



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage Volet 2

Date de validation par le collège : Mars 2014

Cette recommandation en santé publique est téléchargeable sur :
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service documentation – Information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Introduction	5
1. Rappels des conclusions du volet 1	7
1.1 Extrait des conclusions présentant les facteurs de risque à prendre en compte dans le volet 2	7
1.2 Extrait concernant les situations de cumul de facteurs de risque et l'utilisation des modèles de calcul du risque	7
1.3 Décision du Collège de la HAS à l'issue de la séance du 9 mai 2012	8
2. Méthode de travail du volet 2	9
2.1 Périmètre de l'évaluation	9
2.1.1 Techniques de dépistage	9
2.1.2 Facteurs de risque pris en compte dans l'évaluation	9
2.2 Questions d'évaluation et critères de jugement / critères d'évaluation	9
2.3 Recherche documentaire réalisée pour le volet 2	10
2.3.1 Sources d'information	10
2.3.2 Recherche documentaire	10
2.4 Concertation des experts	11
3. Synthèse des recommandations françaises et étrangères de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque	12
3.1 Recommandations françaises : INCa, réseaux de cancérologie	12
3.1.1 Recommandations de l'INCa sur la surveillance et la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 (en cours de révision)	12
3.1.2 Recommandations de l'INCa sur l'orientation des femmes à risque élevé et très élevé	13
3.1.3 Recommandations de l'INCa sur la prise en charge et le suivi des cancers du sein <i>in situ</i>	13
3.1.4 Référentiels des réseaux de cancérologie	14
3.2 Recommandations internationales	15
3.2.1 Recommandation du KCE sur le dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru et quelles techniques d'imagerie utiliser ?	15
4. Description des pratiques de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en France	20
5. Analyse de la littérature	21
5.1 Synthèse des rapports d'évaluation du NZ-HTA, CADTH, KCE	21
5.1.1 Performances diagnostiques de la mammographie	21
5.1.2 Performances diagnostiques de l'échographie associée à la mammographie	22
5.1.3 Performances diagnostiques de l'IRM mammaire	23
5.1.4 Conclusion générale de la synthèse des rapports d'évaluation	25
5.2 Synthèse des études issues de l'actualisation depuis les rapports d'évaluation	25
5.2.1 Résultats de la sélection des articles	26
5.2.2 Présentation des études incluses et critiques méthodologiques	26
5.2.3 Performances diagnostiques de la mammographie	32
5.2.4 Performances diagnostiques de l'association mammographie et échographie	35
5.2.5 Performances diagnostiques de l'IRM mammaire	37
5.2.6 Applicabilité du dépistage individuel	39
5.2.7 Conclusion sur l'actualisation de l'état des connaissances sur les performances des examens de dépistage	40
5.2.8 Effets indésirables du dépistage chez les femmes à haut risque	41

6. Avis du groupe de travail	43
7. Recommandations	44
8. Listes des tableaux	49
Abréviations	50
Annexe 1. Recherche documentaire	51
Annexe 2. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque	56
Annexe 3. Motivations de la réalisation d'une mammographie chez les femmes dépistées	71
Annexe 4. Actualisation de la revue de la littérature : tableau récapitulatif des études sélectionnées	73
Annexe 5. Scores de risque du cancer du sein	79
Bibliographie	81
Annexe 6. Bibliographie des études exclues	86
Annexe 7. Participants	87
Annexe 8. Fiche descriptive	90

Introduction

Le cancer du sein est, en France, le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer.

Un programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France a été mis en place en 1994 par la Direction générale de la santé (DGS) et généralisé à tout le territoire au début de l'année 2004. Il a pour cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, qui bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans ainsi qu'une double lecture systématique en cas de cliché normal ou bénin.

Son cahier des charges, dans l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers (1), exclut certaines populations de femmes, en particulier celles présentant des « facteurs de risque importants » :

- les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle délétère prédisposant au cancer du sein ou à forte probabilité d'en être porteuses ;
- les femmes pour lesquelles une intervention chirurgicale avec biopsie a mis en évidence un facteur de risque histologique (néoplasie lobulaire *in situ* et hyperplasie canalaire atypique) ;
- les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein.

Différentes terminologies sont employées en France pour identifier les femmes à haut risque. Le programme national de dépistage parle des femmes « présentant des facteurs de risque importants ». Le plan cancer évoque des « risques aggravés » ou « des susceptibilités particulières ». Dans sa recommandation sur la conduite à tenir en fonction du niveau de risque, l'INCa distingue « les femmes à risque élevé » et les « femmes à risque très élevé » (cf. Partie Recommandations françaises et internationales sur le dépistage des femmes à haut risque). Dans le cadre des présents travaux, la Haute Autorité de Santé (HAS) a retenu le terme de haut risque qui englobe les notions de risque élevé et risque très élevé.

À la demande de l'Institut National du Cancer (INCa) et dans le cadre plan Cancer 2009-2013, la HAS a souhaité élaborer des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. Les mutations génétiques (BRCA 1/2, PTEN, Tp53, etc.) ont été exclues de l'évaluation dans la mesure où l'INCa procède à une actualisation de sa recommandation sur le dépistage des femmes porteuses de mutations.

Le présent rapport d'évaluation en santé publique et les recommandations qui en découlent font suite à un premier travail sur l'identification des facteurs de risque (FdR) du cancer du sein (volet 1). La description des facteurs de risque a été réalisée au moyen d'une revue systématique de la littérature épidémiologique et un classement des FdR a été effectué avec l'aide d'un groupe de travail pluridisciplinaire réuni par la HAS en octobre 2011. Ce classement retenait deux groupes (cf. tableau 5 Rapport volet 1) :

- groupe 1 : FdR pour lesquels l'évaluation conduite par la HAS dans le cadre du volet 1 a montré qu'il n'était pas nécessaire d'aménager les modalités de dépistage par rapport au programme national de dépistage organisé actuellement proposé ;
- groupe 2 : FdR justifiant potentiellement, du point de vue épidémiologique, un dépistage spécifique, pour lesquels il est nécessaire de poursuivre l'évaluation à la recherche de stratégies de dépistage efficaces, sûres et efficientes.

Ces deux groupes de facteurs ont été validés par le Collège de la HAS en mai 2012, après avis favorable de la Commission d'Évaluation économique et de Santé publique (CEESP) (cf. partie Rappels du volet 1).

La présente évaluation (volet 2) correspond donc à la recherche des stratégies efficaces, sûres et efficientes pour les facteurs de risque du groupe 2, telle que prévue dans la note de cadrage publiée en avril 2011 (2).

La recherche documentaire effectuée pour ce volet 2 n'a identifié aucune étude pertinente au regard de la note de cadrage initiale en dehors du rapport d'évaluation et des recommandations du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE) publié en janvier 2012.

L'absence d'étude mesurant l'efficacité comparative de plusieurs stratégies de dépistage dans les différents groupes à risque sur des critères de réduction de la mortalité ou de la morbidité est un facteur très limitant pour produire des recommandations en santé publique et une évaluation économique, conformément au guide méthodologique d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage publié par l'ANAES en 2004 et au guide des choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS publié en 2011 (cf. partie Méthode de travail, Résultats de la recherche documentaire réalisée pour le volet 2) (3, 4).

Pour autant, il existe des recommandations de dépistage en France et à l'étranger pour les femmes présentant certains facteurs de risque de cancer du sein et l'analyse des pratiques françaises montre qu'un dépistage spécifique existe déjà, ce qui incite à produire des recommandations et répondre à la demande (cf. partie Synthèse des recommandations françaises et étrangères de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque).

Les recommandations sont donc essentiellement fondées sur l'avis des experts, réunis au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire dont l'avis a été formalisé selon les méthodes en vigueur à la HAS (cf. partie Méthode de travail, Concertation des experts).

1. Rappels des conclusions du volet 1

1.1 Extrait des conclusions présentant les facteurs de risque à prendre en compte dans le volet 2

A l'issue du volet 1, les facteurs de risque suivants ont été sélectionnés, justifiant de poursuivre l'évaluation à la recherche de stratégies de dépistage efficaces, sûres et efficaces :

- FdR associés à une augmentation majeure du risque de cancer du sein ($RR > 4,0$) ;
- FdR associés à une augmentation modérée ($2,0 < RR \leq 4,0$) voire modeste ($1,1 < RR \leq 2,0$) du risque de cancer du sein mais associés à des caractéristiques de mauvais pronostic du cancer (vitesse de croissance de la tumeur, spécificité de forme ou présence/absence de microcalcifications, type histologique, grade, présence/absence de récepteurs hormonaux).

Les facteurs faisant l'objet du présent travail sont donc les suivants :

- antécédent personnel de cancer du sein invasif ;
- antécédents familiaux de cancer du sein invasif (score d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 de la recommandation de l'INCa 2010) ;
- antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (dont antécédent personnel de maladie de Hodgkin) ;
- antécédent de carcinome canalaire *in situ* ;
- antécédent de carcinome lobulaire *in situ* ;
- densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75 % (classification BI-RADS 4)¹ ;
- antécédent de lésions mammaires avec atypie (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique) ;
- traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Bien qu'initialement classée dans le groupe 2 à l'issue des travaux du volet 1, la densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75% a fait l'objet de nouvelles discussions au sein du groupe de travail réuni dans le cadre du volet 2. Elle n'a *in fine* pas été retenue comme un facteur de risque significatif, et ne nécessite donc pas de dépistage spécifique (cf. avis du groupe de travail page 43 et recommandations page 45).

1.2 Extrait concernant les situations de cumul de facteurs de risque et l'utilisation des modèles de calcul du risque

Concernant le cumul de facteurs de risque et l'utilisation des modèles de calcul du risque, aucune recommandation n'a pu être formulée, car ces situations ne sont pas suffisamment étudiées et ne peuvent pas l'être de manière exhaustive dans les études épidémiologiques du fait du nombre important de combinaisons possibles.

De plus, l'utilisation des modèles de calcul du risque global de cancer du sein, en routine, en consultation de médecine générale ou de gynécologie, n'est pas recommandée, car aucun n'est suffisamment validé, en particulier pour la population française.

¹ Ce facteur a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail dans le cadre des travaux du volet 1 (cf. avis du groupe de travail – argumentaire volet 1).

1.3 Décision du Collège de la HAS à l'issue de la séance du 9 mai 2012

Lors de l'examen des conclusions du volet 1, le Collège de la HAS a validé le groupe des facteurs de risque ne justifiant pas d'un dépistage spécifique par rapport au programme organisé de cancer du sein. Il a également décidé, sur avis de la CEESP, que le volet 1 ne ferait pas l'objet d'une diffusion intermédiaire. Cette diffusion devant se faire à l'issue de l'évaluation, lorsque les recommandations seraient formulées pour l'ensemble des femmes présentant un facteur de risque.

2. Méthode de travail du volet 2

Il était prévu dans la note de cadrage initiale que l'évaluation de la pertinence du dépistage du cancer du sein pour chacun des facteurs de risque retenus dans le volet 1 serait réalisée à partir de deux revues systématiques de la littérature, l'une portant sur l'efficacité et la sécurité du dépistage, l'autre sur son efficacité en prenant en compte l'ensemble des stratégies concurrentes. Les études comparatives dans les différentes populations à risque devaient être sélectionnées en privilégiant les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et, en second lieu, les études contrôlées randomisées (2).

La recherche documentaire réalisée pour le volet 2, n'ayant identifié aucune étude pertinente au regard de la note de cadrage, la HAS a revu en partie la méthode de travail pour intégrer les études évaluant les performances diagnostiques des tests et préciser le rôle du groupe de travail (cf. Parties Résultats de recherche documentaire réalisée pour le volet 2 et Concertation des experts).

2.1 Périmètre de l'évaluation

2.1.1 Techniques de dépistage

La mammographie est la technique d'imagerie utilisée pour le dépistage du cancer du sein dans le cadre du programme organisé de dépistage en France. L'échographie est recommandée dans le cadre du bilan diagnostique immédiat en cas de doute à la lecture de la mammographie (5). Enfin, l'IRM est indiquée, selon les recommandations de l'INCa, pour le dépistage des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2. Ces trois techniques d'imagerie ont donc été incluses dans l'évaluation comme des stratégies possibles de dépistage.

L'examen clinique des seins et l'autopalpation sont exclus de l'évaluation en tant que stratégies isolées de dépistage. En effet, seules les tumeurs de plus de 1 cm peuvent être détectées à la palpation alors que les techniques d'imagerie permettent de détecter des tumeurs infracentrimétriques. Par ailleurs, dans le programme organisé de dépistage du cancer du sein, il est prévu que le radiologue examine les seins de la femme avant de réaliser la mammographie de dépistage. Cet examen clinique fait donc partie du dépistage avant même de procéder à un examen d'imagerie quel qu'il soit (5)

2.1.2 Facteurs de risque pris en compte dans l'évaluation

Les facteurs de risque sélectionnés à l'issue du volet 1 et présentés plus haut ont été inclus dans l'évaluation (cf. partie Rappels du volet 1).

Les mutations génétiques (BRCA 1/2, PTEN, Tp53, etc.) ont été exclues de l'évaluation dans la mesure où l'INCa procède à une actualisation de sa recommandation sur le dépistage des femmes porteuses de mutations.

2.2 Questions d'évaluation et critères de jugement / critères d'évaluation

Conformément aux méthodes de la HAS en matière d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage, les questions d'efficacité, de sécurité et d'efficacité ont été incluses dans l'évaluation (3). Le critère de jugement optimal dans une étude évaluant l'efficacité du dépistage est le taux de mortalité spécifique de la maladie dépistée.

Les critères de jugement privilégiés étaient :

- le taux de mortalité par cancer du sein, le taux de mortalité globale, le taux de cancers du sein à un stade avancé ;

- les effets secondaires du dépistage, à savoir : le nombre de résultats faux positifs, l'estimation du sur-diagnostic et le nombre de cancers du sein radio-induits ;
- le rapport coût-efficacité par année de vie sauvée et par année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie.

La survie n'est pas un bon critère de jugement de l'efficacité du dépistage car elle peut être augmentée sans même que la date du décès de la femme dépistée n'ait été modifiée pour les raisons suivantes (3) : avance au diagnostic (*lead-time bias* : la tumeur est identifiée plus tôt donc la « durée de la maladie » est allongée), sélection des tumeurs de meilleur pronostic / avec une vitesse de croissance plus lente (*length time bias*) et sur-diagnostic (détection de tumeurs qui n'auraient pas évolué ou n'auraient pas été diagnostiquées en l'absence de dépistage).

Le taux de détection des cancers et le taux de détection de cancers à un stade précoce ne sont pas non plus de bons critères pour juger de l'efficacité du dépistage. En effet, la détection de tumeurs de plus petite taille en présence d'un programme de dépistage n'implique pas obligatoirement une diminution de la mortalité (6).

2.3 Recherche documentaire réalisée pour le volet 2

Au cours de la veille documentaire réalisée dans le volet 1, un rapport d'évaluation a été identifié en janvier 2012, publié par le Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE) portant sur l'identification des femmes exposées à un risque accru et les techniques d'imagerie à utiliser (7).

La recherche documentaire effectuée par le KCE n'a identifié aucune étude comparative qui mesure l'efficacité, en termes de réduction de la mortalité ou de la morbidité, de diverses stratégies de dépistage dans les différents groupes à risque.

Seules des études de performance diagnostique étaient disponibles.

Le KCE a donc formulé ses recommandations sur des preuves indirectes (performances diagnostiques) et à partir d'avis d'experts (cf. partie Synthèse des recommandations françaises et étrangères de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque).

2.3.1 Sources d'information

Seule la base de données Medline a été interrogée. La période de recherche a été limitée de janvier 2011 à juin 2012 afin d'actualiser la recherche effectuée par le KCE. Une veille documentaire a été réalisée par la HAS jusqu'en octobre 2013.

Une recherche complémentaire a été effectuée sur les sites internet des agences internationales d'évaluation en santé.

2.3.2 Recherche documentaire

Trois recherches ont été conduites par combinaison de différents mots-clés privilégiant successivement les stratégies de dépistage, les populations à risque et la combinaison des stratégies de dépistage avec les schémas des études (cf. Annexe 1).

L'analyse des *listings* n'a identifié aucune étude comparative qui mesure directement l'efficacité des stratégies de dépistage dans les différentes populations à risque sur les critères de jugement retenus dans la note de cadrage et rappelés plus haut (2).

Par ailleurs, certains groupes à risque sont absents des résultats de la recherche documentaire, par défaut de publication pendant la période de recherche.

La recherche documentaire effectuée sur les sites internet des agences internationales d'évaluation en santé a identifié deux rapports d'évaluation technologique :

- Un rapport néo-zélandais publié en janvier 2007 par le *New Zealand Health Technology Assessment* (NZ-HTA) sur les modalités de surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein (6) ;
- Un rapport canadien publié en octobre 2007 par l'Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé (CADTH anciennement CCOHTA jusqu'en avril 2006) sur le dépistage par IRM chez les femmes à haut risque de cancer du sein (8).

Ces deux rapports d'évaluation technologique constatent de la même façon l'absence d'études comparatives sur l'efficacité/sécurité du dépistage. Ils ne sont pas assortis de recommandations de dépistage chez les femmes à haut risque.

L'actualisation de la revue de la littérature a été réalisée par un chargé de projet sous la coordination du chef de projet HAS.

2.4 Concertation des experts

Un groupe de travail pluridisciplinaire a été réuni à trois reprises pour aider à l'élaboration des recommandations.

Les spécialités et disciplines invitées à participer au groupe de travail étaient les suivantes :

- Médecins généralistes ;
- Gynécologues médicaux ;
- Gynéco-obstétriciens ;
- Radiologues (dont spécialistes en IRM et spécialistes en mammographie/échographie) ;
- Oncologues (dont onco-généticien) ;
- Médecins coordinateurs de structure de gestion²
- Médecins de santé publique ;
- Anatomo-pathologistes³ ;
- Représentantes de patientes.

La composition nominative du groupe de travail (total 23 personnes) est détaillée en annexe 7.

En l'absence de preuve scientifique, l'avis du groupe de travail a été formalisé selon les méthodes en vigueur à la HAS (9). Les propositions de recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail et constituent donc un « accord d'experts ».

La version initiale des recommandations a ensuite été soumise à l'avis d'un groupe de lecture, lui-même pluridisciplinaire, qui a coté les recommandations (cotation de 1 à 9 avec plage de commentaires).

Sur la base du rapport d'analyse des réponses du groupe de lecture, la version finale des recommandations a été à nouveau discutée avec le groupe de travail. En cas d'accord du groupe de lecture, correspondant à plus de 90 % des réponses dans l'intervalle [5-9], la recommandation a été conservée. En cas d'avis indécis ou de désaccord du groupe de lecture, soit moins de 90 % des réponses dans l'intervalle [5-9], le groupe de travail a discuté la pertinence des commentaires et modifié, si besoin, la recommandation.

Au cours du processus d'élaboration des recommandations, il a été fait appel à l'expertise de Florent de Vathaire et de son équipe (Institut Gustave Roussy), qui a fourni des éléments d'information issus d'une analyse préliminaire des données du projet européen Gene Rad Risk⁴.

² Aucun médecin coordinateur n'a participé au groupe de travail mais un a participé au groupe de lecture.

³ Aucun anatomo-pathologiste n'a participé au groupe de travail (1 réponse négative et 1 absence de réponse des anatomo-pathologistes sollicités).

⁴ Etude cas-témoins portant sur les cancers du sein après maladie de Hodgkin.

3. Synthèse des recommandations françaises et étrangères de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque

3.1 Recommandations françaises : INCa, réseaux de cancérologie

Les recommandations françaises disponibles concernent très peu de facteurs de risque.

Les recommandations publiées par l'INCa en 2009 et 2010 abordent principalement le risque génétique de cancer du sein dans un contexte familial (mutation des gènes BRCA1/2), spécifient les conditions d'accès à la consultation d'oncogénétique mais sont peu précises quant aux modalités de prise en charge des femmes. Même si elles sont hors du champ des présents travaux, elles sont présentées dès lors qu'il y est fait référence dans l'argumentaire et les recommandations.

L'INCa a également publié en 2009 des recommandations sur la prise en charge et le suivi des cancers du sein *in situ*.

Seules les recommandations des réseaux de cancérologie ou centres régionaux de lutte contre le cancer portant sur des aspects non traités par les recommandations de l'INCa sont présentées dans ce chapitre⁵.

3.1.1 Recommandations de l'INCa sur la surveillance et la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 (en cours de révision)

L'INCa a émis en 2009 des recommandations de surveillance et de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (10). Il procède actuellement à une révision de ces recommandations sur le dépistage des femmes porteuses de mutations.

Il recommande :

- une surveillance clinique biannuelle à partir de l'âge de 20 ans ;
- un suivi radiologique mammaire à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel.

Il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie, à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Il est recommandé que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer. Les examens d'imagerie doivent être réalisés dans le même centre, et ce, année après année, pour une comparaison optimale entre les vagues d'examens.

L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal, si elle est réalisée avant 40 ans.

Pour rappel, une échographie pelvienne doit également être réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans pour prendre en charge le risque de cancer ovarien. Compte tenu de l'incertitude sur l'efficacité en termes de morbi-mortalité de cette échographie, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans, après validation pluridisciplinaire.

⁵ Les recommandations des réseaux de cancérologie ou centres régionaux de lutte contre le cancer reprennent les recommandations publiées par l'INCa sur la surveillance et la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

3.1.2 Recommandations de l'INCa sur l'orientation des femmes à risque élevé et très élevé

En 2010, l'INCa a indiqué la conduite à tenir pour le dépistage du cancer du sein en fonction du niveau de risque des patientes (11). Il distingue deux niveaux de risque :

- le risque élevé :
 - antécédent personnel de cancer du sein,
 - image anormale lors de la dernière mammographie,
 - existence d'un carcinome lobulaire *in situ*,
 - existence d'une hyperplasie épithéliale atypique ;
- le risque très élevé :
 - suspicion d'une forme héréditaire de cancer du sein (notamment en cas de mutations BRCA1/2).

Les femmes à risque élevé doivent bénéficier d'une surveillance personnalisée.

Les femmes à risque très élevé doivent être adressées à une consultation d'oncogénétique selon les critères d'adressage détaillés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Indication d'une consultation d'oncogénétique (12)

Situation du cas	Poids
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Un score a été développé pour aider les médecins. Les éléments pris en compte et le poids de chacun sont indiqués dans le tableau 1. La somme des poids respectifs de chaque cas doit être effectuée dans chacune des branches parentales séparément. Le score retenu en cas de plusieurs branches est le score le plus élevé. Le score s'interprète ensuite de la manière suivante :

- un score de 5 ou plus est une « excellente indication » d'une consultation d'oncogénétique ;
- un score de 3 ou 4 correspond à une « indication possible » ;
- un score de 2 ou moins indique une « utilité médicale faible » de la consultation.

3.1.3 Recommandations de l'INCa sur la prise en charge et le suivi des cancers du sein *in situ*

L'INCa a publié en octobre 2009, en association avec la Société française de sénologie et de pathologie mammaire, des recommandations portant sur la prise en charge des cancers du sein *in situ* (carcinomes canalaire et lobulaire *in situ*) (13). Ces recommandations font l'objet d'une actualisation, en cours à la date de publication du présent rapport.

Concernant la surveillance des cancers du sein *in situ* traités, il est recommandé :

- Après traitement conservateur :
 - Un examen clinique annuel ;
 - Une première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante, puis une mammographie et une échographie bilatérales annuelles ;
 - Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les cinq premières années ;
 - Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée.
- Après mastectomie :
 - Un examen clinique annuel ;
 - Une mammographie et une échographie controlatérales annuelles.

3.1.4 Référentiels des réseaux de cancérologie

► Référentiels de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy sur la surveillance des cancers du sein

La dernière version des référentiels produits par le « groupe sein » de l'Institut Curie et de l'Institut Gustave Roussy et portant sur la prise en charge des cancers du sein a été publiée en août 2011.

La surveillance standard proposée à l'issue du traitement prévoit :

- Sur une période initiale de 5 ans :
 - Un examen clinique tous les 6 mois ;
 - Un bilan d'imagerie sénologique annuel (sans précision).
- Après 5 ans :
 - Un examen clinique annuel ;
 - Un bilan d'imagerie sénologique annuel (sans précision).

► Référentiels des réseaux de cancérologie sur la surveillance des cancers du sein

Cette section présente les conduites à tenir définies par les référentiels régionaux des réseaux de cancérologie recensés. Seuls sont détaillés les éléments développés spécifiquement par chaque réseau.

Référentiels sur la surveillance des cancers du sein

Tous les référentiels recensés recommandent une surveillance clinique locorégionale et générale tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, sans limite de date. Selon le réseau OncoCentre (référentiel de juillet 2011), cette surveillance doit faire intervenir en alternance le médecin traitant, le gynécologue et l'oncologue.

Une surveillance par imagerie est également recommandée, et décrite de façon plus ou moins détaillée selon les référentiels. Elle comprend systématiquement une mammographie annuelle dont la première doit être réalisée 6 mois après le traitement locorégional, puis tous les ans, en association éventuelle avec une échographie selon la densité mammaire et en cas de doute clinique ou mammographique. Dans son référentiel d'octobre 2012, le réseau ONCOMIP rappelle par ailleurs l'intérêt de l'échographie axillaire. Enfin, l'IRM mammaire n'est pas un examen systématique. Ses indications sont précisées dans les référentiels d'ONCOLOR (référentiel de septembre 2012) et d'ONCOMIP : en cas de doute sur la mammographie sans cible échographique nette et dans le cadre de la surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein, dont les femmes porteuses d'une mutation génétique.

Référentiels du réseau ONCOLOR sur le dépistage des cancers du sein

Le réseau ONCOLOR a révisé son référentiel de dépistage du cancer du sein en octobre 2011. Un chapitre est consacré à la surveillance des femmes dites « à risque ».

En cas de suspicion de risque génétique, l'indication de la consultation d'oncogénétique est fondée sur la description des antécédents familiaux de cancers du sein et le calcul du score de Manchester (cf. volet 1).

En cas de mutation des gènes BRCA1/2 prouvée lors de la consultation d'oncogénétique, la surveillance est celle préconisée par l'INCa (recommandations de 2009).

Pour les familles chez qui la mutation n'a pas été identifiée, le calcul du risque de cancer du sein doit s'appuyer sur le modèle Boadicea (cf. volet 1) avec une surveillance en fonction du score :

- score ≥ 20 % : même surveillance que chez les femmes porteuses de la mutation ;
- 12 % \leq score ≤ 20 % : prise en charge adaptée avec les équipes référentes ;
- score ≤ 11 % : surveillance adaptée à l'âge, aux facteurs de risque individuels et à l'histoire familiale.

3.2 Recommandations internationales

Plusieurs organismes étrangers (sociétés savantes, organismes d'évaluation en santé) ont élaboré des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque. La recherche documentaire réalisée pour le premier volet a recensé 18 recommandations, présentées dans l'Annexe 2.

Les recommandations traitent principalement du risque génétique (mutations des gènes BRCA1/2). Les autres facteurs abordés sont : les autres mutations génétiques, les antécédents d'irradiation thoracique, les antécédents personnels de cancer du sein, les lésions histologiques à risque et la densité mammaire.

Le haut risque est régulièrement décrit à partir d'outils de calcul du risque (modèle de Gail et autres) et défini pour un risque au cours de la vie supérieur à 15 à 25 %. En dessous de ce seuil, certaines recommandations précisent explicitement qu'aucun dépistage spécifique n'est justifié. Le choix du seuil n'est jamais argumenté et les outils de calcul du risque sont au mieux cités, mais leur utilisation en pratique courante est rarement critiquée.

3.2.1 Recommandation du KCE sur le dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru et quelles techniques d'imagerie utiliser ?

La description de la méthode de travail du Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE) et les résultats de son analyse de la littérature sont présentés dans la partie Analyse de la littérature. Ici, sont présentées uniquement les recommandations issues de l'évaluation (7).

Le KCE recommande une approche par facteur de risque et considère le risque familial en premier, facilement identifiable par l'anamnèse. Trois niveaux de risque sont distingués en fonction de l'accumulation des antécédents de cancer du sein dans la famille (risque moyen, risque accru, risque fortement accru), (forte recommandation, niveau de preuve modéré). Puis le KCE énumère d'autres facteurs de risque et les classe en deux catégories : risque accru et risque fortement accru.

- Risque accru : tissu mammaire très dense (BIRADS 4), (faible recommandation, niveau de preuve très faible).
- Risque fortement accru : antécédent à un jeune âge de radiothérapie avec irradiation de champ en mantelet (forte recommandation, niveau de preuve modéré), hyperplasies canalaire ou lobulaire atypiques (faible recommandation, niveau de preuve faible).

Pour le risque familial fortement accru, le KCE recommande une anamnèse approfondie et l'éventuelle utilisation des échelles de risque de Gail ou de Tirer-Cuzick (cf. volet 1). Une telle détermination du risque doit être réalisée par des professionnels qui ont suffisamment d'expertise dans ce domaine et être accompagnée de conseils détaillés ainsi que d'un soutien suffisant et d'une attention pour les préférences de la patiente (faible recommandation, très faible niveau de preuve).

Pour les femmes à risque fortement accru (risque familial, radiothérapie avec irradiation en mantelet et hyperplasies canalaire ou lobulaire atypiques), le KCE recommande une IRM mammaire et une mammographie annuelles dès l'âge de 30 ans (ou 5 ans avant l'âge du membre de la famille chez qui le diagnostic a été posé au plus jeune âge), (forte recommandation, niveau de preuve très faible). On peut également envisager d'utiliser l'échographie pour cette catégorie de risque, par exemple, pour raccourcir l'intervalle ou en tant qu'examen complémentaire en cas d'IRM ou de mammographie positive (faible recommandation, faible niveau de preuve).

Pour les femmes exposées à un risque accru, il est recommandé de proposer une mammographie annuelle à partir de 40 ans jusqu'à 49 ans. Entre 50 et 69 ans, les femmes exposées à un risque accru peuvent participer au dépistage organisé à l'échelle de la population à raison d'une mammographie tous les deux ans (faible recommandation, niveau de preuve très faible).

Pour les autres facteurs de risque, tissu mammaire dense (BIRADS 3), obésité, consommation d'alcool, traitement hormonal de substitution, ménopause précoce, nulliparité, contraception hormonale, ou autres hormones exogènes (diéthylstilbestrol), le KCE ne recommande aucun examen de dépistage en dehors du dépistage organisé à l'échelle de la population (forte recommandation, faible niveau de preuve).

Tableau 2. Synthèse des recommandations et référentiels français et du KCE concernant les stratégies de dépistage en fonction des facteurs de risque

	INCa	Réseaux de cancérologie	KCE
Antécédent personnel de cancer du sein.	Surveillance personnalisée.	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance clinique locorégionale et générale tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les ans, sans limite de date. - Surveillance radiologique comprenant systématiquement une mammographie annuelle dont la première doit être réalisée 6 mois après le traitement locorégional, puis tous les ans, en association éventuelle avec une échographie selon la densité mammaire et en cas de doute clinique ou mammographique. - IRM mammaire en cas de doute sur la mammographie sans cible échographique nette et dans le cadre de la surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein, dont les femmes porteuses d'une mutation génétique. 	Non évalué.
Antécédent de carcinome canalaire <i>in situ</i> .	<p>Après traitement conservateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un examen clinique annuel ; - Une première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante, puis une mammographie et une échographie bilatérales annuelles ; - Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle 	Recommandations de l'INCa.	Non évalué.

	<p>les cinq premières années ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée. <p>Après mastectomie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un examen clinique annuel ; - Une mammographie et une échographie controlatérales annuelles. 		
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i> .	<p>Après traitement conservateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un examen clinique annuel ; - Une première mammographie de contrôle à 6 mois de la fin de la radiothérapie adjuvante, puis une mammographie et une échographie bilatérales annuelles ; - Pour les femmes jeunes, une surveillance clinique biannuelle les cinq premières années ; - Si la surveillance est difficile par mammographie et échographie (sein très dense ou très remanié et femme jeune < 40 ans), une surveillance par IRM mammaire peut être discutée. <p>Après mastectomie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un examen clinique annuel ; - Une mammographie et une échographie controlatérales annuelles. 	Recommandations de l'INCa.	Non évalué.
Hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique.	Non évalué.	Non évalué.	
Antécédent familial de cancer du sein avec recherche de mutation au niveau familial non informative.	Orientation vers une consultation d'oncogénétique.	<p>Pour les familles chez qui la mutation n'a pas été identifiée, le calcul du risque de cancer du sein doit s'appuyer sur le modèle Boadicea avec une surveillance en fonction du score :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score $\geq 20\%$: même surveil- 	<ul style="list-style-type: none"> - Anamnèse approfondie et éventuelle utilisation des échelles de risque de Gail ou de Tirer-Cuzick - IRM et mammographie annuelles dès l'âge de 30

		<p>lance que chez les femmes porteuses de la mutation ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 % ≤ score ≤ 20 % : prise en charge adaptée avec les équipes référentes ; - score ≤ 11 % : surveillance adaptée à l'âge, aux facteurs de risque individuels et à l'histoire familiale. 	<p>ans (ou 5 ans avant l'âge du membre de la famille chez qui le diagnostic a été posé au plus jeune âge) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation possible de l'échographie pour raccourcir l'intervalle ou en tant qu'examen complémentaire en cas d'IRM ou de mammographie positive.
Antécédent d'irradiation thoracique à haute dose.	Non évalué.	Non évalué.	<ul style="list-style-type: none"> - IRM et mammographie annuelles dès l'âge de 30 ans ; - Utilisation possible de l'échographie pour raccourcir l'intervalle ou en tant qu'examen complémentaire en cas d'IRM ou de mammographie positive.
Densité mammaire supérieure à 75 % après la ménopause.	Non évalué.	Non évalué.	<ul style="list-style-type: none"> - Mammographie annuelle à partir de 40 ans jusqu'à 49 ans ; - Puis participation au programme de dépistage organisé.
Traitement hormonal substitutif de la ménopause.	Non évalué.	Non évalué.	Pas de stratégie spécifique de dépistage en dehors de la participation au programme de dépistage organisé.

4. Description des pratiques de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en France

Aucune donnée n'a été identifiée dans la littérature permettant de décrire les pratiques de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en France. Une analyse *post hoc* des données du Baromètre santé 2005 de l'INPES sur les attitudes et comportements de santé des Français, incluant les pratiques de dépistage du cancer, a été réalisée dans le cadre des présents travaux. Dès lors qu'il s'agit de données déclaratives, elles sont présentées en annexe 3 à titre purement informatif.

5. Analyse de la littérature

La recherche documentaire effectuée sur les sites internet des agences internationales d'évaluation en santé a identifié deux rapports d'évaluation technologique :

- Un rapport néo-zélandais publié en janvier 2007 par le *New Zealand Health Technology Assessment* (NZ-HTA) sur les modalités de surveillance des femmes à haut risque de cancer du sein (6) ;
- Un rapport canadien publié en octobre 2007 par l'Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé (CADTH anciennement CCOHTA jusqu'en avril 2006) sur le dépistage par IRM chez les femmes à haut risque de cancer du sein (8).

Ces deux rapports d'évaluation technologique ne sont pas assortis de recommandations de dépistage chez les femmes à haut risque.

Le travail du Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé belge (KCE), publié en janvier 2012, sur les techniques d'imagerie à utiliser pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes exposées à un risque accru (terme employé dans le rapport) vient compléter ces deux rapports. Il se compose à la fois d'une évaluation technologique des examens d'imagerie (mammographie, échographie, IRM) mais non spécifique aux femmes à haut risque et de recommandations de dépistage chez les femmes à haut risque (décrites précédemment, cf. partie Synthèse des recommandations françaises et étrangères de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque) (7).

Une actualisation de la revue de la littérature a été réalisée pour mettre à jour l'analyse de la littérature réalisée par le KCE.

En l'absence d'études comparatives mesurant l'efficacité de plusieurs stratégies de dépistage dans les différents groupes à risque sur les critères de jugement identifiés dans la partie Méthode (réduction de la mortalité spécifique ou de la morbidité), la revue de la littérature présente les performances diagnostiques des examens d'imagerie dans certains groupes de femmes à haut risque de cancer du sein. Tous les groupes à risque sélectionnés dans le volet 1 ne sont pas représentés.

Par ailleurs, aucun des trois rapports d'évaluation technologique n'a documenté les effets indésirables des stratégies de dépistage (sur-diagnostic, cancers du sein radio-induits).

5.1 Synthèse des rapports d'évaluation du NZ-HTA, CADTH, KCE

5.1.1 Performances diagnostiques de la mammographie

Dans sa revue systématique, le NZ-HTA rapportait le résultat d'une revue systématique de littérature et 24 études primaires/princeps (17 études de cohorte prospectives, 5 études de cohorte rétrospectives ou mixtes, une étude transversale et une étude cas-témoins) chez des femmes à haut risque familial principalement, incluant la présence de mutations génétiques à risque.

La sensibilité de la mammographie annuelle ou biennale variait selon les études entre 24,4 % et 89,4 %, en majorité entre 30 % et 50 %. La spécificité dépassait 93 %, le plus souvent au-delà de 99 %.

Les autres résultats rapportés étaient le taux de détection de cancer, les caractéristiques des tumeurs (taille et envahissement ganglionnaire notamment) lorsqu'un bras contrôle était prévu dans l'étude. Ces études comparaient alors un groupe de femmes à haut risque à des femmes à risque moyen incluses dans des programmes de dépistage (femmes âgées de plus de 50 ans) ou des femmes se présentant avec un cancer du sein symptomatique. L'hypothèse sous-jacente était que si le taux de détection était équivalent à celui retrouvé chez les femmes à risque moyen de plus de 50 ans ou si les cancers détectés présentaient des caractéristiques tumorales plus favorables que chez les femmes présentant des symptômes, le dépistage chez les femmes à haut risque apparaîtrait justifié. Mais ces études ne tenaient pas compte du potentiel sur-risque lié à l'irradiation chez

les femmes jeunes à haut risque ni de l'absence de preuve que la détection des cancers à un stade plus précoce se traduit en une réduction de la mortalité.

Deux études rapportaient des résultats sur la mortalité spécifique. Une première étude cas-témoins (appariement sur l'âge et la stratification du niveau de risque défini par des antécédents familiaux ou un antécédent de biopsie du sein) ne trouvait pas de différence entre la surveillance par mammographie chez les femmes à haut risque âgées de 40 à 65 ans et l'absence de surveillance (OR = 1,05 IC 95 % [0,80 ; 1,39]). Une seconde étude de cohorte chez des femmes à risque familial (dont présence de mutations génétiques à risque) se comparait à un bras contrôle constitué des femmes se présentant dans ces mêmes centres avec un cancer du sein symptomatique, avec un suivi des femmes pendant une durée moyenne de 3,6 ans. A la fin de cette période très courte de suivi, le risque de décès (comparaison des courbes de survie) était plus faible pour les femmes surveillées par mammographie annuelle (tous les 12-18 mois) que pour les femmes se présentant avec un cancer du sein symptomatique (hazard ratio calculé en tenant compte de l'avance au diagnostic chez les femmes surveillées HR = 0,24 IC 95 % [0,09 ; 0,66] p<0,005).

Dans sa revue systématique (non spécifique aux femmes à haut risque), le KCE identifiait deux revues systématiques étudiant la double lecture de la mammographie, deux étudiant la lecture assistée par ordinateur et une étudiant la mammographie numérique. Respectivement, les études primaires/princeps étaient au nombre de 14, 6 et 15. Seul un petit nombre d'études rapportait des résultats de performance diagnostique sur les tests. Les autres rapportaient des résultats en termes de taux de détection, taux de rappel/taux de biopsies, taux de discordance inter-observateurs sur la double lecture.

La double lecture (avec arbitrage/consensus en cas de désaccord initial) était plus sensible que la lecture simple, plus spécifique aussi, permettant de réduire le taux de faux positifs et le taux de rappel. En revanche, la lecture assistée par ordinateur ne serait pas statistiquement plus sensible que la double lecture mais aurait une spécificité inférieure générant plus de faux positifs.

L'étude DMIST a comparé les performances diagnostiques de la mammographie analogique et de la mammographie numérique chez plus de 42 000 femmes (14). Des analyses en sous-groupes étaient prévues dans le protocole (femmes avec des seins hétérogènes ou extrêmement denses, femmes avec un risque cumulé sur la vie entière supérieur à 25 %). Les deux examens d'imagerie étaient réalisés dans le même temps, la lecture des images était indépendante de l'autre test, le contrôle histologique était proposé pour un score BIRADS ≥ 4 . En cas de résultat négatif (BIRADS 1-3), un contrôle mammographique était proposé après un délai de 1 an.

Chez les femmes avec une densité mammaire hétérogène ou extrêmement dense (46,6 % de l'échantillon, 165 cancers détectés) :

- mammographie analogique : sensibilité 0,55 (écart-type 0,04), spécificité 0,90 (écart-type 0,002), VPP 0,03 (écart-type 0,004) ;
- mammographie numérique : sensibilité 0,70 (écart-type 0,04), spécificité 0,91 (écart-type 0,002), VPP 0,04 (écart-type 0,005).

Les résultats chez les femmes présentant un risque cumulé sur la vie entière supérieur à 25 % n'étaient pas rapportés ni dans la publication, ni dans l'annexe en ligne.

5.1.2 Performances diagnostiques de l'échographie associée à la mammographie

Plus que l'échographie seule, c'est la stratégie de dépistage mammographie + échographie qu'il est utile d'évaluer chez les femmes à haut risque. L'échographie seule est un examen très opérateur dépendant et les classifications concernant son interprétation sont multiples, bien que dans les trois études présentées ci-dessous, l'échelle utilisée fut celle de l'ACR (BIRADS en 5 niveaux).

Dans sa revue systématique, le NZ-HTA résumait les résultats de neuf études primaires/princeps. Aucune revue systématique n'avait été identifiée alors. Huit études étaient des études de cohorte prospectives et une était rétrospective (avec analyse *post hoc* des données). Ces études ont inclus

des femmes ayant comme facteur de risque un antécédent familial au premier et/ou au second degré, des femmes avec un risque calculé trois fois supérieur à des femmes de même âge ou un risque cumulé, estimé pour la vie entière, supérieur à 20 % et, enfin, des femmes porteuses des mutations BRCA1/2 ou ayant une probabilité d'être porteuses supérieure à 50 %.

Dans seulement trois études, les performances diagnostiques de l'association mammographie annuelle + échographie annuelle ou semestrielle étaient rapportées, incluant l'étude rétrospective. Le seuil de positivité de l'examen était fixé à 4 et plus sur l'échelle de BIRADS dans deux études et 3 et plus dans une étude (étude de cohorte rétrospective). La sensibilité variait entre 48,8 % et 92,9 % et la spécificité entre 62,5 % et 89 %. Les performances de l'échographie seule évaluées dans ces études variaient entre 32,6 % et 53,3 % pour la sensibilité et entre 85,7 % et 99,8 % pour la spécificité.

Les autres études rapportaient des résultats de taux de détection de cancer.

Dans sa revue systématique, le KCE a identifié sept études princeps/primaires, dont une étude française, consacrées aux femmes à haut risque exclusivement et étudiant les performances diagnostiques de l'échographie. Ces études étaient des études transversales. Le haut risque était le plus souvent défini par la présence de mutations génétiques ou des antécédents familiaux à haut risque. Parmi ces femmes, des antécédents personnels de cancer du sein étaient admis. Concernant l'étude française, le haut risque était limité au risque génétique (BRCA1/2, Tp53). Plus rarement, les études incluaient des femmes avec des antécédents de radiothérapie thoracique ou des antécédents personnels d'hyperplasie atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*. Le seuil de positivité de l'échographie sur l'échelle BIRADS était tantôt 4, tantôt 3, déclenchant un examen histologique en tant qu'examen de référence. En cas d'examen négatif, un suivi d'un an était le plus souvent prévu (rarement deux ans).

Les performances diagnostiques de l'échographie, mammographie et association de l'échographie et mammographie étaient les suivantes :

- Echographie :
 - Sensibilité : 17 % - 67 %
 - Spécificité : 92 % - 98 %
 - Valeur prédictive positive : 6,5 % - 62 %
 - Valeur prédictive négative : 96 % - 99 %
- Mammographie :
 - Sensibilité : 12,5 % - 61,5 %
 - Spécificité : 91 % - 99 %
 - Valeur prédictive positive : 7,6 % - 71 %
 - Valeur prédictive négative : 97 % - 99 %
- Mammographie + échographie :
 - Sensibilité : 48 % - 81 %
 - Spécificité : 89 % - 99 %
 - Valeur prédictive positive : 7,3 % - 56 %
 - Valeur prédictive négative : 98 % - 99 %

La comparaison entre les performances diagnostiques de l'échographie, de la mammographie et de la combinaison des deux n'était pas rapportée.

5.1.3 Performances diagnostiques de l'IRM mammaire

Le NZ-HTA a identifié dans sa recherche documentaire trois revues systématiques, dont deux s'intéressant à la comparaison de l'IRM à la mammographie et une aux performances diagnostiques de combinaisons de tests. Les résultats de quatre études primaires/princeps étaient rapportés, comparant l'IRM annuelle à la surveillance annuelle par mammographie (dans les quatre études) ou comparant des combinaisons de tests entre elles (deux études). Ces quatre études

étaient des études de cohorte prospective, une monocentrique et trois multicentriques. Elles ont inclus entre 236 et 1909 femmes et ont détecté entre 22 et 51 cancers. Les facteurs de risque inclus étaient le risque génétique (mutations BRCA 1/2 mais également mutations PTEN et Tp53 dans une étude) ou les antécédents familiaux. L'antécédent personnel de cancer du sein chez les femmes présentant les risques précédents était tantôt exclu (dans deux études), tantôt inclus (sous condition, dans deux études). L'IRM était codée grâce à l'échelle BIRADS en 5 niveaux et considérée comme positive pour un seuil ≥ 4 (dans deux études), ≥ 3 (dans une étude), (non renseigné dans une étude). Les cancers étaient définis comme les cancers invasifs ou les CCIS.

Le rapport d'évaluation technologique publié par l'Agence canadienne des médicaments et technologies de la santé (CADTH) a sélectionné les mêmes quatre études que dans le rapport néo-zélandais (Kriege 2006 en remplacement de Kriege 2004). Les critères de sélection des femmes à haut risque étaient mieux rapportés dans ce rapport, notamment les antécédents familiaux.

Dans les quatre études qui ont rapporté les résultats de performance de l'IRM annuelle, la sensibilité variait entre 71 % et 91 % et la spécificité entre 90 % et 97 %. La différence entre les performances diagnostiques de l'IRM et de la mammographie, testée dans deux études, était significative : l'IRM était plus sensible mais moins spécifique que la mammographie.

Deux études ont rapporté la performance diagnostique de combinaisons de tests :

- mammographie + échographie annuelles (Kuhl 2005) : sensibilité 48,8% (IC 95 % [33,3 ; 65,4]), spécificité 89,0 % [87,2 ; 90,6], VPP 11,9 % [6,7 ; 17,4], VPN 98,0 % [97,1 ; 98,7] ;
- mammographie + IRM annuelles :
 - (Kuhl 2005) : sensibilité 93,0 % [80,9 ; 98,5], spécificité 96,1 % [94,9 ; 97,0], VPP 42,1 % [32,0 ; 52,7], VPN 99,8 % [99,3 ; 99,9]
 - (MARIBS 2005) : sensibilité 94 % [81 ; 99], spécificité 77 % [75 ; 79]

Le KCE a décrit les résultats de cinq études primaires/princeps évaluant les performances diagnostiques de l'IRM en comparaison à la mammographie chez des femmes à haut risque de cancer du sein (fréquence des examens non précisée). Ces cinq études, dont une étude française, étaient des études transversales, les mêmes que celles sélectionnées dans la partie précédente sur les performances diagnostiques de l'échographie avec les mêmes facteurs de risque.

- IRM :
 - Sensibilité : 71 % - 93 %
 - Spécificité : 88 % - 98 %
 - Valeur prédictive positive : 39 % - 56 %
 - Valeur prédictive négative : 99,4 % - 99,6 %
- Mammographie :
 - Sensibilité : 33 % - 50 %
 - Spécificité : 91 % - 99 %
 - Valeur prédictive positive : 25 % - 71 %
 - Valeur prédictive négative : 97 % - 98 %
- Mammographie + IRM :
 - Sensibilité : 93 % - 100 %
 - Spécificité : 96 % - 98 %
 - Valeur prédictive positive : 40 % - 53 %
 - Valeur prédictive négative : 99,7 % - 100 %

La performance de séquences d'examen comme l'échographie en fonction des résultats de la mammographie ou la mammographie en fonction des résultats de l'IRM n'était pas documentée.

5.1.4 Conclusion générale de la synthèse des rapports d'évaluation

Aucune étude n'a évalué l'efficacité des stratégies de dépistage en termes de réduction de la mortalité chez les femmes à haut risque, ni comparé les stratégies entre elles en termes de stade du cancer au diagnostic car aucune étude n'incluait de groupe comparateur (groupe sans dépistage ou comparaison de deux groupes recevant des stratégies de dépistage différentes). Les études étaient en majorité des études de cohorte, plus rarement des études transversales ou des études cas-témoins.

Les femmes à haut risque considérées dans toutes les études étaient des femmes avec des antécédents familiaux à risque décrits, soit à partir d'un risque cumulé sur la vie entière supérieur à 15 ou 20 %, soit à partir des antécédents pris en considération. Les mutations génétiques avérées étaient également incluses et parfois étudiées comme un sous-groupe. Les antécédents personnels de cancer du sein parmi ces femmes étaient tantôt inclus tantôt exclus des études.

La mammographie annuelle apparaît plus sensible que l'examen clinique et comparable à l'échographie en termes de sensibilité mais plus spécifique que l'échographie pour détecter les cancers du sein chez les femmes décrites ci-dessus.

L'association mammographie + échographie annuelle est également plus sensible mais moins spécifique que chacun des examens considérés séparément engendrant un taux plus élevé de faux positifs. Pour les auteurs, l'échographie reste un examen utile au diagnostic et au guidage des biopsies mais n'est pas un bon examen de dépistage. La surveillance clinique des femmes était le plus souvent incluse dans les protocoles mais n'était pas considérée comme une stratégie en soi de dépistage avec estimation de ses performances diagnostiques. Elle était souvent réalisée deux fois par an.

L'IRM annuelle apparaît être un examen plus sensible que la mammographie, l'échographie et l'association mammographie + échographie. En revanche, elle semble moins spécifique que la mammographie avec pour conséquence un taux de faux positifs plus important comparé à la mammographie ou même à l'examen clinique des seins, source d'inquiétude et de plus d'explorations invasives pour ces femmes à haut risque de cancer. Cependant, le taux de rappel semblait diminuer dans une étude au fil des cycles de surveillance.

La variabilité des protocoles de surveillance des femmes à haut risque (fréquence des examens, nombre d'incidences de mammographies, seuils utilisés tantôt BIRADS 3-5 / 4-5, etc.) rend pratiquement impossible toute comparaison des études entre elles, au-delà même de leurs limites méthodologiques (confirmation du résultat par le gold standard différent entre le résultat positif et négatif par exemple (histologie en cas de test positif et suivi médical en cas de test négatif, suivi parfois insuffisant pour capter les cancers de l'intervalle entraînant un biais de contrôle potentiel). La comparabilité des examens de dépistage dans chaque étude n'est pas toujours assurée non plus quand ils ne sont pas réalisés simultanément ou dans un très court intervalle de temps. Dans certaines études, l'intervalle entre deux examens peut atteindre 8 semaines. Le nombre de cancers détectés dans les études est faible (entre 20 et 50 le plus souvent pour des durées moyennes de suivi comprises entre 12 mois et 5,3 ans). Dans les quatre études rapportées pour l'IRM, l'interprétation des examens se faisait en aveugle, à l'insu du résultat des autres examens d'imagerie.

5.2 Synthèse des études issues de l'actualisation depuis les rapports d'évaluation

Afin d'actualiser la revue de la littérature du KCE, trois recherches documentaires ont été effectuées dans la base de données Medline (cf. Partie Méthode de travail du volet 2, Recherche documentaire).

5.2.1 Résultats de la sélection des articles

Vingt-neuf études ont été sélectionnées sur la lecture du titre et de l'abstract. Trois études suggérées par des experts participant au groupe de travail et de lecture ont également été analysées.

Sur les trente-deux études analysées, dix-neuf ont été exclues pour les motifs suivants : population d'étude n'incluant pas des femmes à haut risque, objectif inadapté, critères de jugement inappropriés, méthodologie jugée inacceptable (voire absence de méthodologie décrite pour des revues simples de la littérature), modalités de réalisation des examens inadaptées, notamment en préopératoire pour la recherche de cancer controlatéral synchrone.

Un tableau récapitulatif des études présentant l'évaluation de leur qualité et les motifs d'exclusion, le cas échéant, est présenté en annexe 4.

Parmi les treize études incluses :

- Aucune n'a évalué l'efficacité des stratégies de dépistage en termes de réduction de la mortalité spécifique (une étude estimait le taux de mortalité à 10 ans) ;
- Dix études ont analysé la performance diagnostique chez des femmes à haut risque ;
- Deux ont étudié les effets indésirables potentiels de l'irradiation concernant les cancers radio-induits et les sur-diagnostic (résultats rapportés dans la partie correspondante) ;
- Une étude apporte des éléments sur l'applicabilité du dépistage individuel.

Afin d'éviter toute redondance avec les rapports d'évaluation précédemment décrits, l'actualisation ne présente pas les synthèses de littérature dont les références sont communes avec ces rapports. Ces éléments sont également rapportés dans le tableau récapitulatif en annexe 4.

L'actualisation présente donc quatre études de cohorte prospectives évaluant les performances diagnostiques de l'association mammographie et échographie plus ou moins IRM mammaire, une étude de cohorte apportant des éléments sur l'applicabilité du dépistage individuel, ainsi que deux méta-analyses et une revue de la littérature.

5.2.2 Présentation des études incluses et critiques méthodologiques

La présentation des résultats privilégie une présentation par examen de dépistage pour réunir les résultats de performance diagnostique du test. Ceci impose une première partie d'analyse critique de la méthode des études dans la mesure où une même étude peut contribuer à documenter plusieurs examens de dépistage. Cette présentation permet également de connaître le nombre d'études ayant contribué à décrire chacun des examens de dépistage.

► Critiques méthodologiques générales

Aucune étude analysée n'a évalué le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque en termes de réduction de la mortalité spécifique. Seulement deux études avaient comme critère de jugement le taux de cancers du sein de stades avancés et une en déduisait une estimation du taux de mortalité à dix ans. Les critères de performance diagnostique, chez les femmes à haut risque, en particulier la sensibilité et la spécificité de chaque examen, ont donc été privilégiés.

Les faiblesses méthodologiques fréquemment retrouvées dans les études sont l'absence de biopsie systématique en cas d'examen positif et un suivi insuffisant des examens négatifs ne permettant pas d'identifier tous les faux négatifs. Ces éléments peuvent fausser les résultats de performance des tests.

Il existe une hétérogénéité dans la définition du seuil de positivité des examens selon la classification BIRADS de l'ACR ≥ 3 ou ≥ 4 .

Concernant les valeurs prédictives des tests, les définitions étaient variables d'une étude à l'autre et aboutissaient le plus souvent à l'évaluation d'une démarche diagnostique globale, plutôt que d'un examen en particulier.

Aucune étude contrôlée randomisée n'a été identifiée et aucune synthèse de la littérature ne couvrait la littérature non publiée.

Les facteurs de risque étant souvent regroupés dans les critères d'inclusion, il est difficile de tirer des conclusions pour chaque facteur de risque individuellement.

► Berg 2012 (15)

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective de bonne qualité réalisée sur trois années de dépistage dans 21 sites aux Etats-Unis et au Canada. L'objectif était de comparer les performances et d'étudier l'association de la mammographie, l'échographie et l'IRM mammaire. Les 2809 femmes incluses, d'âge moyen de 55 ans, présentaient un tissu mammaire dense ou extrêmement dense (BIRADS D3 ou D4) associé à au moins un autre facteur de risque parmi les suivants :

- Mutation BRCA1 ou 2 ;
- Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire ;
- Antécédent personnel de cancer du sein ;
- Risque estimé de cancer du sein :
 - > 25 % durant la vie selon les modèles de Gail/Claus,
 - > 2,5 % par an selon le modèle de Gail,
 - > 1,7 % par an selon le modèle de Gail et densité mammaire BIRADS D4 ;
- Lésions histologiques atypiques (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Chirurgie mammaire datant de moins de 12 mois ;
- Prothèse mammaire ;
- Symptômes de pathologie mammaire ;
- Femmes enceintes ou allaitantes ;
- Cancer métastatique connu ;
- Critères d'exclusion spécifiques pour le groupe IRM : contre-indication à l'IRM (pacemaker, clips anévrysmaux, implant métallique, insuffisance rénale avec clairance <30ml/min ou dialyse).

L'étude s'est déroulée sur trois séries d'examens annuels : association mammographie et échographie pour les deux premières années, ajout de l'IRM mammaire la troisième année. Le schéma de l'étude permet l'évaluation de la mammographie et l'échographie en répétition annuelle et à priori de l'IRM mammaire.

L'ordre des examens réalisés était tiré au sort, avec un seuil de positivité des examens BIRADS ACR ≥ 3 , lecture en insu des examens et interprétation en insu du test de référence qui était la biopsie. L'intervalle maximal entre IRM et mammographie était de 8 semaines. Lorsque les résultats de la mammographie ou de l'échographie étaient positifs ou nécessitaient une surveillance rapprochée, une relecture conjointe permettait de déterminer la suite des investigations. Un suivi de 12 mois des examens négatifs était réalisé.

L'analyse des résultats était réalisée par sous-groupe :

- 1^{er} tour de dépistage : mammographie et échographie : 2659 patientes ;
- 2^{ème} et 3^{ème} tours de dépistage : mammographie et échographie : 4814 patientes ;
- groupe IRM (sous-groupe du 3^{ème} tour de dépistage) : mammographie, échographie et IRM : 612 patientes.

Sur les 111 cancers diagnostiqués, 80 % étaient invasifs. 30 % étaient dépistés uniquement par mammographie, 29 % par l'échographie seulement, 8 % par l'IRM seulement, 10 % des cancers n'ont été diagnostiqués par aucune imagerie.

Faiblesses de l'étude :

Il existe un biais de sélection important dans cette étude. En effet, le groupe IRM, qui avait donc mammographie, échographie et IRM mammaire lors du troisième tour de dépistage, ne représentait que 662 femmes sur les 2184 femmes éligibles. Un nombre important de femmes étaient exclues car elles refusaient de faire l'IRM, ou ne s'inscrivaient pas, ou n'avaient pas accès à un centre d'imagerie adapté, ou présentaient une contre-indication à l'IRM mammaire. De ce fait, les résultats de performance de l'IRM mammaire sont à interpréter avec précaution. Cela reflète à la fois un problème d'acceptabilité par les femmes et d'accessibilité de l'IRM.

Par ailleurs, tous les examens positifs n'avaient pas la biopsie.

Enfin, l'analyse per protocole, avec exclusion des femmes qui n'avaient ni biopsie ni suivi à un an allant jusqu'à 119 femmes pour le troisième tour, peut être à l'origine d'un biais d'attrition.

► Ng 2013 (16)

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective monocentrique de qualité plutôt bonne. L'objectif était de comparer les performances de l'IRM mammaire et de la mammographie dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes ayant un antécédent de radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin.

148 femmes, ayant un âge médian de 43 ans (entre 22 et 66 ans) ont été incluses dans un centre aux Etats-Unis entre 2005 et 2010.

Le critère d'inclusion était un antécédent de radiothérapie pour maladie de Hodgkin avant l'âge de 35 ans (irradiation thoracique en mantelet) et au moins huit ans avant l'inclusion. Le délai médian entre le diagnostic de maladie de Hodgkin et l'inclusion était de 17,5 ans.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Femme enceinte ou allaitante ;
- Antécédent de mastectomie bilatérale ;
- Femme en cours de traitement pour cancer du sein ;
- Présence d'une contre-indication à l'IRM.

L'étude s'est déroulée sur trois tours de dépistage associant mammographie numérique et IRM annuelles. Les deux examens étaient réalisés le même jour dans 90 % des cas, avec lecture en insu. Une échographie ciblée était réalisée en présence de lésion uniquement visualisée à l'IRM.

La définition de la positivité des examens était un score BIRADS ACR ≥ 3 (incluant les examens BIRADS ACR 3 si le suivi rapproché menait à la biopsie). Tous les tests positifs n'avaient pas la biopsie. Un suivi des tests négatifs était réalisé durant un an. Lorsqu'il s'agissait de la première mammographie ou première IRM réalisée chez la participante, les résultats n'étaient pas pris en compte dans les calculs de sensibilité et spécificité. De même, les femmes n'ayant pas complété un suivi de un an après le troisième tour étaient exclues de l'analyse.

Faiblesses de l'étude :

Il existe un biais d'attrition du fait de l'analyse per protocole pratiquée. En effet, sur le premier tour de dépistage, 129 femmes sur 134 ont été exclues de l'analyse des paramètres de performance de l'IRM car elles n'avaient jamais eu d'IRM mammaire avant l'étude. En revanche, concernant la mammographie, cela concernait seulement 17 femmes sur 134.

Par ailleurs, l'applicabilité des résultats est discutable au vu de l'évolution des doses et champs d'irradiation.

► Kerlikowske 2013 (17)

Cette étude de cohorte prospective multicentrique de qualité plutôt bonne avait pour objectif d'évaluer et comparer les bénéfices et risques de la mammographie selon la fréquence de sa réalisation (annuelle, tous les deux ou trois ans), en fonction de l'âge, de la densité mammaire et de l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Des femmes de 40 à 74 ans pratiquant un dépistage mammographique dans les centres participant au « *Breast cancer Surveillance Consortium* » aux Etats-Unis, de 1994 à 2008, ont été incluses.

Les critères de jugement principaux étaient d'une part la présence de caractéristiques tumorales défavorables : taux de tumeurs de stades avancés (classification AJCC American Joint Committee on Cancer IIb, III ou IV), de taille >20mm, envahissement ganglionnaire, et d'autre part la probabilité de faux positifs cumulée sur 10 ans.

➤ Concernant l'analyse des caractéristiques tumorales :

Parmi les 1 543 045 femmes ayant réalisé une mammographie, 11 474 femmes ayant eu un diagnostic de cancer ont été incluses. Elles devaient répondre aux critères suivants :

- Réalisation d'au moins deux mammographies de dépistage avant le diagnostic ;
- Mesure de la densité mammaire disponible avant le diagnostic ;
- Délai entre les mammographies de un, deux ou trois ans.

➤ Concernant la probabilité de faux positifs cumulée sur 10 ans :

Un examen était considéré positif en cas de classification BIRADS ACR ≥ 4 , ou ACR 0 ou 3 avec recommandation de biopsie. Les faux positifs étaient définis comme l'absence de diagnostic de cancer un an après un examen positif.

Parmi les 1 510 461 femmes ayant réalisé une mammographie sans diagnostic de cancer, 922 624 ont été incluses. Elles devaient répondre aux critères suivants :

- Pas d'antécédent de cancer du sein ni de cancer diagnostiqué dans l'année suivant la mammographie ;
- Mesure de la densité mammaire disponible ;
- Statut de la ménopause et utilisation (ou non) de traitement hormonal substitutif connus.

Faiblesses de l'étude :

Les résultats n'étaient pas ajustés en fonction de l'existence d'antécédents familiaux.

► Duffy 2013 (18)

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective sans groupe contrôle, de qualité faible mais acceptable ayant pour objectif d'évaluer le bénéfice de la surveillance mammographique chez les femmes de 40 à 49 ans à haut risque de cancer de sein du fait de leurs antécédents familiaux.

6710 participantes, dont 94 % avaient entre 40 et 45 ans, ont été recrutées de 2003 à 2007 dans 74 centres du Royaume-Uni. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Femme de moins de 50 ans ;
- Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire correspondant à un risque de cancer du sein d'au moins 3 % entre 40 et 49 ans. Le risque relatif par rapport à la population générale était supérieur à 3. Au moins un des critères suivants devait être rempli :
 - Un antécédent familial au premier degré de cancer du sein à moins de 40 ans, ou bilatéral à moins de 50 ans ;
 - Deux antécédents au premier degré ou un premier et un second degré de cancer du sein à moins de 60 ans ;
 - Un antécédent au premier ou second degré de cancer du sein et de l'ovaire, avec le premier diagnostic avant 60 ans ;
 - Trois antécédents au premier ou second degré de cancer du sein ou de l'ovaire à tout âge (dans la même branche de la famille) ;
 - Un antécédent familial au premier degré de cancer du sein chez un homme ;
 - Père ayant des antécédents au premier degré de deux cancers du sein à moins de 50 ans, ou un antécédent de cancer du sein à moins de 50 ans et de cancer de l'ovaire ;
 - Grand-père paternel ou oncle paternel ayant eu un cancer du sein à moins de 50 ans.

Les critères d'exclusion étaient :

- Incapacité à donner un consentement écrit ;
- Femmes enceintes ;
- Age <40 ans ;
- Cancer du sein invasif ou CCIS ;
- Mastectomie bilatérale prophylactique ;
- Femme ayant été testée BRCA négative dans une famille où la mutation a été retrouvée.

Les femmes porteuses de la mutation n'étaient pas exclues.

Une mammographie annuelle était réalisée durant au moins 5 ans, avec suivi des tests négatifs durant un an.

Le taux de mortalité par cancer du sein à 10 ans était estimé en fonction des caractéristiques tumorales (taille tumorale, envahissement ganglionnaire et grade tumoral). Les résultats étaient ajustés selon une estimation de l'incidence du cancer du sein, dans la population étudiée.

Une comparaison était faite avec les populations de deux autres études, dans lesquelles les femmes ne pratiquaient pas de dépistage radiologique : le groupe « contrôle » de l'étude « *UK Breast Screening Age Trial* », incluant des patientes du même âge en population générale (pas de facteur de risque particulier) et une étude allemande portant sur une population à risque familial (mais excluant les porteuses de mutation BRCA).

Faiblesses de l'étude :

L'objectif était de déterminer les bénéfices et risques de la mammographie annuelle chez des femmes à haut risque au niveau familial, mais sans argument suffisant pour une recherche oncogénétique. Cependant, les critères de sélection des participantes ne permettaient pas de différencier le risque familial intermédiaire ou élevé (pas de limite dans le nombre de critères remplis) et les patientes ayant une mutation BRCA (35 patientes) n'étaient pas exclues, ce qui pose un problème d'applicabilité des résultats.

La comparabilité des groupes comparés est par ailleurs contestable.

► **Nothacker 2009 (19)**

Il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité, dont la méthodologie est rigoureuse et clairement précisée, les études incluses étant décrites et critiquées, sans double lecture cependant. La période de recherche bibliographique était comprise entre janvier 2000 et août 2008.

L'objectif était d'estimer les bénéfices et risques de l'ajout d'une échographie mammaire chez les femmes ayant un tissu mammaire dense (BIRADS D2 à D4) et un dépistage mammographique négatif (bénéfices en termes de détection précoce et risques en termes de biopsies inutiles). La méta-analyse regroupait six études de cohorte prospectives d'un niveau de preuve intermédiaire. L'âge médian était compris entre 47,6 et 60,7 ans lorsqu'il était rapporté, avec des variations d'âge de 30 ans pour les participantes d'une même étude.

L'échographie était effectuée après la réalisation et interprétation de la mammographie. Les femmes avec une densité mammaire élevée et une mammographie négative devaient avoir l'échographie et représentaient 35,8 et 36 % des femmes dépistées (donnée disponible dans 2 études).

Faiblesses de l'étude :

Aucune étude incluse ne prévoyant un suivi adapté des participantes ayant des résultats à la fois négatifs et bénins, les auteurs ne retenaient pas de résultat en termes de sensibilité et spécificité. On note une hétérogénéité des classifications utilisées pour l'interprétation des résultats des échographies.

► **Warner 2008 (20)**

Il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité, dont la méthodologie est rigoureuse et clairement précisée, les études incluses étant décrites et critiquées, avec double lecture. La période de recherche bibliographique était comprise entre janvier 2005 et septembre 2007.

L'objectif était d'évaluer la performance de l'IRM mammaire associée à la mammographie annuelle chez les femmes ayant un risque familial élevé de cancer du sein. L'analyse portait sur onze études prospectives parmi lesquelles neuf incluaient des patientes avec des critères variables d'histoire familiale avec ou sans mutation connue, deux incluaient uniquement les patientes ayant une mutation BRCA. Neuf études incluaient les femmes avec antécédent personnel de cancer du sein. L'âge moyen des participantes variait de 40 à 47 ans selon les études.

L'IRM mammaire et la mammographie étaient réalisées à 90 jours d'intervalle au maximum, le plus souvent le même jour. La répétition des examens était annuelle et toutes les études sauf deux incluaient également l'échographie mammaire et l'examen clinique.

Les résultats étaient présentés en différenciant les études selon le score BIRADS de l'ACR considéré comme positif : supérieur ou égal à ACR 3 ou ACR 4.

Faiblesses :

Il existait une hétérogénéité des études concernant les populations étudiées, le nombre de patientes incluses ou l'expérience des centres.

On note l'absence de données systématiques sur le suivi des tests négatifs.

► **Morrow 2011 (21)**

Cette revue critique de la littérature apparaît de qualité faible mais acceptable. Le champ d'étude était large incluant la performance de l'IRM dans le dépistage et d'autres objectifs ne rentrant pas

dans le cadre de la présente actualisation. La période de recherche bibliographique était comprise entre mai 2001 et mai 2011.

Concernant le dépistage, principalement une méta-analyse (20), une étude de cohorte et une étude rétrospective étaient présentées.

L'objectif concernant le dépistage était d'évaluer la performance de l'IRM mammaire associée et en comparaison à la mammographie chez les femmes à haut risque, qui étaient divisées en trois groupes : haut risque familial ou mutation BRCA connue (20), antécédent d'irradiation thoracique dans l'enfance, lésions histologiques à risque (carcinome lobulaire *in situ* et hyperplasie canalaire atypique).

Faiblesses :

Peu d'études portaient sur les facteurs de risque autres que familiaux. Une seule étude, de faible qualité, portait sur le facteur de risque « lésions histologiques à risque ». Le champ étudié, trop vaste, altérait la rigueur méthodologique et l'exhaustivité des données.

5.2.3 Performances diagnostiques de la mammographie

Le tableau 3 présente les valeurs de sensibilité et spécificité de la mammographie dans les différentes études.

Tableau 3. Performances diagnostiques de la mammographie

*Seuil de la classification BIRADS de l'ACR définissant l'imagerie positive

	Type d'étude	Facteurs de risque	Sensibilité de la mammographie	Spécificité de la mammographie
Berg 2012 (15)	Cohorte prospective multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - Densité mammaire : dense hétérogène ou extrêmement dense (BIRADS D3 ou D4) - Mutation BRCA1 ou 2 - Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire - Antécédent personnel de cancer - Risque selon modèle de Gail - Lésions histologiques avec atypies (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique) 	BIRADS ACR $\geq 3^*$: 1 ^{er} tour de dépistage : 55,6 % [38,1 ; 72,1] 2 ^{ème} et 3 ^{ème} tours de dépistage : 52,0 % [40,0 ; 63,7] Groupe IRM : 31,3 % [11,0 ; 58,7]	BIRADS ACR $\geq 3^*$: 1 ^{er} tour de dépistage: 89,1 % [87,8 ; 90,3] 2 ^{ème} et 3 ^{ème} tours de dépistage : 91,3 % [90,4 ; 92,1] Groupe IRM : 92,1 % [89,7 ; 94,1]
Ng 2013 (16)	Cohorte prospective monocentrique	Radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin	BIRADS ACR $\geq 3^*$: 68 % (pas d'IC 95 % disponible)	BIRADS ACR $\geq 3^*$: 93 % (pas d'IC 95 % disponible)
Warner 2008 (22)	Méta-analyse	Risque familial ou mutation BRCA connue	BIRADS ACR $\geq 3^*$: 39 % [37 ; 41] BIRADS ACR $\geq 4^*$: 32 % [23 ; 41]	BIRADS ACR $\geq 3^*$ 95 % [93 ; 96] BIRADS ACR $\geq 4^*$ 98,5 % [98 ; 99]

L'étude de Berg et al. en 2012 (15) retrouvait des valeurs de sensibilité et spécificité variables selon les sous-groupes analysés : sensibilité de 52,0 % à 55,6 % et spécificité de 89,1 à 92,1 %. Une sensibilité diminuée était retrouvée dans le groupe IRM mammaire (biais d'attrition).

Les tumeurs dépistées uniquement par mammographie avaient les caractéristiques suivantes : une taille médiane de 11,5mm, 55 % de cancers infiltrants, 77 % sans envahissement ganglionnaire.

Le taux de biopsies était de 1,9 à 3,1 %.

Dans la méta-analyse de Nothacker et al. (19), le taux de biopsies était de 1 à 2 % selon les études.

Dans l'étude de Ng et al.(16), parmi les cancers dépistés par la mammographie, 46,2 % étaient des CCIS, la taille des cancers infiltrants était de 1,1 à 12 mm, 1/13 avec envahissement ganglionnaire.

L'étude de Duffy et al. (18) concernait des femmes entre 40 et 49 ans ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire et réalisant une mammographie annuelle. L'estimation du taux de mortalité à 10 ans par cancer du sein était de 19/37025 années-personnes. Ce taux était réduit de 40 % (RR=0,6 IC 95 % [0,98 ; 0,37] p=0,04) dans la population étudiée par rapport à celle de « *Age trial* » (femmes du même âge sans facteur de risque et sans mammographie). En comparaison avec l'étude allemande qui concernait des femmes à haut risque familial non mutées sans mammographie, le RR était de 0,45.

L'analyse coût/efficacité réalisée était en faveur du dépistage. Concernant les faux positifs, il existait un ratio de 3 biopsies chirurgicales inutiles, pour 4 cancers dépistés.

Les cancers dépistés par la mammographie étaient infiltrants dans 66,9 % des cas ; 48 % étaient de taille inférieure à 15mm, 73 % sans envahissement ganglionnaire et 90 % de type canalaire.

La cohorte de Kerlikowske et al.(17) permettait d'analyser le taux de cancers de stade avancé et la probabilité de faux positifs sur 10 ans en fonction de la fréquence de réalisation de la mammographie, de l'âge, de la densité mammaire et de l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Chez les femmes entre 50 et 74 ans :

- Le taux de cancers de stades avancés (IIb ou plus) ou de taille > 20 mm lors du diagnostic était plus élevé chez les femmes ayant une densité mammaire élevée BIRADS D3 ou D4.
- Cependant, la réalisation de la mammographie annuelle *versus* tous les deux ans ne modifiait pas le taux de stades avancés (IIb ou plus) ou de taille > 20 mm lors du diagnostic, même chez les femmes ayant une densité mammaire élevée ou utilisant un traitement hormonal substitutif de la ménopause.
- En revanche, le taux de faux positifs augmentait lorsque la mammographie était annuelle.
- Pour une densité mammaire donnée, le taux de cancers de stades avancés au diagnostic ne variait pas en fonction de la fréquence de la mammographie, excepté en cas de densité mammaire BIRADS D4. Dans ce cas particulier, le taux de cancers de stade avancé augmentait lorsque la mammographie était réalisée tous les trois ans (*versus* un ou deux ans).
- La probabilité de faux positifs cumulée sur 10 ans (examen positif pour le rappel, c'est-à-dire classé BIRADS ACR 0 ou ≥3) augmentait en cas de densité mammaire élevée et avec le rapprochement de la fréquence des mammographies. En cas de seins extrêmement denses BIRADS D4, cette probabilité était de 58,5 % [57,1 – 59,8] en cas de mammographie annuelle, *versus* 37,5 % en cas de mammographie tous les deux ans. Cette probabilité augmentait en-

core en cas d'utilisation de THM combiné (65,8 % [64,2 – 67,4] si mammographie annuelle, densité BIRADS D4 et THM combiné).

- La probabilité de faux positif avec recommandation de biopsie évoluait selon le même schéma. Elle était de 11,2 % [10,2 – 12,4] en cas de mammographie annuelle, densité BIRADS D4 sans THM ; versus 6,3 % [5,8 – 6,9] en cas de mammographie tous les deux ans dans cette même population.

Chez les femmes de 40 à 49 ans ayant une densité mammaire de type BIRADS 4 :

- La réalisation de la mammographie tous les deux ans versus annuelle augmentait le taux de cancers de stades avancés au diagnostic (Odds ratio de 1,89 IC 95 % [1,06 ; 3,39]) et de taille ≥ 20 mm (Odds ratio de 2,39 [1,37 ; 4,18]).
- La probabilité de faux positifs cumulée sur 10 ans était élevée en cas de mammographie annuelle : 65,5 % [64,0 -66,9] de faux positifs avec rappel et 12,3 % [10,9 – 13,8] de faux positifs avec recommandation de biopsie.

5.2.4 Performances diagnostiques de l'association mammographie et échographie

Le tableau 4 présente les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'association mammographie et échographie dans les études, ainsi que les taux de biopsies et les caractéristiques des cancers dépistés.

Tableau 4. Performances diagnostiques de l'association mammographie et échographie

	Type d'étude	Facteurs de risque	Sensibilité Mammo. + écho.	Taux de biopsies et caractéristiques tumorales
Berg 2012 (15)	Cohorte prospective multicentrique	Densité mammaire : dense hétérogène ou extrêmement dense (BIRADS D3 ou D4) Mutation BRCA1 ou 2 Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire Antécédent personnel de cancer Risque selon modèle de Gail Lésions histologiques avec atypies (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique)	BIRADS ACR ≥3* 1 ^{er} tour de dépistage : 94,4 % [81,3 ; 99,3] 2 ^{ème} et 3 ^{ème} tours de dépistage : 76,0 % [64,7 ; 85,1] Groupe IRM : 43,8 % [19,8 ; 70,1] BIRADS ACR ≥3* 1 ^{er} tour de dépistage : 74,3 % [72,6 ; 76,0] 2 ^{ème} et 3 ^{ème} tours de dépistage : 84,1 % [83,1 ; 85,2] Groupe IRM: 84,4 % [81,2 - 87,2]	Taux de biopsies supplémentaires par ajout de l'échographie : + 5 % [4,4 ; 5,7] sur les 2 ^{ème} et 3 ^{ème} tours dont 7,4 % de cancers Caractéristiques des cancers diagnostiqués uniquement par l'échographie : taille médiane 10mm, 94% infiltrants, 4% N+
Nothacker 2009 (19)	Méta-analyse	Densité mammaire : opacités fibroglandulaires éparses ou dense hétérogène ou extrêmement dense (BIRADS D2 à D4)	Pas de valeurs rapportées car suivi insuffisant des examens négatifs ou bénins.	Taux de biopsies supplémentaires par ajout de l'échographie : + 2,3 % à 4,7 % dont 8,4 à 13,7 % de cancers Caractéristiques cancers diagnostiqués uniquement par l'écho: taille médiane 10mm, 94% infiltrants 10% N+

*Seuil de la classification BIRADS définissant l'imagerie positive
N+ : avec envahissement ganglionnaire

Dans l'étude de Berg et al. de 2012 (15), durant les trois tours de dépistage, la sensibilité de l'association mammographie et échographie était de 76,0 % à 94,4 % pour une spécificité de 74,3 % à 84,1 %. Dans le groupe IRM, la sensibilité de l'association mammographie et échographie était diminuée (biais d'attrition).

Le taux de détection de cancers supplémentaires par l'ajout de l'échographie sur les 2^{ème} et 3^{ème} tours était de 3,7 pour 1 000 [2,1 ; 5,8].

L'étude permettait d'analyser les effets de la répétition annuelle de l'association mammographie + échographie :

- L'aire sous la courbe ROC augmentait chaque année ;
- La VPP des biopsies tendait à augmenter (taux de biopsies positives parmi les tests positifs qui ont eu la biopsie). Elle était de 11 % (IC 95% [8 ; 16]) pour la première série, et de 16 % [12 ; 21] pour les séries suivantes ;
- Le pourcentage de biopsies supplémentaires dues à l'échographie diminuait avec la répétition annuelle de celle-ci : 10,2 % pour la première série (IC 95 % [9,1 ; 11,4]), 7 % [6,3 ; 7,8] pour les suivantes ($p < 0,001$), *versus* 2,4 % et 2 % pour la mammographie.

Dans la méta-analyse de Nothacker et al. de 2009 (19), le taux de détection des cancers par l'ajout de l'échographie après une mammographie négative était de 3,2 pour 1 000. L'échographie permettait le diagnostic de cancers supplémentaires principalement sur les seins denses hétérogènes ou extrêmement denses (BIRADS D3 et D4)

5.2.5 Performances diagnostiques de l'IRM mammaire

Le tableau 5 présente les valeurs de sensibilité et spécificité de l'IRM mammaire plus ou moins associée à l'échographie et à la mammographie, ainsi que les caractéristiques des cancers dépistés.

Ces résultats sont à prendre avec précaution aussi bien concernant l'essai de Berg et al. que celui de Ng et al. En effet, les deux sont biaisés car les résultats de l'IRM n'étaient pas disponibles pour une proportion importante des patientes incluses (IRM non réalisée, ou résultats non pris en compte).

Tableau 5. Performances diagnostiques de l'IRM mammaire

	Type d'étude	Facteurs de risque	Sensibilité IRM	Spécificité IRM	Caractéristiques tumorales
Berg 2012 (15)	Cohorte prospective multicentrique	<ul style="list-style-type: none"> - Densité mammaire : dense hétérogène ou extrêmement dense (BIRADS D3 ou D4) - Mutation BRCA1 ou 2 - Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire - Antécédent personnel de cancer - Risque selon modèle de Gail - Lésions histologiques avec atypies (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique) 	BIRADS ACR $\geq 3^*$ IRM seule : 87.5 % [61,7 ; 98,4] IRM + mammo : 100 % [79,4 ; 100] IRM + mammo + échographie : 100 % [79,4 ; 100]	BIRADS $\geq 3^*$ IRM seule : 75.7 % [72,0 ; 79,1] IRM + mammographie : 70,6 % [66,8 ; 74,3] IRM + mammographie + échographie : 65,4 % [61,5 ; 69,3]	Cancers dépistés par ajout de l'IRM à l'association mammo + écho : taille médiane de 8,5mm, 89 % infiltrants, dont aucun ne présentait un envahissement ganglionnaire (sur 9 cancers).
Ng 2013 (16)	Cohorte prospective monocentrique	Radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin	BIRADS ACR $\geq 3^*$ IRM seule : 67 % (IC 95 % non disponibles) IRM + mammo : 94%	BIRADS ACR $\geq 3^*$ IRM seule : 94 % (IC 95 % non disponibles) IRM + mammo : 90 %	Cancers dépistés par IRM : 30,8 % de CCIS, de 3 à 12 mm, 1/13 N+ Cancers dépistés par mammo et/ ou IRM : 50 % de CCIS, de 1,1 à 12mm, 1/18 N+
Warner 2008 (22)	Méta-analyse	Antécédents familiaux (critères variables) ou mutation BRCA connue	IRM seule BIRADS ACR $\geq 3^*$: 77 % [70 ; 84] BIRADS ACR $\geq 4^*$: 75 % [62 ; 88] IRM+mammo BIRADS ACR $\geq 3^*$: 94 % [90 ; 97] BIRADS ACR $\geq 4^*$: 84 % [70 ; 97]	IRM seule BIRADS ACR $\geq 3^*$: 86 % [81 ; 92] BIRADS ACR $\geq 4^*$: 96 % [95 ; 97] IRM + mammo : BIRADS ACR $\geq 3^*$: 77 % [75 ; 80] BIRADS ACR $\geq 4^*$: 95 % [94 ; 97]	Cancers dépistés par IRM + mammo: 8 à 27 % <i>in situ</i> , > 50 % des cancers étaient <i>in situ</i> ou infiltrants <1cm, 12 à 22 % N+ Dans l'étude la plus vaste, 22 % de diamètre supérieur à 20mm

*Seuil de la classification BIRADS définissant l'imagerie positive
 N+ : avec envahissement ganglionnaire

Dans l'étude de Berg et al. de 2012 (15), l'ajout de l'IRM à l'association mammographie et échographie était à l'origine de 7 % [4,8 ; 9,2] de biopsies supplémentaires, dont 19 % retrouvaient des cancers. 23,1 % [12,5 ; 38,8] des biopsies réalisées devant une IRM positive (quels que soient les résultats de la mammographie et de l'échographie) retrouvaient des cancers.

Dans la méta-analyse de Warner de 2008 (22), la sensibilité et la spécificité de l'IRM mammaire étaient supérieures à celles de la mammographie dans toutes les études. La sensibilité de l'association mammographie et IRM était fortement augmentée (plus du double) par rapport à la mammographie seule. A l'inverse, la spécificité diminuait.

Quatre études retrouvaient une augmentation de la spécificité de l'IRM avec la répétition annuelle de celle-ci, notamment dans l'étude de Warner 2004 (23) dans laquelle le nombre de faux positifs passait de 7 % la première année à 2 et 3 % les années suivantes. Les études qui apportaient des éléments sur la répétition des examens ne retrouvaient pas de variation des stades tumoraux entre le premier tour de dépistage et les suivants.

Dans l'étude de Ng et al. (16), le taux de biopsies était élevé. Sur les trois années de dépistage par mammographie et IRM, 30 % des participantes avaient une (ou plusieurs) biopsie(s), dont 29 % retrouvaient des cancers. Il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre la sensibilité de la mammographie et celle de l'IRM. Cependant l'association des deux permettait d'augmenter la sensibilité et de dépister davantage de formes précoces.

Dans la revue critique de Morrow de 2011 (21), une étude clinique de cohorte prospective de faible qualité concernant les lésions histologiques à risque de type carcinome lobulaire *in situ* et hyperplasie canalaire atypique retrouvait des valeurs de sensibilité et spécificité de 75 et 96 % respectivement pour l'IRM mammaire.

5.2.6 Applicabilité du dépistage individuel

Les résultats préliminaires de l'étude de Venturini et al., publiés en 2013 (24), permettent d'apprécier l'applicabilité d'un programme de dépistage individuel selon les facteurs de risque chez les femmes de 40 à 49 ans (mammographie micro-dose, échographie et IRM mammaire). Toutes les femmes de 40 à 49 ans de la ville de Segrate en Italie ont été invitées à participer à l'étude, parmi lesquelles 1666 femmes ont finalement été recrutées.

Lorsque le risque selon modèle de Gail était <25 %, si la densité mammaire était BIRADS D1 ou D2, seule la mammographie était réalisée. Si la densité mammaire était BIRADS D3 ou D4 ou en présence d'implants mammaires, l'échographie mammaire était ajoutée à la mammographie.

En cas de score de Gail >25 %, de mutation BRCA connue, d'antécédent d'irradiation thoracique, d'hyperplasie canalaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, une échographie et une IRM mammaire étaient associées à la mammographie.

Au total, l'échographie mammaire était pratiquée chez 50,1 % des participantes, principalement en raison d'une densité mammaire élevée. L'IRM mammaire était pratiquée chez 0,5 % des participantes.

5.2.7 Conclusion sur l'actualisation de l'état des connaissances sur les performances des examens de dépistage

L'actualisation de l'état des connaissances apporte des éléments qui concordent avec les données présentées dans les rapports HTA. La plupart des études considéraient une répétition annuelle des examens, associée à l'examen clinique biannuel.

Les études incluses sont hétérogènes en termes de modalités de réalisation des examens (notamment le nombre d'incidences en mammographie), d'âge de la population étudiée, ainsi que dans l'interprétation des examens d'imagerie, avec variation du score BIRADS considéré comme positif.

Les facteurs de risque sont le plus souvent regroupés dans les critères d'inclusion des participantes, sauf pour trois études portant sur la densité mammaire, le traitement hormonal de la ménopause et un antécédent de radiothérapie thoracique. Ainsi, il n'est pas possible de conclure pour chaque facteur de risque individuellement.

Les données en population générale chez les femmes de plus de 40 ans (25) retrouvent une sensibilité de 41 à 60 % pour la mammographie numérique et 41 à 66 % pour la mammographie analogique, pour une spécificité de 98 % dans les deux techniques.

Chez les femmes à haut risque, dans les différents groupes envisagés, la sensibilité de la mammographie paraît légèrement abaissée par rapport à la population générale, variant de 32 à 56 %, pour une spécificité de 89 à 98,5 %.

L'étude de Kerlikowske et al. montre que chez les femmes de 50 à 74 ans, la réalisation de la mammographie annuelle *versus* tous les deux ans ne semble pas modifier pas le taux de cancers de stade avancé au diagnostic, même en cas de densité mammaire élevée ou d'utilisation de traitement hormonal de la ménopause. En revanche, le taux de faux positifs augmentait lorsque la mammographie était annuelle.

Chez certaines femmes de 40 à 49 ans ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire (cas multiples et/ou précoces), la réalisation d'une mammographie pourrait permettre une réduction de la mortalité spécifique.

L'ajout de l'échographie à la mammographie permet une augmentation de la sensibilité, variant de 44 à 94 %, mais diminue la spécificité, comprise entre 74 et 84 % (valeurs pour l'association mammographie et échographie).

L'ajout de l'échographie à la mammographie serait à l'origine de 2,3 à 5,7 % de biopsies supplémentaires, dont 7,4 à 13,7 % de cancer, majoritairement infiltrants mais sans envahissement ganglionnaire (15, 19). L'ajout de l'échographie permet le diagnostic de cancers supplémentaires principalement sur les seins denses hétérogènes ou extrêmement denses (BIRADS D3 et D4) (19).

L'IRM mammaire est plus sensible, avec des valeurs de 75 à 87,5 %, que la mammographie et l'échographie, ou que l'association des deux. La sensibilité atteint 84 à 100 % avec l'association IRM, mammographie plus ou moins échographie. Cependant l'IRM est moins spécifique que la mammographie. La spécificité de l'IRM semble comparable à celle de l'association mammographie et échographie dans les études incluses. Seule l'étude de Ng et al., portant sur des femmes ayant été traitées par radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin, retrouvait une sensibilité équivalente de la mammographie et de l'IRM.

L'IRM, rajoutée à l'association mammographie et échographie, serait à l'origine de 7 % de biopsies supplémentaires par rapport à l'association mammographie et échographie, dont 19 % de cancers (15), de petite taille, infiltrants et majoritairement (voire en totalité) sans envahissement ganglionnaire. Dans l'étude de Ng et al., avec l'association mammographie et IRM, les biopsies retrouvaient des cancers dans 29 % des cas. L'IRM mammaire pose par ailleurs le problème d'accessibilité, d'acceptabilité par les femmes.

5.2.8 Effets indésirables du dépistage chez les femmes à haut risque

► Le risque de cancers radio-induits

Un des risques du dépistage par les examens précédemment décrits provient de l'irradiation liée à la mammographie. La question soulevée est celle du risque d'induction de cancers en fonction de la dose reçue par la répétition des mammographies, de l'âge ou d'une sensibilité individuelle qui pourrait concerner environ 10 % de la population (26) mais qui n'est pas prévisible au niveau individuel en l'absence de mutation génétique identifiée. Ce risque doit ainsi être d'autant plus pris en considération que les femmes à haut risque concernées par le dépistage sont plus jeunes et/ou ont un parenchyme mammaire plus sensible que les femmes de la population générale bénéficiant du dépistage organisé.

Cependant, si le pouvoir carcinogène des radiations ionisantes sur le sein est établi de manière générale, il n'est pas démontré par des études en population en ce qui concerne les mammographies.

Les études épidémiologiques ont mis en évidence le rôle carcinogène pour le sein des rayonnements ionisants (27). Elles ont également montré que le sein était l'organe le plus radiosensible en termes de nombre absolu de cancers radio-induits, et ce d'autant plus que la femme est jeune (28). La relation entre la dose de radiation et le risque relatif de cancer du sein semble être linéaire. Par ailleurs, le rôle de l'âge à l'exposition sur le risque de cancer du sein est établi. Ainsi, le risque relatif et l'excès de risque, pour une même dose de radiation, sont beaucoup plus faibles si l'âge à l'exposition est plus élevé. Aucune étude n'a mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer du sein chez des femmes âgées de plus de 40 ans au moment de l'exposition et ce quelles que soient les doses reçues.

Une revue simple de la littérature résume les résultats concordants d'études de radiobiologie dans lesquelles la faible dose d'irradiation est à l'origine de cassures et d'absence de réparation de l'ADN dans des cellules épithéliales mammaires en culture (29, 30). Deux effets radio-biologiques majeurs ont été mis en évidence : un effet dose et un effet répétition de doses lorsque deux expositions ont lieu à intervalle de temps rapproché. Ces effets sont majorés chez les femmes à risque familial élevé, notamment porteuses de mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2.

Différentes études, recensées dans l'expertise collective de l'INSERM publiée en 2008 (28), ont cherché à évaluer le risque de cancers radio-induits associés à la mammographie. La plupart des auteurs concluaient que ce risque était supérieur aux bénéfices du dépistage par mammographie si celui-ci débute avant l'âge de 40 ans.

Une méta-analyse plus récente a évalué le risque de cancers radio-induits pour de faibles doses d'irradiation (mammographie et radiographie de thorax) chez les femmes à haut risque familial (incluant le risque génétique) (31). Fondée sur six études cas-témoins et une étude de cohorte (étude française), cette méta-analyse de bonne qualité a calculé une exposition variant entre 0,3 et 33 mSv par femme (dose cumulée) et estimé un Odds-ratio de 1,3 (IC 95 % [0,9 ; 1,8]), soit une augmentation modeste du risque de cancer du sein, non significative, associée à l'irradiation reçue. Cependant l'Odds-ratio était estimé à 1,8 et devenait statistiquement significatif au-delà de 5 expositions.

La réalisation d'une mammographie annuelle chez les femmes de 40-49 ans pourrait être à l'origine de 44 cancers radio-induits pour 100 000 examens réalisés, pouvant générer 11 décès (si on estime que 25% des cancers du sein entraînent un décès) *versus* 58 femmes sauvées pour 100 000 dépistées (32).

Dans un rapport d'évaluation technologique publié en 2009 (33), l'AETMIS estimait, quant à elle, à 5 le nombre de décès liés à un cancer radio-induit pour 100 000 femmes effectuant un dépistage annuel pendant 10 ans à partir de 40 ans (soit un rapport entre décès évités et décès causés de 2 pour 1 environ).

Cependant ces données reposant sur des travaux de modélisation ne concernent que les femmes à risque moyen ne présentant pas de facteurs de risque particuliers. La balance bénéfique/risque ne

tient donc pas compte des potentiels bénéfiques plus élevés en cas de haut risque de cancer du sein.

Les données sont plus limitées concernant le risque de cancers radio-induits associés à la mammographie chez les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2. En 2009, Berrington de Gonzalez et al. ont mis en évidence, à partir des résultats issus d'un modèle d'excès de risque relatif fondé sur une méta-analyse de trois études de cohorte de personnes exposées à des radiations ionisantes, un risque de décès par cancer radio-induit supérieur ou égal à la réduction de mortalité par cancer du sein obtenue par le dépistage mammographique dans cette sous-population de femmes à risque très élevé en dessous de 35 ans (34).

Les observations biologiques associées aux résultats des études épidémiologiques et des modèles de risque incitent donc à la prudence. Cette précaution concernerait d'autant plus les personnes porteuses de mutations affectant la réparation de l'ADN comme les femmes porteuses des mutations BRCA1/2 et TP53, elles-mêmes associées à un sur-risque de cancer du sein (26).

► Le sur-diagnostic

Concernant le sur-diagnostic des CCIS, aucune étude portant chez les femmes à haut risque spécifiquement n'a été retrouvée.

Selon la revue critique (32) qui concerne la mammographie de dépistage en population générale chez les femmes de 40 à 49 ans, certaines données d'autopsie suggèrent que 25 % des CCIS n'évolueraient pas en cancers invasifs. Deux études ont montré un risque neuf fois plus élevé de développer un cancer invasif à proximité d'un CCIS non traité. Une étude internationale a montré qu'un CCIS retrouvé à la première mammographie a 19 fois plus de risques de se transformer en cancer invasif que de ne pas évoluer. Un CCIS retrouvé lors des mammographies ultérieures aurait 166 fois plus de risques d'être une forme progressive que d'être non progressif.

En l'absence de données sur le sur-diagnostic chez les femmes à haut risque, aucune conclusion ne peut être formulée.

6. Avis du groupe de travail

Le groupe de travail a validé, selon les règles présentées dans le chapitre Méthodes, les recommandations présentées dans le chapitre suivant.

Le groupe de travail a identifié, à l'issue des travaux de ce 2^{ème} volet, un certain nombre d'arguments pouvant remettre en question le classement de la densité mammographique élevée après la ménopause (supérieure à 75 % - type 4 de la classification BIRADS de l'ACR) parmi les facteurs de risque justifiant potentiellement, du point de vue épidémiologique, un dépistage spécifique (groupe 2).

Certains membres du groupe de travail ont souhaité ainsi rappeler que :

- La densité mammographique ne peut traduire un niveau de risque individuel de cancer du sein. Le support histologique et physiologique reste méconnu. Les données de la littérature sont discordantes, et les données récentes de l'IRM comparées à la mammographie ont montré deux choses importantes : la densité mammographique peut être de nature diverse, notamment en rapport avec une composante aqueuse qui ne peut constituer un facteur de risque, et l'IRM indique une baisse de la composante « dense » jusqu'à 50 % comparativement à l'estimation visuelle de la densité en mammographie.
- L'épaisseur de compression du sein, la position du sein, l'incidence mammographique (face ou oblique), les paramètres physiques d'acquisition de la technique radiologique influencent la densité mammographique.
- La définition d'un « sein dense » en mammographie du point de vue du risque n'existe pas dans les études : elle varie de BI-RADS 2 à BI-RADS 4, contrairement « au sein dense provoquant une effet masquant et une baisse de sensibilité de la détection des cancers » défini de façon consensuelle (BI-RADS 3 et 4). L'effet masquant des zones denses ne peut être assimilé à un facteur de risque. Par ailleurs, le choix de la catégorie de référence (seins non denses) varie selon les études, ce qui biaise la mesure des risques relatifs. Des risques relatifs significatifs de l'ordre de 4 à 5 ont été mis en évidence dans certaines études en comparant la catégorie « seins totalement graisseux » avec la catégorie « seins très denses », représentant chacune moins de 10 % de la population. En effectuant des comparaisons de catégories de densité pertinentes d'un point de vue épidémiologique, aucune étude n'a retrouvé des risques aussi élevés.
- Les méthodes de mesure de la densité mammographique diffèrent entre les études.
- Plusieurs études ont démontré que la densité mammographique variait avec le temps, l'âge, le moment du cycle, la prise d'une contraception orale ou d'un traitement pour la ménopause, et surtout avec le poids (le pourcentage de « sein dense » diminue quand le pourcentage de graisse augmente). Une femme peut donc changer de catégorie de densité (pourcentage de sein dense) en fonction de plusieurs paramètres. Or il manque des études ayant démontré de façon longitudinale et pertinente la persistance du facteur de risque en tenant compte de toutes ces variations à la fois avec des mesures répétées dans le temps de la densité et ceci à l'échelon individuel.

Dès lors, si de nombreuses études ont suggéré une association entre densité mammographique et survenue d'un cancer du sein, les biais et limites méthodologiques auxquels elles sont confrontées ne permettent pas de considérer ce paramètre radiologique comme un facteur de risque indépendant de cancer du sein, d'autant que d'autres études ont démontré l'absence de risque relatif significatif. Le groupe de travail considère donc qu'aucun dépistage spécifique par imagerie ne doit être proposé en dehors de la participation au programme national de dépistage organisé. Une échographie mammaire peut être réalisée par le radiologue devant des difficultés d'interprétation de la mammographie en raison de l'effet masquant de la densité sur la détection des lésions.

7. Recommandations

Les présentes recommandations constituent le deuxième volet des recommandations en santé publique concernant le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque élaborées par la HAS à la demande de l'INCa. Le premier volet porte sur l'identification des facteurs de risque du cancer du sein pour lesquels un dépistage spécifique (en dehors du programme national de dépistage organisé) peut être envisagé et discuté.

Ces recommandations sont fondées sur l'avis argumenté des experts rassemblés au sein d'un groupe de travail, à partir d'une revue critique de la littérature et des commentaires formulés par un groupe de lecture. Elles devront faire l'objet d'une révision en fonction de la publication de données de plus haut niveau de preuve.

Les présentes recommandations n'abordent pas le cas des femmes chez lesquelles des mutations génétiques⁶ ont été identifiées. Des recommandations sont, en effet, actuellement en cours d'actualisation, sur la base de celles publiées en 2009⁷, sous la responsabilité de l'INCa, concernant les modalités de surveillance des femmes ayant une mutation BRCA.

Par ailleurs des travaux sont également en cours à la HAS concernant la pertinence du dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, de 70 à 74 ans et de 75 à 79 ans en France. Ils aborderont la question de l'extension du dépistage organisé aux deux tranches d'âge actuellement non concernées par le programme national.

- **Recommandations préliminaires**

La HAS rappelle qu'en l'absence des facteurs de risque pour lesquels un dépistage spécifique du cancer du sein est recommandé, il n'y a pas lieu de réaliser une mammographie ou une échographie mammaire de dépistage en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans.

La HAS rappelle également qu'un examen clinique mammaire annuel doit être réalisé par le médecin traitant ou le gynécologue chez toute femme, qu'elle soit à haut risque ou non, à partir de l'âge de 25 ans.

La HAS rappelle enfin qu'en cas de mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 identifiée au sein d'une famille mais non retrouvée chez une femme ayant accepté de réaliser un test familial ciblé pour connaître son statut mutationnel, aucune surveillance spécifique n'est recommandée. La femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Des recommandations concernant les stratégies de dépistage du cancer du sein à proposer aux femmes sont formulées pour les situations suivantes, identifiées à l'issue du premier volet des présents travaux d'évaluation. Il convient cependant de tenir compte de l'âge de la patiente et des comorbidités, dans la mise en application de ces recommandations. Par ailleurs, la femme doit être en mesure de faire un choix libre et éclairé, conformément aux recommandations sur le dépistage du cancer du sein publiées la HAS en 2011.

⁶ Mutations constitutionnelles d'un gène de prédisposition au cancer du sein.

⁷ <http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/680-principales-recommandations-de-prise-en-charge-des-femmes-porteuse-dune-mutation-de-brca1-ou-brca2>

Situations ne nécessitant pas un dépistage spécifique

- **En cas de densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75 % (type 4 de la classification BIRADS de l'ACR)⁸**

La HAS considère qu'aucun dépistage spécifique par imagerie ne doit être proposé en dehors de la participation au programme national de dépistage organisé. Seule une échographie mammaire peut être réalisée par le radiologue devant des difficultés d'interprétation de la mammographie en raison de l'effet masquant de la densité sur la détection des lésions.

- **En cas de traitement hormonal substitutif ou traitement hormonal de la ménopause en cours**

En cas de prescription avant 50 ans et en l'absence de données suffisantes pour déterminer la balance bénéfico-risque de la mammographie, aucune surveillance radiologique spécifique n'est recommandée.

En cas de prescription après 50 ans, aucune surveillance radiologique spécifique n'est recommandée. La femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Situations nécessitant un dépistage spécifique

- **En cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire in situ**

La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement.

Une mammographie annuelle, unilatérale ou bilatérale selon le type de chirurgie réalisé, doit être effectuée, en association avec une éventuelle échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie.

Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée.

- **En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (antécédent d'irradiation pour maladie de Hodgkin)**

La décision de surveillance est à l'initiative de l'oncohématologue en fonction de la dose reçue par la femme et des champs d'irradiation. Le médecin traitant et la patiente doivent être informés de la surveillance préconisée, si possible par l'intermédiaire d'un protocole écrit.

La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et au plus tôt à 20 ans.

Une IRM mammaire annuelle doit être effectuée à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation et, au plus tôt, à 30 ans.

En complément de l'IRM réalisée en premier examen, la HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle (une incidence oblique) en association avec une éventuelle échographie mammaire.

Dans l'attente d'études de niveau de preuve suffisant, ce suivi est recommandé sans limite de durée.

- **En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 ET recherche initiale de mutation des gènes BRCA1 et**

⁸ La densité mammaire élevée avant la ménopause n'a pas été retenue comme un facteur de risque à l'issue des travaux du volet 1.

BRCA2 non informative dans la famille (c'est-à-dire en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2) OU recherche initiale non réalisée⁹

Rappels préliminaires

- 1) Le score d'Eisinger est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique, utilisé pour valider l'indication de la consultation d'oncogénétique (cf. recommandation de l'INCa de 2009 sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2). Il doit être réévalué dans une même famille si de nouveaux cas de cancers surviennent. Il peut permettre également de graduer le risque de prédisposition génétique au cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée. La probabilité de prédisposition héréditaire est plus élevée pour les scores d'au moins 5 que pour les valences 3 ou 4.
- 2) En cas de score d'Eisinger < 3, il est rappelé que la femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Les recommandations ci-dessous concernent donc le cas des femmes ayant un antécédent familial de cancer du sein avec score d'Eisinger d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 ET recherche de mutation non informative au niveau familial OU recherche non réalisée.

Dans l'une de ces deux situations, l'onco-généticien évalue le niveau de risque personnel de cancer du sein au vu de l'arbre généalogique et de l'âge de la patiente. Il peut utiliser différentes méthodes et notamment un calcul individuel de risque dont le score de Boadicea. L'utilisation de ce score ou d'autres méthodes est réservée exclusivement à un usage dans le cadre de la consultation d'oncogénétique.

Dans ce cadre, l'évaluation du risque personnel de cancer du sein doit permettre de distinguer deux niveaux de risque : très élevé et élevé. La distinction entre risque très élevé et élevé dépend d'un seuil ou d'un algorithme de décision spécifique à chaque méthode d'estimation choisie. Même s'il n'y a pas à ce jour de méthode standard recommandée¹⁰ ni de seuil consensuel pour un score donné, le score Boadicea est largement utilisé par les onco-généticiens et permet d'évaluer le risque de prédisposition génétique ainsi que le risque de cancer du sein en fonction du temps. Il convient en outre de réévaluer le score en cas de nouveaux cas familiaux incidents.

- En cas de risque très élevé :

La HAS recommande que soit proposée, chez les femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire) et chez leurs apparentées au premier degré et leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2. La recommandation de l'INCa de 2009 sur la prise en charge des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2, en cours de modification, prévoit, jusqu'à actualisation :

- une surveillance clinique tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans ;
- un suivi par imagerie mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'un examen par IRM et d'une mammographie \pm échographie en cas de seins denses, et, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois. L'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutés au cas par cas.

- En cas de risque élevé :

⁹ Cette situation peut se présenter quand l'indication de recherche d'une mutation n'est pas retenue au terme de la consultation d'oncogénétique ou que le prélèvement sanguin nécessaire pour l'analyse n'est pas accessible en raison du décès ou du refus de la personne concernée.

¹⁰ Dans le cadre des programmes régionaux de prise en charge des personnes à haut risque de cancer mis en place par l'INCa en 2013, un groupe de travail interne au Groupe Génétique et Cancer (Unicancer Genetic Group) a été constitué pour recenser les différentes méthodes d'estimation des risques et classification des femmes utilisées dans ces programmes. Il a pour objectifs d'harmoniser les pratiques au niveau national et si possible de proposer la (ou les) méthode(s) la (ou les) plus appropriée(s).

La HAS recommande de débuter la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus jeune, chez les apparentées au premier degré et les nièces par un frère des personnes ayant développé un cancer du sein. Les modalités de cette surveillance doivent être modulées en fonction de l'âge de la patiente :

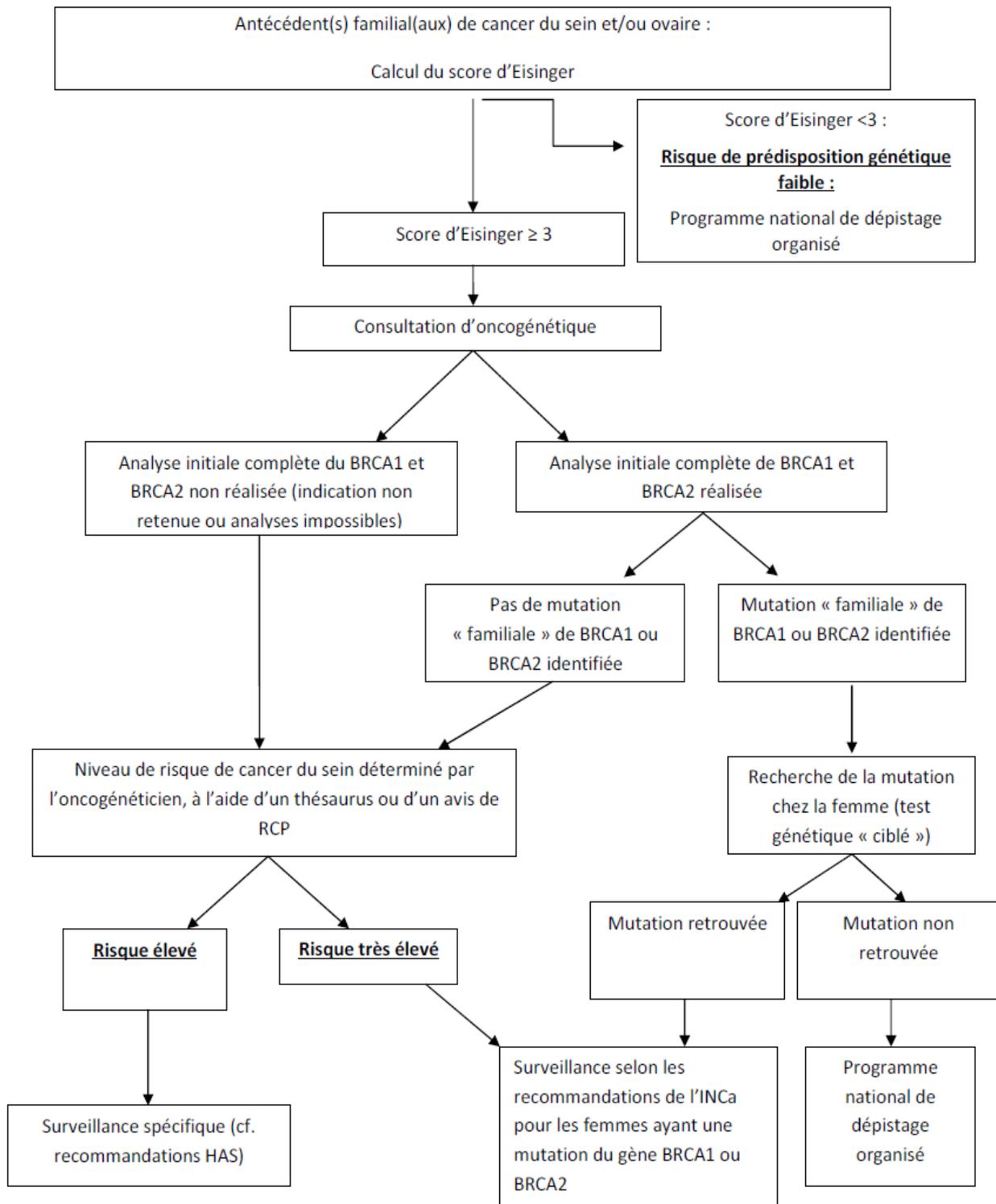
- ▶ La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de l'âge de 20 ans ;
- ▶ Une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera réalisée annuellement avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans) ; les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutés au cas par cas.
- ▶ A partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera proposée tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme national de dépistage organisé) ; les cas justifiant d'un suivi radiologique annuel sont discutés au cas par cas.

Dans les cas les plus difficiles, les modalités de surveillance proposées à la femme peuvent être discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **En cas d'antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ***

La HAS recommande la réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie mammaire en fonction du résultat de la mammographie. Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie mammaire lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.



8. Listes des tableaux

Tableau 1. Indication d'une consultation d'oncogénétique	13
Tableau 6. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque	56
Tableau 7. Motivations de la réalisation d'une mammographie par tranche d'âge (%)*	72

Abréviations

cf...... confer

fig...... figure

- ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
- BI-RADS : Breast Imaging-Reporting and Data System
- CADTH : Agence canadienne des médicaments et technologies de santé
- CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique
- CCIS : Carcinome canalaire in situ
- CLIS : Carcinome lobulaire *in situ*
- HAS : Haute Autorité de santé
- HTA : Health Technology Assessment
- INCa : Institut national du cancer
- INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
- KCE : Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé
- NZ-HTA : New Zealand Health Technology Assessment
- FdR : Facteurs de risque

Annexe 1. Recherche documentaire

La recherche bibliographique réalisée a porté sur la période de janvier 2001 à février 2011. Cette recherche documentaire a permis d'apprécier la quantité et la qualité des données disponibles afin de répondre aux différentes questions envisagées. Les études recensées l'ont été sur la base de résumés. Seules les publications en langue anglaise et française ont été retenues.

Sources d'information

Les sources suivantes ont été interrogées :

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

Ces sources sont présentées au point 1.2.1.

La recherche a été complétée par les références citées dans les documents analysés. Une veille a été réalisée jusqu'au passage au bureau de la CEESP. Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les essais contrôlés randomisés ou non, et les études de cohortes ont été recherchées.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts consultés.

Stratégie et résultats

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

Le paragraphe 1.2.2 présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline et reprend les étapes successives et souligne les résultats en terme de :

- **Nombre références uniques identifiées : 2308**
- **Nombres de références analysées : 64**
- **Nombre de références retenues :**

La recherche des autres sources (sites institutionnels, sociétés savantes internationales et agences d'évaluation en santé) a permis de recenser environ 120 publications. Les résultats de la veille sur Medline et les articles non indexés ont permis de retrouver 131 nouvelles références.

Sites consultés

- Académie nationale de Médecine
- Assistance publique-Hôpitaux de Paris – AP-HP
- L'Assurance Maladie – AMELI
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine - BIUM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
- Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT

- Direction générale de l'offre de soins – DGOS
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – DREES
- Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
- Expertise collective – INSERM
- Haut Conseil de la Santé Publique – HCSP
- Institut National du Cancer – INCA
- Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé – INPES
- Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé – IRDES
- Institut de Veille Sanitaire – InVS
- Ministère de la Santé et des Sports
- Société Française de Médecine Générale – SFMG
- Société Française de sénologie et pathologie mammaire

- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé – AETMIS
- Agence Intermutualiste – AIM
- Agence nationale de la santé publique du Canada – ASPC
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR
- Alberta Medical Association
- American Cancer Society
- American College of Obstetricians and gynecologists – ACOG
- American College of Physicians – ACP
- American College of radiology – ACR
- Association Canadienne de Protection Médicale – ACPM
- Australian Council on Safety and Quality in Healthcare – ACSQH
- Australian Institute of Health and Welfare
- Blue Cross Blue Shield Association – BCBS – Technology Evaluation Center
- BMJ Clinical Evidence
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH
- Canadian Patient Safety Institute – CPSI
- Cancer Care Ontario
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE
- Centre for Clinical Effectiveness – CCE
- Clinical Knowledge Summaries
- Clinical Practice Guidelines Portal
- CMA Infobase
- Cochrane Library
- College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA
- Comité de Coordination de l'Évaluation Clinique et de la Qualité – CCECQA
- Development and Evaluation Committee – DEC (ex-NCCHTA : rapports de 1995 à 2000)
- Guideline Advisory Committee – GAC
- Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
- Guidelines International Network – GIN
- Guidelines Finder (National Library for Health)
- Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
- Horizon Scanning
- Institut Canadien d'Information sur la Santé – ICIS
- Institut National de Santé Publique du Québec – INSPQ
- Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada – ISMP

- Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
- Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
- Institute for Health Economics Alberta – IHE
- International Agency for Research on Cancer – IARC
- Intute Health & Life Sciences – INTUTE
- Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations – JCAHO
- Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors – MCPME
- Medical Services Advisory Committee – MSAC
- Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC
- National Audit Office – NAO
- National Breast and Ovarian cancer centre – NBOCC
- National Cancer institute
- National Comprehensive Cancer Network – NCCN
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
- National Guideline Clearinghouse – NGC
- National Health and Medical Research Council – NHMRC
- National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI
- National Horizon Scanning Centre – NHSC
- National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
- National Institute of Health
- National Patient Safety Agency – NPSA
- New Zealand Guidelines Group – NZGG
- New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
- Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux – ONIAM
- Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
- Organisation Mondiale de la Santé – OMS
- Registered Nurses Association of Ontario – RAO
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
- Singapore Ministry of Health
- Trip database
- Veterans Health Administration – VHA
- West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Mots-clés et descripteurs utilisés dans Medline

- Epidémiologie des facteurs de risque
-

("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab] OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab]))
AND
(Breast Neoplasms*/epidemiology[mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR epidemiology[tiab] OR epidemiologic[tiab])
AND
("Risk Factors"[Mesh] OR "Risk Assessment"[Mesh] OR predisposition*[ti] OR increased risk[tiab] OR cancer susceptibility[tiab] OR risk assessment[ti] OR risk*[ti] OR high risk*[ti] OR risk factor*[ti] OR Genetic Predisposition to Disease[mesh] OR cancer risk[tiab] OR neoplasm risk*[tiab])

- Efficacité du dépistage
-

("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Mass screening"[Mesh:noexp] OR "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh:noexp] OR screening[ti])
AND
("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab] OR (breast[ti] AND neoplasm*[ti]) OR (breast[ti] AND cancer*[ti]) OR (breast[ti] AND cancer*[ti]) OR (breast[ti] AND neoplasm*[ti]) OR (breast neoplasm*[ti] OR breast cancer*[ti]))
AND
(high risk[ti] OR women at risk[ti] OR risk assessment[mesh] OR risk assessment[ti])
AND
("Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] OR "BRCA1 Protein/genetics"[Mesh] OR "BRCA2 Protein/genetics"[Mesh] OR "Genes, BRCA1"[Mesh] OR "Genes, BRCA2"[Mesh] OR high genetic risk[ti] OR BRCA* carrier*[ti] OR BRCA* risk[ti])
OR
("Hamartoma Syndrome, Multiple"[Mesh] OR "Li-Fraumeni Syndrome"[Mesh] OR "Peutz-Jeghers Syndrome"[Mesh] OR "Neoplastic Syndromes, Hereditary"[Mesh] OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh] OR CHEK2[ti] OR PTEN[ti] OR TP53[ti] OR ATM[ti] OR STK11[ti] OR LKB1[ti] OR CDH1[ti] OR NBS1[ti] OR RAD50[ti] OR BRIP1[ti] PALB2[ti] OR hereditary predisposition[ti])
OR
(familial cancer[ti] OR family history[ti] familial history[ti] OR family cancer[ti])
OR
(Previous[ti] OR antecedent[ti] OR personal history[ti] OR previous history [ti])
OR
("Carcinoma, Ductal, Breast"[Mesh] OR "Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating"[Mesh] OR "Carcinoma, Lobular"[Mesh] OR "Paget's Disease, Mammary"[Mesh])
OR
(Benign breast masse*[ti] OR benign breast lesion*[ti] OR benign breast disease*[ti] OR Benign masse*[ti] OR benign lesion*[ti] OR benign disease*[ti] OR cystic breast disease[ti] OR fibrocystic disease[ti] OR ductal ectasia [ti] OR fibroadenoma[ti] OR adenosis[ti] OR fibrosis[ti] OR mastitis[ti] OR ductal hyperplasia[ti] OR lobular hyperplasia[ti] OR atypical hyperplasia[ti] OR atypical ductal hyperplasia[ti] OR atypical lobular hyperplasia[ti])
OR
(Breast density[ti] OR dense breast tissue[ti] OR mammary density[ti])
OR
("Puberty, Precocious"[Mesh] OR (early puberty[ti] OR age at menarche[ti] OR menarche[mesh]) AND (age factors[mesh] OR age[ti]) OR "Puberty, Precocious"[Mesh])
OR
(menopausal status[ti] OR menopause[mesh] OR postmenopausal[ti] OR menopause[ti]) AND (age factors[mesh] OR age[ti])
OR
("parturition"[MeSH Terms] OR first pregnancy[ti]) AND (age factors[mesh] OR age[ti])
OR
("Hormone Replacement Therapy"[Mesh] OR hormone replacement therapy[ti])
OR
("Radiotherapy"[Mesh] OR irradiation[ti] OR radiation exposure[ti] OR ionising radiation[ti]) AND (antecedent[ti] OR previous[ti] OR after[ti])
OR
("Contraceptives, Oral"[Mesh] OR contraceptive[ti] OR contraception[ti])
OR
(Nulliparity[ti] OR nulliparous[ti])
OR
("Body Height"[Mesh] OR height[ti] OR body size[ti])
OR
("Body Mass Index"[Mesh] OR "Body weight"[Mesh] OR weight[ti])
OR
("Alcohol Drinking"[Mesh] OR alcohol consumption[ti])
OR
("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes mellitus type 2 [ti] OR non insulin dependant diabetes [ti] OR non insulin diabetes[ti] OR type 2 diabetes[ti])

- Evaluation économique

("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab] OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab]))
AND
("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Mass screening"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR early diagnosis[mesh] OR diagnosis[ti] OR screening[ti] OR detection[ti] OR strateg*[ti] OR test[ti] OR testing[ti])
AND
"Cost Allocation"[MeSH] OR "Costs and Cost Analysis"[MeSH:NoExp] OR "Cost Control"[MeSH] OR "Cost Savings"[MeSH] OR "Cost of Illness"[MeSH] OR "Health Care Costs"[MeSH:NoExp] OR "Economics"[MeSH:NoExp] OR "Health care costs"[mesh] OR "Cost Allocation"[tiab] OR "Costs and Cost Analysis"[tiab] OR "Cost Control"[tiab] OR "Cost Savings"[tiab] OR "Cost of Illness"[tiab] OR "Health Care Costs"[tiab] OR "Economics"[tiab] OR "Health care costs"[tiab] OR "Early Detection of Cancer/economics"[Mesh] OR "Mass Screening/economics"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/economics"[Mesh]

- Modélisation et dépistage du cancer du sein

("Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab] OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND cancer[tiab]) OR (breast[tiab] AND neoplasm[tiab]) OR (breast neoplasm[tiab] OR breast cancer[tiab]))
AND
("Early Detection of Cancer"[Mesh] OR "Mass screening"[Mesh] OR "Breast Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR early diagnosis[mesh] OR diagnosis[ti] OR screening[ti] OR detection[ti] OR strateg*[ti] OR test[ti] OR testing[ti])
AND
(markov chains[mesh] OR models, economic[mesh] OR monte carlo method[mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh] OR reproducibility of results[mesh] OR markov chain*[tiab] OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH] OR economic* model*[tiab] OR monte carlo method[tiab] OR cost benefit analysis[tiab] OR cost-effectiveness model*[tiab] OR cost effectiveness model*[tiab] OR health model*[tiab] OR "Cost-Benefit Analysis"[tiab])

Annexe 2. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque

Tableau 2. Recommandations internationales de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque

Organisme	Méthode	Recommandations	Commentaires
<p>Etats-Unis 2009</p> <p>AHRQ/USPSTF – Screening for Breast Cancer Novembre 2009 (35, 36)</p>	<p>Revue de la littérature Groupe de lecture</p>	<p><u>Population générale :</u></p> <p>Autoexamen des seins : non recommandé. Examen clinique mammaire : absence de données suffisantes.</p> <p>Mammographie tous les 2 ans entre 50 ans et 74 ans.</p> <p><u>Facteurs de risque :</u></p> <p>Mutation génétique exceptée (traitée dans la recommandation AHRQ ci-dessus), les autres facteurs de risque n'augmentent pas le risque absolu de cancer du sein de façon cliniquement significative.</p>	<p>Recommandation ne traitant pas des femmes à haut risque.</p> <p>Pour des recommandations sur les femmes porteuses de la mutation BRCA, voir la recommandation ci-dessus.</p> <p>Les autres facteurs de risque n'augmentent pas le risque absolu de cancer.</p>
<p>Etats-Unis 2005</p> <p>AHRQ/USPSTF – Genetic Risk Assessment and BRCA Mutation Testing for Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Septembre 2005 (37)</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u></p> <p>2 apparentés au 1^{er} degré atteint de cancer du sein, dont un avant l'âge de 50 ans.</p> <p>3 ou plus apparentés au 1^{er} ou 2^{ème} degré atteints de cancer du sein, quel que soit l'âge au diagnostic.</p> <p>2 ou plus apparentés du 1^{er} ou 2^{ème} degré atteints de cancer de l'ovaire, quel que soit l'âge au diagnostic.</p> <p>Association de cancers du sein et de l'ovaire chez des apparentés des 1^{er} et 2^{ème} degrés.</p> <p>Antécédent familial de cancer du sein bilatéral chez un apparenté du 1^{er} degré.</p> <p>Antécédent familial de cancer du sein et de l'ovaire chez un apparenté au 1^{er} ou 2^{ème} degré.</p> <p>Antécédent familial de cancer du sein chez un homme.</p>	<p>Recommandation ne traitant pas directement du dépistage chez les femmes à haut risque.</p> <p>La balance bénéfique/risque de chaque examen de dépistage est examinée sans que des recommandations soient formulées, mais celles du <i>Cancer Genetics Studies Consortium (1997)</i> sont mentionnées.</p> <p>Les différents modèles de calcul de risque de mutation BRCA sont présentés. L'interprétation des résultats pour classer les femmes dans le groupe "histoire</p>

		<p>Pour les femmes juives ashkénazes : antécédent familial de cancer du sein ou de l’ovaire chez un apparenté au 1^{er} degré (ou chez 2 apparentés au 2^{ème} degré dans la même branche familiale).</p> <p><u>Dépistage :</u> Les recommandations du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i> sont rappelées : Autoexamen des seins une fois par mois à partir de 18-21 ans. Examen clinique mammaire tous les 6 mois-1 an à partir de 25-35 ans. Mammographie annuelle à partir de 25-35 ans.</p>	<p>familiale à haut risque” n’est pas présentée.</p> <p>Il n’est pas recommandé d’effectuer de test génétique en routine.</p>
<p>Etats-Unis 2010</p> <p>American Cancer Society – Breast Cancer: Early Detection Septembre 2010 (38)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><u>Population générale :</u> Autoexamen des seins : option possible pour les femmes à partir de 20 ans. Examen clinique mammaire : une fois tous les 3 ans pour les femmes de 20 ans ou plus, une fois par an à partir de 40 ans. Mammographie : une mammographie annuelle est recommandée chez les femmes de 40 ans et plus sans limite d’âge(en l’absence d’une dégradation de l’état de santé).</p> <p><u>Femmes à haut risque</u> (risque de cancer du sein au cours de la vie supérieur à 20 %) : mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans.</p> <p><u>Facteurs de risque concernés :</u> Mutation de BRCA1/2 ou femme non testée apparentée au 1er degré à une patiente porteuse d’une mutation.</p> <p>Risque de cancer du sein au cours de la vie de 20 % à 25 % en utilisant les outils de calcul de risque tels que le modèle de Gail, le modèle de Claus et le modèle de Tyrer-Cuzick.</p>	<p>Recommandation ne s’adressant pas spécifiquement aux femmes à haut risque.</p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 et autres mutations génétiques identifiées. Antécédent d’irradiation thoracique entre 10 et 30 ans. Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d’hyperplasie atypique. Seins très denses ou d’une densité hétérogène. Femmes ayant un risque au cours de la vie supérieur à 15 % en utilisant un outil de calcul de risque.</p> <p>Méthode non décrite.</p> <p>Les outils de calcul du risque de</p>

		<p>Antécédent d'irradiation thoracique entre l'âge de 10 et 30 ans.</p> <p>Antécédent personnel ou au premier degré d'un syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden ou syndrome de cancer gastrique diffus héréditaire.</p> <p><u>Femmes à risque modérément augmenté</u> (risque de cancer du sein au cours de la vie entre 15 et 20 %) : l'ajout de l'IRM à la mammographie annuelle doit être discuté au cas par cas.</p> <p><u>Facteurs de risque concernés :</u></p> <p>Risque au cours de la vie de 15 % à 20 % en utilisant les outils de calcul de risque cités plus haut.</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique.</p> <p>Seins très denses ou d'une densité hétérogène à la mammographie.</p>	<p>cancer sont cités. Ils donnent une estimation plutôt approximative du risque de cancer du sein et peuvent donner des résultats différents pour une même femme. Les résultats doivent être discutés avec le médecin avant de mettre en place un dépistage par IRM.</p> <p>Il est recommandé que l'IRM ait lieu dans un centre dans lequel une biopsie guidée par l'IRM pourra être réalisée dans le même temps que l'acte de dépistage.</p>
<p>Etats-Unis 2007</p> <p>American Cancer Society – Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography <i>Recommandations toujours valables à la date de février 2011</i> (39)</p>	<p>Revue de la littérature. Groupe de travail. Accord d'experts quand les données de la littérature étaient insuffisantes.</p>	<p><u>IRM mammaire annuelle en association avec la mammographie (recommandation basée sur la littérature) :</u></p> <p>Mutation BRCA ou mutation BRCA identifiée chez un apparenté au 1^{er} degré.</p> <p>Risque au cours de la vie supérieur à 20-25 % défini par le modèle BRCAPRO ou un autre modèle dépendant fortement de l'histoire familial.</p> <p><u>IRM mammaire annuelle en association avec la mammographie (recommandation basée sur un consensus d'experts) :</u></p> <p>Antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans.</p> <p>Syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Cowden</p>	<p>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage du cancer du sein.</p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 et autres mutations génétiques identifiées chez la patiente ou des parents au 1^{er} degré.</p> <p>Femmes ayant un risque au cours de la vie supérieur à 15 % en utilisant un outil de calcul de risque.</p> <p>Antécédent d'irradiation thoracique entre 10 et 30 ans</p>

		<p>ou de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et apparentés au 1^{er} degré.</p> <p><u>Données insuffisantes pour recommander en faveur ou contre l'utilisation de l'IRM pour :</u></p> <p>Risque au cours de la vie supérieur à 15-20%</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein (invasif ou in situ) ou d'hyperplasie atypique</p> <p>Densité mammaire hétérogène ou très importante</p>	<p>Antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique</p> <p>Seins très denses ou d'une densité hétérogène.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'IRM mammaire annuelle chez les femmes ayant un risque inférieur à 15 %.</p> <p>Les outils de calcul du risque de cancer sont cités (cf. recommandation ci-dessus).</p> <p>Les outils de calcul du risque de mutation BRCA sont cités (modèle BRCAPRO et modèle BOADICEA).</p>
<p>Etats-Unis 2009</p> <p>American College of obstetricians and gynecologists – Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome</p> <p>Avril 2009</p> <p>(40)</p>	<p>Revue de la littérature (sous-entendue mais non détaillée)</p>	<p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u></p> <p>Patients ayant un risque supérieur à 20-25 % d'avoir hérité une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, soit :</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein et de l'ovaire</p> <p>Antécédent personnel de cancer de l'ovaire et antécédent familial au 1^{er} ou 2^{ème} degré de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein en préménopause (ou les 2)</p> <p>Antécédent personnel de cancer de l'ovaire chez une femme juive Ashkenaze</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein avant 50 ans et antécédent familial au 1^{er} ou 2^{ème} degré de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein chez un homme</p>	<p>Recommandation ne traitant pas directement du dépistage du cancer du sein chez les femmes BRCA mais de l'accès à la consultation d'oncogénétique et de la prévention primaire.</p> <p>Facteur de risque traité : Mutation BRCA1/2 (basé sur les recommandations du <i>National Comprehensive Cancer Network</i>).</p> <p>Méthode non décrite.</p> <p>L'estimation du risque d'avoir</p>

		<p>Antécédent personnel de cancer du sein avant 40 ans chez une femme juive Ashkenaze Mutation BRCA1/2 identifiée chez un apparenté au 1^{er} ou 2^{ème} degré</p> <p>Pour les patientes ayant un risque supérieur à 5-10% d'avoir hérité une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, l'évaluation du risque génétique peut être utile (situations cliniques décrites)</p> <p><u>Femmes porteuses de la mutation BRCA1/2</u> (recommandation du <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) :</p> <p>Examen clinique mammaire tous les 6 mois Mammographie et IRM mammaire annuelle à partir de 25 ans (ou plus tôt selon l'âge au diagnostic de la plus jeune apparenté atteinte)</p>	<p>hérité une prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire n'est pas obtenue par l'utilisation d'un modèle mais par l'identification de situations cliniques.</p> <p>L'évaluation du risque génétique doit être faite par un médecin spécialisé en génétique des cancers.</p>
<p>Etats-Unis 2003</p> <p>American College of obstetricians and gynecologists – Breast Cancer Screening Avril 2003 (41)</p>	<p>Revue de la littérature (sous-entendue mais non détaillée)</p>	<p>Autoexamen des seins : il peut être recommandé malgré l'absence de preuves définitives Examen clinique mammaire : une fois par an Mammographie : une fois tous les 1-2 ans pour les femmes entre 40 et 49 ans, puis une fois par an à partir de 50 ans</p> <p>La présence de facteurs de risque (facteurs génétiques exceptés) ne doit pas modifier la prise en charge (recommandation de l'AHRQ).</p> <p><u>Femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2</u> (recommandation du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i>) :</p> <p>Autoexamen mensuel Examen clinique annuel ou biennuel à partir de 25-35 ans Mammographie annuelle à partir de 25-35 ans</p>	<p>Recommandation ne s'adressant pas spécifiquement aux femmes à haut risque.</p> <p>Facteurs de risque traités : Mutation BRCA1/2 (basé sur les recommandation du <i>Cancer Genetics Studies Consortium</i>).</p> <p>Les autres facteurs n'augmentent pas le risque.</p> <p>Méthode non décrite.</p> <p>Les outils de calcul de risque ne sont pas utilisés pour obtenir un risque global.</p>

		<p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> Femme dont l'histoire familiale évoque une transmission des cancers autosomique dominante (âge au diagnostic, type de cancer) ou pour laquelle une mutation BRCA a été mise en évidence dans la famille.</p>	
<p>Etats Unis 2010</p> <p>American College of Radiology & Society of Breast Imaging – Breast Cancer Screening With Imaging: Recommendations From the Society of Breast Imaging and the ACR on the Use of Mammography, Breast MRI, Breast Ultrasound, and Other Technologies for the Detection of Clinically Occult Breast Cancer Janvier 2010 (42)</p>	<p>Revue de la littérature (privilégiant les journaux avec comité de lecture) Consensus d'experts dans les cas où les données publiées étaient insuffisantes</p>	<p><u>Risque moyen (population générale) :</u> Mammographie annuelle à partir de 40 ans</p> <p><u>Haut risque :</u> <u>Mutation BRCA1/2 identifiée ou femme non testée apparentée au 1^{er} degré à une patiente porteuse d'une mutation :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans (pas avant 25 ans)</p> <p><u>Risque de développer un cancer du sein au cours de leur vie supérieur ou égal à 20 %, en se basant sur leurs antécédents familiaux :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 30 ans (pas avant 25 ans), ou 10 ans avant l'âge au diagnostic de la plus jeune parente atteinte</p> <p><u>Antécédent d'irradiation thoracique entre l'âge de 10 et 30 ans :</u> Mammographie et IRM annuelles à partir de 8 ans après le traitement (la mammographie ne devant pas débuter avant 25 ans)</p> <p><u>Antécédent personnel de cancer du sein (carcinome invasif ou CCIS), cancer de l'ovaire, ou de biopsie ayant diagnostiqué une néoplasie lobulaire ou une hyperplasie canalaire atypique :</u> Mammographie annuelle à partir du diagnostic. Une IRM annuelle ou une échographie mammaire peuvent également être envisagées, la réalisation d'une IRM rendant inutile la réalisation de l'échographie</p>	<p>Recommandation traitant de toutes les situations du dépistage.</p> <p>La mammographie numérique peut être préférée à la mammographie analogique chez les femmes en pré- ou péri-ménopause, âgées de moins de 50 ans ou ayant des seins denses.</p> <p>Les outils disponibles pour calculer le risque global de cancer du sein sont décrits (modèle de Gail, modèle de Claus, modèle BRCAPRO, modèle BOADICEA, modèle de Tyrer-Cuzick).</p>

		<p><u>Seins denses :</u> L'ajout de l'échographie à la mammographie peut être utile.</p>	
<p>Etats-Unis 2007</p> <p>American College of Physicians – Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians Avril 2007 (43)</p>	<p>Revue de la littérature (méthode publiée à part)</p>	<p>Il est recommandé aux cliniciens d'évaluer le risque individuel de chaque patiente entre 40 et 49 ans tous les 1-2 ans pour orienter leur prescription de mammographie (à l'aide éventuellement d'un modèle de calcul de risque).</p> <p>La prescription d'un dépistage du cancer du sein par mammographie (tous les 1-2 ans) chez les femmes de 40 à 49 ans doit tenir compte des bénéfices et des effets indésirables de la mammographie pour chaque femme, ainsi que de son profil de risque et de ses préférences.</p> <p><u>Identification du haut risque :</u> Les femmes présentant les facteurs de risque suivants sont considérées comme étant à plus haut risque qu'une femme de 50 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer du sein 2 biopsies mammaires 1 antécédent familial au 1^{er} degré et 1 biopsie mammaire Antécédent personnel de cancer du sein, CCIS ou hyperplasie atypique Antécédent personnel d'irradiation thoracique Mutation BRCA1/2 <p>Pour ces femmes, la recommandation renvoie à celle de l'USPSTF de 2005 sur l'évaluation du risque génétique (37).</p>	<p>Recommandation ne s'adressant pas spécifiquement aux femmes à haut risque.</p> <p>Il est recommandé pour ces femmes une prise en charge personnalisée adaptée à leur niveau de risque.</p> <p>L'outil de calcul du risque de cancer du sein est celui disponible sur le site du NIH, basé sur le modèle de Gail. L'interprétation du score n'est pas proposée.</p> <p>Méthode publiée plus loin dans la revue.</p>

<p>Etats-Unis 2010</p> <p>National Comprehensive Cancer Network – Breast cancer, 2010 (44) Breast cancer screening and diagnosis, 2010 (45)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><u>Femme à risque normal de plus de 40 ans</u> Examen clinique annuel Mammographie annuelle</p> <p><u>Antécédent de radiothérapie thoracique chez une femme de plus de 25 ans</u> Examen clinique tous les 6-12 mois Mammographie annuelle Considérer la pertinence de l'IRM annuelle</p> <p><u>Femme de plus de 35 ans avec un risque à 5 ans de cancer invasif > 1,7 % (modèle de Gail modifié)</u> Examen clinique tous les 6-12 mois Mammographie annuelle</p> <p><u>Femme dont le risque vie entière > 20 % (modèles se fondant principalement sur les antécédents familiaux)</u> Examen clinique tous les 6-12 mois Mammographie annuelle Considérer la pertinence de l'IRM annuelle</p> <p><u>Antécédents familiaux forts et prédisposition génétique chez une femme de plus de 25 ans</u> Examen clinique tous les 6-12 mois Mammographie annuelle IRM annuelle Considérer la pertinence de la consultation génétique</p> <p><u>Carcinome lobulaire in situ et hyperplasie atypique</u> Examen clinique tous les 6-12 mois Mammographie annuelle Considérer la pertinence de l'IRM annuelle (CLIS)</p>	<p>Recommandations non spécifiques aux femmes à haut risque (diagnostic, prise en charge thérapeutique).</p> <p>Facteurs de risque traités : Antécédent d'irradiation thoracique Antécédents familiaux et génétiques CLIS, CCIS, hyperplasie atypique Antécédent personnel de cancer du sein Risque augmenté après calcul</p> <p>Toutes les recommandations sont de niveau 2A (fondées sur un niveau de preuve faible mais avec consensus du groupe NCCN).</p> <p>La méthode n'est pas décrite.</p> <p>Calcul du risque de cancer à 5 ans avec le modèle de Gail modifié (présenté en annexe) Calcul du risque de cancer sur la vie entière avec les modèles se fondant principalement sur les antécédents familiaux de type BRCA1, BRCA2, BOADICEA et autres.</p>
---	--------------------	---	--

		<p>Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène</p> <p><u>Carcinome canalaire in situ (surveillance post-thérapeutique)</u></p> <p>Examen clinique tous les 6-12 mois pendant 5 ans puis annuel</p> <p>Mammographie annuelle</p> <p>Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène</p> <p><u>Antécédent de cancer du sein invasif (surveillance post-thérapeutique)</u></p> <p>Examen clinique tous les 4-6 mois pendant 5 ans puis annuel</p> <p>Mammographie annuelle</p> <p>Surveillance d'un éventuel traitement par tamoxifène</p> <p>L'autopalpation des seins (« breast awareness ») est systématiquement recommandée dans tous les cas.</p> <p>La mammographie comprend deux incidences par sein (craniocaudale et transversale oblique).</p> <p>L'échographie et la mammographie numérique sont évoquées en discussion : pour l'échographie, des preuves existent de son utilité dans le dépistage chez la femme à haut risque et en cas de seins denses mais insuffisantes (« preliminary evidence ») pour être incluses dans les recommandations.</p>	<p>Des mesures de réduction du risque sont décrites dans le document Breast cancer risk reduction, 2010 (46).</p> <p>Les indications de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque sont reprises de l'<i>American Cancer Society</i> 2007. Les conditions techniques de réalisation ne sont pas décrites (renvoie aux reco de l'<i>European Society of Breast Imaging</i> et de l'<i>American College of Radiology</i>).</p> <p>Les indications de la consultation génétique et des tests sont précisées dans le document Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, 2010 (47).</p>
<p>Etats-Unis 2007</p> <p>National Society of Genetic Counselors (Etat-Unis) – Risk assessment and genetic</p>	<p>Revue systématique de la littérature</p> <p>Groupe de travail</p> <p>Groupe de lecture</p>	<p><u>Femmes à haut risque (mutation prouvée)</u></p> <p>Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans</p> <p>Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de 25 ans</p> <p>Mammographie annuelle à partir de 25 ans</p>	<p>Recommandation portant uniquement sur la prise en charge du risque génétique (aborde aussi la prévention et la consultation d'oncogénétique).</p>

<p>counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the national society of genetic counselors 2007 (48)</p>		<p>L'IRM, l'échographie et la mammographie numérique peuvent également être considérées chez les femmes jeunes. <u>Femmes à risque modéré (mutation non prouvée mais histoire familiale significative et/ou présentant une mutation de signification indéterminée)</u> Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de 25 ans Mammographie annuelle à partir de 25 ans <u>Femmes à risque faible (pas de mutation ni d'antécédents familiaux = risque de la population générale)</u> Autoexamen des seins à partir de 18-21 ans Examen clinique mammaire tous les 3 ans entre 25-40 ans puis annuel après 40 ans Mammographie annuelle à partir de 40 ans</p>	<p>Facteurs de risque traités : Mutation génétique avérée ou histoire familiale significative Les modèles de calcul du risque de mutation et leur utilisation en pratique sont décrits. Les modèles de calcul du risque de cancer du sein renvoient à une reco précédente de la National Society of Genetic Counselors (2004).</p>
<p>Canada 2007 Action Cancer Ontario – Magnetic resonance imaging screening of women at high risk for breast cancer Avril 2007 (49)</p>	<p>Revue systématique de la littérature Groupe de travail dont méthodologiste</p>	<p><u>Indication de l'IRM en association à la mammographie</u> Fréquence annuelle, entre 30 et 69 ans (accord d'experts) pour : Mutation génétique prouvée ou parent au 1^{er} degré d'une personne chez laquelle une mutation a été trouvée Histoire familiale cohérente avec un syndrome héréditaire de cancer du sein et estimation du risque de cancer au cours de la vie > 25 % Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure pour ou contre pour : Antécédent d'irradiation thoracique < 30 ans (et datant d'au moins 8 ans) Lésion à risque sur biopsie (hyperplasie atypique et CLIS)</p>	<p>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque. Les outils de calcul du risque de cancer du sein ne sont pas mentionnés.</p>

		Mais les experts considèrent que les bénéfices surpassent les effets délétères.	
<p>Canada 2007</p> <p>Agence canadienne des médicaments et technologies de santé (anciennement CCOHTA) – Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer</p> <p>Octobre 2007</p> <p>(8)</p>	Revue de la littérature	<p><u>Conclusion :</u></p> <p>Les femmes à haut risque, telles que celles porteuses d'une mutation BRCA, ayant un apparenté au 1^{er} degré porteur d'une mutation BRCA ou une histoire familiale de cancer du sein significative, bénéficieraient le plus de l'addition de l'IRM aux pratiques de dépistage actuelles.</p>	<p>Recommandation portant sur la place de l'IRM dans le dépistage des femmes à haut risque.</p> <p>L'évaluation n'a pas défini le haut risque dans l'argumentaire. La définition variait selon les études analysées.</p>
<p>Canada 2007</p> <p>TOP program (toward optimized practice) Alberta, Canada – Guideline for the early detection of breast cancer</p> <p>2007</p> <p>(50)</p>	Non décrite	<p><u>Femmes présentant une prédisposition génétique</u></p> <p>Informations et conseils délivrés dans les centres de recherche en génétique des cancers (cancer genetics research clinics)</p> <p>Mammographie (fréquence non précisée). Début du dépistage à 40 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du premier cas dans la famille</p> <p>Autres techniques (IRM, échographie) encore à l'étude</p> <p><u>Indications de la consultation des centres de recherche en génétique des cancers :</u></p> <p>Antécédents personnels/familiaux proches de cancer du sein < 35 ans, cancer de l'ovaire < 50 ans, cancer du sein bilatéral < 50 ans ou cancer du sein et de l'ovaire</p> <p>2 membres de la famille avec cancer du sein/ovaire < 50 ans pour les 2</p> <p>3 membres ou plus avec cancer du sein/ovaire dont 1 membre < 50 ans</p> <p>4 membres ou plus avec cancer du sein/ovaire tous âges</p> <p>Familles Ashkenazes avec cancer du sein/ovaire</p>	<p>Recommandation non spécifique aux femmes à haut risque (dépistage en fonction des classes d'âge).</p> <p>La méthode n'est pas décrite.</p>

		<p>tous âges</p> <p>Antécédent de cancer du sein chez l'homme</p> <p>Mutation connue des gènes de susceptibilité chez un membre de la famille ou forte suspicion de mutation</p>	
<p>Royaume-Uni 2006</p> <p>NICE et SIGN –</p> <p>Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care 2006 (51)</p>	<p>Revue systématique et critique de la littérature</p> <p>Modèle économique</p>	<p>IRM incluant des séquences dynamiques réalisées après les clichés de contraste, double lecture.</p> <p><u>IRM annuelle chez :</u></p> <p>Femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2 âgées de 30-49 ans et femmes porteuses d'une mutation TP53 à partir de l'âge de 20 ans</p> <p>Femmes qui n'ont pas de mutation mais qui ont un risque de cancer du sein à 10 ans > 8 % entre 30-39 ans et > 20 % entre 40-49 ans ou > 8 % entre 40-49 ans en cas de seins denses (outils de calcul de risque)</p> <p>Femmes qui n'ont pas été testées pour les mutations (BRCA ou TP53) mais qui ont un risque d'être porteuses > 50 % âgées de 30-49 ans dans une famille testée ou dans une famille non testée dont le risque > 60 %</p>	<p>Recommandation spécifique à l'IRM dans le dépistage des femmes présentant un risque familial.</p> <p>Calcul du risque de cancer avec des outils de type Tyrer-Cuzick ou BOADICEA (Modèles non détaillés, considérés comme validés).</p> <p>Calcul du risque de mutation non précisé.</p>
<p>Belgique 2005</p> <p>KCE–</p> <p>Dépistage du cancer du sein 2005 (52)</p>	<p>Revue de la littérature</p> <p>Groupe de travail</p> <p>Validation par 3 experts</p>	<p><u>Facteurs de risque justifiant d'un dépistage du cancer du sein spécifique (population identifiée mais exclue du champ de l'évaluation) :</u></p> <p>Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire chez des parentes au 1^{er} ou 2^{ème} degré, en particulier avant 50 ans</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein dont CIS</p> <p>Mutation BRCA1/2</p> <p>Antécédent personnel de lymphome hodgkinien ou autre pathologie oncologique durant l'enfance</p>	<p>Recommandation portant uniquement sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque moyen.</p> <p>Aucune recommandation de dépistage spécifique n'est apportée pour les femmes à risque augmenté.</p>
<p>Belgique 2005</p>	<p>Analyse critique des</p>	<p><u>Femmes à risque majoré :</u></p>	<p>Recommandation ne portant pas</p>

<p>Institut Scientifique de la santé publique (Belgique) – Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans Mars 2005 (53)</p>	<p>données de la littérature scientifique disponible sur le sujet</p>	<p>Antécédents familiaux Mutation BRCA</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein (dont CCIS et CLIS) ou d'hyperplasie atypique Irradiation à but thérapeutique à un jeune âge (en particulier pour le traitement d'une maladie de Hodgkin ou après irradiation thymique)</p> <p>Il est recommandé de ne pas effectuer de dépistage systématique des personnes à haut risque, ni d'utiliser des tests génétiques sur une large échelle.</p> <p>Une mammographie annuelle est préconisée uniquement dans le cadre d'un protocole strict ou d'une étude clinique.</p>	<p>spécifiquement sur les femmes à haut risque.</p> <p>Une révision régulière de ces recommandations est souhaitée.</p> <p>Les outils de calcul de risque sont présentés, particulièrement le modèle de Gail et le modèle de Claus, mais l'interprétation du score n'est pas précisée.</p> <p>La stratégie recommandée pour évaluer le risque familial est celle du <i>UK Cancer Family Study Group</i>, déconnectée des modèles.</p>
<p>Singapour 2010 Ministère de la Santé, Singapour – Cancer Screening Janvier 2010 (54)</p>	<p>Revue de la littérature Groupe de travail Relecture par les sociétés savantes</p>	<p><u>Risque moyen :</u></p> <p>Autoexamen des seins : à partir de 30 ans Examen clinique mammaire à partir de 30 ans Mammographie : tous les 2 ans entre 50 et 69 ans ; entre 40 et 49 ans, information des femmes sur les bénéfices et les effets indésirables pour une décision éclairée. Si le dépistage par mammographie a lieu, il doit se faire tous les ans.</p> <p><u>THS :</u></p> <p>Mammographie tous les 2 ans chez les 50-69 ans ; tous les ans chez les 40-49 ans.</p> <p><u>Risque génétique :</u></p> <p><u>Indication de la consultation d'oncogénétique :</u> Cancer du sein avant 40 ans Antécédent personnel de cancer du sein et de</p>	<p>Recommandation non spécifique au cancer du sein (portant sur le dépistage de tous les cancers).</p> <p>Facteurs de risque traités : Prise de THS Mutation et histoire familiale significative Antécédent de cancer du sein ou lésion histologique à risque Implants mammaires Injections mammaires de silicone</p> <p>Les femmes suspectées d'être à haut risque génétique doivent être adressées à des centres tertiaires pour l'évaluation du risque.</p>

		<p>l'ovaire</p> <p>Antécédent de cancer du sein personnel et familial chez un parent proche masculin</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein avant 50 ans (ou de 2 cancers du sein) et 1 ou plus parent proche atteint d'un cancer du sein avant 50 ans et/ou 1 parent proche atteint d'un cancer de l'ovaire</p> <p>Antécédent personnel de cancer du sein et 2 ou plus parents proches atteints de cancer du sein ou de l'ovaire</p> <p>Mutation BRCA identifiée dans la famille</p> <p><u>Dépistage (à partir de 25-30 ans quand mutation mise en évidence, sinon 5-10 ans avant l'âge au diagnostic de la plus jeune parente atteinte) :</u></p> <p>Autoexamen des seins mensuel</p> <p>Examen clinique tous les 6 mois</p> <p>Mammographie annuelle (numérique si seins denses ou < 50 ans)</p> <p>IRM annuelle</p> <p><u>Antécédent de cancer du sein (dont CCIS) ou de lésion mammaire à risque :</u></p> <p>Mammographie annuelle du sein atteint et du sein controlatéral pendant 5 ans suivant le traitement, puis même dépistage que les femmes à risque moyen</p> <p><u>Implants mammaires :</u></p> <p>Mammographie tous les 1-2 ans, selon leur âge (pas de risque augmenté)</p> <p><u>Injections mammaires de silicone :</u></p>	<p>L'échographie ne doit pas être utilisée en routine pour le dépistage.</p> <p>Les outils de calcul de risque ne sont pas mentionnés.</p>
--	--	--	--

		<p>Les techniques habituelles de dépistage sont inefficaces. L'IRM peut être utile dans les cas où la suspicion de cancer est très importante</p>	
<p>Luxembourg 2006</p> <p>Ministère de la Santé du Luxembourg –</p> <p>Guide de bonne pratique : programme de dépistage du cancer du sein par mammographie au Grand-Duché du Luxembourg 2006 (55)</p>	<p>Non décrite</p>	<p><u>Antécédents familiaux chez les femmes > 50 ans</u> Mammographie annuelle : participation au DO avec mammographie tous les 2 ans + prescription d'une mammographie dans l'intervalle</p> <p><u>Antécédents familiaux chez les femmes < 50 ans</u> Si risque au 1^{er} degré, mammographie annuelle à partir de 10 ans avant l'âge au diagnostic de l'apparenté</p> <p><u>Antécédent personnel de cancer du sein</u> Suivi spécialisé au moins annuel. Après 50 ans, elles peuvent participer au DO tous les 2 ans en plus de leur suivi habituel</p> <p>L'IRM est réservée aux femmes à haut risque génétique (<u>mutation BRCA1/2</u>), pas de fréquence définie.</p> <p>L'échographie est indiquée : Après une mammographie normale : en cas de <u>seins denses chez des femmes à haut risque</u> En 1^{ère} intention : chez les <u>femmes très jeunes avec prédisposition génétique</u></p>	<p>Recommandation ne portant pas spécifiquement sur les femmes à haut risque.</p> <p>Facteurs de risque traités : Antécédents familiaux (1^{er} degré) Antécédent personnel de cancer du sein Mutation génétique (que partiellement traité)</p> <p><u>Définition du haut risque :</u> Antécédent personnel de cancer du sein Antécédent familial au 1^{er} degré Lésion à haut risque histologique prouvée Prédisposition génétique prouvée</p> <p>La méthode n'est pas décrite (revue de la littérature ?). Le risque individuel doit être évalué mais les outils ne sont pas cités.</p>

Annexe 3. Motivations de la réalisation d'une mammographie chez les femmes dépistées

Le baromètre santé est une enquête déclarative réalisée tous les 5 ans par l'INPES sur les attitudes et comportements de santé des Français, incluant les pratiques de dépistage du cancer. La dernière pour laquelle les résultats sont disponibles date de 2005 (56).

Une analyse post-hoc sur 17 319 femmes, dont 9 036 ayant déjà eu une mammographie (52,2 %), a permis d'étudier les raisons de réalisation des mammographies. Pour la majorité (61,7 %), il s'agit d'un suivi régulier, et pour 12,2 %, la raison avancée est la présence d'un antécédent familial de cancer du sein. Les autres raisons (inquiétude vis-à-vis de symptômes, amie ayant eu un cancer, sensibilisation par une campagne de dépistage, conseil de l'entourage, autre) ne sont pas d'intérêt ici.

Les motivations de la réalisation de la mammographie par tranche d'âge font apparaître que 18,1 % des femmes entre 26 et 34 ans ayant déjà eu une mammographie l'ont faite en raison d'un antécédent familial de cancer du sein (14,1 % pour les femmes de 12-25 ans et 14,7 % pour les femmes de 35-49 ans). De plus, 21,9 % et 24,3 % des femmes de 12-25 ans et 26-34 ans respectivement font une mammographie dans le cadre d'un suivi régulier, et, en raison de leur âge, on peut penser qu'il s'agit ici d'un suivi en raison d'un facteur de risque. Chez les femmes de 35-49 ans, il est plus difficile d'interpréter ce « suivi régulier » qui peut correspondre tout autant à un dépistage pour un facteur de risque (histologique par exemple) qu'à un dépistage systématique (cf. Tableau 7, page suivante).

Tableau 3. Motivations de la réalisation d'une mammographie par tranche d'âge (%)*

	12-25 ans	26-34 ans	35-49 ans	50-64 ans	65-75 ans	Total
Famille a eu un cancer	14,1	18,1	14,7	9,1	7,6	12,2
Amie a eu un cancer	1,6	0,9	1,3	0,9	0,7	1,0
Inquiétée par des symptômes	48,8	46,9	18,5	8,5	10,2	17,3
Suivi régulier	21,9	24,3	57,9	75,6	71,0	61,7
Sensibilisée par une campagne	3,0	1,6	1,8	1,5	2,3	1,8
Conseillée par l'entourage	3,0	1,4	0,7	0,1	0,8	0,6
Autre	5,6	4,9	4,0	2,9	4,9	3,9
NSP	2,0	1,9	1,2	1,4	2,5	1,5

* Source : Baromètre santé 2005 INPES ; Exploitation : HAS

Annexe 4. Actualisation de la revue de la littérature : tableau récapitulatif des études sélectionnées
Tableau 8. Tableau récapitulatif des études sélectionnées et motifs d'exclusion

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Critères de performance diagnostique effets secondaires	Qualité	Exclusion	Motifs d'exclusion / présentation dans l'actualisation Commentaires
Berg 2008 (57)	Cohorte prospective multicentrique	Mammo+ Echo	Densité mammaire, mutation BRCA, radiothérapie thoracique, antécédent personnel de cancer du sein, modèle de Gail, lésion histologique à risque	Se, Sp, VPP, VPN, taux de détection, faux positifs.	F		N'est pas présentée individuellement car fait partie des références du rapport du KCE. Les résultats sont repris dans l'étude Berg 2012.
Berg 2012 (15)	Cohorte prospective multicentrique	Mammo+ Echo IRM + Mammo	Densité mammaire, mutation BRCA, radiothérapie thoracique, antécédent personnel de cancer du sein, modèle de Gail, lésion histologique à risque	Se, Sp, taux de biopsie, VPP	B		Étude présentée. Trois tours de dépistage sont analysés, dont le premier correspond à l'étude Berg 2008.
Ng 2013 (16)	Cohorte prospective monocentrique	IRM + Mammo	Radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin	Se, Sp, taux de biopsie, VPP des biopsies	B		Étude présentée.
Kerlikowske 2013 (17)	Cohorte prospective multicentrique	Mammo	Densité mammaire, utilisation traitement hormonal substitutif de la ménopause	Taux de stades avancés et de caractéristiques tumorales défavorables (taille, envahissement ganglionnaire)	B		Étude présentée.

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Critères de performance diagnostique effets secondaires	Qualité	Exclusion	Motifs d'exclusion / présentation dans l'actualisation Commentaires
Duffy 2013 (18)	Cohorte prospective multi-centrique	Mammo	Risque familial + /- mutation BRCA	Estimation du taux de mortalité par cancer du sein, taux de cancers de l'intervalle NPI score, taux de biopsies et irradiation	F		Étude présentée.
Nothacker 2009 (19)	Méta-analyse	Mammo Écho	Densité mammaire	VPP, taux de biopsies	B		Méta-analyse présentée dans l'actualisation car a de nombreuses références non citées dans les rapports précédemment décrits.
Warner 2008 (20)	Méta-analyse	IRM + Mammo	Risque familial ou mutation BRCA	Se, Sp, rapport de vraisemblance, ODDS ratio diagnostiques	B		Méta-analyse présentée dans l'actualisation car a de nombreuses références non citées dans les rapports précédemment décrits.
Morrow 2011 (21)	Revue critique	IRM Mammo	Risque familial, mutation BRCA, irradiation thoracique, lésions histologiques à risque	Se, Sp	F		Revue présentée.
D'Orsi 2011 (32)	Revue critique	Mammo N Mammo A IRM (Echo)	Densité mammaire et femmes à haut risque (non précisé)	Se, Sp, VPP de l'IRM, cancers radio-induits, sur-diagnostic	F		Revue non présentée car a de nombreuses références communes au rapport NZ-HTA. Documente la partie effets indésirables.
Le-Petross 2011 (58)	Revue critique	Écho, Mammo IRM	Mutation BRCA, modèles de risque, radiothérapie thoracique	Se, Sp, taux de cancers supplémentaires détectés	F		Revue non présentée car a de nombreuses références communes aux rapports NZ-HTA et KCE.
Colin 2012 (29)	Revue simple	Mammo	Irradiation thoracique	Morbidité (cancers radio-induits)	F		Documente la partie effets indésirables.

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Critères de performance diagnostique effets secondaires	Qualité	Exclusion	Motifs d'exclusion / présentation dans l'actualisation Commentaires
Warner 2008 (22)	Revue simple	IRM + Mammo	Risque familial ou mutation BRCA	Se, Sp	B		Revue non présentée car a de nombreuses références communes au rapport NZ-HTA.
Venturini 2013 (24)	Étude clinique mono-centrique (résultats préliminaires)	Mammo numérique microdose, écho, IRM	Modèle de Gail, mutation BRCA, irradiation thoracique, densité mammaire, lésions histologiques à risque	Taux de détection de cancer, irradiation, applicabilité et analyse coût/efficacité du dépistage individuel	I	X	Qualité inacceptable concernant l'étude de la performance. Conduite de l'étude : pas de suivi des tests négatifs. Étude citée car documente l'applicabilité du dépistage individuel selon les facteurs de risques.
Kelly 2010 (59)	Cohorte prospective multi-centrique	Mammo+ Echo automatisée	Densité mammaire, antécédent personnel de cancer du sein et risque familial	Se, Sp, VPP, taux de cancers dépistés, taux de biopsies, taux de rappel.	B	X	Traite de l'échographie automatisée qui est une technologie d'utilisation marginale en France.
Warner 2011 (60)	Cohorte prospective	IRM	NON, mutation BRCA uniquement	Incidence des cancers de stades avancés.	F	X	Comparabilité discutable des deux cohortes présentées. Population étudiée inadaptée.
Chiu 2010 (61)	Étude prospective	Mammo	Densité mammaire	Se fonde sur des estimations.	F	X	Objectif : évaluation du facteur de risque densité mammaire élevé.
Checka 2012 (62)	Étude rétrospective	Mammo	Densité mammaire	NON	B	X	Objectif inadapté : déterminer la relation entre l'âge et la densité mammaire.

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Critères de performance diagnostique effets secondaires	Qualité	Exclusion	Motifs d'exclusion / présentation dans l'actualisation Commentaires
Domingo 2011 (63)	Étude rétrospective	Mammo N vs Mammo A	NON	VPP de mammographie et de la biopsie	I	X	Qualité inacceptable. N'étudie pas les femmes à haut risque. Conduite de l'étude : toutes les femmes ayant une mammo positive n'ont pas la biopsie. Schéma de l'étude ne permettant pas la comparaison mammo N vs mammo A.
De Gelder 2011 (64)	Étude rétrospective	Mammo N vs Mammo A	NON	Taux de détection de CCIS. Modélisation du nombre de décès évités.	I	X	Qualité inacceptable. N'étudie pas les femmes à haut risque. Conduite de l'étude : toutes les femmes ayant une mammo positive n'ont pas la biopsie.
Van Breest Smalenburg 2012 (65)	Cohorte rétrospective	Mammo	NON	Se	I	X	Population étudiée inadaptée (antécédent de chirurgie pour lésion bénigne sans atypie ou de réduction mammaire).
Sung 2011 (66)	Étude rétrospective	IRM + Mammo	CLIS	Se, Sp, VPP, VPN, taux de biopsies, taux de cancers supplémentaires détectés.	I	X	Qualité inacceptable. Conduite de l'étude : modalité de réalisation des examens variable, pas de biopsie systématique des examens positifs, pas d'élément sur le suivi des examens négatifs.
Sung 2011 (67)	Cohorte rétrospective	IRM + Mammo	Radiothérapie thoracique	Se, Sp, taux de biopsies, VPP des biopsies	I	X	Qualité inacceptable. Conduite de l'étude : pas de suivi des examens négatifs, délai variable entre mammographie et IRM, délai variable entre deux IRM.
Ozanne 2013 (68)	Étude descriptive transversale	Mammo IRM	Définition par différents modèles de risque	NON, applicabilité des modèles de risque	I	X	Qualité inacceptable. Biais d'information majeur, pas de description de la population étudiée. Objectif inadapté.

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Critères de performance diagnostique effets secondaires	Qualité	Exclusion	Motifs d'exclusion / présentation dans l'actualisation Commentaires
Boyd 2011 (69)	Etude Cas-témoin	Mammo	NON	NON	NE	X	Objectif inadapté : identification d'un facteur de risque : la densité mammaire, et sa variation en réponse aux hormones.
Brennan 2009 (70)	Méta-analyse	IRM	NON Cancer du sein controlatéral synchrone lors du bilan d'extension préopératoire.	VPP, taux de cancers supplémentaires détectés.	I	X	Qualité inacceptable. Population étudiée inadaptée. Conduite de l'étude : biais d'attrition. Absence de suivi des IRM négatives.
Gøtzsche 2011 (71)	Méta-analyse	Mammo	NON	Nombre total de cancers du sein, mortalité par cancer du sein	TB	X	Population étudiée inadaptée Objectif inadapté : Évaluation du lien entre diminution de la mortalité spécifique, taux de cancer de stade avancé et nombre total de cancer du sein.
Assi 2012 (72)	Revue simple	Mammo	Densité mammaire	NON	I	X	Qualité inacceptable. Pas de méthodologie précisée. Ne renseigne ni l'efficacité ni les effets indésirables.
Kelly 2011 (73)	Revue simple	Écho automatisée vs manuelle	Densité mammaire, mutation BRCA, radiothérapie thoracique, antécédent personnel de cancer du sein, modèle de Gail, lésions histologiques à risque	Se, Sp, nombre de cancers diagnostiqués, VPP des biopsies	F	X	Traite de l'échographie automatisée qui est une technologie d'utilisation marginale en France.
Boetes 2011 (74)	Revue simple	IRM Mammo	Risque familial et mutation BRCA principalement	Se, Sp	I	X	Qualité inacceptable. Méthodologie non précisée. Les études citées sont déjà décrites dans les rapports KCE et NZ-HTA.

Hooley 2011 8788	Revue simple, outil de formation en radiologie	Mammo Echo IRM	FDR non précisés.	Se, Sp, taux de détection de cancers supplémentaires	I	X	Qualité inacceptable. Méthodologie non précisée. Données sans référence bibliographique.
Burda 2011 (75)	Lecture critique de recommandations		NON	NON	B	X	Objectif inadapté : Évaluation de la qualité des recommandations sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans.
Fletcher 2011 (76)	Avis d'experts	Mammo	NON	Faux positifs (coût), sur-diagnostic	I	X	Qualité inacceptable. Méthodologie non précisée.

Abréviations: Qualité: très bonne: TB, plutôt bonne: B, faible mais acceptable: F, inacceptable: I, non évaluée: NE; Mammo A/N: mammographie analogique/ numérique ; Echo : échographie mammaire.

Annexe 5. Scores de risque du cancer du sein

Cette annexe propose une synthèse sur les scores de risque utilisés pour mesurer le risque de survenue d'un cancer du sein, en particulier ceux prenant en compte la transmission de facteurs génétiques. Le lecteur pourra trouver dans l'argumentaire du volet 1 l'analyse de ces différents modèles de calcul du risque individuel de cancer du sein (Chapitre 6).

Ces modèles permettent de calculer un risque de cancer pour une situation familiale donnée. Ils nécessitent donc une reconstitution précise de l'histoire familiale, et notamment l'élaboration d'un arbre généalogique.

Le tableau ci-dessous présente les différents facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les modèles.

Tableau 9. Facteurs de risque pris en compte dans les modèles de risque (tiré de (77))

	Gail	Claus	BRCARO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG
Facteurs de risque individuels						
Age de la patiente	x	x	x	x	x	x
Age aux premières règles	x				x	x
Age à la ménopause					x	x
Parité	x				x	x
Age à la première naissance	x				x	x
Indice de masse corporelle					x	x
Biopsie mammaire	x					
Antécédent d'hyperplasie atypique	x				x	x
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i>	x				x	x
Densité mammaire						x
Taux d'œstrogènes et d'androgènes						x
Antécédent de fracture						x
Diminution de la taille						x
Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche						x
Facteurs de risque familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic		x	x	x	x	x
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein	x	x	x	x	x	x
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		x	x	x	x	x
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		x	x	x	x	x
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				x	x	x
Age des apparentés indemnes			x	x	x	x
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			x	x	x	x
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	x		x	x		
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			x	x	x	x

Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			x	x	x	x
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				x		
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				x		
Effet cohorte (année de naissance)				x		
Origine ashkénaze			x	x	x	x
Présence/absence d'une mutation de BRCA1/2				x	x	x

Bibliographie

1. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. Journal Officiel 2006;21 décembre.
2. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1050648/note-de-cadrage-depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide méthodologique : comment évaluer *a priori* un programme de dépistage ? Guide pratique. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_433375/comment-evaluer-a-priori-un-programme-de-depistage
4. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1120711/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
5. Agence régionale de santé Ile-de-France. Cahiers des charge du dépistage organisé du cancer du sein. Paris: ARS Ile-de-France; 2006.
http://www.ars.iledefrance.sante.fr/fileadmin/ILE-DE-FRANCE/ARS/2_Votre_Sante/0_Prevention_EPS/Depistage_Cancer_CdC_Radiologues.pdf
6. New Zealand Health Technology Assessment, Davidson E, Hancock S. Surveillance of women at high risk of breast cancer. Christchurch: NZHTA; 2007.
7. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes exposées à un risque accru? Quelles techniques d'imagerie utiliser? Bruxelles: KCE; 2011.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_172B_depistage_cancer_du_sein.pdf
8. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Dunfield L, Seven M. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Ottawa: CADTH; 2007.
http://www.cadth.ca/media/pdf/l3010_MRI-Breast-Cancer_tr_e.pdf
9. Haute Autorité de Santé. Recommandations par consensus formalisé. Méthode d'élaboration de recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272505/fr/recommandations-par-consensus-formalise-rcf?xtmc=&xtcr=2
10. Institut national du cancer. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*. Boulogne Billancourt: INCa; 2009.
11. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein. Schéma simplifié des conduites à tenir en fonction du niveau de risque. Boulogne Billancourt: INCa; 2010.
12. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu P, Lansac J, Lefranc J, *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004;91(4):219-37.
13. Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Cancer du sein *in situ*. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.
<http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/601-cancer-du-sein-in-situ-recommandations-argumentees>
14. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, *et al.* Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
15. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, *et al.* Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307(13):1394-404.
16. Ng AK, Garber JE, Diller LR, Birdwell RL, Feng Y, Neuberg DS, *et al.* Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(18):2282-8.

17. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, *et al.* Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med* 2013;173(9):807-16.
18. Duffy SW, Mackay J, Thomas S, Anderson E, Chen THH, Ellis I, *et al.* Evaluation of mammographic surveillance services in women aged 40-49 years with a moderate family history of breast cancer: a single-arm cohort study. *Health Technol Assess* 2013;17(11).
19. Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, *et al.* Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009;9:335.
20. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(9):671-9.
21. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2011;378(9805):1804-11.
22. Warner E. The role of magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer. *Top Magn Reson Imaging* 2008;19(3):163-9.
23. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, *et al.* Surveillance of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292(11):1317-25.
24. Venturini E, Losio C, Panizza P, Rodighiero MG, Fedele I, Tacchini S, *et al.* Tailored breast cancer screening program with microdose mammography, US, and MR Imaging: short-term results of a pilot study in 40-49-year-old women. *Radiology* 2013;268(2):347-55.
25. Haute Autorité de Santé. Place de la mammographie numérique dans le dépistage organisé du cancer du sein. Evaluation des programmes et politiques de santé publique. Recommandation en santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461657/place-de-la-mammographie-numerique-dans-le-depistage-organise-du-cancer-du-sein
26. Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. *Radiology* 2012;264(3):627-31.
27. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
28. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. *Cancers et environnement*. Paris: Inserm; 2008.
29. Colin C, de Vathaire F, Noël A, Charlot M, Devic C, Foray N, *et al.* Updated relevance of mammographic screening modalities in women previously treated with chest irradiation for Hodgkin disease. *Radiology* 2012;265(3):669-76.
30. Colin C, Schott AM. Re: Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):77.
31. Jansen-van der Weide M, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JCW, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20(11):2547-56.
32. D'Orsi CJ, Newell MS. On the frontline of screening for breast cancer. *Semin Oncol* 2011;38(1):119-27.
33. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Deck W. *Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans: mise à jour*. Montréal: AETMIS; 2009.
http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/phpwcmcs_filestore/orage/9206a8b1789823fdb3c9c163d94e388c.pdf
34. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young *BRCA* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(3):205-9.
35. Agency for Healthcare Research and Quality, Nelson H, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan B, *et al.* Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US preventive services task force. Rockville: AHRQ; 2009.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/pdf/TOC.pdf>

36. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: Recommendation statement. Rockville: AHRQ; 2009.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/breastcancer/brcanrs.htm>
37. Agency for Healthcare Research and Quality. Genetic risk assessment and *BRCA* mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility. Evidence synthesis. Rockville: AHRQ; 2005.
<http://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfse/r/brcagensyn.pdf>
38. American Cancer Society. Breast Cancer: Early detection. Atlanta: ACS; 2010.
<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>
39. American Cancer Society, Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, *et al.* American Cancer Society. Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57:75-89.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 103. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):957-66.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin number 42. Breast cancer screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80(3):313-23.
42. Lee C, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, *et al.* Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27.
43. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss K, Owens D. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-5.
44. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Washington: NCCN; 2010.
45. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Washington: NCCN; 2010.
46. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer risk reduction. Washington: NCCN; 2010.
47. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Washington: NCCN; 2010.
48. National Society of Genetic Counselors, Berliner J, Musial Fay A. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the national society of genetic counselors. *J Genet Counsel* 2007;16:241-60.
49. Cancer Care Ontario, Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, *et al.* Magnetic resonance imaging screening of women at high risk for breast cancer. Toronto: CCO; 2007.
<http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?serverId=6&path=/File%20Database/CO%20Files/PEBC/pebcmris.pdf>
50. Toward Optimized Practice. The early detection of breast cancer. Edmonton: TOP; 2007.
http://topalbertadoctors.org/informed_practice/clinical_practice_guidelines/complete%20set/Breast%20Cancer/breast_cancer_guideline.pdf
51. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE; 2006.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG41NICEguidance.pdf>
52. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles: KCE; 2005.
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20051027306.pdf
53. Institut scientifique de la santé publique, Puddu M, Tafforeau J. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. Bruxelles: ISSP; 2005.
54. Ministry of Health Singapore. Cancer screening. Singapore: Ministry of Health; 2010.
http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/cpg_Cancer%20Screening%20Booklet.pdf
55. Ministère de la santé du Luxembourg. Guide de bonnes pratiques. Programme de dépistage du cancer du sein par mammographie au Grand Duché de Luxembourg. Luxembourg: Ministère de la santé; 2006.

<http://www.sante.public.lu/publications/rester-bonne-sante/cancer-prevention-depistage/guide-bonnes-pratiques-programme-mammographie/guide-bonnes-pratiques-programme-mammographie.pdf>

56. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Beck F, Guilbert P, Gautier A. Baromètre santé 2005. Saint Denis: INPES; 2007. <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf>

57. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, *et al.* Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299(18):2151-63.

58. Le-Petross HT, Shetty MK. Magnetic resonance imaging and breast ultrasonography as an adjunct to mammographic screening in high-risk patients. *Semin Ultrasound CT MRI* 2011;32(4):266-72.

59. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol* 2010;20(3):734-42.

60. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, *et al.* Prospective study of breast cancer incidence in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1664-9.

61. Chiu SY, Duffy S, Yen AM, Tabár L, Smith RA, Chen HH. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(5):1219-28.

62. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR* 2012;198(3):W292-5.

63. Domingo L, Romero A, Belvis F, Sanchez M, Ferrer J, Salas D, *et al.* Differences in radiological patterns, tumour characteristics and diagnostic precision between digital mammography and screen-film mammography in four breast cancer screening programmes in Spain. *Eur Radiol* 2011;21(9):2020-8.

64. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EAM, den Heeten G, Verbeek ALM, Broeders MJM, *et al.* Digital mammography screening: weighing

reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 2011;53(3):134-40.

65. van Breest Smalenburg V, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, van BM, *et al.* Lower sensitivity of screening mammography after previous benign breast surgery. *Int J Cancer* 2012;130(1):122-8.

66. Sung JS, Malak SF, Bajaj P, Alis R, Dershaw DD, Morris EA. Screening breast MR imaging in women with a history of lobular carcinoma in situ. *Radiology* 2011;261(2):414-20.

67. Sung JS, Lee CH, Morris EA, Oeffinger KC, Dershaw DD. Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology* 2011;259(1):65-71.

68. Ozanne EM, Drohan B, Bosinoff P, Semine A, Jellinek M, Cronin C, *et al.* Which risk model to use? Clinical implications of the ACS MRI screening guidelines. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22(1):146-9.

69. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli AM, Yaffe MJ, *et al.* Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011;29(22):2985-92.

70. Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, *et al.* Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5640-9.

71. Gøtzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull* 2011;58(3):A4246.

72. Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(1):33-40.

73. Kelly KM, Richwald GA. Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening. *Semin Ultrasound CT MRI* 2011;32(4):273-80.

74. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011;38(1):149-1ix.

75. Burda BU, Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Smith ME. Quality varies across clinical practice

guidelines for mammography screening in women aged 40-49 years as assessed by AGREE and AMSTAR instruments. *J Clin Epidemiol* 2011;64(9):968-76.

76. Fletcher SW. Breast cancer screening: a 35-year perspective. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):165-75.

77. Cohen-Haguenauer O, Espie M. Les scores de risque du cancer du sein [Dossier]. *Réalité Gynécol Obstét* 2009;141.

Annexe 6. Bibliographie des études exclues

Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(1):33-40.

Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(1):149-ix.

Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, Hislop G, Chiarelli AM, Yaffe MJ, *et al.* Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2011;29(22):2985-92.

Ref ID : 8780

Brennan ME, Houssami N, Lord S, Macaskill P, Irwig L, Dixon JM, *et al.* Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5640-9.

Burda BU, Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, Smith ME. Quality varies across clinical practice guidelines for mammography screening in women aged 40-49 years as assessed by AGREE and AMSTAR instruments. *J Clin Epidemiol* 2011;64(9):968-76.

Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(3):W292-W295.

de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den HG, Verbeek AL, Broeders MJ, *et al.* Digital mammography screening: weighing reduced

mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 2011;53(3):134-40.

Domingo L, Romero A, Belvis F, Sanchez M, Ferrer J, Salas D, *et al.* Differences in radiological patterns, tumour characteristics and diagnostic precision between digital mammography and screen-film mammography in four breast cancer screening programmes in Spain. *Eur Radiol* 2011;21(9):2020-8.

Fletcher SW. Breast cancer screening: a 35-year perspective. *Epidemiol Rev* 2011;33(1):165-75.

Gotzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull* 2011;58(3):A4246.

Hooley RJ, Andrejeva L, Scoutt LM. Breast cancer screening and problem solving using mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q* 2011;27(1):23-47.

van Breest Smalenburg V, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, van BM, *et al.* Lower sensitivity of screening mammography after previous benign breast surgery. *Int J Cancer* 2012;130(1):122-8.

Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, *et al.* Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1664-9.

Annexe 7. Participants

Sociétés savantes, associations professionnelles et associations de patients et d'usagers

Adelf : Association des Epidémiologistes de Langue Française

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Conseil National de Cancérologie

Conseil Professionnel de la Radiologie

FNCGM : Fédération Nationale des Collèges de Gynécologie Médicale

Collège de la Médecine Générale

SFSPM : Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

Société Française de Gynécologie

SFP : Société Française de Pathologie

SFSP : Société Française de Santé Publique

Essentielles

ETINCELLE

Europa Donna Forum France

Fédération Nationale des Comités Féminins pour le Dépistage du Cancer

Ligue Nationale Contre le Cancer

VIVRE COMME AVANT

Partenaires institutionnels

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INCa : Institut National du Cancer

INPES : Institut National de prévention et d'Éducation pour la Santé

Groupe de travail

Dr Martine Boisserie-Lacroix, Radiologie, Bordeaux	Mme Isabelle Join-Lambert, Représentant d'usagers, Issy-Les-Moulineaux
Dr Odile Cohen-Haguenaer, Oncologie, Paris	Pr Jacques Lansac, Gynécologie obstétrique, Tours
Dr Catherine Colin, Radiologie, Lyon	Dr Christine Lasset, Santé Publique, Lyon
Dr Florence Coussy, Gynécologie médicale, Saint-Cloud	Pr Fabrice Lecuru, Gynécologie obstétrique, Paris
Dr Suzanne Dat, Gynécologie médicale, Toulouse	Dr Jean Leveque, Gynécologie obstétrique, Rennes
Dr Pia De Reilhac, Gynécologie médicale, Nantes	Pr Philippe Merviel, Gynécologie obstétrique, Amiens
Dr Jérôme Delefortrie, Gynécologie obstétrique, Nantes	Mme Florence Molinié, Santé Publique, Nantes
Dr Isabelle Dutriaux-Dumoulin, Imagerie médicale, Nantes	Dr Bruno Salicru, Radiologie, Grenoble
Dr Marie-Françoise Flori, Médecine générale, Lyon	Dr Arnaud Seigneurin, Santé Publique, Grenoble
M. René Gilles, Radiologie, Bordeaux	Dr Sophie Taieb, Radiologie, Lille
Dr Philippe Henrot, Radiologie, Nancy	Dr Isabelle Thomassin-Naggara, Radiologie, Paris
Mme Deirdre Jasmin, Représentant d'usagers, Paris	

Groupe de lecture

Dr Corinne Alioux, Médecin coordonnateur de structure de Dépistage du cancer du sein, Nantes	Dr Vincent Lavoué, Gynécologie obstétrique, Rennes
Dr Maryam Asad-Syed, Imagerie médicale, Bordeaux	Dr Brigitte Letombe, Gynécologie médicale, Hazebrouck
Dr Corinne Balleyguier, Radiologie, Villejuif	Dr Elisabeth Luporsi, Oncologie médicale, Vandoeuvres-lès-Nancy
Mme Elisabeth Bernigaud, Fédération Nationale des Comités Féminins pour le Dépistage du Cancer	Dr Virginie Migeot, Santé Publique, Poitiers
Dr Valérie Coevet-Albin, Radiologie, Evreux	Dr Elizabeth Paganelli, Gynécologie Médicale, Tours
Dr François Eisinger, Oncogénétique, Marseille	Dr Ronan Plantade, Imagerie Médicale, Nice

Dr Sylvia Giard, Oncologie chirurgicale, Lille

Dr Somany Sengchanh, Médecine générale, Tours

Pr Anne Gompel, Gynécologie obstétrique, Paris

Dr Anne Tardivon, Radiologie, Paris

Dr Jean Guillot, Gynécologie médicale, Dammarie-les-Lys

Pr Denis Vinatier, Gynécologie obstétrique, Lille

Dr Lydia Guittet, Santé Publique, Caen

Dr Lawrence Von Karsa, Quality assurance in cancer screening and diagnosis, Lyon

Dr Gabrielle Labrot, Radiologie, Bordeaux

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres cités ci-dessus ainsi que les personnes dont les noms suivent, pour leur implication particulière dans la rédaction de certains paragraphes ou annexes de l'argumentaire ou leur relecture en interne au sein de la HAS :

- Raphaëlle VAISSIERE, médecin généraliste, pour son analyse de la littérature sur les performances diagnostiques des examens de dépistage.

Annexe 8. Fiche descriptive

Recommandation de santé publique	Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage volet 2
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	19 Mai 2014
Date d'édition	Mai 2014
Objectif(s)	L'objectif général est d'établir des recommandations de dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque, déclinées en fonction des différents facteurs de risque.
Professionnel(s) concerné(s)	Gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, radiologues, oncologues, oncogénéticiens, médecins généralistes
Demandeur	Institut National du Cancer (INCa)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation économique et santé publique
Pilotage du projet	Coordination : Dr Olivier Scemama, adjoint au chef de service Service évaluation économique et santé publique / (Chef de service : Catherine Rumeau-Pichon) Secrétariat : Aurore Hernie Recherche documentaire : Aurélien Dancoisne, avec l'aide de Laurence Frigère (chef de service : Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes Groupe de travail Groupe de lecture
Recherche documentaire	De 01/2001 à 01/2014 2 559 articles identifiés, 315 articles analysés
Auteurs de l'argumentaire	Dr Grégoire Jeanblanc, HAS Dr Olivier Scemama, HAS Dr Raphaëlle Vaissière, Toulouse
Validation	Avis de la Commission Évaluation économique et santé publique le 18 février 2014 Validation par le Collège de la HAS le 19 mars 2014
Autres formats	Synthèse Téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr Inscrire le service, le titre du document, mois année
Documents d'accompagnement	

~



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