

Mémoire de Maîtrise en Médecine n° 4492

*Seins denses à la mammographie de
dépistage : utilité de l'échographie
complémentaire dans le programme
vaudois de dépistage du cancer du sein*

(Dense breasts on screening mammography : utility and futility
of additional ultrasound in the Vaudois program for breast
cancer screening)

Etudiant

Junod Samuel

Tuteur

Prof. Meuwly Jean-Yves

Dpt de radiodiagnostic et de radiologie interventionnelle

Expert

Dr. Bulliard Jean-Luc

Institut universitaire de médecine sociale et préventive

Lausanne, 15.12.2017

Remerciements à

Mon tuteur, le Professeur Jean-Yves Meuwly, mon expert, le Docteur Jean-Luc Bulliard, La Fondation pour le dépistage vaudois contre le cancer du sein, plus particulièrement Docteur Cyril Ducros et Madame Julia Styles, pour leur grande aide dans la réalisation de ce travail. Ainsi qu'à ma famille pour leur aide dans la rédaction.

Table des matières

1. Introduction	4
1.1 Contexte	4
1.2 Motivation du projet de recherche	7
1.3 Objectifs	8
2. Méthodologie.....	9
3. Résultats.....	11
4. Discussion.....	20
5. Conclusion	25
6. Conflit d'intérêt	25
7. Références.....	26
8. Annexes	27
8.1 Questionnaire	27
8.2 Courrier de la FVDC	31

1. Introduction

1.1 Contexte

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en Suisse. Il est aussi la première cause de décès par cancer chez les femmes. Le nombre de nouveaux cas en 2015 en Suisse était estimé à 6'209 et le nombre de décès dus au cancer du sein à 1'403 (1). Le canton de Vaud a été le premier canton Suisse à mettre en place un programme de dépistage dans les années 90. Il propose une mammographie tous les deux ans chez les femmes âgées de 50 à 69 ans (jusqu'à 74 ans depuis 2017) (2). Ce programme permet chaque année de détecter plus d'une centaine de cancers (Tableau 1). La mammographie de dépistage met en évidence des cancers à des stades précoces. Elle est le seul examen de dépistage ayant démontré son efficacité avec une réduction de la mortalité du cancer du sein (3)(4).

Tableau 1 : Cancers du sein dépistés par année dans le programme vaudois de dépistage

Année	Nombre de femmes dépistées	Nombre de cancers confirmés suite à mammographie positive	Taux de détection des cancers
2012	20'629	113	0,55%
2013	21'547	135	0,63%
2014	20'423	103	0,5%
2015	21'788	129	0,59%
Total	84'387	480	0,57%

Source : FVDC (Cyril Ducros), le 19.07.2017

La mammographie ne permet toutefois pas de détecter tous les cancers. La sensibilité de la mammographie est fortement dépendante de la densité des seins. La densité des seins se réfère à l'absorption des rayons X à la mammographie: un sein riche en tissu épithélial et en stroma conjonctif absorbe fortement les rayons X

et son image mammographique est dense, alors qu'un sein grasseux laisse passer le rayonnement et son image est de faible densité, transparente (5).

L'influence de la densité des seins sur les performances de la mammographie est reconnue depuis longtemps et plusieurs systèmes d'évaluation de la densité des seins ont été proposés. Le système le plus utilisé actuellement est la classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'American College of Radiology (6) (Tableau 2).

Tableau 2 : La classification BI-RADS pour les seins denses

4 ^{ème} édition	Description	5 ^{ème} édition (dès 2013)	Description
1	Les seins sont presque entièrement grasseux, moins de 25 % de tissus fibroglandulaires	a	Les seins sont presque entièrement grasseux
2	Présence de quelques opacités fibroglandulaires éparses, 25 à 50 % de structures denses	b	Présence de zones éparses de densité fibroglandulaire
3	Tissus mammaires denses et hétérogènes, ce qui peut masquer de petites masses, 51 à 75% de tissus denses	c	Les seins sont denses hétérogènes, ce qui peut masquer de petites masses
4	Les seins sont extrêmement denses, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie, plus de 75% de tissus denses	d	Les seins sont extrêmement denses, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie

Cette classification fait intervenir la vision subjective du radiologue qui lit la mammographie. Les proportions décrites pour chaque catégorie sont : environ 10% de 1/a, 40% de 2/b, 40% de 3/c et 10% de 4/d (7). Il existe une grande variabilité inter et intra-observateur dans l'évaluation de la densité des seins. Pour cette raison,

des logiciels d'évaluation automatique ont été développés. Malgré des recommandations dans ce sens, ils ne sont pas encore utilisés dans le programme du dépistage du canton de Vaud, où la densité continue à être évaluée subjectivement par les radiologues (2). En cas de discordance entre les deux lecteurs de la mammographie de dépistage, l'avis du deuxième lecteur (le plus expérimenté) prime.

La sensibilité de détection du cancer est de l'ordre de 87% pour des seins gras (BIRADS 1/a), mais seulement de 62.9% pour des seins extrêmement denses (BIRADS 4/d) (8). La diminution de la sensibilité de détection des cancers sur la mammographie est liée à un effet de masquage par la densité du tissu environnant, le contraste s'estompant entre la lésion tumorale et le tissu normal dense. Les femmes ayant des seins denses ont donc un risque augmenté d'avoir un cancer non détecté sur une mammographie. De plus, la densité élevée des seins est également considérée comme un facteur de risque intrinsèque. Une méta-analyse de McCormack et Dos Santos Silva (9) a montré que les risques relatifs de cancer du sein en fonction de la densité sont de 1,79 pour les femmes BIRADS 1/a, 2,11 pour les femmes BIRADS 2/b, 2,92 pour les femmes BIRADS 3/c et 4,64 pour les femmes BIRADS 4/d. Ce risque est également estimé à 1,2 fois pour les densités BIRADS 3/c et à 2,1 fois pour les densités BIRADS 4/d, par rapport aux femmes qui ont un risque moyen de cancer du sein(7)(10)(11).

Afin de compenser cette faiblesse de la mammographie chez les femmes aux seins denses, l'utilisation d'examen complémentaires tels que la tomosynthèse, l'échographie (ultrason (US)) et l'IRM a été évaluée (6). L'adjonction de l'échographie en particulier permet d'améliorer la sensibilité, avec une augmentation de détection des cancers. En contre partie, il y a une diminution de la spécificité et une augmentation des faux positifs. Ceci augmente le risque de faire des biopsies et d'autres examens complémentaires (6)(10). Une revue systématique de Melnikow et al (6), publiée en 2016, et analysant des études de 2000 à 2015, estime que l'échographie complémentaire chez des femmes aux seins denses (BIRADS 3/c et 4/d) a une sensibilité de 80 à 83%, une spécificité de 86,4 à 94,5% et une valeur prédictive positive de 3,2 à 7,5%. Cette étude estime le taux de détection de cancer à 4,4%, le taux de rappel (imagerie et/ou biopsie) à 13,9% et le taux de biopsie à

5,9%. Une autre étude récente de Chang et al (12), réalisée sur une population à risque moyen, indique un taux global de détection de cancer de l'US effectué après une mammographie normale de 3,3 ‰, de 5,1‰ pour les seins denses (BIRADS 3/c et 4/d) et de 7,7‰ chez les femmes dont les seins sont extrêmement denses (BIRADS 4/d). Dans cette étude, la valeur prédictive positive des biopsies était de 5,3%. Tous les cancers avaient été identifiés chez des femmes à seins denses.

L'intérêt d'un examen complémentaire à la mammographie chez les femmes aux seins denses a surtout été souligné aux USA à la suite de l'introduction de lois dans certains Etats qui obligent les radiologues à indiquer la densité des seins sur tous les résultats de mammographie. Malgré ces lois, les USA n'ont pas de recommandation claire pour la prise en charge complémentaire des femmes aux seins denses (5)(7). De plus, le facteur de risque des seins denses est controversé par le « American College of Radiology » et estimé modeste par le « American Congress of Obstetricians and Gynecologists »(10). Les Etats-Unis ont tendance à classer les femmes en fonction de leur risque de cancer ; les femmes à haut risque devraient bénéficier d'une tomosynthèse suivie d'un IRM ou d'US, les femmes avec un risque intermédiaire d'une tomosynthèse puis d'une échographie et les femmes avec un risque faible uniquement d'une tomosynthèse ou d'aucune investigation (10). Cependant les USA s'intéressent aux catégories BIRADS 3/c et 4/d, alors que la Suisse se concentre sur les BIRADS 4/d.

1.2 Motivation du projet de recherche

Depuis 2012, le programme vaudois de dépistage du cancer du sein propose aux femmes avec des seins de densité BIRADS 4/d de faire une échographie complémentaire hors programme, à la suite de leur mammographie de dépistage. La Fondation vaudoise pour le dépistage du cancer (FVDC) a déjà réalisé une étude préliminaire sur le suivi de cette recommandation en 2012. Elle a montré que moins de 50 % des femmes à qui une échographie complémentaire a été proposée, l'ont effectivement réalisée. Ces examens ont néanmoins permis de découvrir 3 cancers, ce qui correspond à 2.6 % de tous les cancers dépistés en 2012. Le si faible taux d'adhérence à la recommandation avait toutefois soulevé la question des freins à la compliance (13).

Dans le programme vaudois de dépistage du cancer du sein, chaque année 2 à 3% des femmes sont identifiées avec des seins BIRADS 4/d, ce qui représente 400 à 600 femmes. La prise en compte de 4 années de dépistage doit permettre d'arriver à inclure environ 2'000 femmes. Selon les données de la littérature, entre 9 et 16 cancers auraient dû être détectés avec l'échographie complémentaire.

L'impact de la recommandation depuis son introduction n'est donc pas connu. Une étude rétrospective portant sur les années 2012-2015 devrait permettre de déterminer l'impact d'une échographie complémentaire en cas de seins extrêmement denses sur le taux de détection de cancer.

1.3 Objectifs

L'objectif primaire de ce travail de maîtrise est d'évaluer l'impact de la recommandation d'une échographie complémentaire chez les participantes au programme vaudois de dépistage du cancer du sein, chez qui des seins denses BIRADS 4/d ont été mis en évidence, en l'absence de lésion suspecte (dépistage négatif). L'objectif secondaire est d'identifier les raisons pour lesquelles certaines femmes invitées à réaliser une investigation complémentaire à la suite de leur mammographie de dépistage ne l'ont pas faite.

2. Méthodologie

Il s'agit d'un projet uni-centrique vaudois de type observationnel. Il est composé d'un volet rétrospectif, ainsi que d'un volet prospectif. Les deux volets ont obtenu l'accord de la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (Protocole 2016-01105).

Le volet rétrospectif inclut l'ensemble des femmes dont la mammographie de dépistage dans le cadre du programme vaudois s'est révélée négative et qui ont reçu une invitation à réaliser une échographie complémentaire à la suite de la découverte de seins denses à cette mammographie (BIRADS 4/d), entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2015. Elles ont été identifiées à travers les bases de données de la FVDC.

La FVDC possédait une bonne partie des rapports d'échographie et, le cas échéant, des autres investigations des femmes ayant effectué l'échographie recommandée. Une demande aux différents instituts de radiologie a été effectuée pour les femmes dont le rapport d'échographie n'était pas disponible. Il a également été demandé les résultats de tous les examens complémentaires radiologiques et pathologiques qui avaient été recommandés afin de diagnostiquer les éventuels cancers.

Afin d'identifier toutes les femmes qui n'avaient pas réalisé l'échographie, nous avons dû trier l'ensemble des données. Nous avons donc mis de côté toutes les femmes qui avaient effectué l'échographie recommandée, y compris celles qui avaient été convoquées à deux reprises et qui ne l'avaient effectuée qu'une seule fois. Les femmes qui n'avaient pas effectué l'échographie recommandée ont été incluses dans le volet prospectif de l'étude.

Un questionnaire (Annexe 1), accompagné de la feuille d'information et de la déclaration de consentement, a été envoyé à ces dernières dans le but de recueillir des informations sur la compréhension du courrier de la FVDC et sur les raisons qui les avaient motivées à effectuer ou pas l'échographie et d'identifier, le cas échéant,

les éventuelles femmes dont le rapport d'échographie n'aurait pas été communiqué à la FVDC.

Les femmes décédées, parties de Suisses ou sans consentement écrit concernant le recueil des données ont été exclues de la partie prospective de l'étude (figure 1). Par contre, toutes les femmes ayant participé au dépistage de 2012 à 2015 et identifiées avec des seins denses BIRADS 4/d ont été incluses dans la partie rétrospective.

Les informations recueillies ont permis de mettre en évidence le nombre de femmes qui avait fait l'échographie par année (2012, 2013, 2014, 2015), le nombre d'exams complémentaires et le nombre de cancers identifiés grâce à l'échographie recommandée. Nous avons également essayé d'identifier si certaines femmes BIRADS 4/d avaient eu un cancer alors qu'elles n'avaient pas suivi la recommandation. Les résultats des questionnaires ont permis de relever les raisons pour lesquelles les femmes n'avaient pas effectué cet examen recommandé et d'essayer d'identifier les différences entre le groupe des femmes qui l'ont fait et celles qui ne l'ont pas fait. Des analyses statistiques à l'aide du logiciel SPSS et du test de Chi-2 ont permis d'évaluer si la compréhension du courrier de la FVDC, la connaissance du risque des seins denses et la présence de cancer du sein dans la famille ou les connaissances différaient de manière significative entre les femmes qui avaient réalisé cette échographie et celles qui ne l'avaient pas faite. Le seuil choisi pour considérer une différence comme statistiquement significative était une valeur de p inférieure à 0,05.

Nous n'avons pas récupéré les rapports d'échographie des femmes qui ont répondu au questionnaire. Nous n'avons donc pas pu les classer selon la classification BIRADS diagnostic (tableau 4), faire la distinction entre les normales et les bénignes et identifier le type de cancer du sein.

3. Résultats

La FVDC a relevé que 1'836 femmes ont été évaluées BIRADS 4/d entre début 2012 et fin 2015. Deux cent douze de ces femmes ont reçu la recommandation deux fois à deux ans d'intervalle. Il y a eu donc un total de 2'048 recommandations à effectuer une échographie complémentaire envoyées entre 2012 et 2015.

Tableau 3 : Nombre de recommandations par année de dépistage et âge des femmes au moment du dépistage

Année	<50 ans	50-54 ans	55-59 ans	60-64 ans	65-70 ans	>70 ans	Total
2012	17	141	84	56	53	15	366
2013	4	178	86	70	48	5	391
2014	1	243	127	73	75	25	544
2015	5	358	154	116	91	23	747
12-15	27 (1,3%)	920 (44,9%)	451 (22%)	315 (15,4%)	267 (13%)	68 (3,3%)	2048 (100%)

Sur les 212 femmes qui ont reçu la recommandation deux fois à deux ans d'intervalle ; 65 (30,7%) ont fait l'échographie les deux fois, 31 (14,6%) l'ont fait uniquement à la première invitation, 42 (19,8%) l'ont fait uniquement la deuxième fois et 74 (34,9%) ne l'ont pas fait.

Rétrospectivement, 1072 (52,3%) des 2'048 recommandations (Figure 1a) ont été effectuées et leurs rapports de radiologie ont été envoyés directement ou après une demande à la FVDC. Neuf cent septante huit (91,2%) ont eu un US normal et 94 (8,8%) ont dû effectuer un ou plusieurs examens complémentaires ; 39 US supplémentaires, 11 IRM et 44 biopsies (4,1% avec un examen invasif). Six cancers ont été identifiés grâce à ces examens complémentaires (taux de détection par US de 5,6‰).

Tableau 4 : Résultats des 1072 échographies identifiées rétrospectivement par catégorie BIRADS

Catégories	Nombre
BIRADS 1 : Normale	522 (48,7%)
BIRADS 2 : Bénigne	457 (42,6%)
BIRADS 3 : Probablement bénigne	46 (4,3%)
BIRADS 4 : Indéterminé ou suspect	44 (4,1%)
BIRADS 0 : investigation incomplète	3 (0,3%)
Total	1072 (100%)

La classification BIRADS ci-dessus est différente de celle pour la densité. C'est une classification diagnostique. Elle est utile afin de diriger la suite des investigations. Les catégories BIRADS 1 et 2 ne nécessitent pas d'examen ou de surveillance complémentaire. La catégorie BIRADS 3 demande une surveillance rapprochée par échographie ou IRM. La catégorie BIRADS 4 exige une cytoponction et/ou une biopsie.

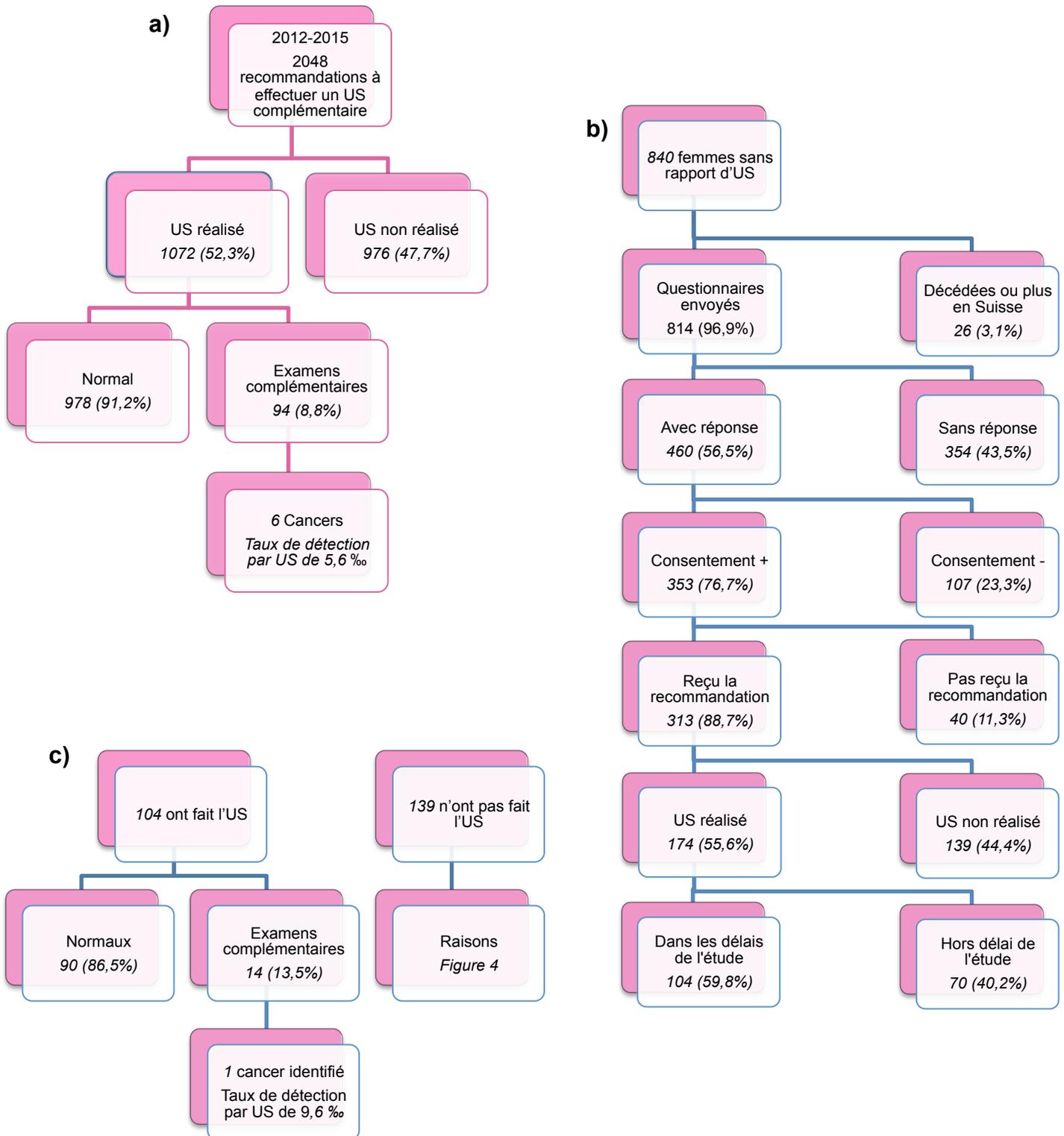
Toutes les images BIRADS 3 se sont révélées bénignes après un ou plusieurs contrôles à l'imagerie. Toutes les femmes qui ont eu un cancer avaient été identifiées BIRADS 4 lors de l'échographie recommandée et avaient donc eu une preuve histologique rapidement après. Il y avait 4 carcinomes canaux invasifs et 2 carcinomes lobulaires invasifs diagnostiqués par microbiopsie. Au final, 522 explorations échographiques étaient normales (BIRADS 1) et 544 bénignes après des investigations complémentaires dans les catégories autres que BIRADS 1.

Pour 840 (45,8%) femmes (Figure 1b), nous n'avons pas retrouvé de rapport d'échographie. Elles ont donc été incluses dans la partie prospective. Le questionnaire a été envoyé à 814 femmes car 26 étaient décédées ou parties de

Suisse depuis l'envoi du courrier de recommandation. Nous avons eu un taux de réponse de 56,5% (460 réponses). Trois cent cinquante trois (76,7%) femmes ont donné leur consentement pour le volet prospectif de l'étude. Quarante (11,5%) femmes nous ont dit qu'elles n'avaient pas reçu la recommandation à l'époque. Sur les 313 qui avaient reçu la recommandation, 174 (55,6%) nous ont rapporté qu'elle avait effectué l'échographie recommandée. Cependant, 70 de ces femmes ont donné une date qui ne correspondait pas au moment de la recommandation (accepté jusqu'à 1 année après la date de la mammographie). Au final, 104 recommandations supplémentaires ont été incluses. Il y a également eu 14 (13,5%) examens complémentaires dont 6 (5,8%) biopsies et 1 cancer a été découvert (Figure 1c).

Figure 1 : Démarche de l'étude :

- a) Résultats identifiés rétrospectivement,
- b) Questionnaires envoyés et détails des retours,
- c) Résultats identifiés à partir des questionnaires.



Au final, entre 2012 et 2015 (Figures 2 et 3, et tableau 4), 1'176 (57,4%) recommandations ont été suivies. Pour les 872 femmes restantes, elles n'ont soit pas suivi la recommandation, soit elles n'ont pas souhaité participer à l'étude. Cent huit femmes (9,2%) ont effectué un ou plusieurs examens complémentaires (Figure 3) ; 46 US complémentaires, 12 IRM et 50 microbiopsies (4,2% avec un examen invasif). Sept (5,9‰) cancers ont été identifiés grâce à ces examens. La valeur prédictive positive des microbiopsies est de 14%. Par rapport aux 480 cancers détectés lors du dépistage mammographique, cela représente un taux de 1,5% de cancers supplémentaires. Trois femmes avec des seins denses BIRADS 4/d, qui n'avaient pas effectué l'US recommandé, ont été diagnostiquées avec un cancer dans l'intervalle entre deux mammographies de dépistage.

Figure 2 : Ventilation des 2048 recommandations échographiques selon le statut de leur suivi

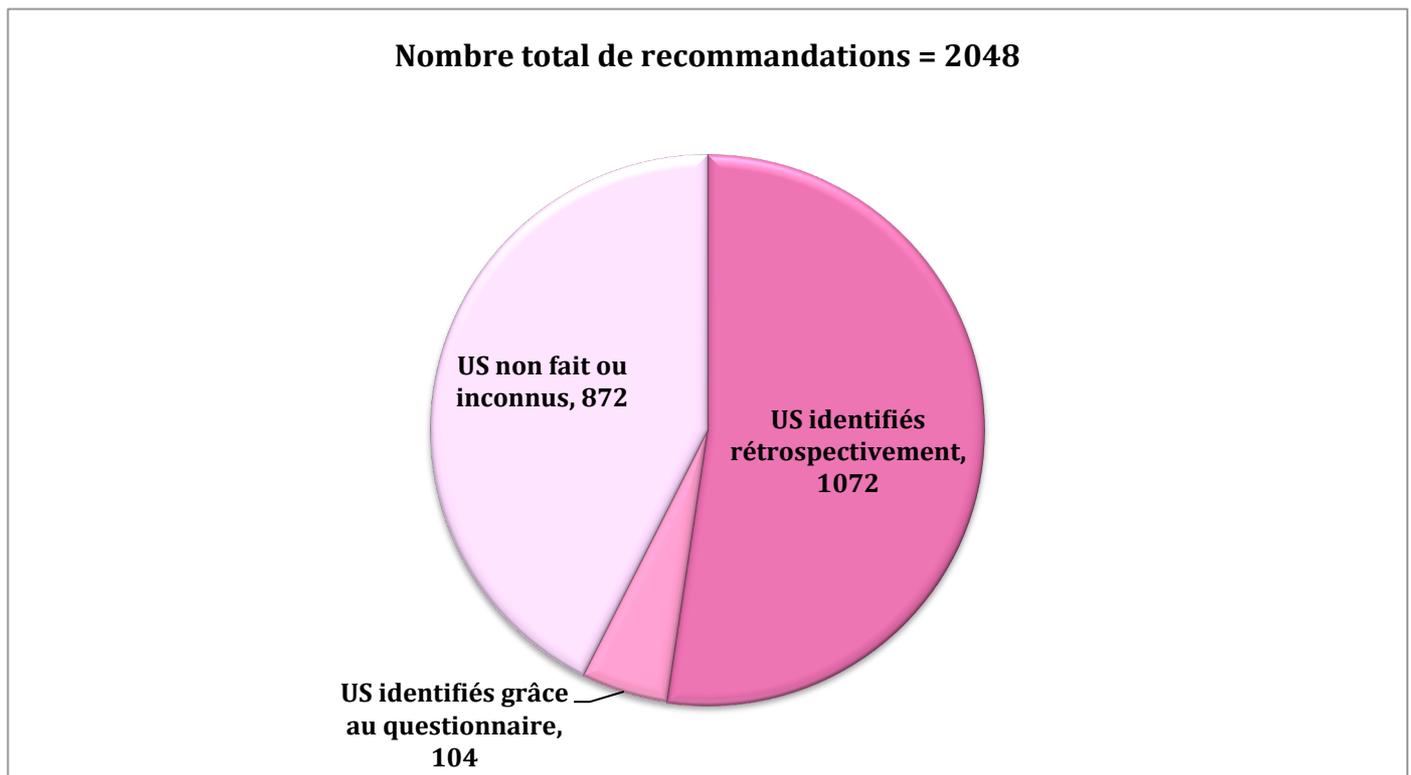


Figure 3 : Types d'examens complémentaires réalisés suite à l'échographie recommandée selon la source de leur suivi

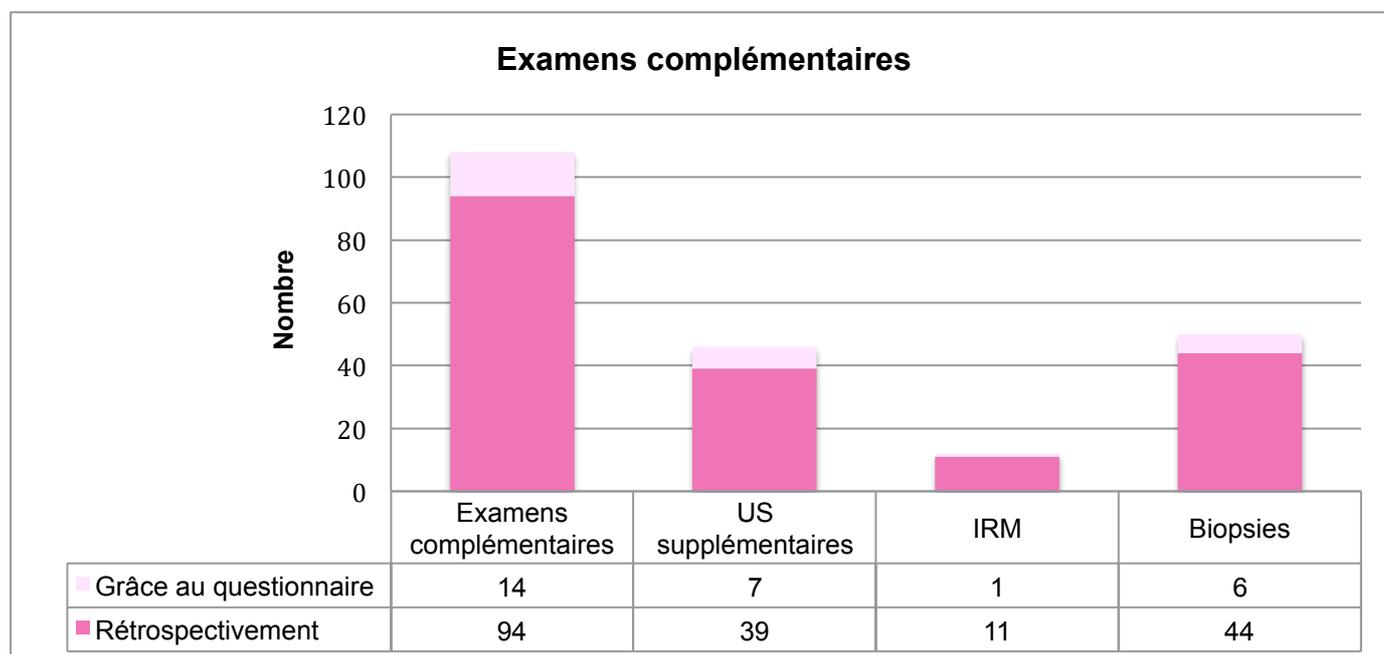


Tableau 5 : Résultats par année montrant à partir du nombre de femmes dépistées, les nombres et proportions de femmes classées BIRADS 4/d, qui ont réalisé l'US recommandé, ainsi que les examens complémentaires effectués et les cancers identifiés.

Année	2012	2013	2014	2015	2012-2015
Nb de femmes dépistées	20'629	21'547	20'423	21'788	84'387
Nb de femmes BIRADS 4/d	366	391	544	747	2'048
Proportion de femmes BIRADS 4/d	1,8%	1,8%	2,7%	3,4%	2,4%
US fait	173 (47,3%)	225 (57,5%)	310 (57%)	468 (62,6%)	1'176 (57,4%)
US non fait ou inconnu	193	166	234	279	872
US complémentaires ¹	3	10	14	19	46
IRM	2	2	5	3	12
Biopsies	7 (4%)	10 (4,4%)	13 (4,2%)	20 (4,3%)	50 (4,2%)
Examens complémentaires ²	12 (6,9%)	22 (9,8%)	32 (10,3%)	42 (9%)	108 (9,2%)
Cancers identifiés à l'aide de l'US ³	4 (23‰)	1 (4,4‰)	0 (0‰)	2 (4,3‰)	7 (5,9‰)

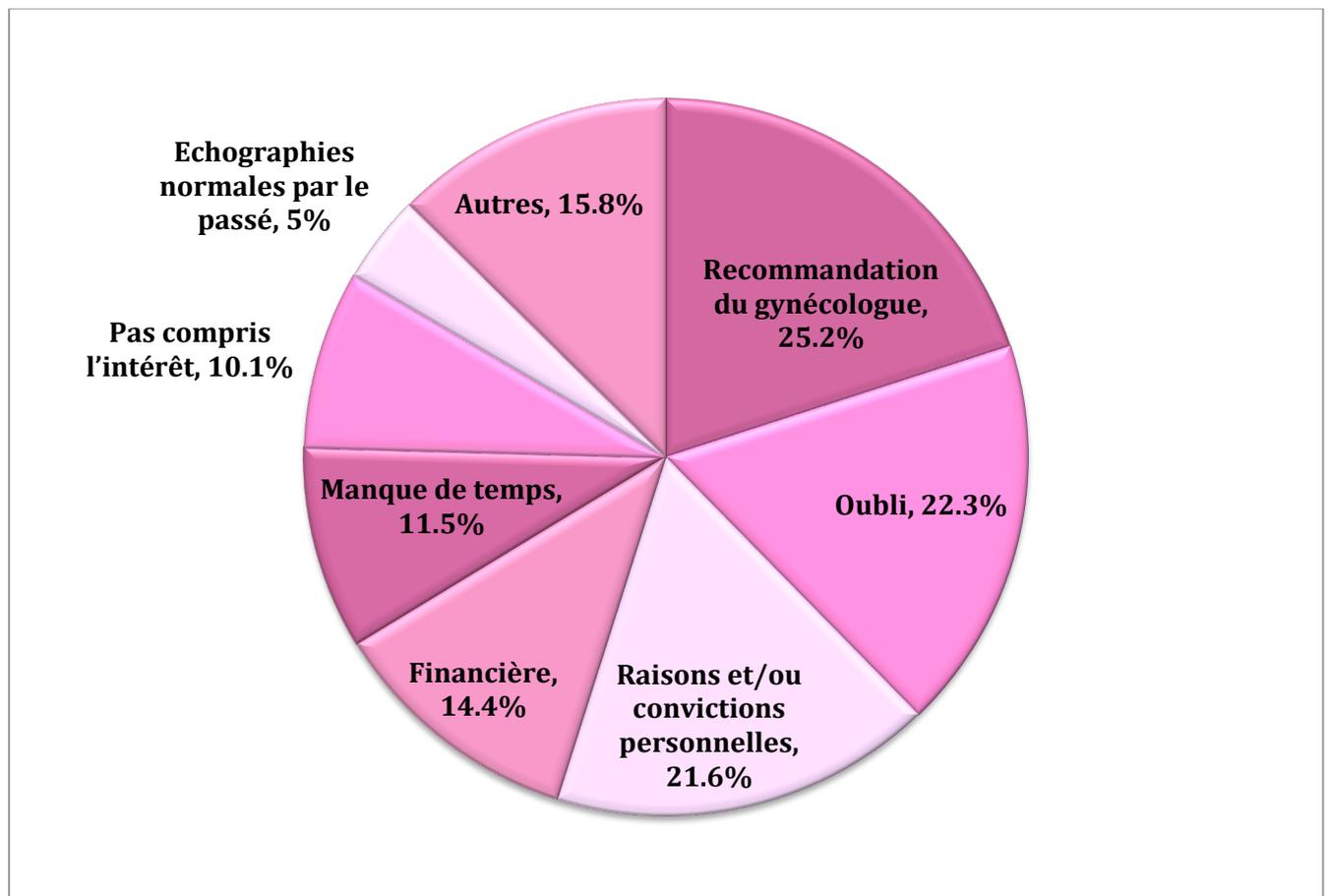
1) US de contrôle fait à distance (3-6 mois) de l'US recommandé (pour surveillance d'une évolution).

2) Ensemble des examens complémentaires (US complémentaires + IRM + biopsies).

3) La proportion (...‰) représente le taux de détection des cancers par rapport au nombre d'échographie.

Les raisons évoquées par les 139 femmes qui rapportent ne pas avoir effectué l'échographie recommandée sont exposées dans la Figure 4. Les raisons les plus citées sont par ordre croissant de fréquence : la recommandation du gynécologue à ne pas réaliser l'échographie, l'oubli, les raisons et/ou convictions personnelles, le côté financier, le manque de temps, l'incompréhension de l'intérêt de la recommandation et le fait d'avoir eu un ou des examens normaux par le passé. Les raisons et/ou convictions personnelles regroupent toutes les femmes qui pour des raisons personnelles n'ont pas pu faire l'examen (problèmes familiaux, problème de santé,...), ainsi que les femmes qui ne jugeaient pas utile de faire cet examen sur la base de leurs croyances et/ou représentations du cancer et du dépistage.

Figure 4 : Raisons invoquées par les 139 femmes n'ayant pas suivi la recommandation



Le total est supérieur à 100% comme chaque femme avait la possibilité de mettre plusieurs réponses et que chaque raison est représentée en pourcentage de femme.

Afin de comparer les femmes qui ont fait l'échographie complémentaire avec celles qui ne l'ont pas fait, différentes questions avaient été posées dans le questionnaire. Les réponses ventilées selon la réalisation de l'échographie complémentaire sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Comparaisons des réponses au questionnaire entre le groupe des femmes qui ont fait l'échographie recommandée et le groupe de celles qui ne l'ont pas fait.

Différentes questions du questionnaire (annexe 1)	Proportion de oui chez les femmes qui ont fait l'échographie (N = 174)	Proportion de oui chez les femmes qui n'ont pas fait l'échographie (N = 139)	Proportion de oui chez l'ensemble des femmes qui ont répondu au questionnaire (N = 313)	Valeur p ¹
Courrier clair	96 %	89,2%	93%	0.110
Inquiétée par le courrier	35,1%	25,2%	30,7%	0.056
Compris pourquoi l'US a été recommandé	95,4%	86,3%	91,4%	0.006
Connaissance du risque des seins denses	61,5%	59%	60,4%	0.608
Va continuer le dépistage	86,2%	82,7%	84,7%	0.517
Cancer du sein dans la famille	29,9%	19,4%	25,2%	0.036
Cancer du sein chez les connaissances	64,9%	67,6%	66,1%	0.245

1) Test du Chi-2.

Le suivi de la recommandation est associé à la compréhension de pourquoi l'échographie a été recommandée ($p=0.006$) et au fait d'avoir eu un cancer du sein dans la famille ($p=0.036$). Il n'y a par contre pas de différence significative pour la clarté du courrier de recommandation, l'inquiétude créée par le courrier, la connaissance du risque des seins denses, ainsi que les cancers du sein dans les connaissances. Une proportion semblable de femmes dans les deux groupes (environ 85%) a l'intention de continuer le dépistage par mammographie en sachant que les seins denses sont difficiles à évaluer par cet examen.

Les commentaires des questionnaires ont fait ressortir différents points. Treize femmes avaient fait l'échographie complémentaire chez leur gynécologue. Quatre femmes l'ont effectué en France, dont une pour avoir la mammographie, l'échographie et le résultat le jour même, ainsi que pour des raisons financières (y compris les autres femmes). Cinq femmes souhaitent que l'US soit fait directement après la mammographie (2 n'ont pas fait l'échographie et 3 l'ont fait). Deux femmes, qui n'avaient pas fait l'US, signalent qu'elles vont prendre rendez-vous suite à notre courrier.

4. Discussion

L'analyse de l'ensemble des données rétrospectives et prospectives a montré que la recommandation d'une échographie en cas de seins extrêmement denses a été suivie, sur les quatre ans, par 57,4% des femmes. La proportion de rappel (imagerie et/ou biopsie) s'est élevée à 9,2%, dont 4,2% pour des biopsies. Ceci a permis d'identifier 7 cancers. Ils correspondent à 5,9‰ de toutes les échographies effectuées. Il est important de rappeler que ces 7 cancers n'ont pas été détectés par la mammographie de dépistage ; ce sont donc des faux négatifs du dépistage.

L'étude de Chang et al. (12), qui porte uniquement sur des femmes aux seins extrêmement denses (BIRADS 4/d), sert de bon point de comparaison à notre étude. Ils obtiennent un taux de détection de 7.7‰. La méta-analyse américaine de Melnikow et al (6), qui s'intéresse aux femmes avec des seins BIRADS 3/c et 4/d, avait quant à elle montré un taux de détection de cancer de 4.4‰, un taux de rappel (imagerie et/ou biopsie) à 13.9% et un taux de biopsie à 5.9%.

Dans le canton de Vaud, seuls 4,2% des échographies ont conduit à des examens invasifs (50 microbiopsies) et ceux-ci ont permis de détecter 7 cancers, pour une valeur prédictive positive de 14%. La littérature révèle des valeurs prédictives positives entre 3.2 et 7.5% (6)(12).

Certes le dépistage requiert beaucoup d'exams pour détecter des cancers. La FVDC a proposé, en quatre ans, la réalisation de plus de 80'000 mammographies pour trouver près de 500 cancers et elle y a ajouté encore plus de 1'100 échographies, une soixantaine d'imageries complémentaires et une cinquantaine de biopsies afin d'identifier 7 cancers supplémentaires. Cependant, il est important de rappeler que la mammographie de dépistage contribue à la baisse de la mortalité du cancer du sein, elle représente environ 40% de cette baisse (3)(4). De plus, toutes les femmes devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage le plus optimal possible et ne devraient pas être discriminées à cause d'une densité mammaire importante.

Il a été mis en évidence 3 cancers dans la ou les années suivant la mammographie chez des femmes qui n'avaient pas suivi la recommandation malgré leur densité de type 4/d. Ce chiffre est certainement sous-estimé, car il est difficile pour la FVDC de relever tous les cancers. Seul un lien avec les données du Registre vaudois des tumeurs permet de recenser exhaustivement ces cas. Par contre, il n'est pas possible de dire s'ils auraient pu être dépistés par l'échographie recommandée. En effet, certains cancers ne sont pas vus par échographie et il est possible que le cancer se développe après celle-ci.

Le deuxième objectif de l'étude a été d'évaluer les raisons pour lesquelles les femmes n'avaient pas effectué la recommandation. Il est important de souligner l'originalité de cette démarche. En effet, ceci n'avait encore jamais été évalué dans d'autres études.

L'argument le plus cité est celui de la recommandation du gynécologue. Cet élément est ressorti de manière d'autant plus importante qu'il n'avait pas été cité dans les propositions du questionnaire. Il a été cité par 25,2% de ces femmes. Il soulève la question de la communication entre la FVDC et les gynécologues, entre les radiologues et les gynécologues et de la communication des recommandations au sein de la spécialité des gynécologues.

Le deuxième argument le plus cité est l'oubli par 22,3% de ces femmes. Il est difficile de déterminer les raisons pour lesquelles les femmes oublient cette recommandation. Un des éléments, qui peut être mis en avant, est l'organisation de cette échographie. En effet, cet examen doit être prescrit par un médecin et cette prescription ne peut pas être faite par la FVDC et les radiologues. La patiente doit passer chez son gynécologue ou son médecin traitant avant de pouvoir bénéficier de l'échographie. Serait-il utile de revoir l'organisation en mettant en avant des moyens plus simples de prendre rendez-vous pour l'échographie sans passer par le gynécologue pour limiter l'oubli ?

Un peu moins de 15% de ces femmes ont relevé le problème financier de l'examen échographique supplémentaire. En effet, contrairement à la mammographie qui est remboursée hors franchise dans le cadre du dépistage, l'échographie est à la charge

de la patiente et coûte plus de 200 CHF. De plus, elle est soumise à la franchise. Cet examen ne devrait-il pas être pris dans le cadre du dépistage, étant donné qu'il est recommandé par celui-ci ?

Environ 10% des femmes ont mentionné comme raison qu'elles n'avaient pas compris l'intérêt de l'échographie. Un point intéressant à soulever en lien avec cette incompréhension est l'annonce de la recommandation aux femmes. Elle est inscrite dans un courrier mettant en gras que la mammographie n'a pas identifié de cancer, suivi par un paragraphe dense qui recommande de faire un examen complémentaire (annexe 2). Cet élément joue certainement aussi un rôle dans l'oubli des patientes. Ne faudrait-il pas revoir l'annonce de cette recommandation ?

La comparaison statistique des deux groupes de femmes, celles qui ont fait et celles qui n'ont pas fait la recommandation, a montré des différences sur la compréhension de pourquoi l'échographie avait été recommandée et la présence de cancer du sein dans la famille. En effet, celles qui n'ont pas effectué l'échographie ont moins compris l'intérêt de l'échographie et ont moins eu de cancer du sein dans la famille.

Un autre point intéressant de la comparaison de la compliance à la recommandation a été que 91% des femmes ont compris pourquoi on leur avait recommandé cet examen, alors que seulement 60% ont compris le risque des seins denses. Ces points soulèvent peut être un problème de communication aux patientes, que ce soit par la FVDC, les radiologues et les gynécologues. En effet, les patientes ont le droit à toutes les informations, afin de pouvoir faire un choix libre et éclairé et de pouvoir considérer cette recommandation utile.

Le questionnaire a révélé que 15% environ des femmes ne prévoient pas de continuer le dépistage par mammographie, sachant que les seins denses rendent difficile l'évaluation de la mammographie. Ce chiffre n'est pas négligeable. Ces femmes risquent de ne plus réaliser le dépistage et donc de rater l'opportunité de détecter un cancer du sein à un stade précoce. D'autant plus que la densité peut évoluer au cours du temps et qu'un certain nombre de cancers est révélé chez les femmes aux seins denses par la mammographie. Il serait intéressant de suivre ces

femmes afin d'évaluer si elles ont bien renoncé au dépistage par mammographie ou si elles ont choisi de réaliser une échographie en première intention.

Qualitativement, 13 des 174 femmes ont effectué leur échographie des seins chez leur gynécologue. Cet élément fait poser la question de la légitimité et des qualifications des gynécologues à pratiquer cet examen. Bien que les gynécologues aient l'habitude d'utiliser l'échographie au niveau pelvien, l'échographie des seins est totalement différente et demande d'autres compétences. De plus, il faudrait avoir l'ensemble des clichés des mammographies pour pouvoir comparer et visualiser les régions importantes à analyser.

La proportion de femmes à suivre la recommandation a augmenté au fur et à mesure des années ; elle est passée de 47 à 63%. Ce résultat reste toutefois modeste au vu de l'impact potentiel de l'examen recommandé. Il faudrait agir sur les différentes raisons citées ci-dessus afin d'augmenter cette proportion.

La proportion de femmes aux seins denses augmente chaque année. Elle est passée de 1,8% des femmes dépistées en 2012 à 3,4% en 2015. Cette proportion reste cependant faible par rapport aux chiffres des autres pays. Elle devrait se situer aux alentours de 10% (7). Il existe donc un risque à manquer des cancers dans le programme vaudois de dépistage du cancer du sein. En effet, en prenant 10% des 84'387 femmes dépistées entre 2012 et 2015 et le taux de détection de cancer de cette étude chez les femmes aux seins BIRADS 4/d (5,9 cancers pour 1'000 échographies) ; il en résulterait un total de 50 cancers. Les radiologues devraient être sensibilisés à ceci.

Cette étude a également montré un problème de communication des résultats des instituts de radiologie à la FVDC. En effet, la majorité des instituts ne communiquait pas les résultats de l'échographie. La FVDC a dû les réclamer dans tous les instituts et 8,8% des recommandations réalisées ont été rapportées par les patientes grâce au questionnaire. L'ensemble des résultats des mammographies de dépistage sont transmises via une plateforme informatique, ne faudrait-il pas permettre aux instituts de communiquer aussi les résultats de l'échographie via celle-ci ?

Finalement, il est important de souligner certaines limites à cette étude. En effet, cette étude a été principalement rétrospective et il a fallu recueillir un grand nombre de rapports de radiologie et de pathologie auprès des instituts, dont certains ne sont jamais parvenus. De plus, dans la partie prospective, il n'y a eu que 56,5% de réponses à nos questionnaires et 23,3% d'entre elles n'ont pas accepté de participer à l'étude. Il en résulte un manque important de données.

Différents biais potentiels peuvent également être mis en avant. Au niveau des biais de sélection, il peut exister un biais de non-réponse. Certaines femmes, qui n'avaient pas réalisé l'échographie, n'avaient probablement pas lu en détail la recommandation, elles ont donc plus de chance de ne pas avoir lu le courrier de l'étude et donc pas répondu au questionnaire. Pour les biais d'information, le questionnaire a été envoyé en 2017 et il faisait référence à une recommandation datant entre 2012 et 2015. Il peut donc y avoir des confusions dans l'évaluation de la temporalité. C'est peut être pour cette raison que 70 femmes ont mentionné avoir réalisé la recommandation mais dans une temporalité qui ne correspondait pas à la recommandation. Pour la plupart de ces 70 femmes, elles faisaient référence à une échographie de 2016 ou de 2017. Ces femmes ont toutefois été classées dans la catégorie ayant réalisé l'échographie pour l'analyse statistique. Il peut en résulter un biais de classement.

5. Conclusion

La recommandation de faire une échographie complémentaire après une mammographie de dépistage montrant des seins extrêmement denses permet de découvrir des cancers autrement occultés par le parenchyme glandulaire. Elle a permis de détecter 7 cancers sur 4 ans qui n'avaient pas été vus sur la mammographie de dépistage en réalisant 1'176 échographies (5.9‰). Toutefois, elle est également à l'origine d'une augmentation des examens complémentaires. En effet, un peu moins de 10% des échographies réalisées ont dû être complétés par un suivi rapproché par échographie ou une IRM ou une biopsie. Les biopsies représentent un peu moins de la moitié des examens surajoutés (chez moins de 5% des recommandations effectuées), ce qui correspond à une valeur prédictive positive de 14%.

Il reste toutefois des progrès à effectuer afin que cette recommandation soit mieux suivie : que se soit au niveau financier, au niveau de l'organisation, au niveau de la communication aux patientes et au niveau de la communication entre la FVDC et les spécialistes.

6. Conflit d'intérêt

Les personnes impliquées dans la récolte et le traitement des données ne déclarent aucun conflit d'intérêt en relation avec le projet.

7. Références

1. Arndt V, Feller A, Hauri D, Heusser R, Junker C, Kuehni C et al. Le cancer en Suisse, rapport 2015 : état des lieux et évolution. Neuchâtel: OFSP, NICER, RSCE; 2016
2. Bulliard JL, Levi F. Programme vaudois de dépistage du cancer du seins : évaluation après 15 ans, 1999-2013. Lausanne: IUMSP, UEC; 2014
3. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Talla L, Bouvard V, Bianchini et al. Breast-Cancer Screening : Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* june 2011;372(24):2353-8
4. Berry D, Cronin K, Plevritis S, Fryback D, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of Screening and Adjuvant Therapy on mortality from Breast Cancer. *N Engl J Med.* october 2005;353(17):1784-92
5. Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast Density and Breast Cancer Risk: A Practical Review. *Mayo Clin Proc.* avril 2014;89(4):548-57.
6. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 126. AHRQ Publication No. 14-05201-EF-3. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016
7. Freer PE. Mammographic Breast Density: Impact on Breast Cancer Risk and Implications for Screening. *RadioGraphics.* 1 mars 2015;35(2):302-15.
8. Carney P, Miglioretti D, Yankaskas B, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter C. Individual and Combined Effects of Age, Breast Density, and Hormone Replacement Therapy Use on the Accuracy of Screening Mammography. *Ann Intern Med.* 2003;138; 168-175
9. McCormack V, Dos Santos Silva I. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* june 2006; 15(6)
10. Falcon S, Williams A, Weinfurtner RJ, Drukteinis JS. Imaging Management of Breast Density, a Controversial Risk Factor for Breast Cancer. *Cancer Control.* April 2017;Vol. 24, No. 2.
11. Sickles E. The Use of Breast Imaging to Screen Women at High Risk for cancer. *Radiol Clin North Am* 2010;48(5):859–878
12. Chang JM, Koo HR, Moon WK. Radiologist-performed hand-held ultrasound screening at average risk of breast cancer: results from a single health screening center. *ActaRadiol.* 2015;56(6):652-658.
13. Ducros C. (2015, Novembre). Echographie en complément d'une mammographie de dépistage, classée BI-RADS 4. Communication présentée au séminaire des programmes romands de dépistage du cancer du sein du 19 Novembre 2015, CHUV – Lausanne, Suisse

8. Annexes

8.1 Questionnaire



CODE :

Seins denses à la mammographie de dépistage : utilité de l'échographie complémentaire dans le programme vaudois de dépistage du cancer du sein.

Questionnaire :

Un courrier de résultat de mammographie, transmis par la Fondation vaudoise pour le dépistage du cancer entre 2012 et 2015, vous a recommandé de faire **une échographie complémentaire** en raison d'une densité importante de vos seins.

1. Avez-vous reçu ce courrier

1 Oui 2 Non

Si vous avez répondu Oui : veuillez répondre aux autres questions de ce questionnaire. Si vous avez répondu Non : vous avez terminé de remplir ce questionnaire.

2. Les informations contenues dans ce courrier étaient-elles simples à comprendre ?

1 Oui 2 Non

3. Avez-vous été inquiétée par ce courrier ?

1 Oui 2 Non

4. Avez-vous compris pourquoi cette échographie vous a été recommandée ?

1 Oui 2 Non

5. Saviez-vous que la densité de vos seins diminuait la fiabilité de la mammographie ?

1 Oui 2 Non

6. Sachant que vos seins sont denses et difficiles à évaluer par la mammographie seule, allez-vous continuer à effectuer une mammographie par le programme de dépistage tous les deux ans ?

1 Oui 2 Non



CODE :

7. Avez-vous fait l'échographie recommandée ?

1 Oui 2 Non

<u>Si vous avez répondu Oui :</u>
. Où l'avez-vous faite ?
. A quelle date ?
. Cette échographie a-t-elle permis de détecter un problème ? 1 <input type="checkbox"/> Oui 2 <input type="checkbox"/> Non 3 <input type="checkbox"/> Je ne sais pas

<u>Si vous avez répondu Non :</u>	
Pour quelle(s) raison(s) ne l'avez-vous pas faite? (<i>plusieurs réponses sont possibles</i>)	
a	<input type="checkbox"/> Financière
b	<input type="checkbox"/> Crainte de découvrir quelque chose
c	<input type="checkbox"/> Crainte d'avoir mal
d	<input type="checkbox"/> Manque de temps
e	<input type="checkbox"/> Pas compris l'intérêt
f	<input type="checkbox"/> Oubli
g	<input type="checkbox"/> Autre raison :.....

8. Un membre de votre famille a-t-il eu un cancer du sein?

1 Oui 2 Non

Si oui, avec quel degré de parenté ?

9. Y a-t-il parmi vos connaissances des personnes atteintes d'un cancer du sein ?

1 Oui 2 Non



CODE :

Si vous avez fait l'échographie recommandée, veuillez répondre aux questions suivantes.

10. Suite à l'échographie, avez-vous fait d'autres examens des seins ?

1 Oui 2 Non

Si vous avez répondu Oui :		
Quel(s) examens(s) ? <i>(plusieurs réponses sont possibles)</i>		
a	<input type="checkbox"/>	Consultation médicale <i>Où avez-vous consulté?.....</i> <i>A quelle date ?.....</i>
b	<input type="checkbox"/>	Mammographie supplémentaire
c	<input type="checkbox"/>	Echographie supplémentaire
d	<input type="checkbox"/>	IRM
e	<input type="checkbox"/>	CT- Scanner
f	<input type="checkbox"/>	PET- Scanner
g	<input type="checkbox"/>	Biopsie du sein avec une aiguille
h	<input type="checkbox"/>	Autres (veuillez préciser)
		A préciser (pour l'examen fait en premier) : <i>Où l'avez-vous faite ?</i> A quelle date ?.....



CODE :

11. Suite à l'échographie, avez-vous été opérée d'un sein ?

1 Oui 2 Non

Si vous avez répondu Oui :
Dans quel hôpital ou clinique avez-vous été opérée ? :
A quelle date ?.....
Quel est le nom de votre chirurgien ?.....
Quel problème a t'il motivé l'opération ? a <input type="checkbox"/> Cancer du sein b <input type="checkbox"/> Problème non cancéreux du sein c <input type="checkbox"/> Autre problème (veuillez préciser) :.....
Avez vous suivi d'autres traitements que l'opération ? 1 <input type="checkbox"/> Oui 2 <input type="checkbox"/> Non Si oui, lequel ou lesquels ?

Vos remarques ou commentaires sur ce questionnaire :
--

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de répondre à ces questions.

8.2 Courrier de la FVDC



Dépistage du cancer du sein
Canton de Vaud

FVDC
4, route de la Corniche
1066 Epalinges
Tél 021 314 14 36
Fax 021 314 14 46
fvdc.contact@chuv.ch

Madame
XXXXXX XXXXXXXXXXXX
Rue XXXXXXXXXXXX
1005 Lausanne

Epalinges, le XXXXXXXXXXXX

Référence : XXXXXXXX

Madame,

Vous avez effectué une mammographie de dépistage en date du XXXXXXXXXXXX

J'ai le plaisir de vous annoncer que cet examen n'a pas mis en évidence d'anomalie suspecte.

Cependant, l'analyse de vos clichés met en évidence une texture de vos seins très dense.

Des études scientifiques ont mis en évidence que cette situation réduit la fiabilité de la mammographie. Pour cette raison, nous signalons désormais que la réalisation d'une échographie mammaire complémentaire semble souhaitable dans ce type de situation.

Cet examen permettrait de mieux analyser votre tissu mammaire et de confirmer ainsi le résultat rassurant de la mammographie de dépistage. Lors de la réalisation de cet examen, il est important que le radiologue dispose de la mammographie qui vient d'être réalisée. Pour cette raison, nous vous adressons dans ce pli un CD-Rom contenant vos images. J'attire votre attention sur le fait qu'à la différence de la mammographie de dépistage, cette échographie sera facturée dans le cadre de la LAMal.

J'adresse une lettre à votre médecin pour l'informer du résultat de votre mammographie.

Il est dans tous les cas souhaitable de le consulter une fois par an pour un examen clinique des seins. Entre deux mammographies, en cas d'anomalie ou symptôme au niveau des seins, prenez un avis médical sans tarder.

Lorsque le moment sera venu, la Fondation vaudoise pour le dépistage du cancer reprendra contact avec vous pour vous proposer un nouvel examen.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de mes sentiments dévoués.

Le directeur du programme



Fondation vaudoise
pour le dépistage du cancer