



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

Synthèse

Date de validation par le collège : mars 2014

L'argumentaire scientifique de cette synthèse 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	4
1. Méthode de travail du volet 1	6
1.1 Analyse de la littérature	6
1.1.1 Sources d'information	6
1.1.2 Recherche documentaire	6
1.1.3 Sélection et analyse de la littérature	7
1.1.4 Description des facteurs de risque	7
1.2 Concertation des experts	8
2. Synthèse des conclusions du volet 1	9
2.1 Extrait des conclusions présentant les facteurs de risque à prendre en compte dans le volet 2	9
2.2 Extrait concernant les situations de cumul de facteurs de risque et l'utilisation des modèles de calcul du risque	9
2.3 Décision du Collège de la HAS à l'issue de la séance du 9 mai 2012	10
3. Méthode de travail du volet 2	15
3.1 Périmètre de l'évaluation	15
3.2 Questions d'évaluation et critères de jugement / critères d'évaluation	15
3.3 Recherche documentaire	15
3.3.1 Sources d'information	15
3.3.2 Recherche documentaire	16
3.4 Concertation des experts	16
4. Synthèse de la littérature du volet 2	17
4.1 Synthèse des rapports d'évaluation du NZ-HTA, CADTH, KCE	17
4.2 Synthèse des études issues de l'actualisation depuis les rapports d'évaluation	18
4.2.1 Performances diagnostiques	18
4.2.2 Risque de cancers radio-induits	18
5. Recommandations	21
Annexe 1. Participants	26
Annexe 2. Fiche descriptive	31

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 a été mis en place, en France, 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 que d'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, 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 de cancer du sein. 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'Institut National du Cancer (INCa) distingue « les femmes à risque élevé » et les « femmes à risque très élevé ». 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'INCa et dans le cadre du 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 rapport d'évaluation en santé publique qui en constitue le fondement est composé de deux volets.

Un premier travail (volet 1) a porté sur l'identification des facteurs de risque (FdR) du cancer du sein. 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 a permis de distinguer deux groupes :

- 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 apparu 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).

Le second travail (volet 2) a porté sur 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 et amendée en septembre 2012.

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) publiées 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 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 sur les choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS publié en 2011.

Pour autant, il existe des recommandations de dépistage en France et à l'étranger pour les femmes présentant certains facteurs de risque 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.

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

1. Méthode de travail du volet 1

L'identification et la caractérisation des facteurs de risque ont été réalisées au moyen d'une première revue systématique de la littérature épidémiologique. Chaque facteur de risque a été décrit et le niveau de preuve de la littérature a été précisé.

Cette revue systématique a permis de renseigner, en partie, les quatre premiers critères d'évaluation (niveau de risque, âge de survenue de la maladie, facteurs pronostiques histologiques, interventions possibles de prévention primaire).

Un chef de projet du Service évaluation économique et santé publique de la HAS a coordonné ce travail. L'analyse de la littérature épidémiologique a été externalisée auprès de deux chargés de projet.

1.1 Analyse de la littérature

1.1.1 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).

1.1.2 Recherche documentaire

Au cours de la phase de cadrage et des recherches initiales, plusieurs documents pivots ont été identifiés :

- Un rapport du *New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA)* (Risk factors for breast cancer in women. A systematic review of the literature, 2007, période de recherche documentaire: 1996 - 2006);
- Un rapport de l'*International Agency for Research on Cancer (IARC)* (Attributable causes of cancer in France in the Year 2000, 2007);
- Un rapport du *National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC, Australie)* (Breast cancer risk factors: a review of the evidence, 2009, période de recherche documentaire : 2005-2008. Il s'agit d'une actualisation d'un précédent travail publié en 2005) ;
- Une monographie sur l'épidémiologie du cancer du sein réalisée en 2007 par C. Hill (Service de Biostatistiques et Epidémiologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif) et F. Doyon (Inserm U605, Institut Gustave Roussy, Villejuif et Université Paris XI).

Ainsi, il a été décidé de s'appuyer sur le rapport néo-zélandais et de limiter la recherche documentaire dans la base de données Medline à la période 2006-2011 sans inclure de liste de facteurs de risque *a priori* dans la stratégie de recherche. La recherche a été limitée aux publications en langue française et anglaise : 1 906 références ont été identifiées par cette recherche.

La veille documentaire a été réalisée jusqu'en janvier 2012. Elle a permis d'identifier 83 nouvelles références.

Au cours de cette veille documentaire, un ultime rapport d'évaluation a été identifié en janvier 2012, publié par le KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) traitant exactement le

même sujet : l'identification des femmes exposées à un risque accru et les techniques d'imagerie à utiliser.

Le rapport néo-zélandais, les rapports de l'IARC et le rapport australien ont été lus dans leur intégralité et leur bibliographie a été indexée. Cette lecture a permis d'identifier les facteurs de risque pour lesquels les conclusions n'étaient pas stabilisées ou nécessitaient une mise à jour, par exemple l'étude des facteurs tels que le rapport taille-hanche pour lequel la littérature est plus récente et les facteurs environnementaux comme le travail de nuit.

Pour ces facteurs, une recherche ciblée a été effectuée qui a permis d'identifier 105 références.

La recherche documentaire sur les modèles de risque a été réalisée à partir d'une requête spécifique dans la base de données Medline sur la période 2006-2011 qui a identifié 377 références. Cette requête a été combinée avec une recherche systématique dans la bibliographie référencée pour le modèle de Gail, mise à jour en 2011, sur le site du *National Cancer Institute*.

Les articles comparant les différents modèles de risque ont été particulièrement étudiés. Ce travail a permis de sélectionner 27 références.

1.1.3 Sélection et analyse de la littérature

Les méta-analyses d'études de cohorte de bonne qualité et revues systématiques de la littérature ont été privilégiées puis, en l'absence de ces types d'études, les études de cohortes et études cas-témoin ont été sélectionnées en second lieu.

Les articles issus de la recherche bibliographique ciblée et les articles issus des documents pivots nécessitant une relecture ont été analysés et le niveau de preuve des études a été apprécié à partir des recommandations STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

1.1.4 Description des facteurs de risque

A l'issue de l'analyse des documents pivots et de la revue de la littérature complémentaire, les données suivantes ont été recherchées de façon systématique afin de décrire les facteurs de risque :

- risque relatif (RR) par rapport aux femmes qui ne présentent pas le facteur de risque, décrit comme suit :
 - facteur délétère :
 - $RR > 4,0$: augmentation majeure du risque,
 - $2,0 < RR \leq 4,0$: augmentation modérée du risque,
 - $1,1 < RR \leq 2,0$: augmentation modeste du risque,
 - $1,0 < RR \leq 1,1$: augmentation très faible du risque ;
 - pas d'association entre le facteur et le risque de cancer du sein,
 - facteur protecteur :
 - $0,91 \leq RR < 1,0$: diminution très faible du risque,
 - $0,5 \leq RR < 0,91$: diminution modeste du risque,
 - $0,25 \leq RR < 0,5$: diminution modérée du risque,
 - $RR < 0,25$: diminution majeure du risque ;
- risque absolu de développer un cancer sur une période de temps donnée, à un âge donné, donnée disponible pour la France de préférence ;
- part attribuable du cancer associée au facteur de risque.

Les spécificités épidémiologiques et les facteurs pronostiques du cancer pour chaque facteur de risque ont également été recherchés, à savoir :

- l'âge moyen de survenue du cancer du sein ;
- la taille de la population concernée ;

- les caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques (vitesse de croissance de la tumeur, spécificité de forme ou présence/absence de microcalcifications, type histologique, grade, présence/absence de récepteurs hormonaux).

1.2 Concertation des experts

Un groupe de travail pluridisciplinaire de 18 experts a été réuni le 26 octobre 2011.

Une audition de deux experts a été organisée le 1er décembre 2011. Les questions suivantes ont été posées :

- Existence d'une classification reconnue du niveau de risque avec qualification des niveaux et/ou seuil admis ;
- Appel aux fonds bibliographiques sur les caractéristiques du cancer associé aux différents facteurs de risque ;
- Avis sur le classement des facteurs de risque discuté avec le groupe de travail ;
- Pour les facteurs de risque qui justifient un dépistage spécifique du cancer du sein, conduite à tenir pour le dépistage (par anticipation du volet 2).

La version initiale du rapport du volet 1 a ensuite été soumise à l'avis d'un groupe de lecture, lui-même pluridisciplinaire.

2. Synthèse des conclusions du volet 1

2.1 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, pour lesquels il apparaissait justifié de poursuivre l'évaluation à la recherche de stratégies de dépistage efficaces, sûres et efficientes :

- 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 ayant fait l'objet de ce travail dans le cadre du volet 2 sont 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 20 et recommandations page 22).

2.2 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 réuni dans le cadre des travaux du volet 1.

2.3 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.

Tableau. Avis du groupe de travail concernant le classement des facteurs de risque du cancer du sein soit dans le groupe des facteurs de risque pour lesquels aucun dépistage spécifique n'est justifié (en dehors du programme de dépistage organisé) (Groupe 1) soit dans le groupe des facteurs pour lesquels un dépistage spécifique paraît justifié du point de vue épidémiologique et pour lesquels l'évaluation devrait être poursuivie pour tenter de définir les modalités de dépistage (Groupe 2)

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Exposition hormonale in utero (androgènes)	Entre 1,1 et 1,3 en fonction des proxy (IC disponibles dans l'argumentaire)	Insuffisant	-	-	Difficile	Groupe 1
Exposition in utero au diéthylstilbestrol	1,8 IC [1,1 ; 3,2]	Insuffisant (études de petite taille)	-	-	-	Groupe 1
Obésité après la ménopause	Entre 1,12 et 1,26 pour les femmes en surpoids et obèses vs. IMC < 25 (IC disponibles dans l'argumentaire)	Suffisant	-	Associée plus souvent à des cancers du sein présentant des récepteurs hormonaux (bon pronostic)	-	Groupe 1
Contraception orale utilisatrice courante (vs. pas d'utilisation)	1,24 IC [1,15 ; 1,33]	Suffisant	-	-	-	Groupe 1
Diabète de type 2	1,2 IC [1,12 ; 1,28]	Suffisant Données insuffisantes sur les traitements (effet protecteur de la metformine ?) Chronologie diabète puis cancer du sein pas toujours vérifiée	-	-	-	Groupe 1
Catégorie socio-professionnelle élevée	Augmentation modeste (entre 1,1 et 2 dans la classification retenue dans l'argumentaire)	-	-	-	Résumé probablement un profil de facteurs de risque (pas forcément tous connus) Problème de définition entre les études Mesure difficile et critère difficilement acceptable	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
Traitement hormonal substitutif chez la femme péri-post ménopausée	Entre 1,2 et 2 selon les études Risque augmente avec la dose et la durée d'exposition Risque varie avec le type de traitement Risque persiste jusqu'à un an après l'arrêt du traitement	Suffisant	-	Associé plus souvent à des cancers lobulaires infiltrants (plus difficiles à diagnostiquer à la mammographie)	-	Groupe 2
Alcool	0,07 par 10g d'alcool par jour Risque augmente avec la dose (1,55 pour 50g par jour) Cohorte E3N retrouve une association avec le cancer uniquement après la ménopause	-	-	-	Difficile Aucun seuil fixé	Groupe 1
Lésions mammaires avec atypie (catégorie B3 et B4) Y compris carcinome lobulaire in situ	> 2, jusqu'à 6 selon les lésions concernées	-	-	-	Difficile Double lecture des lames serait nécessaire Repérage difficile dans la population Découverte sur signes d'appel cliniques ou suite au dépistage individuel ou organisé	Groupe 2
Graisse dans les viandes	Augmentation modérée (entre 2 et 4 dans la classification retenue dans l'argumentaire) Revoir l'estimation du risque (cf. cohorte E3N)	Insuffisant Résultats contradictoires	-	-	Difficile Résume probablement un profil de facteurs de risque	Groupe 1
Hormones endogènes chez la femme post ménopausée (œstrogène, androgène)	2 à 2,6 (dernier quintile vs. premier)	-	-	-	Difficile (variation physiologique, reproductibilité de la mesure)	Groupe 1

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
	Problème de catégorie de référence (concentration normale préférable mais difficile à définir)				Comment définir l'exposition normale ? Quelle concentration d'hormone dans chaque quintile ? Ce facteur est-il un marqueur de risque ou un facteur de risque ?	Hormones endogènes chez la femme pré-ménopausée : pas d'association (groupe 1)
Densité mammaire radiologique après la ménopause Densité > 75% (classification de BI-RADS)	Entre 2 et 6 (densité élevée vs. densité faible) Problème de catégorie de référence dans les études (densité normale préférable mais difficile à définir)	-	-	-	Difficile (absence de standardisation de la mesure) La nature même de facteur de risque est discutée Repérage difficile dans la population	Groupe 2 ² (Ce facteur a fait l'objet de nombreuses discussions au sein du groupe de travail dans le cadre des travaux du volet 1. Il a été considéré in fine comme ne nécessitant pas un dépistage spécifique.)
Densité mammaire avant la ménopause	Niveau de risque à compléter	Insuffisant	-	-	Difficile (variation au cours du temps et au cours du cycle menstruel)	Groupe 1
Irradiation thoracique médicale (dont antécédent de maladie de Hodgkin)	Entre 2 et 4 en fonction de l'âge de survenue de la maladie de Hodgkin	-	Le cancer du sein surviendrait le plus souvent dans les 10 ans après l'irradiation	-	-	Groupe 2
Antécédents familiaux : score d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 (cf. re-	Exemple RR > 4 quand 2 parents du 1 ^{er} degré ont présenté un cancer du	-	-	-	-	Groupe 2 Score

² Cf avis complémentaire du groupe de travail du volet 2 en page 20.

Facteur de risque	Niveau de risque (risque relatif)	Niveau de preuve documentant le risque	Age moyen de survenue du cancer du sein avant 50 ans	Caractéristiques histologiques et facteurs pronostiques péjoratifs	Mesure du facteur de risque et repérage dans la population générale	Avis du groupe de travail
commandation de l'INCa 2010)	sein avant 45 ans Cette situation équivaut à un score de 4					d'indication de la consultation d'oncogénétique ≤ 2 : groupe 1
Antécédent personnel de cancer du sein Y compris carcinome canalaire in situ	Entre 2,8 et 7 selon les études	-	-	-	-	Groupe 2
DDT dichlorodiphényltrichloroéthane (pesticide organochloré)	> 5	Insuffisant (une seule étude cas-témoin)	-	-	Difficile (durée d'exposition, dose)	Groupe 1 ou groupe 2 ?

3. 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 à l'issue du 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 en premier lieu les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et en second lieu les études contrôlées randomisées.

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 examens de dépistage et préciser le rôle du groupe de travail.

3.1 Périmètre de l'évaluation

Les facteurs de risque sélectionnés à l'issue du volet 1 et présentés plus haut (cf. Section 2.1) ont été inclus dans l'évaluation.

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.

3.2 Questions d'évaluation et 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. Le critère de jugement optimal dans une étude évaluant l'efficacité du dépistage est le taux de mortalité spécifique de la maladie dépistée (ou le taux de mortalité globale).

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.

3.3 Recherche documentaire

Au cours de la veille documentaire réalisée dans le cadre du 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.

3.3.1 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.

3.3.2 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 méthodes des études.

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.

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 ;
- 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.

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.

3.4 Concertation des experts

Un groupe de travail pluridisciplinaire de 23 experts a été réuni à trois reprises pour aider à l'élaboration des recommandations.

En l'absence de preuve scientifique, l'avis du groupe de travail a été formalisé selon les méthodes en vigueur à la HAS. 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 côté les recommandations.

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 Risk³.

³ Etude cas-témoins portant sur les cancers du sein après maladie de Hodgkin.

4. Synthèse de la littérature du volet 2

Une synthèse de la littérature recensée dans le cadre du volet 2 est présentée ci-dessous. Elle porte sur les trois rapports d'évaluation technologique identifiés et sur une actualisation de la revue de la littérature depuis celle publiée 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 globale), la revue de la littérature présente les performances diagnostiques des examens d'imagerie chez certains groupes de femmes à haut risque de cancer du sein. Tous les groupes à risque sélectionnés à l'issue du 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 (surdiagnostic, cancers du sein radio-induits). Une recherche spécifique a donc été réalisée dans ce domaine.

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

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, aucune étude n'incluant 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 apparaissait 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 était 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 apparaissait être un examen plus sensible que la mammographie, l'échographie et l'association mammographie + échographie. En revanche, elle semblait 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 de positivité 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'était 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 pouvait atteindre 8 semaines. Le nombre de cancers détectés dans les études était 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.

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

4.2.1 Performances diagnostiques

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

Les études incluses étaient 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 étaient 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 retrouvaient 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 paraissait légèrement abaissée par rapport à la population générale, variant de 32 à 56%, pour une spécificité de 89 à 98,5%.

L'ajout de l'échographie à la mammographie permettait une augmentation de la sensibilité, variant de 44 à 94%, mais diminuait la spécificité, comprise entre 74 et 84% (valeurs pour l'association mammographie et échographie). Elle serait à l'origine de 2,3 à 5,7% de biopsies supplémentaires, dont 7,4 à 13,7% de cancers, majoritairement infiltrants mais sans envahissement ganglionnaire. L'ajout de l'échographie permettait le diagnostic de cancers supplémentaires principalement sur les seins denses hétérogènes ou extrêmement denses (BIRADS D3 et D4).

L'IRM mammaire était plus sensible, avec des valeurs de 75 à 87,5%, que la mammographie et l'échographie, ou que l'association des deux. La sensibilité atteignait 84 à 100% avec l'association IRM, mammographie plus ou moins échographie. Cependant l'IRM était moins spécifique que la mammographie. La spécificité de l'IRM semblait comparable à celle de l'association mammographie et échographie dans les études incluses. 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, de petite taille, infiltrants et majoritairement (voire en totalité) sans envahissement ganglionnaire. L'IRM mammaire pose par ailleurs le problème d'accessibilité et d'acceptabilité par les femmes.

4.2.2 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 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. 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. 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.

Selon les résultats concordants d'études de radiobiologie, une 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. Deux effets radiobiologiques 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, 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.

Cependant ces résultats et ceux publiés plus récemment reposant sur des travaux de modélisation ne concernent que les femmes à risque moyen ne présentant pas de facteurs de risque particuliers. La balance bénéfice/risque ne tient donc pas compte des potentiels bénéfices 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. L'interprétation de ces résultats doit cependant rester prudente.

5. 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^e 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 consensuellement (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 épidémiologiquement pertinentes, 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.

6. 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 génétiques⁴ ont été identifiées. Des recommandations sont, en effet, actuellement en cours d'actualisation, sur la base de celles publiées en 2009⁵, 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 par la HAS en 2011.

⁴ Mutations constitutionnelles d'un gène de prédisposition au cancer du sein.

⁵ <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)⁶**

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'onco-hématologue 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**

⁶ 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 réalisée⁷

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'oncogénéticien 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 recommandée⁸ ni de seuil consensuel pour un score donné, le score Boadicea est largement utilisé par les oncogénéticiens 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 ré-évaluer 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 :

⁷ 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.

⁸ 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 :

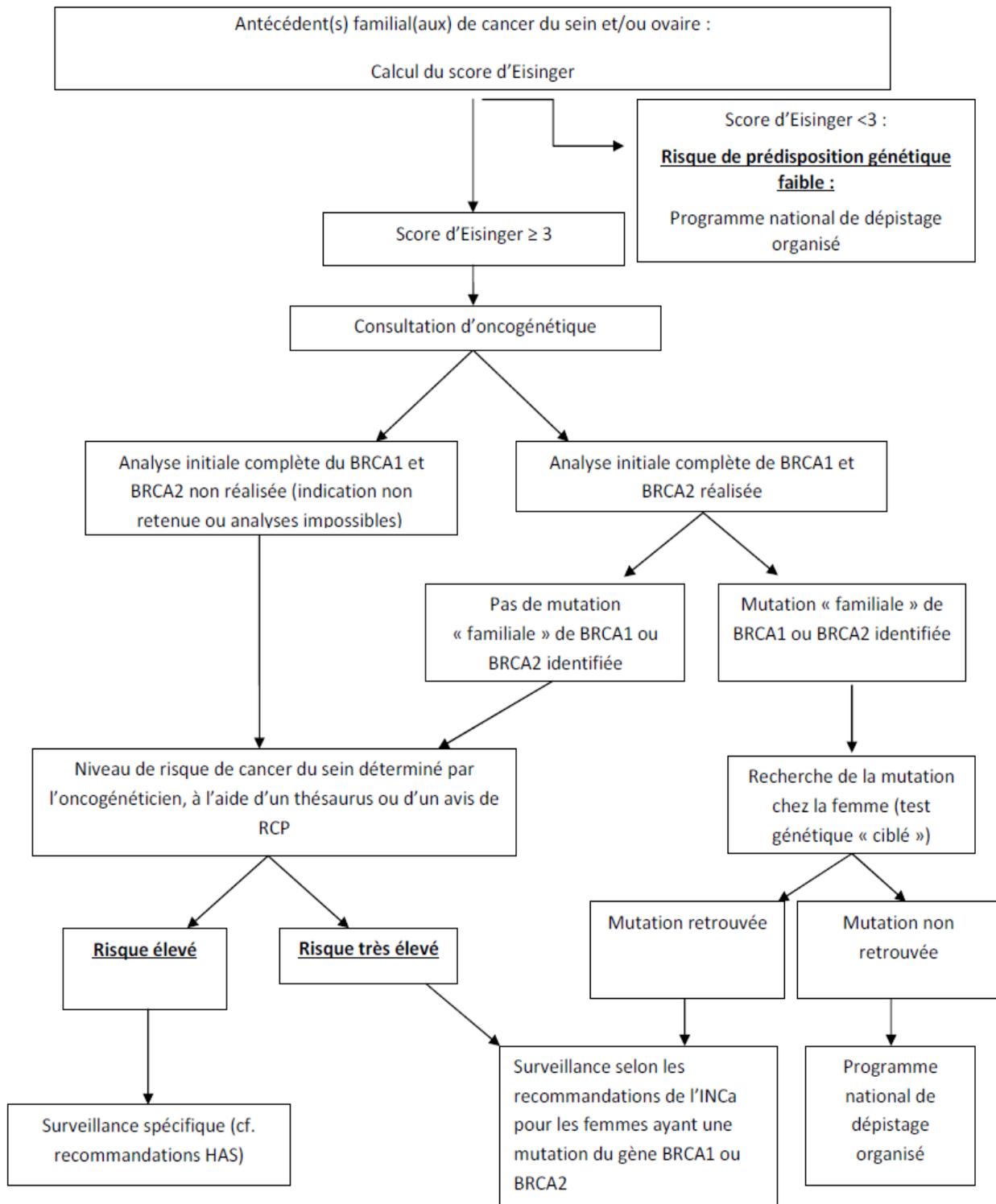
- ▶ La HAS recommande la réalisation d'un examen clinique annuel à partir de l'âge de 20 ans ;
- ▶ Une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, sera réalisée annuellement avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans) ; les cas justifiant d'un suivi radiologique 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.



Annexe 1. 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 – volet 1

Dr Nadine ANDRIEU, épidémiologie, Paris	Pr François EISINGER, médecine interne, Marseille
Pr Emmanuel BARRANGER, gynécologie obstétrique, Paris	M. Guy FAGHERAZZI, épidémiologie, Villejuif
Mme Elisabeth BERNIGAUD-MAURICE, association de patientes, Paris	Dr Lydia GUITTET, épidémiologie, Caen
Dr Valérie COEVOET-ALBIN, radiologie, Evreux	Dr Jocelyn JACQUEMIER, anatomo-pathologie, Marseille
Dr Odile COHEN-HAGUENEAUER, oncogénétique, Paris	Dr Christine LASSET, oncogénétique, Lyon
Dr Catherine COLIN, radiologie, Pierre Bénite	Dr Vincent LAVOUÉ, gynécologie obstétrique, Rennes
Dr Florence COUSSY, gynécologie médicale, Saint Cloud	Dr Elizabeth PAGANELLI, gynécologie médicale, Tours
Dr Sylvia GIARD, chirurgie sénologie, Lille	Pr Jean-Christophe THALABARD, gynécologie médicale, Paris
Dr Sophie GIRAUD, oncogénétique, Lyon	Dr Emmanuelle SALINES, Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice

Auditions – volet 1

Pr Hélène Sancho-Garnier, épidémiologie, Montpellier	Dr Brigitte Séradour, radiologie, Marseille
------------------------------------------------------	---------------------------------------------

Groupe de lecture – volet 1

Dr Corinne ALLIOUX, santé publique, Nantes	Dr Monelle LECLERCQ, gynécologie médicale, Marcq-en-Baroeuil
Dr Maryam ASAD-SYED, radiologie, Bordeaux	Pr Fabrice LECURU, gynécologie obstétrique, Paris
Dr Véronique BOUTE, radiologie, Caen	Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, médecine générale, Tours
Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET, gynécologie obstétrique, Paris	Dr Elisabeth LUPORSI, oncologie médicale, Vandoeuvre-les-Nancy
Dr Dominique CHOLLEY, Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, Toulouse	Pr Philippe MERVIEL, gynécologie obstétrique, Amiens
Dr Cédric DE BAZELAIRE, radiologie, Paris	Dr Florence MOLINIÉ, épidémiologie, Nantes
Dr Jérôme DELEFORTRIE, gynécologie obstétrique, Saint-Herblain	Dr Elsa PAROT-SCHINKEL, épidémiologie, Angers

Dr Pia DE REILHAC, gynécologie médicale, Nantes	Dr Ronan PLANTADE, radiologie, Nice
Dr Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologie, Saint-Herblain	Dr Mathilde RISSE, Régime Social des Indépendants, Paris
Dr Marie-Françoise FLORI, médecine générale, Lyon	Dr Bruno SALICRU, radiologie, Grenoble
Mme Catherine FOULHY, cadre de santé sage-femme, Clermont-Ferrand	Dr Somany SENGCHANH, santé publique, Tours
Mme Fabienne GALLEY-RAULIN, cadre de santé sage-femme, Verdun	Dr Brigitte SIGAL-ZAFRANI, anatomo-pathologie, Paris
Dr René GILLES, radiologie, Bordeaux	Dr Anne TARDIVON, radiologie, Paris
Pr Anne GOMPEL, gynécologie obstétrique, Paris	Pr Michel TOURNAIRE, gynécologie obstétrique, Paris
Dr Jean GUILLOT, gynécologie obstétrique, Dammarie-les-Lys	Dr Lawrence VON KARSA, Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon
Dr Guillaume LAFFARGUE, radiologie, Montpellier	Pr Yves ZERBIB, médecine générale, Lyon
Pr Jacques LANSAC, gynécologie obstétrique, Tours	

Groupe de travail – volet 2

Dr Martine BOISSERIE-LACROIX, Radiologie, Bordeaux	Mme Isabelle JOIN-LAMBERT, Représentant d'usagers, Issy-Les-Moulineaux
Dr Odile COHEN-HAGUENAUER, 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 MOLINIE, 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 – volet 2

Dr Corinne ALIOUX, Médecin coordonnateur de structure de Dépistage du cancer du sein, Nantes
Dr Vincent LAVOUE, 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, Vandoeuvre-les-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

Pr 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 :

- Aurélien DANCOISNE, documentaliste dans le Service documentation et information des publics, pour son travail sur la caractérisation des femmes à haut risque de cancer du sein, réalisé en 2010 ;
- Morgane MICHEL, interne en santé publique pour la préparation de la note de cadrage ;
- Emilie LANOY, épidémiologiste et Vanessa ROUSSEAU, statisticienne pour leur analyse de la littérature épidémiologique ;
- Raphaëlle VAISSIERE, médecin généraliste pour son analyse de la littérature sur les performances diagnostiques des examens de dépistage.

Annexe 2. Fiche descriptive

Synthèse	Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage
Méthode de travail	Recommandations en santé publique
Date de mise en ligne	19 Mai 2014
Date d'édition	/
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
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation économique et santé publique
Pilotage du projet	Coordination : Dr Grégoire Jeanblanc, chef de projet Service évaluation économique et santé publique / Dr Olivier Scemama, adjoint au chef de service (chef de service : Catherine Rumeau-Pichon, adjoint : Dr Olivier Scemama) 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
Auteurs de l'argumentaire	Dr Grégoire Jeanblanc, HAS Dr Olivier Scemama, HAS Emilie Lanoy, Institut Gustave Roussy, Villejuif Vanessa Rousseau, Institut Gustave Roussy, Villejuif Dr Raphaëlle Vaissière, Toulouse
Validation	Avis de la Commission Évaluation économique et santé publique le 10 avril 2012 (volet 1) / le 18 février 2014 (volet 2) Validation par le Collège de la HAS le 9 mai 2012 (volet 1) / le 19 mars 2014 (volet 2)
Autres formats	Argumentaire volet 1 et volet 2 Téléchargeables gratuitement sur : www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	

~

HAS