

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 2014-TOU3-1009

## **THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 2014

Par

**Raphaëlle VAISSIERE**

**DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES A  
RISQUE ELEVE: PERFORMANCES DES STRATEGIES DE  
DEPISTAGE. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE.**

Directrices de thèse : Dr Anne FREYENS et Dr Marie-Eve ROUGE BUGAT

**JURY :**

Pr Stéphane OUSTRIC

Président

Pr Rosine GUIMBAUD

Assesseur

Pr Pierre LEGUEVAQUE

Assesseur

Dr Marie Eve ROUGE BUGAT

Assesseur

Dr Anne FREYENS

Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCANT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GERAUD G.	Neurologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention	M. GOURDY P.	Endocrinologie
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	Mme MAZEREUW J.	Dermatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PLANTE P.	Urologie	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

<b>P.U. - P.H.</b> Classe Exceptionnelle et 1ère classe		<b>P.U. - P.H.</b> 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophtalmologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophtalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MALAVALD B.	Urologie	M. PERON J.M.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme MOYAL E.	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. POURRAT. J	Néphrologie		
M. PRADERE B.	Chirurgie générale		
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
		<b>P.U.</b>	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. POUTRAIN J.Ch

Dr. MESTHÉ P.

Professeur Associé de Médecine du Travail

Dr NIEZBORALA M.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CORRE J.	Hématologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GANTET P.	Biophysique	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. MONTOYA R.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. PILLARD F.	Physiologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAGAB J.	Biochimie		
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement	M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC**

Professeur des Universités  
Médecin Généraliste

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence du jury de thèse et vous m'avez aidée à concrétiser ce projet. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

### **A Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD**

Professeur des universités  
Cancérologie

Vous avez accepté de participer à ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance.

### **A Monsieur le Professeur Pierre LEGUEVAQUE**

Professeur des universités  
Gynécologie et Chirurgie Générale

Vous avez accepté de faire partie des membres de ce jury. Soyez assuré de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Marie-Eve ROUGE BUGAT**

Médecin Généraliste

Maître de Conférence des Universités

Tu as codirigé cette thèse et participé activement à l'élaboration de ce travail. Je suis très sensible à l'intérêt que tu as porté à cette thèse. Je t'en remercie vivement.

**A Madame le Docteur Anne FREYENS**

Médecin généraliste

Vous avez codirigé cette thèse et m'avez soutenue tout au long de ce travail. Recevez l'expression de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Docteur Grégoire JEANBLANC**

Docteur en Santé Publique

Service Evaluation Economique et Santé Publique

Haute Autorité de Santé

Tu m'as permis de réaliser ce travail en collaboration avec la HAS. J'ai beaucoup appris en travaillant à tes côtés. Merci de la confiance que tu m'as accordée.

**A Monsieur le Docteur Olivier SCEMAMA**

Santé Publique

Service Evaluation Economique et Santé Publique

Haute Autorité de Santé

Tu as accepté de superviser mon travail au sein de la HAS. Je t'en remercie vivement.

**A Monsieur Aurélien DANCOISNE**

Documentaliste dans le Service documentation et information des publics de la HAS

Merci pour votre travail de recherche bibliographique, votre gentillesse et votre grande disponibilité.



## **Sans oublier un grand merci à...**

*Ma famille avec une pensée particulière pour ma mère et ma grand-mère, à qui j'ai beaucoup pensé durant tout ce travail et à qui je dédie cette thèse. Mon père que je remercie d'avoir toujours cru en ma vocation. Mais aussi MC qui n'a jamais changé son regard bienveillant depuis toutes ces années, Pascal qui sait être réconfortant, Sarah ma «petite sœur» qui sait me replonger dans mes années lycées, MT, Noémi, Anaïs.*

*Thibault, mon conjoint, qui a toujours été là et a su me motiver, me soutenir. Grâce à toi ces dernières années ont été pleines d'amour, de voyage et de fous rires.*

*A ma belle famille car ils m'ont tous accueillie les bras ouverts. Merci de m'avoir encouragée au début de ce travail et pour votre présence.*

*Anne-line qui est devenue au fil du temps une grande amie, pour nos débriefings intenses à la fois médicaux et personnels.*

*Marjotte, Emma, Sandrinette pour toutes ces années que l'on a passées ensemble durant l'externat, ces aventures en Inde, mais aussi votre présence dans les moments difficiles.*

*Julien et Sirine qui dorment au soleil...et Benben*

*Manu, mon ami de toujours*

*Toutes les personnes avec qui j'ai passé mon internat: Oubi qui a su mettre de l'animation, Pierre de la créativité, David et Anita des excursions entre amis. Mais aussi Carole, Aude, Pauline, Vanessa, Clem, Laurianne, Paul et Marie, Emilie et David, Lotié....merci pour tous ces bons moments partagés. Un grand merci à Nico pour ses corrections (et ses cours de ski).*

# Table des matières

---

---

<b>I. Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>II. Matériel et méthode.....</b>	<b>15</b>
II. 1. Stratégie de recherche et critères de sélection.....	15
II. 2. Critères d'inclusion des études.....	15
II. 3. Extraction des données et évaluation de la qualité des études.....	16
II. 4. Motifs d'exclusion des études aux étapes de sélection et de lecture critique.....	17
<b>III. Résultats.....</b>	<b>18</b>
III. 1. Résultats de la recherche bibliographique et de la sélection.....	18
III. 2. Présentation des études incluses .....	19
III. 3. Performance et efficacité de la mammographie.....	24
III. 3. 1 Performance de la mammographie	
III. 3. 2 Efficacité de la mammographie	
III . 4. Performance de l'association mammographie et échographie.....	28
III. 5. Performance de l'IRM mammaire.....	30
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>32</b>
IV. 1. Principaux résultats .....	32
IV. 2. Critiques méthodologiques des études incluses .....	34
IV. 3. Forces et faiblesses de notre étude .....	35
IV. 4. Comparaison aux rapports existants .....	36

IV. 5. Facteurs de risque étudiés .....	36
IV. 6. Acceptabilité par les patientes et effets indésirables.....	37
IV. 6. 1 Surdiagnostic	
IV. 6. 2 Cancers radio-induits	
IV. 7. Applicabilité d'un dépistage selon les facteurs de risque.....	39
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>41</b>
<b>VI. Références.....</b>	<b>43</b>
<b><u>Annexes</u></b>	
Annexe 1. Recherche bibliographique : équations de recherches utilisées dans Pubmed. ....	48
Annexe 2. Classification BIRADS de l'ACR de la densité mammaire .....	50
Annexe 3. Score d'Eisinger : Indication d'une consultation d'oncogénétique.....	51
Annexe 4. Exemple de grille de lecture critique d'une évaluation de l'exactitude d'un test diagnostique .....	52
Annexe 5. Présentation des études exclues et motifs d'exclusion .....	60
Annexe 6. Classification ACR en 6 catégories des images mammographiques en fonction de degré de suspicion de cancer. Système BIRADS .....	64
<b><u>Lexique des acronymes</u> .....</b>	<b>65</b>

# Tableaux et figure

## Figure

Fig 1. Résultat de la recherche bibliographique et de la sélection.

Diagramme de flux. .... 18

## Tableaux

Tableau 1. Présentation des études incluses .....21

Tableau 2. Performances de la mammographie.....25

Tableau 3. Performances de l'association mammographie et échographie ..... 29

Tableau 4. Performances de l'IRM ..... 31

## I. Introduction

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde avec 1,7 millions de nouveaux cas chaque année. Depuis 2008 l'incidence a augmenté de 20% dans le monde et la mortalité de 14%. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme. En France métropolitaine l'incidence est de 54 245 nouveaux cas par an (33,8% des cancers de la femme) et la mortalité représente 11 933 décès par an (16,4% des causes de décès par cancer chez la femme).(1) Le risque de développer un cancer du sein avant 75 ans a considérablement augmenté. Il est passé de 4,9 % pour les femmes nées en 1910 à 12,1 % pour les femmes nées en 1950.(2)

Le dépistage du cancer du sein présente un intérêt majeur en santé publique, l'objectif étant de réduire la mortalité par cancer du sein. Les différentes méta-analyses et évaluations des essais randomisés publiées à ce jour montrent que le dépistage organisé, chez les femmes de 50 à 74 ans, réduit la mortalité par cancer du sein de l'ordre de 15 à 21%. (3)

Le plan cancer 2009-2013 encourage le développement de recommandations pour prendre en compte des «risques aggravés ou des susceptibilités particulières». Il préconise la mise à disposition d'outils permettant de proposer une stratégie de détection adaptée à chaque niveau de risque. Le médecin généraliste est l'acteur central de la prévention primaire et secondaire. Son implication en prévention secondaire, par le dépistage, qu'il soit organisé ou adapté selon les facteurs de risque, est un des principaux axes du 3<sup>ème</sup> plan cancer.(4)

Au niveau international il existe des rapports d'évaluation technologiques néozélandais(5), canadiens(6) et belges (KCE 2011)(7) sur les modalités de dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé. Les facteurs de risque faisant l'objet de recommandations de dépistage spécifiques sont les suivants dans le rapport belge: prédisposition familiale, radiothérapie thoracique en mantelet, densité mammaire élevée BIRDS D4, lésions histologiques à risque.

En France, concernant le dépistage chez les femmes à risque élevé il existe des recommandations de réseaux de cancérologie ou centres régionaux de lutte contre le cancer et des recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa).

Ces recommandations ne concernent que certains sous-groupes de femmes à risque élevé: les femmes ayant une mutation BRCA (INCa 2009, actuellement en cours d'actualisation) et les femmes ayant un antécédent de cancer du sein invasif ou in situ. Le réseau ONCOLOR apporte des recommandations peu détaillées sur les modalités de dépistage chez les femmes ayant un risque familial en l'absence de mutation BRCA retrouvée.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Service Evaluation Economique et Santé Publique de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre de l'élaboration d'une recommandation sur le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé. L'argumentaire de cette recommandation s'articule en deux volets. Le premier volet avait pour objectif de déterminer les facteurs de risque pouvant justifier d'un dépistage spécifique. Les facteurs de risque retenus représentent un risque relatif de 2 à 4 ou supérieur à 4 et seront présentés dans la partie méthode. Notre revue de littérature s'intègre dans le deuxième volet qui correspond à la recherche des stratégies efficaces, sûres et efficaces pour les facteurs de risque sélectionnés. Elle constitue une mise à jour des revues de littérature des rapports d'évaluation technologique internationaux, principalement celle du rapport belge du KCE.

L'objectif principal de notre travail est de comparer les performances des stratégies de dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé.

L'objectif secondaire est de comparer l'efficacité des examens en termes de réduction de la mortalité spécifique et de réduction du taux de stades avancés au diagnostic.

Le troisième objectif est de réaliser un arbre décisionnel pour guider les médecins généralistes dans la conduite à tenir pour le dépistage des femmes à risque élevé.

## **II. Matériel et méthode**

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature comparant les performances de plusieurs examens dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé.

### **II. 1. Stratégie de recherche et critères de sélection**

La base de données Medline, la Cochrane Library et des sites de sociétés savantes compétentes ont été interrogés de janvier 2011 à juin 2013. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en octobre 2013. Ce travail étant réalisé dans le cadre de l'élaboration d'une recommandation par la HAS, des articles proposés par les membres des groupes de travail et de lecture ont également été pris en compte.

Trois recherches ont été effectuées par le Service documentation et information des publics de la HAS par combinaisons de différents mots clefs décrits en Annexe 1. La recherche a privilégié successivement les stratégies de dépistage, les populations à risque et la combinaison de stratégie de dépistage avec les méthodes des études. Les types d'études privilégiés étaient les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et les études randomisées. Les publications en langue anglaise et française ont été retenues.

Les articles ainsi identifiés ont fait l'objet d'une sélection sur la lecture du titre et de l'abstract.

### **II. 2. Critères d'inclusion des études**

➤ Population étudiée :

Les facteurs de risque retenus dans ce travail ont fait l'objet d'une revue systématique de littérature préalable.(8) L'objectif était d'identifier les femmes à haut risque. Les facteurs de risque représentant un risque relatif de 2 à 4 ou supérieur à 4 ont été retenus.

La population étudiée devait présenter au moins un des facteurs de risque suivants:

- Densité mammaire élevée BIRADS D4 (tissus mammaire extrêmement dense) après la ménopause. (La classification BIRADS de la densité mammaire est rappelée en Annexe 2)
  - Antécédent d'irradiation thoracique (principalement pour maladie de Hodgkin).
  - Antécédents familiaux de cancer du sein (critères variables) correspondant à une indication à la consultation d'oncogénétique, c'est-à-dire un score Eisinger(9) supérieur ou égal à trois (Le score d'Eisinger est présenté en Annexe 3).
  - Traitement hormonal substitutif chez la femme en péri ou post-ménopause
  - Lésions histologiques à risque: Hyperplasie Lobulaire Atypique (HLA), Hyperplasie Canalaire Atypique (HCA), Carcinome Lobulaire In Situ (CLIS)
  - Antécédent personnel de cancer du sein infiltrant ou Carcinome Canalaire In Situ (CCIS).
- Examens étudiés: la mammographie et/ou l'échographie et/ou l'IRM mammaire en situation de dépistage chez des femmes asymptomatiques.
- Critères de jugement principaux: performance des examens (sensibilité, spécificité), taux de mortalité par cancer du sein, taux de mortalité globale et taux de cancer du sein à un stade avancé (efficacité du dépistage concernant la morbi/mortalité).

### **II. 3. Extraction des données et évaluation de la qualité des études**

Pour chaque étude sélectionnée, les données extraites renseignaient l'objectif, la justification de l'étude, la maladie et les tests diagnostiques étudiés, le schéma d'étude, le test de référence, la population étudiée, les facteurs de risque étudiés, la conduite de l'étude et les principaux résultats.



Pour chaque article, une grille de lecture selon les critères de Salmi comprenant 31 items a été établie ainsi qu'une discussion sur les forces et faiblesses de l'étude et une conclusion sur la qualité de l'étude (très bonne, plutôt bonne, faible mais acceptable, inacceptable)(10). Le même lecteur a réalisé l'ensemble des grilles (exemple présenté en Annexe 4).

L'ensemble a ensuite été relu par un chef de projet spécialisé en Santé Publique de la HAS. Les conclusions sur la qualité des études, leur inclusion et les points nécessitant des précisions supplémentaires ont fait l'objet de discussions pour arriver à un consensus.

#### **II. 4. Motifs d'exclusion des études aux étapes de sélection et de lecture critique**

- Population étudiée inadaptée: pas d'étude des facteurs de risque prédéfinis.
- Objectif de l'étude inadapté: pas d'évaluation de l'efficacité (mortalité, taux de stades avancés) ni de la performance des examens.
- Modalités de réalisation des examens inadaptées: examens non réalisés dans le cadre du dépistage chez une femme asymptomatique (par exemple, examen réalisé dans le cadre d'un bilan d'extension à la recherche d'un cancer controlatéral synchrone).
- Qualité jugée inacceptable.
- Revues de littérature dont les références sont déjà analysées dans les rapports d'évaluation technologique récents (belge néozélandais et canadien), l'objectif étant de mettre à jour et compléter leurs revues de littérature.

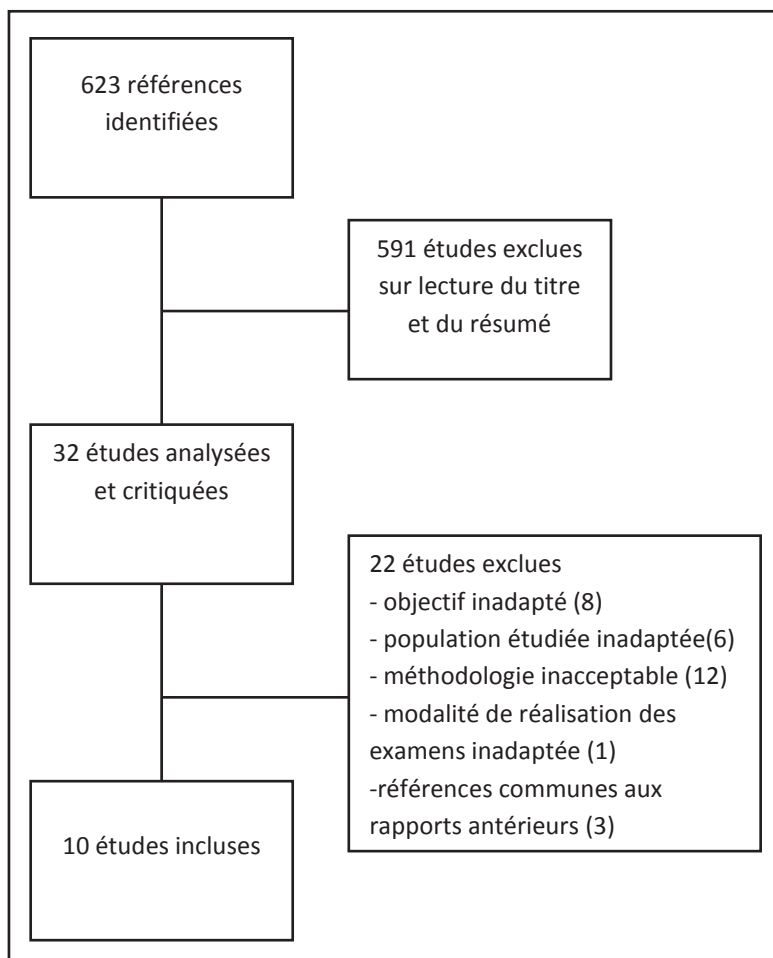
### III. Résultats

#### III. 1. Résultats de la recherche bibliographique et de la sélection

La recherche bibliographique a identifié 611 références (dont 66 références durant la veille documentaire). Les membres des groupes de travail et de lecture ont proposé six études supplémentaires. Trois articles antérieurs à 2011 ont été ajoutés car il s'agissait de méta-analyses récentes référencées mais non analysées dans le rapport KCE. Trois articles ont été ajoutés lors de l'étape de lecture critique car ils étaient nécessaires à la compréhension de l'article analysé (notamment l'étude de Berg et al. 2008(11) qui constitue le premier tour de dépistage de l'étude de Berg et al. en 2012(12)).

Sur les 623 études identifiées, 32 ont été analysées et critiquées. Dix études ont finalement été incluses (Fig 1. Diagramme de flux). Les études exclues lors de l'étape de lecture critique ainsi que les motifs d'exclusion sont présentés en Annexe 5.

**Fig 1. Diagramme de flux. Résultats de la recherche bibliographique et de la sélection.**



### III. 2. Présentation des études incluses

Le tableau 1 présente les caractéristiques et l'analyse de la qualité des 10 études incluses. Il s'agit de 6 études de cohortes prospectives, 2 méta-analyses et 2 revues de la littérature (une revue systématique et une revue simple).

#### Population étudiée et durée de suivi:

Concernant les études de cohorte, les populations étudiées représentaient de 2809 à 6710 patientes dans trois études et deux études incluaient 148(13) et 922 624 femmes(14). L'âge médian était de 43 à 53 ans lorsqu'il était précisé. Les pays les plus représentés étaient les Etats-Unis puis le Royaume-Uni et le Canada. La durée de suivi des patientes variait de 1 an à plus de 5 ans sauf dans l'étude de Kerlikowske et al.(14) qui concernait une période de plus de 14 ans.

#### Facteurs de risque étudiés:

Les facteurs de risque étaient le plus souvent regroupés au sein d'une même étude. Les facteurs de risque étudiés étaient les suivants:

- Le risque familial (antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire) était étudié dans 7 études, soit directement en définissant des critères au premier ou second degré, soit par les modèles de Gail et Claus (4 études). Aucune n'excluait les patientes ayant une mutation BRCA 1 ou 2 connue.
- Densité mammaire élevée (le plus souvent décrite comme de type BIRADS D3 ou D4): six études
- Antécédents de radiothérapie thoracique: cinq études
- Antécédents personnels de cancer du sein: quatre études
- Lésions histologiques à risque: quatre études
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause: une étude.

Le modèle de Gail inclut l'âge, les antécédents familiaux, les antécédents de pathologie mammaire (hyperplasie atypique et carcinome in situ), les facteurs de la vie reproductive (âge des premières règles, parité et âge de la parité) et les antécédents de biopsie mammaire. Le modèle de Claus prend en compte l'âge et les antécédents familiaux. Le modèle de Gail prend donc en compte des éléments qui ne font pas partie des facteurs de risque étudiés dans cette revue de

littérature. De même dans l'étude de Kelly et al. en 2010(15), la présence d'implants mammaires était un critère d'inclusion.

#### Examens étudiés:

Les études portaient sur la mammographie analogique plein champ ou numérique. Le type de mammographie, les nombres et types d'incidence étaient inconstamment décrits. L'échographie mammaire était étudiée le plus souvent en association avec la mammographie, les deux examens étant réalisés le même jour. Une seule étude concernait l'échographie automatisée 2D(15). L'IRM mammaire était réalisée seule ou en association avec la mammographie et l'échographie, avec un délai réduit entre les examens (de 0 à 90 jours au maximum). Six études portaient sur plusieurs séries d'examens(12–14,16–18). La répétition était annuelle sauf dans l'étude de Kerlikowske et al.(14) qui concernait la mammographie annuelle ou tous les 2 ou 3 ans.

Il existe une hétérogénéité dans la définition du seuil de positivité des examens selon la classification BIRADS de l'ACR  $\geq 3$  ou  $\geq 4$  (présentée en Annexe 6).

#### Critères de jugement principaux:

Huit études avaient pour critère de jugement principal la performance des examens (sensibilité et spécificité, valeur prédictive positive VPP et valeur prédictive négative VPN).

L'étude de Duffy et al.(16) rapportait le NPI score (Nottingham Prognostic Index) et estimait le taux de mortalité par cancer du sein. L'étude de Kerlikowske et al.(14) renseignait les taux de stades avancés et de caractéristiques tumorales défavorables ainsi que les probabilités de faux positifs et de biopsies cumulées sur 10 ans. La plupart des études rapportaient également les taux de biopsies.

**Tableau 1. Présentation des études incluses**

Références	Type d'étude	Examens étudiés	Facteurs de risque étudiés	Lieu et population étudiée	Critères de jugement	Qualité	Commentaires et Faiblesses de l'étude
<b>Berg et al. (2012)(12)</b>	Cohorte prospective multicentrique	Mammographie Echographie IRM	Densité mammaire BIRADS D3 ou D4 associée à au moins un autre facteur de risque : - Mutation BRCA - Antécédent de radio-thérapie thoracique - Antécédent personnel de cancer du sein - Risque estimé selon modèles de Gail et Claus - Lésions histologiques à risque	- Inclusion de 2004 à 2006 dans 21 sites aux Etats Unis et Canada  - 2809 femmes d'âge moyen de 55 ans	Se, Sp, VPP, VP, taux de détection, faux positifs, taux de biopsies	B	L'étude de Berg 2008 correspond au 1 <sup>er</sup> tour de dépistage de l'étude Berg 2012  Biais d'attrition et analyse per protocole. Seulement 662 patientes avaient l'IRM mammaire
<b>Berg et al. (2008)(11)</b>		3 séries d'exams annuels : mammographie + échographie les deux premières années, ajout de l'IRM mammaire la 3 <sup>ème</sup> année					
<b>Kelly et al. (2010)(15)</b>	Cohorte prospective multicentrique	Mammographie numérique ou analogique Echographie automatisée 2D	- Densité mammaire BIRADS D3 ou D4 - Et/ou antécédent personnel ou familial de cancer du sein - Et/ou présence d'implants	- Inclusion de 2003 à 2007 dans 8 centres aux États-Unis  - 4419 femmes d'âge médian de 53 ans	Se, Sp, VPP, taux de cancers dépistés, taux de biopsies, taux de rappels	B	Analyse per protocole  10% des patientes étaient incluses car porteuses d'implants mammaires
<b>Kerlikowski et al. (2013) (14)</b>	Cohorte prospective multicentrique	Mammographie analogique principalement  Réalisation annuelle ou tous les deux ou trois ans	- Densité mammaire élevée - Traitement hormonal substitutif de la ménopause - Age	- Inclusion de 1994 à 2008 dans les centres participant au dépistage aux Etats-Unis - 11 474 femmes (taux de stades avancés) et 922 624 (analyse des faux positifs). - Age > 50 ans	Taux de stades avancés et de caractéristiques défavorables (taille, envahissement ganglionnaire) Probabilités de faux positifs et de biopsies cumulées sur 10 ans	B	Les résultats ajustés sur les antécédents familiaux n'étaient pas disponibles

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Lieu et population étudiée/ articles inclus	Critères de jugement	Qualité	Commentaires et Faiblesses de l'étude
Duffy et al. (2013)(16)	Cohorte prospective multicentrique	Mammographie Réalisation annuelle durant au moins 5 ans	Risque familial * +/- mutation BRCA	- Inclusion de 2003 à 2007 dans 74 centres du Royaume-Uni  - 6710 participantes dont 94% avaient entre 40 et 45 ans	Estimation du taux de mortalité par cancer du sein, taux de cancer de l'intervalle NPI score, taux de biopsies	F	Pas d'exclusion des mutations BRCA connues
Ng et al. (2013)(13)	Cohorte prospective mono-centrique	Mammographie numérique IRM  3 séries d'examens annuels	Antécédent de radiothérapie pour maladie de Hodgkin avant l'âge de 35 ans (irradiation thoracique en mantelet) et au moins 8 ans avant l'inclusion	- Inclusion de 2005 à 2010 dans un centre aux Etats-Unis  - 148 femmes d'âge médian de 43 ans	Se, Sp, taux de biopsies, VPP des biopsies	B	Analyse per protocole nombreuses patientes exclues de l'analyse du premier tour de dépistage.  Applicabilité des résultats discutable au vu de l'évolution des doses et champs d'irradiation
Warner et al. (2008) (18)	Méta-analyse	Mammographie IRM Répétition annuelle	Risque familial (critères variables) +/- mutation BRCA	- Recherche de 2005 à 2007. 11 études prospectives  - Age moyen de 40 à 47 ans	Se, Sp, rapport de vraisemblance, ODDS ratio diagnostiques	B	Absence de données systématiques sur le suivi des tests négatifs  Pas d'exclusion des mutations BRCA
Nothacker et al. (2009)(17)	Méta-analyse	Mammographie Échographie  Echographie réalisée en cas de mammographie négative	Densité mammaire BIRADS D2 à D4	- Recherche de 2000 à 2008  -6 études de cohorte prospectives  - Age médian entre 47,6 et 60,7 ans	VPP, taux de biopsies	B	Pas de résultat en termes de sensibilité et spécificité retenus car absence de suivi suffisant des tests négatifs

Références	Type d'étude	Examen étudié	Facteurs de risque étudiés	Lieu et population étudiée/ articles inclus	Critères de jugement	Qualité	Commentaires et Faiblesses de l'étude
<b>Morrow et al. (2011) (19)</b>	Revue systématique	Mammographie IRM	- Risque familial +/- mutation BRCA - Irradiation thoracique - Lésions histologiques à risque	- Recherche de 2001 à 2011. - 3 études présentées principalement	Se, Sp	F	Peu d'études de bonne qualité sur les facteurs de risque autres que familiaux.
<b>Kelly et al. (2011) (20)</b>	Revue simple	Échographie automatisée vs manuelle	- Densité mammaire - Mutation BRCA - Radiothérapie thoracique - Antécédent personnel de cancer du sein - Modèle de Gail - Lésions histologiques à risque	Comparaison Berg et al. 2008 et Kelly et al. 2010	Se, Sp, nombre de cancers diagnostiqués, VPP des biopsies	F	Pas d'analyse statistique permettant d'affirmer une différence

Abréviations: Qualité: très bonne: TB, plutôt bonne: B, faible mais acceptable: F, inacceptable: I

**\* Critères d'inclusion de l'étude de Duffy et al.:**

- Femme de moins de 50 ans
- Antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Au moins un des critères suivants:
  - Un antécédent familial au premier degré de cancer du sein à moins de 40 ans
  - Un antécédent familial au premier degré de cancer du sein 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.

### **III. 3. Performance et efficacité de la mammographie**

#### **III. 3. 1. Performance de la mammographie**

Le tableau 2 présente les valeurs disponibles.

L'étude de Berg et al.(2012)(12) retrouvait une sensibilité diminuée 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, 23% avec envahissement ganglionnaire. Le taux de biopsies était de 1,9 à 3,1%.

Dans la méta-analyse de Nothacker et al.(17) le taux de biopsies était de 1 à 2% selon les études.

Dans l'étude de Ng et al.(13) les cancers dépistés par la mammographie avaient un diamètre de 1,1 à 12 mm, 53,8% de cancers infiltrants, 8% avec envahissement ganglionnaire.

Dans l'étude de Duffy et al.(16) 67% de cancers dépistés par la mammographie étaient infiltrants, dont 27% avec envahissement ganglionnaire. 48% des cancers infiltrants avaient un diamètre inférieur à 15mm.



**Tableau 2. Performance de la mammographie**

	Berg 2012	Kelly 2010	Ng 2013	Warner 2008
<b>Type d'étude</b>	Cohorte prospective multicentrique	Cohorte prospective multicentrique	Cohorte prospective monocentrique	Méta-analyse
<b>Facteurs de risque</b>	Densité mammaire BIRADS D3 ou D4 associée à au moins un autre facteur de risque : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation BRCA,</li> <li>- Antécédent de radiothérapie thoracique,</li> <li>- Antécédent personnel de cancer du sein,</li> <li>- Risque estimé élevé selon modèles de Gail et - Claus,</li> <li>- Lésions histologiques à risque.</li> </ul>	Densité mammaire BIRADS D3 ou D4 et/ou antécédent personnel ou familial de cancer du sein (et /ou implants mammaires)	Radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin	Risque familial ou mutation BRCA connue
<b>Sensibilité de la mammographie</b>	ACR $\geq 3^*$ 1 <sup>er</sup> tour de dépistage : 55,6% [38,1 ; 72,1] 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> tour de dépistage : 52,0% [40,0 ; 63,7] Groupe IRM: 31,3% [11,0 ; 58,7]	ACR $\geq 4^*$ : 40% [27,5 ; 54]	ACR $\geq 3^*$ 68% (pas d'IC 95% disponible)	ACR $\geq 3^*$ : 39% [37 ; 41] ACR $\geq 4^*$ : 32% [23 ; 41]
<b>Spécificité de la mammographie</b>	ACR $\geq 3^*$ 1 <sup>er</sup> tour de dépistage: 89,1% [87,8 ; 90,3] 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> tour de dépistage: 91,3% [90,4 ; 92,1] Groupe IRM: 92,1% [89,7 ; 94,1]	ACR $\geq 4^*$ : 95,15% [94,6 ; 95,7]	ACR $\geq 3^*$ 93% (pas d'IC 95% disponible)	ACR $\geq 3^*$ : 95% [93 ; 96] ACR $\geq 4^*$ : 98,5% [98 ; 99]

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

### III. 3. 2 Efficacité de la mammographie

L'étude de Kerlikowske et al.(14) analysait les variations des taux de stades avancés et de faux-positifs en fonction de plusieurs paramètres qui étaient la fréquence de réalisation de la mammographie, l'âge, la densité mammaire et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM). Les stades avancés au diagnostic étaient définis comme supérieur ou égal au stade IIb de l'AJCC (American Joint Committee on cancer, 6<sup>ème</sup> édition). Une taille avancée correspondait à un diamètre supérieur à 20 mm. La probabilité de faux-positifs cumulée sur 10 ans concernait les rappels et recommandations de biopsie (BIRADS ACR 0 ou  $\geq 3$ ).

Chez les femmes de 40 à 74 ans, quelque soit la densité mammaire ou l'utilisation d'un THM, la mammographie annuelle versus tous les deux ans augmentait les faux positifs.

Chez les femmes de 50 à 74 ans, quelque soit la densité mammaire ou l'utilisation d'un THM, le taux de stades avancés ne variait pas entre la mammographie annuelle ou tous les 2 ans. Il en était de même dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, sauf chez les femmes ayant une densité mammaire BIRADS D4. Chez les femmes de 40 à 49 ans ayant une densité mammaire BIRADS D4, la mammographie tous les deux ans versus annuelle augmentait le taux de stades avancés (OR 1,89 IC 95% [1,06 ; 3,39]) et de diamètre supérieur ou égal 20mm (OR de 2,39 [1,37 ; 4,18]).

Le taux de stades avancés ou de diamètre supérieur à 20 mm lors du diagnostic était plus élevé chez les femmes ayant une densité mammaire élevée BIRADS D3 ou D4. Par exemple, lorsque la mammographie était réalisée tous les 2 ans le taux de stades avancés était de 14,3% en cas de densité mammaire BIRADS D2 contre 26,1% en cas de densité BIRADS D4. En revanche pour une densité mammaire donnée le taux de stades avancés ne variait pas en fonction de la fréquence de la mammographie, qu'elle soit annuelle ou tous les 2 ans.

Chez les femmes entre 50 et 74 ans, la probabilité de faux-positifs cumulée sur 10 ans augmentait en cas de densité mammaire élevée et avec le rapprochement 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% [36,6 ; 38,4] en cas de mammographie tous les deux ans.

La probabilité de faux-positifs augmentait encore 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-positifs 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 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.

L'étude de Duffy et al.(16) 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. Concernant les faux positifs, il existait un ratio de 3 biopsies chirurgicales inutiles (négatives), pour 4 cancers dépistés.

### III. 4. Performance de l'association mammographie et échographie

Le tableau 3 présente les valeurs de sensibilité et de spécificité, les taux de biopsies et les caractéristiques des cancers dépistés.

L'échographie permettait le diagnostic de cancers supplémentaires principalement sur les seins denses BIRADS D3 et D4.(15,17)

L'étude de Berg et al. (2012)(12) se déroulait sur trois tours de dépistage annuels: association mammographie et échographie les deux premières années et ajout d'une IRM la troisième année. La sensibilité de l'association mammographie et échographie était de 76,0% à 94,4% pour une spécificité de 74,3% à 84,1%.

Le taux de détection de cancers supplémentaires par l'ajout de l'échographie aux 2ème et 3ème tours était de 3,7 pour 1000 [2,1 ; 5,8].

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

- L'aire sous la courbe ROC augmentait chaque année.
- La VPP des biopsies (taux de cancers si biopsie réalisée) tendait à augmenter. Elle était de 11%( IC 95% [8 ; 16]) au premier tour de dépistage contre 16% [12 ; 21] pour les suivants.
- Le pourcentage de biopsies supplémentaires dues à l'échographie diminuait : 10,2% [9,1 ; 11,4] au premier tour de dépistage contre 7% [6,3 ; 7,8] pour les suivants (p<0,001).

Dans la méta-analyse de Nothacker et al.(17) le taux de détection de cancer par l'ajout de l'échographie après une mammographie négative était de 3,2 pour 1000.

Dans les études de Kelly et al.(15,20) la spécificité de l'association mammographie et échographie automatisée était augmentée par rapport à l'association mammographie et échographie manuelle. La sensibilité était comparable. Le taux de détection de cancers supplémentaires par l'ajout de l'échographie automatisée était de 3,6 pour 1000 [2,3 ; 5,4], similaire à celui retrouvé avec l'échographie manuelle. La VPP des biopsies (association mammographie et échographie) était de 10,1% [7,0 ; 14,1] avec l'échographie manuelle contre 34% avec l'échographie automatisée.

**Tableau 3. Performance de l'association mammographie et échographie**

	Berg 2012	Kelly 2010	Nothacker 2009
Type d'étude	Cohorte prospective multicentrique	Cohorte prospective multicentrique	Méta-analyse
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Densité mammaire BIRADS D3 ou D4</li> <li>- Mutation BRCA1 ou 2</li> <li>- Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire</li> <li>- Antécédent personnel de cancer</li> <li>- Risque selon modèle de Gail</li> <li>- Lésions histologiques avec atypies (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique)</li> </ul>	Densité mammaire BIRADS D3 ou D4 et/ou antécédent personnel ou familial de cancer du sein (et /ou implants mammaires)	Densité mammaire : BIRADS D2 à D4
Sensibilité Mammo. + écho.	<p>ACR <math>\geq 3^*</math></p> <p>1<sup>er</sup> tour de dépistage : 94,4% [81,3 ; 99,3]</p> <p>2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> tour de dépistage : 76,0% [64,7 ; 85,1]</p> <p>Groupe IRM: 43,8% [19,8 ; 70,1]</p>	<p>Echographie automatisée</p> <p>ACR <math>\geq 4^*</math> 81% [68 ; 90]</p>	Pas de valeur rapportée car suivi insuffisant des examens négatifs.
Spécificité Mammo. + écho.	<p>ACR <math>\geq 3^*</math></p> <p>1<sup>er</sup> tour de dépistage : 74,3% [72,6 ; 76,0]</p> <p>2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> tour de dépistage: 84,1% [83,1 ; 85,2]</p> <p>Groupe IRM: 84,4% [81,2 - 87,2]</p>	<p>Echographie automatisée</p> <p>ACR <math>\geq 4^*</math> 98.7% [98,35 ; 98,9]</p>	
Taux de biopsies et caractéristiques tumorales **	<p>Taux de biopsies supplémentaires par ajout de l'échographie : + 5% [4,4 ; 5,7] sur les 2ème et 3ème tours dont 7,4 % de cancers</p> <p>Taille médiane 10mm 94% infiltrants 4% N+</p>	<p>Echographie automatisée</p> <p>Taille &lt; 20 mm (90% des cas) Majoritairement infiltrants</p>	

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

\*\* Caractéristiques des cancers diagnostiqués uniquement par l'échographie

### III. 5. Performance de l'IRM mammaire

Le tableau 4 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 concernant les études de Berg et al. et Ng et al. En effet les deux sont biaisés car les résultats de performance de l'IRM ne concernaient qu'une faible proportion de patientes incluses (IRM non réalisée, ou résultats non pris en compte).

Dans l'étude de Berg 2012(12) 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% étaient des cancers. Au total 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 et al.(18) 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. Par contre les stades tumoraux au diagnostic ne semblaient pas varier avec la répétition des examens.

Dans l'étude de Ng et al.(13) le taux de biopsies était élevé. Sur les trois années de dépistage par mammographie et IRM, 30% des participantes avaient une (ou plusieurs) biopsie, dont 29% retrouvaient des cancers. Il n'y avait pas de différence significative 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 et al.(19) une étude clinique de cohorte prospective de faible qualité concernant les lésions histologiques à risque de type CLIS et HCA retrouvait des valeurs de sensibilité et spécificité de 75 et 96% respectivement pour l'IRM mammaire.

**Tableau 4. Performance de l'IRM**

	Berg 2012	Ng 2013	Warner 2008
Type d'étude	Cohorte prospective multicentrique	Cohorte prospective monocentrique	Méta-analyse
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Densité mammaire BIRADS D3 ou D4</li> <li>- Mutation BRCA1 ou 2</li> <li>- Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire</li> <li>- Antécédent personnel de cancer</li> <li>- Risque selon modèle de Gail</li> <li>- Lésions histologiques avec atypies (HLA, HCA, CLIS, papillome atypique)</li> </ul>	Radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin	Antécédents familiaux (critères variables) ou mutation BRCA connue
Sensibilité IRM	<p>ACR <math>\geq 3^*</math></p> <p>IRM seule: 87.5% [61,7 ; 98,4] IRM + mammo: 100% [79,4 ; 100] IRM + mammo + échographie: 100% [79,4 ; 100]</p>	<p>ACR <math>\geq 3^*</math></p> <p>IRM seule: 67% (IC 95% non disponibles) IRM + mammo: 94%</p>	<p>IRM seule ACR<math>\geq 3^*</math>: 77% [70 ; 84] ACR <math>\geq 4^*</math>: 75% [62 ; 88]</p> <p>IRM+mammo ACR <math>\geq 3^*</math>: 94% [90 ; 97] ACR <math>\geq 4^*</math>: 84% [70 ; 97]</p>
Spécificité IRM	<p>BIRADS<math>\geq 3^*</math></p> <p>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]</p>	<p>BIRADS ACR <math>\geq 3^*</math></p> <p>IRM seule: 94% (IC 95% non disponibles) IRM + mammo : 90%</p>	<p>IRM seule ACR <math>\geq 3^*</math>: 86 % [81 ; 92] ACR <math>\geq 4^*</math>: 96% [95 ; 97]</p> <p>IRM + mammo : ACR <math>\geq 3^*</math>: 77% [75 ; 80] ACR <math>\geq 4^*</math>: 95% [94 ; 97]</p>
Caractéristiques tumorales	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).	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+	Cancers dépistés par IRM + mammo: 8 à 27% in situ, > 50% des cancers étaient in situ 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.

## IV. Discussion

### IV. 1. Principaux résultats

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour comparer les performances des différentes stratégies de dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé.

#### Mammographie

Chez les femmes à risque élevé, dans les différents groupes envisagés, la sensibilité de la mammographie variait de 32 à 56%, pour une spécificité de 89 à 98,5%. En comparaison, les données en population générale chez les femmes de plus de 40 ans(21) 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. La sensibilité de la mammographie paraît abaissée chez les femmes à risque élevé, par rapport à la population générale.

L'objectif secondaire de notre étude était de comparer l'efficacité des examens en termes de réduction de mortalité spécifique et de taux de stades avancés.

Chez les femmes de 50 à 74 ans, quelque soit la densité mammaire ou l'utilisation d'un THM, le taux de stades avancés au diagnostic ne variait pas entre la mammographie annuelle ou tous les 2 ans. Il en était de même dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans, sauf chez les femmes ayant une densité mammaire de type BIRADS D 4. Chez les femmes de 40 à 49 ans ayant une densité mammaire BIRADS D4, la mammographie tous les deux ans (versus annuelle) augmentait le taux de stades avancés. De 40 à 79 ans, quelque soit la densité mammaire et l'utilisation d'un THM, le taux de faux positifs cumulé sur 10 ans augmentait lorsque la mammographie était annuelle (versus tous les deux ans). (14)

Chez les femmes entre 40 et 49 ans ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire, la réalisation d'une mammographie annuelle réduirait la mortalité spécifique à 10 ans de 40 à 55% (données basées sur des estimations).(16)



### Association mammographie et échographie

L'ajout de l'échographie permettait une augmentation de la sensibilité, variant de 44 à 94%, mais diminuait la spécificité, de 74 à 84% (valeurs pour l'association mammographie et échographie). Il semblerait que l'association mammographie et échographie automatisée ait une meilleure spécificité (98,7%) mais il n'existe pas suffisamment de données pour l'affirmer.

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 cancers, majoritairement infiltrant mais sans envahissement ganglionnaire.(12,15,17)

Une étude(12) retrouvait que le pourcentage de biopsies supplémentaires dues à l'ajout de l'échographie tendait à diminuer avec la répétition annuelle de l'association mammographie et échographie. De plus la VPP des biopsies tendait à augmenter (taux de cancers parmi les biopsies).

L'ajout de l'échographie permettait le diagnostic de cancers supplémentaires principalement sur les seins denses BIRADS D3 et D4.(15,17)

### IRM mammaire

L'IRM mammaire était plus sensible, avec des valeurs de 77 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. L'IRM avait une spécificité inférieure à la mammographie. La spécificité de l'IRM semblait comparable à celle de l'association mammographie et échographie dans les études incluses, de 76 à 86%. Les études(18) portant sur le risque familial retrouvaient une augmentation de la spécificité de l'IRM avec la répétition annuelle de celle-ci. Seule l'étude de Ng et al.(13), étudiant un petit nombre de femmes ayant un antécédent de radiothérapie thoracique pour maladie de Hodgkin, retrouvait une sensibilité et une spécificité équivalente de la mammographie et de l'IRM.

L'ajout de l'IRM à l'association mammographie et échographie serait à l'origine de 7% de biopsies supplémentaires, dont 19% de cancers(12) de petite taille, infiltrant et majoritairement (voire en totalité) sans envahissement ganglionnaire. Dans l'étude de Ng et al.(13), avec l'association mammographie et IRM, les biopsies retrouvaient des cancers dans 29% des cas.

## IV. 2. Critiques méthodologiques des études incluses

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

### Type d'étude et critères de jugement:

La méthode la plus robuste pour évaluer l'efficacité du dépistage serait d'évaluer la mortalité spécifique par cancer du sein par une étude contrôlée randomisée.

Aucune étude de ce type portant sur les femmes à risque élevé n'a été retrouvée.

Aucune étude n'a évalué de façon directe l'impact du dépistage sur la mortalité spécifique. Deux études avaient comme critère de jugement le taux de cancers de stades avancés et une en déduisait une estimation du taux de mortalité à dix ans.

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.

### Faiblesses méthodologiques des études:

Les faiblesses méthodologiques fréquemment retrouvées dans les études étaient 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. L'analyse des résultats était souvent faite en per protocole. Ceci était à l'origine d'un biais d'attrition, particulièrement important dans l'étude de Berg et al. (2012)(12) dans laquelle sur les 2609 femmes incluses, seulement 662 pratiquaient l'IRM mammaire.

### **IV. 3. Forces et faiblesses de notre étude**

L'évaluation de la qualité des études a été réalisée avec rigueur grâce à des grilles contenant des critères exhaustifs et pertinents. Il n'y a pas eu de double lecture des articles mais les données extraites et grilles ont été relues par un médecin spécialisé en Santé Publique de la HAS. Notre revue de la littérature ne couvre pas la littérature non publiée.

Notre étude présente la particularité de s'intéresser uniquement à des femmes à risque élevé qui pourraient faire l'objet d'un dépistage spécifique. Les bénéfices, les performances et les risques du dépistage organisé sont d'avantage étudiés, mais les résultats ne sont pas généralisables aux femmes ayant un risque élevé.

Le critère de performance n'est pas le plus pertinent pour l'évaluation d'un dépistage. Cependant nous avons mis en évidence un manque d'études portant sur l'efficacité du dépistage en termes de morbi/mortalité. Les critères de performance diagnostique en particulier la sensibilité et la spécificité de chaque examen ont donc été privilégiés. Les facteurs de risque sont le plus souvent regroupés dans les critères d'inclusion. Cela ne permet pas de déterminer les examens les plus performants pour chaque facteur de risque individuellement.

Le troisième objectif de notre étude est de réaliser un arbre décisionnel pour guider les médecins généralistes dans la conduite à tenir pour le dépistage des femmes à risque élevé. Les résultats portant sur l'efficacité de la mammographie apportent quelques éléments sur la conduite à tenir pour le dépistage mais ne permettent pas l'élaboration d'un arbre décisionnel. Ces données correspondent à un niveau de preuve 2 et peuvent donner lieu à des recommandations de grade B (présomption scientifique) pour les femmes concernées.(22) Les recommandations de la HAS sur les modalités de dépistage chez les femmes à risque élevé seront donc principalement basées sur des accords d'experts. Elles sont en cours de validation.

#### **IV. 4. Comparaison aux rapports existants**

La revue de littérature du rapport belge(7) sur les modalités de dépistage des femmes à risque élevé n'était pas limitée aux femmes à risque élevé.

Dans les rapports d'évaluation technologiques belges(7), néozélandais(5) et canadiens(6), aucune étude contrôlée randomisée portant sur les femmes à risque élevé n'avait été retrouvée. Aucune étude n'avait évalué l'efficacité des stratégies de dépistage en termes de réduction de la mortalité, ni comparé les stratégies entre elles en termes de stade du cancer au diagnostic.

Notre revue a identifié deux études ayant des résultats en termes d'estimation de mortalité spécifique et de taux de stades avancés au diagnostic dont une comparait 3 groupes recevant des stratégies de dépistage différentes.

Comme notre actualisation, ces rapports renseignaient principalement la performance des tests. Les valeurs de sensibilité et spécificité retrouvées concordent avec nos résultats.

#### **IV. 5. Facteurs de risque étudiés**

Le risque familial est le facteur de risque analysé le plus complexe à définir. Les critères sont variables d'une étude à l'autre incluant des antécédents familiaux au premier et second degré ou un risque quantifié par les scores de Gail et Claus. Aucune étude n'excluait les patientes ayant une mutation BRCA connue.

Or le risque de cancer du sein est très variable selon la présence d'une mutation BRCA, le nombre de cas dans la famille, le degré de parenté, l'âge des cas lors du diagnostic et la présence d'un cancer de l'ovaire associé. Les patientes ayant une mutation BRCA ont un risque majeur de cancer du sein qui peut atteindre 33 à 75% avant 70 ans.(23) Le risque est moins important en cas d'antécédent unique de cancer du sein au premier degré, le risque relatif étant de deux par rapport à la population générale.(24,25)

Il existe des recommandations spécifiques de l'INCA sur le dépistage des femmes mutées (notamment IRM annuelle, recommandations en cours d'actualisation) qui

ne sont pas applicables à toutes les femmes présentant un risque familial. De ce fait il est nécessaire d'étudier le risque familial en dehors des mutations BRCA, ce qui fait partie des objectifs de cette revue systématique de littérature.

La densité mammaire est un facteur de risque de cancer du sein aujourd'hui remis en question. Des études mettent en avant l'effet masquant de la densité sur la détection des cancers.(26) Une publication en cours de soumission a récemment démontré que les conditions épidémiologiques ne sont pas réunies pour valider une catégorie de femmes à haut risque en dépistage avec ce paramètre radiologique.(23)

L'utilisation de THM représente un risque relatif entre 1,2 et 2.(27)

Une étude<sup>25,26</sup> a comparé les cancers diagnostiqués chez les femmes ayant reçu un THM versus placebo. Sous THM le stade tumoral était plus avancé au diagnostic, avec envahissement ganglionnaire plus fréquent.

#### **IV. 6. Acceptabilité par les patientes et effets indésirables**

L'étude de Berg et al. (2012)(12) met en évidence le problème d'acceptabilité par les femmes de l'IRM mammaire. La plupart des participantes éligibles refusaient l'examen, ne s'y présentaient pas ou n'avaient pas accès à un centre d'imagerie adapté. Les femmes qui avaient accepté l'IRM mammaire étaient à plus haut risque, plus jeunes et présentaient plus souvent un antécédent personnel de cancer du sein.

Les effets indésirables du dépistage sont à mettre en balance avec les bénéfices. Ils comprennent les faux-positifs avec leurs conséquences psychologiques, les biopsies inutiles mais également les surdiagnostics, les surtraitements et les cancers radio-induits.

## **IV. 6. 1 Surdiagnostic**

Le surdiagnostic est une composante inhérente à tout dépistage et son ordre de grandeur est extrêmement controversé. Les données disponibles concernent le dépistage organisé du cancer du sein(3) et sont très variables d'une étude à l'autre, les plus robustes se situant entre 1 et 19 % des cancers diagnostiqués. Deux raisons essentielles peuvent conduire au surdiagnostic de cancers: soit le fait de diagnostiquer un cancer de faible potentiel évolutif (tumeurs faiblement évolutives voire régressives) soit l'existence d'une cause compétitive de décès de la personne atteinte du cancer. Le surdiagnostic concerne en particulier la détection des tumeurs de stade précoce au grade histologique favorable comme les CCIS.

Le taux d'évolutivité de CCIS en cancers invasifs est incertain. Le suivi de cas de CCIS non traités semble indiquer qu'un CCIS sur trois pourrait évoluer vers un carcinome infiltrant (14 à 60% des cas selon les études, celles-ci étant anciennes et réalisées sur de petits effectifs).(28–31)

Deux études (32,33) ont montré un risque neuf fois plus élevé de développer un cancer invasif à proximité d'un CCIS non traité. Une étude internationale(34) a montré qu'un CCIS retrouvé à la première mammographie a 19 fois plus de risque de se transformer en cancer invasif que de ne pas évoluer. Un CCIS retrouvé lors des mammographies ultérieures aurait 166 fois plus de risque d'être une forme progressive que d'être non-progressif.

## **IV. 6. 2 Cancers radio-induits**

Des études épidémiologiques ont démontré que les rayonnements ionisants étaient un facteur carcinogène pour le sein et que le sein est un des organes les plus radiosensibles. Il est d'ailleurs d'autant plus sensible que la personne est jeune. (4) (35)

Les études de radiobiologie montrent qu'une faible dose d'irradiation est à l'origine de cassures de l'ADN dans des cellules épithéliales mammaires en culture.(36)

On manque d'études sur la réparation de ces cassures, mais elles seraient encore présentes 14 jours après l'exposition.

Une méta-analyse 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).(37) L'Odds-ratio définissant le sur-risque de cancer du sein était estimé à 1,8 et devenait statistiquement significatif au-delà de cinq expositions.

Chez les femmes de 40 à 49 ans la réalisation d'une mammographie annuelle pourrait être à l'origine de 44 cancers radio-induits pour 100 000 examens réalisés, pouvant être à l'origine de 11 décès (si on estime que 25% des cancers du sein entraînent un décès) versus 58 femmes sauvées pour 100 000 dépistées.(38) Une revue de la littérature menée en 2009 concluait à 20 décès par cancer radio-induit pour 100 000 personnes effectuant un dépistage tous les 2 ans pendant 10 ans à partir de 50 ans.(39)

Chez les femmes à risque élevé, on ne dispose pas d'estimation du nombre de décès par cancer radio-induit dus au dépistage. Cependant, au vu des données microbiologiques et épidémiologiques, on peut supposer que le risque est d'autant plus important que les femmes sont jeunes et à risque familial.

#### **IV. 7. Applicabilité d'un dépistage selon les facteurs de risque**

Il semble qu'un dépistage adapté selon les facteurs de risque existe déjà en France mais il est difficile de quantifier ces pratiques. Dans l'enquête déclarative du baromètre santé en 2005(40) 64% des femmes de 35 à 49 ans déclaraient avoir déjà eu une mammographie, dont 60% dans le cadre d'un suivi régulier. On peut supposer qu'une partie de ces suivis réguliers avant l'âge de début du dépistage organisé sont réalisés en raison d'un risque élevé de cancer du sein.

L'étude de Venturini et al.(41) dont les résultats préliminaires ont été publiés en 2013 permet d'apprécier l'applicabilité d'un programme de dépistage individuel selon les facteurs de risque chez les femmes de 40 à 49 ans (mammographie

microdose, 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.

- En cas de score de Gail inférieur à 25% la mammographie était réalisée avec ajout d'une échographie en cas de densité mammaire élevée (BIRADS D3 ou D4) ou d'implants mammaires.
- En cas de score de Gail supérieur à 25%, de mutation BRCA connue, d'antécédent d'irradiation thoracique, d'HCA ou de CLIS une échographie et une IRM mammaire étaient associées à la mammographie.

Le taux de participation était de 67,5%. 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.

Dans cette étude comme dans l'étude de Duffy et al.(16) (risque familial), l'analyse coût /efficacité était en faveur du dépistage.



## V. Conclusion

Les données présentées permettent essentiellement de déterminer et de comparer les performances des tests chez les femmes à risque élevé. La sensibilité de l'IRM était supérieure à celle de l'association mammographie et échographie, elle-même supérieure à celle de la mammographie seule. La mammographie avait une spécificité supérieure à l'association mammographie et échographie. La spécificité de l'IRM semblait comparable à celle de l'association mammographie et échographie. Les études qui se déroulaient sur plusieurs tours de dépistage montraient une tendance à la diminution des faux positifs avec la répétition des examens.

L'objectif secondaire était de comparer l'efficacité des examens en termes de réduction de la mortalité spécifique et de taux de stades avancés au diagnostic. Il existe à ce jour peu de données en morbi/mortalité pour évaluer l'efficacité des examens de dépistage chez les femmes à risque élevé. Les résultats sont en faveur de la réalisation de mammographie tous les deux ans chez les femmes de 50 à 74 ans, indépendamment de la densité mammaire ou de l'utilisation de THM. La mammographie annuelle pourrait être proposée chez les femmes de 40 à 49 ans ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

Le troisième objectif était de réaliser un arbre décisionnel pour guider les médecins généralistes dans la conduite à tenir pour le dépistage des femmes à risque élevé. Celui-ci ne peut être réalisé sans un consensus d'experts car les données rapportées ne sont pas suffisantes.

Afin de déterminer l'efficacité des stratégies de dépistage dans les différents groupes de femmes à risque, il est nécessaire d'effectuer des études comparatives randomisées qui soient limitées à un sous groupe de femmes à risque, en termes de mortalité spécifique (ou taux de stades avancés à défaut).

La validation d'un score de risque global prenant en compte les différents facteurs de risque pourrait permettre une approche différente.

Il paraît nécessaire de définir plusieurs niveaux de risque au sein du risque familial (score de risque existants non validés et seuils de ces scores à fixer). Cela permettrait de différencier les femmes à risque très élevé, qu'on estime équivalent au BRCA muté, des femmes ayant un risque moins élevé et d'étudier ces populations de façon distincte.

## VI. Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [cité 15 janv 2014]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Académie Nationale de Médecine, Académie des Sciences, Institut de France, Centre International de recherche sur le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer et al. Les causes du cancer en France. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007.
3. Institut National du Cancer. Bénéfices et limites du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Quels éléments en 2013? France: INCa; 2013. Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
4. Vernant JP. Recommandations pour le troisième Plan Cancer. 2013. [cité 15 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr>
5. New Zealand Health Technology Assessment, Davidson E, Hancock S. Surveillance of women at high risk of breast cancer. Christchurch: NZHTA; 2007.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Ottawa: CADTH; 2007.
7. Centre fédérale d'expertise des soins de santé (KCE), Verleye L, Desomer A, Gailly J et al. Dépistage du cancer du sein: comment identifier les femmes exposées à un risque accru. Quelles techniques d'imagerie utiliser? Bruxelles: KCE; 2011.
8. 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.
9. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bull Cancer. 2004;91(4):219-237.
10. Salmi LR. Lecture critique et rédaction médicale scientifique. Comment lire, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique? Elsevier; 1998.
11. Berg WA, Blume JD, Cormack JB et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. mai 2008;299(18):2151-2163.
12. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D 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. avr 2012;307(13):1394-1404.

13. Ng AK, Garber JE, Diller LR et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* juin 2013;31(18):2282-2288.
14. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med.* mai 2013;173(9):807-816.
15. Kelly KM, Dean J, Comulada WS et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol.* mars 2010;20(3):734-742.
16. Duffy SW, Mackay J, Thomas S 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.* mars 2013;17(11):vii-95.
17. Nothacker M, Duda V, Hahn M 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.
18. Warner E, Messersmith H, Causer P et al. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med.* mai 2008;148(9):671-679.
19. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet.* nov 2011;378(9805):1804-1811.
20. Kelly KM, Richwald GA. Automated whole-breast ultrasound: advancing the performance of breast cancer screening. *Semin Ultrasound CT MR.* août 2011;32(4):273-280.
21. 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.
22. Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
23. Eusobi Annual Scientific Meeting 2013. Rome, Italy. Colin C. European society of breast imaging; 2013.
24. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Breast cancer risk factors a review of the evidence. Sydney: NBOCC; 2009.
25. International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries, Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC; 2007.

26. Colin C, Prince V, Valette PJ. Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur J Radiol.* mars 2013; 82(3):404-11
27. Institut National du Cancer. Le cancer du sein: état des lieux en 2012. France: INCa; 2012. Disponible sur: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
28. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol.* août 1994;11(3):223-235.
29. Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD et al. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. *Cancer.* juin 2005;103(12):2481-2484.
30. Betsill WL Jr, Rosen PP, Lieberman PH et al. Intraductal carcinoma. Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA J Am Med Assoc.* mai 1978;239(18):1863-1867.
31. Rosen PP, Braun DW Jr, Kinne DE. The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer.* août 1980;46(4 Suppl):919-925.
32. Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer.* oct 1995;76(7):1197-1200.
33. Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer.* févr 1982;49(4):751-758.
34. Yen M-F, Tabár L, Vitak B et al. Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. août 2003;39(12):1746-1754.
35. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res BCR.* 2005;7(1):21-32.
36. Colin C, de Vathaire F, Charlot M et al. Updated relevance of mammographic screening modalities in women previously treated with chest irradiation for Hodgkin disease. *Radiology.* 2012;265(3):669-676.
37. Jansen-van der Weide M, Greuter MJ, Jansen L et al. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol.* nov 2010;20(11):2547-2556.
38. D'Orsi CJ, Newell MS. On the frontline of screening for breast cancer. *Semin Oncol.* févr 2011;38(1):119-127.
39. ETMIS Québec. Mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 49 ans: mise à jour. 2009;5(8):1-50.

40. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Guilbert P, Peretti Watel P, Beck F et al. Barometre cancer 2005. Saint-Denis: INPES; 2006.
41. Venturini E, Losio C, Panizza P 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*. août 2013;268(2):347-355.
42. Warner E, Hill K, Causer P 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*. mai 2011;29(13):1664-1669.
43. Chiu SY, Duffy S, Yen AM et al. 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 Biomark Prev*. mai 2010;19(5):1219-1228.
44. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR et al. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. mars 2012;198(3):W292-W295.
45. Domingo L, Romero A, Belvis F 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*. sept 2011;21(9):2020-2028.
46. De Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med*. sept 2011;53(3):134-140.
47. Van Breest Smallenburg V, Duijm LE, Voogd AC et al. Lower sensitivity of screening mammography after previous benign breast surgery. *Int J Cancer*. janv 2012;130(1):122-128.
48. Sung JS, Malak SF, Bajaj P et al. Screening breast MR imaging in women with a history of lobular carcinoma in situ. *Radiology*. nov 2011;261(2):414-420.
49. Sung JS, Lee CH, Morris EA et al. Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology*. avr 2011;259(1):65-71.
50. Ozanne EM, Drohan B, Bosinoff P et al. Which risk model to use? Clinical implications of the ACS MRI screening guidelines. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. janv 2013;22(1):146-149.
51. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ et al. Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol*. 1 août 2011;29(22):2985-2992.
52. Brennan ME, Houssami N, Lord S 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*. 20 nov 2009;27(33):5640-5649.

53. Gotzsche PC. Relation between breast cancer mortality and screening effectiveness: systematic review of the mammography trials. *Dan Med Bull*. mars 2011;58(3):A4246.
54. Le-Petross HT, Shetty MK. Magnetic resonance imaging and breast ultrasonography as an adjunct to mammographic screening in high-risk patients. *Semin Ultrasound CT MR*. août 2011;32(4):266-272.
55. Warner E. The role of magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer. *Top Magn Reson Imaging*. juin 2008;19(3):163-169.
56. Assi V, Warwick J, Cuzick J et al. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol*. janv 2012;9(1):33-40.
57. Boetes C. Update on screening breast MRI in high-risk women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. mars 2011;38(1):149-1ix.
58. Hooley RJ, Andrejeva L, Scoutt LM. Breast cancer screening and problem solving using mammography, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Q*. mars 2011;27(1):23-47.
59. Burda BU, Norris SL, Holmer HK et al. 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*. sept 2011;64(9):968-976.
60. Fletcher SW. Breast cancer screening: a 35-year perspective. *Epidemiol Rev*. juill 2011;33(1):165-175.
61. ANAES Service des recommandations et références professionnelles. Classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal). 2002.

## Annexe 1. Recherche bibliographique: équations de recherches utilisées dans Pubmed.

### 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  
(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  
(menopausal status[ti] OR menopause[mesh] OR postmenopausal[ti] OR menopause[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])

### Meta-analyse

metaanalys\* OR meta-analys\* OR meta analysis OR systematic review\* OR systematic overview\* OR systematic literature review\* OR systematical review\* OR systematical overview\* OR systematical literature review\* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/type OR cochrane database systrev/journal



**Revue de la littérature**

"Review Literature as topic"[MeSH] OR "Review"[Publication Type] OR "systematic review"[title]

**Essais contrôlés randomisés**

random\*/ti OR (Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies)/de OR Randomized Controlled Trial/pt OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study)/pt

**Essais contrôlés**

clinical trial\*/ti OR comparative stud\*/ti OR versus/ti OR Clinical Trial[Publication Type:NoExp] OR Comparative Study[PT]

**Etude de cohorte**

(cohort\* OR longitudinal stud\* OR follow-up stud\* OR prospective stud\* OR retrospective stud\*)/ti OR (Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)

## Annexe 2. Classification BIRADS de l'ACR de la densité mammaire

(Breast Imaging Reporting And Data System)

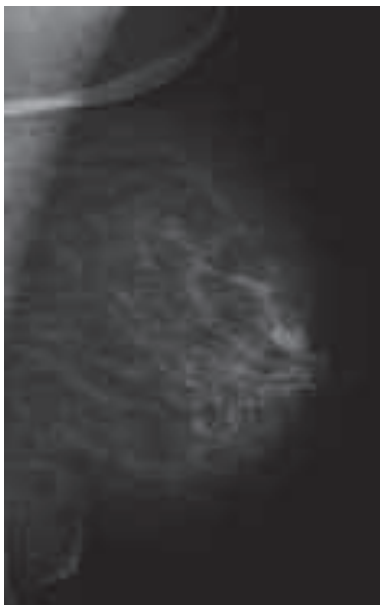


Image 1

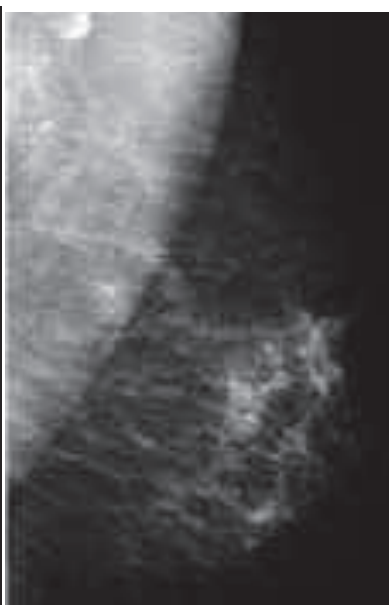


Image 2

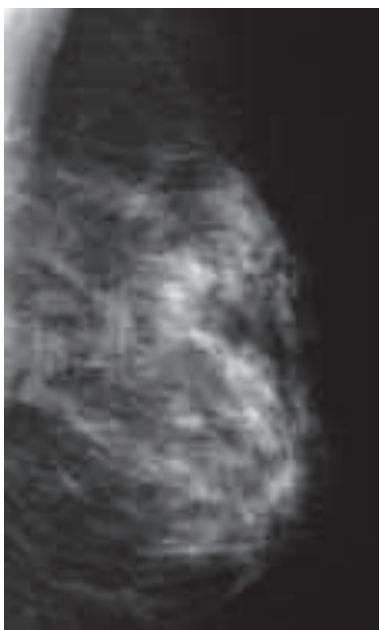


Image 3

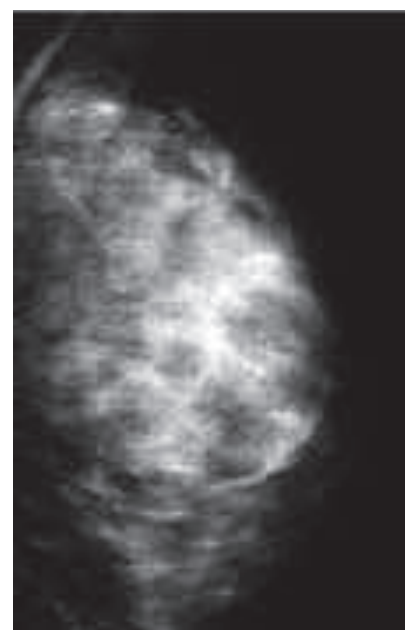


Image 4

*Image 1.* Type BIRADS D1. Le sein est presque complètement grasseux.

*Image 2.* Type BIRADS D2. Il y a des opacités fibroglandulaires éparses.

*Image 3.* Type BIRADS D3. Le tissu glandulaire est dense et hétérogène et cela peut diminuer la sensibilité de la mammographie.

*Image 4.* Type BIRADS D4. Le tissu mammaire est extrêmement dense ce qui peut masquer une lésion à la mammographie.

### Annexe 3. Score d'Eisinger: Indication d'une consultation d'oncogénétique (9)

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

Ce score a été développé pour aider les médecins. Les éléments pris en compte et le poids de chacun sont indiqués dans le tableau. 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.

Un score d'Eisinger  $\geq 3$  a été choisi dans cette revue de littérature pour définir un risque familial pouvant nécessiter une stratégie de dépistage spécifique.

## **Annexe 4. Exemple de grille de lecture critique d'une évaluation de l'exactitude d'un test diagnostique**

### **Références:**

**Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk.**

Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, Böhm-Vélez M, Mahoney MC, Evans WP 3rd, Larsen LH, Morton MJ, Mendelson EB, Farria DM, Cormack JB, Marques HS, Adams A, Yeh NM, Gabrielli G; ACRIN 6666 Investigators.

Revue: JAMA 2012 Apr 4;307(13):1394-404. doi: 10.1001/jama.2012.388

### **Objectif:**

Déterminer les performances de dépistage de l'échographie mammaire annuelle et d'une IRM mammaire en complément de la mammographie annuelle de dépistage chez les femmes à haut risque de cancer du sein.

Objectifs secondaires d'analyse de la morbidité induite avec évaluation de l'augmentation des faux-positifs et du nombre de biopsies, et étude des caractéristiques des cancers diagnostiqués (bénéfice intermédiaire).

### **Justification:**

Des études ont montré que l'ajout d'une échographie mammaire augmente significativement la détection des cancers invasifs sans extension ganglionnaire. Cependant l'intérêt d'une échographie annuelle n'a pas été évalué.

Des études ont montré que l'IRM mammaire a des performances de dépistage supérieures à la mammographie associée à l'échographie mammaire chez les femmes à haut risque. Mais il existe un problème d'applicabilité dû au coût de l'IRM ; il est donc intéressant d'évaluer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire unique.

### **Maladie, tests diagnostiques étudiés:**

Étude des carcinomes canaux in situ et des cancers invasifs. Réalisation de mammographie, d'échographie mammaire réalisée par un médecin, IRM mammaire avec produit de contraste.

### **Schéma d'étude:**

Étude internationale prospective multicentrique (tirage au sort de l'ordre des examens) réalisée sur trois années de dépistage associant mammographie et échographie mammaire, dans 21 sites, pas de groupe contrôle. La troisième année, une IRM mammaire était ajoutée sans tirage au sort de l'ordre des examens.

### **Test de référence:**

Biopsie (mammaire ou ganglion axillaire) positive et suivi clinique à 12 mois.

**Biopsie réalisée uniquement en cas de lésion ayant un score ACR supérieur ou égal à 3.** En l'absence de biopsie et de mastectomie préventive, les patientes sont considérées comme étant non-malades si absence de diagnostic retrouvé à l'interrogatoire et/ou à la relecture des résultats réalisé au moins 11 mois après la 3ème mammographie.

### **Population étudiée, facteurs de risques étudiés, nombre de sujets:**

Population sélectionnée parmi les femmes de plus de 25 ans asymptomatiques se rendant à la mammographie annuelle de dépistage dans 21 centres.

Critères d'inclusion: Tissu mammaire dense ou extrêmement dense sur au moins un quadrant (BIRADS D3 et D4) et au moins un autre facteur de risque parmi les suivants:

1. mutation BRCA 1 ou 2
2. Antécédent de radiothérapie thoracique, médiastinale ou axillaire
3. Antécédent personnel de cancer du sein.
4. Risque de cancer du sein au cours de la vie > 25% selon les modèles Gail/Claus
5. Risque annuel de cancer du sein supérieur à 2,5% selon modèle de Gail
6. Risque annuel de cancer du sein supérieur à 1,7% selon modèle de Gail et densité mammaire BIRADS 4.
7. antécédent de biopsie montrant une hyperplasie lobulaire atypique, une hyperplasie canalaire atypique, un carcinome lobulaire in situ ou un papillome atypique.

Critères d'exclusion:

1. chirurgie mammaire datant de moins de 12 mois
2. prothèse mammaire
3. symptômes de pathologie mammaire
4. femme enceinte ou allaitante
5. cancer métastatique connu

6. 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)

2809 femmes recrutées d'avril 2004 à février 2006. 2662 femmes à risque ont été dépistées, 612 ont été incluses pour l'analyse de l'IRM.

### **Conduite de l'étude:**

Les données concernant la densité mammaire, les facteurs de risque, l'âge, l'ethnie, la ménopause étaient regroupées.

Chaque patiente était ensuite dépistée par mammographie et échographie mammaire selon un ordre tiré au sort. Puis deux autres séries d'examens annuels étaient proposés, la deuxième incluant mammographie et échographie et la troisième incluait en plus une IRM mammaire dans les 8 semaines suivant la mammographie. Les examens, que ce soit mammographie et échographie, ou IRM mammaire, devaient être réalisés à moins de 91j d'intervalle.

Certaines femmes étaient exclues du groupe IRM mammaire après la troisième série de mammographie plus échographie 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.

Analyse des taux de détection des cancers (taux d'imagerie suspecte et biopsie confirmant), la sensibilité, la spécificité, taux de rappel, valeur prédictive positive, taux de suivi à court terme, taux de biopsies, calcul de l'aire sous la courbe ROC concernant le score BIRADS, caractéristiques des cancers dépistés.

Calculs de performance de chaque examen individuellement, association mammographie et échographie, association mammographie et IRM +/- échographie.

### **Principaux résultats:**

2662 femmes à risque ont été dépistées par 7473 mammographies plus échographies durant l'étude (groupe sans IRM).

612 participantes analysées dans le groupe IRM mammaire. A noter que les femmes qui ont accepté l'IRM mammaire étaient à plus haut risque, plus jeune, et plus susceptibles d'avoir un antécédent personnel de cancer du sein.

Age moyen de 55 ans. 1400 femmes (53,09%) avaient un antécédent personnel de cancer du sein.

111 diagnostics de cancer retrouvés.

L'analyse des résultats était réalisée par sous-groupe: série 1 mammographie + échographie: 2659 patientes, séries 2 et 3 mammographie et échographie 4814 patientes, groupe IRM mammographie + échographie + IRM: 612 patientes.

		Groupe séries 1, 2 et 3 mammographie + échographie 2662 patientes		Groupe IRM + mammographie + échographie 612 patientes	
		Sensibilité ACR≥3	spécificité	Sensibilité ACR≥3	spécificité
Mammographie seule	Groupe série 1  2659 patientes	55,6% ( 95% CI, 38.1- 72.1)	89% (95% CI , 87.8- 90.3)		
	Groupe série 2 et 3  4814 patientes	52% (95% CI, 0.40- 0.64);	91% (95% CI, 0.90- 0.92)	31% (95% CI, 0.11- 0.59)	92% (95% CI, 0.90-0.94)

Mammo + écho	Groupe série 2 et 3	0.76 (95% CI, 0.65- 0.85)	0.841 (95% CI, 0.83- 0.85)	0.44 (95% CI, 0.20-0.70, P = .004);	0.84 (95% CI, 0.81- 0.87; P < .001)
	Groupe série 1	0.944 (0.813-99.3)	0.743 (72.6- 0.76)		
Mammo+ écho + IRM				1.00 (95% CI, 0.79- 1.00)	0.65 (95% CI, 0.61- 0.69)
Mammo+ IRM				1.00 (95% CI, 0.79- 1.00)	0.71 (95% CI, 0.67- 0.74)
IRM seule				0.875 (95% CI, 0.62- 0.98)	75.7 (95% CI, 0.72- 0.79)

Taux de détection supplémentaire par l'ajout de l'échographie sur les 2ème et 3ème tours: 3.7 pour 1000 (95% IC 2.1-5.8, p<0.001).

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

VPP1= taux de cancers parmi les tests positifs (ACR≥3), que la biopsie soit réalisée ou pas.

Parmi ceux ayant réalisé au moins une des 3 séries mammo+ écho:

- première série: mammographie + échographie: 4.8% (3.4-6.7), mammographie seule: 6.5% (4-9.9)
- 2ème et 3ème séries: mammographie + échographie:7% (5.4-9), mammographie seule:8.6% (6.2-11.6)

Dans le groupe IRM, ayant réalisé l'IRM en plus de la troisième série au moins:

- 3ème série: mammographie+ échographie + IRM: 7.2% (4.2-11.4). Attention: donnée du groupe IRM mammographie+ échographie:VPP1= 7%.

Pour l'IRM seule, le taux de cancers parmi les IRM positives (VPP1) était de 8.8% (4.9-14.3), que la biopsie est été réalisée ou pas. Le taux de cancers parmi les IRM positives qui avaient la biopsie (VPP3= VPP des biopsies) était de 23.1% (12.5-38.8)

	IRM+ Mammographie+échographie	Mammographie +échographie
	Versus mammographie+ échographie	Versus mammographie seule
% de biopsie du à l'ajout de l'examen	+ 7% (4,8-9,2 p< 0,001)  (dont 19% de cancer)  81% de biopsies inutiles	+ 5% (4,4-5,7 p<0,001) sur les 2ème et 3ème séries.  (dont 7.4 % de cancer)  92.6% des biopsies inutiles
Nombre d'examen nécessaire pour dépister un cancer supplémentaire	68 (95% CI, 39- 286) après résultats mammographie et échographie négatifs.	234 (95% CI, 173-345)

Effets de la répétition annuelle des mammographie + échographie:

- L'aire sous le courbe ROC augmente chaque année.
- La VPP tend à augmenter (taux de biopsies positives parmi les tests positifs qui ont eu la biopsie) est de 11% (95% IC 0.08-0.16) pour la



première série, et de 16% (95%IC 0.12-0.21) pour les séries suivantes (p non disponible).

- Le pourcentage de biopsies supplémentaires dûes à l'échographie diminue avec la répétition annuelle de celle-ci:

Pourcentage de biopsies après mammographie + échographie:

10.2% pour la première série (IC 95% 9.1-11.4), 7% (IC 95% 6.3-7.8) pour les suivantes (p<0.001).

Versus 2.4% et 2% pour la mammographie.

#### Caractéristiques des cancers dépistés:

Caractéristiques des tumeurs dépistées uniquement par mammographie: taille médiane 11.5mm, 55% invasives, 77% sans envahissement ganglionnaire

L'ajout de l'échographie a permis le diagnostic de cancers majoritairement invasifs (94% ) sans envahissement ganglionnaire (96%). Taille médiane 10mm.

L'ajout de l'IRM a permis le diagnostic de cancers majoritairement invasifs (89%) sans envahissement ganglionnaire dans les 9 cancers diagnostiqués uniquement par l'IRM.( 100%). Taille médiane 8.5mm.

#### Critères de lecture (exactitude d'un test diagnostique)

O:oui, I: incomplet, N: non, NA: ne s'applique pas, NSP: ne sait pas

Critères	O	I	N	NA	NSP	
<b>SCHEMA D'ETUDE</b>						
1 Formulation claire de l'objectif	X					
2 Hypothèse faite à priori	X					
<b>3 Test de référence décrit et adéquat</b>	X					
<b>4 Définition des tests évalués</b>	X					
<b>5 Indépendance des tests comparés</b>		X				Réalisation de l'IRM au 3ème tour uniquement en l'absence de cancer détecté au 1er ou 2ème tour par mammographie et échographie
<b>PROCEDURE DE SELECTION</b>						
<b>6 Critères d'inclusion décrits et adéquats</b>	X					
<b>7 Critères d'exclusion décrits et adéquats</b>	X					
8 Modalités de recrutement claires et acceptables	X					

Critères	O	I	N	NA	NSP	
<b>9 Définition acceptable de la maladie et du normal</b>	X					
10 Panorama complet des malades	X					
12 Panorama complets des non malades				X		Étude de femmes à risque
13 Procédures identiques dans tous les groupes				X		
14 Taille de l'échantillon adaptée	X					
15 Règles éthiques respectées	X					
<b>CONDUITE DE L'ETUDE</b>						
<b>16 Description des modalités d'application des tests</b>	X					
17 Délais entre les tests décrits est acceptable	X					
<b>18 Interprétation en insu du test de référence</b>	X					
<b>19 Interprétation en insu des tests évalués</b>	X					
20 Retraits indiqués, expliqués et raisonnables			X			Exclusions expliquées mais paraissent trop importantes surtout dans le groupe IRM
21 Retrait équilibrés entre les groupes			X			
<b>ANALYSE DES RESULTATS</b>						
<b>22 Calcul de la sensibilité</b>	X					
<b>23 Calcul de la spécificité</b>	X					
24 Calcul des valeurs prédictives	X					
<b>25 Description des faux positifs et faux négatifs</b>	X					
<b>26 Description des effets indésirables</b>	X					
27 Prise en compte des variables importantes	X					Analyse par sous groupe dont antécédents personnels de cancer du sein
28 résultats vérifiables des données brutes	X					
29 Applicabilité en dehors du contexte expérimental	X					
30 Information sur la fiabilité			X			
31 Apport du test par rapport aux tests existants	X					

CONCLUSION : Qualité plutôt bonne.

## DISCUSSION (forces et faiblesses)

### Faiblesses:

La comparaison entre la performance de l'IRM + mammographie + échographie versus mammographie+échographie est biaisée car:

- Une trop forte proportion de femmes est exclue du groupe IRM: parmi 2184 femmes éligibles, 612 soit 28% ont finalement été incluses dans l'analyse. Dans le but de comparer deux stratégies de dépistage et d'en étudier la performance, il faudrait n'inclure que des femmes pour lesquelles les stratégies étudiées sont réalisables. Donc les femmes présentant une contre-indication à l'IRM et celles qui la refusent n'auraient pas dû être incluses, et toutes les femmes incluses devraient avoir accès à l'IRM.
- Les femmes ayant accepté l'IRM mammaire présentaient plus de facteurs de risque et étaient plus jeunes.

Analyse per-protocole et biais d'attrition.

### Forces:

Nombre de patientes important dans les groupes mammographie et échographie.

Étude de femmes à haut risque sélectionnées selon des facteurs de risque pertinents et bien définis.

Conditions d'étude permettant de discuter de la faisabilité des examens.

Étude du nombre de biopsies inutiles.

Étude de la performance de la répétition annuelle de l'échographie.

LECTEUR: Raphaëlle Vaissiere (28/01/2013)

## Annexe 5. Présentation des études exclues et motifs d'exclusion

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

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 et al. (2011) (42)	Cohorte prospective	IRM	NON, mutation BRCA uniquement	Incidence des cancers de stade avancés.	F	X	Comparabilité discutable des deux cohortes présentées.  Population étudiée inadaptée.
Venturini et al. (2013)(41)	Cohorte prospective monocentrique, résultats préliminaires	Mammographie numérique microdome, Echographie 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 de ces résultats préliminaires concernant l'étude de performance car pas de notion de suivi des tests négatifs. Permet d'apprécier l'applicabilité d'un programme de dépistage individuel selon les facteurs de risque.
Chiu et al. (2010)(43)	Étude prospective	Mammo	Densité mammaire	Se basée sur des estimations.	F	X	Objectif inadapté: évaluation du facteur de risque densité mammaire élevé.
Checka et al. (2012) (44)	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 et al. (2011)(45)	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 et al. (2011) (46)	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 et al. (2012)(47)	Cohorte rétrospective	Mammo	NON	Se	I	X	Population étudiée inadaptée (antécédent de chirurgie pour lésion bénignes sans atypie ou de réduction mammaire).
Sung et al. (2011)(48)	Étude rétrospective	IRM + Mammo	CLIS	Se, Sp, VPP, VP, 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 et al. (2011)(49)	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, délais variable entre mammographie et IRM, délais variable entre deux IRM.

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
Ozanne et al. (2013) (50)	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.
Boyd et al. (2011)(51)	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 et al. (2009)(52)	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. Modalité de réalisation des examens : bilan d'extension préopératoire.
C.Gotzsche et al. (2011) (53)	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.
D'Orsi et al. (2011) (38)	Revue critique	Mammo N Mammo A IRM (Echo)	Densité mammaire et femmes à haut risque (non précisé)	Se, Spe, VPP de l'IRM, cancers radio-induits, surdiagnostic	F	X	Revue non présentée car a de nombreuses références communes au rapport NZ-HTA. Documente la partie effets indésirables.
Le-Petross et al. (2011) (54)	Revue critique	Écho, Mammo IRM	Mutation BRCA, modèles de risque, radiothérapie thoracique	Se, Spe, taux de cancers supplémentaires détectés	F	X	Revue non présentée car a de nombreuses références communes aux rapports NZ-HTA et KCE.

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 et al. (2008) (55)	Revue simple	IRM + Mammo	Risque familial ou mutation BRCA	Se, Spe	B	X	Revue non présentée car a de nombreuses références communes au rapport NZ-HTA.
Assi et al. (2012)(56)	Revue simple	Mammo	Densité mammaire	NON	I	X	Qualité inacceptable. Pas de méthodologie précisée. Objectif inadapté : ne renseigne ni l'efficacité ni la performance
Colin et al. (2012)(36)	Revue simple	Mammo	Irradiation thoracique	Morbidité (cancers radio-induits)	F	X	Objectif inadapté : étudie les effets indésirables.
Boetes et al. (2011)(57)	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 et al. (2011) (58)	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 et al. (2011)(59)	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 et al. (2011) (60)	Avis d'expert	Mammo	NON	Faux positifs (coût), sur-diagnostic	I	X	Qualité inacceptable. Méthodologie non précisée.

## **Annexe 6. Classification ACR en 6 catégories des images mammographiques en fonction de degré de suspicion de cancer. Système BIRADS (61)**

- ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification «d'attente ».

- ACR 1: Mammographie normale.
- ACR 2: Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire.
- ACR 3 : Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée.
- ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique.
- ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer.



## Lexique des acronymes

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**ACR:** American College of Radiology

**BIRADS:** Breast Imaging Reporting And Data System

**CCIS:** Carcinome Canalaire In Situ

**CLIS:** Carcinome Lobulaire In Situ

**HAS:** Haute Autorité de Santé

**HCA:** Hyperplasie Canalaire atypique

**HLA:** Hyperplasie Lobulaire atypique

**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 belge

**NPI score:** Nottingham Prognostic Index

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**ROC:** Receiver Operating Characteristic Curve (courbe ROC)

**THM:** Traitement Hormonal substitutif de la ménopause

**VPN:** Valeur Prédictive Négative

**VPP:** Valeur Prédictive Positive

## **Dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé: performances des stratégies de dépistage. Revue systématique de la littérature.**

---

Contexte: Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme. Il n'existe pas de consensus sur les modalités de dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé.

Objectif: Comparer les performances des différentes stratégies de dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque élevé.

Méthode: Revue systématique de la littérature. Les modalités de dépistage étaient la mammographie, l'échographie et l'IRM mammaire. Les critères de jugement étaient la performance des tests, la mortalité spécifique et le taux de stades avancés. La recherche a été effectuée sur Medline et les sites des sociétés savantes. Des grilles de lecture ont permis d'évaluer la qualité des études. Ce travail a été réalisé en collaboration avec la HAS.

Résultats: 6 études de cohortes prospectives étaient incluses, ainsi que 2 méta-analyses et 2 revues de littérature. La sensibilité de l'IRM était supérieure à l'association mammographie-échographie, elle-même supérieure à la mammographie seule. L'IRM avait une spécificité comparable à l'association mammographie-échographie et inférieure à la mammographie. Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans aux antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire, une mammographie annuelle réduisait la mortalité spécifique à 10 ans de 40 à 55%. Chez les femmes de 50 à 74 ans, indépendamment de la densité mammaire et de l'utilisation d'un THM, la mammographie annuelle n'était pas plus efficace que la mammographie tous les 2 ans.

Conclusion: Les données permettent de comparer les performances des différents examens. Il existe peu de données en morbi/mortalité pour évaluer l'efficacité des examens de dépistage dans les différents groupes de femmes à risque élevé. Un consensus d'expert est nécessaire pour réaliser un arbre décisionnel.

---

**Discipline administrative**: Médecine générale

**Mots-clés**: dépistage – cancer du sein – mammographie – échographie – IRM mammaire – risque élevé – performances – revue systématique de littérature.

Faculté de Médecine Ranguel – 133 route de Narbonne – 31062 Toulouse Cedex 04  
- France

**Directrices de Thèse**: Madame le Docteur FREYENS Anne

Madame le Docteur ROUGE BUGAT Marie-Eve