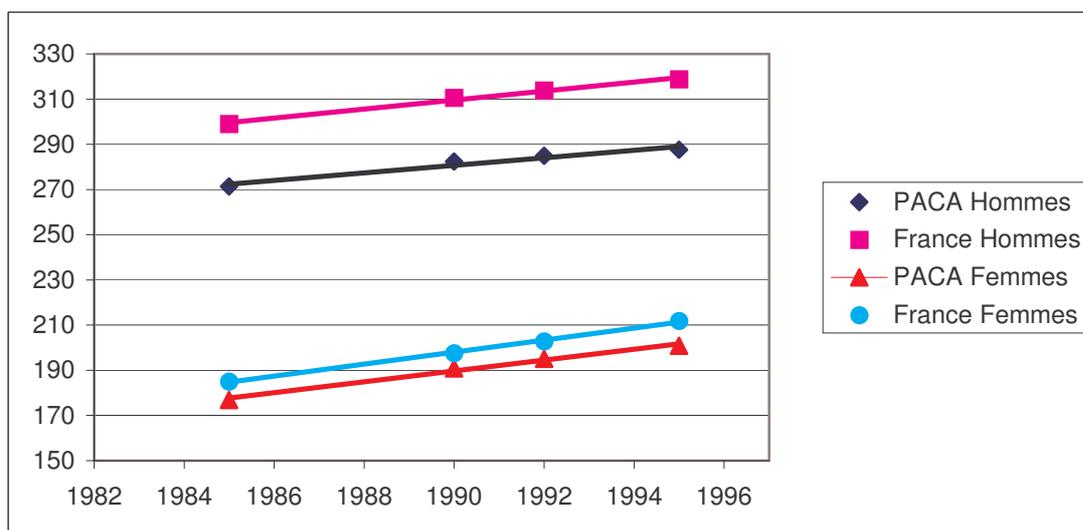
Ce qui implique que toutes les données relatives à l'incidence sont des extrapolations effectuées par le réseau français des registres des cancers FRANCIM pour la région PACA. Les données sur l'incidence

exhaustive des cancers dans les Alpes-Maritimes ne seront pas disponibles tant qu'un registre général des cancers ne sera pas mis en place.

Enfin, les dernières extrapolations effectuées par le réseau FRANCIM relatives aux cancers dans la région PACA concernent l'année 1995.

Entre 1985 et 1995, les taux d'incidence standardisés (sur l'âge avec comme population de référence la population mondiale) en région PACA étaient inférieurs à ceux de la France pour les hommes et pour les femmes. Le taux d'incidence standardisé a augmenté passant de 271,3 à 287,6 pour 100 000 hommes et de 176,9 à 200,8 pour 100 000 femmes en région PACA (Graphique 3).

Graphique 3 : Evolution des taux d'incidence standardisés de l'ensemble des cancers en région PACA et en France entre 1985 et 1995



Source : FRANCIM

En 1995, le réseau FRANCIM a estimé en région PACA 18 944 nouveaux cas de cancers toutes localisations confondues. En région PACA et en France ce sont les cancers de la prostate, du poumon et du colo-rectum qui touchaient le plus fréquemment les hommes (Tableau 5). Chez les femmes, les cancers les plus fréquents étaient les cancers du sein, du côlon-rectum et de l'utérus (Tableau 5).

Tableau 5 : Incidence par localisation cancéreuse chez les hommes et chez les femmes en région PACA et en France en 1995

	Hommes	Femmes

	PACA		France			PACA		France	
Localisations	Effectif	%	Effectif	%	Localisations	Effectif	%	Effectif	%
Prostate	2557	22,6	34103	22,8	Sein	2839	37,3	36248	37,2
Poumon	1782	15,7	20475	13,7	Côlon-rectum	1331	17,5	17266	17,7
Côlon-rectum	1307	11,5	19100	12,8	Utérus (col et corps)	651	8,6	8568	8,8
VADS	1283	11,3	19345	12,9	Hémopathies Malignes	521	6,8	6874	7,0
ORL	1175	10,4	17021	11,4	Poumon	392	5,2	3578	3,7
Vessie	1013	8,9	9995	6,7	Lymphomes	300	3,9	3470	3,6
Hémopathies Malignes	698	6,2	8354	5,6	Ovaire	239	3,1	3592	3,7
Estomac	368	3,2	4706	3,1	VADS	236	3,1	3094	3,2
Lymphomes	358	3,2	4153	2,8	Estomac	208	2,7	2691	2,8
Rein	286	2,5	3878	2,6	Vessie	203	2,7	2313	2,4
Oesophage	218	1,9	4180	2,8	ORL	202	2,7	2482	2,5
Leucémies	214	1,9	2200	1,5	Rein	201	2,6	2385	2,4
Mélanome	77	0,7	2247	1,5	Mélanome	145	1,9	3286	3,4
					Leucémies	140	1,8	1664	1,7
Total	11336	100	149757	100	Total	7608	100	97511	100

Source : FRANCIM

3.2.3. Les affections de longue durée

En l'absence de données d'incidence observées pour le département des Alpes-Maritimes, on peut examiner l'évolution des admissions en affections de longue durée (ALD). Toutefois, les ALD ne peuvent être assimilées à des données d'incidence car elles comportent certaines limites. Néanmoins, dans la mesure où les pratiques d'attribution et de recueil sont restées stables, les ALD permettent d'obtenir un indicateur de tendance.

Une ALD est une affection entraînant une interruption de travail ou des soins d'une durée supérieure à six mois. Il existe 30 affections³ dites de longue durée et reconnues comme telles, dont les cancers, ouvrant droit au remboursement des soins à 100 % par les organismes de sécurité sociale.

³ Accident vasculaire cérébral invalidant, insuffisance médullaires et autres cytopénies, artériopathies chroniques, bilharziose compliquée, insuffisance cardiaque grave, maladies chroniques actives du foie et cirrhoses, déficit immunitaire primitif grave (infection VIH), diabète de type 1 et diabète de type 2, affections neurologiques et musculaires épilepsie, hémoglobinopathies hémolyses, hémophilies et affections de l'hémostase graves, hypertension artérielle sévère, maladie coronaire, insuffisance respiratoire chronique grave, lèpre, maladie de Parkinson, maladies métaboliques héréditaires, mucoviscidose, néphropathie chronique et syndrome néphrotique, paraplégie, périartérite noueuse lupus

Les données des ALD comportent certaines limites :

- Le patient peut être atteint d'une des 30 maladies de la liste des ALD mais ne pas correspondre aux critères médicaux de sévérité ou d'évolutivité édictées par le Haut Comité Médical de la Sécurité Sociale ;
- Le patient peut ne pas faire valoir ses droits vis-à-vis de l'assurance maladie pour des raisons de confidentialité ou de couverture complémentaire estimée satisfaisante (mutuelle complémentaire, aide médicale gratuite) ;
- Le patient peut déjà être exonéré du ticket modérateur à un autre titre (précédente affection exonérante, invalidité, pension accident du travail supérieure à 66 %...) et donc ne pas faire l'objet d'une demande d'un médecin traitant pour une nouvelle ALD ;
- L'évolution longue de certaines maladies avec des phases de rémission totale risque de conduire à une nouvelle « première attribution » plutôt qu'à une prolongation d'ALD 30. Ce qui engendre une surévaluation potentielle pour certaines pathologies comme le cancer du sein. Le risque est d'autant plus fort que le bénéficiaire peut avoir changé de régime d'Assurance Maladie, de caisse d'affiliation, voire de statut (bénéficiaire conjoint devenant assuré pour son propre compte après divorce). Toutefois, l'augmentation des durées d'attributions des ALD 30 pour les affections ne guérissant pas limite considérablement ce risque sans l'éliminer formellement.

Il faut souligner, d'autre part, que les données ALD reflètent, en plus de la morbidité, des phénomènes liés à l'offre de soins. Elles sont en effet proposées par les médecins et le sont d'autant plus fréquemment, dans une région, que l'offre de soin y est importante.

Le double constat de l'absence de données exhaustives sur l'incidence des cancers dans les Alpes-Maritimes et les limites des données des ALD amène à réfléchir à l'intérêt de mettre en place un registre qui faciliterait l'observation et la surveillance des cancers.

schlérodermie, polyarthrite rhumatoïde évolutive grave, psychose trouble grave de la personnalité, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, sclérose en plaques, scoliose structurale évolutive, spondylarthrite ankylosante grave, suites de transplantation d'organes, tuberculose active, tumeur maligne affection hématopoïétique.

4. Le cancer du sein

4.1. Histoire de la maladie

Une tumeur évolue par étapes successives. Elle est d'abord bénigne, respectant les limites des tissus voisins : lésions précancéreuses ou cancers in-situ dont l'exérèse ne pose aucun problème. Puis une cellule acquiert la propriété, elle et ses descendantes, de migrer dans le tissu voisin, franchissant ses limites et de s'y multiplier. A cette nouvelle étape succède une dernière : au sein de cette tumeur devenue maligne, apparaissent des cellules capables de disséminer en utilisant les vaisseaux lymphatiques ou sanguins. Des métastases naissent alors, ce qui transforme radicalement le pronostic de la maladie. Une tumeur localisée est curable par chirurgie, radiothérapie ou leur association. Dès qu'il y a des métastases à distance, la guérison devient exceptionnelle [5].

La taille de la tumeur, pour laquelle celle-ci survient, peut-être prévue, grâce à plusieurs indicateurs cliniques, biologiques, ou anatomopathologiques. Devant une tumeur, connaissant sa taille et ses caractéristiques, on peut estimer la probabilité pour qu'elle ait déjà initié des métastases. Celles-ci apparaissent souvent des mois ou des années après le traitement mais l'analyse de leur vitesse de croissance montre qu'elles existaient déjà avant le traitement local. Pour les cancers du sein, la dissémination s'effectue dans 10 % des cas pour une tumeur de moins de 10mm de diamètre, dans 20 % des cas avant qu'elles n'atteignent 20mm [5].

Le cancer du sein évolue lentement, mettant sept à huit ans pour passer du stade de la première cellule maligne à celui d'une tumeur de 3 à 5 mm, taille à laquelle la tumeur peut être vue à la mammographie. En revanche, elle mettra plus de dix ans pour atteindre une taille palpable et environ sept mois après sa découverte à l'examen clinique pour doubler sa taille.

Le traitement de cette tumeur a un bon pronostic et la survie à cinq ans est de 80 % des cas opérés. Cependant, le pronostic est fonction du stade auquel la tumeur est découverte. La taille, le grade histologique et l'envahissement ganglionnaire sont les trois paramètres qui conditionnent la survie, une détection précoce étant associée aux cas les plus favorables, en terme de pronostic [6].

Quel que soit le statut ganglionnaire, la survie est corrélée à la taille tumorale (Tableau 6) [7].

Tableau 6 : Relation entre la taille de la tumeur et la survie à 10 ans [8]

Taille de la tumeur (cm)	Survie à 10 ans (en %)
< 2 cm	75
2 à 3 cm	67
4 à 5 cm	46
> 6 cm	41

La corrélation de la taille tumorale histologique et de l'envahissement ganglionnaire permet un pronostic relativement précis de l'évolution de la maladie (Tableau 7) [7]. 50 % des femmes ayant un cancer avec envahissement ganglionnaire guérissent [9].

Tableau 7 : Survie à 5 ans en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire (%) [10]

Taille tumorale (cm)	Envahissement ganglionnaire négatif
< 0,5	99,2
0,5-0,9	98,3
1,0-1,9	95,8
2,0-2,9	92,3
3,0-3,9	86,2
4,0-4,9	84,2
≥ 5,0	82,2

4.2. Epidémiologie descriptive du cancer du sein

4.2.1. La mortalité

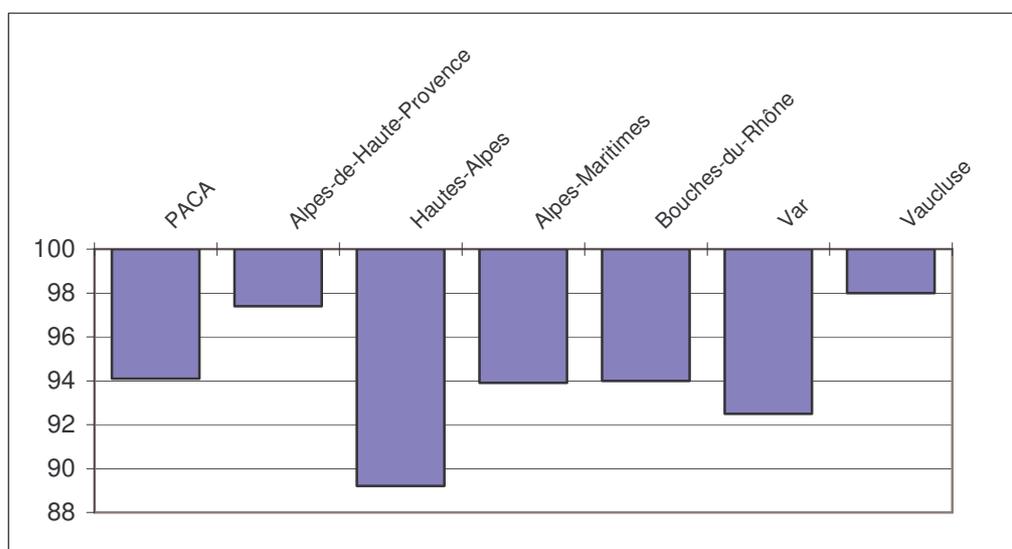
4.2.1.1. Le cancer du sein : première cause de mortalité par tumeur chez les femmes

Dans les Alpes-Maritimes comme en région PACA et en France, le cancer du sein est la première cause de décès par tumeur chez la femme avec 17,6 % des décès par tumeur en 1997-1999. Le poids des décès par cancer du sein s'est légèrement accru depuis le début des années 80 passant dans les Alpes-Maritimes de 16,3 % en 1981-1983 à 17,6 % en 1997-1999.

En 1997-1999, 229 femmes dans les Alpes-Maritimes, 881 femmes en PACA et 10 974 femmes en France sont décédées en moyenne chaque année du cancer du sein.

En 1997-1999, la mortalité par cancer du sein dans les Alpes-Maritimes était légèrement inférieure à la mortalité nationale (mais de façon non significative). Cette sous-mortalité était observable pour tous les départements de la région PACA mais elle n'était significative pour aucun d'entre eux (Graphique 4).

Graphique 4 : Indices comparatifs de mortalité par cancer du sein dans les départements de la région PACA en 1997-1999

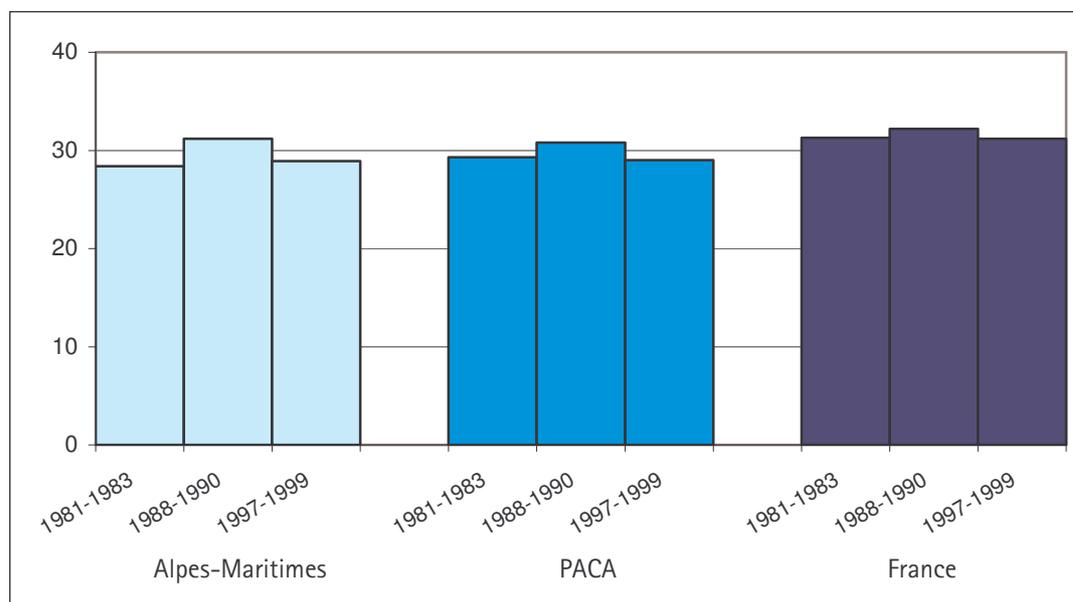


Sources : INSERM CépiDc, INSEE

Les taux comparatifs de mortalité par cancer du sein (standardisé sur l'âge avec comme population de référence la population de France métropolitaine au recensement de 1990) sont restés stables entre 1981 et 1999 avoisinant 30 pour 100 000 femmes dans les Alpes-Maritimes en région PACA et en France (Graphique 5).

Graphique 5 : Evolution des taux comparatifs de mortalité par cancer du sein dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 (pour 100 000 femmes)

Source : INSERM-CépiDc



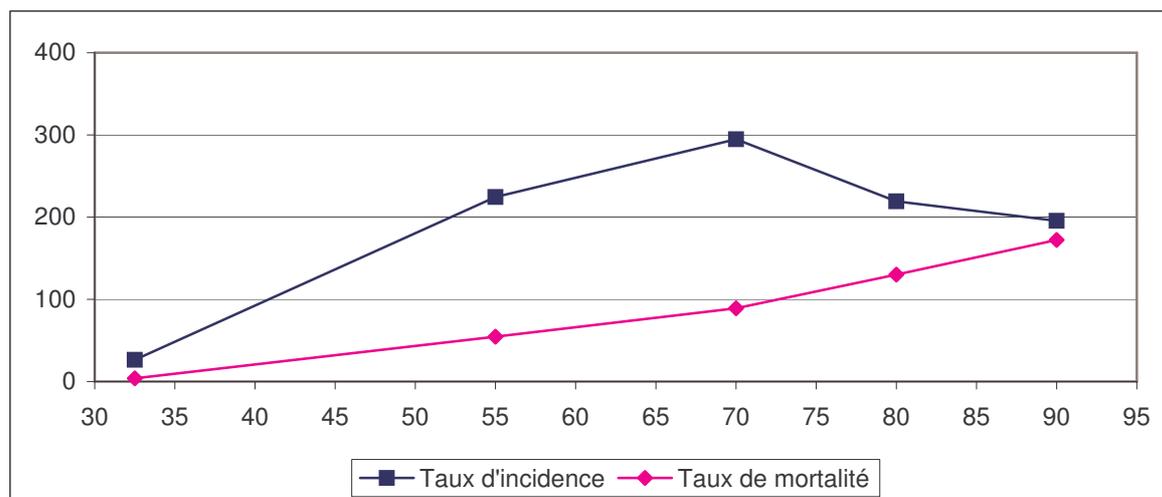
4.2.1.2. La mortalité et l'incidence spécifiques par âge ne suivent pas la même tendance

Dans les Alpes-Maritimes en 1997-1999, la majeure partie (85 %) des décès observés par cancer du sein l'ont été après l'âge de 55 ans. Le taux spécifique de mortalité par âge augmente fortement avec l'âge : il passe de 11 pour 100 000 entre 35 et 44 ans à 186 pour 100 000 au-delà de 85 ans (Graphique 6).

Le taux de mortalité par cancer du sein augmente avec l'âge pour atteindre des valeurs maximales autour de 85 ans. Le taux d'incidence du cancer du sein augmente très fortement entre 20 et 45 ans, puis croît moins fortement jusqu'à diminuer après 64 ans (Graphique 6).

Graphique 6 : Taux de mortalité* et taux d'incidence** spécifiques par âge du cancer du sein (pour 100 000 femmes)

*Taux de mortalité spécifique en région PACA en 1989-1991



**Taux d'incidence spécifique en région PACA en 1992

Source : INSERM-CépiDc, FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : <45ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (32,5 ans pour <45 ans ; 55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

4.2.2. L'incidence

4.2.2.1. Plus du tiers des nouveaux cas de cancers diagnostiqués sont des cancers du sein

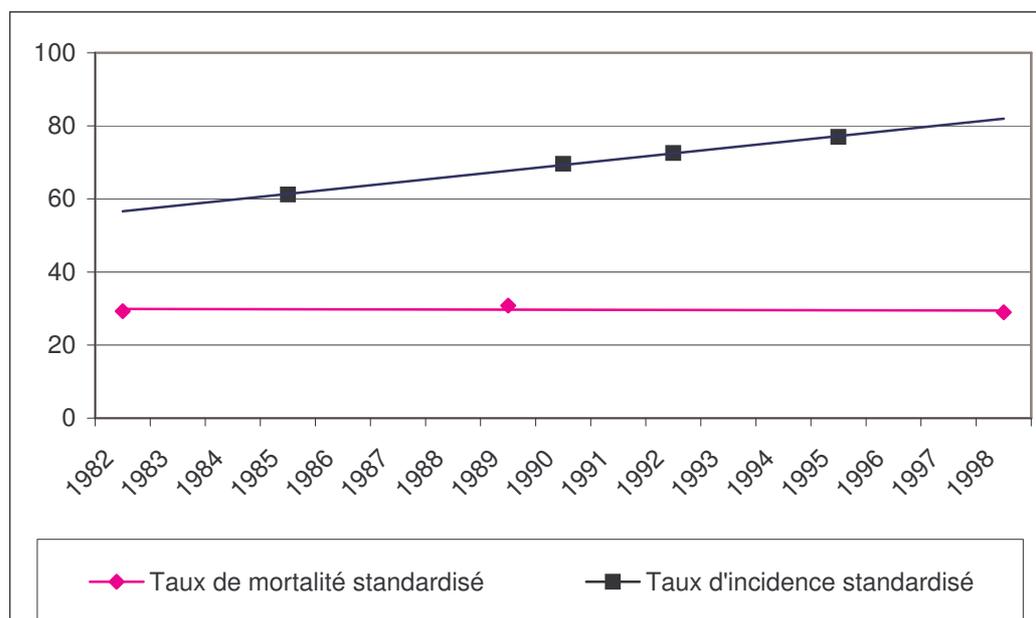
Selon le Réseau Français des Registres des Cancers (FRANCIM), le nombre de nouveaux cas de cancer du sein est estimé à 2 839 en région PACA, soit 37 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les femmes. Le cancer du sein est donc le cancer le plus fréquent chez la femme devant le cancer colo-rectal (17 % des nouveaux cas) et celui de l'utérus (9 % des nouveaux cas).

4.2.2.2. L'incidence du cancer du sein a tendance à augmenter

Le taux d'incidence standardisé (sur l'âge par rapport à la population mondiale) en région PACA était inférieur à celui de la France. Entre 1985 et 1995, le taux d'incidence standardisé du cancer du sein est passé en région PACA de 61,2 à 77 pour 100 000 femmes (Graphique 7) et en France de 64,6 à 82,3 pour 100 000 femmes. Ceci correspond à une augmentation respective de 25,5 % et de 27,4 % en 10 ans. Cette évolution pourrait être associée en partie à la mise en place progressive depuis 1989 de programmes de dépistage organisés dans certains départements français. Et parallèlement, le fait que la mortalité se stabilise (Graphique 7) peut être dû à l'augmentation de la survie des personnes atteintes par une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Pour autant, il est difficile d'attribuer un lien direct entre l'incidence et la mortalité (étant donné le décalage temporel entre ces deux événements) qui expliquerait davantage de guérisons.

Graphique 7 : Evolution des taux d'incidence standardisés et des taux de mortalité standardisés par cancer du sein en région PACA entre 1982 et 1998 (pour 100 000 femmes)



Sources : INSERM CépiDc, FRANCIM

4.2.3. Les affections de longue durée (ALD)

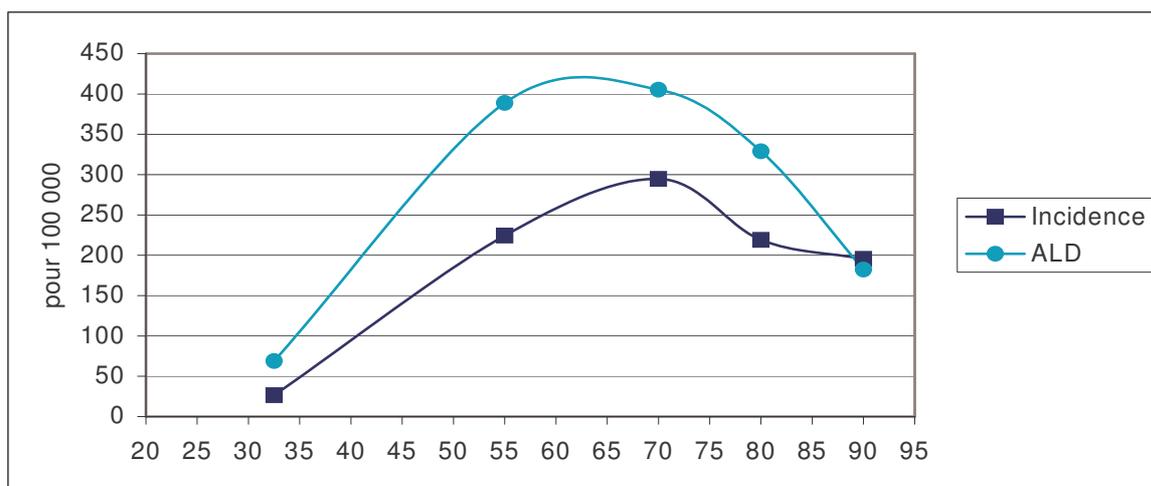
En l'absence de données d'incidence observées pour le département des Alpes-Maritimes, on peut examiner les nouvelles admissions en ALD, qui ont été fournies à l'Observatoire Régional de la Santé par le service médical de chacune des trois Caisses d'Assurance Maladie (CNAMTS, CANAM, MSA) pour les années 1999, 2000 et 2001. En 1999, 2000 et 2001, dans les Alpes-Maritimes respectivement 1062, 1013 et 1141 cas de cancer du sein ont été reconnus au titre d'ALD, ce qui représentait en moyenne 247 admissions en ALD pour 100 000 femmes par an. En moyenne, 58 % des ALD pour cancer du sein ont été attribuées à des femmes âgées de moins de 65 ans.

La courbe des taux spécifiques par âge des ALD pour cancer du sein suit la même tendance que la courbe des taux spécifiques par âge de l'incidence (Graphique 8). Ainsi les taux d'ALD et les taux d'incidence augmentent très fortement jusqu'à 60 ans et diminuent progressivement à partir de 60 ans. Cependant, à l'exception des taux concernant les femmes âgées de plus de 85 ans, les taux spécifiques par âge des ALD pour cancer du sein dans les Alpes-Maritimes (en 1999-2001) sont toujours supérieurs aux taux spécifiques par âge de l'incidence du cancer du sein en région PACA (en 1992).

Plusieurs hypothèses, probablement combinées, peuvent être faites pour expliquer le décalage entre ces courbes :

- Le décalage temporel entre les taux. L'incidence concerne l'année 1992 et les ALD sont relatives à la période 1999-2001. Un intervalle de 8 ans sépare les deux sources de données, durant lequel l'incidence du cancer du sein a vraisemblablement augmenté.
- L'incidence est estimée à partir de registres de cancers de certains départements dans lesquels le dépistage du cancer du sein n'est pas systématiquement organisé. Le décalage entre les deux courbes est maximal pour les âges concernés par les campagnes de dépistage.
- Les admissions en ALD font partie d'un processus qui reflète le système de soins, l'accessibilité aux soins et la prise en charge : l'offre de soins dans les Alpes-Maritimes est plus importante que dans d'autres départements.
- Des renouvellements d'ALD de personnes originaires d'autres départements et venues s'installer dans le département des Alpes-Maritimes peuvent être saisis en tant que nouvelle admission dans les Alpes-Maritimes.

Graphique 8 : Taux spécifiques par âge des ALD pour cancer du sein attribuées par trois Caisses d'Assurance Maladie dans les Alpes-Maritimes en 1999-2001 et de l'incidence du cancer du sein en région PACA en 1992 (pour 100 000 femmes)



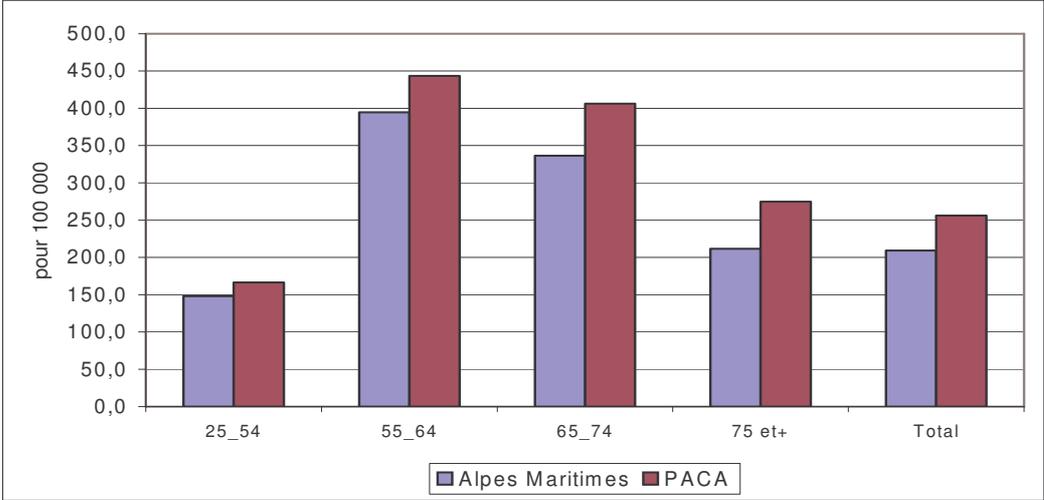
Sources : CNAMTS, CANAM, MSA, FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : <45ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (32,5 ans pour <45 ans ; 55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

Le service médical de l'Assurance Maladie a aussi fait parvenir à l'ORS les admissions en ALD au niveau régional par tranche d'âge (16-25, 26-55, 56-65, 66-75, 75 et +) et par tumeur, pour l'année 2000.

Les taux spécifiques par âge des ALD pour cancer du sein attribuées par la CNAMTS dans les Alpes-Maritimes sont inférieurs aux taux spécifiques par âge des ALD pour cancer du sein calculées sur l'ensemble de la région PACA (Graphique 9).

Graphique 9 : Taux spécifiques par âge des ALD attribuées par la CNAMTS pour cancer du sein dans les Alpes-Maritimes et en région PACA en 2000 (pour 100 000 femmes)



Sources : CNAMTS, INSEE

Tableau 8 : Synthèse de la situation épidémiologique du cancer du sein dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France

	ALD	Incidence		Mortalité		
	Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France
Le cancer du sein par rapport à l'ensemble des tumeurs		<i>1995</i> 37 % des nouveaux cas de cancers féminins diagnostiqués		1 ^{ère} cause de décès par cancer chez la femme		
				<i>1997-99</i> 17,6 %	<i>1997-99</i> 18,1 %	<i>1997-99</i> 18,7 %
Taux comparatifs (pour 100 000 femmes)		<i>1985</i> : 61,2 <i>1995</i> : 77,0	<i>1985</i> : 64,6 <i>1995</i> : 82,3	<i>1997-99</i> 28,9	<i>1997-99</i> 29	<i>1997-99</i> 31,2
Evolution des taux comparatifs		<i>Entre 1985 et 1995</i> +25,8 %	<i>Entre 1985 et 1995</i> +27,4 %	<i>Entre 1981 et 1999</i> Stabilité		
Comparaison géographique		Taux standardisé inférieur en région PACA		<i>1997-99</i> ICM=94 (non sign.)	<i>1997-99</i> ICM=94	<i>1997-99</i> ICM=100
Age	58 %<65ans	56 %<65ans	59 %<65ans	85 %>55ans	82 %>55ans	79%>55ans

4.3. Facteurs de risques du cancer du sein

Le risque absolu (RA) de cancer du sein d'une femme correspond à la probabilité qu'elle développe un cancer du sein au cours d'une période donnée. Ainsi, globalement, le RA cumulé pour une femme occidentale de développer un cancer du sein au cours de sa vie est d'environ 8 % pour une espérance de vie de 80 ans [11].

Le risque relatif (RR) de cancer du sein dans un sous-groupe donné correspond à l'incidence du cancer du sein dans ce sous-groupe divisée par l'incidence du cancer du sein dans une population de référence (par exemple la population générale) [12].

L'étude des facteurs de risques du cancer du sein fait ressortir trois grands risques de cancer du sein : l'âge, l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein, et l'existence de certaines maladies histologiques du sein [13]. Les facteurs de risques hormonaux viennent ensuite, avec une amplitude nettement inférieure (Tableau 9).

4.3.1. L'âge

Un âge supérieur à 50 ans multiplie le risque relatif par 6,5 (Tableau 9) [13].

4.3.2. Le risque génétique et familial

La fréquence des formes familiales de cancer du sein, leur apparition chez des patientes jeunes (l'âge moyen de survenue des cancers héréditaires du sein est souvent très précoce : 40 ans contre 60 ans pour les tumeurs non héréditaires [14]), les formes plurifocales ou bilatérales conduisent à évoquer le caractère héréditaire de ce cancer. Deux gènes liés au cancer du sein familial ont été identifiés : BRCA1 (pour Breast Cancer 1) sur le chromosome 17 (pour les familles où l'on observe des cancers du sein et des cancers de l'ovaire) et BRCA2 sur le chromosome 13 (pour les familles où l'on observe des cancers du sein dans les deux sexes) ; de plus, les femmes ayant une hétérozygotie pour le gène de l'ataxie-télangiectasie (ATM) seraient particulièrement prédisposées au cancer du sein. Un troisième gène (déjà appelé BRCA3) est activement recherché [15].

Le cancer survient à la suite de lésions cumulatives d'un ou plusieurs gènes, ce qui entraîne soit des mutations somatiques dans les cellules qui formeront le cancer, soit des mutations des lignées germinales qui transmettront une susceptibilité en augmentant la probabilité de transformation maligne et de progression.

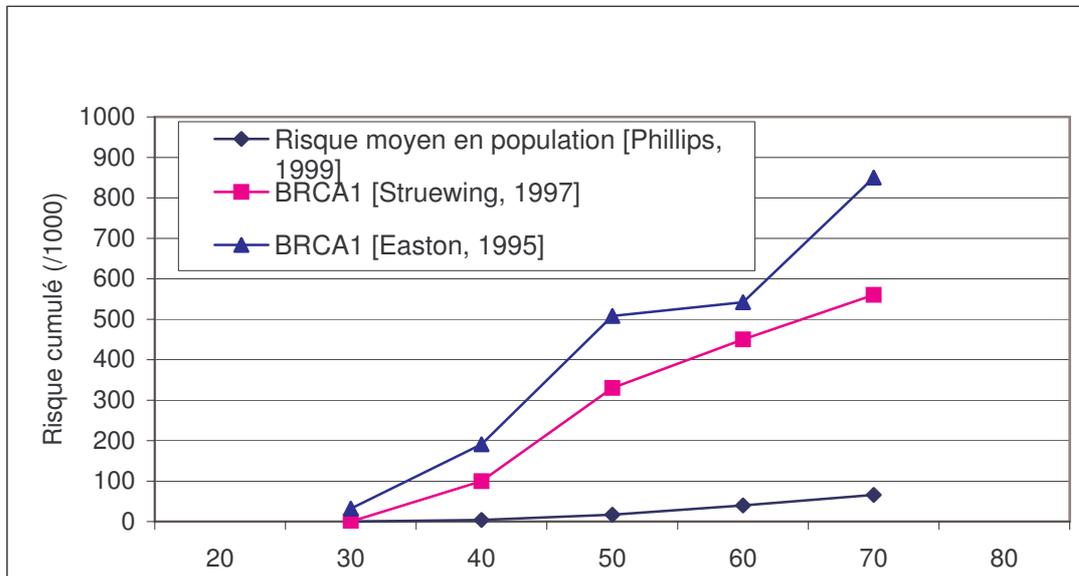
La connaissance de ces anomalies génétiques pourrait permettre un diagnostic précoce des tumeurs chez les patientes qui en seraient porteuses.

Les formes héréditaires de cancer du sein ne représentent qu'une minorité (5 % à 10 %) du total des cas de ce cancer [14].

Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes ayant des antécédents familiaux est de 1,5 à 1,8 en cas d'antécédents de seconds degré, et de 1,4 à 13,6 en cas d'antécédents de premier degré (Tableau 9) [13].

Le risque de développer un cancer du sein, appelé pénétrance pour les femmes porteuses d'un gène mutant, est estimé entre 60 et 85 % avant l'âge de 70 ans pour BRCA1 (Graphique 8) et BRCA2 contre 10 % environ dans la population générale. Avant l'âge de 50 ans, ce risque serait moindre pour BRCA2, autour de 30 % contre près de 50 % pour BRCA1 (contre un risque général de 2 % au plus) (Graphique 10) [15]. La probabilité de ne jamais être atteinte de cancer du sein au cours de sa vie bien que porteuse d'un gène BRCA1 ou 2 est estimée à environ 20 % à l'âge de 30 ans [15]. Le nombre de femmes en France faisant partie d'une population à haut risque de développer un cancer du sein est estimé à 40 000. Ce chiffre est estimé en prenant en compte les femmes de 50 ans et plus, atteintes d'une maladie proliférative du sein avec des atypies cellulaires et ayant des antécédents familiaux de cancer du sein (au moins deux cas s'ils concernent la mère ou une sœur et au moins trois cas s'ils concernent les tantes, les grands-mères et les filles) [16].

Graphique 10 : Incidence cumulée de cancer du sein en fonction du risque génétique (BRCA1) [17, 18]



Les femmes identifiées ou pressenties porteuses d'une mutation d'un gène de prédisposition BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque élevé de développer un cancer du sein à un âge précoce, ce qui nécessite donc une prise en charge adaptée [15].

La recherche d'une mutation familiale ne peut être effectuée que sur une personne déjà malade et est relativement complexe car le nombre de mutations possibles est d'autant plus élevé que le gène est grand [14].

A partir d'un simple prélèvement sanguin de la personne à tester, les globules blancs sont isolés puis l'ADN est extrait pour repérer les altérations (sorte de fautes d'orthographe dans l'écriture du gène). Plusieurs techniques d'analyse sont alors possibles voire complémentaires (séquençage direct ou indirect, peignage d'ADN ...) [14].

Lorsqu'une altération a été identifiée chez un des membres de la famille, un test génétique individuel est proposé aux apparentées qui le souhaitent. Ce test confirme ou infirme la présence de cette mutation au niveau individuel. Si la candidate au test est porteuse de la mutation familiale, un suivi médical et psychologique lui est proposé [14].

Le test de recherche d'une mutation familiale ne s'inscrit pas dans la démarche du dépistage organisé du sein car il nécessite une surveillance particulière des femmes à haut risque. Dans les Alpes-Maritimes, les prélèvements sanguins sont effectués au Centre Antoine Lacassagne et sont envoyés au Centre Paoli- Calmettes à Marseille qui est agréé pour analyser les dosages des tests génétiques.

Deux stratégies de prévention sont proposées pour celles-ci [15] :

- le dépistage par mammographie ;
- la chirurgie prophylactique.

Pour les femmes porteuses d'une mutation d'un gène de prédisposition BRCA1 ou BRCA2 une surveillance particulière est mise en place, à la fois plus précoce, plus fréquente et plus spécialisée que dans la population générale. Un examen clinique 2 fois par an dès l'âge de 20 ans est recommandé. Une mammographie et une échographie pelvienne chaque année, dès l'âge de 30 ans ou 5 ans avant la date de la survenue du cancer du sein le plus précoce dans la famille sont préconisées [14]. L'intervention chirurgicale consistant à retirer préventivement les deux glandes mammaires, dite mammectomie prophylactique bilatérale, est rarement pratiquée en France, au contraire des Etats-Unis et des Pays-Bas [14]. La chirurgie prophylactique aurait un bénéfice supérieur au dépistage mammographique, surtout si l'acte est réalisé avant 40 ans [19] [20]. En revanche, les conséquences physiques et psychologiques sont plus importantes. Peu de données sont disponibles sur la proportion de femmes qui optent pour la chirurgie mammaire préventive. Une étude réalisée en Hollande rapporte un taux de 51 % chez des femmes identifiées porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 [21]. En France, les taux d'acceptabilité de la mastectomie préventive sont estimés à 33 % globalement et à moins de 10 % si l'âge auquel elle est proposée est de 35 ans ou moins [22]. En France, la chirurgie est d'abord vécue comme une mutilation avant d'être perçue comme un moyen de prévention, d'où les réticences des femmes et des médecins pour cette stratégie [23]. Une étude préliminaire réalisée au sein du Groupe Génétique et Cancer (GGC) de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) a montré que 90 % des femmes issues de familles reconnues à risque héréditaire de cancer du sein étaient suivies par mammographie avec, pour 80 % d'entre elles, des modalités de dépistage (âge de début et/ou rythme des examens) non conformes aux recommandations [24].

Enfin, différentes possibilités de prévention sont envisagées. De nombreux espoirs se portent sur la prévention par des médicaments anticancéreux. Deux traitements d'hormonothérapie semblent prometteurs. Ce sont le Tamoxifène, que l'on propose pour le moment aux femmes ayant déjà eu un cancer du sein, et le Raloxifène. Encore à l'étude notamment aux Etats-Unis, ils donnent des premiers résultats très encourageants. En France, les conclusions de ces recherches cliniques sont attendues pour prescrire ces traitements [25].

4.3.3. Le risque histologique

Le risque relatif de cancer du sein chez une femme présentant une « hyperplasie épithéliale simple » du sein est de 1,5 à 2 par rapport à la population générale ; le risque relatif en cas d'« hyperplasie épithéliale atypique » (HEA), est de 4 à 5 et, en cas de « carcinome lobulaire in situ » (CLIS) est d'environ 8 à 10. L'existence d'antécédents familiaux multiplie le risque relatif par 2, faisant alors passer le risque relatif à 8 ou 10 pour une HEA (Tableau 9) [26-29].

4.3.4. Facteurs de risque hormonaux

Une puberté précoce, une ménopause tardive, une première grossesse menée à terme tardivement augmentent le risque de cancer du sein : les risque relatifs sont compris entre 1 et 2 (Tableau 9) [12]. Le risque de cancer du sein augmente légèrement sous traitement hormonal substitutif (THS) estroprogestatif [30] [31, 32]. Cette augmentation reste modérée, même pour des durées prolongées : le risque relatif est de 1,6 (1,2-2,2) pour les estrogènes seuls utilisés plus de 16 ans, et 2,0 (1,3-3,0) pour les estroprogestatifs utilisés plus de quatre ans [30]. Le risque augmente avec la durée du THS et disparaît presque complètement 5 ans après l'arrêt.

Le nombre de cancers du sein attendus entre 0 et 70 ans pour 1 000 femmes est de 63 sans THS, de 65 si un THS est pris pendant 5 ans à partir de 50 ans et de 69 si le THS est pris pendant 10 ans. Le nombre de cas en excès est donc de 2 pour 1 000 après 5 ans d'utilisation et de 6 pour 1 000 après 10 ans d'utilisation et ce, pour une population « standard », sans autres facteurs de risque spécifiques [31]. La signification de l'augmentation du risque relatif du cancer du sein sous THS est débattue [12].

L'amplitude des risques hormonaux, bien que significative, reste modérée (inférieure à 2), par rapport à certains risques familiaux (notamment génétiques) ou histologiques [12].

Tableau 9 : Risques relatifs de cancer du sein

Facteurs de risque	Risque relatif
Age (> 50 contre < 50 ans) [13]	6,5
Risque génétique et familial [13, 26, 27]	
1 ^{er} degré	1,4-13,6
2 ^e degré	1,5-1,8
Risque histologique	
Hyperplasie épithéliale simple [26, 27]	1,5-2
Cicatrice radaire [28, 29]	Env. 2
Adénome-fibrone complexe [28, 29]	3
Hyperplasie épithéliale atypique (HEA) [26, 27]	4-5
Carcinome lobulaire in situ [26, 27]	8-10
HEA + ATCD fam [26, 27]	8-10
Facteurs hormonaux	
Age aux 1 ^{ères} règles (< 12 contre > 14 ans) [12]	1,2-1,5
Age à la ménopause (> 55 contre < 55 ans) [12]	1,5-2
Age 1 ^{ère} grossesse à terme (> 30 contre < 20 ans) [12]	1,3-2,2
Traitement hormonal substitutif [30-32]	1-1,5

4.4. Le dépistage du cancer du sein

4.4.1. Le principe : la mammographie

Le dépistage du cancer du sein se fait essentiellement par la mammographie et son objectif principal est de déceler, non seulement des images caractéristiques de lésions avancées généralement symptomatiques mais aussi et surtout le plus précocement possible les tumeurs de petite taille sans dissémination ganglionnaire. Un examen comporte quatre clichés, soit deux incidences par sein. Les clichés seront systématiquement lus par deux radiologues et par un troisième si les avis des deux premiers divergent [33].

La mammographie est considérée comme un bon test de dépistage : simple, fiable, acceptable, d'un coût peu élevé, s'appliquant à une pathologie grave et fréquente, qui peut faire l'objet d'un traitement efficace [6].

D'autres techniques que la mammographie classique sont envisagées [34]. On peut citer à titre d'exemples, la mammographie numérisée, de nouvelles techniques échographiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la mammographie optique, le diagnostic électrophysiologique et les techniques de médecine nucléaire dont les tomographies à émission de positons.

Ces techniques sont néanmoins toujours en phase d'évaluation pour une utilisation dans le cadre d'un programme de dépistage [35].

4.4.2. La population cible du dépistage organisé

L'Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Évaluation des Soins (ANAES) a fixé l'âge de début du dépistage du cancer du sein à 50 ans et ce tous les deux ans. Depuis 1999, les femmes ayant participé à la campagne de dépistage avant 69 ans sont suivies jusqu'à 74 ans. Les effets secondaires du dépistage par mammographie chez les femmes de 40 à 49 ans pourraient être non négligeables, étant donné la valeur prédictive plus faible de la mammographie dans cette tranche d'âge, la détection possible de cancers non évolutifs et les risques potentiels liés à l'irradiation du sein [2].

Les femmes présentant des facteurs de risque importants doivent bénéficier d'une surveillance personnalisée auprès d'équipes spécialisées disposant de tous les moyens de diagnostic et de traitement des lésions mammaires et sont momentanément exclues du dépistage, comme le recommande l'ANAES.

Il s'agit en particulier :

- des femmes en traitement pour un cancer du sein ou surveillées après traitement d'un cancer du sein [36] ;
- des femmes en surveillance pour une image anormale, dans le cadre du dépistage ou non ;
- des femmes pour lesquelles une biopsie chirurgicale a montré l'existence d'une néoplasie lobulaire ou d'une hyperplasie épithéliale atypique ;
- des femmes chez lesquelles l'existence d'un gène de prédisposition a été découverte par un examen de génétique moléculaire ;
- des femmes chez lesquelles la probabilité d'existence d'un gène de prédisposition est élevée selon les critères définis par l'expertise collective de l'INSERM-FNLCC [37] : présence de trois antécédents familiaux aux premier et deuxième degrés dans la même branche ou de deux antécédents dont l'un au moins est survenu avant 40 ans ou est bilatéral ou d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers de l'ovaire.

Cependant, si des femmes appartenant à ces groupes à risque répondent à l'invitation et qu'il apparaît qu'elles n'ont aucun suivi, le dépistage peut être l'occasion de leur conseiller un suivi adapté. A partir de 50 ans, dans le cas du risque lié aux antécédents familiaux, la différence de risque avec la population générale diminue (même si le risque reste supérieur à celui de la population générale) et il est possible d'inclure les femmes concernées dans le dépistage.

4.4.3. L'organisation du dépistage du cancer du sein

Des campagnes de dépistage organisées ont été mises en place en France depuis 1989 dans plusieurs départements pilotes dont les Alpes-Maritimes. En 2001, 32 départements* bénéficiaient d'un programme de dépistage organisé à titre expérimental. Mais dans le reste du territoire, le dépistage se fait de façon spontanée, à l'occasion d'une visite chez le médecin, qui peut s'il le souhaite ou si les femmes le lui demandent, prescrire un tel examen. Cela correspond alors à un dépistage spontané, individuel.

Le programme national de dépistage systématique du cancer du sein a été établi par la Direction Générale de la Santé en 1994. Il est basé sur les recommandations européennes pour la formation, le contrôle de qualité et l'évaluation, les expériences du programme pilote de la Caisse Nationale Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

Le programme national de dépistage s'accompagne d'un cahier des charges qui vise à améliorer la qualité de tout le processus de prise en charge. Le programme de dépistage est une chaîne dont chacun des maillons doit obtenir un niveau de qualité maximum [6]. Les différentes étapes sont la convocation de la population cible, la réalisation et la lecture de la mammographie, la prise en charge pour confirmer le diagnostic et le suivi des patientes.

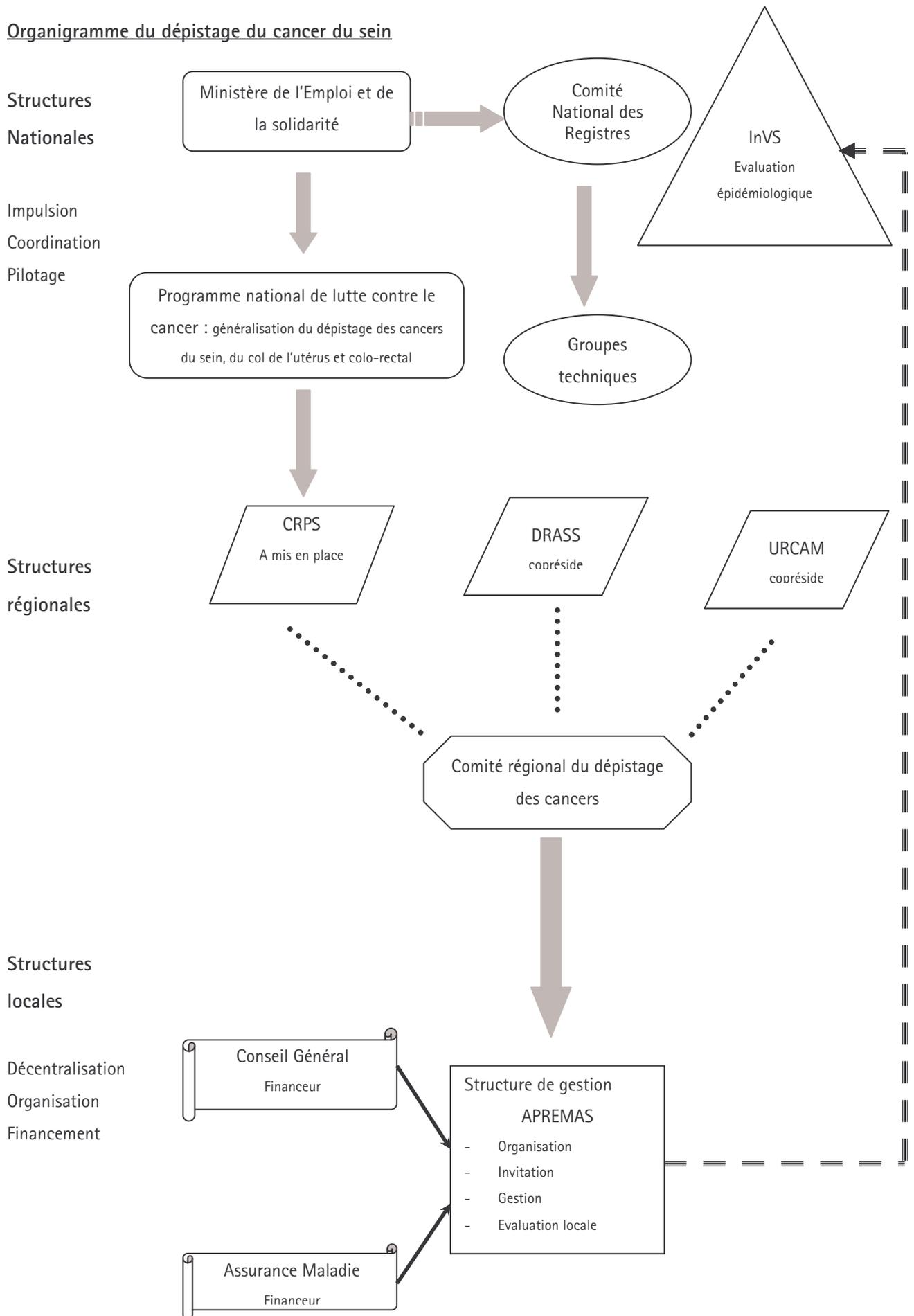
Dans les Alpes-Maritimes, APREMAS a été fondée en 1989 en tant qu'« Association pour la PREvention des MALadies du Sein », grâce à la triple initiative du Conseil Général des Alpes-Maritimes, de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie et du Centre Antoine Lacassagne (Centre de lutte contre le cancer).

Deux autres régimes d'Assurance Maladie, la Mutualité Agricole des Alpes-Maritimes et l'Assurance Maladie des Professions Indépendantes Côte d'Azur se sont associés à cette action expérimentale.

Le Conseil Général et les organismes d'Assurance Maladie ont passé convention avec APREMAS pour définir notamment les modalités de gestion et de financement (financement pour une moitié par la CPAM, pour l'autre par le conseil général), de communication, d'information et de sensibilisation de la population et de transferts de fichiers. A partir de 2003, APREMAS assurera l'organisation du dépistage du cancer du sein dans les Alpes de Haute-Provence. Les financements seront assurés par la CPAM et le Conseil Général des Alpes de Haute-Provence.

* Alpes-Maritimes, Ardennes, Bas-Rhin, Bouches-du-Rhône, Rhône, Sarthe, Isère, Marne, Somme, Val d'Oise, Allier, Mayenne, Ile-et-Vilaine, Loire, Puy-de-dôme, Var, Calvados, Haute-Vienne, Loire-Atlantique, Meurthe-et-Moselle, Moselle, Charente, Nièvre, Nord, Oise, Saône-et-Loire, Yvelines, Indre, Orne, Seine-St Denis.

Organigramme du dépistage du cancer du sein



4.4.4. Intérêt du dépistage du cancer du sein et impact sur la mortalité et la qualité de vie

Le cancer du sein ne peut faire l'objet d'une prévention primaire car on ne lui connaît pas encore de facteurs de risque maîtrisables et susceptibles de faire l'objet d'actions de prévention. En revanche, il est accessible à une prévention secondaire, c'est-à-dire à une identification précoce des tumeurs existantes au sein d'une population asymptomatique [6].

4.4.4.1. Coût de la prise en charge en fonction du stade auquel le cancer a été dépisté

D'après le Centre Régional de Lutte contre le Cancer « Institut Paoli-Calmettes » et l'unité 379 de l'INSERM, plus le stade auquel est découvert un cancer nécessite une prise en charge lourde, plus le coût de celle-ci est importante (Tableau 10). Lorsqu'un cancer du sein est découvert sans envahissement ganglionnaire, la prise en charge s'élève à environ 52 000 FF contre presque 200 000 FF s'il s'agit d'un cancer inflammatoire. Cette vision économique participe à l'encouragement d'un dépistage précoce.

Tableau 10 : Coût de la prise en charge des cancers du sein en fonction du stade auquel a été diagnostiquée la tumeur (Données 1995-1997)

Niveau de prise en charge	Facteurs cliniques	Traitement	Coût (FF et euros)
1	Pas d'envahissement ganglionnaire	Chirurgie + radiothérapie	51 790 FF ou 7 895 euros
2	Envahissement ganglionnaire limité	Chirurgie + chimiothérapie + radiothérapie	70 713 FF ou 10 780 euros
3	Envahissement ganglionnaire massif	Chirurgie + chimiothérapie intensive + radiothérapie	136 652 FF ou 20 832 euros
4	Cancer du sein inflammatoire	Chirurgie + chimiothérapie intensive + mastectomie + radiothérapie	199 808 FF ou 30 460 euros

Sources : Institut Paoli-Calmettes et INSERM 379, 1998

4.4.4.2. Evaluation de l'impact du dépistage sur la mortalité des femmes âgées entre 50 et 69 ans

Selon l'ANAES, l'impact du dépistage du cancer du sein sur la réduction de la mortalité des femmes âgées entre 50 et 69 ans est « universellement reconnue » [33]. Cependant, des publications anglo-saxonnes ont mis en cause récemment l'efficacité du dépistage. Cette controverse sera abordée par la suite.

Trois méta-analyses ont montré une réduction significative de la mortalité après au moins 5 ans de suivi chez les femmes de plus de 50 ans. Cette réduction du risque varie de 26 % à 34 % [38] [39] [40].

Différents pays ont mis en œuvre des campagnes de dépistage organisé du cancer du sein à un niveau national. Nous présentons les analyses de l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité qui ont été effectuées au Royaume-Uni, au Pays-Bas, en Australie, au Canada et récemment en France.

Royaume-Uni

Le programme de dépistage du cancer du sein a été introduit en Angleterre et au Pays de Galle en 1988 [41]. Le dépistage est réalisé tous les 3 ans chez les femmes âgées de 50 à 65 ans.

Une analyse de la mortalité par cancer du sein montrait une diminution entre 1990 et 1998 de 21,3 % pour les femmes âgées de 55 à 69 ans. L'effet directement imputable au dépistage par mammographie a été estimé à 6,4 % selon une modélisation permettant, d'une part, de comparer la mortalité observée et la mortalité attendue et d'autre part, d'estimer la part des différents facteurs dans la réduction du risque. Le reste de l'amélioration est attribué à d'autres facteurs, notamment l'amélioration des traitements. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'effet bénéfique du dépistage par rapport aux résultats des essais randomisés pourrait être réduit par les décès des femmes diagnostiquées avant l'introduction du dépistage. Les auteurs s'accordent sur le fait que l'impact réel des campagnes de dépistage se verra sur le long terme et notamment après 2004 [41].

Pays-Bas

Le programme national de dépistage du cancer du sein a été initié en 1989 aux Pays-Bas. Il prévoit un dépistage chez les femmes âgées de 50 à 70 ans, avec un intervalle de 2 ans entre les examens. Depuis 1996, environ 800 000 femmes sont invitées chaque année au dépistage, parmi elles 640 000 participent réellement au dépistage [42].

Aucune modification de la mortalité par cancer du sein n'a été montrée jusqu'en 1996. Un impact sur la mortalité ne serait pas visible avant 2004. Les prévisions étant une réduction de 18 % pour les femmes âgées de 50-59 ans et de 29 % pour les femmes âgées entre 60 et 69 ans [42].

Australie

En Australie, le dépistage généralisé du cancer du sein a été mis en œuvre en 1991. 1 250 000 femmes ont été dépistées en 1997 et 1998. Plus de la moitié des femmes âgées de 50 à 69 ans ont participé au dépistage par une mammographie réalisée tous les 2 ans [43].

Même si une réduction modérée de la mortalité par cancer du sein a été observée depuis 1995, la part due au dépistage est impossible à préciser. L'amélioration des traitements ou la prise en charge de la maladie peuvent avoir été des facteurs prédominants [43].

Canada

Au Canada, le premier programme de dépistage provincial a débuté en 1988 et a été suivi par toutes les provinces. Une base de données nationale a été mise en place en 1993. La population cible correspond aux femmes asymptomatiques âgées de 50 à 69 ans. Le dépistage se déroule tous les 2 ans.

Les résultats de 1997 à 1998 ont montré une participation variable de 11,5 % à 54,7 % qui n'atteint pas l'objectif fixé de 60 %. Dans le programme canadien, 37,5 % des tumeurs détectées avaient un diamètre inférieur ou égal à 10 mm et 78,5 % n'avaient aucun envahissement ganglionnaire. Ce sont des mesures intermédiaires qui permettent, avant de pouvoir mesurer un impact sur la mortalité, d'assurer le contrôle de la qualité du programme [44].

France

Pendant de nombreuses années, aucune différence de mortalité n'a pu être notée entre les départements où le dépistage du cancer du sein était organisé et ceux où il ne l'était pas. En 2002, une étude menée par l'InVS [45] montrait une évolution différente des taux de mortalité spécifiques par tranches d'âge entre deux périodes de cinq ans 1988-1992 et 1995-1999 dans les départements avec dépistage organisé par rapport aux autres départements. La mortalité par cancer du sein des femmes de 30 ans et plus, a significativement diminué entre ces deux périodes de 7 % (IC95 % [4-11 %]) dans les départements possédant un dépistage organisé en fonctionnement depuis une dizaine d'années alors que ce taux est resté stable dans les autres départements français. Ces résultats indiquent une diminution de la mortalité par cancer du sein au profit des départements possédant un dépistage organisé ancien. Mais, il est possible que cette observation soit liée à une dynamique particulière de prise en charge du cancer du sein dans ces départements. Cependant, l'interprétation de l'évolution de la mortalité est délicate car celle-ci n'est pas ajustée sur les évolutions des facteurs explicatifs de la mortalité par cancer du sein (incidence, détection précoce, progrès thérapeutique...). De plus, l'analyse agrégée des groupes de départements peut masquer des disparités d'évolution entre les départements [45].

Les résultats d'une méta-analyse récente

Une méta-analyse publiée pour la première fois en 2000 [46] [47] conteste l'efficacité du dépistage du cancer du sein. Les auteurs ont sélectionné sept études randomisées prospectives comparant un groupe dépisté par mammographie et un groupe témoin sans dépistage. Les études ont été classées en quatre groupes selon leur qualité méthodologique (bonne, moyenne, pauvre ou mauvaise). Aucune étude n'a été jugée de bonne qualité, 2 étaient de qualité moyenne, 3 de qualité pauvre et 2 de mauvaise qualité [46, 47].

Les résultats correspondaient à la prise en compte des essais de qualité méthodologique moyenne : ils ne montraient pas de diminution de la mortalité par cancer du sein : risque relatif de 1,05 (95 % IC [0,83-1,33]) à 7 ans et de 0,97 (95 % IC [0,82-1,14]) à 13 ans [46, 47].

Quand l'analyse portait sur les 3 études de qualité méthodologique pauvre, une diminution de la mortalité du cancer du sein était notée : risque relatif de 0,74 (95 % IC [0,61-0,90]) à 7 ans et de 0,68 (95 % IC [0,58-0,78]) à 13 ans [46, 47]

Les deux essais considérés comme de mauvaise qualité ont été exclus.

Pour Gotzsche et Olsen, la mortalité par cancer du sein était un critère biaisé reposant en particulier sur de mauvaises classifications des décès. Pour exemple, ce critère isolé exclut en particulier les complications des traitements. Ils ont donc fondé leurs conclusions sur l'analyse de la mortalité globale. Cependant les essais n'ont pas été construits pour répondre à cet objectif. Ils en déduisent que le dépistage du cancer du sein n'a pas montré son efficacité sur la mortalité globale. A la demande de la Direction Générale de la Santé, un groupe de travail a été mis en place par l'ANAES afin d'expertiser cette méta-analyse et répondre à la controverse engendrée [48]. Le groupe de travail a critiqué la période que couvre les études choisies par les auteurs. En effet, les études analysées ont été mises en œuvre entre 1960 et 1980. Depuis, les techniques et les traitements ont été améliorés ce qui limite l'extrapolation des résultats de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen [48].

4.4.4.3. Impact du dépistage sur la mortalité des femmes âgées entre 40 et 50 ans

Pour les femmes entre 40 et 50 ans, les résultats sont encore discordants, phénomène en partie lié à l'hétérogénéité des protocoles [49]. Cependant, les programmes randomisés étudiés par méta-analyses ont montré une réduction significative de la mortalité au bout de 10 ans variant entre 18 % [50] et 24 % [40].

4.4.4.4. Efficacité de la mammographie pour les femmes ayant des antécédents familiaux

Certaines études ciblées sur des femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ont pu montrer la capacité de la mammographie à détecter des cancers non palpables de petite taille et/ou in situ [51] [52]. Aucune ne fait pour l'instant la preuve de l'efficacité de cette procédure en terme de réduction de mortalité par cancer du sein [15].

4.4.4.5. Qualité de vie et cancer du sein

Le concept de qualité de vie a évolué au cours du temps. Longtemps, les médecins se sont préoccupés de l'aspect biomédical de la maladie en terme de « quantité de vie », prenant comme critère de jugement le taux de réponse à un traitement ou le taux de survie ; progressivement, l'aspect « qualité de vie » est devenu un aspect incontournable dans l'évaluation des traitements en oncologie [53, 54]. Le malade n'est plus considéré du seul point de vue clinique ; d'autres paramètres sont pris en compte comme le poids des traitements et leurs toxicités, le retentissement psychologique et social de la maladie et du traitement durant la phase thérapeutique mais également à long terme [55].

La nécessité d'une définition commune de la qualité de vie a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à proposer en 1993 la définition suivante :

« La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [56].

Evaluation des traitements

Après chirurgie du sein, les deux principales séquelles sont la limitation du jeu articulaire de l'épaule et le lymphoedème. Les séquelles articulaires peuvent bénéficier d'une rééducation de l'épaule. La limitation des indications d'irradiation du creux axillaire a entraîné une diminution de l'incidence des « gros bras ». Les séquelles radiothérapiques, neurologiques et articulaires sont devenues exceptionnelles. Les séquelles pulmonaires peuvent survenir lorsqu'une grande partie du poumon était incluse dans les champs d'irradiation. Les complications immédiates de la chimiothérapie sont maintenant mieux contrôlées notamment les vomissements grâce aux antagonistes des récepteurs à la sérotonine [7].

A côté des complications propres aux traitements, il est évident que la chirurgie mammaire altère l'image corporelle de la femme. Actuellement, les indications de tumorectomie ou de mastectomie partielle représentent la majeure partie des interventions mammaires pour cancer. La reconstruction mammaire apporte une réponse aux patientes perturbées par la perte du sein [7].

A long terme, 20 à 30 % des femmes ont une qualité de vie altérée. La qualité de vie passe, entre autre chose par la réinsertion professionnelle. Dans une enquête qui a porté sur 160 patientes, la durée moyenne d'arrêt de travail était de 9 mois. 83 % des femmes ont pu reprendre leur travail dont 1/4 avec un réduction d'horaires [7].

4.4.5. Critère d'évaluation du dépistage organisé du cancer du sein

Comme nous l'avons vu plus haut, l'impact du dépistage du cancer du sein sur la mortalité est difficile à mettre en évidence actuellement et nécessite un peu plus de recul. En revanche, il est possible d'évaluer le dépistage au travers d'indicateurs intermédiaires (impact, qualité et d'efficacité des programmes).

Dans le cadre du Programme Europe contre le Cancer, un référentiel de niveaux acceptables pour certains indicateurs a été établi (Tableau 11) [57, 58]. Ces indicateurs précoces d'impact de qualité et d'efficacité permettent de suivre le programme et de voir si les taux observés sont dans les normes recommandées pour l'obtention d'une réduction de la mortalité par cancer du sein [59].

Tableau 11 : Référentiel du Programme Europe contre le Cancer : indicateurs du dépistage et taux acceptables

	Prévalence	Incidence
Taux de participation	≥ 60 %	≥ 60 %
Taux de rappel	< 7 %	< 5 %
VPP du test	>10	Non déterminé
Taux de biopsies	≥1,5 %	Non déterminé
VPP* de la biopsie	≥50 %	Vers 75 %
Taux de cancers (‰)	≥ 5‰	≥ 3‰
Cancers In Situ (%)	≥ 15 %	≥ 15 %
Cancers invasifs ≤ 10mm (%)	≥ 25 %	≥ 25 %
Cancers invasifs N-* (%)	≥ 60 %	Non déterminé

VPP* : Valeur prédictive positive

N-* : sans envahissement ganglionnaire

Le terme de prévalence s'applique aux femmes effectuant leur première mammographie, quelle que soit l'année d'invitation. Le terme d'incidence s'applique aux femmes ayant participé, au moins une fois, à une campagne de dépistage et participant de nouveau à une autre campagne [48].

Les départements participant au dépistage organisé du cancer du sein dans le cadre du programme national français ont tous un système de recueil de données qui permet un suivi épidémiologique détaillé. Les données recueillies par la structure de gestion sont analysées par l'InVS qui construit des indicateurs au niveau national et les performances de chaque département. Nous présenterons par la suite les indicateurs que le département des « Maladies chroniques et des Traumatismes » de l'InVS nous a fourni.

Dans les Alpes-Maritimes, même si le dépistage du cancer du sein a été organisé depuis 1989, les données validées par l'InVS concernent la troisième campagne de dépistage qui a débuté en 1998 et le début de la quatrième campagne (2000). Au préalable, certains problèmes de recueil des données ont compromis l'exploitation et l'analyse de la première et de la deuxième campagne selon les critères retenus par l'InVS. Dans l'objectif de restructurer l'association, l'activité d'APREMAS a été interrompue pendant une année entre la fin de la deuxième et le début de la troisième campagne (1997). Donc, la présentation des résultats du dépistage dans les Alpes-Maritimes prend en considération les années 1998, 1999 et 2000. La comparaison avec les niveaux moyens des 32 départements dans lesquels le dépistage du cancer du sein est organisé concerne l'ensemble des années de 1989 à 2000. Les données de l'activité de dépistage du cancer du sein ont été validées à des dates différentes selon les départements (Cf. Annexe 2).

Nous aborderons essentiellement les résultats en terme de prévalence ; ainsi pour le département des Alpes-Maritimes les données relatives à l'incidence sont incomplètes car elles ne sont disponibles que pour la première moitié de la deuxième campagne de dépistage.

4.4.5.1. Taux de participation

Le taux de participation à la campagne est un indicateur d'impact du programme. Il définit la part de la population cible atteinte par le dépistage : elle est mesurée à partir du nombre de femmes testées par rapport à la population INSEE de référence (recensement de 1990, projection OMPHALE, hypothèse 1,8).

Le taux de participation des femmes invitées est un des éléments fondamentaux de la réussite d'un programme de dépistage systématique. L'Union Européenne évalue un taux de 60 % comme acceptable et un taux supérieur à 75 % comme souhaitable [6] [57].

Les taux de participation par campagne sont variables selon les départements. Cependant, on constate une amélioration au cours du temps pour la plupart des départements. En 2000, la moyenne des taux de participation (première mammographie + mammographies successives) est de 38,3 %. Ces taux de participation faibles s'expliquent en France par le taux important de dépistage individuel concomitant au dépistage organisé [48]. D'après l'association APREMAS, 27 % des femmes des Alpes-Maritimes signalent une surveillance mammographique personnelle pour justifier de leur non-participation à la campagne de dépistage organisé.

En terme de prévalence, dans les Alpes-Maritimes, le taux de participation des femmes âgées de 50 à 69 ans à la troisième campagne de dépistage a été de 23,4 % (1998-1999). Même si le taux de participation se situe en dessous des recommandations européennes (>60 %), il a progressé entre 1998 et 1999. En 1998, 17,0 % des femmes âgées de 50 à 69 ans ont participé au dépistage, ce qui représente 11 110 mammographies et 29,6 % soient 19 766 mammographies en 1999. Cependant, il peut y avoir un biais de recrutement lorsque l'on compare les mammographies effectuées en 1998 et celles effectuées en 1999. Car peut-être plus de femmes ont été invitées en 1999.

En 2000, 36,9 % des femmes invitées ont passé une mammographie. En considérant les premières et les deuxièmes mammographies, 32 170 mammographies ont été effectuées en 2000. Pour 11 067 d'entre elles, il s'agissait de la deuxième mammographie dans le cadre du dépistage organisé. En 2000, 25,0 % des femmes âgées entre 50 et 69 ans ont effectué une première mammographie. D'après l'association APREMAS, plus de 12 % des invitations adressées l'ont été inutilement au cours de la troisième campagne de dépistage (décès, adresse inexacte, doublons dans le fichier).

Pour pallier le biais de recrutement d'une année sur l'autre, il est possible de calculer des taux de participation par cohortes de femmes. Par exemple, les femmes âgées de 50 à 54 ans en 1998 que l'on suit au cours du temps. Ceci permet de savoir au bout de « x » années, la proportion de femmes de cette cohorte qui se sont présentées une fois au dépistage (Graphique 11).

Graphique 11 : Taux de participation par cohorte de 1998 et par tranche d'âge

Age							
69	34002						
68							
67		6074	17,90 %	10839	31,90 %	12468	36,70 %
66							
65	30921						
64						11889	38,40 %
63				9409	30,40 %		
62		4005	13,00 %				
61	30030						
60							
59				7024	23,40%	9324	31,00 %
58							
57	35915	474	1,60 %				
56							
55							
54				3254	9,10 %	10197	28,40 %
53							
52		557	1,60 %				
51							
50							
Référence Femmes par tranche d'âge quinquennal en 1998 Alpes-Maritimes (recensement de 1990, projection Omphale, hypothèse 1,8)		Mammographies	Taux de participation	Mammographies cumulées	Taux de participation cumulé	Mammographies cumulées	Taux de participation cumulé
		1998		1999		2000	

Le graphique ci-dessus illustre le suivi de plusieurs cohortes de femmes qui ont effectué leur première mammographie en 1998. D'année en année le taux de participation pour chaque cohorte augmente mais reste insuffisant au regard des recommandations européennes. Par exemple, sur les femmes âgées entre 50 et 54 ans en 1998, 9,1 % d'entre elles ont effectué une première mammographie au cours de la troisième campagne (en 1998 ou en 1999), en 2000 28,4 % de cette cohorte auront participé au dépistage organisé (en 1998, en 1999 ou en 2000).

Sur 30 921 femmes âgées de 60 à 64 ans en 1998 :

- 13,0 % ont été dépistées en 1998
- 30,4 % ont été dépistées en 1998 ou en 1999

- 38,4 % ont été dépistées en 1998 ou en 1999 ou en 2000.

Mais ce calcul ne nous renseigne pas sur le nombre de femmes venues 1 fois, 2 fois ou 3 fois au dépistage, c'est-à-dire la fidélisation des femmes participantes.

4.4.5.2. Taux de fidélisation

Les pourcentages de femmes effectuant des mammographies régulièrement dans le programme sont appelés taux de fidélisation. En moyenne dans les 32 départements où le dépistage du cancer du sein est organisé [48]:

- 46 % des femmes réinvitées après une première mammographie, ont effectué une deuxième mammographie ;
- 46 % des femmes réinvitées après une deuxième mammographie, ont effectué une troisième mammographie ;
- 40 % des femmes réinvitées après une troisième mammographie, ont effectué une quatrième mammographie ;
- 43 % des femmes réinvitées après une quatrième mammographie, ont effectué une cinquième mammographie ;
- 41 % des femmes réinvitées après une cinquième mammographie, ont effectué une sixième mammographie.

Sur 1000 femmes mammographiées une première fois, seulement 15 auront été fidélisées jusqu'à la sixième campagne, à savoir environ 12 ans plus tard.

Etant donné le peu de recul dont nous disposons pour le dépistage dans les Alpes-Maritimes, il est difficile de connaître avec certitude la fidélisation des femmes au dépistage organisé du cancer du sein. En effet, les femmes qui ont effectué leur première mammographie en 1998, ont été réinvitées en 2000 mais se sont déplacées éventuellement en 2001. En 2000, 11 067 femmes ont passé une deuxième mammographie de dépistage, soit 75,4 % des femmes dépistées en 1998. Ce taux de fidélisation est nettement supérieur à la moyenne des départements (46%).

4.4.5.3. Taux de rappel ou taux de tests suspects

Le taux de rappel ou le taux de tests suspects correspond au pourcentage de femmes rappelées pour un examen complémentaire parmi les femmes dépistées. Un taux de rappel élevé reflète un taux de faux positifs élevé, un taux de rappel bas peut refléter un taux de faux négatifs élevé [48].

En analyse de prévalence, le taux moyen de rappel est de 7,6 % (extrêmes 3,7 à 11,4 %) et 14 des 32 départements ont une valeur supérieure ou égale à 8 dont 5 ont un taux moyen trop élevé supérieur à 10 % [48].

Dans les Alpes-Maritimes (en 1998, 1999, 2000, concernant uniquement les premières mammographies), des anomalies ont été détectées sur 7,3 % des mammographies et sont l'indication d'explorations complémentaires. Entre 1998 et 2000, les taux de rappel sont passés de 5,5 % en 1998 à 6,8 % en 1999 et atteignant 7,8 % en 2000. Au regard du référentiel européen, il est recommandé que le taux de rappel soit inférieur à 7 %.

En analyse d'incidence, dans les départements de France où le dépistage a été organisé, le taux moyen de rappel est de 4,4 % (extrêmes 2,9 à 7,5 %), 8 départements ont un taux de rappel entre 5 % et 6,5 % et 9 départements ont un taux de rappel inférieur à 4 % [48].

Le taux de rappel diminue avec l'âge car la densité mammographique des seins diminue après la ménopause, rendant la lecture des clichés plus facile [48].

4.4.5.4. Valeur prédictive positive du test

La valeur prédictive positive (VPP) du test correspond au nombre de cancers confirmés sur les mammographies qui ont été jugées positives.

Dans les départements où le dépistage du cancer du sein est organisé, la VPP était de 7,4 % en moyenne [48].

Dans les Alpes-Maritimes, le valeur prédictive des mammographies a diminué entre 1998 et 2000.

Sur 100 mammographies suspectées :

- 16,1 cancers ont été confirmés en 1998 ;
- 9,2 cancers ont été confirmés en 1999 ;
- 6,8 cancers ont été confirmés en 2000.

4.4.5.5. Taux de biopsies chirurgicales

Le taux de biopsies correspond au nombre de biopsies chirurgicales effectuées sur le nombre de femmes dépistées.

Les pourcentages de biopsies chirurgicales par rapport à l'ensemble des femmes dépistées, dans les départements où le dépistage du cancer du sein est organisé, sont proches des normes européennes soit 1,1 % en prévalence [48].

Dans les Alpes-Maritimes, les taux de biopsies ont diminué entre 1998 et 2000, passant de 1,3 % en 1998 à 0,9 % en 1999, atteignant 0,8 % en 2000.

4.4.5.6. Valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie

La valeur prédictive positive de la biopsie chirurgicale permet d'évaluer l'indication de la biopsie chirurgicale. Elle est calculée par le rapport du nombre de cancers décelés sur le nombre de biopsies effectuées. D'après le référentiel du Programme Europe contre le Cancer, cette valeur doit être supérieure à 50 %. En effet, un taux inférieur indique un nombre trop important de biopsies effectuées, pour des lésions non-cancéreuses [48].

Depuis la mise en place du dépistage, la VPP de la biopsie chirurgicale est en moyenne de 53 % (26,6 à 81,9 %) en prévalence et de 66 % (48,9 à 77,4 %) en incidence. En 2000, le pourcentage moyen de la VPP est de 57 % en prévalence et de 70 % en incidence [48].

Dans les Alpes-Maritimes, en terme de prévalence, la VPP de la biopsie était de 68,8 % en 1998, 66,8 % en 1999 et de 65,5 % en 2000.

4.4.5.7. Taux de cancers dépistés

Un indicateur de qualité du programme est le taux de cancers dépistés. Ce taux permet d'évaluer l'efficacité du programme.

En analyse de prévalence, ce taux est en moyenne de 5,6 ‰ et varie entre 3 ‰ et 9,4 ‰. Les départements ayant des résultats extrêmes (<4 ‰ et >7 ‰) sont des départements très récents dont les données ne sont pas consolidées [48]. Dans les Alpes-Maritimes, le taux de cancers dépistés est de 6,7 ‰. Le référentiel européen recommande un taux de cancers dépistés supérieur ou égal à 5 ‰.

En incidence, le taux moyen de cancers dépistés est de 4,2 ‰ (2,7 à 7,6 ‰) dans les départements français où le dépistage est organisé. Le taux de cancer élevé dans un département, est dû au recrutement plus important de femmes âgées de plus de 60 ans sachant que le taux de cancers augmente avec l'âge conformément à l'histoire naturelle du cancer du sein [48]. En 2000, dans les Alpes-Maritimes, 4,6 cancers pour 1 000 femmes ont été dépistés parmi les femmes qui avaient déjà été dépistées en 1998 et qui ont effectué une deuxième mammographie lors de la 4^{ème} campagne de dépistage. Il est recommandé que cet indicateur soit ≥ 3 ‰.

4.4.5.8. Pourcentage de cancers in situ

En prévalence, le pourcentage de cancers in situ (référence européenne ≥ 15 %) par rapport aux cancers détectés est de 14,3 % (extrêmes : 7,8-22,5 %) dans les départements français où le dépistage du cancer du sein est organisé. Ce taux diminue régulièrement avec l'âge et atteint en prévalence 21 % pour les femmes de 50 à 54 ans, 11 % pour les femmes de 65 ans et plus. De grandes variations entre départements sont observés, du fait de la proportion de femmes jeunes [48].

Dans les Alpes-Maritimes, le taux de cancers in situ est nettement inférieur au taux moyen des départements où le dépistage est organisé. En terme de prévalence, il atteint 6,6 % avec des différences en fonction de l'âge. 14,7 % des cancers dépistés chez les femmes âgées entre 50 et 54 ans sont des cancers in situ, contre 3,8 % des cancers dépistés chez les femmes de plus de 65 ans.

4.4.5.9. Taux de cancers par taille et envahissement ganglionnaire

Les tendances des taux de cancers ont été analysées par taille et envahissement ganglionnaire. Les taux de cancers de mauvais pronostic T4 (tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau) et T3 (tumeur de taille > 50 mm) sont rares dans le dépistage (respectivement 0,2 % et 1,6 %) puisque le dépistage s'adresse aux femmes à priori sans symptômes.

Cependant, les données d'une femme invitée à faire une mammographie dans le cadre du programme et pour qui l'on a trouvé des signes cliniques au moment de l'examen, sont incluses dans la base de données [48].

Le pourcentage de cancers invasifs prévalents $\leq 10\text{mm}$ (T1ab) est en moyenne de 35 % (28,8-52,3 %) (référence européenne ≥ 25 %) et ne varie globalement pas avec l'âge. Cette proportion est élevée dans tous les départements et reflète probablement le fait qu'une proportion importante de femmes avait déjà effectué une mammographie en dehors du programme organisé au cours des années précédentes [48]. En revanche, dans les Alpes-Maritimes la part des cancers invasifs $\leq 10\text{mm}$ évolue selon l'âge. Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans elle est de 8,1 % et chez les femmes âgées de plus de 65 ans 27,1 % des cancers dépistés sont des cancers invasifs ≤ 10 mm.

Le pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire est en moyenne de 71 % (référence européenne ≥ 60 %) [48] et dans les Alpes-Maritimes il atteint 77,2 %.

Le pourcentage de cancers $\leq 10\text{mm}$ sans envahissement ganglionnaire est de 29,1 % en prévalence. Il n'y a pas de référence européenne sur cet indicateur [48]. Dans les Alpes-Maritimes, il est de 32,3 % et varie peu selon l'âge.

Tableau 12 : Indicateurs de qualité selon l'âge dans les Alpes-Maritimes et dans les départements français où le dépistage du cancer du sein est organisé

Indicateurs	Prévalence (1 ^{ères} mammographies)						
	Référentiel européen		Total	Age			
				50- 54	55- 59	60- 64	> 65
Taux de rappel (%)	<7 %	France	7,6	8,4	7,6	7,1	6,8
		Alpes Mar.	7,3	9,2	7,9	6,9	6,4
VPP du test(%)	>10 %	France	7,4	4,6	6,8	8,7	11,5
		Alpes Mar.	9,2	3,3	9,2	10,6	12,4
Taux de biopsies (%)	≥1,5 %	France	1,1	0,9	1,0	1,1	1,2
		Alpes Mar.	1,0	0,6	1,1	1,1	1,1
VPP de la biopsies (%)	≥50 %	France	53,2	41,1	50,9	56,7	64,2
		Alpes Mar.	66,4	48,6	67,6	64,4	71,8
Taux de cancers (‰)	≥5 ‰	France	5,6	3,9	5,2	6,2	7,8
		Alpes Mar.	6,7	3,0	7,2	7,3	8,0
Cancers In Situ (%)	≥15 %	France	14,3	20,9	14,9	12,4	11,0
		Alpes Mar.	6,6	14,7	11,0	5,7	3,8
Cancers invasifs ≤ 10 mm (%)	≥25 %	France	35,3	34,1	35,2	37,5	34,5
		Alpes Mar.	21,6	8,1	18,7	26,0	27,1
Cancers invasifs N-* (%)	≥60 %	France	71,0	68,3	68,6	70,7	74,0
		Alpes Mar.	77,2	77,8	75,0	71,2	80,6
Cancers invasifs ≤ 10mm N-(%)	Pas de référence	France	29,1	27,5	27,9	31,1	29,2
		Alpes Mar.	32,3	34,6	28,8	33,8	32,4

N-* : Sans envahissement ganglionnaire

En France, indicateurs depuis le début de la mise en place du dépistage du cancer du sein dans 32 départements [48].

Dans les Alpes-Maritimes, indicateurs pour la troisième (1998-1999) et la première année de la quatrième campagne de dépistage (2000).

4.4.6. Les facteurs d'adhésion et de résistance au dépistage du cancer du sein

Une étude a été menée auprès de femmes âgées entre 50 et 74 ans consultant dans les centres d'examen de santé (CES) de Lyon et de Chambéry en 2000 [60]. Cette étude a mis en avant quels peuvent être les facteurs d'adhésion et de résistance des femmes au dépistage du cancer du sein.

Les questions sur les représentations du cancer du sein montrent que les consultantes des CES, ont pour une grande majorité, un bon niveau d'information et qu'elles adhèrent aux représentations scientifiques sur le cancer et ses facteurs de risque. Le risque individuel et familial est reconnu. Les femmes savent que la guérison du cancer du sein est fréquente et qu'il n'est pas nécessaire d'amputer tout le sein. Elles savent que le risque ne diminue pas après la ménopause et qu'elles n'ont pas moins de risque si elles ont de petits seins. En revanche, les émotions et les traumatismes physiques du sein sont considérés comme un facteur de risque par une majorité de femmes, ce qui n'a jamais été démontré.

4.4.6.1. Les facteurs d'adhésion au dépistage du cancer du sein

Les facteurs d'adhésion sont multiples [60] :

- Une information complète et de bonne qualité, dans un langage facile à comprendre, sur le cancer du sein et sur le dépistage. Une information complète comporte à la fois des éléments de déstabilisation, qui peuvent inquiéter mais sont nécessaires pour éviter le déni (la palpation des seins ne suffit pas, un cancer peut être présent sans aucun signe clinique) et des éléments de restabilisation, qui permettent à la femme de se rassurer : la guérison fréquente, la simplicité du dépistage. Les informations techniques sur le déroulement de la mammographie, l'éventuelle douleur, ce qui se passe en cas de résultat positif, sont inquiétantes parce qu'elles mettent déjà la femme dans cet engrenage médical et ce statut de malade.
- L'idée que le dépistage est une précaution, une sécurité qui va contribuer à la qualité de vie de la femme et indirectement de ses proches est de nature à renforcer l'adhésion.
- La gratuité de la mammographie évite aux femmes d'avoir à se poser les questions d'argent et renforce la perception de simplicité de l'acte.
- L'idée que le dépistage permet, en cas de découverte d'un cancer, un diagnostic à un stade précoce et donc, d'une part, de meilleures chances de guérison et d'autre part, un traitement moins agressif.
- Le fait, qu'en cas de test positif, dans trois quart des cas il ne s'agit pas d'un cancer mais d'un problème bénin qui sera résolu rapidement.
- Le fait que le médecin traitant soit favorable au dépistage incite ses patientes à y participer. De ce point de vue, le suivi par un gynécologue est noté comme étant un facteur d'adhésion à la mammographie. De même, l'entourage a un effet de renforcement.

4.4.6.2. Les facteurs de résistance au dépistage du cancer du sein

Il apparaît que les femmes qui n'ont pas eu de mammographies au cours des 36 derniers mois ont un profil différent de celles qui sont suivies [60] :

- Elles sont plus âgées, ont un niveau d'étude moins élevé, sont moins souvent en couple.
- Elles déclarent moins souvent avoir peur du cancer et ont eu moins souvent d'antécédents personnels de maladie du sein.

- Elles fréquentent plus souvent leur médecin généraliste mais sont significativement moins suivies par un gynécologue.

Les motifs de non-suivi par mammographie le plus souvent avancés tiennent à la perception d'un bon état de santé, à un bon suivi médical et à des difficultés conjoncturelles : manque de temps, autres soucis, autres problèmes de santé. Les oppositions affirmées au dépistage sont rares.

Les motifs rationnels proposés ne semblent pas toujours correspondre aux motifs réels de certaines femmes dont quelques-unes ont rajouté « par négligence ». Mais sous le terme de négligence, on peut mettre aussi bien un motif conjoncturel (d'autres préoccupations à ce moment), qu'une résistance de fond inconsciente ou difficile à exprimer.

5. Le cancer de la prostate

5.1. Histoire de la maladie

Le développement du cancer de la prostate est sous la dépendance des androgènes [61]. L'adénocarcinome représente 95 % des cancers de la prostate [62] [63]. Le cancer de la prostate est souvent multicentrique et la tumeur montre une grande prédilection pour l'invasion périneurale. La plupart des cancers se développent dans la portion périphérique de la prostate [64,65], environ 15 % dans la portion transitionnelle et 5 % dans la portion centrale [62]. La progression tumorale est liée au stade et au grade de la tumeur. La composante biologique du potentiel évolutif du cancer de la prostate n'est pas connue. Il est fréquent de trouver dans la littérature la notion de cancer prostatique « latent » et de cancer « clinique » ce qui signifierait qu'il pourrait s'agir de deux types de tumeurs différents. Les travaux de McNeal [66] suggèrent que le cancer de la prostate serait une maladie unique comportant une histoire naturelle très longue. Aucune régression spontanée de cancer de la prostate ne semble exister. Si 30 % à 40 % des hommes de plus de 50 ans pourraient être porteurs d'un cancer de la prostate, il semble que seuls 8 % deviendraient « cliniquement significatifs » et moins de 5 % auraient une probabilité d'en décéder [67] [68, 69].

Un cancer cliniquement non significatif est défini comme une tumeur qui ne dépasserait pas 20cm³ à l'intérieur de la prostate au moment du décès attendu du patient [70].

Enfin, la néoplasie prostatique intraépithéliale (PIN) et l'hyperplasie adénomateuse atypique représenteraient un état précancéreux et pourraient être importantes dans le diagnostic précoce de cancer de la prostate. La présence de PIN de haut grade sur des biopsies, sans cancer concomitant, expose à un risque substantiel de découverte de cancer prostatique sur des biopsies ultérieures (24 à 73 % des cas) [71].

La plupart du temps, les PIN et les petits adénocarcinomes prostatiques sont asymptomatiques. Ils sont détectés de manière incidente (PSA ou résection endométhodes de prostate). Les adénocarcinomes de taille plus importante peuvent provoquer des symptômes obstructifs similaires à ceux de l'hypertrophie prostatique bénigne.

5.2. Epidémiologie descriptive du cancer de la prostate

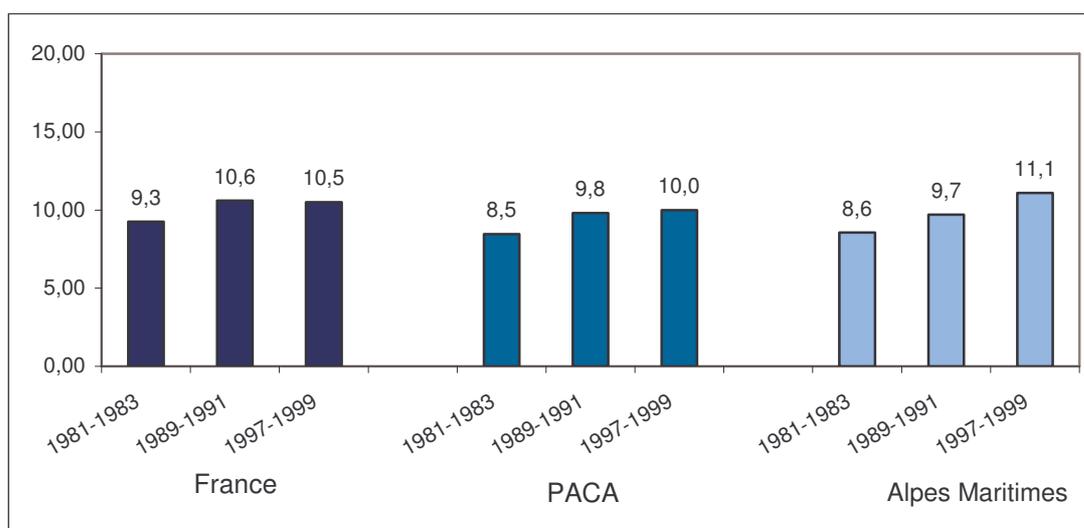
5.2.1. La mortalité

5.2.1.1. Le cancer de la prostate : deuxième cause de mortalité par tumeur chez les hommes

Le cancer de la prostate est la deuxième cause de mortalité par cancer chez les hommes (près de 10 % des décès masculins par cancer en 1998-1999), après ceux de la trachée, des bronches et du poumon (qui représentent un quart des décès masculins par cancer).

Depuis le début des années 80, la part des décès liés au cancer de la prostate a augmenté nettement dans les Alpes-Maritimes passant de 8,6 % à 11,1 % des décès par tumeur, soit une augmentation de 29,1 % en 20 ans (Graphique 12). Cette augmentation est aussi observable en région PACA et en France.

Graphique 12 : Evolution de la part des décès liés au cancer de la prostate dans la mortalité par tumeur dans les Alpes-Maritimes, en PACA et en France entre 1981 et 1999 (en %)



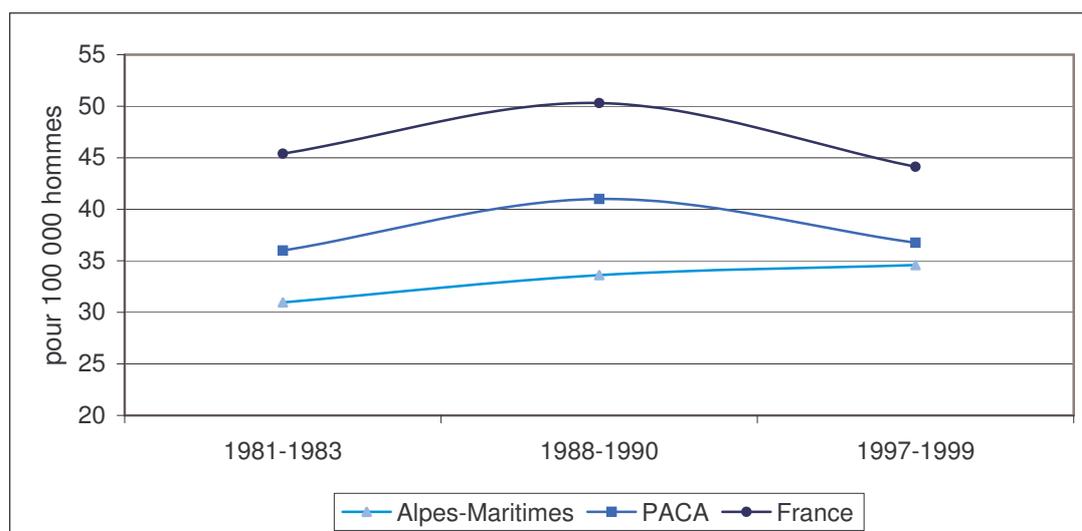
Source : INSERM CépiDc

Entre 1997 et 1999, dans les Alpes-Maritimes 192 décès étaient imputables en moyenne annuelle au cancer de la prostate. Cette pathologie a été responsable du décès de 721 hommes en région PACA et de 9 353 hommes en France.

Dans les Alpes-Maritimes, le taux comparatif de mortalité par cancer de la prostate (standardisé sur l'âge et la population de la France métropolitaine au recensement de 1990 en population de référence) a légèrement augmenté depuis le début des années 80. Il est passé de 31 décès pour 100 000 hommes en 1981-1983 à 35 décès pour 100 000 hommes en 1997-1999 (Graphique 13).

En revanche, en région PACA et en France, après avoir augmenté jusqu'en 1988-1990 les taux comparatifs de mortalité par cancer de la prostate ont retrouvé en 1997-1999 des valeurs identiques à celles de 1981-1983 (37 pour 100 000 hommes en région PACA et 44 pour 100 000 hommes en France) (Graphique 13).

Graphique 13 : Evolution des taux comparatifs de mortalité par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 (pour 100 000 hommes)

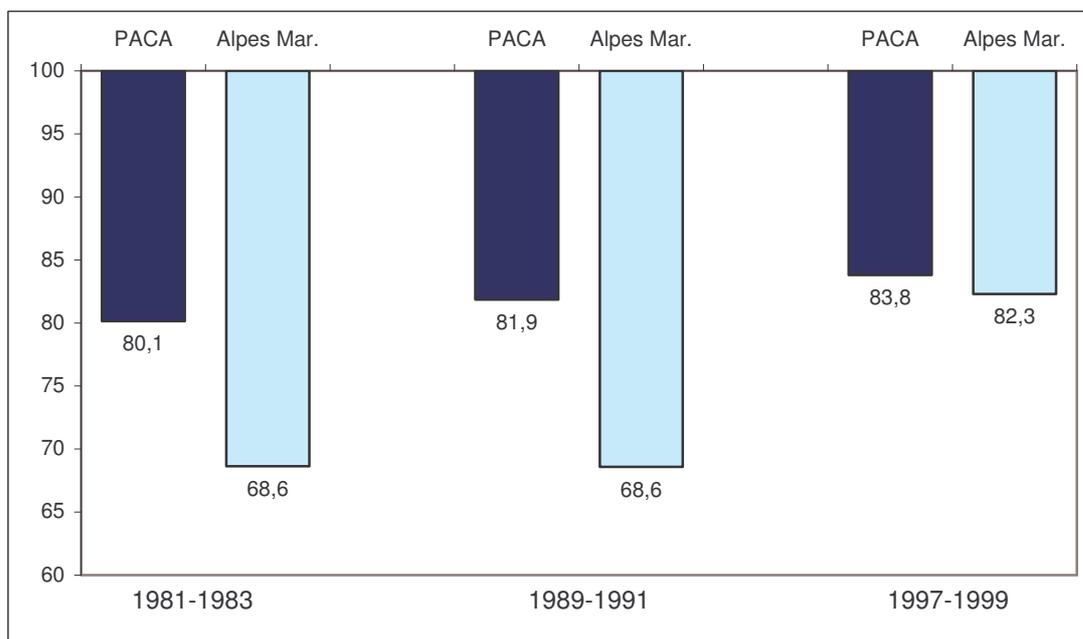


Source : INSERM-CépiDc

5.2.1.2. *Sous-mortalité par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes*

De 1982 à 1990, l'indice comparatif de mortalité par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes était significativement inférieur de 31 % par rapport à la moyenne nationale (Graphique 14). En 1997-1999, cet écart s'est réduit (Graphique 14) du fait de la diminution des taux comparatifs de mortalité par cancer de la prostate en France (Graphique 13).

Graphique 14 : Indices comparatifs de mortalité par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes et en région PACA entre 1981 et 1999 (ICM France Métropolitaine=100)



Sources : INSERM CépiDc, INSEE

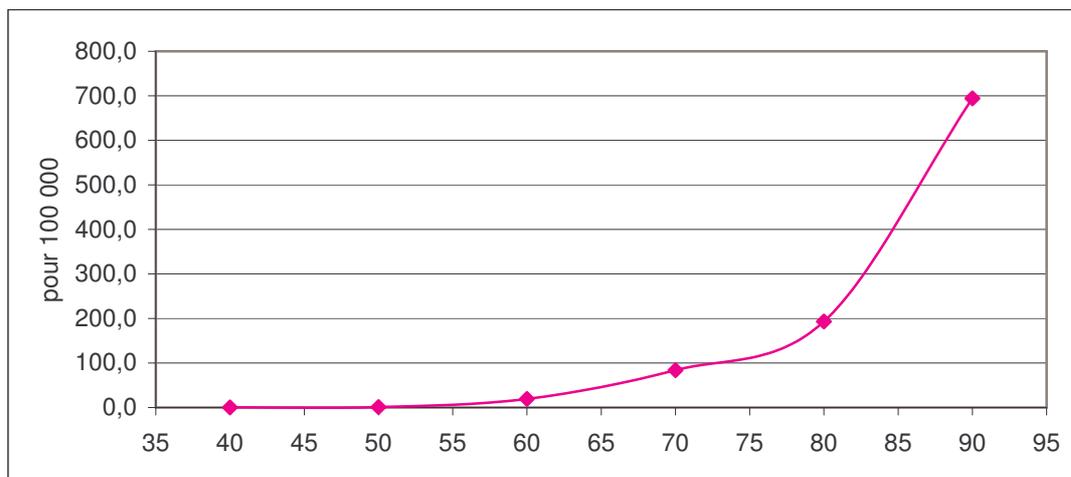
Note : toutes les valeurs des indices comparatifs de mortalité sont significatives par rapport à la France

La région PACA était, après la Corse, la région où la mortalité par cancer de la prostate était la plus faible, suivie de près par les autres régions du sud de la France.

5.2.1.3. Les décès par cancer de la prostate touchent essentiellement des hommes âgés

Le nombre de décès par cancer de la prostate avant 65 ans est très faible (Graphique 15) : 5,7 % des hommes décédés d'un cancer de la prostate avaient moins de 65 ans et 73 % des décès pour ce cancer étaient observés après 75 ans en 1997-1999, dans les Alpes-Maritimes.

Graphique 15 : Taux de mortalité spécifiques par âge par cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes en 1997-1999 (en moyenne, pour 100 000 hommes)



Sources : INSERM-CépiDc, INSEE

Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (40 ans pour <45 ans ; 50 ans pour 45-54 ans ; 60 ans pour 55-64 ans ; 70 ans pour 75-84 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

5.2.2. L'incidence

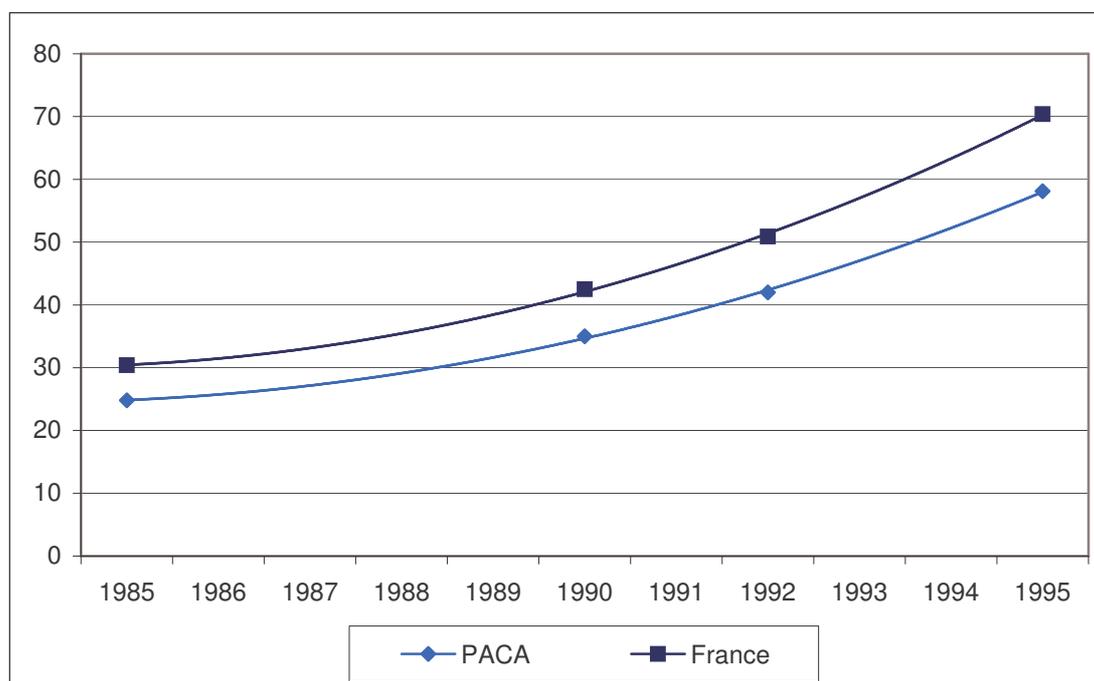
5.2.2.1. Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme

Selon les estimations du réseau FRANCIM, 17,5 % en 1992 et 22,8 % en 1995 des nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les hommes étaient des cancers de la prostate.

Entre 1985 et 1995, les estimations des cas incidents de cancers de la prostate indiquent une augmentation en région PACA passant de 942 nouveaux cas en 1985 à 2 557 nouveaux cas en 1995 (estimations FRANCIM). Sur la même période, le taux d'incidence standardisé (sur l'âge et sur la population mondiale comme population de référence) aurait plus que doublé passant de 24,8 à 58,1 pour 100 000 hommes en PACA et de 30,4 à 70,4 pour 100 000 hommes sur la France entière (Graphique 16).

Un des éléments expliquant cette augmentation pourrait être l'utilisation de méthodes de détection plus sensibles, comme le dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) qui permet de détecter les tumeurs avant qu'elles ne soient palpables. Cette augmentation pourrait aussi être liée aux diagnostics plus nombreux de cancers de la prostate au cours de résections endo-urétrales de prostate effectuées pour des adénomes bénins [72].

Graphique 16 : Evolution des taux d'incidence standardisés du cancer de la prostate en région PACA et en France entre 1985 et 1995 (pour 100 000 hommes)



Source : FRANCIM

L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge (Graphique 17) notamment entre 65 et 74 ans (40 % des nouveaux cas diagnostiqués). Les nouveaux cas diagnostiqués chez les moins de 65 ans représentent 14 % de l'ensemble des nouveaux cas diagnostiqués.

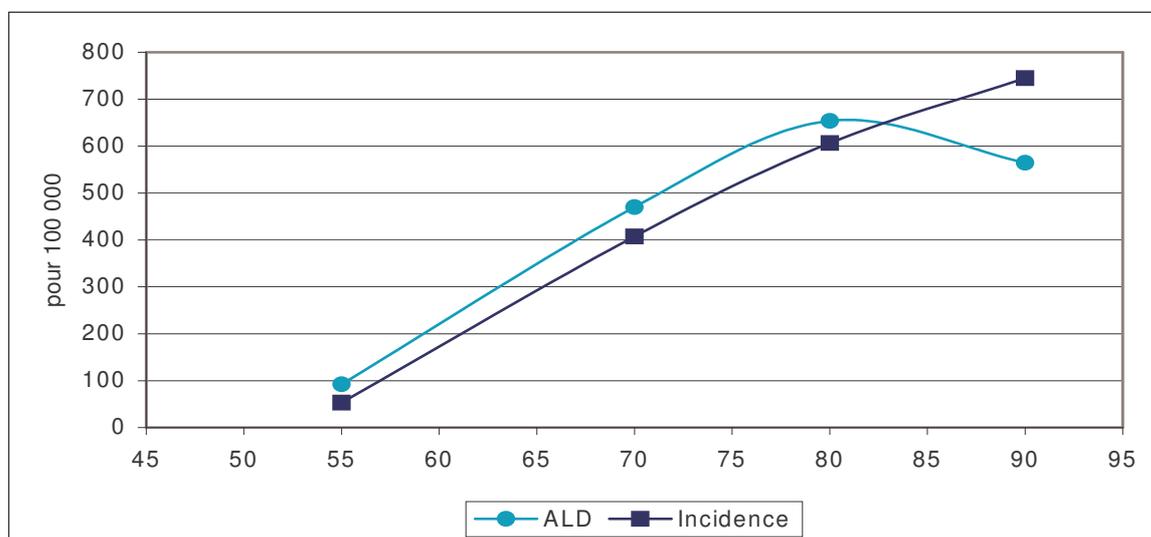
5.2.3. Les ALD

En 1999, 2000, 2001, dans les Alpes-Maritimes respectivement 529, 655, 621 cas de cancer de la prostate ont été reconnus au titre d'ALD, ce qui représentait en moyenne 165 admissions en ALD pour 100 000 hommes par an.

En moyenne, 82 % des ALD pour cancer de la prostate ont été attribuées à des hommes âgés de plus de 65 ans. Cette répartition confirme la sous-représentation des hommes âgés de moins de 65 ans dans l'ensemble des nouveaux cas diagnostiqués.

Jusqu'à l'âge de 80 ans, la courbe des taux spécifiques par âge des ALD pour cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes (en 1999-2001) suit la même tendance que la courbe des taux spécifiques par âge de l'incidence du cancer de la prostate en région PACA (en 1992). A partir de l'âge de 80 ans les taux spécifiques par âge des ALD diminuent et deviennent inférieurs aux taux spécifiques par âge de l'incidence du cancer de la prostate (Graphique 17). La sous-estimation des ALD à partir de 80 ans peut s'expliquer par un effet de concurrence d'autres pathologies donnant droit à une exonération du ticket modérateur et plus fréquentes.

Graphique 17 : Taux spécifiques par âge des ALD pour cancer de la prostate attribués par trois Caisses d'Assurance Maladie dans les Alpes-Maritimes en 1999-2001 et de l'incidence du cancer de la prostate en région PACA en 1992 (pour 100 000 hommes)

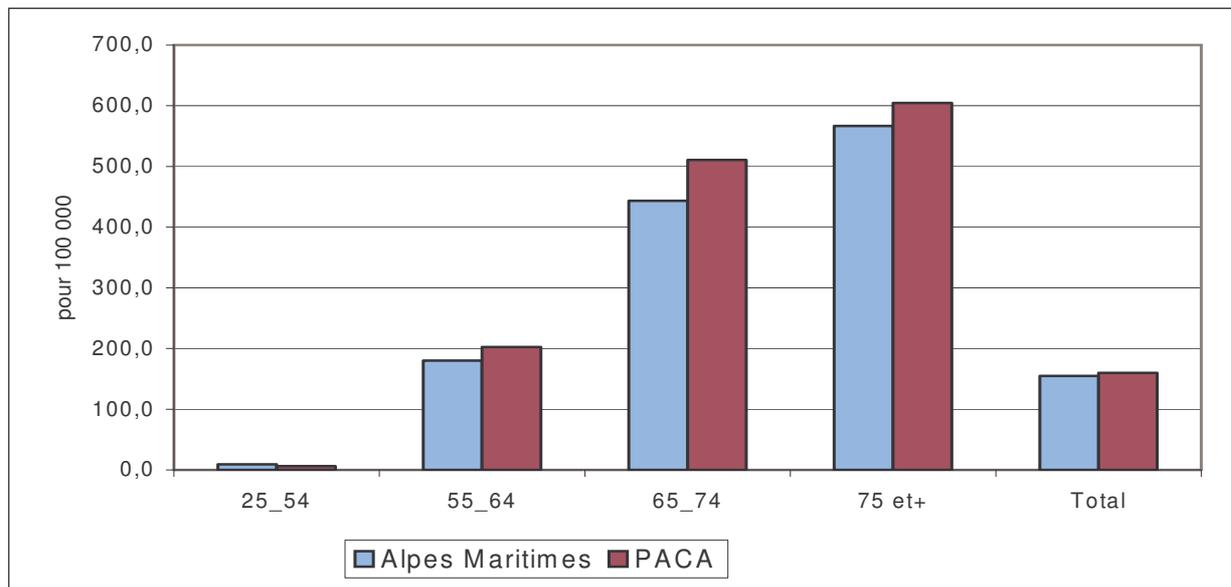


Sources : CNAMTS, CANAM, MSA, FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

Les taux spécifiques par âge des ALD pour cancer de la prostate attribués par la CNAMTS dans les Alpes-Maritimes sont inférieurs aux taux spécifiques par âge des ALD pour cancer de la prostate attribués en région PACA (Graphique 18).

Graphique 18 : Taux spécifiques par âge des ALD attribuées par la CNAMTS pour cancer de la prostate dans les Alpes-Maritimes et en région PACA en 2000 (pour 100 000 hommes)



Sources : CNAMTS, INSEE

Etant donné l'augmentation de l'espérance de vie à la naissance des hommes, une augmentation du nombre de cas est attendue pour les prochaines années [73].

Tableau 13 : Synthèse de la situation épidémiologique du cancer de la prostate dans le département des Alpes-Maritimes, en région PACA et en France

	ALD	Incidence		Mortalité		
	Alpes-Mar.	PACA	France	Alpes-Mar.	PACA	France
Le cancer de la prostate par rapport à l'ensemble des tumeurs		<i>1995</i> 1 ^{ère} localisation cancéreuse 23 % des nouveaux cas		2 ^{ème} cause de décès par cancer chez les hommes		
				<i>1997-99</i> 10,5 %	<i>1997-99</i> 9,6 %	<i>1997-99</i> 10,4 %
Taux comparatifs (pour 100 000 hommes)		<i>1985</i> : 24,8 <i>1995</i> : 58,1	<i>1985</i> : 30,4 <i>1995</i> : 70,4	<i>1997-99</i> 34,6	<i>1997-99</i> 36,7	<i>1997-99</i> 44,1
Evolution des taux comparatifs		<i>Entre 1985 et 1995</i> +134,3 %	<i>Entre 1985 et 1995</i> +131,6 %	<i>Entre 1981 et 1999</i> Augmentation	<i>Entre 1981 et 1990</i> Augmentation <i>Entre 1990 et 1999</i> Diminution	
Comparaison géographique		Taux standardisé inférieur en région PACA		<i>1997-99</i> ICM=82,3	<i>1997-99</i> ICM=83,8	<i>1997-99</i> ICM=100
Age	18 %<65ans	14,0 %<65ans	15,4 %<65ans	5,7 %<65ans	5,7 %<65ans	6,3 %<65ans

5.3. Facteurs de risques

En dehors de l'âge [74], peu de facteurs de risque du cancer de la prostate sont connus avec certitude.

Les principales hypothèses portent sur [75]:

- Les facteurs familiaux ou héréditaires : la forme héréditaire représente 5 à 10 % des cas ; lorsqu'un cancer de la prostate est diagnostiqué avant 55 ans chez un parent au premier degré, le risque individuel est multiplié par 7. La forme familiale (10 à 20 %) est définie par l'existence de cancer de la prostate chez 3 parents de la famille maternelle ou paternelle quel que soit l'âge du diagnostic : le risque individuel est multiplié par 2 à 3. Le risque de cancer de la prostate augmente avec le nombre de parents atteints. L'âge au diagnostic d'un premier sujet atteint dans une famille serait également corrélé avec le risque d'observer l'apparition de la maladie chez un collatéral [76-78].
- Le groupe humain ou le groupe ethnique auquel le sujet appartient. Dans les pays asiatiques, l'incidence standardisée du cancer de la prostate est de 3 pour 100 000 à 5 pour 100 000. Chez les caucasiens, c'est-à-dire les sujets de type européen à peau blanche, l'incidence est de l'ordre de 35 pour 100 000, avec tout de même un gradient nord-sud, l'incidence étant plus forte au nord qu'au sud. En Amérique du nord, dans la population blanche, l'incidence est de l'ordre de 50 pour 100 000 et elle atteint 100 pour 100 000 dans la population noire. Les raisons de ces différences ne sont pas encore connues mais pourraient être liées à des polymorphismes génétiques.

Une des pistes serait le taux de testostéronémie qui est de 10 à 15 % plus élevé chez une population mélanoderme (à peau noire) que chez une population à peau blanche [76].

- Les antécédents de vasectomie constituent un facteur de risque controversé [79, 80].
- L'environnement et l'alimentation. La vitamine D, donc l'exposition au soleil, diminuerait le risque de cancer de la prostate. A l'inverse, un régime alimentaire riche en calories ou en graisses animales pourrait favoriser le cancer de la prostate : une alimentation riche en graisses serait responsable d'une augmentation de la testostérone circulante. A l'inverse, le poisson et les légumes diminueraient le risque. Toutefois ceci n'est pas formellement démontré.
- L'activité physique, la masse corporelle, le taux d'hormones sexuelles sont des facteurs de risques suspectés mais non démontrés du cancer de la prostate [81, 82].

5.4. Le dépistage du cancer de la prostate

Le cancer prostatique est un cancer fréquent et grave, ce qui fait considérer avec intérêt son dépistage de masse [83].

Si l'on tient compte de l'évolution naturelle de la maladie, le dépistage de masse devrait avoir pour but de détecter seulement les cancers qui donneront des manifestations cliniques. A l'heure actuelle, il n'existe pas de moyen efficace permettant de distinguer les tumeurs à faible potentiel évolutif qui nécessitent un suivi des tumeurs à haut potentiel évolutif qui demandent un traitement rapide [75].

5.4.1. Les tests de détection du cancer de la prostate

Les performances attendues d'un test de dépistage sont différentes de celles d'un test diagnostique [84]. Dans un dépistage, l'on s'adresse à une population bien portante, non demandeuse de soins, comprenant très peu de malades. Le test de dépistage n'est que la première étape d'une action de dépistage. La deuxième étape est un examen de détection proposé aux personnes qui ont un test de sélection positif. Dans le cas du cancer prostatique, il s'agit donc d'une biopsie prostatique réalisée chez les personnes ayant un taux de PSA anormal [83].

5.4.1.1. Le PSA

Il n'existe pas de marqueur spécifique du cancer de la prostate à un stade précoce. Le PSA (antigène spécifique de prostate) est un marqueur biologique dont la sécrétion est liée à « l'activité » prostatique ; elle augmente en cas d'adénome prostatique, de prostatite et de cancer de la prostate. Les valeurs normales dépendent de la technique de dosage utilisée. Un autre marqueur biologique, les phosphatases acides prostatiques, est spécifique du cancer de la prostate mais ne s'élève qu'en présence de métastases [72].

En raison de la quantité plus importante de PSA produite par le tissu cancéreux par rapport à la prostate normale et, en raison du passage sanguin de cette substance, ce marqueur est utilisé dans le diagnostic du cancer de la prostate. Le taux de PSA peut être élevé dans les hypertrophies prostatiques bénignes et les prostatites. Cependant, la production de PSA d'un gramme de tissu prostatique cancéreux conduit à une élévation du taux sanguin de 3,5ng/ml alors que celle d'un gramme de tissu adénomateux entraîne une élévation du taux sanguin de 0,3 ng/ml [85]. Les tumeurs peu différenciées produisent moins de PSA [86].

Le dosage du PSA est réalisé à partir d'un échantillon sanguin. Le seuil de normalité actuel est de 4 ng/ml [87], mais il existe suffisamment d'arguments scientifiques pour proposer de l'abaisser à 3 ng/ml [76]. Cependant, il peut varier en fonction de la technique de dosage utilisée. En effet, le PSA total est dosé sous deux formes, une forme libre et une forme liée à l'Alpha antichymotripsine que l'on peut doser et à l'Alpha 2 macroglobuline que l'on ne peut pas doser. La forme libre représente en moyenne 30 % du PSA [88]. Par ailleurs, il existe une variation physiologique intra-individuelle du taux de PSA mesuré à différents intervalles de temps. Pour les patients ayant des taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, le coefficient de variation moyen est de 23,5 % [89]. Le dosage du PSA sérique total est un examen peu spécifique (en moyenne 4 biopsies sur 5 sont négatives devant une élévation isolée du PSA sérique total entre 4 et 10ng/ml) [83]. Ceci a conduit les urologues, depuis plusieurs années, à proposer des variantes du PSA sérique total de façon à augmenter la spécificité, c'est-à-dire diminuer les faux-positifs [90]. Aucune de ces nouvelles techniques n'a encore remplacé de façon consensuelle le PSA total [83].

Le « Likelihood Ratio » (LR) ou rapport de vraisemblance permet d'évaluer l'intérêt d'un test de dépistage [84]. Il correspond au rapport de la probabilité qu'un test positif corresponde réellement à une maladie et de la probabilité qu'un test négatif ne corresponde pas à cette maladie :

$LR = \text{Sensibilité} (1 - \text{Spécificité}) \text{ soit } [\text{Vrais Positifs/malades}] / 1 - [\text{Vrais Négatifs/non malades}]$.

Plus la valeur du LR s'éloigne de 1, plus le test présente un intérêt. Une valeur du LR égale à 10 est considérée comme un seuil au-delà duquel le test de dépistage entraîne un impact significatif [91].

En admettant l'hypothèse plutôt optimiste d'une sensibilité de 80 % et d'une spécificité de 60 % du PSA total sérique dans le dépistage du cancer prostatique dans une population tout-venant [92], le LR serait de 2, chiffre bien inférieur à celui espéré pour un test de dépistage [83].

Enfin, le dosage de PSA est onéreux (cotation SS B70 soit 126 FF ou 19,21euros) comparé à des tests de dépistage type hémocult. Cependant, le coût du dosage de PSA est inférieur au coût d'une mammographie utilisée dans le dépistage du cancer du sein [83].

En revanche, un dosage de PSA sérique est simple à réaliser et sans danger mais ces deux critères ne sont pas suffisants pour pouvoir utiliser le PSA sérique total comme test de dépistage [83].

5.4.1.2. Le toucher rectal

Le toucher rectal a été le premier test utilisé pour détecter les modifications de consistance du tissu prostatique. Il ne dispense pas d'une confirmation diagnostique par la biopsie. Le toucher rectal permet de détecter seulement les cancers de taille déjà importante. Par ailleurs, la plupart des tumeurs prostatiques sont situées dans des zones non accessibles au toucher rectal. La qualité des résultats obtenus par le toucher rectal dépend, en grande partie, de l'opérateur qui effectue l'examen [93].

5.4.1.3. L'échographie prostatique endorectale

L'échographie prostatique endorectale est utilisée lors de la réalisation des biopsies prostatiques mais est généralement considérée comme trop invasive, coûteuse et trop imprécise pour servir d'outil de dépistage [94, 95].

5.4.1.4. Les modalités de confirmation diagnostique : la biopsie prostatique

La biopsie prostatique est habituellement considérée comme étant la référence en matière de confirmation du diagnostic. Mais la véritable confirmation diagnostique se fait avec l'analyse de la pièce prostatique dans son intégralité après chirurgie. Toutefois, ceci n'est possible qu'au décours des prostatectomies radicales en réalisant une analyse totale de la prostate sur des coupes rapprochées [72].

5.4.1.5. La classification de Gleason

La classification de Gleason correspond à la gradation histologique de l'agressivité tumorale pour les cancers prostatiques. La gradation histologique de l'agressivité tumorale est basée sur 2 critères qui sont :

- Le degré de différenciation des cellules tumorales (c'est-à-dire le degré de ressemblance de la tumeur avec le tissu normal dont elle dérive) .
- Le nombre de mitoses qui est le reflet de l'activité proliférative de la tumeur et indirectement de la croissance tumorale.

La gradation histologique de Gleason permet de distinguer les tumeurs en 5 groupes en fonction de leur différenciation, de G1 très différencié à G5 indifférencié.

5.4.2. L'intérêt du dépistage organisé de la prostate

Les points développés précédemment font discuter l'opportunité d'un programme de dépistage du cancer de la prostate. Le bien-fondé du dépistage du cancer de la prostate est actuellement controversé [96]. L'American College of Physicians, le National Cancer Institute, l'US Preventive Services Task Force, l'International Union Against Cancer (UICC), la World Health Organization (OMS), le Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, la Canadian Cancer Society, la Canadian Urological Society et le British Columbia Office of Health Technology Assessment recommandent de s'abstenir de dépister le cancer de la prostate dans la population générale [69, 97].

En Europe et plus particulièrement en France, le dépistage de masse du cancer prostatique n'est ni pratiqué ni recommandé actuellement. En effet, d'après le comité consultatif de l'Union Européenne sur la prévention du cancer, aussi longtemps qu'un bénéfice sur la mortalité du cancer de la prostate ou sur la qualité de vie n'a pas été démontré par les études randomisées, le dépistage du cancer de la prostate ne doit pas être recommandé comme politique de santé publique [1]. Et d'après l'ANAES, si la fréquence de ce cancer est importante, son impact en terme de mortalité spécifique l'est moins. Les stratégies de dépistage restent encore mal définies et leur résultat estimé avec une précision insuffisante [72]. A l'inverse, l'American Cancer Society, l'American Urological Association et l'American College of Radiology recommande le dépistage du cancer prostatique chez tous les hommes de plus de 50 ans grâce au toucher rectal associé au dosage du PSA [69, 98].

L'effet du dépistage ne peut être apprécié que sur la comparaison des taux de mortalité dans des populations testées et témoins dont le mode d'attribution (dépistage ou non) est tiré au hasard [83]. Ce type d'étude faite à grande échelle est menée depuis 1994 en Europe, à Rotterdam et Anvers et se nomme « the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer » (ERSPC) [99]. Depuis 1997, cinq centres de cinq pays européens participent à cette étude. Les premiers résultats de cette étude seront disponibles en 2007 [100].

Ainsi, l'intérêt du dépistage organisé du cancer de la prostate n'est pas évident car l'utilisation du test PSA pour détecter les cancers de la prostate n'a pas fait la preuve qu'il puisse entraîner une réduction de la mortalité pour ce cancer. En revanche, il en augmente sûrement la morbidité par la détection de nombreuses lésions bénignes qui font l'objet de traitements dont les séquelles ne sont pas négligeables [1]. Enfin, les traitements disponibles font encore l'objet de discussions quant à leur efficacité [72].

5.4.3. Les traitements du cancer de la prostate

La prostatectomie radicale, la radiothérapie externe et la curiethérapie sont les trois traitements curatifs possibles des cancers de la prostate. Faute d'essais comparatifs entre ces trois traitements, la place respective de ces techniques reste controversée [76].

5.4.3.1. La prostatectomie radicale

La prostatectomie radicale est le traitement le plus fréquemment proposé dans les cancers de prostate localisés. Cependant, de nombreux effets secondaires précoces ou tardifs existent. Ils ont été décrits dans plusieurs études [101-103].

Les effets secondaires précoces possibles sont :

- Complications thrombo-emboliques : de 0,8 à 7,1 % des cas ;
- Infection plaie opératoire : de 0,9 à 6 % des cas ;
- Plaie rectale : de 0,2 à 9 % des cas ;
- Lymphocèle : de 0,6 à 6,4 % des cas ;
- Décès : de 0,1 à 2 % des cas ;

- Impuissance : de 29 à 91 % des cas ;
- Incontinence : de 4 à 40 % des cas

Les principaux effets secondaires tardifs envisageables sont une sténose de l'urètre ou du col vésical dans 2 à 13 % des cas.

Enfin, il existe une augmentation nette des complications liées à la prostatectomie radicale après 75 ans.

5.4.3.2. La radiothérapie

La radiothérapie est également un traitement fréquemment proposé surtout chez les hommes âgés. Ce traitement comporte lui aussi des effets secondaires précoces et tardifs.

Les effets secondaires précoces décrits sont les suivants [104, 105] :

- Mictions impérieuses dans 44 % des cas ;
- Diarrhées dans 2 à 44 % des cas ;
- Réactions cutanées dans 16 % des cas ;
- Proctite dans 4,5 % des cas.

Les effets secondaires tardifs possibles sont :

- Proctite dans 2 à 29 % des cas ;
- Troubles urinaires dans 5 à 36 % des cas ;
- Impuissance dans 4 à 50 % des cas.

5.4.3.3. La curiethérapie

La curiethérapie est une technique ancienne dans le traitement des cancers localisés de la prostate. Ses résultats en termes de contrôle local et d'effets secondaires jusqu'à présent médiocres, se sont améliorés depuis une dizaine d'années, ce qui explique son regain d'intérêt aux Etats-Unis et plus récemment en France. Aux Etats-Unis, dans 90 % des cas, ce traitement est réservé à des tumeurs bien ou moyennement différenciées de bon pronostic [106]. La curiethérapie prostatique est un traitement efficace du cancer localisé de la prostate mais pour une population sélectionnée. La qualité des résultats dépend de la qualité de cette sélection [107]. Dans les formes localisées de bon pronostic, la curiethérapie paraît une alternative possible, même si elle n'apporte pas d'amélioration en terme de contrôle local mais un bénéfice en terme de contraintes de traitement puisqu'elle permet d'éviter une hospitalisation prolongée en chirurgie ou un traitement externe étalé sur 7 à 8 semaines en radiothérapie. Le bénéfice en terme de séquelles (troubles mictionnels, rectites, impuissance) reste aléatoire et il est probablement lié à la technique et à l'expérience de l'opérateur [76].

5.4.3.4. L'avancée des connaissances et l'évolution des traitements

L'hormonothérapie, jusque là réservée aux formes disséminées, commence, avec les essais thérapeutiques récents, à trouver sa place en association au traitement local dans les formes localisées de mauvais pronostic. Enfin, la chimiothérapie, qui avait jusqu'à présent peu de place dans le traitement des formes disséminées, a fait l'objet d'essais thérapeutiques qui précisent ses indications [76].

5.4.4. Acceptabilité du dépistage par la population

Les données de la littérature semblent montrer qu'une information objective des bénéfices et des effets indésirables potentiels du dépistage et du traitement du cancer de la prostate orientent la préférence des patients soit vers une non-adhésion soit vers une impossibilité à prendre la décision, alors que l'entourage y est plus favorable. L'acceptabilité des tests semble également liée aux incertitudes entourant le dépistage plus qu'à ses aspects techniques [69].

5.4.5. Recommandations vis-à-vis d'une détection précoce du cancer de la prostate au niveau individuel ou pour une sous-population particulière

Après avoir déclaré que le dépistage de masse était prématuré, l'ANAES a établi une recommandation sur l'indication du dosage sérique du PSA. Elle admet la possibilité qu'un homme puisse obtenir, à sa demande, la prescription d'un test de dépistage (PSA), mais décourage son utilisation sur l'initiative du médecin en dehors du bilan ou du suivi d'un cancer diagnostiqué. L'ANAES a aussi souligné la nécessité d'une « action de diffusion d'une information sur les incertitudes du dépistage » concernant le cancer de la prostate [72].

Aussi, en 2000, l'Association Française d'Urologie (AFU) [108] et les experts de la Consultation internationale sur le cancer de la prostate avec le soutien de l'OMS et l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) [109], ont pris position en faveur de la pratique de la détection précoce en déclarant : « La fréquence et la gravité du cancer de la prostate font qu'un toucher rectal et un dosage du PSA sérique doivent être proposés annuellement à partir de 50 ans, ou 45 ans en cas de facteurs de risque familiaux, aux hommes ayant au moins 10 ans d'espérance de vie et qui choisissent d'être dépistés » [76]. Le manque de données sur le bénéfice apporté par un dépistage des hommes asymptomatiques et les effets constatés des traitements curatifs doivent être portés à la connaissance des patients. Les patients doivent être conscients qu'un test suspect conduira à d'autres investigations et, potentiellement, à prendre une décision difficile quant à un traitement curatif dont on sait qu'il entraîne une morbidité élevée [72].

6. Le cancer colo-rectal

6.1. Histoire de la maladie

L'histoire naturelle du cancer colo-rectal est maintenant bien connue : la plupart des cancers colo-rectaux résultent de la transformation d'une lésion préexistante, le polype adénomateux, tumeur épithéliale bénigne. La proportion de cancers se développant à partir d'un adénome reste cependant mal connue [110]. Les études de suivi suggèrent que l'incidence du cancer colo-rectal est diminuée de 85 % à 90 % après exérèse des polypes adénomateux. L'étude des reliquats adénomateux dans les cancers invasifs représente également un moyen indirect d'estimer la proportion des cancers développés sur un adénome. A partir des données du département de la Côte-d'Or, on peut estimer que 60 à 80 % des cancers colo-rectaux naissent sur un adénome [58] [111].

Les polypes adénomateux sont les plus fréquents des polypes identifiés dans le gros intestin (50 % à 75 %) mais on dénombre aussi des polypes hyperplasiques (10 à 30 %) et d'autres formes histologiques plus rares (10 à 30 %) qui ne sont pas des précurseurs du cancer colo-rectal et ne justifient pas une surveillance [112] [113].

Les polypes adénomateux peuvent être classés par taille, petite (inférieure à 5 mm), moyenne (comprise entre 5 et 10 mm) et grande (supérieure à 10 mm). Ils peuvent être également classés selon leurs caractéristiques morphologiques. On distingue les adénomes tubuleux (80 à 86 %), les adénomes tubuleux-villeux (8 à 16 %) et les adénomes villeux (3 à 16 %) [113]. L'adénome s'implante sur la muqueuse colique soit par l'intermédiaire d'un pédicule de longueur variable (adénome pédiculé), soit directement (adénome sessile) [114]. C'est le cas en général des adénomes villeux dont la base d'implantation est large et celui des adénomes plans.

Les polypes adénomateux sont très largement répandus dans la population asymptomatique de plus de 50 ans. Selon les sources et le mode de recueil, la prévalence des polypes adénomateux en France est estimée entre 20 et 33 % après l'âge de 65 ans alors qu'elle n'est que de 7 % entre 45 et 49 ans [110].

Les facteurs qui influencent le risque de transformation maligne d'un adénome sont la taille, la présence d'une composante villeuse et la multiplicité des adénomes. Le taux de malignité est voisin de 0 % pour les adénomes de moins de 5 mm [115] [116], inférieur à 5 % pour les adénomes de moins de 10 mm, voisin de 10% pour les adénomes de taille comprise entre 1 et 2 cm et de 50 % pour les adénomes de plus de 2cm [114]. Le taux de transformation maligne est d'environ 5% pour les adénomes tubuleux, 20 % pour les adénomes tubulo-villeux et 40 % pour les adénomes villeux. Les adénomes plans ont un risque élevé de transformation maligne (25 à 40 %).

Globalement, on estime que sur 1 000 polypes adénomateux, 100 atteindront la taille de 1 cm, et que 25 deviendront des cancers dans un délai de 10 à 20 ans [110].

Le pronostic du cancer colo-rectal est mauvais et ne s'est guère amélioré depuis 20 ans [117, Siegel RS, 1992 #293] [118].

La gravité du cancer colo-rectal est liée à une extension régionale fréquente lorsque le diagnostic est fait chez des patients symptomatiques.

Le taux de survie à cinq ans est estimé entre 30 % et 40 % [117, 119, 120]. Par contre, quand le cancer est limité à la paroi de l'intestin, l'exérèse de la tumeur entraîne la guérison.

Alors que le stade de la découverte est primordial pour la survie du patient, une étude réalisée en 2000 par l'URCAM PACA et l'INSERM révélait que 52% des cancers colo-rectaux étaient diagnostiqués à un stade trop tardif (stade III ou IV) en région PACA, avec par conséquent une espérance de vie à 5 ans médiocre [121].

6.2. Epidémiologie descriptive du cancer colo-rectal

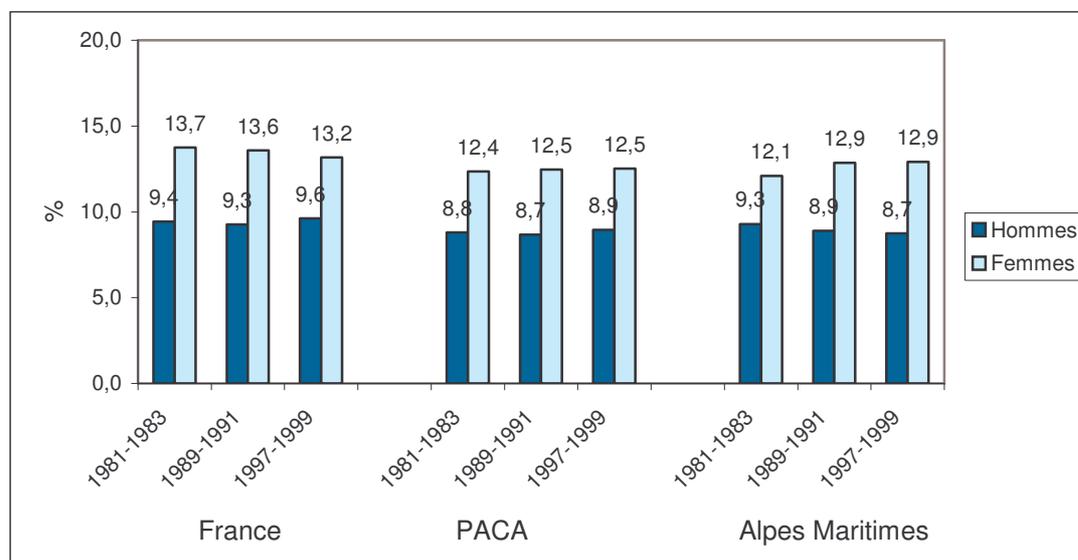
6.2.1. La mortalité

6.2.1.1. Le cancer colo-rectal : troisième cause chez les hommes et deuxième cause chez les femmes dans la mortalité par tumeur

Dans les Alpes-Maritimes, comme en région PACA et en France, le cancer colo-rectal était la troisième cause de décès par tumeur (9%) chez les hommes en 1997-1999 après le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Chez les femmes, il s'agissait de la deuxième cause de décès par tumeur (13%) après le cancer du sein.

Le part des décès liés au cancer colo-rectal dans l'ensemble des décès par tumeur a légèrement diminué dans les Alpes-Maritimes depuis le début des années 80 chez les hommes (Graphique 19). Chez les femmes, en région PACA et dans les Alpes-Maritimes, elle a légèrement augmenté (Graphique 19).

Graphique 19 : Evolution de la part des décès par cancer colo-rectal dans la mortalité par tumeur dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 chez les hommes et chez les femmes (en %)



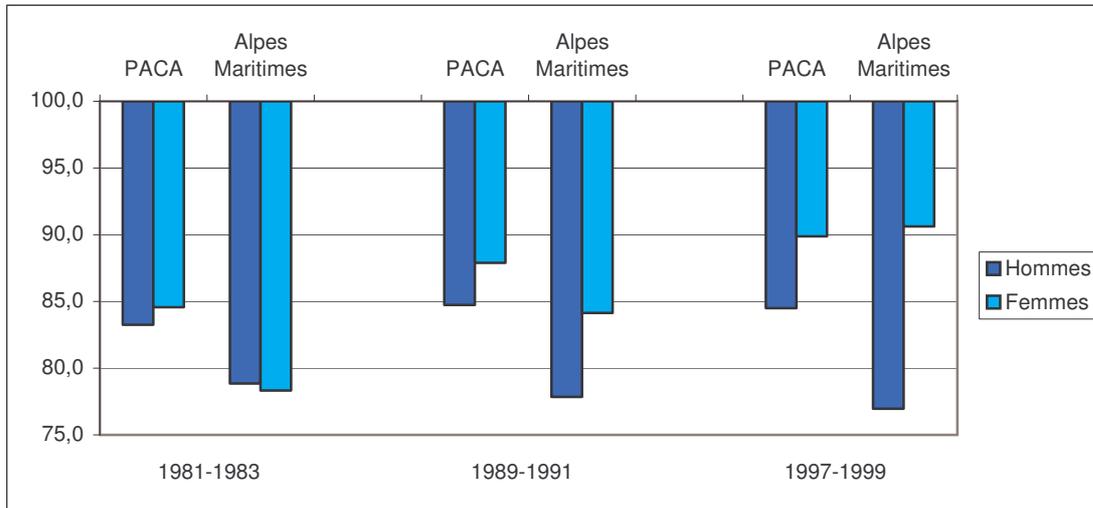
Source : INSERM CépiDc

En 1997-1999, le nombre annuel moyen de décès par cancer colo-rectal est estimé à 319 (151 hommes et 168 femmes) dans les Alpes-Maritimes, à 1 254 (646 hommes et 608 femmes) en région PACA, et à 16 291 (8 564 hommes et 7 727 femmes) en France.

6.2.1.2. Sous mortalité par cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes

Qu'il s'agisse des hommes ou des femmes, la mortalité par cancer colo-rectal est significativement plus faible dans les Alpes-Maritimes que dans la région PACA et en France (à l'exception de l'indice comparatif de mortalité concernant les femmes en 1997-1999) (Graphique 20). On retrouve aussi une sous-mortalité en région PACA (Graphique 20).

Graphique 20 : Indices comparatifs de mortalité par cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes et en région PACA entre 1981 et 1999 chez les hommes et chez les femmes (ICM France Métropolitaine=100)

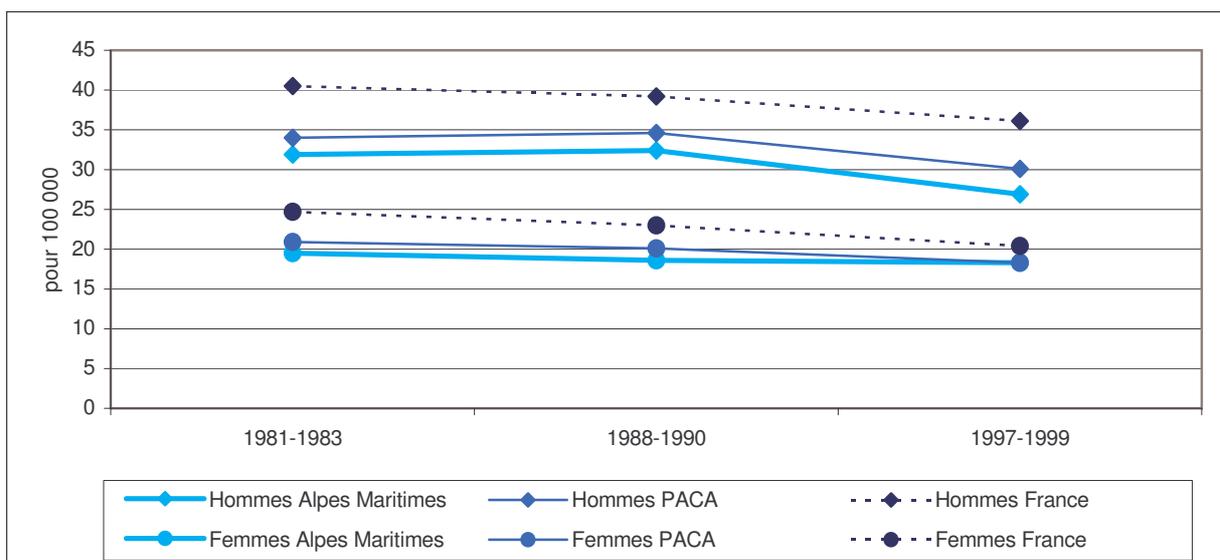


Sources : INSERM CépiDc, INSEE

Les taux comparatifs de mortalité par cancer colo-rectal sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes (Graphique 21). Dans les Alpes-Maritimes entre 1981 et 1999, ils ont davantage diminué chez les hommes que chez les femmes (-15,7% chez les hommes contre -6,2 % chez les femmes). En France, la diminution des taux comparatifs était plus importante chez les femmes que chez les hommes (-17,4 % chez les femmes contre -10,9 % chez les hommes) (Graphique 21).

Graphique 21 : Taux comparatifs de mortalité par cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 chez les hommes et chez les femmes (pour 100 000)

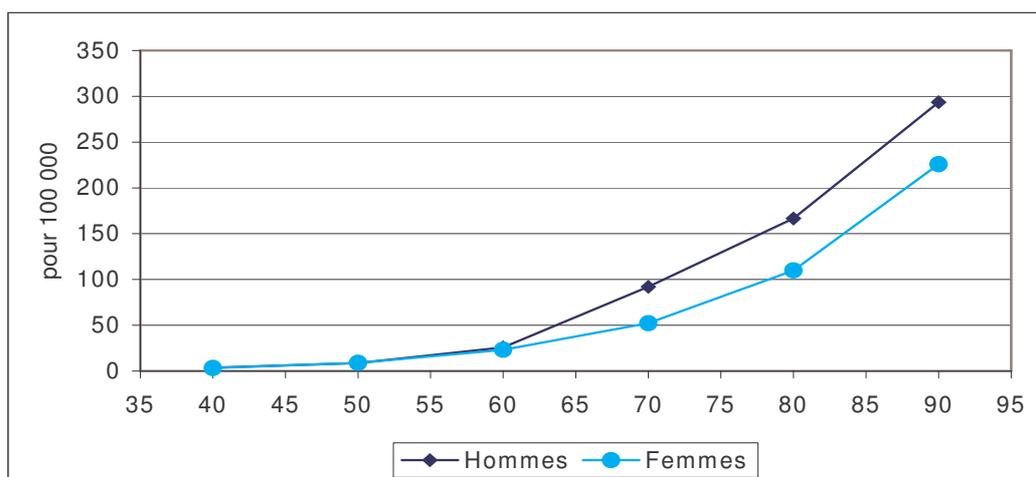
Source : INSERM-CépiDc



6.2.1.3. Les décès par cancer colo-rectal touchent essentiellement des personnes âgées de plus de 65 ans

En 1997-1999, dans les Alpes-Maritimes, 85,7 % des décès par cancer colo-rectal chez les hommes et 86,9 % des décès par cancer colo-rectal chez les femmes ont été observés après l'âge de 65 ans (Graphique 22).

Graphique 22 : Taux spécifiques par âge de mortalité par cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes en 1997-1999 selon le sexe (pour 100 000)



Source : INSERM-CépiDc, INSEE

Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (40 ans pour <45 ans ; 50 ans pour 45-54 ans ; 60 ans pour 55-64 ans ; 70 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

6.2.2. L'incidence

Selon les estimations et les projections établies à partir des données d'incidence du réseau FRANCIM, respectivement en 1992 et en 1995, en région PACA et en France, le cancer colo-rectal occupait chez les femmes le deuxième rang (17 % des nouveaux cas diagnostiqués) dans la morbidité par cancer après le cancer du sein. En revanche, chez les hommes le cancer colo-rectal était la cinquième localisation la plus fréquente (12 % des nouveaux cas de cancers diagnostiqués) après les cancers de la prostate, des voies aéro-digestives supérieures, du poumon et ORL.

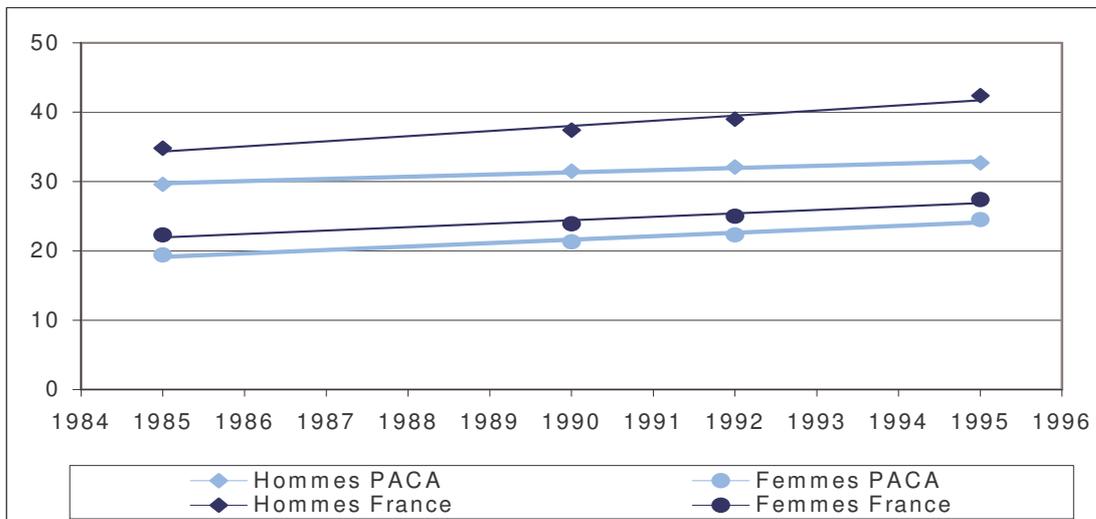
Entre 1985 et 1995 le nombre de nouveaux cas annuels de cancers colo-rectaux diagnostiqués est passé en région PACA de 1 870 à 2 638 et en France de 25 459 à 36 366.

Soit une incidence de 32,7 pour 100 000 hommes et 24,5 pour 100 000 femmes en 1995 en région PACA. Les taux d'incidence en région PACA étaient inférieurs aux taux d'incidence estimés pour la France (Graphique 23).

Les taux d'incidence standardisés ont augmenté entre 1985 et 1995 de 10,5% chez les hommes et de 26,3 % chez les femmes en région PACA (respectivement 21,8% et 22,9% en France) (Graphique 23).

Graphique 23 : Evolution des taux d'incidence standardisés du cancer colo-rectal en région PACA et en France entre 1985 et 1995 (pour 100 000)

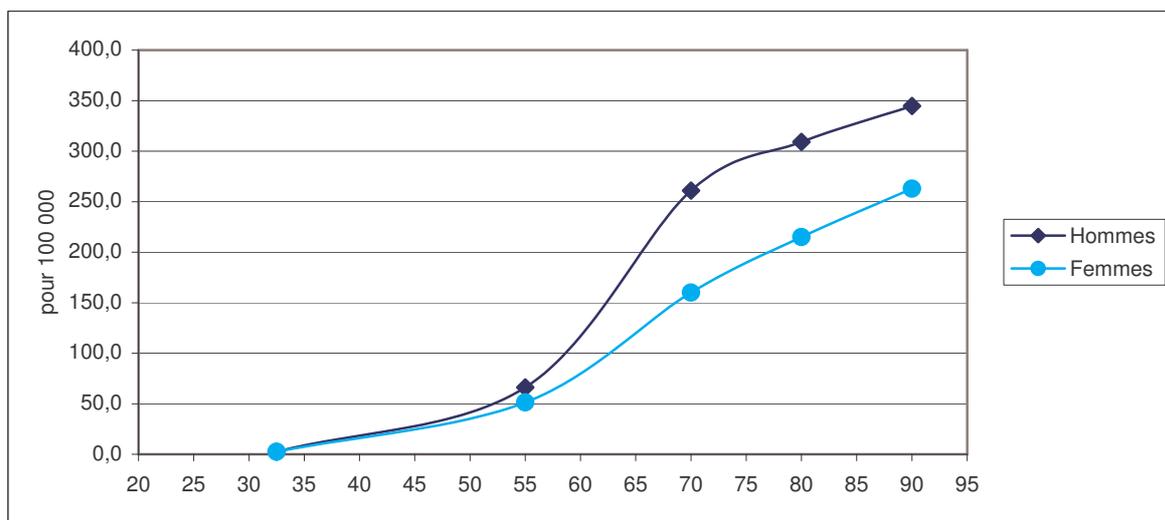
Source : FRANCIM



En ce qui concerne la répartition selon l'âge, le cancer colo-rectal est rare avant 45 ans (Graphique 24), avec à peine 3 % des nouveaux cas diagnostiqués (PACA, 1992).

Les trois quarts des nouveaux cas de cancer colo-rectal se déclaraient chez des personnes de plus de 65 ans.

Graphique 24 : Taux d'incidence spécifique par âge du cancer colo-rectal en région PACA en 1992



(pour 100 000)

Source : FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : <45ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (32,5 ans pour <45 ans ; 55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

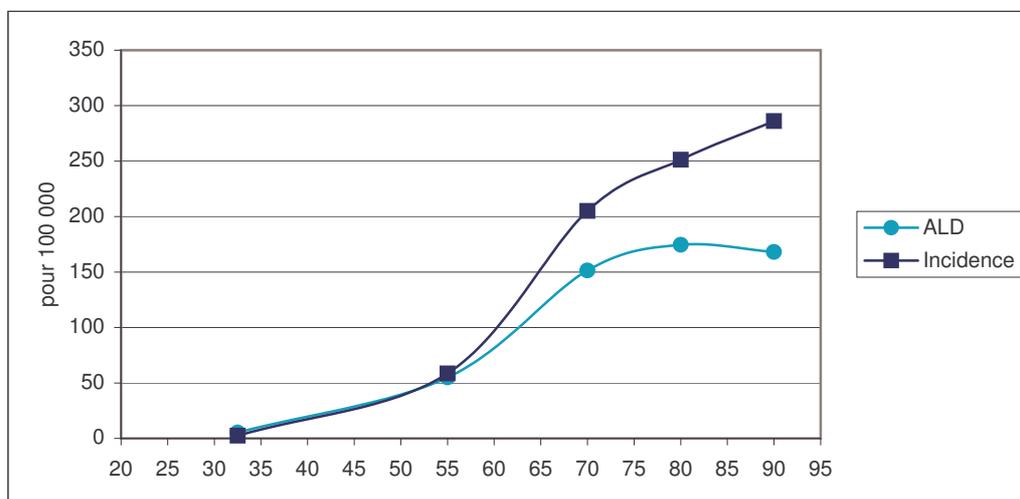
6.2.3. Les ALD

En 1999, 2000 et 2001, dans les Alpes-Maritimes respectivement 456, 559 et 547 cas de cancer colo-rectal ont été reconnus au titre d'ALD, ce qui représentait en moyenne 65 admissions en ALD pour 100 000 individus par an.

En moyenne, 71% des ALD ont été attribués à des personnes âgées de plus de 65 ans (Graphique 25).

A partir de l'âge de 65 ans, les courbes des taux spécifiques par âge des ALD pour cancer colo-rectal et des taux d'incidence pour cancer colo-rectal n'évoluent plus de façon identique : les taux spécifiques d'incidence augmentent et les taux spécifiques des ALD stagnent (Graphique 25). En effet, les demandes d'ALD ne se justifient pas pour tous les cancers colo-rectaux, en particulier pour les tumeurs dépistées à un stade précoce dont le traitement peut être beaucoup moins lourd qu'à un stade ultérieur. L'exérèse d'un polype intestinal avec cancer intra-épithélial au cours d'une coloscopie est prise en charge à 100 %, sans nécessiter une demande d'ALD. Le décrochage entre les deux courbes à partir de 65 ans peut être aussi lié à un effet de concurrence d'autres maladies chroniques, plus fréquentes.

Graphique 25 : Taux spécifiques par âge des ALD pour cancer colo-rectal attribuées par trois caisses d'Assurance Maladie dans les Alpes-Maritimes en 1999-2001 et de l'incidence du cancer colo-rectal en région PACA en 1992 (pour 100 000)



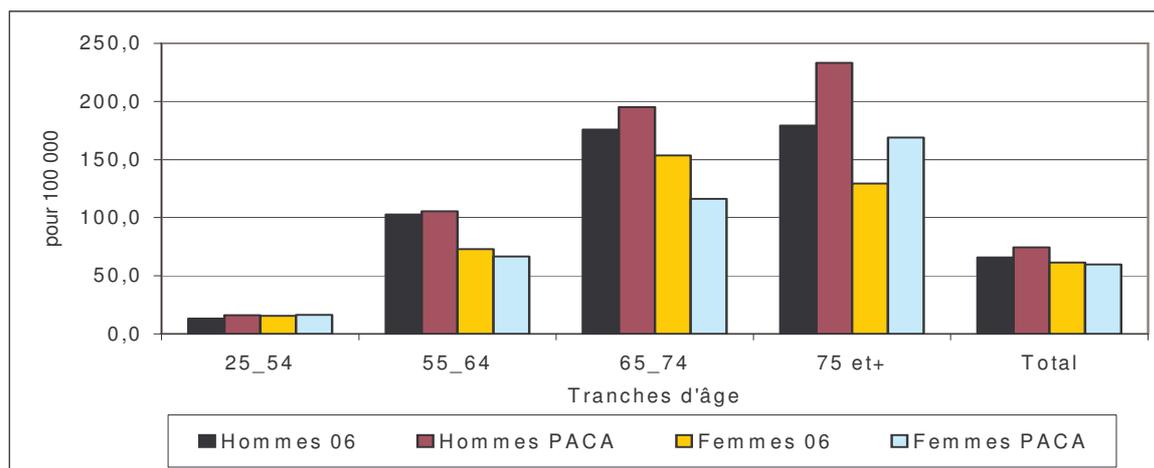
Sources : CNAMTS, CANAM, MSA, FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : <45ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (32,5 ans pour <45 ans ; 55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

Concernant les ALD pour cancer colo-rectal attribuées par la CNAMTS en 2000, à l'exception de la tranche d'âge 25 et 54 ans, les taux spécifiques par âge des hommes sont supérieurs à ceux des femmes

dans les Alpes-Maritimes et en région PACA (Graphique 26). Pour les hommes, les taux spécifiques par âge des Alpes-Maritimes sont toujours inférieurs à ceux de la région PACA. Les taux spécifiques par âge des Alpes-Maritimes sont inférieurs à ceux de la région PACA pour les femmes âgées de moins de 55 ans et de plus de 75 ans et supérieurs pour les femmes âgées de 55 à 74 ans (Graphique 26).

Graphique 26 : Taux spécifiques par âge des ALD attribuées par la CNAMTS pour cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes et en région PACA en 2000 (pour 100 000)



Sources : CNAMTS, INSEE

Tableau 14 : Synthèse de la situation épidémiologique du cancer colo-rectal dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France

	ALD	Incidence		Mortalité		
	Alpes- Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France
Le cancer colo-rectal par rapport à l'ensemble des tumeurs		<i>1995</i> H : 5 ^{ème} rang F : 2 ^{ème} rang des localisations cancéreuses		H : 3 ^{ème} cause de décès par tumeur F : 2 ^{ème} cause de décès par tumeur		
				<i>1997-99</i> H : 8,7% F : 12,9%	<i>1997-99</i> H : 8,9% F : 12,5%	<i>1997-99</i> H : 9,6% F : 13,2%
Taux comparatifs (pour 100 000)		<i>1985</i> H : 29,6 F : 19,4 <i>1995</i> H : 32,7 F : 24,5	<i>1985</i> H : 34,8 F : 22,3 <i>1995</i> H : 42,4 F : 27,4	<i>1997-99</i> H : 26,9 F : 18,3	<i>1997-99</i> H : 30,1 F : 18,3	<i>1997-99</i> H : 36,1 F : 20,4
Evolution des taux comparatifs		<i>Entre 1985 et 1995</i> H : +10,5% F : +26,3%	<i>Entre 1985 et 1995</i> H : +21,8% F : +22,9%	<i>Entre 1981 et 1999</i> Diminution		
Comparaison géographique		Taux standardisés inférieurs en région PACA		<i>1997-99</i> H ICM=77 F ICM=91 (non sign.)	<i>1997-99</i> H ICM=84,5 F ICM=91	<i>1997-99</i> ICM=100
Age	29%<65ans	H : 28%<65ans F : 25%<65ans	H : 31%<65ans F : 26%<65ans	86,3%>65ans	83,2%>65ans	82,0%>65ans

6.3. Facteurs de risques

Comme nous l'avons vu, l'incidence du cancer colo-rectal augmente avec l'âge.

Les facteurs de risque du cancer colo-rectal sont les suivants :

- Les antécédents familiaux directs de cancer colo-rectal. La connaissance d'un seul cas de cancer colo-rectal chez un parent au premier degré, multiplie le risque personnel par 2. Ce risque est multiplié par 4 en cas d'atteinte de deux parents du 1^{er} degré quel que soit l'âge au diagnostic [1] ;
- Les antécédents personnels de tumeur bénigne (polype) ou maligne (adénocarcinome) du côlon ou du rectum ;
- Les lésions recto-coliques préexistantes, telles que la polypose recto-colique familiale et le syndrome de Gerdner où la transformation maligne est inéluctable en l'absence d'intervention chirurgicale ;
- La recto-colite hémorragique et la maladie de Crohn augmentent le risque de cancer colo-rectal ;
- Une alimentation riche en viande, protéines et graisses. Au contraire, les légumes, les fibres alimentaires, le calcium et les vitamines C et D diminuent le risque de cancer colo-rectal ;
- Les effets de la sédentarité, l'obésité, le tabac et le café sont observés de façon inconstante.

6.3.1. Niveaux de risque

Le risque de développer un cancer colo-rectal varie selon les sujets. Dans la population, on identifie trois niveaux de risque, moyen, élevé et très élevé [122].

6.3.1.1. Niveau moyen

Environ 75% des cancers colo-rectaux surviennent chez des personnes de plus de 50 ans n'ayant aucun facteur de risque connu les prédisposant à la maladie. Le risque moyen durant la vie de présenter un cancer colo-rectal avant l'âge de 74 ans est estimé à 3,5% pour la population française (Tableau 15) [123] [124].

6.3.1.2. Niveau élevé

Certains sujets ont un risque supérieur au risque moyen pour des raisons familiales ou personnelles : sujets dont un parent au premier degré a été atteint de cancer colo-rectal ou d'un adénome de taille supérieure à 1 cm, sujets ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancer colo-rectal, sujets ayant une colite inflammatoire ancienne et étendue (Tableau 15) [123].

6.3.1.3. Niveau très élevé

Certains cancers colo-rectaux doivent être considérés comme de véritables maladies génétiques notamment la polypose adénomateuse familiale et le cancer colo-rectal héréditaire sans polypose (Tableau 15) [123].

La polypose adénomateuse familiale [125]

L'incidence de la polypose adénomateuse familiale (FAP) est de l'ordre de 1 pour 10 000 naissances. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante, à pénétrance complète. Elle est responsable d'un peu moins de 1% des cancers colo-rectaux. Le gène dont les altérations sont responsables de cette maladie a été isolé en 1991. Il est appelé APC.

Actuellement, le diagnostic des formes déclarées de polypose rectocolique est simple : l'examen coloscopique révèle la présence quasi constante sur la muqueuse intestinale de plus de 100 polypes adénomateux, chacun constituant une véritable lésion précancéreuse. Sans traitement, un cancer colo-rectal survient presque systématiquement une dizaine d'années après l'apparition des polypes par dégénérescence de l'un ou de plusieurs d'entre eux.

Le cancer colo-rectal familial sans polypose ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma)

Des études d'épidémiologie génétique ont révélé chez certaines familles ne présentant pas de polypose rectocolique diffuse une concentration de cancers colo-rectaux qui ne pouvait être due au seul hasard [126-128]. Une analyse des circonstances d'apparition de ces cancers a révélé qu'ils survenaient plus précocement par rapport à l'âge moyen au diagnostic dans la population générale et de préférence dans la région proximale du côlon. Leur évolution clinique semble plus lente.

Il a été proposé de regrouper ces familles en deux catégories : dans l'une, la prédisposition serait strictement limitée au gros intestin (HNPCC site spécifique) alors que l'autre voit la prédisposition s'étendre à d'autres organes et, en particulier, à l'endomètre, à l'estomac, aux voies biliaires et urinaires (HNPCC non site spécifique). Il n'est pas certain que ces deux formes correspondent à des réalités physiopathologiques différentes [125].

Ainsi, avec le gène APC, cinq gènes sont connus actuellement dont les altérations prédisposent fortement à l'apparition de tumeurs colo-rectales. Il est possible cependant que cette liste ne soit pas limitative et que d'autres gènes soient impliqués [125].

Tableau 15 : Risque de développer un cancer colo-rectal durant la vie [112, 129, 130]

		Risque de développer un cancer colo-rectal
Risque moyen	Population générale	3,5 %
Risque élevé	Cancer colo-rectal génétiquement lié aux cancers de l'ovaire et du sein	14 %
	Un ou deux parents au premier degré atteint de cancer colo-rectal ou d'un adénome ≥ 1 cm	7 %
	Sujet ayant un adénome colo-rectal > 1 cm	12 % (1)
	Sujet ayant plusieurs adénomes colo-rectaux > 1 cm	23 %
	Sujet ayant une rectocolite hémorragique	34 % (2)
	Sujet ayant une maladie de Crohn	5 à 10 %
Risque élevé	Polypose adénomateuse familiale	100 % (3)
	Cancer colo-rectal familial sans polypose	90 % (4)

1- Sujets ayant un polype adénomateux inférieur à 1cm : risque identique à celui de la population générale

2- Après 30 ans d'évolution de la colite

3- Survenue avant 40 ans

4- Survenue après 40 ans

6.4. Le dépistage du cancer colo-rectal

6.4.1. Intérêt du dépistage du cancer colo-rectal

Le cancer colo-rectal réunit les conditions justifiant un dépistage organisé :

- L'incidence du cancer colo-rectal est forte ;
- Le pronostic du cancer colo-rectal est médiocre (on ne guérit actuellement qu'un cancer sur deux [131]) ;
- Le temps de latence présymptomatique est le plus souvent important ;

- Les traitements sont efficaces au stade précoce de la maladie (l'espérance de vie en cas de cancer limité à la paroi est proche de celle d'une population de même structure d'âge [132]) ;
- Le cancer colo-rectal est précédé par une lésion précancéreuse dans 95% des cas [133].

6.4.2. Le principe : le test Hémocult

La présence de sang occulte dans les selles est observée plus fréquemment chez les patients avec des cancers ou des polypes colo-rectaux que chez des sujets sains. Le test de détection de sang (Hémocult II) dans les selles est la méthode de référence pour le dépistage. Le dépistage par le test Hémocult suivi d'une coloscopie en cas de résultats positifs est la stratégie proposée pour le dépistage généralisé [123]. Le test Hémocult est constitué d'un papier réactif imprégné de gaïac situé dans une petite plaquette en carton. Au moyen d'une spatule fournie avec la plaquette, le sujet prélève et applique lui-même sur le disque de papier un petit fragment de selle fraîchement émise. On propose de faire deux prélèvements en deux points différents de la selle sur trois selles consécutives. Les plaquettes sont ensuite envoyées au centre de lecture [111].

6.4.3. L'efficacité du test Hémocult

Le test Hémocult est facile à réaliser, peu coûteux, avec un bon niveau d'acceptabilité et sans risque pour la personne dépistée.

Les performances du test Hémocult commencent à être bien connues. Sa spécificité est de 98 à 99 % [124].

Il détecte 50 % à 65 % des cancers au stade asymptomatique et des adénomes de plus de 2 cm de diamètre (c'est-à-dire des polypes à risque élevé de transformation maligne), et 20 % à 35 % des adénomes de 1 à 2 cm de diamètre. Ce test ne permet pas de trouver les adénomes de moins de 1 cm de diamètre, qui ne saignent pas habituellement. Ce n'est pas gênant car la répétition régulière du test de dépistage permettra de découvrir la plupart de ceux qui augmenteront de volume. Lorsqu'il est lu par des personnes entraînées, le taux de positivité du test Hémocult dans une population à risque moyen de cancer colo-rectal (hommes et femmes de plus de 45 ans) est d'environ 2 % [1].

Dans 30 % à 50 % des cas, l'exploration complète de l'intestin découvre une tumeur bénigne ou maligne. Ces résultats sont obtenus lorsque l'examen de détection est une coloscopie complète. Celle-ci est l'examen le plus performant pour explorer l'intestin et elle permet, dans le même temps, l'exérèse des polypes. Au total, sur 100 personnes faisant le test de dépistage, deux auront une coloscopie et une seule aura un examen anormal [1].

Aucun autre test n'a été validé aujourd'hui.

Il existe d'autres tests basés sur le même principe que l'Hémocult mais les données de la littérature sont rares ou peu précises.

Les autres tests au guaiac disponibles (Hémo Fec, HémoCult Sensa ...) sont plus sensibles mais moins spécifiques, ce qui entraîne des taux de positivité dans la population cible trop élevés, entre 5 et 10%. Les tests immunologiques (Feca EIA, Heme Select...), spécifiques de l'hémoglobine humaine, n'ont pas encore été sérieusement évalués dans une population. Ils ont une sensibilité plus élevée que le test HémoCult, ce qui peut éventuellement leur donner une place dans le dépistage des groupes à risque élevé. L'Hémoquant est inadapté au dépistage en raison des conditions de prélèvement et de son coût. Il ne faut pas oublier qu'un test de dépistage doit être de réalisation rapide et peu coûteux [111].

Ni le toucher rectal, ni le lavement baryté ni l'échographie n'ont permis de démontrer une baisse de la mortalité par cancer colo-rectal. La coloscopie ne peut être proposée comme moyen de dépistage car il ne s'agit pas d'un moyen simple (nécessité d'une anesthésie). Son acceptabilité est variable et son coût dépasse l'ordre de grandeur habituel d'un test de dépistage. C'est, par ailleurs, une manœuvre endoscopique non dénuée de complications (risques de perforation de l'ordre de 3 à 4 pour 1 000 examens) [1].

6.4.4. Examen complémentaire : la coloscopie

La coloscopie est le seul examen qui permet de visualiser la totalité du côlon et du rectum et de réaliser une exérèse et une biopsie des tumeurs observées. Elle est, de ce fait, considérée comme l'exploration rectocolique de référence [123].

Il est difficile de déterminer avec certitude les performances diagnostiques de la coloscopie car il n'existe pas de technique diagnostique plus performante à laquelle elle pourrait être comparée. Les études cliniques ont évalué les performances diagnostiques de la coloscopie soit en comparant ses résultats à ceux de l'analyse histo-pathologique, soit en comparant les résultats de deux coloscopies réalisées successivement, soit en réalisant une analyse rétrospective des cas de cancer colo-rectal diagnostiqués après la réalisation d'une coloscopie négative [123].

6.4.4.1. La coloscopie virtuelle

La coloscopie virtuelle est une nouvelle technique d'imagerie qui permet une visualisation du relief endoluminal du côlon. Elle a été rendue possible grâce aux avancées technologiques du scanner hélicoïdal et des logiciels informatiques de traitement d'images. Le scanner hélicoïdal ou spiralé reprend le principe d'un scanner classique mais permet la rotation totale du tube à rayons X autour du patient pendant l'acquisition de l'image. La table avançant à vitesse constante en même temps, le faisceau de rayons X décrit alors un chemin en spirale autour du corps [123].

La coloscopie virtuelle est souvent présentée comme une technique qui devrait être mieux acceptée par les patients que la coloscopie, dans la mesure où elle est peu invasive, ne nécessitant pas d'anesthésie et ne présente pas de risques de complications hormis le faible risque d'irradiation. Le risque d'irradiation semble comparable ou légèrement supérieur à celui d'un examen baryté (1,1 rem vs 0,61 rem) [134].

Il serait important de déterminer les risques d'irradiation à long terme si la coloscopie virtuelle devait être répétée dans le cadre d'une stratégie de dépistage chez des sujets jeunes avec des intervalles de temps relativement courts entre deux dépistages [123].

Bien que la coloscopie virtuelle ne présente pas les risques de complications de la coloscopie, aucune donnée ne permet actuellement de déterminer son acceptabilité dans la population. Avant que l'on puisse envisager sa place dans le dépistage, ses performances diagnostiques doivent être aussi mieux connues [123].

6.4.5. Le stade de découverte du cancer colo-rectal : Classification de Dukes

Une fois le diagnostic de cancer colo-rectal posé, il est nécessaire d'évaluer le degré d'extension de la maladie par quelques examens paracliniques.

A l'issue de ce bilan, il devient possible de caractériser la tumeur, permettant ainsi de décider de l'attitude thérapeutique.

La classification de Dukes est le plus ancien (1932) système de classification de l'extension d'une tumeur, mais reste encore d'actualité [135]. Elle distingue trois situations en fonction de l'atteinte de la paroi et de l'envahissement ganglionnaire :

Stade A : tumeurs limitées à la paroi

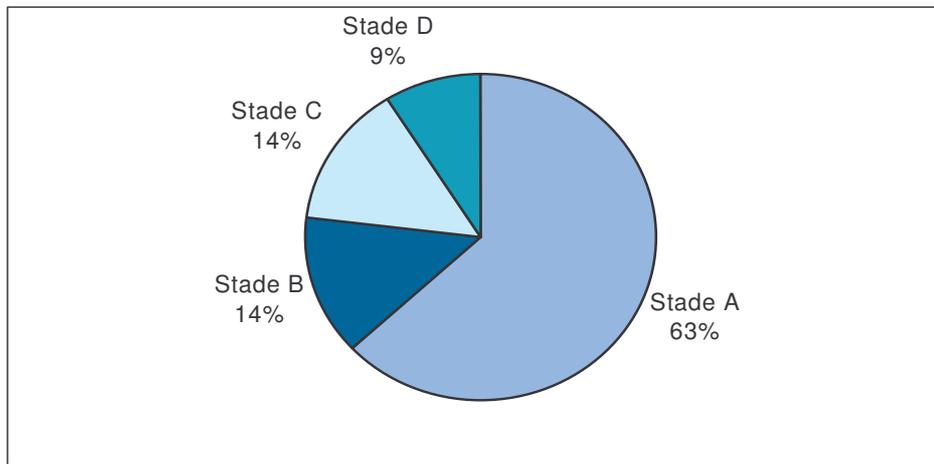
Stade B : tumeurs étendues au-delà de la paroi

Stade C : envahissement ganglionnaire régional

Ultérieurement, Gunderson et Sosin ont créé un stade D englobant les tumeurs avec des métastases synchrones [136].

Le stade de découverte de cancers dépistés est très favorable puisque 63% des tumeurs sont au stade A de Dukes (Graphique 27). Ce stade précoce permet de limiter le traitement à la résection du polype ou de la tumeur avec une survie à 5 ans de 100%. Seulement 23% des cancers diagnostiqués en dehors du programme de dépistage sont de stade A (Données issues du Registre du Cancer de l'Isère). L'amélioration des stades de découverte laisse espérer un impact à long terme sur la mortalité due à ce cancer [137].

Graphique 27 : Stade de découverte des cancers colo-rectaux selon la classification de Dukes dans le cadre du dépistage organisé dans le département de l'Isère entre 1991 et 2000 Source : Office Départemental de Lutte contre le Cancer de l'Isère



6.4.6. La population cible

Selon la Direction Générale de la Santé, le dépistage par test Hémocult doit être proposé aux hommes et femmes de 50 à 74 ans tous les deux ans [2, 138]. Pour les femmes, il peut être proposé en même temps que la mammographie, puisque le rythme de dépistage est le même [138].

Il n'est pas souhaitable que les sujets relevant d'autres stratégies de prise en charge fassent le test de dépistage, notamment ceux ayant :

- une symptomatologie digestive d'apparition récente ; il convient de leur proposer d'emblée un examen coloscopique, proctologique ou autre ;
- réalisé une coloscopie complète normale depuis moins de 5 ans ;
- des antécédents personnels de cancer ou d'adénomes colo-rectaux et soumis à un contrôle endoscopique programmé ;
- un parent du premier degré atteint d'un cancer colo-rectal avant 65 ans ou au moins deux parents du 1^{er} degré atteints ; dans ces situations, une coloscopie de dépistage est recommandée à partir de 45 ans (ou 5 ans avant l'âge au diagnostic du cas index) ;
- une maladie grave extra-intestinale ou pour lesquels ce dépistage serait momentanément inopportun (par exemple en cas de dépression).

Le dépistage chez les personnes à risque élevé ou très élevé fait l'objet de recommandations convergentes. En France, les recommandations de la conférence de consensus de 1998 réalisées par l'ANAES sont la référence.

6.4.6.1. Concernant les personnes à risque très élevé

Familles atteintes de polypose adénomateuse familiale

En présence d'un contexte familial évocateur de la maladie un protocole de surveillance des sujets à risque (enfants de parents atteints) doit être mis en place dès l'âge de 10 ans car les premiers symptômes de la maladie, rectorragies ou douleurs abdominales, qui apparaissent habituellement entre 15 et 40 ans, signent la présence quasi constante d'un adénocarcinome. Le diagnostic est en général réalisé aux environs de la puberté par une simple rectosigmoïdoscopie. Cette période correspond le plus souvent à l'apparition des premiers polypes. Cependant, ils peuvent apparaître plus tardivement si bien qu'en absence de signes évidents, les sujets à risque doivent s'astreindre à des rectosigmoïdoscopies régulières, d'abord annuelles puis s'espacant progressivement dans le temps, jusqu'à environ 40 ans [123, 125].

Familles atteintes de cancer colo-rectal héréditaire sans polypose

Il est recommandé de rechercher, par analyse moléculaire, la mutation constitutionnelle chez le sujet index. Si cette mutation est présente, il faut la rechercher chez tous les parents vivants. Lorsque les mutations génétiques du cancer colo-rectal sans polypose sont retrouvées, il est recommandé un dépistage par coloscopie totale dès l'âge de 25 ans (ou 5 ans avant l'âge du cas le plus précoce de la famille au moment où le diagnostic a été porté). Si un cancer colo-rectal héréditaire sans polypose est suspecté, il faut rechercher le phénotype RER+° dans la tumeur (cancer ou adénome). S'il est présent, on doit faire une recherche de mutation constitutionnelle [123].

6.4.6.2. Concernant les personnes à risque élevé

Sujets à risque élevé du fait d'antécédents familiaux

Il est recommandé de conseiller une coloscopie de dépistage à partir de 45 ans (ou 5 ans avant l'âge du cas le plus précoce de la famille au moment où le diagnostic a été porté) chez tout sujet dont un parent au premier degré d'un malade atteint de cancer colo-rectal avant 60 ans ou si deux parents au premier degré sont atteints d'un cancer colo-rectal quel que soit l'âge du diagnostic. La coloscopie doit être répétée tous les 5 ans si l'exploration est négative [123].

Sujets présentant une pancolite

Il est recommandé de conseiller une coloscopie tous les 2 ans après 15 à 20 ans d'évolution [123].

Sujets à risque élevé du fait d'antécédents personnels

Il est recommandé de conseiller une coloscopie tous les 3 ans, puis tous les 5 ans, chez les sujets ayant eu un adénome supérieur à 1 cm ou après la résection complète d'un premier cancer colo-rectal [123].

6.4.7. L'organisation du dépistage du cancer colo-rectal

En France, le dépistage organisé se met en place progressivement

La Direction Générale de la Santé a sélectionné fin 2001 12 départements pilotes pour mettre en place le dépistage du cancer colo-rectal. Il s'agit : des Bouches-du-Rhône (la structure de gestion du dépistage retenue est l'association ARCADES, qui gère depuis 1989 le dépistage du cancer du sein dans ce département), du Calvados, de la Côte-d'Or, du Haut-Rhin, de l'Hérault, de l'Ille-et-Vilaine, de l'Indre-et-Loire, de l'Isère, du Nord, de la Saône-et-Loire, de la Seine-Saint-Denis, de la Vendée. Huit autres départements ont été retenus mais des retards de financement freinent le démarrage. Le financement des examens HémoCult et des coûts de fonctionnement du dépistage généralisé est assuré par le Fond National de Prévention, d'Education et d'Information en santé. En 2002, le budget est de 4,3 millions d'euros, à répartir entre les 20 départements.

Le dépistage ne pourra être lancé qu'après l'obtention d'un accord national sur la rémunération forfaitaire des généralistes.

Dans les douze départements où la logistique est prête, les Caisses d'Assurances Maladies ont déjà commencé à envoyer des courriers personnalisés à leurs assurés de 50 à 74 ans et sont relayés par les médecins traitants. Ce sont eux, en effet, qui tous les deux ans, remettront à leurs patients le test à effectuer. Formés à cette tâche à l'occasion de séminaires nationaux, organisés par la DGS et la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, ils jouent donc un rôle central aux côtés des spécialistes. En 2003, l'association APREMAS déposera un dossier d'accréditation pour le dépistage du cancer colo-rectal à la Direction Générale de la Santé. La formation des médecins généralistes et des gastro-entérologues débutera en 2003, de telle sorte que la première campagne de dépistage du cancer colo-rectal puisse commencer en 2004.

La participation est un élément primordial à la réussite d'un dépistage

A côté des performances du test de dépistage, l'acceptabilité du test de dépistage est l'élément dont va dépendre l'efficacité du programme de dépistage. Avec un test qui, dans l'absolu (taux de participation de 100 %), permet de diminuer de 40 % la mortalité liée à un cancer, on n'observe une diminution de mortalité que de 4 % si la participation est de 10 %. Dans une telle situation, quelques individus bénéficient du programme mais les cliniciens et les autorités sanitaires ne voient pas évoluer de manière significative la mortalité liée au cancer [124].

Implication des médecins généralistes et des médecins du travail

Les résultats obtenus en Bourgogne suggèrent qu'un taux de participation élevé peut être obtenu à condition que les médecins généralistes et les médecins du travail soient activement inclus dans l'action de dépistage.

La remise du test à l'occasion d'une consultation entraîne un taux de participation très élevé : plus de 85% pendant les deux campagnes. En quatre mois les médecins traitants ont pu proposer le test à 38 % de la population âgée de 45 à 74 ans lors de la première campagne et à 46 % de la population lors de la deuxième campagne.

L'envoi postal est complémentaire. Il représente une bonne méthode pour contacter les personnes qui ne consultent pas de médecin. Les résultats obtenus avec cette stratégie en Saône-et-Loire ont été reproduits dans le Calvados et dans l'Oise. La méthodologie mise au point en Bourgogne s'est révélée efficace puisque 90 % des généralistes en Saône-et-Loire ont activement distribué le test [1].

L'importance du médecin dans l'acceptabilité du test est confirmée par une étude par questionnaire auprès de la population ayant participé à la campagne de dépistage, montrant que « les explications du médecin » en étaient le facteur déterminant. Par contre, les résultats suggèrent que les campagnes médiatiques ne poussent qu'une faible partie de la population à faire le test de dépistage [1].

Le cahier des charges de la Direction Générale de la Santé prévoit que la formation des gastro-entérologues et environ 50 % des médecins généralistes est un préalable au démarrage d'une campagne de dépistage du cancer colo-rectal [124, 138].

Approvisionnement en tests des médecins traitants

Le centre de lecture des tests (ou la structure de gestion) est chargé d'approvisionner en tests les médecins traitants de sa zone géographique lors du démarrage de la campagne.

Les réapprovisionnements des médecins seront le plus souvent assurés par la structure de gestion ; si l'organisation locale rend cette modalité plus pertinente, le réapprovisionnement peut être effectué par le centre de lecture.

La lecture du test doit être centralisée

Des centres de lecture sont nécessaires pour minimiser les erreurs d'interprétation du test. L'analyse d'un grand nombre de tests est nécessaire pour une lecture de qualité avec un taux de tests positifs inférieur à 3 %. Pour être agréé, un centre de lecture devra disposer d'un personnel formé dans un centre de référence, organiser une double lecture concomitante par deux techniciens de laboratoire et effectuer un contrôle de qualité interne (identification des échantillons, vérification de la qualité du dépôt de selles, taux de positivité...) [124].

6.4.8. Analyse coût efficacité d'un programme de dépistage du cancer

colo-rectal

La généralisation d'un programme de dépistage à l'ensemble de la population ne peut être préconisée par les autorités sanitaires qu'en connaissance des ratios coût-efficacité. Cette analyse consiste à comparer au plan de l'efficacité et des coûts l'effet des différents programmes de dépistage par rapport à l'absence de dépistage organisé. Elle permet d'estimer le coût d'une année de vie gagnée pour les différentes stratégies de dépistage envisagées.

Les résultats d'analyses coût-efficacité sont encore peu nombreux concernant le dépistage du cancer colo-rectal.

Lieberman [139] a comparé cinq stratégies de dépistage en utilisant des données de la littérature sur les performances des tests de dépistage. L'étude porte sur des individus âgés entre 55 et 65 ans et exprime l'efficacité en nombre de décès par cancers évités. Il suggère qu'un dépistage annuel par Hémocult suivi d'une coloscopie si le test est positif a le meilleur rapport coût-efficacité. Il estime le coût par décès évité à 3190\$ pour un taux de participation de 53% et une baisse de la mortalité de 25 %.

Une autre étude coût-efficacité a été réalisée à partir de données observées dans une étude randomisée [140]. Le coût par année de vie gagnée par un dépistage tous les deux ans pour les individus âgés de 55 à 74 ans est estimé à 3580\$. Si le test de dépistage était fait tous les ans le coût d'une année de vie gagnée serait de 6570\$.

Aux Etats-Unis, Wagner [141] a évalué 16 stratégies de dépistage portant sur la réalisation, à un rythme variable, d'un test de recherche d'un saignement dans les selles, de coloscopie courte, de lavement baryté et de coloscopie totale. Il a estimé que le coût d'une année de vie gagnée était de 9900\$ avec un test Hémocult réhydraté et 11600\$ si l'on suit les recommandations américaines (Hémocult annuel et coloscopie courte tous les 5 ans).

En France, une analyse préliminaire indique un coût par année de vie gagnée de 31 200 Francs [142].

6.4.9. Le dépistage permet de réduire la mortalité par cancer colo-rectal

Deux essais prospectifs randomisés, réalisés à Nottingham (Grande Bretagne) et à Fünen (Danemark) chez des personnes âgées de 45 ou 50 ans à 74 ans ont montré qu'un dépistage tous les deux ans permettait de diminuer de façon significative la mortalité par cancer colo-rectal de 15 à 18 %, 8 à 10 ans après sa mise en place [143-145]. Dans ces études, le taux de positivité du test est resté faible (entre 1 et 2 %), ce qui a conduit à un nombre raisonnable de coloscopies. Ces résultats positifs restent cependant limités : la sensibilité a été environ de 50 % pour le cancer colo-rectal et de 20 % pour les adénomes de taille supérieure à 1 cm [122].

Un essai prospectif randomisé réalisé dans le Minnesota (Etats-Unis), a montré que les dépistages annuels et bisannuels permettaient de diminuer la mortalité par cancer colo-rectal de 33 % et 21 % respectivement, 18 ans après sa mise en place [146]. Dans cet essai, contrairement aux autres essais, le test Hémocult était hydraté, permettant ainsi d'augmenter la sensibilité du test mais également d'en diminuer la spécificité (taux de positivité de 10 %), entraînant ainsi la réalisation d'un nombre important de coloscopies chez des sujets sains. Cette étude a été faite chez des volontaires. Ses résultats ne tiennent pas compte du fait qu'une partie de la population ne veut pas participer au dépistage et peuvent conduire à une surestimation des bénéfices réels de cette stratégie de dépistage. La diminution de mortalité attendue dans la population générale est donc plus faible.

Une étude pilote a été réalisée en Bourgogne. Elle a inclus 45 642 personnes âgées de 45 à 74 ans avec un taux de participation au test Hémocult tous les deux ans variant de 52,8 % à 58,3 % selon les campagnes et avec un taux de participation de 85,4 % à la coloscopie chez les sujets avec un test Hémocult positif. Le taux de positivité du test Hémocult était de 2,1 % à la première campagne et de 1,3 % lors des campagnes ultérieures. Le dépistage a permis une réduction cumulée de la mortalité par cancer colo-rectal de 14 % après 10 ans de dépistages effectués [147].

7. Le cancer de l'utérus

7.1. Histoire de la maladie

7.1.1. Cancer du col et cancer du corps de l'utérus

Il s'agit de deux cancers épidémiologiquement opposés. Ces deux localisations se distinguent par l'âge des femmes atteintes, les facteurs de risque et le pronostic. Schématiquement, le cancer du corps de l'utérus concerne principalement les femmes de plus de 60 ans alors que celui du col de l'utérus survient en général chez des femmes plus jeunes. En France, la part respective de ces deux cancers est de 60 % pour le cancer du corps de l'utérus et de 40 % pour le cancer du col [148].

La mise en place du dépistage organisé concerne uniquement le cancer du col de l'utérus.

7.1.2. Sémiologie du cancer du col de l'utérus

En Europe, près de 70 % des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16 (infection génitale à papillomavirus humain) [149].

Le cancer du col de l'utérus est presque toujours superficiel, il est fréquemment précédé de lésions appelées des dysplasies, lesquelles évoluent lentement : la moitié des dysplasies ont besoin d'une durée moyenne de dix années pour passer à un stade invasif, mais il existe des formes à croissance rapide.

L'évolution des lésions dépend [149] :

- De la persistance de l'infection à HPV ;
- Du stade initial de la lésion ;
- Du type d'HPV infectant ;
- De la charge virale.

Le taux de survie à cinq ans est de l'ordre de 90 % pour les femmes traitées quand le cancer est localisé au col, alors qu'il chute à 40 % chez les patientes traitées à un stade plus avancé de la maladie.

7.2. Epidémiologie descriptive des cancers du col et du corps de l'utérus

Les statistiques de mortalité et de morbidité ne permettent pas de distinguer les cancers du col et ceux du corps de l'utérus en raison d'une proportion importante de localisations utérines non précisées.

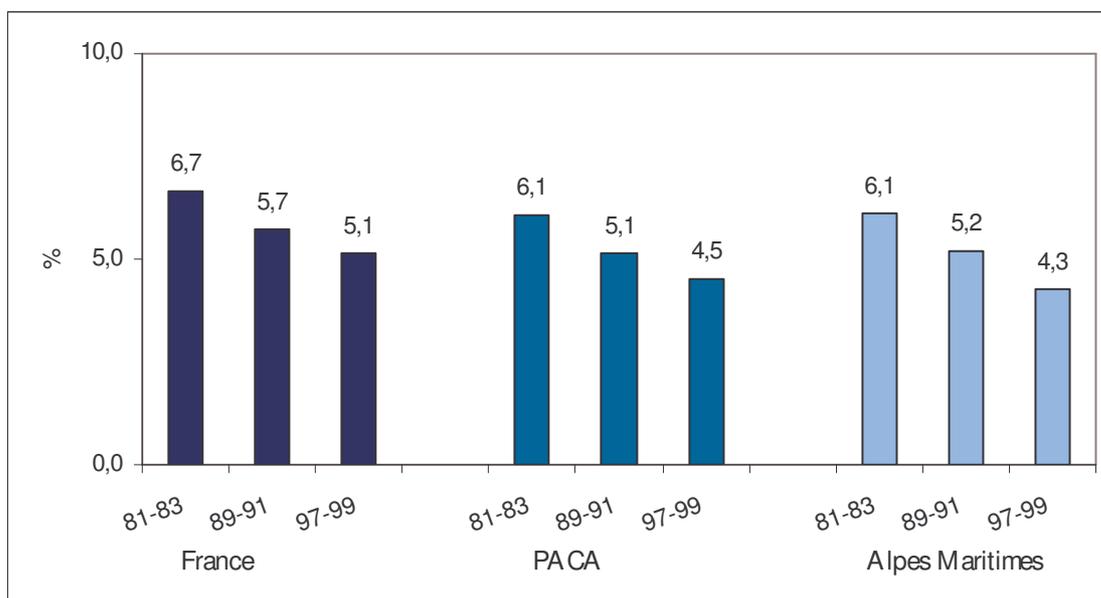
7.2.1. La mortalité

7.2.1.1. Diminution de la mortalité par cancer de l'utérus

Sur la période 1997-1999, dans les Alpes-Maritimes, 4,3 % des décès par tumeur étaient des cancers de l'utérus contre 4,5 % en région PACA et 5,1 % en France. La part des décès par cancer de l'utérus parmi l'ensemble des décès par tumeur a légèrement diminué depuis le début des années 80. En effet, dans les Alpes-Maritimes, en 1981-1983 elle était de 6,1% en moyenne puis, en 1989-1991 de 5,2 % (Graphique 28). Cette diminution a aussi été observée en région PACA et en France.

Graphique 28 : Evolution de la part des décès liés au cancer de l'utérus dans la mortalité par tumeur dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 (en %)

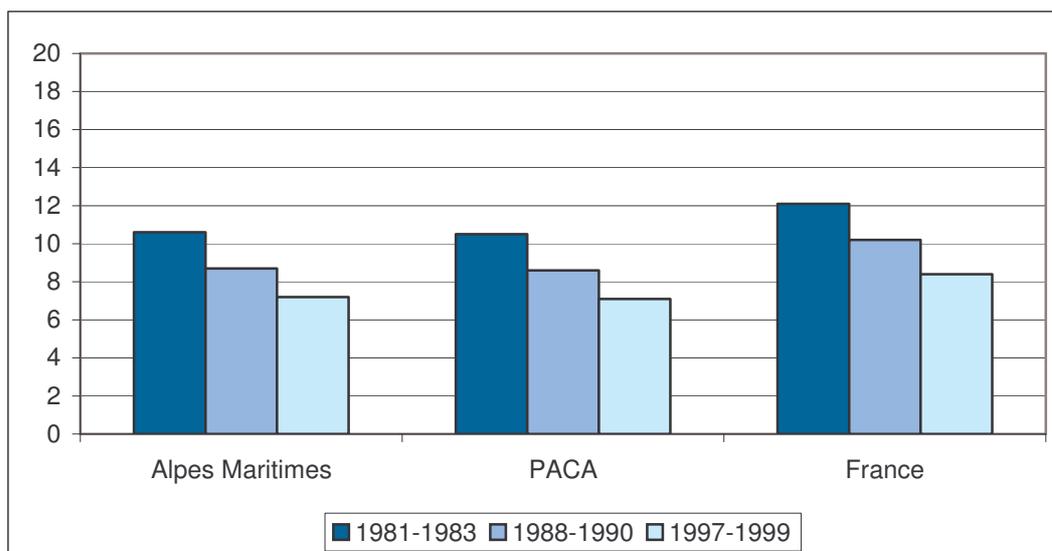
Source : INSERM CépiDc



En 1997-1999, 56 décès par cancer de l'utérus ont été enregistrés en moyenne par an dans les Alpes-Maritimes et 219 et 3 009 respectivement en PACA et en France.

La mortalité due au cancer de l'utérus a diminué depuis le début des années 80. Les taux comparatifs de mortalité sont passés entre 1981 et 1999 de 10,6 à 7,2 pour 100 000 femmes dans les Alpes-Maritimes, de 10,5 à 7,1 pour 100 000 femmes en région PACA et de 12,1 à 8,4 pour 100 000 femmes en France (Graphique 29).

Graphique 29 : Evolution des taux comparatifs de mortalité par cancer de l'utérus dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France entre 1981 et 1999 (pour 100 000 femmes)



Source : INSERM-CépiDc

La sous-mortalité des Alpes-Maritimes par rapport à la France n'était pas significative en 1997-1999. La région PACA était avec la Corse, la région où le risque de mortalité par cancer de l'utérus était le plus faible en 1997-1999 (indice comparatif de mortalité de 85 par rapport à la France).

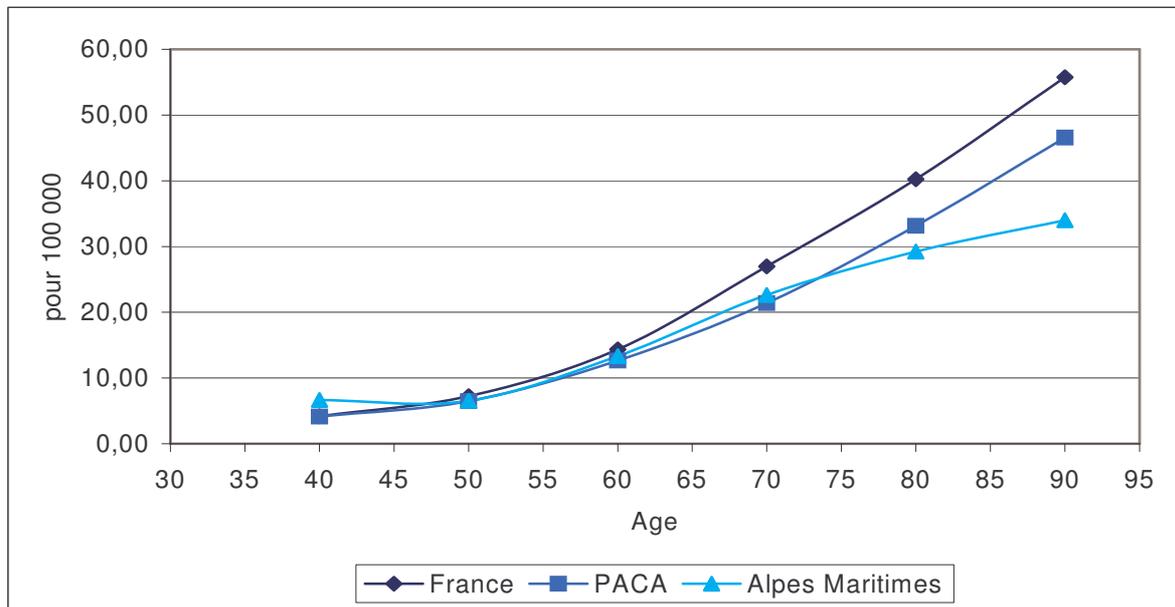
7.2.1.2. La moitié des décès par cancer de l'utérus touchent des femmes âgées entre 65 et 84 ans

En 1997-1999, dans les Alpes-Maritimes la majeure partie des décès par cancer de l'utérus (80 %) survenait après 55 ans. Les tranches d'âge 65-74 ans et 75-84 ans étaient les deux tranches d'âge les plus touchées, représentant à elles deux 50 % (respectivement 25 % et 25 %) des décès observés.

A partir de l'âge de 65 ans, les taux de mortalité spécifique par âge des Alpes-Maritimes sont inférieurs à ceux de la région PACA et ceux de la France (Graphique 30).

Graphique 30 : Taux de mortalité spécifique par âge par cancer de l'utérus dans les Alpes-Maritimes en région PACA et en France en 1997-1999 (pour 100 000 femmes)

Sources : INSERM-CépiDc, INSEE



Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (40 ans pour <45 ans ; 50 ans pour 45-54 ans ; 60 ans pour 55-64 ans ; 70 ans pour 75-84 ans ; 80 ans pour 75-84 ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

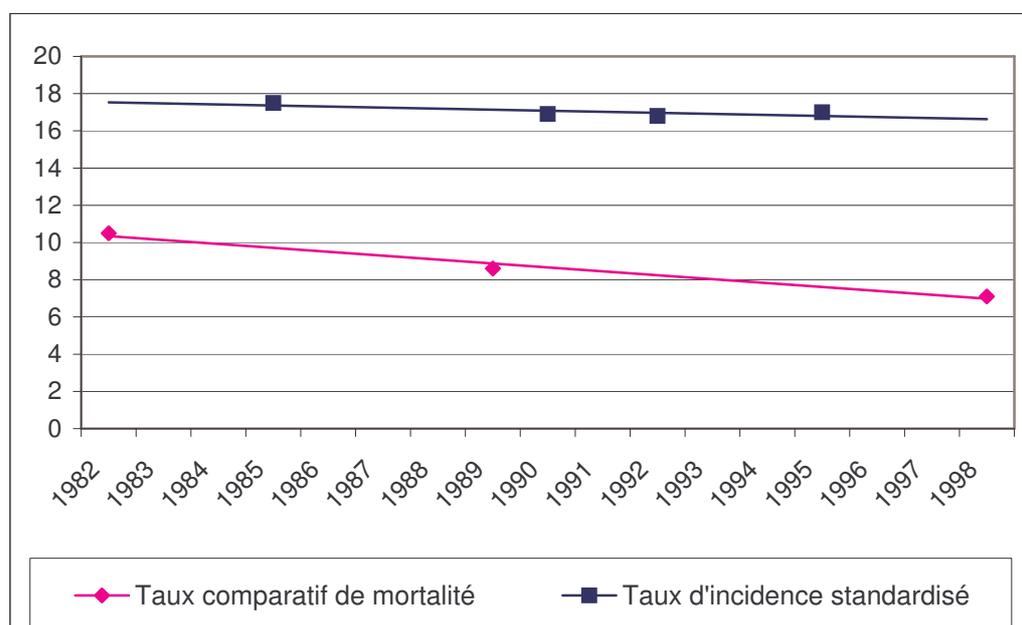
7.2.2. L'incidence

Le terme « cancer de l'utérus » regroupe ici les cancers du col et du corps de l'utérus.

Selon les estimations et les projections établies à partir des données d'incidence du réseau FRANCIM, en 1995 le cancer de l'utérus était au 3^{ème} rang des localisations cancéreuses en région PACA et en France (respectivement 8,6 % et 8,8 % des nouveaux cas de cancers diagnostiqués) chez les femmes, après ceux du sein (37 %) et colo-rectal (17 %).

En région PACA, 651 nouveaux cas de cancer de l'utérus ont été estimés en 1995 contre 583 cas en 1985. Entre 1985 et 1995, le taux d'incidence standardisé des cancers de l'utérus s'est stabilisé autour de 17 nouveaux cas pour 100 000 femmes (Graphique 31), alors qu'en France, il a diminué de 10 % et est passé de 20,8 à 18,7 cas pour 100 000 femmes.

Graphique 31 : Evolution des taux comparatifs de mortalité et des taux d'incidence standardisés par cancer de l'utérus en région PACA entre 1981 et 1999 (pour 100 000 femmes)



Sources : INSERM-CépiDc, FRANCIM

L'incidence du cancer de l'utérus augmente avec l'âge (Graphique 32). La moitié des nouveaux cas de cancer de l'utérus se déclaraient chez des femmes âgées de plus de 65 ans.

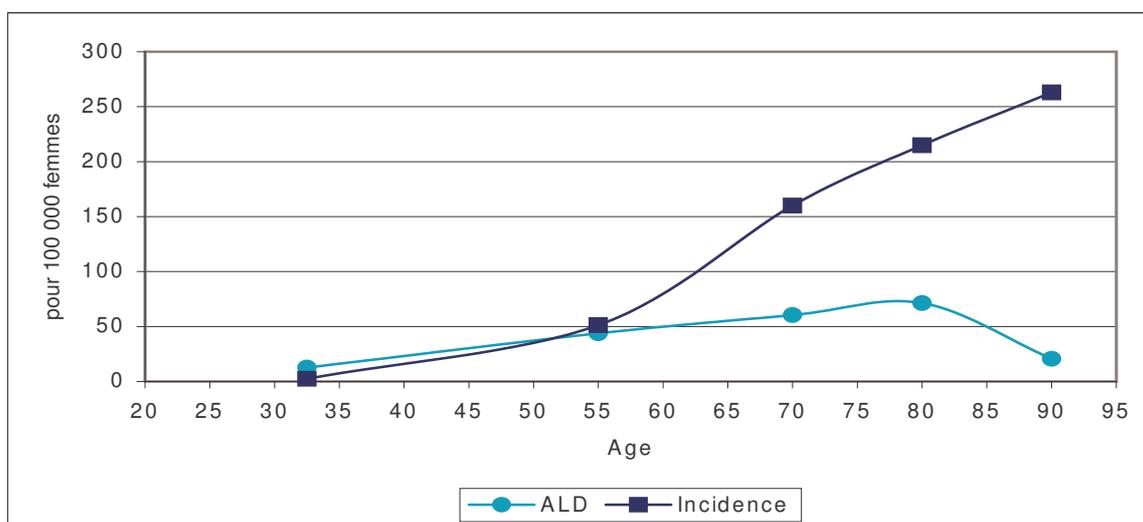
7.2.3. Les ALD

En 1999, 2000 et 2001, dans les Alpes-Maritimes respectivement 140, 170 et 153 cas de cancer de l'utérus ont été reconnus au titre d'ALD, ce qui représentait en moyenne 36 admissions en ALD pour 100 000 femmes par an.

En moyenne, la moitié (51%) des ALD ont été attribuées à des femmes âgées de moins de 65 ans.

A partir de l'âge de 55 ans, les taux spécifiques par âge des ALD et de l'incidence du cancer de l'utérus ne suivent pas la même évolution : les taux d'incidence augmentent très nettement et les taux des ALD n'augmentent que légèrement puis diminuent à partir de l'âge de 80 ans (Graphique32). L'exonération du ticket modérateur n'est pas demandée pour tous les nouveaux cas de cancer de l'utérus car les traitements des tumeurs dépistées à un stade précoce ne le nécessitent pas et la prise en charge à 100 % pour d'autres pathologies peut masquer les plus faibles attributions d'ALD pour le cancer de l'utérus.

Graphique 32 : Taux spécifiques par âge des ALD pour cancer de l'utérus attribuées par trois caisses d'assurance maladie dans les Alpes-Maritimes en 1999-2001 et de l'incidence du cancer de l'utérus en région PACA en 1992 (pour 100 000 femmes)



Sources : CNAMTS, CANAM, MSA, FRANCIM, INSEE

Les données d'incidence fournies par le réseau FRANCIM sont disponibles pour les tranches d'âge suivantes : <45ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus. Sur le graphique, les points correspondent aux centres de chaque classe (32,5 ans pour <45 ans ; 55 ans pour 45-64 ans ; 70 ans pour 65-74 ans ; 80 ans pour 75-84 ans ; 90 ans pour 85 ans ou plus).

Pour le cancer de l'utérus, une comparaison entre les taux des ALD attribuées dans les Alpes-Maritimes et ceux de la région PACA n'est pas possible. Pour la région PACA, nous ne disposons que des ALD du col et pour les Alpes-Maritimes les données concernent le col et le corps.

Tableau 16 : Synthèse de la situation épidémiologique du cancer de l'utérus dans les Alpes-Maritimes, en région PACA et en France

	ALD	Incidence		Mortalité		
	Alpes Mar.	PACA	France	Alpes Mar.	PACA	France
Rang du cancer de l'utérus par rapport à l'ensemble des tumeurs		1995 9% des nouveaux cas de cancers féminins diagnostiqués 3 ^{ème} rang des localisations les plus fréquentes chez les femmes		1997-99 4,3% des décès par cancer chez les femmes	1997-99 4,5% des décès par cancer chez les femmes	1997-99 5,1% des décès par cancer chez les femmes
Taux standardisés (pour 100 000 femmes)		1985 : 17,5 1995 : 17,0	1985 : 20,8 1995 : 18,7	1997-99 7,2	1997-99 7,1	1997-99 8,4
Evolution des taux standardisés		Entre 1985 et 1995 Stabilité	Entre 1985 et 1995 -10%	Entre 1981 et 1999 Diminution		
Comparaison géographique		Taux standardisés inférieurs en région PACA		1997-99 ICM= 82 (non sign.)	1997-99 ICM=85	1997-99 ICM=100
Age	49%>65ans	48%>65ans	45%>65ans	80%>55ans	82%>55ans	83%>55ans

7.3. Facteurs de risques

Un certain nombre de facteurs de risque est associé au cancer du col utérin :

- La présence de virus papillomes oncogènes dans les cellules cervicales. Il est maintenant largement montré que le cancer du col de l'utérus est une maladie sexuellement transmissible et que le papillomavirus (HPV) en est le principal facteur étiologique [150]. Si l'HPV n'est pas suffisant à la carcinogenèse du col utérin, il représente néanmoins un facteur nécessaire. 99,8% des cancers invasifs sont positifs en ADN de l'HPV [151]. Le cancer du col est le premier cancer solide viro-induit démontré dans l'espèce humaine et il représente de surcroît une cause évitable de décès féminin [149]. La voie sexuelle représente la voie classique de contamination, les infections à HPV étant majoritaires parmi les maladies sexuellement transmissibles (MST). La fréquence la plus élevée d'infection à HPV est observée chez les femmes jeunes [152].
- L'âge précoce des premiers rapports sexuels. Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col utérin deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre la précocité du premier rapport sexuel et le risque de cancer du col pourrait refléter la plus grande sensibilité du col utérin à l'action de différents carcinogènes pendant l'adolescence [149].
- La multiplicité de partenaires sexuels de la femme et de son partenaire. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents,

comparativement à celles ayant un seul partenaire. Le cancer du col utérin est exceptionnel chez les femmes vierges. La fréquence de ces cancers est aussi plus élevée dans la population dont les partenaires présentent des antécédents de lésions génitales ou de MST [149].

- Des travaux récents mettent en avant des prédispositions génétiques pour le cancer du col [153].

Au total, vraisemblablement plus de 40% des femmes en période d'activité sexuelle sont en contact avec les HPV [154]. Mais ces virus nus, très résistants aux écarts de température, peuvent être transmis par des vecteurs comme l'eau, le linge, le matériel et les gants souillés [149].

7.4. Le dépistage du cancer du col de l'utérus

Dans l'attente d'un vaccin prophylactique, seul le dépistage des lésions précancéreuses, de haut grade en particulier, devrait permettre de réduire l'incidence du cancer du col utérin. En effet, les lésions intraépithéliales, précurseurs du cancer, sont dépistables et peuvent alors être traitées efficacement pour obtenir la guérison [149].

Le ministère de l'Emploi et de la Solidarité a annoncé, lors de la présentation du Programme National de Lutte contre le Cancer en février 2000, la généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus.

7.4.1. Le principe : le frottis

7.4.1.1. *Le frottis cervico-vaginal*

Le frottis cervico-vaginal est actuellement la méthode recommandée pour le dépistage du cancer du col de l'utérus. L'objectif principal du test est de déceler les cancers in situ dont le traitement conduit à la guérison, évitant ainsi l'évolution vers le cancer invasif.

Le frottis est, à la fois, un acte de dépistage (prévention secondaire) qui facilite et augmente l'efficacité du traitement et un geste de prévention primaire du cancer en traitant des lésions précancéreuses.

7.4.1.2. *La cytologie en milieu liquide*

Une récente méta-analyse sur l'efficacité du frottis conventionnel a montré une variabilité significative du taux des faux négatifs. Les cellules anormales peuvent aussi ne pas être détectées à cause de la qualité médiocre du prélèvement [155].

En France, 2,4 % des frottis sont sans valeur [156]. Pour remédier aux problèmes de prélèvement, les spatules et brosses mises sur le marché sont nombreuses et revendiquent chacune des avantages. Leur efficacité dépend de leur bon usage. Quelle que soit la brosse utilisée, les cellules recueillies sur un frottis traditionnel ne représentent qu'une faible partie des cellules prélevées. Bon nombre de cellules restent sur les systèmes de prélèvements [157].

Dès lors, le matériel cellulaire n'est pas représentatif de l'état du revêtement épithélial du col utérin. Enfin, étalement et fixation vont générer un taux non négligeable de frottis de mauvaise qualité, qui

représentent la seconde cause d'échec du dépistage, responsable de plus de la moitié des frottis faussement négatifs [158].

La cytologie en milieu liquide « ThinPrep » a été développée pour remplacer la méthode conventionnelle de préparation des frottis cervicaux. Elle a obtenu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) pour son utilisation clinique aux Etats-Unis en mai 1996. Autant, lors des essais cliniques que dans la pratique courante, le ThinPrep Pap Test a montré, de plusieurs façons, une plus grande performance que le frottis conventionnel : une augmentation significative de la détection des lésions intra-épithéliales de bas grade et de haut grade ainsi qu'une augmentation significative de prélèvements satisfaisants [159] [160]. En dépistage de routine, elle permet de détecter 50 % de lésions pavimenteuses intra-épithéliales de bas grade en plus et 18 % de plus de lésions pavimenteuses intra-épithéliales de haut grade en plus ; en regroupant les lésions pavimenteuses intra-épithéliales de bas grade et les lésions plus sévères, il y eut une augmentation significative de la détection (39%) avec la méthode ThinPrep ($p > 0,001$).

Actuellement, deux techniques de prélèvement en milieu liquide sont proposées. L'une procède par filtration et collection des cellules sous-vide sur une membrane avec transfert de cellules sur une lame, l'autre procède par centrifugation et sédimentation à travers un gradient de densité [161].

7.4.2. La population cible du dépistage organisé

Presque tous les dépistages individuels se faisaient, jusqu'à présent, au cours d'une visite chez un médecin généraliste ou un gynécologue, qui en fixait la régularité. Or, les femmes les plus à risque étaient justement celles qui étaient les moins suivies : les femmes après 50 ans ainsi que les femmes d'un milieu social défavorisé, mal informées des risques.

Selon les recommandations de l'ANAES, le dépistage du cancer du col de l'utérus devrait se faire par frottis cervico-vaginal tous les 3 ans pour toutes les femmes âgées de plus de 25 ans. Le Comité Consultatif de l'Union Européenne sur la prévention du cancer indique qu'un dépistage plus fréquent qu'une fois tous les trois ans doit être découragé [73].

7.4.3. L'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'efficacité du dépistage du cancer du col de l'utérus n'a jamais été démontrée par un essai randomisé, mais de nombreuses études épidémiologiques, des études cas-témoins, des études de cohorte, des comparaisons historiques ont montré une réduction de la mortalité et de l'incidence des cancers du col de l'utérus dans les populations où le dépistage a été organisé de manière systématique [162].

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est actuellement le dépistage des cancers le plus efficace [162]. D'après une modélisation [163], un dépistage annuel, à raison d'un frottis par an, adressé aux femmes de 25 ans et plus, avec une participation de 100%, s'accompagnant d'une diminution de l'incidence de cancer du col utérin de 93 %. Un frottis tous les trois ans entraîne une diminution de 90 % ; et un frottis tous les cinq ans, une diminution de 82 % [164].

Toutefois, ces résultats ne peuvent être atteints que si le dépistage est organisé, évalué, contrôlé et s'accompagnant d'une participation élevée. Dans une étude menée par les experts du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) et de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) dans onze programmes de dépistage, il est apparu que la proportion de résultats de frottis cervico-vaginaux faussement négatifs variait entre 10 et 40 %. Les plus mauvais résultats étaient observés dans les programmes les moins bien organisés [124, 162].

7.4.3.1. La situation actuelle en France est paradoxale

Le nombre annuel de frottis réalisés (en 2000, 5 405 402 frottis) permet de couvrir largement les besoins (un frottis tous les trois ans chez les femmes de 25 à 65 ans). Mais, il existe une mauvaise adéquation entre les ressources disponibles et la pratique du dépistage [164].

D'après les résultats du Baromètre Santé 2000, parmi 7 100 femmes âgées de 18 à 75 ans interrogées, 84,7 % ont déclaré avoir eu un frottis au cours de leur vie. Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la pratique de ce test au cours des trois dernières années précédant l'enquête, près des trois quarts (74,6 %) des répondantes ont déclaré avoir bénéficié d'un frottis. Cependant, ces chiffres moyens lissent des situations hétérogènes, en particulier en fonction de l'âge. Les femmes âgées de 25 à 50 ans ont un taux de frottis élevé et quasi-constant quel que soit l'âge, de l'ordre de 85 %. Après 55 ans, la proportion de femmes régulièrement suivies baisse rapidement pour atteindre 65,5 % pour les 60-64 ans, période de la vie où le dépistage devrait être réalisé avec la même fréquence que pour des femmes plus jeunes. Le fait que le taux le plus élevé de femmes ayant eu un frottis dans les trois ans s'observe dans la tranche d'âge 25-49 ans est toutefois plus rassurant, dans la mesure où cette période doit effectivement correspondre à l'engagement de la surveillance régulière. Mais il demeure une tendance à une réduction de la couverture de la surveillance par frottis chez les femmes de 50 à 65 ans, qui est d'autant plus préoccupante que cette période recouvre une phase d'incidence élevée. Il n'est donc pas seulement imputable à une mauvaise organisation ou à une prise de conscience insuffisante de la part du corps médical de la nécessité de poursuivre la surveillance régulière chez les femmes plus âgées mais tient peut-être aussi aux attitudes des patientes elles-mêmes. Deux âges marquent une rupture de surveillance : 50 et 60 ans. Le premier phénomène pourrait correspondre à la ménopause et le second à un effet de génération [165].

La formation des généralistes est insuffisante et leur participation au dépistage est limitée. Seulement 15 à 20 % des généralistes font des frottis. En général, ce sont les gynécologues qui réalisent ce dépistage. La formation des médecins lecteurs des frottis est très inégale. De plus, il n'existe pas de suivi systématique des patientes qui ont des résultats positifs, ni de double lecture en cas de doute. Enfin, le système de contrôle de qualité est absent au niveau des prélèvements et de la lecture des lames.

Ce n'est que très récemment que des initiatives de contrôle de qualité ont été prises par des professionnels concernés [164].

7.4.3.2. Le dépistage est organisé dans quatre départements

Un dépistage organisé a été mis en place en France dans quatre départements pilotes (Bas-Rhin, Doubs, Isère et Martinique). Il a pour objectif de favoriser l'accès au frottis, de promouvoir le rythme triennal afin de diminuer la mortalité par cancer du col. Les protocoles de ces programmes diffèrent d'un département à l'autre. Les données exhaustives de liquidation des actes de frottis de l'année 2000 de la CNAMTS et des SLM (Sections locales mutualistes), de la CCMSA et de la CANAM ont été rassemblées. Les données ont été agrégées par département et par âge quinquennal pour évaluer la répartition de la consommation des frottis par âge et par département. L'indicateur retenu est le taux d'activité frottis (nombre de frottis remboursés pour 100 femmes de la population INSEE, recensement de 1999). Une comparaison des départements avec dépistage organisé et sans dépistage organisé a été réalisée [166].

Le taux d'activité du dépistage sur le territoire français est en moyenne de 27 frottis pour 100 femmes âgées de 20 à 69 ans, résidant sur le territoire français. Pour les quatre départements dotés d'un programme de dépistage organisé en 2000, ce taux était de 29 %. Le taux d'activité est plus élevé de 2 % en moyenne que le taux d'activité national. Cependant, l'activité frottis est inégalement répartie entre les départements français. Les départements avec dépistage organisé n'ont pas les taux d'activité les plus élevés. On observe un taux d'activité de 33 % dans l'Isère (8^e rang), 32 % dans le Bas-Rhin (9^e rang), 23 % dans le Doubs (75^e rang) et 16 % en Martinique (97^e rang). Dans les départements de la région PACA où le dépistage du cancer du col de l'utérus n'est pas organisé, les taux d'activité de frottis sont plus élevés (entre 28 % et 39 %) que la moyenne nationale [166].

Afin d'évaluer l'impact des modalités d'invitation, une comparaison des taux d'activité du Bas-Rhin, du Doubs et de l'Isère a été faite. La Martinique a été exclue à ce niveau de l'analyse compte-tenu des différences démographiques et socio-économiques entre les populations. La comparaison a porté sur la consommation de frottis des femmes âgées de 50 à 64 ans, cibles communes à ces trois départements. L'invitation au dépistage est définie comme un courrier individuel, envoyé régulièrement aux femmes du département. La prise en charge est définie un courrier personnalisé permettant une gratuité immédiate de l'acte de frottis [166].

En Isère, où une invitation avec prise en charge est proposée, l'activité frottis est significativement plus élevée (Tableau 18) que dans le Bas-Rhin, où le programme prévoit une invitation sans prise en charge et que dans le Doubs, où il n'y a ni invitation ni prise en charge.

On observe donc un gradient décroissant de l'activité frottis en fonction de la procédure d'invitation et de la prise en charge associée.

Tableau 17 : Modalités d'invitation des programmes de dépistage organisé et taux d'activité frottis en 2000 pour les femmes de 50 à 64 ans [166]

Département	Invitation*	Prise en charge**	Taux d'activité
Isère	Oui	Oui	33%
Bas-Rhin	Oui	Non	30%
Doubs	Non	Non	23%

* courrier individuel envoyé régulièrement aux femmes du département

** la proposition associée au courrier d'invitation de la gratuité immédiate de l'acte

Il semble donc qu'il y ait un impact réel de l'invitation individuelle et un impact supplémentaire lorsque la gratuité du frottis est associée [166].

7.4.3.3. Recommandations pour l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'expérience d'un programme pilote de dépistage du cancer du col utérin dans trois communes de l'agglomération lyonnaise a montré que toute action future doit reposer sur [167] :

- Le volontariat des médecins participant au programme de dépistage : cela implique une forme de contractualisation entre ceux-ci et l'organisme gérant le dépistage et à une formation de ces médecins à la pratique du frottis, rémunérée et reconnue ;
- Le maintien d'une standardisation des résultats des frottis et de leur enregistrement prospectif pour évaluer l'impact du dépistage : dans cette perspective, les anatomo-cyto-pathologistes pourraient être un élément moteur de la constitution d'un registre des frottis et des cancers du col utérin ;
- La sensibilisation des femmes les plus à risque, notamment les plus âgées et/ou celles issues de milieux socio-économiques défavorisés : le rôle des travailleurs sociaux devrait dans ce contexte être discuté ;
- La mise en place d'une organisation efficace pour la prise en charge des femmes ayant une anomalie détectée : l'existence d'un registre des frottis peut faciliter l'identification de dysfonctionnements à ce niveau ;
- la valorisation de l'acte de prévention qui est susceptible de mobiliser la communauté médicale et, en particulier, les médecins généralistes.

Conclusion

Indicateurs

L'incidence de trois des cancers présentés ici a augmenté entre 1985 et 1995 en PACA et en France selon les estimations et les projections effectuées par le réseau FRANCIM jusqu'en 1995 : l'augmentation la plus importante concernerait le cancer de la prostate (avec un doublement de l'incidence) puis, par ordre décroissant, le sein (+ 25 %) puis le côlon rectum (+ 10 % chez les hommes et + 22 % chez les femmes). L'incidence du cancer du col de l'utérus s'est stabilisée voire diminuée.

On peut supposer que la même tendance existe dans les Alpes-Maritimes mais il est impossible de l'objectiver en l'état actuel des données disponibles. Les données ALD sont difficiles à interpréter faute de possibilité de comparaison directe : lorsque l'on examine les taux spécifiques par âge, il existe un écart important entre les données d'attribution d'ALD et les données d'incidence disponibles (région) pour le cancer du sein, celui du côlon rectum et celui de l'utérus. Mais le sens de cet écart varie selon le type de cancer et la différence varie aussi selon l'âge. Ces écarts sont le reflet d'une combinaison de plusieurs facteurs qui varient selon les localisations cancéreuses : l'offre de soins et notamment l'existence d'un DO ont une influence sur la fréquence des ALD ; par ailleurs, pour les tumeurs dépistées à un stade précoce, une prise en charge à 100 % n'est pas toujours nécessaire car le traitement est beaucoup moins lourd qu'à un stade ultérieur (par exemple, exérèse d'un polype intestinal avec cancer intra-épithélial). Enfin, au delà d'un certain âge, il y a un effet de concurrence avec d'autres maladies (notamment cardiovasculaires) donnant lieu à une prise en charge à 100 %.

La mortalité dans les Alpes-Maritimes pour les quatre tumeurs considérées ici montre une tendance à la diminution (côlon rectum, utérus) ou à la stabilisation (sein, prostate). Elle suit ainsi la tendance plus générale observée en PACA et en France. Pour toutes ces tumeurs il existe une sous-mortalité dans les Alpes-Maritimes par rapport à la France entière, sous-mortalité que l'on retrouve pour l'ensemble des tumeurs. Compte-tenu des évolutions démographiques prévisibles et des caractéristiques actuelles de la pyramide des âges dans ce département, (la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans dans les Alpes-Maritimes étant supérieure à celle observée en PACA), il est possible que cette sous-mortalité s'atténue dans les années à venir.

Le fait que les indicateurs de mortalité par cancers dans les Alpes-Maritimes soient plus faibles que sur la France entière n'empêche pas le cancer de rester une priorité de santé publique dans ce département, comme ailleurs en France. Il faut aussi garder à l'esprit que des indicateurs moyens sur l'ensemble d'un département « résumant » des situations souvent contrastées notamment au plan socio-économique, un facteur fortement associé à la mortalité par cancers. Ainsi, par rapport à la France entière, le pourcentage d'ouvriers dans le département des Alpes-Maritimes était nettement inférieur en 1999.

Parallèlement, le pourcentage d'allocataires du RMI et celui d'allocataires d'aides au logement étaient plus élevés. Ces deux « traits » socio-démographiques agissent dans des sens opposés sur la mortalité. Il est aussi possible que la plus faible mortalité par cancers dans les Alpes-Maritimes reflète, en partie au moins, des modes et des conditions de vie ainsi qu'une offre et un accès aux soins plus favorables dans ce département qu'ailleurs.

Efficacité du dépistage

L'impact des campagnes de DO a fait l'objet, pour les différentes tumeurs, d'évaluations dans plusieurs pays pour déterminer l'impact sur la mortalité (voire l'incidence, cancer du col). Un impact significatif semble avoir été mis en évidence pour le dépistage par Hémocult du cancer du colon rectum et pour le dépistage par frottis cervico-vaginal de lésions du col utérin ; mais des résultats contradictoires ont été publiés récemment pour le dépistage par mammographie du cancer du sein et l'intérêt du dépistage du cancer de la prostate par dosage des PSA reste très controversé.

Il faut aussi tenir compte de l'impact du dépistage précoce sur la qualité de vie des patients traités ensuite : un impact positif a été mis en évidence en ce qui concerne le cancer du col utérin mais pas en ce qui concerne le cancer de la prostate (risque de « sur-traiter » des tumeurs latentes et de provoquer des effets adverses). Enfin, certaines évaluations montrent que le coût global d'une prise en charge pour cancer est d'autant plus élevé que le cancer est pris à un stade tardif (cancer du sein).

Participation

Un des problèmes clefs est le taux de participation des populations cibles : ces taux sont relativement bas dans les différentes expériences de dépistage réalisées en France. De plus, les taux bas sont rencontrés plus volontiers dans des catégories de populations plus à risque (femmes plus âgées ou appartenant à des niveaux socio-économiques défavorisés).

Même si, pour certains cancers tels que ceux du sein et du col, le dépistage spontané peut expliquer de moindres taux de participation, il existe peu d'éléments qui permettent d'analyser et comprendre ces faibles taux de participation : des données socio-comportementales sont indispensables, notamment sur la perception des risques de cancer en fonction de l'âge, l'intérêt de la prévention, l'acceptabilité des tests et des traitements. Les résultats de quelques études disponibles montrent néanmoins que les modalités d'invitation du public (lettre individuelle et gratuité immédiate) et l'implication des médecins de famille, voire celle de professionnels au contact de populations spécifiques (travailleurs sociaux par exemple) peuvent être des éléments déterminants.

Organisation et suivi

L'APREMAS, fondée en 1989, a été chargée de gérer les campagnes successives de dépistage du cancer du sein dans les Alpes-Maritimes. Elle devrait déposer en 2003, un dossier d'accréditation auprès de la DGS pour gérer également la mise en place et le suivi des campagnes de dépistage du cancer colo-rectal. Il convient de souligner l'importance de la mise en place de réseaux de soins impliquant les différents partenaires et du travail de coordination de ces réseaux.

Il conviendrait d'examiner, dans quelle mesure il peut être envisagé de synchroniser le dépistage de différentes tumeurs visant des populations de même tranche d'âge et avec la même périodicité, comme c'est le cas pour le sein et le côlon rectum.

Comme nous l'avons vu, le rôle des médecins de famille et leur implication dans une campagne de dépistage peut être un facteur d'adhésion important. Le retour d'expérience de diverses campagnes pilotes a posé le problème de la contractualisation des médecins et de la valorisation de l'acte de prévention. Il a aussi montré la nécessité d'une formation des médecins généralistes. Mais l'appui de spécialistes est aussi essentiel (radiologues, anatomopathologistes, gastro-entérologues, gynécologues...). Se pose enfin le problème du suivi des campagnes de dépistage et des outils nécessaires pour cela. D'aucun ont recommandé la mise en place d'un registre des frottis s'agissant du dépistage du cancer du col de l'utérus afin d'assurer le suivi des femmes ayant un résultat positif et de standardiser les procédures de relecture. En élargissant le point de vue, on peut se demander s'il on peut continuer à impulser une dynamique de dépistage de certains cancers en l'absence d'indicateurs fiables de suivi de la morbidité par ces cancers. Une réflexion devrait être conduite sur ce point pour déterminer la faisabilité de la mise en place d'un registre de cancers spécialisé ou général dans le département des Alpes-Maritimes alors que l'ensemble du Sud-Est de la France en est dépourvu ou pour construire des indicateurs de tendance fiables et interprétables à partir des données disponibles (ALD, anatomopathologie,...).

ANNEXE 1

Les outils d'observation des cancers et les sources de données

Pour étudier la fréquence des cancers sur une année ou sur une période donnée, il est possible :

- D'estimer le nombre de nouveaux cas de cancers diagnostiqués ou de dénombrer les admissions en affections de longue durée (ALD). Ces deux méthodes permettent d'estimer l'incidence (morbidité) d'une tumeur ;
- D'évaluer la mortalité liée à ce cancer à l'aide de différents indicateurs.

Les indicateurs utilisés

L'incidence

L'incidence d'une maladie dans une zone géographique définie peut être donnée en effectif (ou nombre de nouveaux cas) ou en taux (rapport entre le nombre de nouveaux cas dus à cette maladie au cours de la période considérée et l'effectif total de la population de la zone géographique étudiée). Les taux d'incidence peuvent être calculés en fonction de différentes variables parmi lesquelles le sexe, l'âge et la localisation cancéreuse.

Les affections longue durée (ALD) pour cancer

Une ALD est une affection entraînant une interruption de travail ou des soins d'une durée supérieure à six mois.

Trente affections dites de longue durée et reconnues comme telles ouvrent droit au remboursement des soins à 100% par les organismes de Sécurité Sociale.

Les informations présentées dans ce document concernent les avis favorables donnés dans le département des Alpes-Maritimes par les médecins-conseils du régime général d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), du régime de l'Assurance Maladie des Professions Indépendantes (CANAM), et du régime agricole (MSA) pour les premières demandes d'exonération du ticket modérateur au titre d'ALD en 1999, 2000 et 2001. Il ne s'agit donc pas d'un nombre de nouveaux malades comme dans le cas d'un registre de morbidité. Les données des ALD comportent certaines limites. En effet, elles ne fournissent pas une estimation exhaustive et une sous-déclaration de la morbidité, donc une sous-estimation de l'incidence, peut s'expliquer pour les raisons suivantes :

- Le patient peut-être atteint d'une des 30 maladies de la liste des ALD mais ne pas correspondre aux critères médicaux de sévérité ou d'évolutivité exigés ;
- Le patient peut ne pas demander à être exonéré pour des raisons personnelles (assurance complémentaire satisfaisante, souci de confidentialité) ;

- Le patient peut déjà être exonéré du ticket modérateur à un autre titre (précédente affection exonérante, invalidité...) et donc ne pas faire l'objet d'une demande d'un médecin traitant pour une nouvelle ALD ;
- Les médecins-conseils peuvent ne pas individualiser une affection nouvelle pour un patient déjà exonéré au titre d'une ALD connexe.

La mortalité prématurée

Elle représente les décès survenus avant 65 ans (seuil retenu dans les comparaisons internationales).

Le taux (brut) de mortalité

Le taux de mortalité pour une maladie et dans une zone géographique donnée est le rapport entre le nombre de décès dus à cette maladie au cours de la période considérée et l'effectif total de la population de la zone géographique étudiée. Les taux de mortalité peuvent être calculés par sexe et par classe d'âge et analysés en fonction de différents paramètres (l'année, le sexe, l'âge, la cause du décès). Il est exprimé pour 100 000 personnes.

L'indice de surmortalité masculine

Il est défini comme le rapport du taux comparatif de mortalité masculine au taux comparatif de mortalité féminine.

Le taux standardisé ou le taux comparatif

Pour comparer l'incidence ou la mortalité dans différentes populations, on ne peut utiliser le taux brut car il ne tient pas compte des différences de structures d'âge et de sexe dans ces populations. Pour éliminer ces effets, on utilise des taux standardisés (ou comparatifs).

Le taux standardisé de mortalité est le taux de décès « attendu » dans la population observée si celle-ci avait la même structure d'âge et de sexe qu'une population de référence (la population de France métropolitaine recensée à une date donnée).

Pour l'analyse de la situation épidémiologique des quatre cancers, les taux d'incidence ont été standardisés en utilisant comme population de référence la population mondiale.

C'est plus l'écart observé entre les différents taux standardisés qui est à prendre en compte que la valeur absolue des taux (très liée à la population de référence). Il est exprimé pour 100 000 personnes.

L'indice comparatif de mortalité (ICM ou SMR : Standardized Mortality Ratio)

L'indice comparatif de mortalité est le rapport en base 100 entre le nombre de décès observés et le nombre de décès « attendus » dans la population observée si celle-ci avait les mêmes taux de décès par tranche d'âge d'une population de référence. Ce qui correspond à la méthode de la mortalité type.

L'ICM a permis de comparer la mortalité de deux zones géographiques : par exemple, le niveau de mortalité du département des Alpes-Maritimes à celui de la France.

Un test de Chi² au seuil de 5 % a été calculé pour déterminer si la différence avec la moyenne nationale était significative.

Un indice comparatif de mortalité supérieur à 100 signifie qu'il existe, indépendamment de la structure par âge, un excédent de mortalité dans la sous-population par rapport à la mortalité de la population de référence (un ICM de 130 indique une surmortalité de 30 %).

Un indice comparatif de mortalité inférieur à 100 signifie qu'il existe, indépendamment de la structure par âge, une mortalité plus faible dans la sous-population par rapport à la mortalité de la population de référence (un ICM de 70 indique une sous-mortalité de 30 %).

Mais n'étant qu'un indice comparatif, il ne donne pas une information sur la fréquence des décès. Et les indices masculins et féminins ne peuvent être comparés.

Les bases de données utilisées

Le service d'information sur les causes médicales de décès (INSERM CépiDc)

A l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), un laboratoire de recherche est chargé de l'élaboration et de la diffusion de la statistique nationale des causes de décès à partir des diagnostics inscrits sur les certificats de décès français.

Le Réseau Français des Registres des Cancers (FRANCIM)

Le réseau FRANCIM regroupe les données fournies par les registres des cancers volontaires (ils le sont tous actuellement) existant en France mais ces registres ne couvrent pas la totalité du territoire national. Les registres du cancer représentent un peu plus de 10 % de la population nationale. Dix d'entre eux sont des registres généraux. Onze autres sont des registres spécialisés. Il n'existe pas de registre des cancers dans les Alpes-Maritimes.

Pour connaître l'incidence du cancer en France, un modèle mathématique d'estimations est utilisé. Il permet de lisser les données et d'effectuer des projections. Les estimations nationales sont basées sur l'hypothèse d'un rapport constant entre l'incidence et la mortalité.

Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués est estimé au niveau national et des extrapolations sont effectuées au niveau régional. Mais, l'incidence au niveau départemental n'est pas disponible. Pour pallier ce manque, il est possible d'utiliser les affections de longue durée.

Le site commun d'observation régionale en santé (SCORE SANTE)

SCORE SANTE met à disposition des informations fiables, homogènes et comparables sur l'état de santé de la population française.

Il a vocation à être un outil de référence en matière d'indicateurs de santé nationaux, régionaux et départementaux.

La configuration du site propose une recherche par thèmes. Trois niveaux géographiques (la France, les régions et les départements) sont accessibles pour les données concernant : le nombre de décès par sexe, les indices comparatifs de mortalité, les taux comparatifs de mortalité et les admissions en ALD par sexe. Les données les plus récentes datent de 1999. Trois périodes ont été déterminées pour analyser l'évolution des indicateurs de mortalité : 1981-1983, 1989-1991 et 1997-1999. L'utilisation de période triennale pour l'exploitation statistique a permis d'atténuer d'éventuels effets conjoncturels.

En revanche, les estimations du nombre de nouveaux cas de cancers portent sur les années 1985, 1990, 1992, 1995. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données plus récentes. Toutefois les données de 1995 devront être interprétées avec prudence car elles sont des projections sur les années antérieures. C'est la raison pour laquelle, nous avons aussi présenté les résultats de 1992 qui sont des modélisations effectuées à partir des registres des cancers.

INSEE

Les données utilisées pour faire l'état des lieux de la situation démographique dans les Alpes-Maritimes sont issues des recensements de la population.

Pour le calcul de l'indice comparatif de mortalité sur les trois périodes, trois recensements de la population française ont été utilisés. Il s'agit :

- Pour la période 1981-1983 du recensement de 1982 ;
- Pour la période 1989-1991 du recensement de 1990 ;
- Pour la période 1997-1999 du recensement de 1999.

ANNEXE 2

Liste des départements du programme national de dépistage du cancer du sein

Département	Date début de la campagne	Début validation des données	Durée de la campagne
Allier	01/09/94	01/09/94	2 ans
Alpes-Maritimes	01/01/98	01/01/98	2 ans
Ardennes	01/03/89	01/01/90	2,5 ans
Bouches-du-Rhône	15/02/90	15/02/90	3 ans
Calvados	01/07/96	01/07/96	2 ans
Charente	01/11/97	01/11/97	2 ans
Hérault	01/06/99	01/06/99	2 ans
Ile-et-Vilaine	01/01/95	01/01/95	2 ans
Indre	23/03/99	23/03/99	2 ans
Isère	01/01/91	01/01/91	2 ans
Loire	26/01/93	26/01/93	2 ans
Loire-Atlantique	01/04/96	01/04/96	2 ans
Marne	15/12/90	15/12/90	2 ans
Mayenne	20/06/94	20/06/94	2 ans
Meurthe et Moselle	24/06/96	24/06/96	2,5 ans
Moselle	01/04/97	01/04/97	3 ans
Nièvre	01/09/97	01/09/97	3 ans
Nord	15/09/97	15/09/97	3 ans
Oise	01/01/98	01/01/98	2 ans
Orne	14/09/92	01/01/95	3 ans
Puy-de-Dôme	01/09/95	01/09/95	2 ans
Bas-Rhin	15/05/89	15/05/89	2 ans
Rhône	01/01/90	01/01/90	2 ans
Saône-et-Loire	01/06/98	01/06/98	2,5 ans
Sarthe	15/11/89	01/01/92	2 ans
Yvelines	01/04/97	01/04/97	2 ans
Somme	01/12/90	01/01/91	2 ans
Var	01/01/96	01/01/96	2 ans
Haute-Vienne	01/04/96	01/04/96	2 ans
Essonne	03/01/00	03/01/00	2 ans
Seine-Saint Denis	01/10/99	01/10/99	2 ans
Val-d'Oise	01/09/91	01/09/91	3 ans

ANNEXE 3

Compte-rendu de la réunion avec le Dr François Eisinger le 08 octobre 2002 à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille

Dans les Bouches-du-Rhône, ARCADES est la structure de gestion chargée des dépistages du cancer du sein, du cancer colo-rectal et plus tard du cancer de l'utérus. Depuis 2000, ARCADES réfléchit à la mise en place de l'organisation du dépistage du cancer colo-rectal. En juillet et septembre 2002 les statuts d'ARCADES ont été modifiés :

- Des experts du dépistage colo-rectal ont rejoint l'association ;
- Le conseil d'administration a été modifié.

La phase de formation des médecins généralistes débutera au cours des mois de novembre-décembre 2002 et de janvier 2003, dans les sites pilotes des Bouches-du-Rhône. A partir du début de l'année 2003, des courriers d'invitation seront envoyés à la population cible du dépistage colo-rectal.

Les radiologues sont les acteurs clés du dépistage du cancer du sein.

Les médecins généralistes et les centres de lecture (une structure unique dans chaque département) sont les acteurs clés pour le dépistage du cancer colo-rectal.

Des débats portent actuellement sur la rétribution des médecins généralistes permettant de favoriser leur adhésion à la campagne de dépistage. Cette rétribution pourrait s'inscrire sous le code « participation à une étude épidémiologique ».

Très peu de dépistages se font au CHU. 80 % des dépistages du cancer du sein sont effectués par des radiologues de ville. 70 % des tests HémoCCult se feront par les généralistes.

Le dépistage précoce du cancer de la prostate n'a pas encore révélé d'intérêt ni de bénéfice pour le patient, dans la mesure où ce cancer n'aurait peut-être donné aucun signe clinique. L'évolution des cancers de la prostate est mal connue : elle peut être lente et le cancer peut se stabiliser par lui-même. Il est estimé que 20% des cancers dépistés n'auraient donné aucun signe. Ce n'est pas tant un marqueur de cancer (comme la PSA) qui est utile mais un marqueur de cancer évolutif, pour pouvoir éventuellement intervenir sur les cancers qui ne régresseront pas d'eux-mêmes. Aujourd'hui, ces marqueurs de cancers évolutifs n'existent pas.

Par ailleurs, le dépistage positif d'un cancer de la prostate engendre un traitement. Les séquelles potentielles des traitements actuels du cancer de la prostate sont importantes et varient en fonction des compétences des chirurgiens :

- Entre 25 et 70 % d'incontinence urinaire ;
- Entre 6 et 84 % d'impuissance.

Le dépistage permettrait de sauver quelques vies, mais on ne sait pas combien. Il est difficile de juger du rapport coût efficacité étant donné l'importance des séquelles possibles à la suite d'un traitement du cancer de la prostate. Les effets secondaires des traitements doivent nuancer toute volonté d'organisation du dépistage du cancer de la prostate.

Aujourd'hui en France, un taux de couverture de 80 % est estimé pour le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus. Ce qui soulève la question de l'intérêt de l'organisation de ce dépistage. Une optimisation possible du dépistage du cancer du col de l'utérus serait d'essayer de joindre, de sensibiliser et de suivre les populations féminines qui ne se soumettent pas au dépistage individuel. Plusieurs études ont montré que ces femmes ont de faibles revenus. La difficulté est de faire passer le dépistage comme priorité chez des femmes qui ont des problèmes économiques et de gestion du quotidien majeurs. Ainsi, l'organisation du dépistage permettra-t-elle de suivre davantage les femmes qui ne le sont pas assez et de moins suivre celles qui le sont trop.

Compte-rendu de la réunion avec le Pr. Moïse Namer le 28 octobre 2002 au Centre Antoine Lacassagne à Nice

Entre l'association APREMAS et le Centre Antoine Lacassagne (CAL) existe une relation non institutionnelle. L'une et l'autre structure fonctionnent indépendamment. Au départ, lorsque le département des Alpes-Maritimes a été désigné parmi les départements pilotes pour le dépistage du cancer du sein, le Professeur Moïse Namer oncologue et sénologue s'est entouré de professionnels existants et exerçants au CAL. Le local d'APREMAS a été mis à disposition pour le CAL. L'implication des professionnels du CAL à APREMAS est liée à la renommée du CAL pour la prise en charge des cancers du sein.

Entre la fin de la deuxième campagne et le début de la troisième campagne de dépistage du cancer du sein, APREMAS a interrompu son activité pendant une année (1997) dans l'objectif de se restructurer. Les deux premières campagnes de dépistage du cancer du sein ont été mises en place conjointement par la CPAM et le Conseil Général. Deux logiques se sont alors chevauchées. Lorsque l'InVS a demandé les données à APREMAS pour l'évaluation, il n'a pas été possible de les fournir car certaines n'avaient pas été recueillies et pour les autres, elles n'avaient pas été saisies sur un support informatique garantissant leur fiabilité. Ainsi, en 1997 l'association APREMAS a été restructurée à partir d'une seule et même logique. Le Conseil Général s'est retiré du Conseil d'Administration de l'Association. APREMAS est financé pour une moitié par le Conseil Général des Alpes-Maritimes et pour l'autre par la CPAM.

A partir de 2003, APREMAS assurera l'organisation du dépistage du cancer du sein dans le département des Alpes de Haute-Provence. Les financements seront assurés par la CPAM et le Conseil Général des Alpes de Haute-Provence. Les femmes se déplaceront chez les spécialistes agréés des Alpes-Maritimes car peu de radiologues sont installés dans les Alpes de Haute-Provence.

Il est impossible de généraliser le dépistage des cancers du sein génétiques car il faudrait inclure toutes les femmes âgées de plus de 20 ans. L'intérêt du dépistage généralisé des cancers du sein génétiques serait minime dans la mesure où ils représentent 5 à 10 % de l'ensemble des cancers du sein. Dans les Alpes-Maritimes, les prélèvements sanguins permettant de confirmer ou d'infirmer la présence d'un gène mutant chez une femme se font au CAL et sont envoyés au Centre Paoli-Calmettes à Marseille qui est agréé pour analyser les dosages des tests génétiques. Ce sur quoi des efforts sont à mettre en œuvre concerne les délais entre les prélèvements et les résultats qui sont actuellement de l'ordre d'une année, durée pendant laquelle les femmes peuvent s'angoïsser.

En 2003, APREMAS déposera un dossier d'accréditation à la Direction Générale de la Santé pour le dépistage du cancer colo-rectal. La formation des médecins généralistes et des gastro-entérologues sera organisée conjointement. Ainsi, la première campagne de dépistage du cancer colo-rectal pourrait débuter en 2004 dans le département des Alpes-Maritimes.

En revanche, l'URML réclame une rétribution de 10 euros par consultation spécifique au dépistage du cancer colo-rectal. Cette requête a été émise au niveau national et les négociations sont en cours. Cette réflexion en soulève une autre, celle du coût d'une campagne de dépistage du cancer colo-rectal. Le prix du test HémoCCult s'élève à 6 euros et il faut considérer le prix d'envoi des convocations. Actuellement environ 800 000 Francs soit 121 960 euros sont consacrés aux frais de timbres par an pour le dépistage du cancer du sein par l'association APREMAS. Il faut multiplier ce budget par deux car la campagne de dépistage du cancer colo-rectal concernent les hommes et les femmes.

Le Professeur Moïse Namer, en tant que cancérologue, est partisan du dépistage organisé du cancer de la prostate. Les urologues sont eux plus réticents. Aux Etats-Unis, le dépistage du cancer de la prostate est organisé depuis 5-6 ans. Dans la pratique, de plus en plus de personnes suivent un traitement suite à un dépistage individuel positif par PSA. Avant l'organisation du dépistage du cancer du sein, il n'y a pas eu d'évaluation du dépistage sur la mortalité. Concernant le cancer de la prostate, c'est en se lançant, certes prudemment, que les choses peuvent évoluer. La mise en place du dépistage du cancer de la prostate est liée à une volonté politique reconnaissant l'intérêt d'agir sur la courbe croissante de l'incidence de la prostate.

Enfin, l'organisation du dépistage du cancer de l'utérus n'apportera de bénéfices qu'au niveau de la qualité des prélèvements et de l'analyse des frottis.

Bibliographie

1. Fantino B., P.-F.F., Fabry J., *Le médecin et la prévention ; Questions à l'usage du généraliste*. Ellipses ed. 2001, Paris. 128.
2. *Recommandations pour le dépistage du cancer dans l'Union Européenne*, ed. InVS. 1999. 14.
3. Austoker J., *Breast cancer screening*. Cancer Research Campaign, Factsheet, 1991: p. 4.
4. Chérie-Challine L., M.F., *Cancer : évolutions récentes*, in *Revue française des affaires sociales*. 1999. p. 9-24.
5. Tubiana M., *Préface*, in *Dépistage des cancers. De la médecine à la santé publique*, INSERM, Editor. 1997: Paris. p. 1-3.
6. ANAES, *Evaluation du programme national de dépistage systématique du cancer du sein*. 1997, Paris. 83.
7. Ferrero J.M., N.M., *Cancers : évaluation, traitement et surveillance*, ed. J.A.e.P. Colonna. 1997, Paris: ESTEM.
8. Haagensen CD., *The physiology of the breast as it concerns the clinician*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1971. 109: p. 206-209.
9. Espié M., *Dépistage de masse du cancer du sein : c'est efficace !* Rev Prat MG, 2001. 15: p. 2101-4.
10. Carter CL., e.a., *Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24 740 breast cancer cases*. Cancer, 1989. 63: p. 181-187.
11. Lifrange E., C.C., *Les faces cachées du cancer du sein : modalités du suivi des hyperplasies et des cancers du sein*. Contracept Fertil Sex, 1999. 27: p. 364-7.
12. This P., C.C., *Approche de la ménopause chez la femme à risque de cancer du sein*. Gynécol Obstét Fertil, 2002. 30: p. 101-14.
13. Armstrong K., E.A., Weber B., *Assessing the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2000. 342: p. 564-71.
14. *Prédispositions génétiques aux cancers du sein ou de l'ovaire*. La Lettre Bulletin de liaison des amis de l'Institut Curie, 2001(48): p. 8.
15. Lasset C., B.V., *Prise en charge des femmes à risque héréditaire de cancer du sein : indications et modalités du dépistage par mammographie*. Bull Cancer, 2001. 88(7): p. 677-86.
16. Plu-bureau G., L.M., *Women at high risk for breast cancer can we define a group of women in France who could participate in a prevention trial ?* Contraception, Fertilité, Sexualité, 1995. 23: p. 199-202.
17. Jeffery P., S.M., Patricia Hartge Sc D., Sholom Wacholder PhD., Sonya M., Baker BS., Martha Berlin BA., Mary McAdams, Michelle M., Timmerman BS., Lawrence C., Brody PhD., and Margaret A., Tucker MD., *The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among ashkenazi Jews*. The New England Journal of Medicine, 1997. 336: p. 1401-1408.
18. Easton DF., F.D., Bishop T., and the Breast Cancer Linkage Consortium, *Breast and Ovarian Cancer Incidence in BRCA1-Mutation Carriers*. Am. J. Hum. Genet., 1995. 56: p. 265-271.
19. Schrag D., K.K., Garber JE., Weeks JC., *Decision analysis : effect of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations*. N Engl J Med, 1997. 336: p. 1465-71.
20. Hartmann LC., S.D., Woods JE., Crotty TP., Myers JL., Arnold PG., et al., *Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer*. N Engl J Med, 1999. 340: p. 77-84.
21. Meijers-Heijboer EJ., V.L., Brekelmans CTM., Seynaeve C., Tilanus-Linthorst MMA., Wagner A., et al., *Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with BRCA1 or BRCA2 mutation*. Lancet, 2000. 355: p. 2015-20.
22. Julian-Reynier C., E.F., Evans G., Foulkes W., Sobol H., *Variation in prophylactic surgery decisions*. Lancet, 2000. 356: p. 1687.
23. Eisinger F., J.-R.C., Sobol H., Stoppa-Lyonnet D., Lasset C., Nogues C., *Acceptability of prophylactic mastectomy in cancer-prone women*. JAMA, 2000. 283: p. 202-3.

24. Lasset C., V.P., Frenay M., Mihura J., Demange L., Switsers O., et al, *Résultats préliminaires : participation et suivi antérieur des femmes*, in *Etude pilote de dépistage du cancer du sein chez les femmes jeunes à risque familial*, J.L. Eurotext, Editor. 1997, Eurocancer: Paris. p. 432.
25. Lippman SM., B.P., *Tamoxifen prevention of breast cancer : an instance of the Fingerpost*. J Natl Cancer Inst, 1999. 91: p. 1809-19.
26. Dupont WD., P.D., *Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease*. N Engl J Med, 1985. 312: p. 146-51.
27. Jensen RA., D.W., Page DL., *Diagnostic criteria and cancer risk of proliferative breast lesions*. J Cell Biochem, 1993. 17: p. 59-64.
28. Dupont WD., P.D., Parl FE., Vnendcak-Jones CL., Walton PD., Plummer BS., et al., *Long term risk of breast cancer in women with fibroadenoma*. N Engl J Med, 1994. 331: p. 10-5.
29. Jacobs TW., B.C., Colditz G., Conolly JL., Schnitt SJ., *Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 1999. 340: p. 430-6.
30. Schairer C., L.J., Sturgeon S., Brinton L., Hoover R., *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk*. JAMA, 2000. 283: p. 485-91.
31. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, *Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiologic studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer*. Lancet, 1997. 350: p. 1047-59.
32. Clavel-Chapelon F., H.C., *Traitement hormonal de la ménopause et risque de cancer du sein*. Presse Med, 2000. 29: p. 1688-93.
33. ANAES, *Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Etude d'évaluation technologique*. 1999, Paris: ANAES.
34. Tristan H., *Imagerie du sein*, in *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge ?*, Inserm, Editor. 1998, Inserm: Paris. p. 517-71.
35. Pisano E. D., P.C.A., *Digital mammography, sestamibi breast scintigraphy, and positron emission tomography breast imaging*. Radiol. Clin. North Am., 2000. 38 (4): p. 861-9.
36. ANAES, *service des recommandations professionnelles. Recommandations pour la pratique clinique : cancer du sein*. 1998.
37. *Risques héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ?*, ed. E. INSERM. 1998, Paris.
38. Nyström L., R.L., Wall S., Lindgren A., Lindqvist M., Ryden S., et al., *Breast cancer screening with mammography : overview of swedish randomised trials*. Lancet, 1993. 341: p. 973-8.
39. Elwood JM., C.B., Richardson AK., *The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women*. Online J Curr Clin Trials, 1993. 32: p. 1-50.
40. Smart CR., e.a., *Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 current evidence from randomized controlled trials*. Cancer, 1995. 75: p. 1619-26.
41. Blanks RG., M.S., McGahan CE., Quinn MJ. Babb PJ., *Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-98 : comparison of observed with predicted mortality*. BMJ, 2000. 321: p. 665-9.
42. Van den Akker-van Marle E., d.K.H., Boer R., van der Maas P.J., *Reduction in breast cancer mortality due to the introduction of mass screening in the Netherlands : comparison with the United Kingdom*. J Med Screen, 1999. 6: p. 30-4.
43. Australian Institute of Health and Welfare, *Breat screen Australia archivement report 1997 and 1998*. 2000, AIHW: Canberra.
44. Canada, S., *Programmes organisés de dépistage du cancer du sein au Canada. Rapport de 1997 et 1998*. 2001, Santé Canada: Ottawa.
45. Fourme E., U.Z., Jouglu E., Cherie-Challine L., Ancelle-Park R., *Analyse de la mortalité par cancer du sein dans les départements ayant un programme de dépistage mammographique organisé depuis plusieurs années*. 2002.
46. Gotzsche PC., O.O., *Is screening for breast cancer with mammography justifiable ?* Lancet, 2000. 355: p. 129-33.
47. Gotzsche PC., *Cochrane review on screening for breast cancer with mammograp*. 2001.

48. Ancelle-Park R., N.J., Paty AC., *Dépistage du cancer du sein. Evaluation du suivi épidémiologique. Situation au 31 décembre 2000.* 2002. 40.
49. Tabar L., L.L., Andreson I., Duffy SW., Nyström L., Rutqvist LE., et al., *Breast cancer screening with mammography in women 40-49 years : report of the organizing committee and collaborators, Falun Meeting, Falun, Sweden (21 and 22 march, 1996).* Int J Cancer, 1996. 68: p. 693-9.
50. Hendrick RE., S.R., Rutledge JH., Smart CR., *Benefit of screening mammography in women ages 40-49 : a new meta-analysis of randomized controlled trial.* J Natl Inst Monogr, 1997. 22: p. 87-92.
51. Gilles R., *Breast cancer in women 35 years old or younger : clinical and mammographic features.* Eur Radiol, 1995. 5: p. 630-2.
52. Saetersdal A., e.a., *Inherited predisposition to breast carcinoma : results of first round examination of 537 women at risk.* Anticancer Res, 1996. 16: p. 1989-92.
53. Fayers PM., J.D., *Measuring and analysing quality of life in cancer trials. A review.* Statistics Med, 1983. 2: p. 429-446.
54. Flanagan JC., *Measurement of quality of life. Current state of the art.* Arch. Phys. Med. Rehabil., 1982. 63: p. 56-59.
55. Rodary C., L.A., Hill C., *Evaluation de la qualité de vie dans la recherche clinique en oncologie.* Bull Cancer, 1998. 85: p. 140-148.
56. Whoqol Group, *Study protocol for the World Health Organisation project to develop a quality of life assesment instrument (Whoqol).* Qual. Life Res., 1993. 2: p. 153-159.
57. Carter BS., B.T., Steinberg GD., Childs B., Walsh C., *Mendelian inheritance of familial prostate cancer.* Proc Natl Acad Sci USA, 1992. 89: p. 3367-71.
58. Bedenne L., F.J., Boutron M., Piard F., Cauvin J. Hillon P., *Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis ? A study of adenomatous remnats in a population-based series of large bowel cancers.* Cancer, 1992. 69: p. 883-88.
59. ANAES, *Dépistage du cancer du sein par mammographie : évaluation de la méta-analyse de Gotzsche et Olsen.* 2002, ANAES: Paris. p. 17.
60. Fontaine D., *Les facteurs d'adhésion et de résistance au dépistage du cancer du sein.* 2001, ORS Rhône-Alpes. p. 117.
61. Huggins C., H.C., *Studies on prostatic cancer. I : the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases carcinoma of the prostate.* The journal of urologie, 2002. 167(2): p. 948-951.
62. Ellis WJ, L.P., *Prostate cancer.* Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 1994. 23: p. 809-24.
63. Gilliland FD., K.C., *Male genital cancers.* Cancer, 1995. 75(1): p. 295-315.
64. Whitmore WF., *Natural history of prostatic cancer.* Prog Clin Biol Res, 1984. 153: p. 343-57.
65. Ware JL., *Prostate cancer progression : implications of histopathology.* Am J Pathol, 1994. 145: p. 983-93.
66. McNeal JE., B.D., Kindrachuk RA., Redwine EA., Freiha FS, Stamey TA., et al., *Patterns of progression in prostate cancer.* Lancet, 1986. 1: p. 60-3.
67. Scardino PT., W.R., Hudson MA., *Early detection of prostate cancer.* Hum Patol, 1992. 23: p. 211-22.
68. Seidman H., M.M., Gelb SK, Silverberg E., *Probabilities of eventually developing or dying of cancer-United States.* CA Cancer J Clin, 1985. 35: p. 36-56.
69. Cuzin B., M.H., Thorat F., Charvet-Protat S., *Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate.* Progrès en Urologie, 2000. 10: p. 124-127.
70. Dugan JA, B.D., Myers RP, Qian J, Bergstralh EJ, Oesterling JE., et al., *The definition and preoperative prediction of clinically insignificant prostate cancer.* JAMA, 1996. 275: p. 288-94.
71. Häggman M.J., M.J., Wojno KJ, Oesterling JE., *The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer : critical issues.* J Urol, 1997. 158: p. 12-22.
72. ANAES, *Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate.* 1998, ANAES: Paris. p. 115.

73. Comité consultatif de l'Union européenne sur la prévention du cancer, *Le dépistage du cancer : Recommandations pour l'Union européenne*. adsp actualité et dossier en santé publique, 2001. 34: p. 72-77.
74. National Institute of Health, N.C.I., *Prostate cancer (invasive)*, in *SEER cancer statistics review, 1973-1994*. 1997, NIH, NCI: Bethesda. p. 393-404.
75. Mangin P., *Facteurs de risque et dépistage du cancer de la prostate*. 2000, urologues.com.
76. Chauvet B., V.A., Davin JL., Nahon S., *Actualités sur le dépistage, le diagnostic et le traitement des cancers de la prostate*. Bull Cancer, 2002. 89: p. 37-45.
77. Spitz MR., C.R., Fueger JJ., Babaian RJ., Newell GR., *Familial patterns of prostate cancer : a case-control analysis*. J Urol, 1991. 146: p. 1305-7.
78. Steinberg GD., C.B., Beaty TH., Childs B., Waish PC., *Family history and the risk of prostate cancer*. Prostate, 1990. 17: p. 337-47.
79. Giovannucci E., T.T., Speizer FE., Ascherio A., Vessey MP. Colditz GA., *A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men*. JAMA, 1993. 269: p. 878-82.
80. *Vasectomy and prostate cancer*. Lancet, 1991. 337: p. 1445-6.
81. Pienta KJ., E.P., *Risk factors for prostate cancer*. Ann Intern Med, 1993. 118: p. 793-803.
82. Zaridze DG., B.P., *Cancer of prostate : epidemiology and aetiology*. Br J Urol, 1987. 59: p. 493-502.
83. Irani J., *Conditions théoriques pour le dépistage d'un cancer. Exemple du cancer prostatique*. Progrès en Urologie, 1999. 9: p. 435-439.
84. Young G.P., M.F.A., St John D.J.B., *Clinical methods for early detection : basis, use and evaluation*, in *Prevention and early detection of colorectal cancer*, R.P. Young G.P., Levin B. ed, Editor. 1996, Saunders: London. p. 241-270.
85. Oesterling JE., *Prostate specific antigen : a critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol, 1991. 145: p. 907-23.
86. Partin AW, B.C.H., Chan DW, Epstein JL, Oesterling JE., Rock RC, et al., *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer : influence of tumor differentiation tumor volume and benign hyperplasia*. J Urol, 1990. 143: p. 747-52.
87. Hudson LA., *Prostate specific antigen and the clinician*. Adv Urol, 1993. 6: p. 157-87.
88. Villers A., C.D., *PSA libre : l'utilisation en routine est prématurée pour le dépistage du cancer de la prostate*. Progrès en Urologie, 2000. 10: p. 618-621.
89. Prestigiacomo AF., S.T., *Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4,0 to 10,0 ng/ml range in male volunteers*. J Urol, 1996. 155: p. 1977-80.
90. Beerlage H.P., d.R.T.M., de la Rosette J.J.M.C.H., *Considerations regarding prostate biopsies*. Eur. Urol., 1998. 34: p. 303-312.
91. Faivre J., T.M.A., El M'Rini T., *Les conditions nécessaires au dépistage des cancers digestifs*. Hepato-gastro, 1997. 4(suppl.): p. 21-24.
92. El-Galley R.E.S., P.J.A., Sanders W.H., Keante T.E., Galloway N.T.M., Cooner W.H., Graham S.D., *Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma*. Urology, 1995. 46: p. 200-204.
93. Richie JP., C.W., Ahmann FR., Hudson MA., Scardino PT., Flanigan RC., et al., *Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination*. Urology, 1993. 42: p. 365-74.
94. Drago DR., Y.J., *Prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer*. J Surg Oncol, 1992. 49: p. 172-5.
95. Simak R., E.M., Hainz A., Kratzik C., Marberger M., *Is transrectal ultrasonography needed to rule out prostatic cancer with normal findings at digital rectal examination and normal serum prostate specific antigen ?* Eur Urol, 1993. 24: p. 474-8.
96. Sancho-Garnier H., *Programme de dépistage de masse : quelles stratégies ?*, in *Dépistage des cancers*, INSERM, Editor. 1997: Paris. p. 55-61.
97. American College of Physicians, *Screening for prostate cancer*. Ann Intern Med, 1997. 126: p. 480-484.

98. Von Eschenbach A., H.R., Murphy G.P. et al., *American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer : update June 10, 1997*. Cancer, 1997. 80: p. 1805-1807.
99. Schröder F.H., D.L.J., Kirkels W., De Koning H.J., Standaert B., *European randomized study of screening for prostate cancer, progress report of Antwerp and Rotterdam pilot studies*. Cancer, 1995. 76: p. 129-134.
100. Standaert B., D.L., *The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer : an update*. Cancer, 1997. 80(9): p. 1830-4.
101. Frazier HA, R.J., Paulson DF.,, *Radical prostatectomy : the pros and cons of the perineal versus retropubic approach*. J Urol, 1992. 147: p. 888-90.
102. Pedersen KV., H.A., *Radical retropubic prostatectomy for localised prostatic carcinoma : a clinical and pathological study of 201 cases*. Scand J Urol Nephrol, 1993. 27: p. 219-24.
103. Hautman RE., S.T., Wenderoth UK.,, *Radical retropubic prostatectomy : morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases*. Urology, 1994. 43 Suppl: p. 47-51.
104. Davies AH., D.H., Ramarakha P., Durrant KD, Fellows GJ.,, *External-beam radiation for carcinoma of the prostate*. Eur Urol, 1990. 18: p. 117-9.
105. Greskovich , Z.G., Sherman NE., Johnson DE.,, *Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer : an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy*. J Urol, 1991. 146: p. 798-802.
106. Mettlin C., M.G., McDonald C., Menck H.,, *The national Cancer data base report on increased use of brachytherapy for the treatment of patients with prostate carcinoma in the US*. Cancer, 1999. 86: p. 1877-82.
107. Chauveinc L, F.T., Solignac S., Rosenwald JC., Thiounn N., Firmin F., Cosset JM.,, *Les indications de la curiethérapie de prostate par implantation permanente*. Cancer Radiothérapie, 2002. 6(3): p. 154-158.
108. Association française d'urologie, *Conclusions sur le dépistage du cancer de la prostate*. Progr Urol, 2000. 10: p. 127.
109. Murphy G., Khoury S., Partin A., Denis L. *Prostate cancer second international consultation on prostate cancer*. 1999. Paris.
110. Benhamiche AM., *Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé*. Gastroenterol Clin Biol, 1998. 22: p. S3-S11.
111. Faivre J., *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. 2001, France: Springer Digest. 110.
112. Winawer SJ., F.R., Miller L., Godlee F., Stolar MH, Mulrow CD., et al., *Colorectal cancer screening : clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology, 1997. 112: p. 594-642.
113. Conseil d'Evaluation des Technologies de la Santé du Québec, *Le dépistage du cancer colorectal*. 1999, CETS: Québec.
114. Diebold MD., B.J., *Conduite à tenir devant un polype "transformé"*. Gastroenterol Clin Biol, 1998. 22: p. S147-S154.
115. Waye JD., L.B., Frankel A., Geller SA.,, *Small colon polyps*. Gastroenterology, 1988. 83: p. 120-2.
116. Nusko G., M.U., Partzsch U., Altendorf-Hofman A., Groitl H., Wittekind C., et al., *Invasive carcinoma in colorectal adenomas : multivariate analysis of patient and adenoma characteristics*. Endoscopy, 1997. 29: p. 626-31.
117. Pottier D, B.M., Pillon D et al.,, *Evolution du stade diagnostic et des modalités thérapeutiques des cancers colorectaux dans le Calvados et le Côte d'Or*, in *Recherche et politiques de santé : l'apport des registres de morbidité*. INSERM, Editor. 1992, documentation française: Paris. p. 81-4.
118. Siegel RS, H.M., Smith LE.,, *Colorectal cancer : diagnosis and staging*, in *Gastrointestinal oncology*. 1992: Philadelphia. p. 285-92.
119. Faivre J., G.P., Launoy G. et al.,, *Les cancers digestifs en France. Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale*. Gastroenterol Clin Biol, 1997. 21: p. 174-80.
120. Pillon D., B.M., Arveux P. et al.,, *Evolution du stade diagnostic et des modalités thérapeutiques du cancer colorectal dans le département de la Côte d'Or entre 1976 et 1985*. Gastroenterol Clin Biol, 1991. 15: p. 144-9.
121. URCAM, *L'Etat des lieux du dépistage du cancer colo-rectal en région PACA*. Les cahiers de la santé, 2002. n°2: p. 5.

122. Société Nationale Française de Gastroentérologie, F.N.d.C.d.L.c.I.C., Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, *Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Conférence de consensus. Paris, 29 et 30 janvier.* Gastroenterol Clin Biol, 1998. 22: p. S1-S295.
123. ANAES, *Place de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du cancer colorectal.* 2001: Paris. p. 60.
124. Faivre J., D.V., *Le dépistage du cancer colorectal Certitudes et questions.* Gastroenterol Clin Biol, 2002. 26: p. B86-B93.
125. Thomas G., *Cancer colorectal et tests génétiques,* in *Dépistage des cancers,* INSERM, Editor. 1997: Paris. p. 151-157.
126. Bonelli L., M.H., Conio M., Bruzzi P., Aste H., *Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case control study.* Int J Cancer, 1988. 41: p. 513-517.
127. Lovett E., *Family studies in cancer of the colon and the rectum.* Br J Surg, 1976. 63: p. 13-18.
128. Lynch HT., L.S., Smyrk T., Boman B., Watson P., Lynch J., *Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch I & II) genetics, pathology, natural history and cancer control, Part I.* Cancer Genet Cytogenet, 1991. 53: p. 143-160.
129. *Cancer colorectal. De bonnes raisons pour mettre en oeuvre les dépistages.* Prescrire, 1998. 18: p. 609-23.
130. Mulcahy HE., F.M., O'Donoghue DP., *Screening for asymptomatic colorectal cancer.* BMJ, 1997. 314: p. 285-91.
131. Gatta G., F.J., Capocaccia R., Ponz de Leon M. and the EURO CARE Working Group., *Survival of colorectal cancer in patients in Europe during the period 1978-1989.* Eur J Cancer, 1998. 34: p. 2176-83.
132. Arveux I., B.M., El Mrini T., Arveux P., Liabeuf A., Pfitzenmeyer P. et al., *Colon cancer in the elderly : evidence for major improvements in health care and survival.* Br J Cancer, 1997. 76: p. 963-7.
133. Herbert C., L.G., *Le dépistage organisé du cancer colorectal en France. Système de soins et logiques professionnelles.* Santé publique, 1999. 11(n°4): p. 391-407.
134. Mc Farland EG., B.J., Helical CT., *Colonography (virtual colonoscopy). The challenge that exists between advancing technology and generalizability.* Am J Roentgenol, 1999. 173: p. 549-59.
135. Dukes CE., *The classification of cancer of the rectum.* J Pathol, 1932. 35: p. 323-32.
136. Gunderson LL., S.H., *Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy.* Cancer, 1974. 34(4): p. 1278-92.
137. ODLC, *Dépistage colorectal. Le bilan 1991-2000.* Lettre d'information, 2002(2).
138. Direction générale de la santé, *Dépistage du cancer colo-rectal.* Cahier des charges structure de gestion, 2002: p. 1-4.
139. Lieberman DA., *Cost-effectiveness model for colon cancer screening.* Gastroenterology, 1995. 109: p. 1781-90.
140. Gyrd-Hansen D., S.J., Kronborg O., *Colorectal cancer screening : efficiency and effectiveness.* Health Econ, 1998. 7: p. 9-20.
141. Wagner JL., T.S., Brown M., Ching A., Almeida R., *Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults,* in *Prevention and early detection of colorectal cancer,* R.P. Young GP., Levin B., eds, Editor. 1996, W.B. Saunders Company Ltd: London. p. 321-41.
142. Arveux P., L.C., Pitard A., *Coûts d'un programme efficient de dépistage du cancer du côlon.* Gastroenterol Clin Biol, 1998. 22: p. S49-S55.
143. Hardcastle JD., C.J., Robinson MH. et al., *Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer.* Lancet, 1996. 348: p. 1472-7.
144. Kronborg O., F.C., Olsen J. et al., *Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test.* Scand J Gastroenterol, 1989. 24: p. 599-606.
145. Kronborg O., F.C., Olsen J., Jorgensen O., Sondergaard O., *Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test.* Lancet, 1996. 348: p. 1467-71.
146. Mandel JS., C.T., Ederer F., Bond JH., *Colorectal cancer mortality : effectiveness of biennial screening for fecal occult blood.* J Natl Cancer Inst, 1999. 91: p. 434-37.

147. Faivre J., T.M., Milan C., Lejeune C., Durand G., Lamour J., *Controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer in Burgundy (France). Result of the first 9 years.* Gastroenterology, 1999. 116: p. A400.
148. Ménégoz F., B.R.J., Arveux P., et al., *Cancer incidence and mortality in France, 1975-1995.* European Journal of Cancer Prevention, 1997. vol. VI, n°5: p. 442-466.
149. Riethmuller D., S.J.P., Mougin C., *Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.* Gynécol Obstét Fertil, 2002. 30: p. 139-46.
150. Hill C., D.F., Sancho-Garnier H., *Epidémiologie des cancers*, ed. Flammarion. 1997, Paris: Médecine-Sciences. 81.
151. Bosch FX, M.M., Munoz N., Sherman M., Jansen AM., Peto J. et al., *International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer : a worldwide perspective.* J Natl Cancer Inst, 1995. 87: p. 796-802.
152. Koutsky L., *Epidemiology of genital human papillomavirus infection.* Am J Med, 1997. 102: p. 3-8.
153. Magnusson PK. Sparen P., G.U., *Genetic link to cervical tumours.* Nature, 1999. 400: p. 29-30.
154. Ho GYF., B.R., Beardsley L., Chang CJ., Burk RD., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women.* N Engl J Med, 1998. 338: p. 423-8.
155. Weintraub J., *The coming revolution in cervical cytologie : a pathologist's guide for the clinician.* Gynécologie Obstétrique, 1997. 5: p. 1-6.
156. Crisap-France, *Les frottis cervicaux-vaginaux de dépistage. Analyse de 815 842 examens réalisés en 1992.* 1994, Dijon: Crisap-France.
157. Goodman A., H.M., *Cell surplus on sampling devices after routine cervical cytologie smears. A study of residual cell populations.* J Reprod Med, 1996. 41: p. 239-41.
158. Department of health and human services, *Improving the quality of clinician pap smear technique and management, client pap smear education and evaluation of pap smear laboratory testing : a resource guide for title X family planning projects.* 1989, US dept of Health and Human Services: Washington DC.
159. Lee KR, A.R., Birdsong GG., Corkill ME., McIntosh KM, Inhorn SL., *Comparison of conventional Papanicolaou smears and fluid-based thin-layer system for cervical cancer screening.* Obstet. Gynecol, 1997. 90: p. 278-84.
160. Weintraub J., M.A., *Efficacy of a liquid-based thin layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer.* Diagn Cytopathol, 2000. 22: p. 52-9.
161. Saurel J., R.M., Landi M., Bondu C., Montoya G., Morancé C., Auber M., Percheron N., Santa-Maria M., Bec M., Berteau MJ., Muller E., Gominet C., Besserves S., Thomas E., *Dépistage cytologique du cancer du col utérin par prélèvements en milieu liquide (CytoRich). Etude préliminaire d'une série de 111 292 patientes.* Contracept Fertil Sex, 1999. 27: p. 853-7.
162. Schaffer P., *Dépistage du cancer du col de l'utérus*, in *Dépistage des cancers*, INSERM, Editor. 1997: Paris. p. 47-51.
163. IARC, *Working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer : duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies.* Brit Med, 1986. 293: p. 659-64.
164. La Rosa E., *Le dépistage chez l'adulte.* Que sais-je ed. Vol. 3154. 2000, Paris: puf. 128.
165. Eisinger F., G.V., Julian-Reynier C., Moatti J-P., *Dépistage des cancers*, in *Baromètre santé 2000, Résultats*, CFES, Editor. 2001: Vanves. p. 329. 355.
166. Rousseau A., B.P., Merlière J., Treppoz H., Heules-Bernin B., Ancelle-Park R., *Evaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie.* BEH, 2002. n°19: p. 81-84.
167. Mignotte H., P.D., Fontanière B., Nachury L-P., Blanc-Jouvand A., Fouillat V., Chauvin F., Lasset C., *Le dépistage de masse du cancer du col utérin peut-il atteindre une population à risque ? Résultats d'un programme pilote de dépistage de masse du cancer du col utérin dans trois communes de l'agglomération lyonnaise.* Bull Cancer, 1999. 86 (6): p. 573-9.