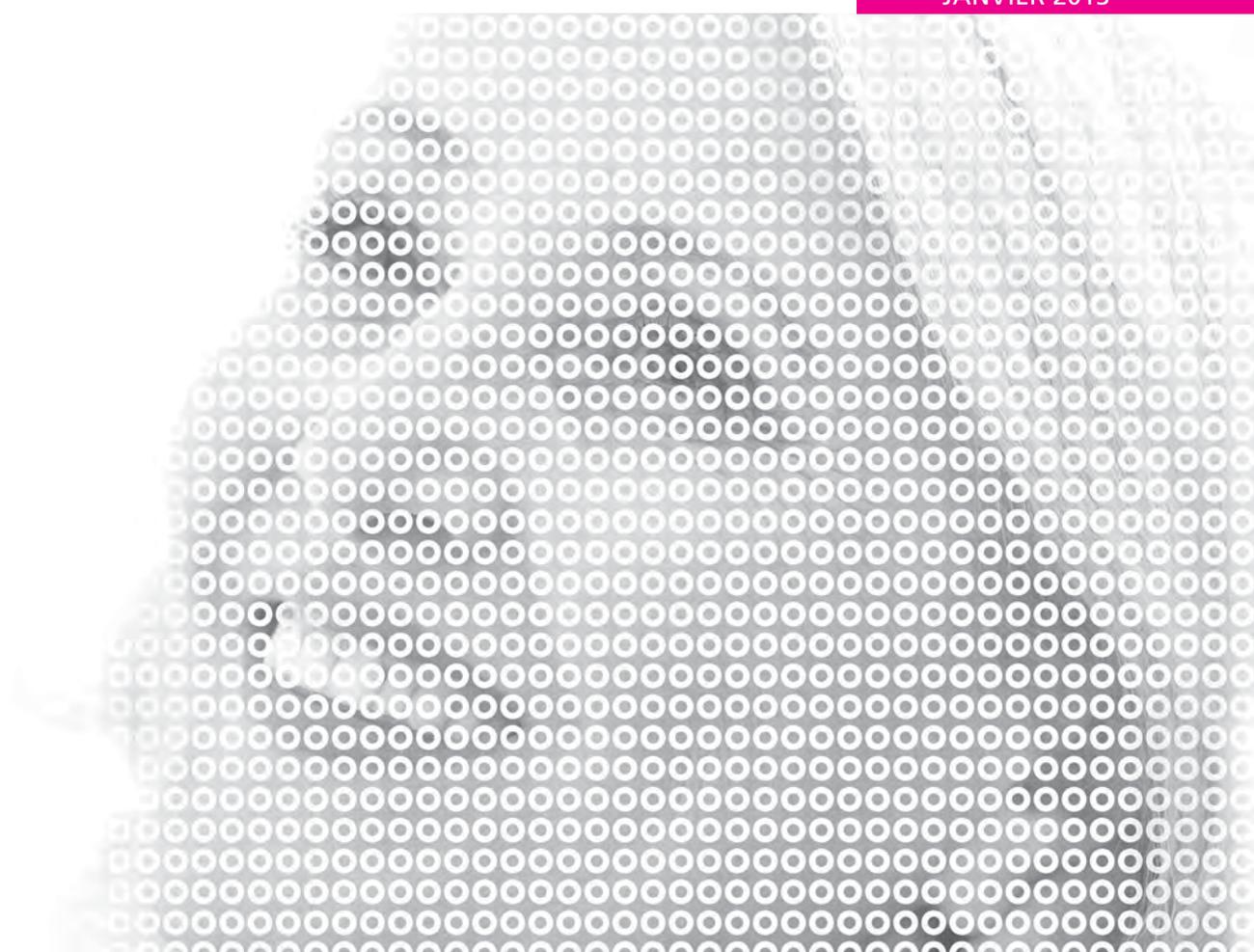


SIMULATION DE COHORTES AVEC ET SANS DÉPISTAGE PAR MAMMOGRAPHIE : PROBABILITÉ CUMULATIVE SUR 20 ANS D'AVOIR AU MOINS UN FAUX POSITIF OU UNE BIOPSIE BÉNIGNE

JANVIER 2013



Institut national de santé publique du Québec

SIMULATION DE COHORTES AVEC ET SANS DÉPISTAGE PAR MAMMOGRAPHIE : PROBABILITÉ CUMULATIVE SUR 20 ANS D'AVOIR AU MOINS UN FAUX POSITIF OU UNE BIOPSIE BÉNIGNE

JANVIER 2013

Unité Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

*Institut national
de santé publique*

Québec 

AUTEURS

Nathalie Vandal

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

Éric Pelletier

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

Anne-Maëlle Fontenoy

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

Jacques Brisson

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

MISE EN PAGES

Sylvie Muller, agente administrative

Analyse des politiques de dépistage et de lutte contre les maladies chroniques
Direction de l'analyse et de l'évaluation des systèmes de soins et services

Pour citer ce document : Vandal N, Pelletier E, Fontenoy AM, Brisson J, Simulation de cohortes avec et sans dépistage par mammographie : probabilité cumulative sur 20 ans d'avoir au moins un faux positif ou une biopsie bénigne. 2013. Rapport de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). N° de publication : 1609. 32 pages.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 1^{er} TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-66967-8 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

SOMMAIRE

Le développement d'outils visant à informer les femmes qui doivent décider si elles participeront ou non au Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS) a comme objectif l'obtention d'un consentement éclairé à la participation. La meilleure méthode pour illustrer de façon quantitative les avantages et inconvénients potentiels du dépistage est la simulation de cohortes exposées aux conditions que nous avons connues au Québec au cours des dernières années. Une première cohorte de 1 000 femmes soumises à une mammographie de dépistage aux deux ans de l'âge de 50 à 69 ans, soit 10 dépistages en 20 ans, peut ainsi être comparée à une deuxième cohorte de 1 000 femmes qui ne participent pas au programme de dépistage durant cette même période. La différence entre les résultats de ces deux cohortes simulées met ainsi en évidence certains avantages et inconvénients potentiels du dépistage dans le cadre du PQDCS.

Les deux événements simulés pour chacune des cohortes sont le nombre de femmes avec au moins un faux positif à la mammographie qui surviendraient au cours d'un suivi de 20 ans ainsi que le nombre de femmes qui aurait au moins une biopsie d'une lésion qui s'avère bénigne (biopsie bénigne), au cours de la même période. Un faux positif représente une mammographie de dépistage anormale pour laquelle aucun cancer n'a été diagnostiqué dans l'année suivant cette mammographie. Une mammographie de dépistage est considérée comme anormale lorsqu'une investigation (examens supplémentaires) est nécessaire pour déterminer s'il y a cancer du sein ou non. Une biopsie bénigne est une biopsie (par forage ou chirurgicale) réalisée lors d'une investigation d'une mammographie anormale n'aboutissant pas à un diagnostic de cancer du sein.

Parmi la cohorte de 1 000 femmes soumises à une mammographie de dépistage aux deux ans de l'âge de 50 à 69 ans, nous estimons que 418 d'entre elles auraient eu au moins une investigation pour anomalie sans diagnostic de cancer du sein (faux positifs à la mammographie) et 90 femmes auraient eu au moins une biopsie bénigne. Parmi la cohorte de 1 000 femmes qui ne participent pas au programme durant cette même période, 271 femmes référées pour mammographie, suite à la présence de symptômes ou pour un examen de routine recommandé par son médecin, auraient eu au moins un faux positif à la mammographie et 65 auraient eu au moins une biopsie bénigne. Il en résulte que, dans la cohorte de 1 000 femmes qui participent au dépistage systématique 147 femmes de plus auraient au moins un faux positif et 25 de plus auraient au moins une biopsie bénigne comparativement aux non participantes.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1 Cohorte avec dépistage	3
1.1.1 Sources de données	3
1.1.2 Modèle statistique	4
1.2 Cohorte sans dépistage	7
1.2.1 Sources de données	7
1.2.2 Modèle statistique	8
2 RÉSULTATS	13
3 DISCUSSION.....	15
ANNEXE 1 REVUE DE LITTÉRATURE DES ÉTUDES QUI ONT ESTIMÉ LE RISQUE CUMULÉ DE FAUX POSITIF OU DE BIOPSIE BÉNIGNE SUR UN TOTAL DE 10 MAMMOGRAPHIES DE DÉPISTAGE	17

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Description des exclusions de la base de données contenant l'information sur les participantes au PQDCS	4
Tableau 2	Combinaisons entre le groupe d'âge et le rang de la mammographie.....	5
Tableau 3	Nombre cumulatif de femmes, avec ou sans dépistage, qui auront un événement au cours de 20 années de suivi	14
Figure 1	Comparaison entre les probabilités d'évènements observées et prédites selon le rang de la mammographie parmi les participantes au PQDCS	7
Figure 2	Illustration du début de suivi sans dépistage.....	8
Figure 3	Illustration des différents scénarios possibles de suivi sans dépistage découpés par âge et année de calendrier	10
Figure 4	Comparaison entre les probabilités d'évènements observées et prédites selon le groupe d'âge des non participantes	11
Figure 5	Comparaison du nombre d'évènements cumulés entre une cohorte de 1 000 femmes participantes au programme et 1 000 femmes non participantes	13

LISTE DES ABRÉVIATIONS

FTQ	Fichier des tumeurs du Québec
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
PQDCS	Programme québécois de dépistage du cancer du sein
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SI-PQDCS	Système d'information du PQDCS

INTRODUCTION

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a mis en place un groupe d'experts pour l'aider à développer des outils visant à informer les femmes qui doivent décider si elles participeront ou non au Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS). Le groupe d'experts est d'avis que le choix de participer ou non au PQDCS serait plus éclairé si les femmes avaient en main des probabilités d'événements qui illustrent certains avantages et inconvénients potentiels du dépistage par mammographie. L'équipe d'évaluation du PQDCS de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a reçu le mandat de procéder à des simulations qui permettent d'obtenir de telles valeurs.

Les simulations décrites dans ce rapport illustrent ce qui pourrait survenir dans deux cohortes fictives de femmes si les conditions que nous avons connues au Québec au cours des dernières années se maintenaient pour les 20 prochaines années. La première cohorte simule 1 000 femmes soumises à une mammographie de dépistage aux deux ans de l'âge de 50 à 69 ans, soit 10 dépistages en 20 ans (cohorte avec dépistage). La deuxième cohorte simule 1 000 femmes qui ne participent pas au PQDCS durant cette même période (cohorte sans dépistage) mais qui ont recouru à la mammographie suite à une référence médicale due à la présence de symptômes ou pour un examen de routine recommandé par son médecin. La différence entre ces deux cohortes met en évidence certains avantages et inconvénients potentiels du dépistage.

Étant donné que l'information disponible chez les femmes qui participent au programme de dépistage et chez celles qui s'en abstiennent n'était pas identique, une approche méthodologique sensiblement différente a été utilisée pour simuler chaque cohorte.

Les deux événements qui ont été retenus pour ce rapport sont le nombre potentiel de femmes avec au moins un faux positif à la mammographie ainsi que le nombre de femmes avec au moins une biopsie d'une lésion qui s'est avérée bénigne (biopsie bénigne). Un faux positif représente une mammographie de dépistage anormale pour laquelle aucun cancer (carcinome infiltrant ou carcinome canalaire *in situ*) n'a été diagnostiqué un an suivant cette mammographie. Une mammographie de dépistage est considérée comme anormale lorsqu'une investigation (examens supplémentaires) est nécessaire pour déterminer s'il y a ou non présence de cancer du sein. Une biopsie bénigne est une biopsie (par forage ou chirurgicale) réalisée lors de l'investigation d'une mammographie anormale n'aboutissant pas à un diagnostic de cancer du sein.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 COHORTE AVEC DÉPISTAGE

1.1.1 Sources de données

L'information sur les dépistages provient de la base de données du système d'information du PQDCS (SI-PQDCS) contenant les dépistages effectués de 1998 au 31 décembre 2006. Cette base de données permet d'identifier, pour chaque dépistage, la femme ayant reçu la mammographie, son consentement à participer au PQDCS, son âge lors du dépistage, la date de la mammographie, le résultat de la mammographie (normal ou anormal), ainsi que la présence de symptômes (masse, écoulement ou inversion du mamelon), de prothèse mammaire (actuellement ou avant) et d'antécédents de mammographies et de biopsies tels que rapportés par la femme lors du dépistage.

L'information sur l'investigation des mammographies anormales et les diagnostics de cancer du sein provient de trois bases de données : RAMQ, MedÉcho et le SI-PQDCS (rapport de confirmation diagnostique, rapport de pathologie et rapport du clinicien). Lors de la réalisation des analyses, l'information était disponible pour un suivi de deux ans après le dépistage pour les mammographies réalisées entre 1998 et 2005 et pour un suivi d'un an pour les mammographies de 2006. Ces bases de données renferment l'information sur les diagnostics de cancer du sein, les biopsies par forage et les biopsies chirurgicales subséquentes à un dépistage.

Le jumelage des bases de données a été réalisé à l'aide du numéro d'identification du dépistage. La base de données jumelée contenait 1 628 594 mammographies de dépistage réalisées chez des femmes ayant signé le formulaire de consentement. Des exclusions ont été effectuées de façon à assurer la validité des données utilisées par rapport au modèle statistique posé (tableau 1). La base de données finale contient 1 267 111 mammographies. Certaines exclusions supplémentaires et spécifiques à chaque analyse doivent être appliquées par la suite.

Tableau 1 Description des exclusions de la base de données contenant l'information sur les participantes au PQDCS

Causes de l'exclusion	Nombre de femmes (N = 1 628 594)
• Dépistages dont le résultat de l'investigation est absent des bases de données.	4 298
• Tous dépistages subséquents à un dépistage dont la femme n'a pas signé le formulaire de consentement.	44 669
• Femmes dont le dépistage initial est absent de la base de données.	6 910
• Dépistages non effectués dans un délai de 2 ans (21 à 30 mois) avec le dépistage précédent ainsi que tous les dépistages subséquents de cette femme.	248 926
• Femmes déclarant des symptômes lors de sa mammographie initiale.	55 863
• Dépistages dont la combinaison rang et âge est trop rapide comparativement à la recommandation d'avoir un dépistage aux 2 ans. <ul style="list-style-type: none"> ○ rang = 2 et âge ≤ 51, ○ rang = 3 et âge ≤ 53, ○ rang = 4 et âge ≤ 55, ○ rang = 5 et âge ≤ 57, ○ rang = 6 et âge ≤ 59. 	801
• Tous dépistages subséquents à un diagnostic de cancer du sein.	16
Sous-total des exclusions.	361 483
<i>Exclusions se rapportant uniquement aux faux positifs.</i>	
• Tous dépistages subséquents à un premier faux positif.	55 301
<i>Exclusions se rapportant uniquement aux biopsies bénignes.</i>	
• Dépistages réalisés en 2006.	160 629
• Tous dépistages subséquents à une première biopsie bénigne.	4 552

L'analyse se rapportant aux investigations bénignes nécessite uniquement un suivi d'un an après la mammographie pour déterminer s'il y a eu un diagnostic de cancer du sein. Puisqu'on s'intéresse uniquement au premier événement survenu, on exclut tous les dépistages subséquents à un premier faux positif. On obtient donc un total de 1 211 810 mammographies de dépistage pour cette analyse.

L'analyse se rapportant aux biopsies bénignes nécessite un suivi de deux ans après la mammographie pour déterminer si la femme a subi une biopsie. On doit donc exclure 160 629 dépistages réalisés en 2006. On exclut également tous les dépistages subséquents à une première biopsie bénigne. On obtient donc un total de 1 101 930 mammographies de dépistage pour cette analyse.

1.1.2 Modèle statistique

De façon générale, on cherche à estimer la probabilité p d'avoir au moins un événement (faux positif à la mammographie ou biopsie bénigne) pour une femme qui participe à 10 dépistages biannuels à partir de l'âge de 50 ans.

Par définition, on a :

$$p = 1 - \mathbb{P}(\text{aucun événement pour 10 dépistages biannuels}). \quad (1)$$

Si on note

$$q_j = \mathbb{P}(j^{\text{e}} \text{ dépistage sans évén.} \mid \text{aucun évén. dans les } j-1 \text{ premiers dépistages}), \quad (2)$$

alors on peut calculer p en utilisant l'équation suivante :

$$p = 1 - \prod_{j=1}^{10} q_j. \quad (3)$$

Les q_j , $j = 1, \dots, 5$, peuvent être estimées à partir de la base de données du PQDCS. Puisque par la définition (2) des q_j , on s'intéresse seulement à la première occurrence de l'événement pour une même femme, tous les dépistages subséquents à un dépistage avec événement sont exclus des analyses.

On dispose d'information sur le dépistage pour un maximum de 8 années de suivi par femme (de 1998 à 2006), ce qui correspond à un maximum de 5 dépistages biannuels. Le tableau 2 illustre les combinaisons possibles d'âge au dépistage de la femme et du rang de la mammographie. La zone grisée représente les valeurs présentes dans la base de données du PQDCS. Puisqu'on ne dispose pas de 20 années de suivi dans le PQDCS, les probabilités q_j pour $j = 6, \dots, 10$ ne peuvent pas être estimées directement à partir des données. Les '-' représentent les combinaisons impossibles.

Tableau 2 Combinaisons* entre le groupe d'âge et le rang de la mammographie

GROUPE D'ÂGE	RANG									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
50-51	q_1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52-53		q_2	-	-	-	-	-	-	-	-
54-55			q_3	-	-	-	-	-	-	-
56-57				q_4	-	-	-	-	-	-
58-59					q_5	-	-	-	-	-
60-61						q_6	-	-	-	-
62-63							q_7	-	-	-
64-65								q_8	-	-
66-67									q_9	-
68-69										q_{10}

* La zone grisée représente les combinaisons (rang et groupe d'âge) disponibles et utilisées dans la modélisation. Les '-' représentent les combinaisons impossibles lors d'un dépistage régulier à deux ans.

Pour obtenir les probabilités q_j pour les rangs de dépistages non observés dans la base de données du PQDCS (q_6 à q_{10}), on utilise une méthode de projection par modélisation. Pour ce faire, les dépistages observés dans la base de données sont répartis parmi les croisements des catégories des facteurs suivants :

- Antécédent de mammographie lors du dépistage initial (oui/non),
- Groupe d'âge lors du dépistage (par intervalle de 2 ans),
- Rang de la mammographie (1-5 pour les faux positifs et 1-4 pour les biopsies bénignes),
- Année de la mammographie (1998-2006 pour les faux positifs et 1998-2005 pour les biopsies bénignes),
- Antécédents de biopsie lors du dépistage initial du PQDCS¹.

Cette méthode utilise toutes les données disponibles (zone grisée du tableau 2) pour estimer les tendances dans les probabilités q_j à l'aide d'un modèle de régression log-binomial. Ce dernier suppose un effet linéaire du rang avec un effet spécifique à la mammographie initiale tout en prenant en compte le groupe d'âge, l'année et une interaction entre les antécédents de mammographie au dépistage initial et le statut initial ou subséquent de la mammographie. Le modèle portant sur les biopsies bénignes contient un effet supplémentaire pour prendre en compte des antécédents de biopsies lors du dépistage initial.

La modélisation permet d'estimer les q_j pour les rangs de dépistage non encore expérimentés chez les femmes participant au PQDCS de façon biannuelle en utilisant la projection de l'effet linéaire du rang. Elle prend en compte la différence observée dans les probabilités d'événement chez les femmes avec ou sans antécédent de mammographie lors de leur dépistage initial de même que l'évolution des proportions au cours des années. Les probabilités prédites sont estimées en utilisant la dernière année disponible, séparément pour les femmes avec ou sans antécédent de mammographie (aussi de biopsie le cas échéant) lors du dépistage initial et pour les combinaisons rang*âge définies précédemment. L'utilisation des probabilités prédites par le modèle permet à la fois d'atténuer la variabilité aléatoire observée dans les données, d'obtenir des probabilités qui se rapprochent plus des tendances actuelles (comparativement à ce qui se passait au début du programme) et d'obtenir des projections pour les rangs de dépistage jamais observés jusqu'à présent.

Puisque les probabilités d'événement varient beaucoup selon le fait d'avoir des antécédents de mammographie lors du dépistage initial, on doit tenir compte de cette caractéristique dans le calcul de la probabilité d'avoir au moins un événement. La probabilité d'expérimenter au moins un événement est donc calculée à l'aide de la formule suivante :

$$p = wp_{\text{ant}} + (1 - w)p_{\text{ant}} \quad (4)$$

où w est la proportion de femmes avec antécédent de mammographie lors du dépistage initial dans la cohorte hypothétique,

$p_{\text{ant}} = \mathbb{P}(\text{au moins un événement} \mid \text{antécédent de mammographie})$ et

$p_{\text{ant}} = \mathbb{P}(\text{au moins un événement} \mid \text{aucun antécédent de mammographie}).$

¹ Pour les analyses ayant trait aux biopsies bénignes seulement.

Les probabilités p_{ant} et $p_{\overline{ant}}$ sont calculées à l'aide de la formule (3) et des q_j prédits par le modèle de régression pour chacune des catégories du facteur antécédent. La proportion w est estimée par la proportion de femmes avec antécédent de mammographie lors de leur mammographie initiale, pour les femmes ayant passé une mammographie initiale en 2009 entre l'âge de 50 à 51 ans.

Pour les analyses liées aux biopsies, les femmes sont divisées en quatre groupes définis par le croisement des antécédents de mammographie et des antécédents de biopsie et pondérés selon les poids respectifs de chaque catégorie (nombre de femmes pour chaque croisement).

Finalement le nombre de femmes qui expérimenteront au moins un événement au cours d'une participation régulière allant jusqu'à 10 dépistages, pour une cohorte hypothétique de 1 000 femmes, est estimé simplement par :

$$\text{Nombre femmes} = 1000p \quad (5)$$

La figure 1 montre la comparaison entre la probabilité d'événements observés dans le PQDCS (point noir) et celle prédite par le modèle statistique (ligne grise). La figure 1a illustre les résultats de l'analyse sur la probabilité de faux positifs selon le rang de la mammographie, tandis que la figure 1b illustre ceux de l'analyse sur la probabilité d'avoir une première biopsie bénigne. Dans les deux cas, la différence entre les résultats observés et prédits est très faible.

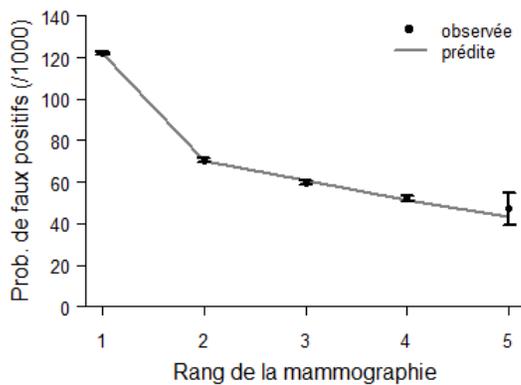


Figure 1a – Faux positifs

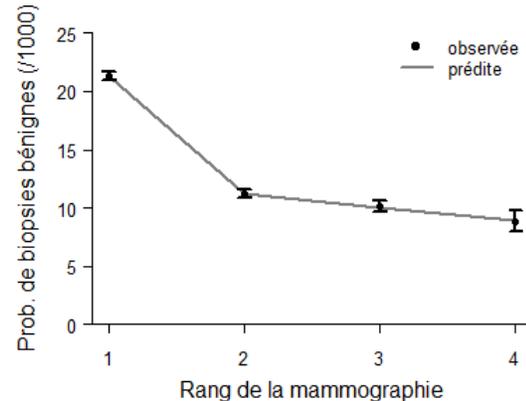


Figure 1b – Biopsies bénignes

Figure 1 Comparaison entre les probabilités d'évènements observées et prédites selon le rang de la mammographie parmi les participantes au PQDCS

1.2 COHORTE SANS DÉPISTAGE

1.2.1 Sources de données

L'information sur les femmes sans dépistage provient du jumelage de la cohorte des femmes admissibles au PQDCS avec le fichier des actes liés au sein facturés de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) entre 1987 et 2003. Pour être admissible au

PQDCS dans cette étude, une femme doit être résidente de la province de Québec, être âgée entre 50 et 69 ans, ne pas avoir été diagnostiquée d'un cancer du sein infiltrant ou *in situ* au préalable et ne pas avoir eu de période d'inadmissibilité à la RAMQ.

La cohorte des femmes admissibles au PQDCS a été obtenue par le jumelage de cinq bases de données, soient le fichier de la population admissible à la RAMQ, la base de données du SI-PQDCS, du Fichier des tumeurs du Québec (FTQ), du Fichier des décès du Québec et du fichier d'inadmissibilité à la RAMQ. La base de données ainsi créée contient donc, pour chaque femme admissible au PQDCS entre le 13 mai 1998 et le 31 décembre 2003, la date de naissance, les mammographies dans le PQDCS, les diagnostics de cancer du sein infiltrant ou *in situ* (entre le 13-05-1998 et de 31-12-2004), les décès (entre le 13-05-1998 et de 31-12-2003) et les pertes d'admissibilité à la RAMQ depuis 1987.

La liste des actes liés au sein facturés à la RAMQ contient les actes liés au dépistage, au diagnostic ou au traitement du cancer du sein. Plus particulièrement, elle contient les actes d'investigation en imagerie (mammographies diagnostiques et échographies) ainsi que les biopsies (par forage et chirurgicales). Il est à noter que les échographies réalisées en clinique de radiologie privée ne sont pas facturables à la RAMQ, cette information n'est donc pas disponible.

Après jumelage, la base de données contenait 1 054 120 non participantes entre le 13 mai 1998 et le 31 décembre 2003. Pour estimer la probabilité de subir au moins une investigation bénigne, 95 350 femmes avec une investigation bénigne survenue entre 50 et 69 ans et avant l'implantation du PQDCS ont été exclues. Pour les analyses portant sur les biopsies bénignes, 23 076 femmes avec une biopsie bénigne survenue entre 50 et 69 ans et avant l'implantation du PQDCS ont été exclues.

1.2.2 Modèle statistique

On s'intéresse aux événements survenant chez des femmes qui n'ont jamais participé au PQDCS. Toutes les femmes sont considérées non participantes au PQDCS jusqu'à la date de leur première mammographie dans le programme. Les femmes de la cohorte commencent à être à risque de subir un événement (une investigation bénigne ou une biopsie bénigne) à partir du moment où elles sont admissibles au programme, c'est-à-dire à l'introduction du programme (le 13 mai 1998) ou le jour de leur 50^e anniversaire s'il est survenu après le 13 mai 1998 (figure 2).

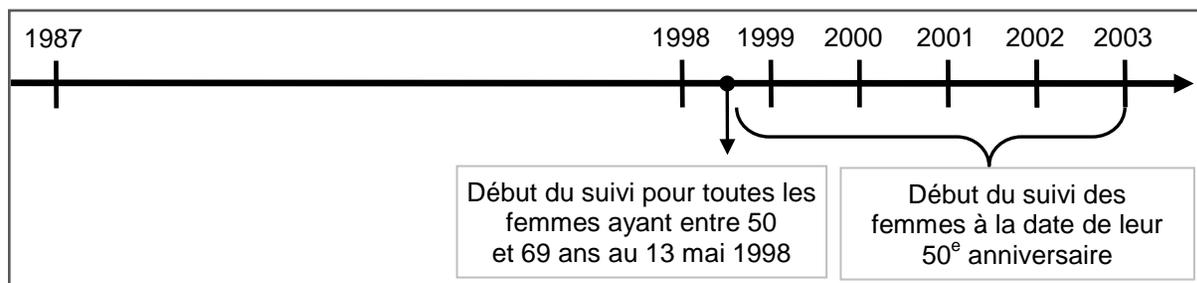


Figure 2 Illustration du début de suivi sans dépistage

La probabilité cumulée d'événements sur la période de 50 à 69 ans est calculée selon le même principe que pour la cohorte avec dépistage (éq. (1)), mais en évoluant année par année plutôt que dépistage par dépistage. On remplace donc l'équation (2) par $1 - p_a$, où :

$$p_a = P(\text{Événement à l'âge } a \mid \text{aucun événement entre l'âge 50 et } a-1) \quad (6)$$

pour obtenir

$$P(\text{au moins un événement entre 50 et 69 ans}) = 1 - \prod_{a=50}^{69} (1 - p_a) \quad (7)$$

Les différents suivis possibles sont illustrés à la figure 3. L'idée est de diviser le suivi des femmes selon l'âge de la femme et l'année du calendrier. Comme on s'intéresse à la survenue d'un premier événement, il faut connaître les antécédents d'événements survenus entre l'âge de 50 ans et l'admissibilité au programme, principalement pour les femmes qui débutent leur suivi après l'âge de 50 ans. Par exemple, les femmes ayant eu une biopsie bénigne entre l'âge de 50 ans et le début du suivi devraient être exclues du calcul des p_a pour les probabilités de biopsies bénignes. Puisque la base de données contient les actes médicaux liés au sein reçus entre 1987 et 2003, soit 11 années avant l'implantation du programme, nous disposons d'une information complète pour les femmes âgées entre 50 et 61 ans au début du suivi. Cependant, notre information est incomplète pour celles âgées entre 62 et 69 au début du suivi (figure 3). Pour ces dernières, on fait donc le postulat qu'une femme qui n'a pas eu d'événement depuis 1987 (au moins 11 années de suivi) a la même probabilité d'expérimenter cet événement dans l'année suivante qu'une femme du même âge qui n'a pas eu d'événement depuis 50 ans.

Les probabilités conditionnelles p_a sont estimées par âge et année de calendrier à partir des taux.

$$Taux_{a,y} = \frac{\text{Nombre de femmes avec un 1}^{\text{er}} \text{ événement à l'âge } a \text{ et l'année } y}{\text{Total des personnes-année à risque à l'âge } a \text{ et l'année } y} \quad (8)$$

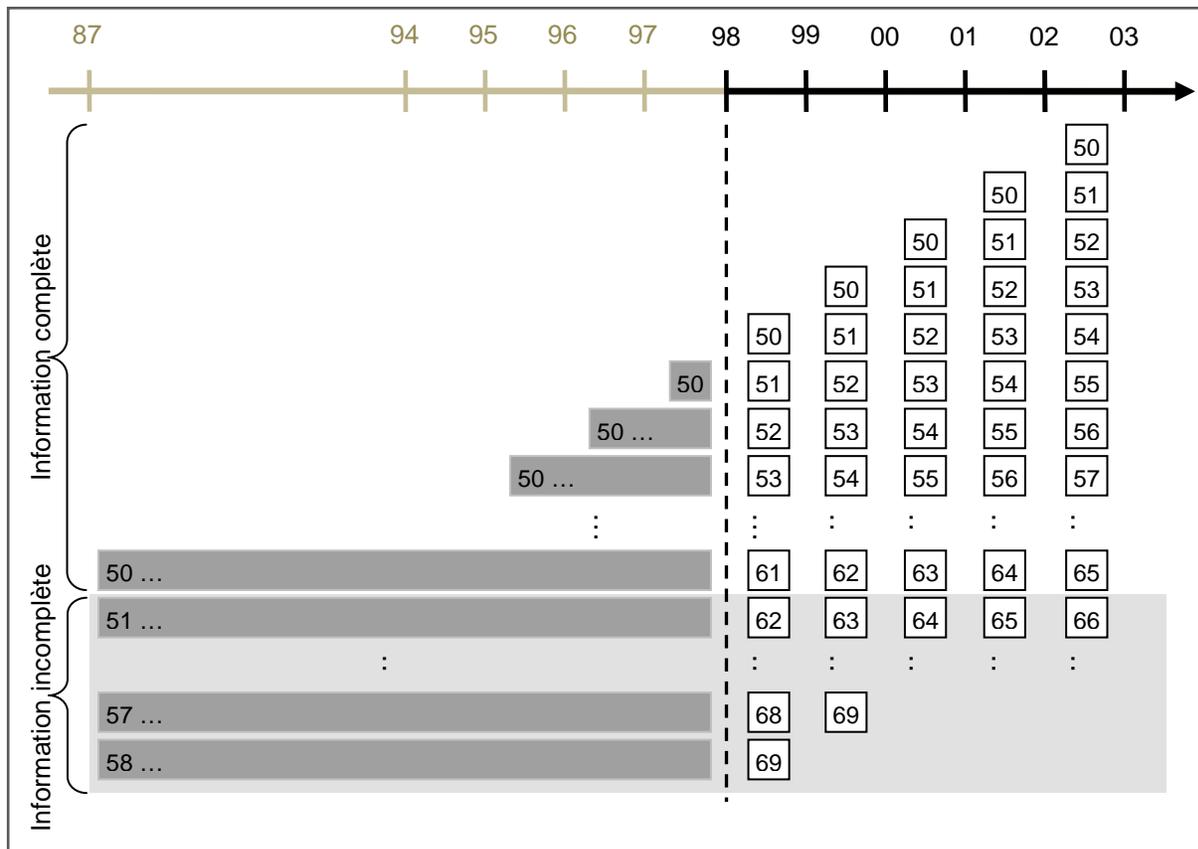


Figure 3 Illustration des différents scénarios possibles de suivi sans dépistage découpés par âge et année de calendrier

Les taux observés sont lissés en utilisant un modèle log-Poisson avec comme variables prédictives l'âge de la femme et l'année de calendrier. Les valeurs prédites des taux sont utilisées pour calculer les probabilités p_a pour chaque année y de la façon suivante :

$$p_{a,y} = e^{-T\widehat{aux}_{a,y}}. \quad (9)$$

Les probabilités sont finalement cumulées à l'aide de l'équation (7).

La figure 4 compare la probabilité d'événements observés (point noir) à celle prédite par le modèle statistique (ligne grise) pour chaque groupe d'âges parmi les non participantes au programme. La figure 4a illustre les résultats de l'analyse sur la probabilité d'avoir un premier épisode d'investigation bénigne (faux positifs) selon l'âge de la femme, tandis que la figure 4b illustre ceux de l'analyse sur la probabilité d'avoir une première biopsie bénigne. Ces graphiques montrent la forte capacité du modèle statistique à prédire les probabilités d'événements survenus chez les non participantes.

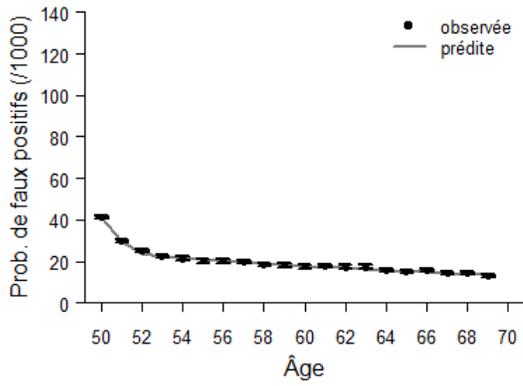


Figure 4a – Faux positifs

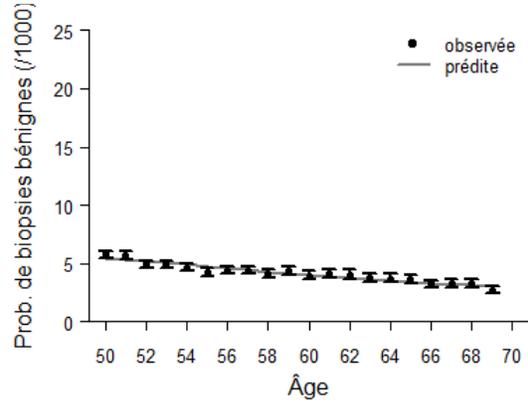


Figure 4b – Biopsies bénignes

Figure 4 Comparaison entre les probabilités d'évènements observées et prédites selon le groupe d'âge des non participantes

2 RÉSULTATS

La figure 5 montre les résultats des modèles statistiques appliqués à deux cohortes de 1 000 femmes, l'une avec dépistage et l'autre sans, suivies pendant 20 ans. Afin de présenter les deux cohortes sur le même graphique, nous avons attribué le résultat issu du premier dépistage de la femme au groupe d'âge 51 ans, son deuxième dépistage à 53 ans et ainsi de suite jusqu'à son 10^e dépistage à 69 ans. La figure 5a illustre les résultats de l'analyse sur la probabilité cumulée d'avoir une investigation bénigne (faux positifs) selon l'âge de la femme, tandis que la figure 5b illustre ceux de l'analyse sur la probabilité cumulée d'avoir une première biopsie bénigne. La différence entre les deux courbes représente l'excédant attribuable au dépistage. Nous remarquons que l'écart final est largement attribuable au premier dépistage de la femme.

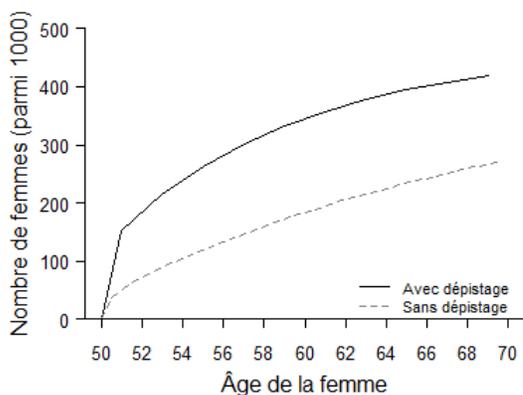


Figure 5a – Nombre de faux positif cumulés

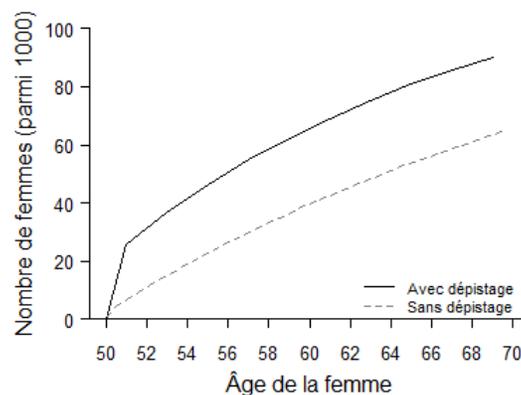


Figure 5b – Nombre de biopsies bénignes cumulées

Figure 5 Comparaison du nombre d'évènements cumulés entre une cohorte de 1 000 femmes participantes au programme et 1 000 femmes non participantes

Le tableau 3 présente les résultats finaux de la simulation des deux cohortes après 20 ans de suivi. Les chiffres correspondent à la dernière valeur des courbes de la figure 5. Nous observons, dans la cohorte de 1 000 femmes dépistées aux deux ans, que 418 auront au moins une investigation bénigne au cours d'un suivi de 20 ans comparativement à 271 dans la cohorte sans dépistage. Ces résultats indiquent que, sur 1 000 femmes, 147 femmes supplémentaires auront au moins une investigation bénigne dans la cohorte de femmes dépistées comparativement à la cohorte de femmes non dépistées. De plus, dans la cohorte des femmes dépistées aux deux ans, 90 auront au moins une biopsie bénigne comparativement à 65 dans la cohorte sans dépistage, pour un ajout de 25 femmes avec au moins une biopsie.

Tableau 3 Nombre cumulatif de femmes, avec ou sans dépistage, qui auront un événement au cours de 20 années de suivi

	Cohorte de 1 000 femmes AVEC dépistage aux deux ans de l'âge de 50 à 69 ans	Cohorte de 1 000 femmes SANS dépistage de l'âge de 50 à 69 ans
	Nombres	Nombres
Nombre de femmes qui doivent subir, au moins une fois, des examens au sein sans qu'un cancer soit diagnostiqué (Faux positif)	418	271
Nombre de femmes ayant au moins une biopsie (par forage ou chirurgicale) au sein sans que cet examen révèle la présence d'un cancer (Biopsie bénigne)	90	65

3 DISCUSSION

Les simulations réalisées dans ce projet servent à estimer ce qui pourrait se produire dans deux cohortes fictives de femmes, l'une avec dépistage et l'autre sans dépistage, si les conditions observées actuellement au Québec se maintenaient pour 20 ans. Parmi la cohorte de 1 000 femmes soumises à une mammographie de dépistage aux deux ans de l'âge de 50 à 69 ans, nous estimons que 418 (41,8 %) d'entre elles auraient eu au moins une investigation pour anomalie sans diagnostic de cancer du sein (faux positifs à la mammographie) et 90 (0,9 %) femmes auraient eu au moins une biopsie bénigne. Parmi la cohorte simulée de 1 000 femmes qui ne participent pas au dépistage durant cette même période mais qui auraient eu accès à une mammographie hors programme, 271 femmes auraient eu au moins un faux positif à la mammographie et 65 auraient eu au moins une biopsie bénigne. Il en résulte que, dans la cohorte de 1 000 femmes qui participent au dépistage systématique 147 femmes de plus auraient au moins un faux positif et 25 de plus auraient au moins une biopsie bénigne comparativement aux non participantes.

Une revue de la littérature a été effectuée afin d'identifier les études qui ont estimé la probabilité d'avoir au moins un faux positif ou une biopsie bénigne sur un total de 10 mammographies de dépistage (voir annexe 1). Les études varient considérablement en ce qui concerne les modèles statistiques développés, les méthodes d'estimation utilisées, la fréquence du dépistage postulée, les groupes d'âge considérés ainsi que la période d'extraction des données. Ces différences rendent difficile la généralisation des résultats. Cependant, nous observons que les estimations basées sur des données européennes donnent une proportion cumulative de femmes avec au moins un faux positif sur un total de dix cycles de dépistages beaucoup plus faible (8-32 %) que celles basées sur des données américaines ou canadiennes (29-63 %). Nos résultats sont concordants avec les estimations basées sur des données américaines et canadiennes.

Pour la cohorte avec dépistage, nos données observées portent sur les rangs 1 à 5 pour l'analyse des faux positifs et des rangs 1 à 4 pour l'analyse des biopsies bénignes. Nous avons fait une projection pour les rangs manquants (non observés). Cette projection tient compte de l'expérience de toutes les participantes du Québec, peu importe le nombre de dépistages qu'elles ont eu et l'âge où elles ont débuté leur dépistage. De plus, notre simulation est basée sur des modèles qui ont été ajustés pour plusieurs variables potentiellement confondantes (antécédent de mammographie lors du dépistage initial, âge, rang de la mammographie, année de la mammographie, antécédents de biopsie lors du dépistage initial).

Pour la cohorte de femmes non dépistées, les probabilités ont été estimées selon l'âge et l'année de calendrier sur la base des données sur les non participantes au dépistage. Les données sur les antécédents de mammographie ou de biopsie étaient disponibles seulement à partir de 1987, par conséquent notre information sur ces antécédents est incomplète pour les femmes âgées entre 62 et 69 ans lors de la mise en place du programme en 1998. Nous avons donc émis le postulat qu'une femme qui n'a pas eu d'événement (mammographies faussement positives ou biopsies bénignes) depuis 1987 a la même probabilité d'avoir cet événement qu'une femme du même âge qui n'a jamais eu d'événement depuis l'âge de 50 ans.

Les graphiques comparant les probabilités observées aux probabilités prédites montrent, pour la simulation des cohortes de femmes avec et sans dépistage, une très grande capacité des modèles à prédire les résultats. Cette observation démontre que nos simulations, basées sur ces modèles, semblent bien refléter la réalité québécoise. Nos simulations se sont limitées à l'estimation de la proportion cumulative de faux positifs et de biopsies bénignes. D'autres événements indésirables, tels que le surdiagnostic ou la probabilité d'avoir un cancer d'intervalle n'ont pas été estimés.

En conclusion, nos simulations estiment que, selon les données québécoises actuellement disponibles, les femmes ayant un dépistage aux deux ans sur une durée de 20 ans ont une probabilité de 41,8 % d'avoir au moins un faux positif et de 9,0 % d'avoir au moins une biopsie bénigne. Ces probabilités sont de 27,1 % et de 6,5 % pour les femmes qui ne participeraient pas au programme de dépistage.

ANNEXE 1

**REVUE DE LITTÉRATURE DES ÉTUDES QUI ONT ESTIMÉ
LE RISQUE CUMULÉ DE FAUX POSITIF OU DE BIOPSIE BÉNIGNE
SUR UN TOTAL DE 10 MAMMOGRAPHIES DE DÉPISTAGE**

REVUE DE LITTÉRATURE DES ÉTUDES QUI ONT ESTIMÉ LE RISQUE CUMULÉ DE FAUX POSITIF OU DE BIOPSIE BÉNIGNE SUR UN TOTAL DE 10 MAMMOGRAPHIES DE DÉPISTAGE

Auteur, année, pays	Modèle statistique	Méthode d'estimation	Ajustement pour l'âge	Rangs observés (estimation des non observés)	Données observées (période, groupe d'âge)	Intervalle recommandée entre les mammographies	Risque cumulé de faux positif (%)	Risque cumulé de biopsie (%)
Elmore (1), 1998, Etats-Unis	Kaplan-meyer	Bayésien	oui	1 à 10	1983-1993, 40-69 ans	1 an	49,1	18,6
Olivotto (2), 1998, C-B, Canada	Kaplan-meyer	Bayésien	oui	1 à 10	1988-1997, 50-69 ans	2 ans	35,1 (50-59 ans) 29,2 (60-69 ans)	-
Hofvind (3), 2004, Norvège	Probabilité d'union d'événements	Empirique	oui	1 à 3 (rang 3 pour estimer 4 à 10)	1996-2002, 50-69 ans	2 ans	20,8	6,2
Njor (4), 2007, Danemark	Probabilité d'union d'événements (avec postulats d'indépendance)	Empirique	non	1 à 5 (rang 5 pour estimer 6 à 10)	Fyn : 1993-2003, Copenhague : 1991-2001 50-69 ans	2 ans	Fyn : 8,1 Copenhague : 15,8	-
Molins (5), 2009, Espagne	Risques cumulés	« Discrete-time hazard »	oui	1 à 4 (rang 4 pour estimer 5 à 10)	1996-2003, 50-69 ans	2 ans	32,2	-
Hubbard (6), 2010, Etats-Unis	Marginal	Maximum de vraisemblance	non	1 à 13 (projection linéaire)	1994-2005, 40-69 ans	1 an	63,3	-
Roman (7), 2011, Espagne	Risques cumulés	« Discrete-time hazard » avec effet aléatoire	oui	1 à 6 (rang 6 pour estimer 7 à 10)	1990-2006, 45-69 ans	2 ans	20,4	1,8
Vandal, 2012, Qc, Canada	Kaplan-meyer	Régression log-binomiale	oui	1 à 5 (projection linéaire)	1998-2006, 50-69 ans	2 ans	41,8	9,0

Bibliographie

1. Elmore JG *et al.* Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl.J Med* 1998;338:1089-96.
2. Olivotto IA, Kan L, Coldman AJ. False positive rate of screening mammography. *N Engl.J Med* 1998;339:560.
3. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.
4. Njor SH *et al.* Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007;14:94-7.
5. Molins E *et al.* Effect of participation on the cumulative risk of false-positive recall in a breast cancer screening programme. *Public Health* 2009;123:635-7.
6. Hubbard RA, Miglioretti DL, Smith RA. Modelling the cumulative risk of a false-positive screening test. *Stat Methods Med Res* 2010;19:429-49.
7. Roman R *et al.* Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Ann Oncol* 2012;23:104-11.

*Institut national
de santé publique*

Québec

