

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N°103

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

par

CAVENAILE Hélène épouse DOLEZ
née le 10 avril 1974 à LESQUIN (59)

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} mars 2005

Evaluation radiologique des cancers de l'intervalle dans la campagne de
dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique (1^{er} et 2^e tours)

Président : Monsieur le Professeur Benoît DUPAS

Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence CAILLON

Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE
Monsieur le Professeur Patrice LOPES
Madame le Docteur Christine DIGABEL
Madame le Docteur Corinne ALLIOUX
Madame le Docteur Florence CAILLON

INTRODUCTION.....	11
CANCER DU SEIN ET DEPISTAGE DE MASSE ORGANISE.....	11
.IDonnées épidémiologiques sur le cancer du sein.....	11
.IIPrincipes d'un dépistage de masse.....	14
.IIIDépistage de masse appliqué au cancer du sein.....	15
.IVOrganisation du dépistage de masse du cancer du sein.....	16
.AHistorique du dépistage de masse du cancer du sein en Europe(9).....	16
.BHistorique du dépistage de masse du cancer du sein en France(10).....	17
.1chronologie.....	17
.2Les structures.....	17
.CLe dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique(11).....	18
.1Modalités de la 1ère campagne du dépistage.....	18
.2Modalités de la 2e campagne du dépistage.....	20
.3Rôles de la structure de pilotage.....	20
.VIndicateurs du dépistage.....	21
.ARecommandations européennes.....	21
.BRésultats du dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique.....	22
.VIProblématique autour des résultats des tests de dépistage organisé du cancer du sein....	23
.AProblème des Faux Négatifs (FN).....	24
.BProblème des Faux Positifs (FP).....	24
.CProblème des Vrais Positifs (VP).....	25
.DQue dire des Vrais Négatifs (VN) ?.....	25
CANCERS DE L'INTERVALLE.....	25
.IDéfinition(s).....	26
.IIRecueil des données.....	26
.IIIClassification radiologique des cancers d'intervalle.....	27
MATERIELS ET METHODES.....	28
.IMatériel.....	28
.ARecensement des cancers de l'intervalle et critères d'inclusion.....	28
.BRécupération des tests de dépistage.....	28
.CRécupération des bilans diagnostiques.....	29
.IIMéthode.....	29
.AFiche de renseignements.....	29
.BClassification radiologique des cancers du sein de l'intervalle.....	30
.11ère étape : relecture à l'aveugle des test de dépistage dans les conditions d'une seconde lecture de dépistage.....	30
.22e étape : comparaison des mammographies diagnostiques aux tests du dépistage..	31
RESULTATS.....	32
.IRésultats généraux.....	32
.ANombre de cancers d'intervalle pour les 1er et 2e tours du dépistage.....	32
.BNombre de dossiers disponibles pour la classification radiologique des cancers de l'intervalle.....	32
.IIClassification radiologique des cancers de l'intervalle.....	33
.IIICaractéristiques des cancers de l'intervalle « relus », en fonction de la classification radiologique.....	34
.AAge moyen au diagnostic.....	34
.BDélai entre le dépistage « négatif » et le diagnostic du cancer de l'intervalle.....	34
.CTaux de L3.....	35
.DStatut ménopausal et prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).....	36
.EAntécédents mammaires personnels.....	37
.FAntécédents familiaux de cancer du sein.....	37

.G	Circonstances de diagnostic du cancer de l'intervalle.....	37
.1	Cancer d'intervalle diagnostiqué sur une anomalie clinique.....	37
.2	Cancers d'intervalle diagnostiqué lors d'un examen mammographique systématique.	38
.H	Localisation dans le sein des cancers de l'intervalle.....	39
.I	Type histologique.....	39
.J	Taille moyenne des cancers de l'intervalle.....	40
.K	Grade histo-pronostique.....	41
.L	Statut ganglionnaire.....	42
.	Métat des récepteurs hormonaux.....	42
.N	Densité mammaire.....	43
.O	Récapitulatif des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle(Annexe 6)....	44
.P	Caractéristiques des cancers d'intervalle chez les femmes sous THS.....	44
.IV	Etude radiologique des cancers de l'intervalle.....	45
.A	Cancers d'intervalle « faux négatifs ».....	45
.1	Types d'anomalie mammographique.....	45
.2	Comment expliquer la négativation du test de dépistage ?.....	45
.B	Cancers d'intervalle « signes non spécifiques ».....	47
.1	Types d'anomalie mammographique.....	47
.2	Comment expliquer la négativation du test de dépistage ?.....	47
.C	Cancers de l'intervalle « radiologiquement occultes ».....	48
.1	Types d'anomalie radiologique.....	48
.2	Causes de la non-visualisation du cancer.....	48
.D	« vrais cancers de l'intervalle ».....	48
	DISCUSSION.....	49
.I	Difficultés d'évaluation des cancers du sein de l'intervalle.....	49
.A	Détermination du nombre de cancers de l'intervalle.....	49
.B	Etude des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle.....	50
.C	Récupération des clichés mammographiques.....	50
.1	les tests de dépistage.....	50
.2	Les mammographies diagnostiques.....	50
.D	Méthodologie de la classification des cancers de l'intervalle.....	51
.1	Méthode utilisée dans notre étude.....	51
.2	Les recommandations européennes.....	52
.3	Les limites de la classification décrite dans les recommandations européennes.....	53
.4	La lecture mixte et ses contraintes.....	53
.5	Le nombre de relecteurs.....	54
.E	Evaluation des cancers de l'intervalle dans le futur.....	54
.II	Comparaison avec les données des différentes campagnes de dépistage dans la littérature.	54
.A	Taux global de cancers d'intervalle.....	54
.1	Sélection des 2e lecteurs.....	56
.2	Examen clinique.....	56
.3	Nombre d'incidences.....	56
.4	Liaison à un registre des cancers.....	56
.5	Système centralisé/système décentralisé.....	56
.6	Age de la population-cible.....	57
.B	Classification radiologique des cancers de l'intervalle.....	57
.1	Problèmes de sémantique.....	58
.2	Les cancers « faux négatifs ».....	59
.3	Les cancers « intervalle vrai ».....	59
.4	Les cancers « radiologiquement occultes ».....	60

.III	Analyse des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle de notre étude.....	61
.A	Comparaison des cancers d'intervalle aux cancers dépistés.....	61
.1	Les ressemblances.....	61
.2	les différences.....	61
.B	Les cancers IV.....	61
.C	Les cancers FN.....	62
.D	Les cancers SNS.....	62
.E	Les cancers RO.....	63
.F	Particularités des femmes sous THS.....	63
.IV	La présence des cancers de l'intervalle est inévitable mais comment améliorer l'efficacité d'une campagne.....	64
.A	Comment diminuer les vrais CI.....	64
.1	Réduire la durée de l'intervalle.....	64
.2	Importance de l'examen clinique entre les mammographies de dépistage.....	65
.B	Comment diminuer les RO.....	65
.1	Cancers géographiquement occultes.....	66
.2	Cancers masqués par une densité mammaire élevée.....	66
.3	Cancers à mammographie normale (et sans que l'interprétation soit gênée par la densité mammaire).....	68
.C	Comment diminuer les FN (« cancers ratés »).....	68
.1	Amélioration de la qualité technique.....	68
.2	Amélioration du facteur humain.....	69
.3	Apport de la double lecture.....	70
.4	Apport de la 2e incidence.....	70
.5	Réduction de la durée de l'intervalle.....	71
.6	Examen clinique lors du dépistage.....	71
.D	Comment diminuer les SNS.....	71
.1	Examen clinique lors du dépistage.....	71
.2	Comparaison avec les clichés antérieurs.....	72
.3	Apport de la 2e incidence.....	72
.4	Apport des clichés complémentaires et/ou de l'échographie.....	73
.5	Amélioration de la qualité technique.....	73
.6	Réduction de la durée de l'intervalle.....	74
.V	Nouveau cahier des charges.....	74
.A	Pourquoi un nouveau dépistage ?.....	74
.B	Les changements(72).....	74
.1	Changements dans les modalités de réalisation du test.....	74
.2	Changements dans les modalités de lecture.....	75
.3	Amélioration du facteur humain.....	76
.4	Amélioration de la qualité technique.....	76
.VI	Nouvelles techniques et avancées technologiques.....	77
.A	Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	77
.B	Mammographie numérique.....	78
.C	Systèmes informatiques d'aide au diagnostic (CAD).....	79
.1	Définition.....	79
.2	Avantages des systèmes CAD.....	79
.3	Inconvénients des systèmes CAD.....	79
.4	Quelle pourrait être la place d'un système CAD dans le dépistage organisé du cancer du sein.....	80
.D	Marqueurs biologiques.....	80
	CONCLUSION.....	80
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81

INTRODUCTION

Le cancer du sein, de part sa fréquence et sa gravité, est devenu un problème de santé publique. La diminution de la mortalité par cancer du sein passe par l'amélioration des traitements, mais aussi par un diagnostic plus précoce grâce au dépistage.

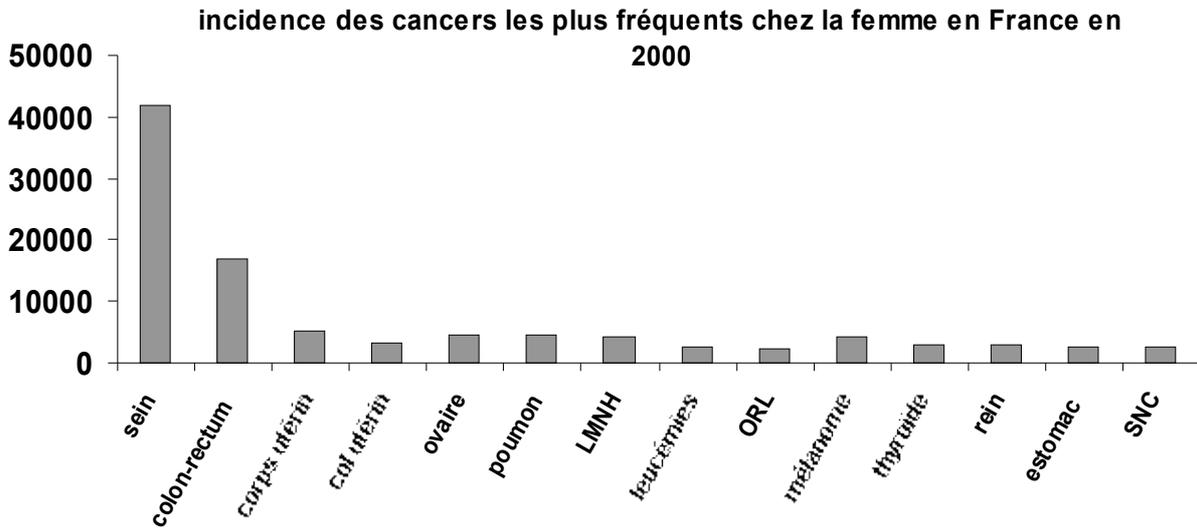
Les cancers du sein qui apparaissent entre 2 campagnes de dépistages, alors que le test précédent était négatif, sont appelés « cancers de l'intervalle ». Ils ne font pas partie des critères d'évaluation d'une campagne de dépistage organisé du cancer du sein. Ils sont pourtant un reflet de son efficacité, et leur survenue risque de limiter le bénéfice espéré du dépistage sur la diminution de la mortalité par cancer du sein.

Nous avons d'abord recensé les cancers d'intervalle des 2 premiers tours de la campagne de dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique et essayé de récupérer les dossiers mammographiques du dépistage et du diagnostic, ainsi que des données plus générales sur ces cancers du sein. Ensuite, nous avons procédé à une relecture rétrospective à l'aveugle des tests de dépistage, puis à une comparaison avec les mammographies diagnostiques pour établir une classification radiologique en : cancers « intervalle vrais », « faux négatifs », « signe non spécifique » et « radiologiquement occultes ». Enfin, nous avons étudié le profil général et les particularités radiologiques de chaque catégorie de cancers d'intervalle, pour essayer d'identifier les améliorations qui pourraient être mises en place pour limiter leur survenue.

CANCER DU SEIN ET DEPISTAGE DE MASSE ORGANISE

.I Données épidémiologiques sur le cancer du sein

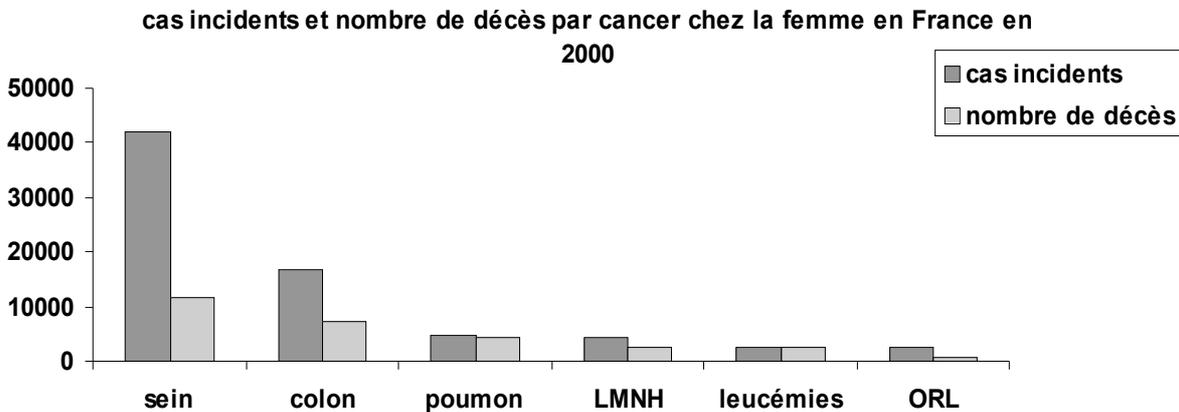
Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France puisqu'il représente 38,5% des cancers chez la femme. Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été évalué à **41 845** en 2000.



(données issues des registres des cancers, site du Ministère de la Santé : www.sante.gouv.fr)

De plus, il est responsable en France de plus de **11 000 décès** chaque année (11 637 décès en 2000 d'après les données INSERM), soit 20,2% des décès féminins par cancer.

Le cancer du sein est responsable de 39% des décès prématurés chez la femme de moins de 65 ans.



(données issues des registres des cancers, site du Ministère de la Santé : www.sante.gouv.fr)

L'incidence du cancer du sein est en augmentation progressive depuis plus de 30 ans, en France mais aussi dans les autres pays occidentaux, avec une incidence qui augmente d'environ 3% par an en France (le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a augmenté de 60% entre 1975 et 1995), alors que le taux de mortalité par cancer du sein reste stable. Par

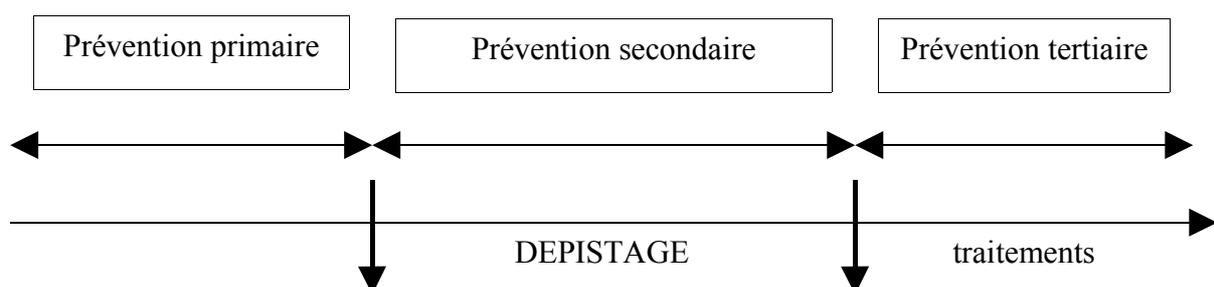
rapport aux autres pays européens, la France occupe une place médiane tant au niveau de l'incidence que de la mortalité, avec des taux plus élevés en Europe du Nord (Pays-Bas, Danemark, Belgique et Luxembourg) et plus faibles en Europe du Sud (Italie, Portugal, Grèce et Espagne).

Cette stabilité du taux de mortalité par cancer du sein alors que son incidence augmente toujours est le résultat à la fois d'un diagnostic plus précoce des tumeurs mammaires par la mise en place des campagnes de dépistage organisé du cancer du sein, et du développement de thérapeutiques plus efficaces.

Le cancer, et plus particulièrement le cancer du sein, devient de plus en plus un problème de Santé Publique, une préoccupation pour les pouvoirs publics (mise en place du « Plan National de Lutte Contre le Cancer 2003-2007 » à la demande du Président de la République), les femmes et leurs médecins.

Il existe différentes façons de diminuer l'incidence, la morbidité ou la mortalité d'une maladie.

- La prévention primaire a pour objectif la diminution de l'incidence d'une maladie, elle cherche à éviter son apparition. Elle s'adresse aux sujets sains, non porteurs de l'affection, et consiste à réduire, voire éliminer les facteurs de risque de la maladie (par exemple l'arrêt du tabac dans le cadre des cancers des voies aéro-digestives et des pathologies cardio-vasculaires). Elle est peu applicable au cancer du sein pour lequel la plupart des facteurs de risque sont inévitables (âge, risque génétique, antécédent personnel de mastopathie proliférante, puberté précoce et ménopause tardive).
- La prévention secondaire vise à limiter les conséquences de la maladie, à poser précocement le diagnostic de tumeurs qui seront donc d'extension et de gravité limitées, en théorie plus faciles à traiter et guérir. La prévention secondaire est synonyme de dépistage, c'est un des moyens de lutte contre le cancer du sein.
- La prévention tertiaire cherche à prévenir les rechutes ou les complications, à réduire les conséquences de la maladie, à favoriser les réinsertion des malades^(1, 2). L'amélioration des traitements est une action de prévention tertiaire.



Sujet non porteur de la maladie,
mais facteur(s) de risque

But de la
maladie

Diagnostic
de la maladie

.II Principes d'un dépistage de masse

Un dépistage est une action de prévention secondaire, il a pour but d'identifier dans une population ou un groupe de la population apparemment indemnes d'une affection, les sujets susceptibles d'être porteurs de cette affection^(2, 3).

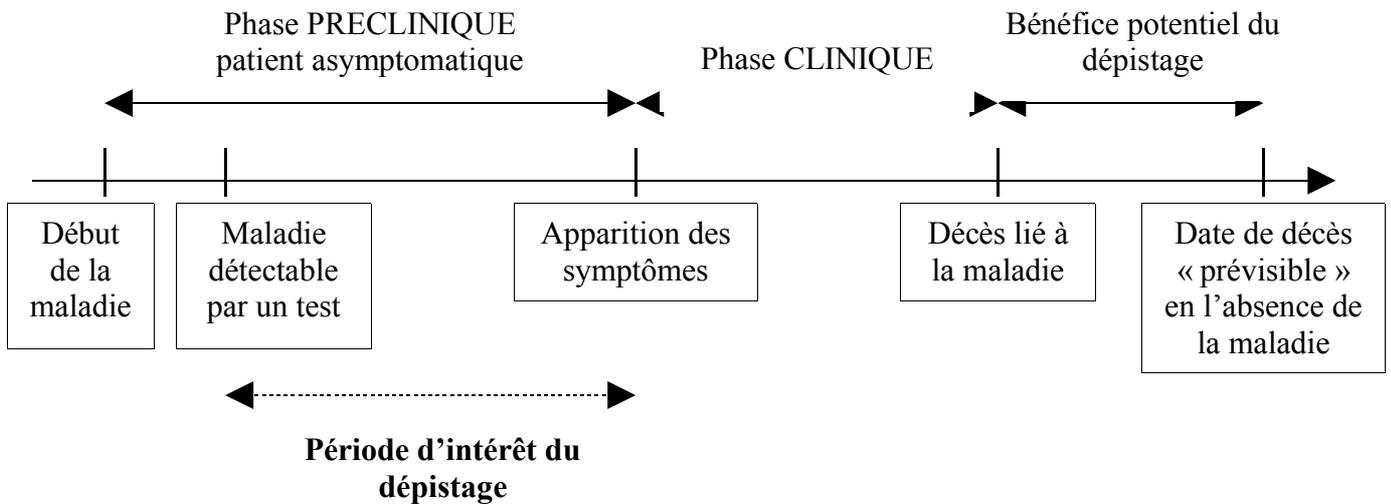
Pour pouvoir justifier la mise en place d'une campagne de dépistage de masse, certaines conditions sont requises :

- L'affection que l'on veut dépister doit être **fréquente** et **grave** (morbidité et/ou mortalité) et donc représenter une menace pour la Santé Publique.
- Il faut qu'un diagnostic de la maladie soit possible à un **stade précoce**, potentiellement curable.
- Il faut disposer d'un **test de dépistage efficace**^(Annexe 1), à la fois sensible (pour détecter la maladie à un stade précoce, avec peu de faux négatifs) et spécifique (c'est-à-dire engendrant peu de faux positifs). Ce test doit aussi être **simple**, **reproductible**, non douloureux et sans danger afin d'être **acceptable** pour la population à laquelle il s'adresse.
- Ce test doit être disponible, avec un nombre suffisant d'acteurs expérimentés pour réaliser le test (**faisabilité**), et à un coût modéré.
- Un **traitement** dont l'efficacité a été prouvée doit pouvoir être proposé à toutes les personnes chez qui la maladie aura finalement été diagnostiquée.

Par ailleurs, plus la prévalence de la maladie est élevée, plus la valeur prédictive positive^(Annexe 1) du test sera élevée et plus le dépistage est utile. Le dépistage doit donc s'adresser à une « population-cible », pour laquelle les études épidémiologiques ont montré qu'il avait un effet bénéfique.

La notion de dépistage est donc différente de celle de diagnostic, il permet de sélectionner les sujets auxquels seront proposés les examens diagnostiques, parfois plus invasifs, dangereux ou coûteux que le test de dépistage.

Le dépistage est une action de santé publique, elle n'a pas pour objectif un bénéfice individuel pour les femmes participant au dépistage, mais un bénéfice pour l'ensemble de la population.



.III Dépistage de masse appliqué au cancer du sein

Le cancer du sein remplit bien les conditions de mise en place d'un dépistage organisé :

- C'est une pathologie **fréquente** (plus de 40 000 nouveaux cas chaque année en France) et **grave**, potentiellement mortelle (le cancer du sein est responsable de près de 11000 décès par an).
- L'histoire naturelle du développement du cancer du sein a pu être étudiée grâce aux premiers essais randomisés de dépistage du cancer du sein, et notamment les essais suédois⁽⁴⁾. Le cancer du sein est une maladie « progressive », la taille de la tumeur et le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le temps. Le grade histopathologique de la tumeur a lui aussi tendance à s'aggraver au fur et à mesure de la croissance tumorale (cette progression de la maladie est toutefois à moduler en fonction des différents types histologiques du cancer du sein⁽⁴⁾). Il existe donc une phase pré clinique pendant laquelle le cancer du sein est détectable avant l'apparition des symptômes.
- Le test de dépistage est la mammographie : examen simple, reproductible, peu coûteux, efficace et assez bien accepté par les femmes. De plus, l'accès à la mammographie est facile compte tenu du nombre important de mammographes en

France (plus de 2800 mammographes en France, secteurs hospitaliers et privés confondus) et de leur répartition à l'ensemble du territoire^(Annexe 2).

Dans le cadre du cancer du sein, le but du dépistage est de permettre un diagnostic précoce de la maladie, avec des tumeurs de petite taille, sans envahissement ganglionnaire ni extension métastatique (cancers de bon pronostic), avec possibilité de traitements moins lourds (chirurgie conservatrice, moins d'indication de chimiothérapie) et donc des chances de guérison plus élevées.

A terme, le but du dépistage du cancer du sein est donc une diminution du taux de mortalité par cancer du sein.

La diminution du taux de mortalité par cancer du sein en rapport avec l'instauration d'un programme de dépistage organisé du cancer du sein a été prouvée par les études historiques, notamment suédoises débutées dans les années 70 : diminution de 21 à 30% de la mortalité par cancer, associée à l'invitation au dépistage⁽⁵⁻⁷⁾ et de 40 à 45% pour les femmes participant de façon effective au dépistage⁽⁷⁾. Le bénéfice du dépistage en terme de réduction de la mortalité par cancer du sein commence à apparaître environ 4 ans après la randomisation des essais, et continue à augmenter pendant près de 10 ans⁽⁵⁾ (maintien de la réduction de la mortalité par cancer du sein de 30% associée à l'invitation au dépistage, chez les femmes de 40 à 74 ans, après 13 ans de suivi, dans l'essai des Deux Comtés⁽⁸⁾).

Compte tenu de ces résultats, de nombreux programmes de dépistage ont progressivement été instaurés dans les pays industrialisés (Etats-Unis, Canada, Europe).

.IV Organisation du dépistage de masse du cancer du sein

.A Historique du dépistage de masse du cancer du sein en Europe

⁽⁹⁾

Le Parlement Européen adopte en 1986 le programme « Europe Contre le Cancer » (EAC), un comité international d'experts en cancérologie rédige des recommandations pour la prévention du cancer, et entame une réflexion sur l'intérêt d'un programme de dépistage du cancer du sein.

En 1989, le programme EAC fonde le « Réseau Européen du Cancer du sein » (EBCN, European Breast Cancer Network) regroupant des projets pilotes nouveaux et des programmes déjà existants (Finlande, Suède), puis l'EUREF (European Network of Reference Centres for

Breast Cancer Screening) conduisant à la création de centres multidisciplinaires spécialisés dans le but d'améliorer la détection précoce du cancer du sein.

Des recommandations en assurance qualité concernant les modalités de dépistage du cancer du sein et le contrôle des installations mammographiques (European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening) sont publiées et périodiquement révisées.

.B Historique du dépistage de masse du cancer du sein en France

(10)

.1 chronologie

Dès la fin des années 80, quelques départements mettent en place des programmes de dépistage, à partir d'initiatives locales.

Entre **1989** et 1991, le Fond National de Prévention, d'Education et d'Information Sanitaire (FNPEIS) lance une campagne de dépistage systématique du cancer du sein pour les femmes âgées de 50 à 69 ans, dans dix départements (appelés « anciens départements ») à titre expérimental et sur un modèle décentralisé, c'est-à-dire basé sur les structures de soins déjà existantes publiques et privées.

L'évaluation de 1993 montre l'intérêt pour la Santé Publique d'un tel dépistage organisé, et en **1994** le Ministre de la Santé décide d'étendre progressivement le programme, avec inclusion de vingt-deux « nouveaux départements » : en 2000, 32 départements français ont donc mis en place un programme de dépistage de masse du cancer du sein.

En 2001, un nouveau cahier des charges est publié, il est appliqué en janvier 2003, incluant de nouvelles modalités dans la réalisation du test de dépistage ainsi que dans la procédure de 2^e lecture des clichés, s'appuyant sur la classification BIRADS de l'ACR.

En janvier 2004, le dépistage organisé du cancer du sein est généralisé à l'ensemble des départements français, seule la Guyane ne possède pas de programme de dépistage du cancer du sein.

.2 Les structures

Un Comité National de Pilotage est chargé d'homogénéiser l'organisation et les pratiques des différents programmes.

Dès 1994 est introduit un programme d'assurance qualité de la chaîne mammographique au sein des structures radiologiques participant au dépistage. Depuis 2003, le contrôle du matériel radiologique est sous la compétence de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

L'association FORCOMED est créée en 1993, elle a instauré un programme de formation des radiologues et des manipulateurs.

Depuis 1998, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) est chargée de l'évaluation du programme de dépistage de masse organisé du cancer du sein et fait paraître un rapport annuel à partir des données fournies par chaque centre départemental de gestion.

.C Le dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique⁽¹⁾

La Loire-Atlantique appartient au groupe des « nouveaux départements », la campagne de dépistage organisé du cancer du sein a débuté de façon effective en avril 1996.

L'association MADAME (Mobilisation pour l'Action de Dépistage des Affections Mammaires et son Evaluation), association de type loi 1901, en constitue la structure de pilotage.

.1 Modalités de la 1^{ère} campagne du dépistage

Le 1^{er} tour du dépistage a pris place d'avril 1996 au 31 décembre 1998. Ces dates se rapportent à la date d'invitation et non à la date de réalisation du test.

)a Population cible

Le dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique s'adresse à toutes les femmes âgées de 50 à 69 ans. Un document unique, servant à la fois d'invitation et de prise en charge pour la dispense d'avance des frais, leur est adressé par courrier, au cours de leur mois anniversaire (uniquement pour les femmes dépendant du régime général de la Sécurité Sociale ou de la Mutualité Sociale Agricole ; pour les femmes dépendant des autres régimes, l'envoi est fait en une seule fois compte tenu du faible nombre).

La femme peut prendre rendez-vous dans le cabinet radiologique de son choix, la liste des structures radiologiques publiques et privées participant au dépistage est imprimée au verso de l'invitation.

L'intervalle entre 2 campagnes de dépistage est initialement fixé à 3 ans, conformément au cahier des charges alors en vigueur.

)b Le test mammographique de dépistage

Le test mammographique (ou « mammothest ») consiste en une incidence oblique externe par sein. Un questionnaire mentionnant la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause et la notion de mammographies antérieures est rempli à cette occasion. Le manipulateur a aussi la possibilité de préciser les éléments rendant la réalisation technique des

clichés difficile (cyphose ou pectum excavatum par exemple) ou la présence éventuelle d'une cicatrice mammaire.

Le radiologue exerçant dans la structure radiologique vérifie la qualité technique des clichés et remplit la fiche de résultat sans voir la patiente et donc sans examen clinique (c'est le 1^{er} lecteur ou L1).

Les clichés sont ensuite adressés à l'association MADAME pour 2^e lecture par un autre radiologue (2^e lecteur ou L2), n'exerçant pas dans le cabinet où les clichés ont été réalisés, et qui ne connaît pas le résultat de la 1^{ère} lecture.

)c Les résultats du test de dépistage^(Annexe 3)

Chaque test de dépistage bénéficie donc d'une double lecture à l'aveugle. Le résultat du test est binaire :

- soit le test est NEGATIF : absence d'anomalie suspecte de cancer (image normale ou anomalie bénigne)
- soit le test est POSITIF : présence d'une anomalie à risque d'être cancéreuse et nécessitant des explorations complémentaires, le type d'anomalie est précisé (opacité, micro calcifications ou désorganisation architecturale) ainsi que le côté avec schéma situant l'image suspecte.

En cas de discordance entre L1 et L2 (test négatif pour L1 et positif pour L2 ou inversement), une 3^e lecture est organisée, par un radiologue expérimenté en sénologie qui rend une interprétation définitive.

Les clichés mammographiques des tests négatifs sont conservés au siège de l'association MADAME. Les résultats sont envoyés par courrier à la femme et au médecin dont elle a fourni les coordonnées (médecin traitant ou gynécologue en général), dans un délai maximum de quinze jours.

En cas de test positif, la femme est invitée à se rendre de nouveau au cabinet de radiologie afin de procéder aux examens complémentaires (examen clinique, incidences mammographiques complémentaires, échographie voire prélèvements à visée cytologique ou histologique). Si l'anomalie dépistée est confirmée, la femme est orientée vers une consultation spécialisée pour prise en charge thérapeutique. Dans le cas contraire, la femme est rassurée et recevra une nouvelle invitation pour la campagne suivante. Les tests de dépistage positifs qui sont négativés après les explorations complémentaires sont appelés « faux positifs ».

.2 Modalités de la 2^e campagne du dépistage

Le 2^e tour du dépistage s'est déroulé du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2000 (date d'invitation au dépistage).

A partir de la 2^e campagne, les modalités du dépistage ont été légèrement modifiées :

- réduction de l'intervalle entre 2 dépistages, de 3 ans initialement à 2 ans
- extension de la population cible, invitation des femmes jusqu'à l'âge de 74 ans inclus
- possibilité pour le 3^e lecteur de comparer le test aux éventuels tests antérieurs
- 3^e lecture systématique pour tous les tests concordants suspects du 2^e tour qui l'étaient déjà au tour précédent (c'est à dire les « faux positifs » du 1^{er} tour) pour essayer d'éviter de nouvelles explorations chez certaines femmes en l'absence d'évolutivité des images.

.3 Rôles de la structure de pilotage

L'association MADAME en tant que structure de pilotage du dépistage du cancer du sein au niveau du département assure les fonctions suivantes :

- la gestion administrative et médicale du dépistage (envoi des invitations aux femmes concernées et relance en cas de non-réponse, organisation des 2^e et 3^e lectures des tests mammographiques, envoi des résultats à la femme et à son médecin référent)
- l'évaluation régulière de la campagne et envoi des résultats statistiques à l'Institut de Veille Sanitaire pour son rapport annuel
- le suivi des patientes ayant un test positif (suivi statistique et épidémiologique)
- la formation continue des intervenants
- l'information auprès des femmes et des médecins
- le contrôle de la qualité des tests mammographiques (les structures radiologiques sont informées des clichés techniquement insuffisants (CTI) et sont invités à les refaire). Les rapports des contrôles de qualité semestriels des installations radiologiques participant au dépistage sont communiqués à l'association qui s'assure de la correction des éventuels problèmes techniques.
- la gestion financière de la campagne de dépistage. Le coût du test mammographique est pris en charge par les organismes d'Assurance Maladie. Le fonctionnement de l'association est financé essentiellement par les organismes d'Assurance Maladie, le Conseil Général de Loire-Atlantique, le comité départemental de la Ligue contre le cancer, le Centre Régional de Lutte Contre le Cancer et la Mutualité de Loire-Atlantique

Au total, l'organisation du dépistage du cancer du sein en Loire-Atlantique, piloté par l'association MADAME, et qui a débuté en avril 1996, est conforme aux modalités énoncées dans le cahier des charges national de 1994 :

- test mammographique à 1 incidence oblique externe par sein
- sans examen clinique
- proposé aux femmes de 50 à 69 ans (puis jusque 74 ans)
- tous les 2 ans (3 ans pour le 1^{er} tour)
- avec double lecture à l'aveugle des tests
- dans le cadre d'un système décentralisé c'est-à-dire utilisant les structures radiologiques publiques et privées déjà existantes.

.V Indicateurs du dépistage

.A Recommandations européennes

L'évaluation statistique des résultats d'une campagne de dépistage fait partie intégrante de celle-ci, elle permet de vérifier que les objectifs posés initialement sont bien remplis et de justifier la mise en place d'un tel dépistage.

Dans le cadre des campagnes de dépistage du cancer du sein, les groupes d'étude mis en place dans le programme « Europe contre le Cancer » ont fixé les recommandations suivantes :

Recommandations européennes de 1996⁽¹²⁾

	Tour prévalent	Tour(s) incident(s)
Taux de participation	≥ 60%	≥ 60%
Taux de rappel	< 7%	< 5%
Taux de biopsie	< 1.5%	Non déterminé
VPP de la biopsie	≥ 50%	≥ 75%
Taux de cancers dépistés	≥ 5‰	≥ 3‰
% de carcinomes in situ	≥ 15%	≥ 15%
% de cancers infiltrants de ≤ 10 mm	≥ 25%	≥ 25%
% de cancers sans envahissement ganglionnaire	> 60%	

En 2001, certaines de ces recommandations européennes ont été modifiées, notamment les taux de participation et le pourcentage de cancers dépistés sans envahissement ganglionnaire qui ont été revus à la hausse⁽¹³⁾ :

	Tour prévalent	Tour(s) incident(s)
Taux de participation	> 70%	> 70%
% de cancers sans envahissement ganglionnaire	> 70%	> 75%

Ces données statistiques permettent d'étudier chaque campagne de dépistage et ses différentes activités.

On distingue :

- les indicateurs d'impact, le plus important étant le **taux de participation** (nombre de femmes ayant effectivement participé au dépistage sur le nombre de femmes invitées).
- les indicateurs de qualité :
 - - le **taux de rappel**, il reflète le nombre de tests ayant été considérés comme suspects et pour lesquels une exploration complémentaire est recommandée. Un taux de rappel élevé est corrélé à un taux de faux positifs élevé (et donc à une spécificité basse), alors qu'un taux de rappel faible peut être en rapport avec un taux de faux négatifs élevé (et donc avec une sensibilité insuffisante).
 - le **taux de biopsie et la Valeur Prédictive Positive (ou VPP) de la biopsie**. La VPP de la biopsie permet de vérifier l'adéquation de la prescription de la biopsie chirurgicale. Une VPP trop faible signifie qu'une biopsie chirurgicale a été trop souvent réalisée pour des lésions non cancéreuses. A l'opposé, une VPP trop élevée pourrait signifier que certains cancers pourraient avoir été manqués.
 - le taux de cancers dépistés
 - le pourcentage de carcinomes in situ
 - le pourcentage de cancers infiltrants de moins de 10 mm
 - le pourcentage de cancers infiltrants sans envahissement ganglionnaire
- les indicateurs d'efficacité. Le but d'une campagne de dépistage du cancer du sein étant de réduire la mortalité de ce cancer, il est donc important de détecter un grand nombre de ces cancers mais surtout des cancers de bon pronostic. L'efficacité de la campagne sera donc étudiée par :

.B Résultats du dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique

Les résultats des deux premières campagnes de dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique sont regroupés dans le tableau suivant (données officielles fournies par l'Association MADAME)

	1 ^{ère} campagne (1996-1998)	2 ^e campagne (1999-2000)
--	---------------------------------------	-------------------------------------

Nombre de femmes invitées	107695	122630
Nombre de dépistages réalisés	53190	57797
Taux de participation	49.4%	47.1%
Taux de rappel	8.4%	6.2%
Nombre de biopsies chirurgicales	579	388
Taux de biopsie chirurgicale	1.08%	0.67%
VPP de la biopsie chirurgicale	52.8%	69.3%
Nombre de cancers dépistés	304	269
Taux de cancers dépistés	5.7‰	4.6‰
Taux de carcinomes in situ	13.5%	19.7%
Taux de cancers infiltrants ≤10mm	39.1%	32.4%
Taux de cancers infiltrants sans atteinte ganglionnaire	63.5%	70%

On constate que le taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique reste inférieur au taux souhaité, et a même diminué pour le 2^e tour. Cette participation faible de la population féminine au dépistage organisé du cancer du sein est essentiellement rapportée à l'existence en France d'un dépistage individuel très ancré dans les mentalités.

Les indicateurs de qualité s'approchent des valeurs souhaitées dans les recommandations européennes. Les taux de rappel restent supérieurs aux taux souhaités que ce soit au 1^{er} ou au 2^e tour, avec néanmoins une diminution entre les deux vagues.

Les indicateurs d'efficacité sont satisfaisants. Le taux de cancers sans envahissement ganglionnaire est supérieur au taux de 60% recommandé sur cette période.

.VI Problématique autour des résultats des tests de dépistage organisé du cancer du sein

Les résultats des tests de dépistage engendrent 4 sous populations de patientes sur lesquelles l'impact de la campagne de dépistage va être très différent. Sans remettre en cause les bénéfices attendus du dépistage, en particulier sur la mortalité par cancer du sein, les effets éventuellement délétères des résultats des tests sur certaines catégories de femmes doivent être connus et des mesures d'accompagnement envisagées.

L'information de l'ensemble des acteurs du dépistage, les femmes et les médecins, doit être claire et complète, sur les avantages et les limites d'une campagne de dépistage.

.A Problème des Faux Négatifs (FN)

La sensibilité de la mammographie n'est pas 100%, elle est rapportée dans la littérature et varie entre 68 et 96%⁽¹⁴⁻²¹⁾ en fonction des séries et du mode de calcul. La sensibilité de la mammographie diagnostique est plus élevée que dans le cadre du dépistage^(15, 18) (en raison de la prévalence plus élevée du cancer du sein en situation de diagnostique qu'en dépistage).

Il existe donc des « faux négatifs » du dépistage du cancer du sein, c'est-à-dire des femmes pour lesquelles le test mammographique de dépistage est interprété comme négatif (normal ou non suspect de cancer) alors qu'elles sont porteuses d'un cancer du sein.

Pour ces femmes, le diagnostic du cancer du sein se fera donc avec retard, le plus souvent à l'apparition des signes cliniques, à un stade plus tardif de la maladie avec potentiellement une perte de chance (traitements plus agressifs, taux de mortalité plus élevé⁽⁴⁾).

De plus, la femme étant faussement rassurée pourra tarder à consulter même à l'apparition des signes cliniques, persuadée qu'il ne peut s'agir d'un cancer.

Ces cancers « ratés » peuvent entraîner une perte de confiance de la patiente et de son entourage vis-à-vis des acteurs de santé et du dépistage qui apparaît discrédité, avec risque de diminution de la participation au dépistage organisé du cancer du sein⁽²⁾.

.B Problème des Faux Positifs (FP)

La spécificité de la mammographie n'est pas non plus de 100%. Elle varie dans la littérature de 91 à 98.8%^(15, 19-21).

Le dépistage du cancer du sein engendre donc aussi des « faux positifs », c'est-à-dire des femmes indemnes de la maladie pour lesquelles le test mammographique est interprété comme suspect, porteur d'une anomalie nécessitant des investigations complémentaires (correspondant au taux de rappel du dépistage).

Ces explorations complémentaires ont des conséquences physiques pour les femmes (douleurs et risque de complications en rapport avec une biopsie percutanée voire une intervention chirurgicale).

Elles sont aussi source d'angoisse, avec risque de non-participation à la campagne de dépistage suivante⁽¹⁹⁾, risque de perte de confiance dans le système de santé et doute persistant quant à la fiabilité de la prise en charge malgré la négativité du bilan qui confirme l'absence de cancer⁽²⁾.

De plus, ces investigations complémentaires « inutiles » ont un coût financier.

.C Problème des Vrais Positifs (VP)

Les « vrais positifs » du dépistage organisé du cancer du sein, c'est-à-dire les femmes porteuses d'un cancer du sein et pour lesquelles le test est interprété comme suspect, sont théoriquement les vrais bénéficiaires du dépistage, puisque le diagnostic de la maladie a pu être posé à un stade plus précoce avec un taux de survie plus élevé que si le diagnostic avait été porté au stade symptomatique.

Le dépistage organisé du cancer du sein entraîne toutefois la détection de lésions peu évolutives et qui n'auraient probablement jamais conduit au décès. C'est en particulier le cas de certains carcinomes intra-canalaires de bas grade⁽²²⁾

Pour ces femmes, le dépistage a permis un diagnostic plus précoce de la maladie, avec pour conséquence une augmentation de la période de vécu de la maladie (anxiété, stigmatisation sociale, problèmes familiaux ...), d'autant que ce diagnostic précoce augmente à priori la durée de vie malgré la maladie⁽²⁾.

Par ailleurs, malgré les bénéfices attendus du dépistage du cancer du sein, certaines de ces femmes mourront tout de même de leur cancer⁽²⁾.

.D Que dire des Vrais Négatifs (VN) ?

Les inconvénients du dépistage organisé du cancer du sein ne semblent pas concerner les « vrais négatifs » du dépistage, c'est-à-dire les femmes indemnes de la maladie et dont le test mammographique est interprété comme négatif. Pourtant, de même que pour les femmes « faux négatifs », la patiente est rassurée par le résultat du dépistage et peut tarder à consulter en cas d'apparition de signes cliniques, en attendant la mammographie de dépistage du tour suivant⁽²⁾.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier les cancers du sein apparus « malgré le dépistage » dans l'intervalle entre deux campagnes, après un test négatif. Ces cancers appelés cancers de l'intervalle ne font pas partie des indicateurs retenus dans les recommandations européennes. Pourtant, ils sont un reflet de l'efficacité d'une campagne de dépistage du cancer du sein, d'autant que leur survenue risque de diminuer le bénéfice attendu du dépistage sur la mortalité

⁽²³⁾.

CANCERS DE L'INTERVALLE

.I Définition(s)

Un cancer d'intervalle est un cancer du sein diagnostiqué entre deux examens de dépistage, après un test négatif. En pratique, la définition du cancer d'intervalle varie, en fonction des critères d'inclusion (inclusion ou non des carcinomes in situ), le délai, la date exacte de découverte du cancer (date de découverte de l'anomalie clinique, ou de l'anomalie mammographique ou échographique, ou de la preuve histologique, ou de début de traitement). Classiquement, ce cancer d'intervalle est diagnostiqué suite à la découverte d'une anomalie clinique. Cependant, en France, l'accès libre à la mammographie en dehors du programme de dépistage permet de détecter certains cancers infra cliniques entre deux tours de dépistage.

La définition du cancer d'intervalle que nous avons retenue est la suivante :

« cancer primitif du sein (invasif ou in situ, à l'exclusion du carcinome lobulaire in situ), histologiquement prouvé, diagnostiqué entre deux mammographies de dépistage, après un test de dépistage négatif ou après les résultats négatifs des examens complémentaires réalisés pour une anomalie détectée sur un test de dépistage ».

Cette définition inclut les cancers du sein révélés par une anomalie clinique et ceux découverts lors d'une mammographie systématique réalisée en dehors de la campagne de dépistage du cancer du sein.

Le taux de cancer de l'intervalle s'exprime en nombre de cancers de l'intervalle pour 1000 femmes dépistées, il est calculé pour chaque tour du dépistage (tour au cours duquel a été réalisé le test précédant le diagnostic du cancer du sein et ayant été considéré comme négatif).

.II Recueil des données

L'association MADAME peut être avertie du diagnostic d'un cancer d'intervalle par :

- la patiente elle-même, soit lors du diagnostic, soit le plus souvent par retour de la prise en charge envoyée à l'occasion de la vague de dépistage suivante
- le médecin de la patiente, en accord avec celle-ci (médecin traitant ou gynécologue)
- le radiologue qui pratique l'examen diagnostique et qui, ayant eu connaissance d'un test de dépistage récent, informe l'association et demande parfois à obtenir le test afin de comparer avec les clichés diagnostiques
- le registre du cancer, qui existe depuis 1991, situé sur le site du CHU Nord à l'hôpital Laennec, et qui recueille les données épidémiologiques et anatomopathologique sur les différents cancers diagnostiqués chez les habitants de la Loire-Atlantique (le registre a d'abord recensé toutes les lésions cancéreuses et précancéreuses du sein et du colon-

rectum de 1991 à 1997, puis son activité s'est étendue à tous les types de cancers à partir de 1998). Ses sources d'information sont multiples : laboratoires d'anatomopathologie, départements d'information médicale, certains services spécialisés en cancérologie.

L'association se charge ensuite de recueillir des informations sur ces cancers de l'intervalle par l'intermédiaire des médecins traitants, des laboratoires d'anatomopathologie, des différents services de soins dans le traitement du cancer.

.III Classification radiologique des cancers d'intervalle

Une classification radiologique des cancers de l'intervalle est possible par comparaison des clichés mammographiques du test de dépistage avec ceux réalisés lors du bilan diagnostique. La classification conseillée par le Comité National de Pilotage distingue les cancers de l'intervalle en 4 catégories :

- les vrais cancers de l'intervalle (« vrais CI ») sont les cancers du sein qui se sont développés entre 2 vagues de dépistage. La mammographie de dépistage relue reste négative, avec une image probante sur le bilan diagnostique.
- les faux négatifs du dépistage (« faux négatifs ») sont les cancers du sein qui étaient déjà présents sur le test de dépistage, avec des caractéristiques mammographiques suspectes qui auraient dû faire « positiver » le test de dépistage (« cancers ratés »).
- pour les cancers d'intervalle classés en signe non spécifique (« SNS »), la relecture à posteriori et orientée des clichés du dépistage retrouve effectivement une image anormale en lieu et place du futur cancer, mais cette anomalie est si peu évocatrice d'une lésion suspecte que, même en sachant qu'un cancer s'est développé à cet endroit, le test reste considéré comme négatif.
- les cancers radiologiquement occultes (« RO ») sont les cancers du sein pour lesquels même la mammographie diagnostique est considérée comme normale. Cette catégorie regroupe deux entités différentes :

Ces définitions peuvent être résumées par le tableau suivant :

- Les cancers du sein n'ayant pas de traduction mammographique ou masqués par la densité du sein, découverts lors du bilan d'une anomalie clinique suspecte ou sur une échographie mammaire réalisée à titre systématique devant la densité du tissu mammaire
- Les cancers du sein situés en dehors du champ d'exploration de la mammographie, en particulier les lésions localisées à proximité de la ligne médiane, dans le sillon sous mammaire ou très haut dans le quadrant supéro-interne du sein (quadrant le moins correctement exploré sur l'incidence oblique externe)

Classification	Test de dépistage	Bilan diagnostique
Vrai cancer de l'intervalle	Négatif	Positif
Faux négatif	Positif	Positif
Cancer radiologiquement occulte	Négatif	Négatif
Signe non spécifique	Négatif (anomalie peu spécifique)	positif

MATERIELS ET METHODES

.I Matériel

.A Recensement des cancers de l'intervalle et critères d'inclusion

La définition retenue du cancer du sein de l'intervalle est « tout cancer primitif du sein, histologiquement prouvé, diagnostiqué après un test de dépistage considéré comme négatif, avant que la femme ne soit invitée pour la campagne de dépistage suivante ».

La base de données de l'association MADAME a permis de recenser les cancers de l'intervalle connus de l'association au 01/06/03, le plus souvent déclarés par la patiente ou son médecin référent, pour les 1^{er} et 2^e tours du dépistage organisé. La 1^{ère} campagne de dépistage s'étend du 01/04/1996 au 31/12/1998, et la 2^e du 01/01/1999 au 31/12/2000, en prenant en compte la date d'envoi de l'invitation au dépistage. D'après cette base de données, 80 cancers de l'intervalle se rapportant au 1^{er} tour du dépistage ont été signalés à l'association MADAME, et 61 cancers de l'intervalle pour le 2^e tour.

.B Récupération des tests de dépistage

La plupart des clichés réalisés dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein lors des 1^{ère} et 2^e campagnes ont été conservés et archivés dans les locaux de l'association MADAME après la 2^e voire 3^e lecture. Ils étaient donc disponibles pour une relecture.

.C Récupération des bilans diagnostiques

La récupération des clichés mammographiques réalisés lors du bilan diagnostique a été plus difficile, puisque la plupart d'entre eux étaient en possession des femmes.

Quelques bilans mammographiques avaient été dupliqués pour une précédente relecture des cancers de l'intervalle organisée par l'association MADAME et ont été mis à notre disposition.

Les archives du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) nous ont autorisé à consulter les dossiers radiologiques des patientes suivies par le Centre, et en particulier les mammographies réalisées lors du diagnostic du cancer de l'intervalle.

Pour avoir le plus grand nombre possible de dossiers d'étude, nous avons cherché à récupérer les dossiers mammographiques diagnostiques restés en possession des femmes, par l'intermédiaire de leur médecin dans un premier temps puis en nous adressant directement aux femmes.

Au total, nous avons pu récupérer le dossier mammographique complet (test de dépistage et mammographies réalisées lors du diagnostic) de 65 femmes ayant présenté un cancer de l'intervalle :

- 37 dossiers de cancers de l'intervalle pour le 1^{er} tour du dépistage (soit 37 cancers de l'intervalle pour le 1^{er} tour)
- 28 dossiers pour le 2^e tour, dont un cas de cancer bilatéral (soit 29 cancers de l'intervalle pour le 2^e tour).

.II Méthode

.A Fiche de renseignements

Pour chaque patiente recensée comme ayant présenté un cancer de l'intervalle, une fiche de renseignements^(Annexe 4) a été établie, regroupant :

- données administratives sur la patiente
- antécédents personnels et familiaux, prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause
- données sur le test de dépistage
- données sur le diagnostic du cancer du sein de l'intervalle
- caractéristiques anatomo-pathologique du cancer de l'intervalle

.B Classification radiologique des cancers du sein de l'intervalle

Cette classification radiologique des cancers d'intervalle a été réalisée pour toutes les femmes dont le dossier radiologique était complet, c'est-à-dire test de dépistage et mammographies diagnostiques disponibles pour la relecture. Celle-ci a été conduite en deux temps.

.1 1^{ère} étape : relecture à l'aveugle des test de dépistage dans les conditions d'une seconde lecture de dépistage

Les clichés de dépistage des futurs cancers de l'intervalle ont été mélangés à d'autres tests de dépistage réalisés sur la même période, dans une proportion de un pour un. La plupart des clichés « témoins » eux étaient des tests négatifs (c'est-à-dire considérés comme normaux ou non suspects de cancer, et pour lesquels aucun cancer du sein n'a été diagnostiqué avant la réalisation du test suivant). Afin d'essayer de recréer les conditions de lecture rencontrées lors du dépistage, quelques tests positifs avaient été ajoutés, soit « vrais positifs » (le bilan complémentaire a confirmé la présence d'une lésion cancéreuse), soit « faux positifs » (le bilan complémentaire n'a pas retrouvé de lésion cancéreuse).

Pour chaque cliché mammographique, les coordonnées de la patiente (nom, prénom et date de naissance), l'identité du radiologue et du cabinet de radiologie ainsi que la date de réalisation des clichés ont été masqués. Les clichés étaient identifiables uniquement par le numéro de dossier de l'association MADAME.

Deux radiologues, expérimentés en sénologie puisque participant au dépistage comme seconds lecteurs, ont procédé à la relecture des clichés, séparément et sans concertation. Deux séances ont été nécessaires pour chacun des radiologues pour la relecture de tous les dossiers. Ces séances de relecture se sont déroulées dans les locaux de l'association MADAME, dans les conditions habituelles d'une deuxième lecture du dépistage, à « l'aveugle », même si les deux relecteurs savaient qu'ils participaient à une étude sur les cancers de l'intervalle.

Pour chaque dossier mammographique, le radiologue devait remplir une fiche de relecture

(Annexe 5) comprenant trois parties distinctes :

- qualité technique des clichés
- densité des seins, cotée de 1 à 4 selon la classification BI RADS de l'ACR⁽²⁴⁾
 - 1 : le sein est presque entièrement graisseux (graisseux homogène)
 - 2 : le sein comporte des densités fibro-glandulaires dispersées (graisseux hétérogène)
 - 3 : le tissu mammaire est dense de façon hétérogène (dense hétérogène), ceci peut limiter la sensibilité de la mammographie

4 : le tissu mammaire est extrêmement dense ce qui peut masquer une lésion en mammographie (dense homogène)

- relecture à proprement parlé des tests dans les conditions du dépistage :
 - soit le test était considéré comme normal
 - soit le test était anormal, avec dans ce cas description du type d'anomalie (opacité, micro calcifications, distorsion architecturale, surcroît de densité, anomalie cutanée ou rétraction mamelonnaire), ses caractéristiques mammographiques (forme, contours) et sa localisation sur un schéma.

.2 2^e étape : comparaison des mammographies diagnostiques aux tests du dépistage

La classification radiologique des cancers de l'intervalle par confrontation entre le test de dépistage et le bilan diagnostique a nécessité 3 séances, la première dans le service de radiologie du Centre René Gauducheau où étaient suivies certaines patientes (dont les dossiers ne pouvaient être consultés à l'extérieur de l'établissement), et les deux autres dans les locaux de l'association MADAME, dans la salle de seconde lecture. Les trois sessions se sont déroulées de façon identique. Chaque dossier de cancer de l'intervalle a été étudié en deux temps.

Tout d'abord, les données de la relecture à l'aveugle du test de dépistage ont été analysées avec confrontation entre les résultats des deux relecteurs.

Puis, les mammographies diagnostiques ont été comparées aux tests du dépistage. Après discussion et concertation entre les deux relecteurs qui avaient pris connaissance de l'ensemble des éléments disponibles du dossier (antécédents de la patiente, données de l'examen clinique avec localisation de la lésion, résultats anatomopathologiques et relecture comparative avec un éventuel test antérieur), un consensus est obtenu pour la classification finale de chaque cancer de l'intervalle en :

- **vrai cancer de l'intervalle (IV)** : le cancer est visible sur la mammographie diagnostique, alors que le test de dépistage reste négatif après relecture orientée
- **faux négatif (FN)** : le test de dépistage aurait dû être considéré comme positif car le cancer y était déjà visible
- **cancer radiologiquement occulte (RO)** : le cancer n'est visible ni sur le test de dépistage, ni sur la mammographie réalisée lors du bilan diagnostique du cancer du sein
- **signes non spécifiques (SNS)** : en lieu et place du futur cancer du sein, il existe une anomalie sur la mammographie de dépistage, mais cette anomalie

est non spécifique de cancer et le test reste considéré comme négatif même après relecture orientée

- cancer inclassable : un problème technique ne permet pas l'analyse du test de dépistage

RESULTATS

.I Résultats généraux

.A Nombre de cancers d'intervalle pour les 1^{er} et 2^e tours du dépistage

Un recouplement avec les données fournies par le Registre des cancers de Loire-Atlantique a permis de compléter la base de données de l'association MADAME et la découverte de cancers de l'intervalle méconnus de l'association. Au total :

- 152 femmes ont présenté un cancer de l'intervalle du 1^{er} tour, soit un **taux de cancers d'intervalle=2.86%** (2.86 cancers d'intervalle pour 1000 femmes dépistées)
- 111 femmes ont présenté un cancer de l'intervalle du 2^e tour, soit un **taux de cancers d'intervalle=1.92%** (1.92 cancers d'intervalle pour 1000 femmes dépistées)
- soit 263 femmes pour les 2 premiers tours du dépistage

La qualité de retour des informations à l'association peut être évaluée en calculant le pourcentage de cancers de l'intervalle qui ont été signalés à l'association (nombre de cancers de l'intervalle connus de l'association par rapport au nombre total de cancers de l'intervalle) :

- $(80 \cdot 100) / 152 = 52.63\%$ pour le tour 1
- $(61 \cdot 100) / 111 = 54.94\%$ pour le tour 2
- $(141 \cdot 100) / 263 = 53.61\%$ pour la globalité

.B Nombre de dossiers disponibles pour la classification radiologique des cancers de l'intervalle

Nous avons pu récupérer le dossier mammographique complet pour la classification radiologique des cancers de l'intervalle pour :

- 37 femmes sur les 80 connues de l'association pour le tour 1 en juin 2003 (taux de récupération=**46.25%**)

- 28 femmes sur les 61 connues pour le tour 2 (taux de récupération=**45.9%**). A noter dans ce tour 2, un cancer du sein de l'intervalle bilatéral
- soit pour la globalité (tour 1 et tour 2) 65 femmes sur les 141 connues (taux de récupération=**46.1%**)

Après intégration des informations du Registre des cancers sur les cancers du sein qui n'avaient pas été signalés à l'association MADAME, le **pourcentage de dossiers relus** est :

- $(37*100)/152=24.34\%$ pour le tour 1
- $(28*100)/111=25.23\%$ pour le tour 2
- $(65*100)/263=24.71\%$ pour la globalité

.II Classification radiologique des cancers de l'intervalle

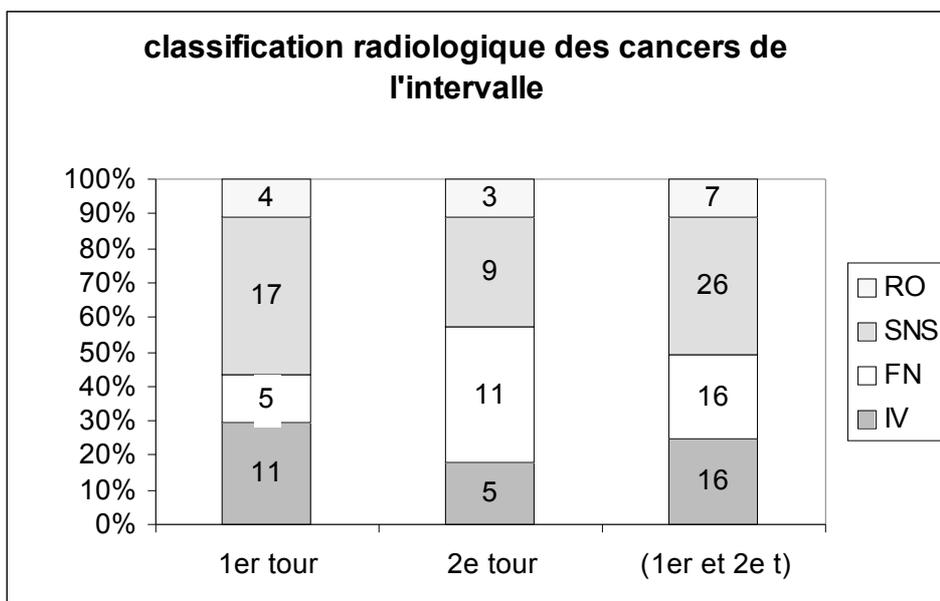
Tous les cancers d'intervalle pour lesquels le test de dépistage et les clichés du bilan diagnostiques étaient disponibles ont été relus et classés en :

- cancers de l'intervalle vrais (IV)
- faux négatifs (FN)
- signe non spécifique (SNS)
- cancers radiologiquement occultes (RO)

L'un des dossiers du 2^e tour a été jugé inclassable, en raison d'un problème de vieillissement des clichés empêchant une analyse satisfaisante du test de dépistage. Puisque le motif est purement technique, nous avons choisi d'exclure ce dossier pour l'analyse des résultats.

La classification radiologique de nos 65 cancers de l'intervalle en fonction du tour du dépistage est rapportée dans le tableau suivant :

	IV	FN	SNS	RO
1er tour	11 (29.7%)	5 (13.5%)	17 (45.9%)	4 (10.8%)
2 ^e tour	5 (17.9%)	11 (39.3%)	9 (32.1%)	3 (10.7%)
1 ^{er} et 2 ^e tours	16 (24.6%)	16 (24.6%)	26 (40%)	7 (10.8%)



.III Caractéristiques des cancers de l'intervalle « relus », en fonction de la classification radiologique

.A Age moyen au diagnostic

L'âge moyen (en années) des femmes lors du diagnostic du cancer de l'intervalle est :

	tous CI	IV	FN	SNS	RO
tour 1	59,8	59,1	60,9	59,6	62,5
tour 2	61,9	61,8	61,1	61,3	60,5
global	60,7	59,6	61,0	60,2	61,6

.B Délai entre le dépistage « négatif » et le diagnostic du cancer de l'intervalle

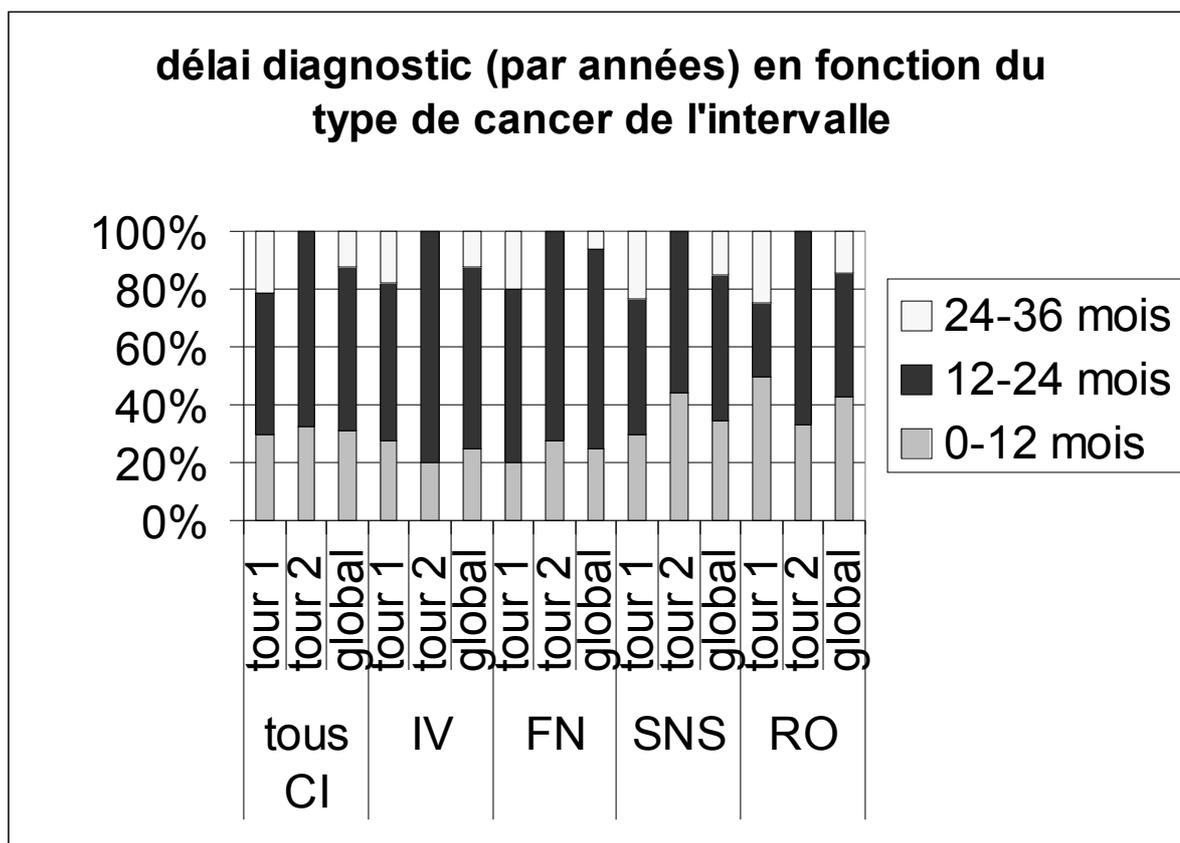
La date de diagnostic du cancer que nous avons retenu est celle de la preuve histologique de la malignité de la lésion mammaire (lors d'un prélèvement percutané, de l'analyse extemporanée ou de l'analyse anatomopathologique de la pièce de résection chirurgicale).

Le délai moyen au diagnostic (en mois) en fonction du type de cancer de l'intervalle est rapporté dans le tableau suivant :

	tous CI	IV	FN	SNS	RO
tour 1	17,7	19,3	20,2	16,6	15,3
tour 2	14,1	16,5	13,7	12,8	14,9
global	16,2	18,4	15,8	15,3	15,1

Le délai au diagnostic peut aussi être rapporté en fonction de la date de diagnostic : au cours de la 1^{ère}, de la 2^e ou de la 3^e année suivant le dépistage « négatif »

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	1 ^{er} et 2 ^e tours
0-12 mois	11 (29.7%)	9 (32.1%)	20 (30.8%)
12-24 mois	18 (48.6%)	19 (67.9%)	37 (56.9%)
24-36 mois	8 (21.6%)	0	8 (12.3%)



La plupart des cancers du sein de l'intervalle, quelque soit sa catégorie radiologique, sont diagnostiquée au cours de la deuxième année suivant le dépistage (près de la moitié des cancers de l'intervalle du 1^{er} tour et 2/3 de ceux du 2^e tour).

.C Taux de L3

Certains dossiers de cancer de l'intervalle avaient bénéficié d'une 3^e lecture lors du dépistage précédant le diagnostic :

- 8 pour les cancers de l'intervalle du 1^{er} tour
- 7 pour ceux du 2^e tour

Le taux de L3 est donc de 21.6% pour le 1^{er} tour et 25% pour le 2^e tour, soit un taux de L3 global de **23.1%** pour les cancers de l'intervalle ayant été relus.

Le taux de L3 a été calculé dans chaque catégorie de cancers d'intervalle

	IV	FN	SNS	RO	tous CI
1 ^{er} tour	27,3%	20%	23,5%	0 %	21,6%
2 ^e tour	40,0%	18,2%	33,3%	0 %	25%
(1e et 2e t)	31,3%	18,8%	26,9%	0 %	23,1%

.D Statut ménopausal et prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)

Le statut ménopausal de nos patientes était connu pour 26 femmes (sur 37) pour le 1^{er} tour et 22 femmes (sur 27) pour le 2^e tour.

Parmi ces femmes, 25/26 étaient ménopausées lors du dépistage pour le 1^{er} tour et 21/22 pour le 2^e tour.

Parmi les femmes de notre étude dont on sait qu'elles sont ménopausées :

- 16/25 (soit 64%) prenaient un THS lors de leur test de dépistage pour le 1^{er} tour
- 17/21 (soit 81%) pour le 2^e tour
- 33/46 (soit **71.7%**) pour le 1^{er} et le 2^e tours réunis

La densité mammaire de ces femmes sous THS est rapportée dans le tableau suivant (en pourcentage, pour chacun des tours du dépistage) :

.E Antécédents mammaires personnels

Parmi les patientes de notre étude, 6 avaient un antécédent personnel de chirurgie mammaire :

- chirurgie du sein homolatéral pour pathologie bénigne (1 cancer SNS)
- chirurgie du sein controlatéral pour pathologie bénigne (2 cancers SNS)
- chirurgie bilatérale pour des kystes dans le cadre d'une mastopathie fibro-kystique (1 cancer RO et 1 cancer IV)
- chirurgie mammaire pour mastose (côté non précisé) (1 cancer FN)

.F Antécédents familiaux de cancer du sein

Parmi les 33 femmes pour lesquelles les antécédents familiaux de cancers gynécologiques étaient précisés, 12 (9 pour le 1^{er} tour et 3 pour le 2^e tour) avaient signalé la présence d'au moins un cancer du sein dans la famille au 1^{er} ou 2^e degré, dont :

- 1 femme avec 4 cancers du sein dans la famille (dont la mère et 2 sœurs)
- 1 femme avec 3 cancers du sein dans la famille et 1 cancer de l'ovaire chez la mère

De plus, 1 femme avait signalé un cancer de l'ovaire chez la mère, sans cancer du sein connu dans la famille (pour le 2^e tour).

Le tableau suivant rapporte le nombre de femmes ayant signalé un antécédent familial de cancer du sein (en valeurs absolues) :

	tous CI	IV	FN	SNS	RO
ATCD fam +	12	5	1	3	3
ATCD fam -	21	4	9	7	1
non précisé	32	7	6	16	3

.G Circonstances de diagnostic du cancer de l'intervalle

Le motif de réalisation du bilan sénologique ayant conduit au diagnostic du cancer du sein de l'intervalle est résumé dans le tableau suivant

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	1 ^{er} et 2 ^e tours
Anomalie clinique	31 (83.8%)	25 (89.3%)	56 (86.2%)
Examen systématique	3 (8.1%)	2 (7.1%)	5 (7.7%)
Non précisé	3 (8.1%)	1 (3.6%)	4 (6.2%)

.1 Cancer d'intervalle diagnostiqué sur une anomalie clinique

Parmi les anomalies cliniques ayant motivé la réalisation du bilan sénologique, on notait :

- **nodule/tuméfaction/masse** : **34** (dont un cancer du sein bilatéral avec 1 nodule palpable dans chaque sein), on remarque que l'un des nodules a été découvert au décours d'un traumatisme et qu'un autre le fut suite à une mammographie systématique considérée comme normale (« apparition » d'un nodule douloureux)
- **placard** : **3** dont un sous forme d'une tuméfaction sensible, inflammatoire (PEV)
- **nodule + anomalie cutanée ou rétraction mamelonnaire** : **10** dont un déjà présent lors de la mammographie de dépistage, non signalé par la patiente (CI classé « signe non spécifique », diagnostiqué 15 jours après le dépistage)
- anomalie cutanée sans nodule palpable : 4

- adénopathie axillaire : 1

.2 Cancers d'intervalle diagnostiqué lors d'un examen mammographique systématique

Parmi les examens réalisés de façon systématique, c'est-à-dire alors que l'examen clinique était normal, une mammographie avait été prescrite avant la mise en route d'un THS et une autre dans le cadre de la surveillance systématique chez une patiente sous THS (pour 3 dossiers, aucun motif de prescription n'était précisé).

Le délai moyen de diagnostic de cancer du sein pour ces examens réalisés de façon systématique est de 21.3 mois (23.1 mois pour le 1^{er} tour et 18.6 mois pour le 2^e tour).

La taille moyenne de ces cancers est 11.5 mm (à noter que la taille de l'un de ces cancers n'était pas disponible sur le compte-rendu anatomo-pathologique, il s'agissait d'un carcinome intra-canaux diagnostiqué sur des micro calcifications à la mammographie).

Parmi ces cancers d'intervalle diagnostiqués lors d'une mammographie systématique, on dénombre :

- 1) 1 cancer FN du 1^{er} tour : carcinome infiltrant de type tubuleux, de 12 mm, se traduisant par une opacité stellaire à la mammographie diagnostique (et le test de dépistage)
- 2) 1 cancer SNS du 1^{er} tour : carcinome canalaire infiltrant de 10mm, de grade II, sans envahissement ganglionnaire, RH+, se traduisant par une opacité à contours flous sur la mammographie diagnostique
- 3) 1 cancer SNS du 1^{er} tour : carcinome intra-canaux de grade nucléaire 3, sous forme de micro-calcifications
- 4) 1 cancer FN du 2^e tour : carcinome lobulaire infiltrant de 11 mm, de grade I, sans envahissement ganglionnaire, RH+, sous forme d'une désorganisation architecturale sur la mammographie diagnostique, déjà visible sur le test de dépistage

	tour 1	tour 2	global
1	0,0	5,9	3,0
2	37,5	47,1	42,4
3	62,5	47,1	54,5
4	0,0	0,0	0,0

- 5) 1 cancer RO du 2^e tour : carcinome lobulaire infiltrant multifocal (4 foyers, le plus volumineux mesure 13 mm), de grade II, avec envahissement ganglionnaire, RH+, sans anomalie évidente à la mammographie de dépistage ou diagnostique, mais avec une anomalie

échographique suspecte, chez une femme aux seins denses (densité mammaire cotée à 3)

.H Localisation dans le sein des cancers de l'intervalle

La localisation exacte dans le sein des cancers de l'intervalle, en fonction des différentes catégories est rapportée (en valeur absolue) dans le tableau suivant, à noter que pour 3 dossiers, cette donnée était manquante :

.I Type histologique

Le tableau suivant rapporte la répartition des cancers de l'intervalle en fonction du type histologique (en valeur absolue avec entre parenthèse le pourcentage pour chacun des tours) :

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	1 ^{er} et 2 ^e tours
CIC	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)
CCI+CCIS	9 (24.3%)	7 (25%)	16 (24.6%)
CCI	18 (48.6%)	15 (53.6%)	33 (50.8%)
CLI	5 (13.5%)	6 (21.4%)	11 (16.9%)
autres	4 (10.8%)	0	4 (6.2%)

Le type histologique de la tumeur peut être précisé selon la catégorie des différents cancers de l'intervalle (en valeur absolue) :

	tous CI	IV	FN	SNS	RO
CIC	1	0	0	1	0
CCI + composante in situ	16	3	5	6	2
CCI	33	11	5	13	4
CLI	11	1	5	4	1
autres	4	1	1	2	0

La catégorie « autres » regroupe des types histologiques peu fréquents :

- carcinome infiltrant colloïde (1 cancer SNS du 1^{er} tour)
- carcinome infiltrant tubuleux (1 cancer FN du 1^{er} tour)
- carcinome canalaire indifférencié trabéculé (1 cancer SNS du 1^{er} tour)
- adénocarcinome infiltrant difficilement classable (1 cancer IV du 1^{er} tour), il s'agit d'un cancer bifocal dont un contingent évoque plutôt un CLI et l'autre contingent plutôt un CCI, avec donc 2 hypothèses : soit 2 lésions tumorales distinctes, soit un seul processus tumoral peu différencié.

.J Taille moyenne des cancers de l'intervalle

La taille des cancers de notre étude est la taille histologique en mm, précisée sur le compte-rendu anatomopathologique.

Lorsque cette donnée n'était pas disponible (compte-rendu anatomopathologique non disponible, taille non précisée, chimiothérapie néo adjuvante permettant une réduction du volume tumoral avant chirurgie ...), la taille tumorale a été approchée par ordre de préférence : par la taille échographique, par la taille de la lésion mammographique, par la mesure clinique de la tumeur palpée.

Pour 2 dossiers de cancers de l'intervalle du 1^{er} tour, la taille n'était pas disponible. Le 1^{er} dossier est un cancer « SNS » de type carcinome intra-canalaire sous forme de micro calcifications en mammographie, dont la taille n'était pas précisée sur le compte-rendu anatomo-pathologique. Le second est un cancer « RO » de type carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire dont la taille n'était pas précisée que ce soit dans le compte-rendu échographique ou anatomo-pathologique.

La taille moyenne (en millimètre) des cancers de l'intervalle de notre étude est :

La taille moyenne (en mm) des cancers de l'intervalle a été calculée en fonction du délai au diagnostic (1^{ère} année, 2^e année, 3^e année après le test de dépistage « négatif »), pour chaque catégorie radiologique :

		tous CI	IV	FN	SNS	RO
tour 1	0-12 mois	18,50	11	27	22,4	13

	12-24 mois	20,94	27,66	15	19,71	7
	24-36 mois	23,13	12,5	50	23,25	17
tour 2	0-12 mois	18,73	14	18	22,25	12
	12-24 mois	20,63	22,75	19,38	23,6	14
	24-36 mois	0,00	0	0	0	0
global	0-12 mois	18,63	11,75	20,25	22,33	12,5
	12-24 mois	20,78	25,7	18,18	19,69	11,67
	24-36 mois	23,13	12,5	50	23,25	17

.K Grade histo-pronostique

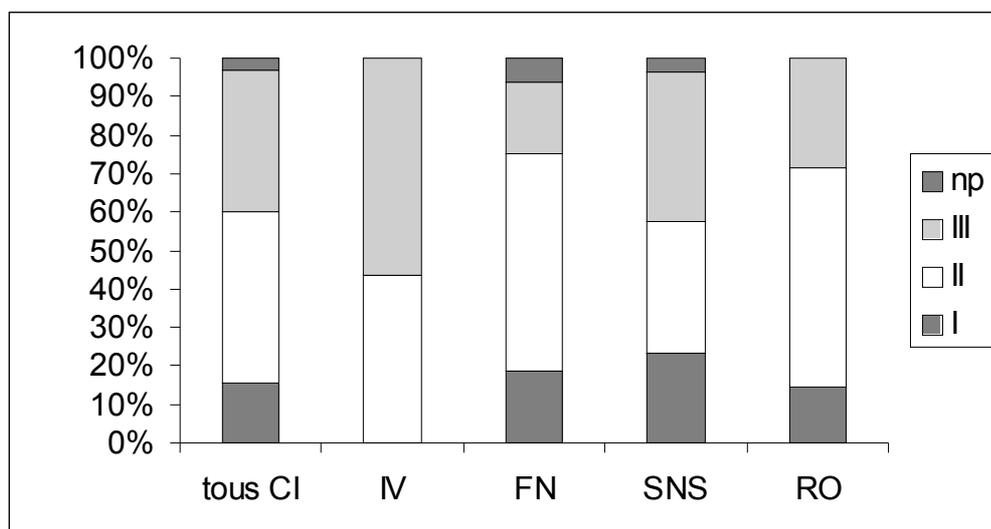
Le tableau suivant donne la répartition de nos cancers de l'intervalle en fonction du grade histo-pronostique (selon Scarff, Bloom et Richardson (SBR) ou selon Elston et Ellis, variante du SBR) :

	IV	FN	SNS	RO	tous CI
QSE	7	7	5	0	19
UQS	2	1	1	1	5
QSI	2	3	3	2	10
UQInt	1	1	0	1	3
QII	2	3	1	1	7
UQInf	2	0	3	1	6
QIE	0	0	9	0	9
UQE	0	1	0	0	1
rétro maml	0	0	2	0	2
	1 ^{er} tour		2 ^e tour		1 ^{er} et 2 ^e tours
I	5 (13.5%)		5 (17.9%)		10 (15.4%)
II	16 (43.2%)		13 (46.4%)		29 (44.6%)
III	14 (37.8%)		10 (35.7%)		24 (36.9%)
Non précisé	2 (5.4%)		0		2 (3.1%)

Les cas pour lesquels le grade histo-pronostique n'était pas précisé sont :

- 1 cancer « faux négatif » du 1^{er} tour (carcinome infiltrant tubuleux)
- 1 cancer « signe non spécifique », il s'agit d'un carcinome intra-canalair de grade nucléaire 3

La répartition du grade histo-pronostique en fonction du type de cancer de l'intervalle, pour le 1^{er} et le 2^e tours réunis est:



.L Statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire des cancers de l'intervalle invasifs est rapporté dans le tableau suivant :

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	1 ^{er} et 2 ^e tours
N -	23 (63.9%)	17 (60.7%)	40 (62.5%)
N +	12 (33.3%)	10 (35.7%)	22 (34.4%)
Curage non fait	1 (2.8%)	1 (3.6%)	2 (3.1%)

On remarque que le curage ganglionnaire axillaire n'a pas été réalisé dans 2 cas :

- dans 1 cas, il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant mais avec une composante in situ prédominante (représentant plus de 80% de la surface tumorale)
- dans l'autre cas, il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant de petite taille et de faible grade

Le tableau suivant rapporte le pourcentage de cancers sans envahissement ganglionnaire (N-) en fonction du type de cancers de l'intervalle

	tous CI	IV	FN	SNS	RO
tour 1	20,74	20,36	24,4	21,44	12,33
tour 2	20,04	21	19	23	13,33
global	20,43	20,56	20,69	22	12,83

.Métat des récepteurs hormonaux

Le dosage des récepteurs hormonaux a été considéré positif si au moins l'un des type de récepteurs était positif (récepteurs aux oestrogènes ou récepteurs à la progestérone).

Le résultat de la recherche des récepteurs hormonaux pour nos cancers de l'intervalle est

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	1 ^{er} et 2 ^e tours
RH +	25 (67.6%)	21 (75%)	46 (70.8%)
RH -	7 (18.9%)	7 (25%)	14 (21.5%)
Non précisé	5 (13.5%)	0	5 (7.7%)

Le taux de cancers dont la recherche des récepteurs hormonaux est positive (RH+) en fonction du type de cancer de l'intervalle est :

	IV	FN	SNS	RO	tous CI
1 ^{er} tour	63,60%	60%	70,60%	75%	67,60%
2 ^e tour	60%	90,90%	55,60%	100%	75%
global	62,50%	81,30%	65,40%	85,70%	70,80%

.N Densité mammaire

La densité mammaire a été cotée de 1 à 4 selon la classification BI RADS de l'ACR.

Le tableau suivant montre la répartition des femmes (en valeur absolue et en pourcentage) en fonction de la densité mammaire de façon globale :

	1 ^{er} tour	2 ^e tour	total
1	3 (8.1%)	2 (7.1%)	5 (7.7%)
2	20 (54.1%)	14 (50%)	34 (52.3%)
3	13 (35.1%)	12 (42.9%)	25 (38.5%)
4	1 (2.7%)	0	1 (1.5%)

et pour les différentes catégories de cancers d'intervalle :

	IV	FN	SNS	RO	tous CI
1	12,5%	6,25%	7,7%	0,0%	7,7%
2	75,0%	75,0%	30,8%	28,6%	52,3%
3	12,5%	18,75%	61,5%	57,1%	38,5%
4	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%	1,5%

.O Récapitulatif des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle ^(Annexe 6)

Age moyen au diagnostic	60.7 ans
Délai moyen au diagnostic	16.2 mois
Taux de 3 ^e lecture	23.1%
Circonstances de diagnostic	Anomalie clinique (86.2%), le plus souvent un nodule, le plus souvent découvert par la patiente
Localisation dans le sein	Quadrant supéro-externe (30.6%)
Classification radiologique	IV : 24.6% FN : 24.6% SNS : 40% RO : 10.8%
Type histologique	CCI (75.4%) CLI (16.9%) Ccis (1.5%)
Taille moyenne	20.4 mm
Grade histopronostique	II (44.6%) III (36.9%)
Taux de cancers infiltrants sans envahissement ganglionnaire N(-)	62.5%
Taux de cancers avec recherche positive des récepteurs hormonaux RH(+)	70.8%
Densité mammaire (d'après BI RADS)	Type 2 (52.3%) Type 3 (38.5%)

.P Caractéristiques des cancers d'intervalle chez les femmes sous THS

Parmi les dossiers de cancers d'intervalle que nous avons pu relire, 33 femmes sur les 64 étaient sous traitement hormonal substitutif de la ménopause lors de la réalisation du test de

	IV	FN	SNS	RO	tous CI
1 ^{er} tour	54,5%	60%	62.5%	100%	63.9%
2 ^e tour	40%	72,7%	55,6%	66,7%	60,7%
global	50%	68,8%	60%	85,7%	62,5%

dépistage. Les caractéristiques générales des cancers d'intervalle survenus chez ces femmes sous THS sont résumées dans le tableau suivant :

Age moyen au diagnostic	59.9 ans
Délai moyen au diagnostic	14.5 mois
Taux de 3 ^e lecture	26.47%

Circonstances diagnostiques	Anomalie clinique (84.8%)
Classification radiologique	IV : 20.6% FN : 17.6% SNS : 47.1% RO : 14.7%
Type histologique	CCI (70.6%) CLI (20.6%) CCIS (0)
Taille moyenne	20.3 mm
Grade histosiosophie	II (47.1%) III (35.3%)
Taux de cancers infiltrants N(-)	64.7%
Taux de cancers RH (+)	70.6%
Densité mammaire (d'après BI RADS)	type 2 (42.4%) type 3 (54.5%)

.IV Etude radiologique des cancers de l'intervalle

.A Cancers d'intervalle « faux négatifs »

Les cancers d'intervalle sont classés « faux négatifs » lorsqu'il existait une anomalie suspecte sur le test de dépistage, ces cancers sont donc des cancers « raté ».

.1 Types d'anomalie mammographique

Les anomalies mammographiques retrouvées sur les clichés de dépistage des cancers d'intervalle « faux négatifs » sont :

Opacité spiculée	4
Opacité à contours mal définis ou en partie masqués	4
Opacité avec micro calcifications	1
Surcroît de densité à bords concaves avec micro calcifications	3
Désorganisation architecturale	3
Désorganisation architecturale avec micro calcifications	1

.2 Comment expliquer la négativation du test de dépistage ?

L'analyse des tests de dépistage et leur comparaison avec les bilans diagnostiques montre que si le test a été considéré comme négatif alors qu'il existe une anomalie, c'est que :

- soit l'anomalie n'a pas été vue
- soit l'anomalie a bien été repérée, mais qu'elle a été considérée, à tort, comme bénigne

)a Causes de la non-visualisation de l'anomalie mammographique suspecte

- anomalie de petite taille (3 cas)
- localisation de l'anomalie en limite de film (1 cas)
- anomalie peu dense ou isodense au reste du parenchyme mammaire (2 cas)
- certaines images mammographiques parfois difficile à identifier, en particulier les désorganisations architecturales isolées, sans micro calcifications associées (3 cas)
- coexistence d'une anomalie bénigne, homo ou controlatérale, qui attire le regard (2 cas) ; dans un autre cas, il s'agissait d'une nette asymétrie de taille des seins, l'œil du radiologue s'attarde plus sur le sein plus volumineux et plus dense et ne voit pas le cancer dans l'autre sein
- problème technique, en particulier le manque de contraste qui « cache » l'anomalie suspecte (2 cas)
- dans 4 cas, l'anomalie était mieux visible sur l'incidence de face lors du bilan diagnostic, alors qu'elle était plus discrète sur l'incidence oblique externe
- Dans tous ces cas, la difficulté était de voir l'anomalie, qui une fois repérée ne laissait pas de doute sur son caractère suspect.

)b Causes de la mauvaise interprétation de l'anomalie mammographique

Dans les autres cas, l'anomalie mammographique correspondant au cancer est bien visualisée, mais mal interprétée puisque jugée non suspecte de cancer. Les principales causes de mauvaise interprétation des anomalies mammographiques pour les « faux négatifs » dans notre étude sont :

- certaines images mammographiques comme les opacités, qui sont bien visualisées, mais d'interprétation parfois délicate, c'est le cas des opacités à contours en partie masqués ou à contours mal définis mais non spiculés (4 cas)
- un problème technique, en particulier un manque de contraste peut rendre difficile une analyse correcte des contours ou de la forme (2 cas)
- l'absence de prise en considération des signes associés à l'anomalie : rétraction mamelonnaire et adénomégalies axillaires dans un dossier où l'anomalie était une opacité peu spécifique, non typiquement suspecte
- l'absence de comparaison possible aux clichés mammographiques antérieurs : dans le cas précédent, la confrontation aux clichés de dépistage antérieurs montrait des modifications nettes de l'opacité la rendant plus suspecte.

.B cancers d'intervalle « signes non spécifiques »

La définition des cancers d'intervalle classés « signes non spécifiques » implique que la relecture à posteriori et orientée du test de dépistage montre qu'il existait, en lieu et place du futur cancer d'intervalle, une image mais dont les caractéristiques n'apparaissent pas suspectes de cancer. Le test reste classé « négatif », malgré la visualisation de cette image radiologique dans le siège du futur cancer.

.1 Types d'anomalie mammographique

Les anomalies radiologiques observées sur les clichés de dépistage de ces cancers d'intervalle « signes non spécifiques » sont :

Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse	16
Surcroît de densité localisé à limites convexes (de petite taille et mêlée à la graisse)	2
Surcroît de densité à contours concaves + micro calcifications (peu nombreuses et non groupées)	1
Opacité à contours bien limités	3
Opacité à contours en partie masqués	2
Microcalcifications isolées peu nombreuses, de morphologie non suspecte, non regroupées en foyer	2

Ces images mammographiques peu spécifiques sur le test de dépistage étaient plus suggestives de cancer sur la mammographie diagnostique soit en raison d'une augmentation de taille (sans modification de son apparence), soit d'une modification de ses caractéristiques la rendant plus suspecte

.2 Comment expliquer la négativation du test de dépistage ?

Les raisons invoquées pour expliquer l'absence de spécificité des images radiologiques, en dehors du type même de l'anomalie, sont :

- un problème technique, notamment un manque de contraste ou de compression, qui, à posteriori, peut apparaître gênante pour la caractérisation des lésions (2 cas)
- une densité mammaire élevée (7 cas) ou une asymétrie de densité entre le sein droit et le sein gauche (1 cas).

Sur certaines mammographies diagnostiques, la lésion cancéreuse était plus visible et plus suspecte sur l'incidence de face, alors qu'elle restait peu spécifique sur l'incidence oblique externe (10 cas).

Pour d'autres dossiers, l'image mammographique était peu spécifique à la fois sur l'incidence oblique externe et la face, et c'est une anomalie clinique suspecte qui fait poursuivre le bilan par une échographie le plus souvent (7 cas).

Parmi les 7 cancers « signes non spécifiques », 5 avaient été signalés par le 1^{er} lecteur (même type d'anomalie, sur la même localisation), mais non retenus par les 2^e et 3^e lecteurs.

.C cancers de l'intervalle « radiologiquement occultes »

.1 Types d'anomalie radiologique

Dans les cancers de l'intervalle « radiologiquement occultes », aucune anomalie suspecte n'est retrouvée que ce soit sur le test de dépistage, ou sur le bilan mammographique réalisée lors du diagnostic.

.2 Causes de la non-visualisation du cancer

Parmi les causes de non-visualisation du cancer sur les clichés mammographiques, on retrouve :

- une densité mammaire élevée, cotée à 3 ou 4 (seins denses hétérogènes ou seins denses homogènes) (4 cas)
- la localisation du cancer dans le sein, en dehors du champ d'exploration de la mammographie (2 cas de cancers dans le sillon sous mammaire)
- la petite taille de la lésion (1 cas de cancer de 7 mm de grand axe)

Dans 6 cas sur les 7, c'est une anomalie clinique suspecte qui a motivé la poursuite des investigations et notamment la réalisation d'une échographie.

Dans 1 cas, le bilan mammographique a été réalisé à titre systématique, sans anomalie de l'examen clinique et c'est l'échographie qui a permis le diagnostic, cette échographie ayant été réalisée en raison de la densité mammaire élevée.

.D « vrais cancers de l'intervalle »

Par définition, un cancer « intervalle vrai » est un cancer du sein qui s'est développé dans l'intervalle entre deux mammographies, et qui n'était donc pas décelable sur le test de dépistage : aucune anomalie mammographique n'est visible sur le test de dépistage, dans la localisation du futur cancer d'intervalle.

DISCUSSION

.I Difficultés d'évaluation des cancers du sein de l'intervalle

L'étude radiologique des cancers du sein de l'intervalle nécessite au préalable :

- un recueil exhaustif des cancers de l'intervalle sur la période donnée
- la collecte d'informations sur ces cancers, en particulier anatomopathologiques
- la récupération du plus grand nombre possible de dossiers mammographiques complets, c'est-à-dire comprenant le test de dépistage « négatif » et le bilan radiologique réalisé lors du diagnostic du cancer du sein
- le choix d'une méthode de relecture et de classification des cancers de l'intervalle

.A Détermination du nombre de cancers de l'intervalle

L'une des difficultés rencontrées dans l'étude sur les cancers du sein de l'intervalle a été l'élaboration d'une liste exhaustive des femmes ayant présenté un cancer de l'intervalle. Seuls 50% des cancers de l'intervalle pour les 2 premiers tours du dépistage ont été signalés à l'association MADAME, le retour des informations sur le suivi des femmes participant au dépistage est peu efficace, basé uniquement sur la bonne volonté des différents acteurs.

La Loire-Atlantique dispose d'un registre des cancers qui recense les données de tous les cancers du sein dans le département, mais il n'existait pas de liaison efficace entre celui-ci et la structure de pilotage du dépistage.

Le recouplement des informations du Registre des cancers avec la base de données de l'association MADAME a été fait récemment, et notre étude s'est donc limitée aux cancers de l'intervalle connus de l'association au 1^{er} juin 2003.

Un recouplement des informations entre un Registre des Cancers et la base de données des structures de dépistage (comme cela est signalé dans le Bas-Rhin⁽¹⁹⁾, l'Isère⁽²⁵⁾ ou le Canada⁽²⁶⁾) permet d'obtenir des données fiables pour une évaluation. En Ille-et-Vilaine⁽²³⁾, une fiche anatomopathologique est systématiquement remplie pour tout cancer du sein diagnostiqué dans la tranche d'âge de la population-cible. Au Luxembourg⁽²⁷⁾, le Registre Morphologique des Tumeurs recense tous les cancers diagnostiqués dans le pays, et un numéro d'identification unique pour chaque patiente permet retrouver facilement les femmes qui ont participé au dépistage.

.B Etude des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle

De nombreux dossiers de cancers d'intervalle étaient incomplets et un long travail de collecte d'informations et notamment de données anatomopathologiques a été nécessaire auprès des laboratoires d'anatomopathologie, des archives du Centre René Gauducheau et du Centre Catherine de Sienne, des médecins traitants ou des chirurgiens. Les différents courriers et comptes-rendus ont été recoupés pour obtenir le maximum de renseignements. Le registre des Cancers permet le recueil de certaines données générales (date de diagnostic, stade TNM), mais aussi de connaître le lieu de prise en charge thérapeutique pour savoir où demander le dossier clinique.

Malgré cela, certaines données sont manquantes soit parce que non précisées dans les différents comptes-rendus ou qu'il existait une discordance, soit que les dossiers n'étaient pas disponibles (dossiers archivés, absence de sauvegarde des comptes-rendus radiologiques) :

- les circonstances de diagnostic (4 cas soit 6.2%)
- la localisation exacte du cancer dans le sein (3 cas soit 4.6%)
- la taille exacte de la lésion (2 cas soit 3.1%), non précisée dans le compte-rendu anatomopathologique alors qu'il s'agissait de carcinomes intra-canalaires

.C Récupération des clichés mammographiques

.1 les tests de dépistage

Les clichés de dépistage étaient pour la plupart archivés à l'association MADAME et étaient disponibles pour l'étude.

.2 Les mammographies diagnostiques

Au contraire, la récupération des bilans mammographiques diagnostiques a été plus difficile, puisqu'ils étaient, pour la plupart, en possession des femmes.

)a 1^{ère} option : s'adresser aux médecins référents

Il nous a paru difficile de contacter directement ces femmes qui avaient subi un double préjudice : avoir présenté un cancer du sein, et que ce cancer soit survenu alors qu'un test de dépistage réalisé peu de temps auparavant avait été considéré comme négatif. C'est pourquoi nous avons préféré contacter dans un premier temps les médecins référents, généralistes ou gynécologues, pour qu'ils nous servent d'intermédiaires. Nous avons envoyé 130 courriers

aux médecins référents : près de la moitié sont restés sans réponse (45% de non-réponse), 3 médecins avaient cessé leur activité, 6 patientes avaient été perdues de vue et 3 étaient décédées. Dans 16 cas, le médecin nous conseillait de nous adresser directement à la patiente. Au total, en nous adressant aux médecins, nous n'avons récupéré qu'un seul dossier mammographique diagnostique.

)b 2^e option : s'adresser directement aux femmes

Nous avons donc décidé de nous adresser directement aux femmes, par courrier, en leur expliquant les objectifs de l'étude. Nous avons préféré ne pas contacter les familles des patientes décédées, ni les femmes qui avaient engagé une procédure judiciaire suite au diagnostic de leur cancer.

27 femmes ont accepté de nous confier leurs clichés mammographiques, soit environ un tiers des femmes contactées.

La récupération des mammographies diagnostiques a donc été plus efficace en nous adressant directement aux femmes, plutôt qu'à leur médecin, ce qui pose la question de l'implication des médecins référents dans le dépistage organisé dont ils se sentent peut-être exclus⁽²⁸⁾. Cette étape de récupération des clichés est peu citée dans les études, elle est pourtant indispensable et souvent difficile : au Luxembourg, une recherche active par téléphone auprès des médecins mais surtout des femmes, pendant un mois a permis la récupération de 67.5% des clichés mammographiques. Nous avons réussi à récupérer 46% des clichés mammographiques des cancers d'intervalle connus de l'association MADAME (soit un quart de tous les cancers d'intervalle).

A l'avenir, il faudra réfléchir à la façon la plus rapide et efficace de récupération des clichés et peut-être contacter d'emblée les femmes plutôt que leur médecin.

.D Méthodologie de la classification des cancers de l'intervalle

.1 Méthode utilisée dans notre étude

Nous avons choisi une méthode de classification radiologique en deux temps :

- 1^{er} temps : relecture à l'aveugle des clichés de dépistage, mélangés à d'autres clichés issus du dépistage, dans les conditions habituelles d'une seconde lecture.
- 2^e temps : relecture orientée des clichés de dépistage avec comparaison aux mammographies diagnostiques. La classification radiologique en 4 catégories de

cancers d'intervalle (d'après la classification conseillée par le Comité National de Pilotage) est obtenue par consensus entre les deux relecteurs.

.2 Les recommandations européennes

Boyer⁽¹⁾ décrit une autre méthodologie de relecture, recommandée dans les « European Guidelines 2001 » :

- dans un premier temps, seuls les clichés de dépistage sont revus et une classification provisoire est établie :
 - intervalle vrai : les clichés de dépistage sont normaux, il n'y a pas de raison de demander une mise au point complémentaire.
 - Signaux a minima : il y a une discrète anomalie sur les clichés de dépistage. Cela ne fera pas nécessairement demander de mise au point complémentaire. L'image est localisée et brièvement décrite.
 - Faux négatif : une anomalie est manifestement visible et nécessite une mise au point.
 - La rubrique « inclassable » reprend les cas où seuls les clichés du dépistage sont disponibles, et pas ceux de la mammographie diagnostique.
- Ensuite, les clichés de dépistage et les clichés de diagnostic sont revus simultanément et comparés. La classification définitive qui en résulte peut être différente de la précédente.

Il résume la classification définitive dans le tableau suivant :

Catégorie		Clichés de dépistage	Clichés de diagnostic
Intervalle vrai		Négatifs	Positifs
Signaux a minima	Significatifs (anomalies visibles rétrospectivement)		
	Non spécifiques (ne nécessitant pas de mise au point)	Signaux a minima	Signaux a minima
Faux négatif	Erreur de lecture	positifs	positifs
	Erreur technique	Négatifs pour raison technique	positifs
Inclassable		Disponibles	Non disponibles
Occulte		Négatifs	négatifs

.3 Les limites de la classification décrite dans les recommandations européennes

Cette méthodologie nous a paru difficile à appliquer

- flou dans la définition des « signaux a minima » : quelle est la distinction entre « signaux a minima significatifs » et « signaux a minima non spécifiques » ? Quelle est la différence entre « signaux a minima significatifs (anomalies visibles rétrospectivement) » et « faux négatifs » ?
- risque de confusion entre la classification provisoire et la classification définitive
- biais de la lecture informée qui risque d'augmenter la proportion de « cancers manqués » puisque les relecteurs savent que tous les dossiers relus sont des futurs cancers de l'intervalle⁽¹⁾

La classification radiologique des cancers d'intervalle que nous avons utilisée permet de mieux différencier les catégories de cancers d'intervalle

.4 La lecture mixte et ses contraintes

Des études ont montré que c'est une relecture « mixte », avec mélange des clichés de dépistage des femmes ayant présenté un cancer de l'intervalle à d'autres mammographies réalisées à la même période, qui permet de recréer au mieux les conditions du dépistage^(29,30).

Cette méthode nécessite :

- de pouvoir disposer d'un nombre important de dossiers mammographiques « témoins ». Nous avons pu mélanger les tests de nos patientes à d'autres tests réalisés sur la même période et dans les mêmes conditions parce que ceux-ci étaient archivés à l'association MADAME
- de choisir le type de mammographies « témoins » (pour lesquels le suivi doit être connu) et la proportion entre les tests des cancers d'intervalle et les clichés témoins, pour essayer de recréer les conditions d'une deuxième lecture de dépistage. Nous avons choisi des clichés « vrais négatifs » (pour lesquels aucun cancer n'a été diagnostiqué avant le tour de dépistage suivant) et quelques tests « vrais positifs » (une dizaine). Il y avait autant de tests de cancers d'intervalle que de dossiers témoins
- du temps pour choisir le panel de dossiers témoins, pour rendre anonyme l'ensemble des clichés, pour afficher tous les dossiers sur un négatoscope déroulant dédié et surtout pour la relecture par chacun des radiologues relecteurs.

La relecture « mixte » est contraignante ce qui explique qu'elle soit peu utilisée dans la littérature (Bas-Rhin⁽⁹⁾, NHSBSP au Royaume-Uni⁽³¹⁾). En Ille-et-Vilaine, un essai de relecture

« mixte » avec mélange de 32 tests de cancers d'intervalle parmi 20 dossiers témoins a du être abandonné « devant la complexité d'analyse »⁽²³⁾. Burhenne rapporte une proportion de 1 pour 10 pour la relecture de ses 37 cancers d'intervalle, ce qui implique la relecture de plus de 400 dossiers mammographiques⁽²⁶⁾ !

.5 Le nombre de relecteurs

Le nombre de relecteurs participant à la classification radiologique des cancers de l'intervalle est important à préciser. Deux radiologues ont participé à notre étude. Dans la littérature, ce chiffre varie de 1 à 6^(23, 26, 31-34). Duncan⁽³⁵⁾ conseille la participation d'au moins 3 relecteurs pour permettre une relecture la plus objective possible. Un nombre élevé de relecteurs augmente la complexité de classification en raison des discordances inter observateurs.

On note que la qualification des relecteurs dans la littérature est souvent floue : « spécialisés en sénologie »⁽²³⁾, « ayant l'expérience du dépistage »^(26, 34).

.E Evaluation des cancers de l'intervalle dans le futur

Les prochaines études sur les cancers du sein de l'intervalle seront peut être facilitées par la liaison entre la structure de pilotage du dépistage organisé et le Registre des cancers, qui permettra une connaissance plus précise du nombre de cancers d'intervalle et pourra faciliter la récupération des informations notamment anatomopathologiques. L' observatoire de sénologie a pour objectif de collecter des informations sur l'activité mammographique globale (de diagnostic et de dépistage) de chaque radiologue par l'intermédiaire du logiciel « SENOLOG », ce qui permettra de disposer d'une base de données chiffrées fiables pour les évaluations liées au dépistage⁽³⁶⁾.

Par contre, les tests de dépistage ne sont plus désormais archivés au centre de gestion, tous les clichés sont rendus aux femmes. Se posera alors le problème de la récupération des tests de dépistage pour la classification radiologique et la difficulté d'organisation d'une relecture « mixte » qui implique de disposer d'une quantité importante de clichés témoins.

.II Comparaison avec les données des différentes campagnes de dépistage dans la littérature

.A Taux global de cancers d'intervalle

	Population ciblée (ans)	Nombre d'incidences par sein	Durée de l'intervalle (mois)	Taux de CI à 2 ans (pour 1000 femmes dépistées)	Taux de CI par année après le dépistage		
					1 ^e année	2 ^e année	3 ^e année
Loire-Atlantique	50-69	1	33 (1 ^{er} tour) 24 (2 ^e tour)	2.86 (1 ^{er} tour) (*) 1.92 (2 ^e tour)			
Bas-Rhin <i>(Schaffer, 2000)⁽¹⁹⁾</i>	50-65	1	24	1.66(vague prévalente)			
Isère <i>(Exbrayat, 1999)⁽²⁵⁾</i>	50-69	1	30	2.4 (1 ^{er} tour) 1.3 (2 ^e tour)	0.54		
Luxembourg <i>(Autier, 2002)⁽¹⁶⁾</i>	50-64	2	24	2.1			
Norvège <i>(Wang, 2001)⁽³⁷⁾</i>	50-69	2	24	1.82	0.46	1.36	
NHSBSP, GB <i>(Warren, 2000)⁽³⁸⁾</i>	50-64	2 (1 ^{er} examen) puis 1 (examens suivants)	36	1.75	0.8	0.95	0.74
Nottingham, GB <i>(Burrell, 1996)⁽³⁴⁾</i>	50-64	2 (1 ^{er} examen) puis 1 (examens suivants)	36	0.82	0.27	0.55	0.66
Nijmegen, Pays-Bas ⁽³⁹⁾ <i>(Peeters, 1989)</i>	50-64	1	24	1.57			
Colombie Britannique, Canada <i>(Burrhenne, 1994)</i>	>40	2	12	0.97			

(*) taux de cancers d'intervalle pour les 34 mois, pour 1000 femmes dépistées

Le taux de cancers d'intervalle de notre étude apparaît élevé pour le 1^{er} tour du dépistage, mais il est à rapporter en partie à un intervalle plus long (33 mois au lieu de 24 mois). Pour le 2^e tour, il reste supérieur aux taux publiés dans la littérature et notamment les campagnes françaises^(19, 25) dont les modalités de dépistage et la population-cible sont comparables à la Loire-Atlantique.

LES DISPARITES ENTRE LES DIFFERENTES CAMPAGNES

.1 Sélection des 2^e lecteurs

Cette différence peut être en partie liée à la qualification des 2^e lecteurs du dépistage : le taux de cancers d'intervalle est plus élevé en Loire-Atlantique où il n'y avait pas de critère de sélection pour les 2^e lecteurs, que dans le Bas-Rhin⁽¹⁹⁾ où les 2^e lecteurs ont une activité sénologique >6000 mammographies par an (comprenant leur activité personnelle et les 2^e lectures).

.2 Examen clinique

Aux pays-Bas⁽³⁹⁾ aussi le taux de cancers d'intervalle est moins important que dans notre étude, mais dans ce programme, l'examen clinique est intégré au dépistage. De plus, ce programme est plus ancien (début en 1975), et les radiologues ont pu améliorer leurs performances au fur et à mesure des campagnes.

.3 Nombre d'incidences

Le taux de cancers d'intervalle est plus faible dans les programmes utilisant 2 incidences par sein^(34, 37, 38), quelle que soit la durée de l'intervalle, mettant bien en évidence l'intérêt de cette 2^e incidence.

.4 Liaison à un registre des cancers

Le taux exceptionnellement bas dans l'étude de Burrell⁽³⁴⁾ (0.82‰ femmes dépistées, à 2 ans), est difficilement expliqué, mais peut être lié à l'absence de registre des cancers avec le risque d'une perte importante de données concernant le nombre de cancers d'intervalle : dans notre étude, en l'absence de coordination avec le registre des cancers, 50% des cancers d'intervalle n'était pas connus de la structure de gestion du dépistage.

.5 Système centralisé/système décentralisé

Au Luxembourg, Autier⁽¹⁶⁾ retrouve un taux de cancers d'intervalle de 2.1‰, c'est-à-dire assez proche de celui des campagnes françaises, alors que le Luxembourg propose 2 incidences par sein tous les 2 ans, et que les 2^e lecteurs ont une grande expérience de la sénologie (>8000 mammographies par an, et taux de cancers dépistés élevé, de 6.1‰ pour le tour prévalent). Comme en France, le programme de dépistage luxembourgeois est basé sur un système décentralisé avec participation de radiologues 1^{ers} lecteurs et de manipulateurs non spécialisés⁽⁴⁰⁾, et donc potentiellement moins performants que dans les structures centralisées ayant une pratique sénologique quasi-exclusive.

De plus, la création d'une base de données commune avec le Registre Morphologique des Tumeurs permet un recueil exhaustif des données sur les cancers d'intervalle.

.6 Age de la population-cible

Au Canada⁽²⁶⁾, un programme de dépistage basé sur 2 incidences par sein tous les ans est associé à un taux de cancers d'intervalle de 0.92‰, ce qui peut paraître peu performant compte tenu des modalités du dépistage, mais la population-cible est beaucoup plus jeune, incluant les femmes dès 40 ans. Or dans la littérature, les cancers d'intervalle sont rapportés comme étant plus fréquents chez les femmes plus jeunes⁽⁴¹⁾. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude puisque l'âge moyen au diagnostic est 60.7 ans (sans différence entre les catégories de cancers d'intervalle), ce qui reste comparable à d'autres campagnes^(23, 33).

.B Classification radiologique des cancers de l'intervalle

La répartition des cancers de l'intervalle en fonction de la classification radiologique, en Loire-Atlantique et dans différentes études de la littérature, est rapportée dans le tableau suivant (valeurs données en pourcentages) :

	IV	FN	SNS	RO	Inclassable
Loire-Atlantique (1996-2000)	24.6	24.6	40	10.8	
Bas-Rhin (Schaffer, 2000) ⁽¹⁹⁾ (*)	48.5	14.7	35.3	1.5	

Ille-et-Vilaine (<i>De Korvin, 1998</i>) ⁽²³⁾	48	18.5 (11% erreur d'interprétation) (7.5% problème technique)	26	7.4	5
Luxembourg (<i>Wagnon, 2003</i>) ⁽²⁷⁾	36.6	13.3	21.6 (8.3% signes a minima significatifs) (13.3% signes non spécifiques)	28	
West Sussex, GB (<i>Raja, 2001</i>) ⁽⁴²⁾	54	22	12	12	
NHSBSP, GB (<i>Cowan, 2000</i>) ⁽³¹⁾	44	24		7	25
Nottingham, GB (<i>Burrell, 1996</i>) ⁽³⁴⁾	57	22		8	13
Ostergötland, Suède (<i>Vitak, 1999</i>) ⁽⁴³⁾ (*)	48.5	18.8	6.6	9.7	16.4
Malmö, Suède (<i>Ikeda, 1992</i>)	54.2	10.4 (3.1% non vu) (7.3% erreur interprétation)	21.9	11.5	2.1
Nijmegen, Pays-Bas (<i>Van Dijck, 1993</i>) ⁽³²⁾	43	13	38	6	
Colombie Britannique, Canada (<i>Burhenne, 1994</i>) ⁽²⁶⁾	56.8	43.2			

(*)Classification pour les cancers d'intervalle invasifs

La comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature montre une proportion élevée de cancers « faux négatifs » et « signes non spécifiques », alors que notre pourcentage de cancers « intervalle vrai » est plus bas que dans la plupart des études. La proportion de cancers « radiologiquement occultes » est comparable à celles de la littérature.

.1 Problèmes de sémantique

)a Définition des « inclassables »

La catégorie « inclassable » ne relève pas d'une définition unique. Dans notre étude, un dossier a été jugé inclassable du fait du mauvais vieillissement des tests rendant leur interprétation impossible, et ce cas a été exclu de notre analyse. La plupart des études définissent les cancers inclassables comme ceux dont la mammographie de diagnostic n'est

pas disponible pour la relecture^(31, 34, 43). En Ille-et-Vilaine⁽²³⁾, ce sont les dossiers « difficilement classables » mais aucune précision n'est donnée sur les raisons de cette difficulté. Pour Ikéda⁽³³⁾, ces dossiers sont inclassables à cause d'un problème technique (pour d'autres, les problèmes techniques relèvent de la catégorie FN⁽²³⁾).

)b Définition des « signes non spécifiques »

La catégorie cancers « signe non spécifique » est la plus variable, notre taux de SNS est parmi les plus élevés de la littérature. Ceci peut être expliqué par les différences dans les classifications utilisées :

- nous avons déjà évoqué les problèmes liés à la catégorie « signaux à minima » (Luxembourg⁽⁴⁰⁾) qui distingue des anomalies « significatives » (quelle différence par rapport aux FN ?) et des anomalies « non spécifiques »
- au Canada⁽²⁶⁾, les cancers SNS sont inclus dans la catégorie FN (=tout cancer qui pouvait être vu rétrospectivement, quelque soit son aspect)
- la catégorie cancers SNS n'existe pas au Royaume-Uni, or ces campagnes incluent un examen clinique lors du dépistage : peut être que les SNS sont inclus dans la catégorie IV ou FN en fonction de l'examen clinique (normal ou anormal)

Le taux de cancers SNS dépend du seuil de positivité du lecteur, un seuil de positivité plus bas fait classer certains cancers SNS en FN⁽³²⁾.

)c Définition des « intervalle vrai »

En Ille-et-Vilaine⁽²³⁾, certaines anomalies mammographiques (opacités rondes bien limitées de moins de 1 cm, ganglions axillaires de moins de 1 cm) ont été négativées, comme elles l'auraient été dans le dépistage en suivant les directives du Conseil National de Pilotage. Nous avons considéré que ces anomalies entraînent plutôt dans la catégorie SNS et non IV.

Nous avons déjà vu que certains cancers IV des campagnes britanniques auraient pu être classés SNS dans notre étude

.2 Les cancers « faux négatifs »

Un taux de cancers « faux négatifs » bas est souvent retrouvé dans les campagnes où le 2^e lecteur est « expert », ayant une activité sénologique importante (>6000 mammographies par an dans le Bas-Rhin⁽¹⁹⁾, >8000 mammographies par an au Luxembourg⁽¹⁶⁾), par ailleurs, dans le Bas-Rhin, le 1^{er} lecteur participe à la 3^e lecture, ce qui peut améliorer ses performances d'interprétation.

Le taux de FN est aussi peu élevé dans les campagnes de dépistage anciennes (Ikeda⁽³³⁾ et Vitak⁽⁴³⁾ étudient les cancers d'intervalle des 6 premiers tours de leurs campagnes, Van Dijk⁽³²⁾ ceux du 7^e tour), montrant l'importance de l'expérience du dépistage dans l'efficacité des lecteurs.

Le taux de FN bas au Luxembourg peut aussi être rapporté à un taux de rappel élevé avec de nombreuses explorations complémentaires ayant pu rattrapé des cancers qui auraient été FN⁽¹⁶⁾.

.3 Les cancers « intervalle vrai »

Des pourcentages élevés de cancers « intervalle vrais » sont retrouvés dans les études dont la population-cible est plus jeune avec inclusion des femmes de moins de 50 ans (Canada⁽²⁶⁾, Suède^(33, 43)). Ceci peut s'expliquer par la plus grande fréquence de cancers à croissance rapide chez les femmes jeunes^(8, 44), ces cancers « apparaissant » entre deux dépistage sont donc plutôt des IV. Au Canada, 40.5% des cancers d'intervalle sont diagnostiqués chez les femmes de 40 à 49 ans⁽²⁶⁾, dans le Bas-Rhin, 50% des cancers d'intervalle entre 50 et 54 ans⁽¹⁹⁾. Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic est plus élevé (60.7 ans) sans différence entre les catégories de cancers d'intervalle.

.4 Les cancers « radiologiquement occultes »

Le taux de cancers « radiologiquement occultes » est relativement stable dans la littérature, entre 6 et 12%. On note toutefois un pourcentage très élevé de RO au Luxembourg (28%), ceci peut être lié au fait que 58% des cancers d'intervalle de cette étude sont développés dans des seins denses⁽²⁷⁾. Dans notre étude aussi, les cancers d'intervalle surviennent plus souvent dans les seins denses, moins de 8% des cancers d'intervalle sont diagnostiqués dans des seins de densité 1. Plus de 70% des cancers RO sont retrouvés dans des seins très denses (densité 3 ou 4).

Dans le Bas-Rhin, le taux de cancers RO est très faible (1.5%), alors que le taux de IV est de 50%⁽¹⁹⁾ : est-ce que certaines mammographies diagnostiques lues de façon orientée n'ont pas été considérée comme positive, et ces cancers d'intervalle seraient passés dans la catégorie IV au lieu de RO ?

Burrhenne⁽²⁶⁾ ne cite pas la catégorie des cancers RO, ils sont vraisemblablement inclus aux IV (définis comme mammographie de dépistage normale, sans évoquer le résultat de la mammographie diagnostique).

On constate donc la difficulté de comparer les données de la littérature sur la classification radiologique des cancers d'intervalle compte tenu des différences entre les études :

- dans les modalités du dépistage (population-cible, ancienneté du programme, qualification des intervenants)
- dans les modalités de relecture (relecture des tests à l'aveugle, mixte ou informée, nombre et qualification des relecteurs)
- dans la classification radiologique adoptée, avec parfois des différences de définition pour une même catégorie

.III Analyse des caractéristiques générales des cancers de l'intervalle de notre étude

.A Comparaison des cancers d'intervalle aux cancers dépistés

.1 Les ressemblances

On remarque que la majorité des cancers de l'intervalle, toutes catégories confondues, sont localisés dans les quadrants supérieurs, et notamment le quadrant supéro-externe.

Le type histologique le plus souvent retrouvé, quelque soit la catégorie du cancer de l'intervalle d'après la classification radiologique, est le carcinome canalaire infiltrant (CCI) avec ou sans composante in situ associée, puis le carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Le carcinome intra-canalaire n'est que faiblement représenté.

Plus de 60% des cancers de l'intervalle de notre étude n'ont pas d'envahissement ganglionnaire, c'est superposable au taux de N(-) des cancers dépistés du 1^{er} tour, mais c'est inférieur par rapport au 2^e tour.

Environ 70% des cancers d'intervalle que nous avons pu relire avaient une recherche positive des récepteurs hormonaux.

.2 les différences

Les cancers d'intervalle sont de plus grande taille que les cancers dépistés, le taux de cancers infiltrants de moins de 10mm est 9.5% pour les 1^{ers} contre 33% pour les cancers dépistés.

Les cancers d'intervalle de notre étude sont plus souvent de grade histopronostique élevé (environ 45% de type II, et 37% de type III), comparativement aux cancers dépistés.

Plus de la moitié des cancers de l'intervalle surviennent dans des seins de densité 2. Peu de cancers de l'intervalle sont retrouvés dans les seins peu denses, de densité 1.

.B Les cancers IV

Les cancers « intervalle vrais » de notre étude ont des critères pronostiques plutôt péjoratifs avec une taille moyenne élevée (20.6mm alors qu'ils n'étaient pas décelables moins de 2 ans auparavant), un grade histopronostique élevé (plus de 56% des IV sont de grade III), un taux de lésions sans envahissement ganglionnaire faible (50%), de même que le taux de RH(+) (62.5%). Ce sont des tumeurs qui semblent donc « évolutives ».

Elles se développent chez des femmes qui signalent plus souvent un antécédent familial de cancer du sein.

De plus, le délai au diagnostic est plus long que pour les autres cancers d'intervalle (18.4 mois contre 16.2).

Le taux de 3^e lecture est plus élevé pour les « vrais cancers de l'intervalle » : 4 cancers « intervalle vrai » ont bénéficié d'une 3^e lecture, mais l'anomalie décrite était soit différente du type d'anomalie correspondant au cancer, soit dans une autre localisation que le cancer (faux positifs).

.C Les cancers FN

L'analyse des cancers FN de notre étude montre qu'ils sont plutôt de meilleur pronostic que les cancers d'intervalle en général : taille identique (20.7mm), un grade histopronostique plus faible (56.25% de grade II, moins de 20% de grade III), plus de cancers sans envahissement ganglionnaire (69%) et RH(+) (80%).

Le taux de 3^e lecture n'est pas élevé, ce qui peut surprendre puisque ces cancers sont visibles sur le test de dépistage. L'analyse des 3 cancers d'intervalle « faux négatifs » ayant bénéficié d'une 3^e lecture montre qu'ils avaient tous été vus par le 1^{er} lecteur et non retenus par les 2^e et 3^e lecteurs (peut-être parce que le 1^{er} lecteur a une grande sensibilité et « positive » de nombreuses anomalies, alors que les 2^e et 3^e lecteurs sont souvent plus spécifiques pour éviter les faux positifs).

Les cancers « faux négatifs » sont retrouvés dans des seins moins denses que les autres catégories de cancers d'intervalle, dans 75% des cas dans des seins de densité 2.

.D Les cancers SNS

Les cancers SNS ont des caractéristiques plus péjoratives au niveau pronostique avec une taille élevée (22mm), un taux de N(-) plus faible (60%) et moins souvent de tumeurs RH(+)

(65%). La répartition en fonction du grade histopronostique est superposable à celle des cancers d'intervalle en général, et les cancers SNS ont plus souvent des grades élevés comparativement aux cancers dépistés.

Le taux de carcinome lobulaire infiltrant est plus élevé que dans les cancers dépistés (15.4%), or ces CLI sont plus difficile à diagnostiquer sur la mammographie⁽⁴⁵⁾.

Le taux de 3^e lecture est élevé pour les cancers classés « signe non spécifique » (27%). Parmi les 7 cancers d'intervalle « signes non spécifiques » ayant bénéficié d'une 3^e lecture, 5 avaient bien été signalés par le 1^{er} lecteur (même type d'anomalie, même localisation). Les 2 autres tests avaient été positifs par le 2^e lecteur, mais pour une anomalie située dans le sein controlatérale (faux positifs).

Les cancers « sans signe spécifique » sont le plus souvent retrouvés dans des seins denses (60.5% de seins de densité 3).

.E Les cancers RO

On remarque que nos cancers RO ont des critères pronostiques plutôt favorables, avec une petite taille (12.8mm), moins de grade III (28.6%), un taux de N(-) élevé (86%) de même que le taux de RH(+) (86%). Comparativement aux autres cancers d'intervalle, les cancers RO sont plus souvent localisés dans les quadrants internes (4 cas/6) dont 2 cas dans le quadrant supéro-interne, qui est le moins bien exploré sur un cliché en incidence oblique externe. 1 cancer d'intervalle « radiologiquement occulte » est situé dans le sillon sous mammaire (union des quadrants inférieurs).

Plus de 70% des cancers d'intervalle « radiologiquement occultes » sont retrouvés dans des seins très denses (densité 3 ou 4).

Dans notre étude, les causes de non-visualisation des cancers RO sur les clichés mammographiques, sont :

- une densité mammaire élevée, 3 ou 4 (57%)
- la localisation du cancer en dehors du champ d'exploration de la mammographie (29%, dans le sillon sous mammaire)
- la petite taille de la lésion (14%, cancer de 7mm)

.F Particularités des femmes sous THS

Comparativement aux cancers d'intervalle global, les cancers d'intervalle diagnostiqués chez les femmes sous THS lors du test de dépistage

- sont découverts un peu plus tôt (délai au diagnostic=14.5 mois contre 16.2 mois)
- ont un taux de 3^e lecture un peu plus important (26.5% contre 23.1%)
- la proportion des cancers d'intervalle « signes non spécifiques » ou « radiologiquement occultes » est plus importante que pour les cancers d'intervalle de façon générale
- la proportion de carcinomes lobulaires infiltrants est plus importante (20.6% contre 16.9%)
- se développent dans des seins denses (54.5% de seins de type 3, contre 38.5%)

Il n'y a pas de différence d'âge au diagnostic, de taille, de grade histopronostique, de taux de N(-) ou de RH(+): ils n'apparaissent donc pas plus agressif que les cancers d'intervalle en général, mais sont plus difficile à diagnostiquer en mammographie (seins plus denses, plus de carcinomes lobulaires infiltrants, plus de cancers SNS ou RO).

.IV La présence des cancers de l'intervalle est inévitable mais comment améliorer l'efficacité d'une campagne

La présence des cancers de l'intervalle est inévitable mais l'étude des caractéristiques de ces cancers, en particulier leurs caractéristiques radiologiques nous a permis d'identifier des moyens pour en diminuer le nombre.

.A Comment diminuer les vrais CI

Les cancers de l'intervalle sont des cancers pour lesquels le test de dépistage est normal, les seuls moyens de les éviter sont donc des changements dans les modalités du dépistage.

.1 Réduire la durée de l'intervalle

Les vrais cancers de l'intervalle sont le plus souvent diagnostiqués au cours de la deuxième année suivant le dépistage (seuls 25% sont diagnostiqués dans la première année), et le délai moyen au diagnostic est plus élevé pour ces cancers IV (18.4 mois contre 16.2 mois pour l'ensemble des cancers d'intervalle). De plus, la taille qui est un critère pronostique augmente avec le délai au diagnostic. L'un des moyens de les éviter ou de les diagnostiquer à un stade plus précoce serait donc de raccourcir cet intervalle.

)a Avantages d'une réduction de la durée de l'intervalle

Hunt⁽⁴⁶⁾ retrouve une diminution de 56% du nombre total de cancers d'intervalle et une réduction significative de 30% du taux de rappel, lorsque l'intervalle entre 2 tests de dépistage passe de 2 ans à 1 an. De plus, les cancers dépistés seraient de plus petite taille, et donc de meilleur pronostic.

Michaelson⁽⁴⁷⁾ montre, par une simulation informatique, que la réduction de l'intervalle entre 2 mammographies est effectivement responsable d'une diminution du taux de mortalité par cancer du sein.

)b Inconvénients

Les inconvénients d'un intervalle plus court sont :

- l'augmentation du coût du dépistage, non contrebalancée par le bénéfice espéré sur la réduction possible de mortalité par cancer du sein (d'après les estimations de Tabar⁽⁴⁾, la réduction possible de la mortalité par cancer du sein pour les femmes de 50 à 69 ans est de 39% si la mammographie est réalisée tous les 2 ans, de 44 à 46% si la mammographie est faite tous les ans). Cet argent pourrait être utilisé autrement⁽⁴⁸⁾
- l'augmentation de l'irradiation, avec le risque d'une augmentation des cancers radio induits. Ce risque de cancer radio induit est toutefois peu important : Mettler a calculé qu'une femme bénéficiant d'une mammographie annuelle entre 35 et 75 ans augmente son risque d'avoir un cancer du sein de 0.62%⁽⁴⁹⁾.
- l'augmentation du nombre d'examen mammographiques, il faudrait alors évaluer cette augmentation de la demande d'examen pour savoir s'il est nécessaire d'adapter le nombre de mammographes, de manipulateurs et de radiologues ⁽⁴⁷⁾.
- le risque d'une diminution de la participation⁽⁵⁰⁾ (la mammographie est parfois une « épreuve » pour les femmes, certaines « s'obligent » à venir tous les 2 ans, viendront-elles tous les ans ?)

En Europe, l'intervalle entre deux dépistage est le plus souvent de 2 ans, ce qui semble être un compromis acceptable.

.2 Importance de l'examen clinique entre les mammographies de dépistage

Plus de 86% de nos cancers de l'intervalle (toutes catégories confondues) ont été diagnostiqués suite à la découverte d'une anomalie clinique, ce qui montre bien l'importance de l'examen clinique (inspection et palpation des seins et des aires ganglionnaires). Le courrier envoyé par l'association MADAME aux femmes dont le test de dépistage était négatif précisait qu'un examen clinique annuel était conseillé entre deux dépistages.

Beaucoup de femmes ont découvert elles-mêmes leur cancer (sur les 56 cancers d'intervalle diagnostiqués sur une anomalie clinique, 23 l'ont été par la femme, 7 par le médecin, les 26

cas restants n'étaient pas renseignés). Il faut donc informer les femmes sur les signes qui doivent les conduire à consulter rapidement leur médecin : palpation d'un nodule dans le sein ou les zones frontières (sillon sous mammaire, limite interne du sein, limite supérieure du sein), anomalie cutanée, rétraction du mamelon ou écoulement mamelonnaire. Au Luxembourg, une consultation est systématiquement prévue dans les 2 mois suivant le test, servant notamment à vérifier l'absence d'anomalie clinique.

.B Comment diminuer les RO

Les cancers d'intervalle « radiologiquement occultes » ne sont pas décelables sur la mammographie, même lors du bilan diagnostique. Il faut donc trouver d'autres méthodes de détection adaptées au dépistage organisé du cancer du sein.

.1 Cancers géographiquement occultes

)a Intérêt de l'examen clinique lors du dépistage

Certaines zones du sein sont mal explorées en mammographie : le sillon sous mammaire, la région para sternale, le quadrant supéro-interne, le haut des quadrants supérieurs, la région rétro aréolaire. Ces régions doivent faire l'objet d'un examen clinique soigneux⁽⁵¹⁾, d'autant que plus des 2/3 de nos cancers RO sont situés dans ces régions, alors que les autres catégories sont plus souvent développées dans le quadrant supéro-externe.

Dans notre étude, 2 cancers d'intervalle étaient situés en dehors du champ d'exploration, dans le sillon sous mammaire et n'étaient pas visible même sur les clichés diagnostiques correctement réalisés et orientés par l'anomalie clinique.

)b Amélioration de la qualité technique des clichés

Une qualité technique optimale des clichés mammographiques est indispensable pour améliorer la détection des cancers : le sillon sous mammaire doit être bien dégagé, la graisse rétro-glandulaire et le muscle pectoral doivent être visibles pour s'assurer que toute la glande a bien été explorée, le mamelon doit être tangentiel pour ne pas masquer la région rétro-mamelonnaire. Il faut empêcher qu'une lésion cancéreuse soit hors du champ du fait d'un mauvais positionnement du sein.

.2 Cancers masqués par une densité mammaire élevée

)a Intérêt de l'examen clinique lors du dépistage

Les cancers « radiologiquement occultes » peuvent aussi se développer dans les zones bien explorées en mammographie, mais être cachés par une densité mammaire élevée.

Dans notre étude, 4 cancers radiologiquement occultes étaient masqués par la densité mammaire. Sur ces 4 cancers, 3 ont été diagnostiqués suite à une anomalie clinique (nodule).

Cependant, il n'est pas possible d'estimer, de façon rétrospective, le nombre de cancers qui auraient pu être « rattrapés » par l'examen clinique lors du test de dépistage.

)b Intérêt de l'échographie

➤ En cas d'anomalie de l'examen clinique

L'échographie est indispensable en cas d'anomalie de l'examen clinique, même si la mammographie est normale. Elle permet éventuellement d'individualiser une lésion, et d'en étudier les caractéristiques. Un apprentissage rigoureux de la séméiologie des anomalies échographiques est indispensable pour préciser les critères de bénignité ou de malignité⁽⁵²⁾. Elle permet aussi la réalisation de prélèvement à visée histologique.

Soo⁽⁵³⁾ a étudié la valeur prédictive négative (VPN) du couple mammographie-échographie dans les lésions palpables, elle s'élève à 99.8% (1 seul cancer n'était détecté ni par la mammographie, ni par l'échographie, mais la lésion palpée était cliniquement très suspecte, il s'agissait d'un carcinome lobulaire infiltrant).

➤ Intérêt de l'échographie systématique dans les seins denses

Dans notre étude, parmi les 4 cancers radiologiquement occultes développés dans des seins denses (densité 3 ou 4), 1 était asymptomatique (la mammographie avait été réalisée à titre systématique chez une patiente sous traitement hormonal substitutif de la ménopause) et c'est l'échographie systématique qui a permis de diagnostiquer un carcinome lobulaire infiltrant multifocal avec 4 foyers distincts.

L'intérêt de l'échographie systématique dans les seins denses lorsque l'examen clinique et la mammographie sont normaux a été rapportée dans plusieurs études⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Le taux de détection de cancer par échographie seule est de 0.3 à 0.34% (il faut faire environ 300 échographies systématique pour découvrir 1 cancer non palpable et non détectable en mammographie). L'échographie systématique permet une augmentation de 17% du taux global de détection du cancer du sein, et une augmentation de 37% du nombre de cancers diagnostiqués par l'imagerie seule⁽⁵⁶⁾ (chez les femmes asymptomatique comme c'est généralement le cas dans le

cadre du dépistage). Ce taux de détection est susceptible d'être amélioré par les innovations techniques en échographie, avec des sondes de plus en plus performantes. Les cancers détectés par l'échographie seule n'ont pas de différence significative de taille ou de stade par rapport aux cancers détectés par la mammographie⁽⁵⁶⁾.

Cependant, l'échographie systématique doit être réservée aux seins denses, car le taux de détection du cancer du sein par échographie est faible dans les seins peu denses. Elle entraîne aussi un coût financier supplémentaire, et une augmentation du nombre de faux positifs. Son impact réel sur la diminution de la mortalité par cancer du sein reste à évaluer dans le cadre d'un dépistage organisé.

Les femmes ayant présenté un cancer RO avaient plus souvent les seins denses et des antécédents familiaux de cancers du sein. Une échographie pourrait donc être proposée chez les femmes ayant des seins denses et un antécédent familial de cancer du sein. De même, les cancers RO, apparaissent plus fréquents sous THS : ceci peut également inciter à réaliser plus facilement une échographie si THS et seins denses.

.3 Cancers à mammographie normale (et sans que l'interprétation soit gênée par la densité mammaire)

Certains cancers du sein, histologiquement prouvés, n'ont aucune traduction mammographique⁽⁴⁵⁾ même dans des seins peu denses ou dans des zones radio transparentes du sein. Ils sont parfois expliqués par une petite taille, l'absence de calcification ou une stroma réaction desmoplastique absente ou minime (souvent retrouvée dans le carcinome lobulaire infiltrant ou le carcinome intra-canalair de bas grade). Or la proportion de carcinome lobulaire infiltrant est plus importante dans nos cancers d'intervalle (17%) que dans les cancers dépistés.

Un seul cancer « radiologiquement occulte » de notre étude entraine dans cette catégorie, il s'agissait d'un cancer de petite taille (7mm) dans des seins de densité moyenne (de type 2), mais palpable et visible sur l'échographie.

Duperray⁽⁵⁷⁾ dans une présentation de cas cliniques montre la diversité de ces cancers radiologiquement occultes (diversité de taille, de mode de révélation). Il rappelle qu'une mammographie « normale » signifie l'absence d'image évocatrice de cancer du sein et non absence de cancer du sein.

La mammographie doit donc être intégrée aux données de l'examen clinique et des autres méthodes d'imagerie en particulier l'échographie⁽⁵⁷⁾. Dans l'étude de Foxcroft⁽⁵⁸⁾ sur les cancers du sein radiologiquement occultes, c'est une anomalie clinique qui entraîne la poursuite des

investigations dans 90% des cas ; 10% de ces cancers sont de découverte échographique fortuite.

.C Comment diminuer les FN (« cancers ratés »)

.1 Amélioration de la qualité technique

)a Qualité technique des clichés mammographiques

La qualité technique parfaite des clichés mammographiques est un préalable indispensable à l'interprétation radiologique. Tous les aspects de la technique mammographique doivent être optimisés⁽⁵⁹⁾ :

- le positionnement du sein
- la compression satisfaisante
- le contraste adapté et la position correcte de la cellule
- l'absence de flou
- importance du contrôle de qualité des installations mammographiques, interne et externe

Il faut donc sensibiliser les manipulateurs à l'importance de la qualité technique des clichés et les former au respect des critères de qualité⁽⁶⁰⁾. Une formation spécifique pour les manipulateurs est proposée par l'association FORCOMED. Le radiologue a aussi un rôle à jouer en refusant tout cliché techniquement insuffisant, l'examen clinique et l'échographie ne remplacent pas une mammographie mal faite.

Dans notre étude, c'est un problème technique qui a fait « manquer » le cancer dans 4 cas, à chaque fois, il s'agissait d'un manque de contraste.

)b Optimisation des conditions techniques d'interprétation

Il est aussi nécessaire d'optimiser les conditions d'interprétation des clichés mammographiques :

- négatoscope dédié délivrant une intensité lumineuse homogène et satisfaisante (3000 Cd/m² souhaitable), avec la possibilité d'obscurcir les zones lumineuses autour du cliché, ce dispositif est une exigence du nouveau cahier des charges publié au Journal Officiel d'octobre 2001 et est soumis à un contrôle qualité
- loupe à disposition
- luminosité adéquate de la salle d'interprétation (entre 50 et 100 Lux)
- environnement calme
- séances d'interprétation de durée limitée

.2 Amélioration du facteur humain

- La diminution des erreurs de visualisation et des erreurs d'interprétation des anomalies suspectes peut être obtenue par :
- la formation des radiologues à l'interprétation des clichés mammographiques en général et aux particularités de l'interprétation des tests de dépistage (« zones interdites » de Tabar, analyse des régions rétro glandulaire(61), la lecture en miroir, ne pas se laisser distraire par une image anormale bénigne évidente et chercher le petit cancer à coté(62)), c'est l'objectif des formations proposées dans le cadre de FORCOMED. Linver montre que des séances de formation peuvent augmenter les capacités d'interprétation des radiologues(63). Des séances de relecture des cancers « manqués » du dépistage peuvent aussi améliorer les performances des lecteurs(38), en particulier dans la détection des anomalies difficiles à identifier (1/4 de nos cancers FN sont des désorganisations architecturales).
- un langage commun dans la description des anomalies mammographiques qui pourrait limiter les erreurs d'interprétation (la majorité des anomalies mal interprétées dans notre études sont des opacités non spiculées, mais dont les caractéristiques n'étaient pas typiquement bénignes). C'est le but recherché avec la classification BI RADS de RADS qui propose un lexique illustré pour une description très précise des images radiologiques (type d'anomalie, forme, contours, signes associés, évolution par rapport aux clichés antérieurs). Elle permet une classification des images mammographiques en 5 catégories en fonction du degré de suspicion de cancer du sein et une recommandation sur la conduite à tenir adaptée^(Annexe 7).
- les systèmes informatiques d'aide au diagnostic (CAD) qui ont pour objectif d'éviter les erreurs de non visualisation, et dont nous discuterons dans un chapitre ultérieur.

.3 Apport de la double lecture

Par rapport à une interprétation par un seul radiologue, la 2^e lecture augmente de 10 à 15% le taux de cancers dépistés^(38, 59, 64, 65) avec pour conséquence une augmentation du taux de rappel et un coût supplémentaire (organisation de la 2^e lecture, coût engendré par l'augmentation du taux de rappel).

Brown⁽⁶⁵⁾ a comparé 3 stratégies : la lecture simple, la double lecture à l'aveugle avec consensus (en cas de discordance, la décision finale revient à un 3^e lecteur expert ou est obtenue par discussion entre les 2 lecteurs) et la double lecture à l'aveugle sans consensus (rappel de la femme si au moins un des 2 lecteurs l'estime nécessaire). La double lecture est

plus performante que la simple lecture dans le nombre de cancers dépistés. La double lecture avec consensus permet de conserver un taux de rappel et un coût global acceptable^(38, 65).

Dans notre étude, la double lecture est appliquée, et en cas de discordance, c'est un 3^e lecteur qui prend la décision finale.

.4 Apport de la 2^e incidence

Il semble logique que la réalisation d'une deuxième incidence peut permettre de réduire les cancers « faux négatifs », puisque dans certains cas, le cancer qui n'a pas été vu ou qui a été mal interprété sur l'oblique et mieux visible sur le cliché de face : pour 4 de nos cancers d'intervalle « faux négatifs » l'anomalie était mieux visible sur le face, alors qu'elle était plus discrète sur l'oblique (cause de non visualisation dans les 4 cas).

L'ajout d'une 2^e incidence est bénéfique, mais ne résoudra pas le problème diagnostic des cancers visibles sur une seule incidence⁽⁶⁶⁾, qui sont une cause fréquente de cancers manqués même lorsque 2 incidences sont pratiquées^(62, 67).

.5 Réduction de la durée de l'intervalle

75% de nos cancers FN sont diagnostiqués après la 1^{ère} année, la réduction de l'intervalle entre 2 mammographies de dépistage pourrait permettre de diminuer le délai de diagnostic de ces cancers, de « récupérer » plus vite ces cancers ratés.

.6 Examen clinique lors du dépistage

La découverte d'une anomalie clinique lors de la réalisation du test de dépistage aurait pu permettre au radiologue soit de ne pas méconnaître une image suspecte, soit de mieux interpréter une image jugée bénigne. Cependant, il est évident que tous les cancers « faux négatifs » n'étaient pas symptomatiques le jour du dépistage et il est impossible de savoir rétrospectivement dans notre étude, si un cancer faux négatif aurait pu être évité par l'examen clinique.

.D Comment diminuer les SNS

Un cancer d'intervalle est classé « signe non spécifique » lorsque la relecture du test de dépistage retrouve une anomalie dans la localisation exacte du futur cancer, mais que cette anomalie est si peu évocatrice d'une lésion suspecte que, même en sachant qu'un cancer s'est développé à cet endroit, le test reste considéré comme négatif.

Certains moyens peuvent cependant augmenter le degré de suspicion de cette anomalie mammographique « non spécifique ».

.1 Examen clinique lors du dépistage

En cas d'anomalie clinique suspecte, la visualisation d'une anomalie mammographique même peu spécifique va inciter le radiologue à poursuivre les investigations qui pourront peut-être permettre le diagnostic du cancer du sein.

Le nombre de cancers qui auraient pu être « rattrapés » par l'examen clinique lors du test de dépistage n'est pas possible à évaluer de façon rétrospective. Toutefois, pour 7 cancers SNS, l'image mammographique lors du diagnostic restait peu spécifique à la fois sur l'incidence oblique externe et la face, et c'est une anomalie clinique suspecte qui fait poursuivre le bilan par une échographie le plus souvent.

Dans notre étude, une femme s'est présentée pour son test de dépistage alors que son médecin avait découvert une fossette cutanée sus aréolaire avec une tuméfaction sous jacente de 4 cm fixée à la peau. Le 1^{er} lecteur, qui avait eu connaissance de l'anomalie clinique, a positivé le test, les 2^e et 3^e lecteurs ont négativé le test, en l'absence d'élément clinique (anomalie bénigne). La relecture orientée du test de dépistage a classé ce cancer en « signe non spécifique » dans des seins denses (densité 3), dans les conditions du dépistage c'est-à-dire sans tenir compte de l'examen clinique. Le retard au diagnostic a été de 15 jours, le médecin a orienté la patiente vers une consultation spécialisée compte tenu de la forte suspicion clinique de cancer du sein, malgré le dépistage négatif. Ce cas illustre bien l'importance de corréler les données de la mammographie à celle de l'examen clinique.

Au Luxembourg⁽²⁷⁾, une consultation avec le médecin généraliste est prévue pour l'annonce des résultats et un examen clinique des seins. C'est une alternative à l'examen clinique réalisé lors de la mammographie, toutefois il faut veiller à ce que les médecins restent vigilants devant toute anomalie clinique malgré un dépistage mammographique négatif.

.2 Comparaison avec les clichés antérieurs

Il est nécessaire de comparer les clichés mammographiques à d'éventuels clichés antérieurs. En cas d'apparition de l'anomalie ou de modification de taille ou d'aspect, l'image qualifiée initialement d'anomalie peu spécifique deviendra plus suspecte et fera réaliser des explorations complémentaires : un de nos cancers d'intervalle aurait pu être dépisté si la comparaison avec le test précédent avait été faite.

Toutefois, la comparaison avec les clichés antérieurs est contraignante, surtout lors de la 2^e lecture et bien souvent, elle n'est réalisée qu'en cas d'anomalie visible sur le test. Or certaines anomalies peu spécifiques ou peu visibles n'apparaissent évidente qu'après constatation d'une modification par rapport aux clichés antérieurs. Se pose alors la question d'une comparaison systématique avec les clichés antérieurs.

.3 Apport de la 2^e incidence

Le passage d'une à deux incidences par sein permet une augmentation du taux de détection du cancer du sein d'une moyenne de 7%⁽⁶⁸⁾. Warren retrouve une amélioration semblable, le taux de détection des cancers du sein augmente de 7.6‰ à 8.2‰ (soit un gain de 6.5%)⁽³⁸⁾.

Les résultats d'une étude sur une campagne de dépistage du cancer du sein en Suisse⁽⁶⁹⁾, montrent que près de 10% des cancers sont visibles sur une seule incidence (63% visibles uniquement sur l'oblique externe, 37% uniquement sur la face). Dans 63% des cas, le cancer était masqué par la glande, dans 37% des cas le cancer se trouvait hors du champ d'exploration sur la 2^e incidence. L'utilisation d'une seule incidence oblique externe par sein implique la non détection d'environ 3.7% des cancers existants lors du test et visible uniquement sur le cliché de face. Les cancers du sein visibles sur une seule incidence constitue une réelle difficulté de visualisation mais surtout d'interprétation⁽⁶⁶⁾, 27% des cancers manqués sur une mammographie antérieure sont visibles sur une seule incidence⁽⁷⁰⁾.

Dans notre étude, on retrouve 10 cas de cancers SNS pour lesquels, sur le bilan diagnostique, la lésion cancéreuse était plus visible et plus suspecte sur l'incidence de face, alors qu'elle restait peu spécifique sur l'incidence oblique externe : on peut supposer que pour certains d'entre eux la réalisation d'une incidence de face lors du dépistage aurait pu permettre de dépister le cancer.

.4 Apport des clichés complémentaires et/ou de l'échographie

La problématique des cancers classés « signes non spécifiques » est la nécessité pour chaque radiologue participant au dépistage d'établir un seuil de positivité pour une anomalie donnée. Ce seuil doit être suffisamment bas pour dépister un grand nombre de cancer du sein, mais pas trop pour maintenir un taux de rappel acceptable.

L'anomalie radiologique le plus souvent retrouvée dans les cancers SNS est une asymétrie de densité (2/3 des cas). Or, cette anomalie radiologique est associée, dans le dépistage, à la malignité dans moins de 0.5% des cas⁽⁶⁶⁾. La « positivation » systématique de ce type d'anomalie entraînerait trop de faux positifs.

La possibilité de réaliser un cliché complémentaire (cliché agrandi, cliché localisé, cliché de profil) ou une échographie sans avoir à reconvoquer la patiente, permettrait au radiologue de vérifier que l'image anormale peu spécifique est bien une image bénigne ou au contraire de ne pas négativer une image dont les caractéristiques apparaissent plus suspecte sur le bilan complémentaire.

47% des cancers de l'intervalle sous THS sont classés SNS, et les femmes sous THS ont plus souvent les seins denses (plus de 50% de type 3). On retrouve donc l'intérêt de l'échographie systématique chez les femmes sous THS avec des seins denses, comme pour les cancers RO.

.5 Amélioration de la qualité technique

L'amélioration de la qualité technique des clichés mammographiques est susceptible d'éviter certains cancers « signes non spécifiques » en permettant de mieux caractériser certaines anomalies (meilleure appréciation des contours d'une opacité par exemple). Le manque de contraste et une mauvaise compression sont les défauts techniques retrouvés dans notre étude, qui à posteriori ont pu gêner l'interprétation de l'anomalie dans 2 cas de cancers « signe non spécifique ».

.6 Réduction de la durée de l'intervalle

Comme pour tous les cancers d'intervalle, la diminution de la durée de l'intervalle aurait pu permettre de « dépister » certains cancers « signes non spécifiques » avant qu'ils ne deviennent cancers de l'intervalle.

.V Nouveau cahier des charges

.A Pourquoi un nouveau dépistage ?

L'évaluation des campagnes de dépistage organisé déjà en place montre des résultats plutôt satisfaisants, remplissant les recommandations européennes. On observe même une réduction significative de la mortalité par cancer du sein dans le groupe des « 10 anciens départements », de 7.7% entre les périodes 1988-1992 et 1995-1999⁽⁷¹⁾.

Mais la participation des femmes aux programmes de dépistage est insuffisante, inférieure à 50% (alors que les recommandations européennes sont un taux de participation supérieur à 70%). Ce faible taux de participation est en partie expliqué par la coexistence d'un système de dépistage individuel, réputé de « meilleur qualité ».

Les cancers d'intervalle sont un reflet de l'efficacité des programmes de dépistage, même s'ils ne font pas partie des indicateurs utilisés dans leur évaluation. Or l'étude de ces cancers d'intervalle montre que des améliorations dans les modalités du dépistage peuvent permettre d'en diminuer le nombre.

Un Groupe Technique pluridisciplinaire, placé auprès de la Direction Générale de la Santé, a rédigé un nouveau cahier des charges qui a été publié au Journal Officiel en octobre 2001 et mis en application en janvier 2004. La plupart des améliorations relevées lors de l'étude des cancers de l'intervalle des 2 premiers tours est reprise dans ce nouveau cahier des charges,

reste peut être le problème des seins denses et de l'échographie, mais qui est en cours d'évaluation dans ces nouvelles modalités du dépistage.

.B Les changements⁽⁷²⁾

.1 Changements dans les modalités de réalisation du test

Par rapport au dépistage « ancien modèle », des améliorations ont été apportées :

- **examen clinique** par le radiologue pour confirmer l'absence de symptôme et éviter certaines erreurs diagnostiques évidentes
- **2 incidences par sein** (face et oblique externe à 45°), la taille des cassettes doit être adaptée au volume mammaire
- **les clichés techniquement insuffisants sont immédiatement refaits**, cette mesure a pour objectif d'éviter la reconvoction des femmes pour simple raison technique (Cherifcheikh rapporte que 50% des femmes reconvoquées pour insuffisance technique des clichés de dépistage ne reviennent pas⁽⁷³⁾)
- possibilité de comparer avec d'éventuels clichés antérieurs
- possibilité de réaliser une ou des **incidences complémentaires**, si nécessaire
- possibilité de réaliser **un bilan complémentaire immédiat de diagnostic** en cas d'anomalie visible sur la mammographie (clichés agrandis, clichés localisés, échographie)

.2 Changements dans les modalités de lecture

)a La grille de lecture

La grille de lecture est basée sur la classification BI RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'American College of Radiology (ACR) adaptée par l'ANAES^(Annexe 7). Elle permet de classer les clichés mammographiques en 5 catégories en fonction du degré de suspicion de cancer du sein :

- 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, le risque de cancer du sein est très faible (VPP de 2 à 5%) -> une surveillance à court terme est conseillée
- ACR 4 : il existe une anomalie indéterminée ou suspecte (VPP de 5 à 70%) -> une vérification histologique est indiquée

- ACR 5 : il existe une anomalie évocatrice d'un cancer (VPP > 70%) -> une exérèse chirurgicale est recommandée

Cette classification se réfère à une description très précise des images radiologiques (type d'anomalie, forme, contours, signes associés, évolution par rapport aux clichés antérieurs), avec des illustrations pour décrire les termes utilisés. La bonne utilisation de ce lexique commun a pour objectif d'éviter les erreurs d'interprétation.

)b Résultats de la 1^{ère} lecture

Les clichés de dépistage classés ACR 1 ou 2, avec les clichés antérieurs si ceux-ci sont informatifs et les éventuels explorations complémentaires, sont adressés au centre de gestion pour la 2^e lecture

Il n'y a pas de 2^e lecture si le bilan sénologique de dépistage retrouve

- une anomalie probablement bénigne (ACR 3), la surveillance clinique et radiologique est expliquée à la femme
- une anomalie suspecte (ACR 4) ou évocatrice de cancer (ACR 5)

)c La 2^e lecture

La seconde lecture est réalisée uniquement pour les clichés de dépistage classés ACR 1 ou 2 (mammographie normale ou anomalie typiquement bénigne). Exceptionnellement, un examen de dépistage peut être classé ACR 0 lorsque le 1^{er} radiologue estime qu'un bilan diagnostique complémentaire est nécessaire et que la femme le refuse.

Si le bilan de dépistage reste négatif en 2^e lecture, les clichés sont rendues à la femme accompagnés d'un courrier confirmant le résultat.

.3 Amélioration du facteur humain

Le radiologue qui souhaite participer au dépistage organisé doit

- signer une convention avec les organismes d'Assurance Maladie et s'engager à respecter les modalités du dépistage organisé et à effectuer personnellement un nombre minimum d'exams mammographiques (500 mammographies par an).
- participer aux **formations spécifiques** validantes qui leur sont proposées par le biais de l'association FORCOMED, et acceptent un éventuel contrôle des compétences.
- s'engager à ce que tous les manipulateurs effectuant des mammographies suivent les formations spécifiques proposées par FORCOMED.

Ces formations ont pour objectif l'uniformisation des procédures et des comptes-rendus en sénologie.

.4 Amélioration de la qualité technique

)a Contrôle de qualité interne

Chaque radiologue doit contrôler chaque jour le fonctionnement de son appareillage et du développement (sensitométrie) et au moins une fois par semaine la qualité image (fantôme).

)b Contrôle de qualité externe

Chaque radiologue est responsable de la réalisation d'un contrôle de qualité externe, tous les 6 mois, par un organisme agréé par l'AFSSAPS, pour chaque appareil ainsi que le matériel environnant (récepteurs, système de développement, conditions d'interprétation, chambre noire). A l'issue de cette visite, l'organisme de contrôle de qualité délivre un certificat de conformité, qui est transmis à la structure de gestion. En cas de résultat non satisfaisant, la remise en conformité est exigée, dans les plus brefs délais.

Le « nouveau dépistage organisé du cancer du sein » combine

- les *avantages du dépistage individuel* (examen clinique, 2 incidences par sein, possibilité d'un bilan diagnostique immédiat sans délai dans la prise en charge d'une anomalie éventuelle)
- et les *avantages d'une action programmée de santé publique* (formation des intervenants, assurance de qualité des installations techniques, double lecture, évaluation)
- Les moyens de réduction du nombre des cancers de l'intervalle sont désormais en application dans le dépistage organisé.

L'évaluation des prochaines campagnes de dépistage permettra de vérifier si ce nouveau cahier des charges permet d'améliorer l'efficacité du dépistage organisé, en particulier en ce qui concerne la diminution du taux de cancers de l'intervalle.

.VI Nouvelles techniques et avancées technologiques

.A Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Les performances diagnostiques de l'IRM, dans le cadre du cancer du sein, ont bien été montrées.

Son coût et sa faible disponibilité empêchent son utilisation dans le cadre d'un dépistage organisé du cancer du sein. Elle peut être utile dans une population sélectionnée, à haut risque de cancer du sein, familial ou génétique, pour laquelle la mammographie peut être prise en défaut. Sa sensibilité est de 77 à 79.5% et sa spécificité de 90 à 95.4% chez ces femmes à haut risque de cancer (contre environ 35% et 95% respectivement pour la mammographie dans ce contexte)^(74, 75). Faut-il la proposer en lieu et place de la mammographie de dépistage ou en complément dans ces populations à risque ? Des études sont en cours .

.B Mammographie numérique

Les progrès techniques dans le cadre des systèmes numériques pour la mammographie ont permis à ces derniers de venir concurrencer les systèmes analogiques. Les systèmes analogiques conservent l'avantage d'une très bonne résolution spatiale (taille de la plus petite structure détectable sur un objet test, mesurée dans des conditions de laboratoire). Les systèmes numériques offre une meilleure résolution en contraste ⁽⁷⁶⁾.

Les mammographes numériques ont maintenant atteint des niveaux de performance satisfaisants. Il existe toutefois des disparités dans les performances selon les équipements utilisés et les options technologiques (numérisation direct ou indirecte, système à balayage, écrans radio luminescents à mémoire...) qui sont encore en cours d'évaluation. Il faut toutefois rester vigilant quant aux performances de la mammographie numérique et ses limites, l'AFSSAPS a donné récemment une alerte sur un système de numérisation avec lequel « l'identification de micro calcifications dans des zones qui comportent du tissu fibroglandulaire peut s'avérer impossible » (alerte sanitaire de l'AFSSAPS du 27/05/2004 sur l'utilisation du système Embrace CR (1A) pour mammographie de la société AGFA).

Le nombre de mammographes numériques en France augmente, mais son coût élevé en limite encore le développement.

Le cahier des charges du dépistage organisé précise aussi que « dans l'état actuel des connaissances scientifiques, seuls les mammographes analogiques, avec films à surface argentique, sont autorisés à participer au programme de dépistage (cf. document de l'ANAES, en cours d'édition, sur l'évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage des cancers du sein) »⁽⁷²⁾. L'utilisation des mammographes numériques dans le cadre du dépistage se heurte à l'absence de cahier des charges pour le contrôle de qualité de ces systèmes. L'étude Dmist (digital mammographic imaging screening trial) devrait permettre de répondre aux nombreuses questions posées sur l'intérêt de la mammographie numérique. Ses résultats sont attendus pour le printemps 2005 .

L'intérêt de la mammographie numérique par rapport à l'analogique est la possibilité de coupler un système d'aide au diagnostic (système CAD) ainsi que la facilité de transfert des données entre les structures radiologiques et le centre de gestion du dépistage par exemple.

.C Systèmes informatiques d'aide au diagnostic (CAD)

.1 Définition

Les systèmes CAD (Computer-Aided Detection) sont des systèmes informatiques d'aide au diagnostic qui visent à améliorer la perception et l'interprétation d'images mammographiques : l'ordinateur repère les anomalies mammographiques potentielles par l'utilisation de marques distinctes pour d'une part les microcalcifications et d'autre part les masses ou distorsions architecturales.

Le CAD peut-être externe, implanté distinctement du système d'acquisition des images. Ce système permet de traiter des images provenant de plusieurs sources éventuellement distantes, il est indispensable lorsque des clichés analogiques doivent être analysés puisqu'une numérisation préalable des clichés est indispensable. Le CAD peut être intégré, l'information du CAD est alors directement accessible sur une console informatique de lecture⁽¹⁾.

.2 Avantages des systèmes CAD

Le bénéfice des systèmes CAD est retrouvé dans de nombreuses études :

- Freer, dans une étude prospective portant sur 12860 dossiers, montre une augmentation de 19.5% du taux de détection du cancer entre la 1^{ère} lecture par le radiologue et l'interprétation de ce même radiologue ayant pris connaissance des résultats du CAD⁽⁷⁷⁾
- Entre 65 et 78% des cancers « manqués » par le radiologue 1^{er} lecteur ont été correctement marqués par le CAD⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾, avec une diminution potentielle du taux de faux négatifs de plus d'1/3 par le CAD lors d'une double lecture⁽⁷⁹⁾.
- Brem retrouve une augmentation de 21.2% de la sensibilité du radiologue avec l'utilisation du CAD⁽⁷⁸⁾

Ce bénéfice est plus important pour les micro calcifications que pour les masses et surtout les désorganisation architecturale qui sont le type d'anomalie mammographique le plus difficile à détecter^(77, 79-81). Les performances du CAD sont aussi meilleures pour les « erreurs de dépistage » que pour « les signes minimes »^(82, 83).

.3 Inconvénients des systèmes CAD

L'inconvénient majeur du CAD est sa faible spécificité, avec le risque d'augmenter le taux de rappel (augmentation du nombre de faux positifs). C'est pourquoi le CAD ne doit pas être utilisé seul, et qu'il faut un radiologue entraîné pour valider ou non les marques du CAD⁽⁸⁴⁾. Freer note que sur les 14214 marques du CAD (sur une étude de 12860 dossiers), seules 2.6% ont été validées par le radiologue, ce qui a permis de conserver un taux de rappel acceptable (augmentation du taux de rappel de 6.5% à 7.7%)⁽⁷⁷⁾.

Quelque soit le système choisi, le coût d'acquisition et de maintenance est élevé et aucune tarification de la « prestation CAD » n'est prévue pour l'instant en France.

.4 Quelle pourrait être la place d'un système CAD dans le dépistage organisé du cancer du sein

La place éventuelle du CAD dans le dépistage organisé du cancer du sein serait à définir :

- CAD mis à la disposition du 1^{er} lecteur (peu probable en raison du coût financier)
- CAD remplaçant le 1^{er} lecteur (peu probable, les femmes n'auraient pas de contact avec le radiologue, cela irait à l'encontre du nouveau cahier des charges qui impose un examen clinique par le radiologue ; de plus la faible spécificité des systèmes CAD nécessite la validation des résultats par un radiologue entraîné)
- CAD remplaçant le 2^e lecteur (peu probable en raison là aussi de la faible spécificité)
- CAD mis à la disposition du 2^e lecteur : cette solution est envisageable, elle pourrait permettre une amélioration des résultats de la 2^e lecture, d'autant que dans les nouvelles modalités du dépistage, le 2^e lecteur ne relit que des clichés « normaux », ce qui peut être source de fatigue ou de manque d'attention. Elle reste coûteuse financièrement et en temps (numérisation préalable des clichés analogiques)

Une évaluation prospective sur le gain effectif dans la détection du cancer du sein et le coût induit par les faux positifs et procédures diagnostiques qu'ils entraînent est souhaitable⁽⁸⁵⁾.

De plus, l'utilisation de systèmes CAD dans le dépistage organisé du cancer du sein soulève un problème médico-légal : dérive judiciaire possible si un cancer du sein se développe dans un site que le CAD avait repéré sur la mammographie antérieure et que le radiologue n'a pas validé.

.D Marqueurs biologiques

Aucun test biologique n'est actuellement disponible pour le dépistage du cancer du sein, le CA15.3 lui-même n'est ni sensible, ni spécifique.

CONCLUSION

L'évaluation des cancers d'intervalle est indispensable car ils sont un enjeu pour les radiologues, mais aussi de façon plus générale pour tous les acteurs du dépistage car ils sont susceptibles de limiter le bénéfice attendu du dépistage sur la réduction de mortalité par cancer du sein.

Elle est difficile et nécessite de disposer d'un recueil de données fiables. La comparaison entre les études est elle aussi difficile compte tenu des différences dans les modalités du dépistage et la méthodologie de relecture et classification des cancers d'intervalle.

Les cancers d'intervalle de notre étude ont en général des facteurs pronostiques plus péjoratifs que les cancers dépistés. Mais ces cancers constituent un groupe hétérogène et les plus « agressifs » sont les cancers « signe non spécifique » et les « vrais cancers de l'intervalle ». Or, ce sont les plus difficile à éviter. Une information claire sur l'existence de ces cancers d'intervalle doit être apportée aux femmes et à leurs médecins pour éviter une diminution de la participation au dépistage organisé.

Des améliorations qui pourraient réduire le nombre de cancers d'intervalle ont été identifiés dans notre étude. La plupart ont déjà été intégrées au nouveau cahier des charges du dépistage organisé. L'échographie systématique dans les seins denses, en particulier chez les femmes sous THS ou signalant un antécédent familial de cancer du sein est préconisée. L'apport du CAD sur la réduction de la mortalité par cancer du sein en général, et sur la diminution du taux de cancers de l'intervalle reste à évaluer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BOYER B, HENROT P, NETTER E, TROUFLEAU P, WAGNON MC, STINES J. Conditions d'une meilleure efficacité des campagnes de dépistage organisé (DO) du cancer du sein. Journées Françaises de Radiologie 2004-Formation Médicale Continue:601-614.
2. SANCHO-GARNIER H, BERAUD C, DORE JF, SCHAFFER P. Dépistage des cancers : de la médecine à la santé publique. Editions INSERM questions en Santé Publique.
3. OBUCHOWSKI NA, RUFFIN JG, BAKER ME, POWELL KA. Ten criteria for effective screening : their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. AJR 2001; 176:1357-1362.
4. TABAR L, DUFFY SW, VITAK B, CHEN HH, PREVOST TC. The natural history of breast carcinoma : what have we learn from screening ? Cancer 1999; 86:449-462.

5. NYSTROM L, ANDERSSON I, BJURSTAM N, FRISELL J, NORDENSKJOLD B, RUTQVIST LE. Long-term effects of mammography screening : updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359:909-919.
6. BJURSTAM N, BJORNELD L, WARWICK J, SALA E, DUFFY SW, NYSTROM L, WALKER N, CAHLIN E, ERIKSSON O, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer* 2003; 97:2387-2396.
7. DUFFY SW, TABAR L, CHEN HH, HOLMQVIST M, YEN MF, ABDSALAH S, EPSTEIN B, FRODIS E, LJUNGBERG E, HEDBORG-MELANDER C et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven swedish counties (a collaborative evaluation). *Cancer* 2002; 95:458-469.
8. TABAR L, FAGERBERG G, CHEN HH, DUFFY SW, SMART CR, GAD A, SMITH RA. Efficacy of breast cancer screening by age : new results from the swedish two-county trial. *Cancer* 1995; 75:2507-2517.
9. SCHARPANTGEN A. AN, BROEDERS B., GAIRARD B., NYSTROM L.,. Le réseau européen du dépistage du cancer du sein : la mise en route et les progrès réalisés durant les années 1989 à 2000. *J Le Sein* 2003; 13:70-74.
10. SERADOUR B. Le programme de dépistage des cancers du sein en France : l'évolution vers un nouveau protocole. *J Le Sein* 2003; 13:80-82.
11. ALLIOUX C. Dépistage systématique du cancer du sein : expérience de la Loire-Atlantique. *J Le Sein* 2001; 11:5-12.
12. ANCELLE-PARK R, NICOLAU J. Dépistage du cancer du cancer du sein. Rapport d'évaluation du suivi épidémiologique : situation au 31 décembre 1998. In VS novembre 2000.
13. ANCELLE-PARK R. UZ, PATY A. C., NICOLAU J. et les coordinateurs des centres de dépistage départementaux du cancer du sein. Evaluation du dépistage organisé du cancer du sein en France en 2000. *J. Le Sein* 2003; 13:98-103.
14. YANKASKAS BC, SCHELL MJ, BIRD RE, DESROCHERS DA. Reassessment of breast cancers missed during routine screening mammography : a community-based study. *AJR* 2001; 177:535-541.
15. POPLACK SP, TOSTESON AN, GROVE MR, WELLS WA, CARNEY PA. Mammography in 53,803 women from the New hampshire mammography network. *Radiology* 2000; 217:832-840.
16. AUTIER P, SHANNOUN F, SCHARPANTGEN A, LUX C, BACK C, SEVERI G, STEIL S, HANSEN-KOENIG D.,. A breast cancer screening programme operating in a liberal health care system : the Luxembourg mammography programme, 1992-1997. *Int J Cancer* 2002; 97:828-832.
17. KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography. *JAMA* 1996; 276:33-38.
18. ROBERTSON CL. A private breast imaging practice : medical audit of 25,788 screening and 1,077 diagnostic examinations. *Radiology* 1993; 187:75-79.

19. SCHAFFER P, GAIRARD B, GULDENFELS C, HAEHNEL P, DALE G, BELLOCQ JP et RENAUD R. Un système décentralisé de dépistage du cancer du sein : l'exemple du Bas-Rhin en France. *J Radiol* 2000; 81:845-857.
20. KOLB TM, LICHY J, NEWHOUSE JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27, 825 patient evaluations. *Radiology* 2002; 225:165-175.
21. KERLIKOWSKE K, GRADY D, BARCLAY J, SICKLES EA, ERNSTER V. Likelihood ratios for modern screening mammography : risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 1996; 276:39-43.
22. ERNSTER VL, BARCLAY J, KERLIKOWSKE K, GRADY D, HENDERSON IG. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996; 275:913-918.
23. DE KORVIN B, COURTEL ML, BOHEC C, DURAND G, PIETTE C, LE FRECHE JN, DUVAUFERRIER R, RAMEE A. Analyse radiologique des cancers d'intervalle connus après deux ans de campagne de dépistage de masse organisé (DMO) du cancer du sein en Ille-et-Vilaine. *J Radiol* 1998; 79:1379-1386.
24. BI-RADS™ illustré de l'ACR. 1^{re} édition française éditée par la SFR:270p.
25. EXBRAYAT C, GARNIER A, COLONNA M, ASSOULINE D, SALICRU B, WINCKEL P, MENEGOZ F, BOLLA M. Analysis and classification of interval cancers in a french breast cancer screening programme (département of Isère). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8:255-260.
26. BURHENNE HJ, BURHENNE LW, GOLDBERG F, HISLOP TG, WORTH AJ, REBBECK PM, KAN L,. Interval breast cancers in the screening mammography program of British Columbia : analysis and classification. *AJR* 1994; 162:1067-1071.
27. WAGNON MC, NAGODA-NICKLEWICZ H, SCHARPANTGEN A, SCHEIDEN R, LUX C, SHANNOUN F, BROCHMANN C, BECKER M. Evaluation des cancers d'intervalle du programme mammographie au Grand-Duché de Luxembourg, période : 1995-1999 (résultats définitifs) et de janvier 2000 au 31 août 2002 (résultats préliminaires). *J. Le Sein* 2003; 13:169-177.
28. SANCHO-GARNIER H, GALLOPEL K, et le Groupe de pilotage de la Ligue nationale contre le cancer. Connaissances, opinions et comportements des médecins généralistes et des gynécologues vis-à-vis du dépistage organisé : analyse d'une enquête par sondage. *BEH* 2003; 4:26-27.
29. MOBERG K, GRUNDSTROM H, TORNBERG S, LUNDQUIST H, SVANE G, HAVERVALL L, MUREN C. Two models for radiological reviewing of interval cancers. *J Med Screen* 1999; 6:35-39.
30. HARVEY JA, FAJARDO LL, INNIS CA. Previous mammograms in patients with impalpable breast carcinoma : retrospective vs blinded interpretation. *AJR* 1993; 161:1167-1172.

31. COWAN WK, ANGUS B, GRAY JC, LUNT LG, RAMEDAN AL-TAMIMI S. A study of interval breast cancer within the NHS breast screening programme. *J Clin Pathol* 2000; 53:140-146.
32. VAN DIJCK J, VERBEEK A, HENDRIKS J, HOLLAND R. The current detectability of breast cancer in a mammographic screening program. *Cancer* 1993; 72:1933-1938.
33. IKEDA DM, ANDERSSON I, WATTSGARD C, JANZON L, LINELL F. Interval carcinomas in the Malmö mammographic screening trial : radiographic appearance and prognostic considerations. *AJR* 1992; 159:287-294.
34. BURRELL HC, SIBBERING DM, WILSON ARM, PINDER SE, EVANS AJ et coll. Screening interval breast cancers : mammographic features and prognostic factors. *Radiology* 1996; 199:811-817.
35. DUNCAN AA, WALLIS MG. Classifying interval cancers. *Clin Radiol* 1995; 50:774-777.
36. HABER S, MASSON J, THIROUX S, KHELIFA A, AUCANT D, TAIEB A. L'observatoire de sénologie. Communication lors des Journées Françaises de Radiologie, 2-6 octobre 2004.
37. WANG H, BJURSTAM N, BJORNDAL H, BRAATEN A, ERIKSEN L, SKAANE P, VITAK B, HOFVIND S and THORESEN SO. Interval cancers in the norwegian breast cancer screening program : frequency, characteristics and use of HRT. *Int J Cancer* 2001; 94:594-598.
38. WARREN R, DUFFY S,. Interval cancers as an indicator of performance in breast screening. *Breast Cancer* 2000; 7:9-18.
39. PEETERS PHM, VERBEEK ALM, HENDRIKS JHCL, HOLLAND R, MRVUNAC M, VOOIJS GP. The occurrence of interval cancers in the Nijmegen screening programme. *Br J Cancer* 1989; 59:929-932.
40. WAGNON MC, SCHARPANTGEN A, LUX C, SHANNOUN F, BACK C, HANSEN D. Résultats de 10 années de dépistage au Grand-Duché de Luxembourg. *J. Le Sein* 2003; 13:90-97.
41. THURFJELL EL, LINDGREN JAA. Breast cancer survival rates with mammographic screening : similar favorable survival rates for women younger and those older than 50 years. *Radiology* 1996; 201:421-426.
42. RAJA MA, HUBBARD A, SALMAN AR. Interval breast cancer : is it a different type of cancer ? *Breast* 2001; 10:100-108.
43. VITAK B, OLSEN KE, MANSON JC, ARNESSON LG, STAL O. Tumour characteristics and survival in patients with invasive interval breast cancer classified according to mammographic findings at the latest screening : a comparison of true interval and missed interval cancers. *Eur Radiol* 1999; 9:460-469.
44. DUFFY SW, DAY NE, TABAR L, CHEN HH, SMITH TC,. Markov models of breast tumor progression : some age-specific results. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22:93-97.

45. ROGER P, DELFOUR C, RAGU N, SERRE I, BALDET P, TAOUREL P. Des cancers du sein sans signe en mammographie : quand et pourquoi ? J Radiol 2004; 85:2063-2067.
46. HUNT KA, ROSEN EL, SICKLES EA,. Outcome analysis for women undergoing annual versus biennial screening mammography : a review of 24,211 examinations. AJR 1999; 173:285-289.
47. MICHAELSON JS, HALPERN E, KOPANS DB. Breast cancer : computer simulation method for estimating optimal intervals for screening. Radiology 1999; 212:551-560.
48. The Breast Screening Frequency Trial Group. The frequency of breast cancer screening : results from the UKCCCR randomised trial. Eur J Cancer 2002; 38:1458-1464.
49. METTLER FA, UPTON AC, KELSEY CA, ASHBY RN, ROSENBERG RD, LINVER MN. Benefits versus risks from mammography : a critical reassessment. Cancer 1996; 77:903-909.
50. MICHAELSON JS, KOPANS DB, CADY B,. The breast carcinoma screening interval is important. Cancer 2000; 88:1282-1284.
51. BARREAU B, MARELLE P, BRAULT I, DEGHAÏE M, CEUGNART L, AUCANT D, HABER S. L'assurance de qualité en mammographie : l'examen clinique et le positionnement. Communication lors des Journées Françaises de Radiologie, 2-6 octobre 2004.
52. BALU-MAESTRO C, CHAPPELLIER C, BLEUSE A, CHAUVEL C, DAUSSE F. Place de l'échographie dans le dépistage du cancer du sein. J Le Sein 2003; 13:127-134.
53. SOO MS, ROSEN EL, BAKER JA, VO TT, BOYD BA. Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. AJR 2001; 177:1167-1170.
54. KAPLAN SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. Radiology 2001; 221:641-649.
55. GORDON PB, GOLDENBERG SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. Cancer 1995; 76:626-630.
56. KOLB TM, LICHY J, NEWHOUSE JH. Occult cancer in women with dense breasts : detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998; 207:191-199.
57. DUPERRAY B, HOEFFEL C, DUPERRAY L, TUBIANA JM. Les cancers du sein sans traduction radiologique : présentation de cas cliniques. Journées Françaises de Radiologie (18-22 octobre 2003), cours de perfectionnement post-universitaire. 2002:363-377.
58. FOXCROFT LM, EVANS EB, JOSHUA HK, HIRST C. Breast cancers invisible on mammography. Aust N Z J Surg 2000; 70:162-167.

59. MAJID AS, SHAW DE PAREDES E, DOHERTY RD, SHARMA NR, SALVADOR X. Missed breast carcinoma : pitfalls and pearls. *radiographics* 2003; 23:881-895.
60. FEGER C, LECONTE I. Incidences, positionnements et critères de réussite en mammographie de dépistage. *J Le Sein* 2003; 13:234-242.
61. BIRD RE, WALLACE TW, YANKASKAS BC. Analysis of cancers missed at screening mammography. *Radiology* 1992; 184:613-617.
62. WANG J, SHIH TT, HSU JC, LI YW. The evaluation of false negative mammography from malignant and benign breast lesions. *Clin Imaging* 2000; 24:96-103.
63. LINVER MN, PASTER SB, ROSENBERG RD, KEY CR, STIDLEY CA, KING WV. Improvement in mammography interpretation skills in a community radiology practice after dedicated teaching courses : 2-year medical audit of 38, 633 cases. *Radiology* 1992; 184:39-43.
64. ANDERSON ED, MUIR BB, WALSH JS, KIRKPATRICK AE. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994; 49:248-251.
65. BROWN J, BRYAN S, WARREN R. Mammography screening : an incremental cost effectiveness analysis of double versus single reading of mammograms. *BMJ* 1996; 312:809-812.
66. STINES J. Les cancers du sein : les images visibles sur une seule incidence. *J Radiol* 2004; 85:2083-2094.
67. SAARENMAA I, SALMINEN T, GEIGER U, HEIKKINEN P, HYVARINEN S, ISOLA J, KATAJA V, KOKKO ML, KOKKO R, KUMPULAINEN E, KARKKAINEN A, PAKKANEN J, PELTONEN P, PIIRONEN A, SALO A, TALVIALA ML, HAKAMA M. The visibility of cancer on previous mammograms in retrospective review. *Clinical radiology* 2001; 56:40-43.
68. FEIG SA. Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer* 1995; 75:2412-2419.
69. LEPORI D, MEUWLY JY, DE LANDSHEER JP. Cancers du sein vus sur une seule incidence mammographique lors d'une campagne de dépistage par mammographie. Communication lors des Journées Françaises de Radiologie, 2-6 octobre 2004.
70. SAFTLAS AF, WOLFE JN, HOOVER RN, BRINTON LA, SCHAIRER C, SALANE M, SZKLO M. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989; 129:518-526.
71. UHRY Z, FOURME E, JOUGLA E, CHERI-CHALLINE L, ANCELLE-PARK R, BAZIN B, GRANON C, GULDENFELS C, SERADOUR B, GARNIER A, EXBRAYAT C, ARNOLD F, COURTIAL I, MOUTARDE N, PENG J, DEHE S. Mortalité par cancer du sein dans les départements ayant mis en place depuis 1990 un programme de dépistage organisé du cancer du sein. *BEH* 2003; 4:19-21.
72. Cahier des charges pour les radiologues participant au dépistage du cancer du sein. Bulletin Officiel N°2001-43. Arrêté du 27 septembre 2001 Fixant le Modèle de la Convention Type Mentionnée à l'Article L. 1411-2 du Code de la Santé Publique 2001.

73. CHERIFCHEIKH J, DAURES JP. L'analyse des clichés ratés dans les campagnes de dépistage. *J Le Sein* 2004; 14:61-63.
74. KRIEGE M, BREKELMANS CT, BESNARD PE, ZONDERLAND HM, OBDEIJN IM, MANOLIU RA, KOK T, PETERSE H, TILANUS-LINTHORST MM, MULLER SH, MEIJER S, OOSTERWIJK JC, BEEEX LV, TOLLENAAR RA, DE KONING HJ, RUTGERS EJ, KLIJN JG ; Magnetic Resonance Imaging Screening Study Group. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-437.
75. WARNER E, PLEWES DB, HILL KA, CAUSER PA, ZUBOVITS JONG RA, CUTRARA MR, DEBOER G, YAFFE MJ, MESSNER SJ, ME WS, PIRON CA, NAROD SA. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-1325.
76. THIBAUT F, NOEL A, TARDIVON A. Détecteurs pour la mammographie numérique : offre actuelle, avancées technologiques. *Journées Françaises de Radiologie 2004-Formation Médicale Continue*:615-622.
77. FREER TW, ULISSEY MJ. Screening mammography with computer-aided detection : prospective study of 12,860 patients in a community breast center. *Radiology* 2001; 220:781-786.
78. BREM RF, BAUM J, LECHNER M, KAPLAN S, SOUDERS S, NAUL LG, HOFFMEISTER J. Improvement in sensitivity of screening mammography with computer-aided detection : a multiinstitutional trial. *AJR* 2003; 181:687-693.
79. DESTOUNIS SV, DINITTO P, LOGAN-YOUNG W, BONACCIO E, ZULEY ML, WILLISON KM. Can computer-aided detection with double reading of screening mammograms help decrease the false-negative rate ? Initial experience. *Radiology* 2004; 232:578-584.
80. WARREN BURHENNE LJ, WOOD SA, D'ORSI CJ, FEIG SA, KOPANS DB, O'SHAUGHNESSY KF, SICKLES EA, TABAR L, VYBORNÝ CJ, CASTELLINO RA. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215:554-562.
81. BIRDWELL RL, IKEDA DM, O'SHAUGHNESSY KF, SICKLES EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and the potential utility of Computer-Aided Detection. *Radiology* 2001; 219:192-202.
82. TE BRAKE GM, KARSSEMEIJER N, HENDRIKS JHCL. Automated detection of breast carcinomas not detected in a screening program. *Radiology* 1998; 207:465-471.
83. IKEDA DM, BIRDWELL RL, O'SHAUGHNESSY KF, SICKLES EA, BRENNER RJ. Computer-aided detection output on 172 subtle findings on normal mammograms previously obtained in women with breast cancer detected at follow-up screening mammography. *Radiology* 2004; 230:811-819.
84. HELVIE MA, HADJIISKI L, MAKARIOU E, CHAN HP, PETRICK N, SAHINER B, LO SC, FREEDMAN M, ADLER D, BAILEY J, BLANE C, HOFF D, HUNT K, JOYNT L, KLEIN K, PARAMAGUL C, PATTERSON SK, ROUBIDOUX MA.

Sensitivity of noncommercial computer-aided detection system for mammographic breast cancer detection : pilot clinical trial. *Radiology* 2004; 231:208-214.

85. BOYER-NANCY B. Le CAD améliore-t-il les performances en détection ? *J Le Sein* 2004; 14:75-84.

ANNEXES

Annexe 1 : notions de statistiques appliquées au dépistage

L'évaluation de l'efficacité d'un test qu'il soit diagnostique ou de dépistage permet d'apprécier l'information qu'il apporte sur la connaissance de la maladie explorée. Elle repose sur les notions statistiques de « sensibilité », « spécificité », « valeur prédictive positive » et « valeur prédictive négative ».⁽⁴²⁾

La **sensibilité** (Se) d'un test est la probabilité que ce test soit positif si le sujet est atteint de la maladie.

La **spécificité** (Sp) d'un test est la probabilité que ce test soit négatif si le sujet n'est pas porteur de la maladie.

La **valeur prédictive positive** (VPP) d'un test est la probabilité que le sujet soit malade si le test est positif.

La **valeur prédictive négative** (VPN) d'un test est la probabilité que le sujet soit indemne de la maladie si le test est négatif.

La **prévalence** (p) de la maladie est le nombre de sujets porteurs de cette maladie dans la population globale.

Elle se différencie de l'**incidence** de la maladie qui représente le nombre de sujets chez qui la maladie sera diagnostiquée dans l'année (soit le nombre de nouveaux cas de la maladie, par an).

La population étudiée peut-être représentée selon le schéma suivant :

	Sujets malades	Sujets non malades
Test positif	Vrais positifs (VP)	Faux positifs (FP)
Test négatif	Faux négatifs (FN)	Vrais négatifs (VN)

Sensibilité (Se)=VP/(VP+FN)

Spécificité (Sp)=VN/(VN+FP)

Valeur prédictive positive (VPP)=VP/(VP+FP)

Valeur prédictive négative (VPN)=VN/(VN+FN)

Prévalence (p)=(VP+FN)/(VP+FN+FP+VN)

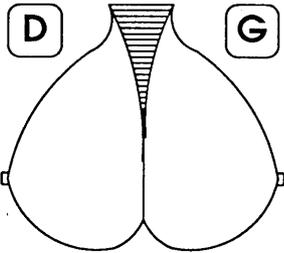
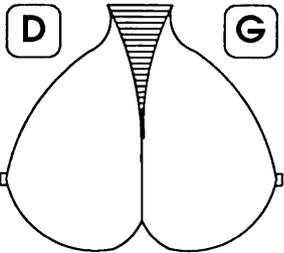
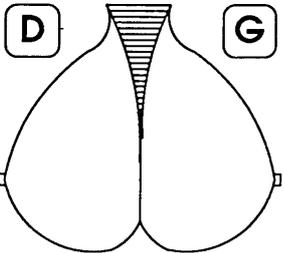
Annexe 2 : répartition des installations de mammographies faisant l'objet d'un agrément valide au 20 juin 2004 (source : DGSNR=Direction Générale de la Sécurité Nucléaire et de la Radioprotection)

Département	Total	Privé/Public	Département	Total	Privé/Public
Ain (01)	6	6/0	Manche (50)	18	11/7
Aisne (02)	16	13/3	Marne (51)	29	21/8
Allier (03)	14	12/2	Haute-Marne (52)	12	8/4
Alpes-de-Hte-Provence (04)	6	6/0	Mayenne (53)	8	5/3
Hautes-Alpes (05)	6	4/2	Meurthe-et-Moselle (54)	25	22/3
Alpes-Maritimes (06)	81	75/6	Meuse (55)	9	6/3
Ardèche (07)	13	9/4	Morbihan (56)	19	14/5
Ardennes (08)	12	11/1	Nièvre (58)	10	7/3
Ariège (09)	4	3/1	Nièvre (58)	10	7/3
Aube (10)	11	10/1	Nord (59)	87	74/13
Aude (11)	11	9/2	Oise (60)	34	28/6
Aveyron (12)	8	5/3	Orne (61)	13	8/5
Bouches-du-Rhône (13)	149	136/13	Pas-de-Calais (62)	55	47/8
Calvados (14)	22	14/8	Puy-de-Dôme (63)	27	21/6
Cantal (15)	5	4/1	Pyrénées-Atlantiques (64)	33	29/4
Charente (16)	16	14/2	Hautes-Pyrénées (65)	10	9/1
Charente-Maritime (17)	22	17/5	Pyrénées-Orientales (66)	15	14/1
Cher (18)	7	5/2	Bas-Rhin (67)	60	55/5
Corrèze (19)	8	6/2	Haut-Rhin (68)	37	32/5
Corse-du-Sud (20A)	3	3/0	Rhône (69)	85	73/12
Haute-Corse (20B)	10	9/1	Haute-Saône (70)	10	7/3
Côte-d'Or (21)	22	17/5	Saône-et-Loire (71)	18	14/4
Côtes-d'Armor (22)	16	11/5	Sarthe (72)	11	7/4
Creuse (23)	2	1/1	Savoie (73)	18	15/3
Dordogne (24)	14	12/2	Haute-Savoie (74)	23	18/5
Doubs (25)	22	22/0	Paris (75)	171	151/20

Drôme (26)	19	15/4	Seine-Maritime (76)	44	37/7
Eure (27)	21	19/2	Seine-et-Marne (77)	54	48/6
Eure-et-Loir (28)	19	15/4	Yvelines (78)	85	77/8
Finistère (29)	38	29/9	Deux-Sèvres (79)	13	10/3
Gard (30)	30	28/2	Somme (80)	25	21/4
Haute-garonne (31)	55	51/4	Tarn (81)	16	12/4
Gers (32)	10	9/1	Tarn-et-Garonne (82)	5	4/1
Gironde (33)	72	62/10	Var (83)	60	55/5
Hérault (34)	44	37/7	Vaucluse (84)	26	24/2
Ille-et-Vilaine (35)	38	31/7	Vendée (85)	16	14/2
Indre (36)	7	5/2	Vienne (86)	19	15/4
Indre-et-Loire (37)	24	19/5	Haute-Vienne (87)	14	9/5
Isère (38)	39	35/4	Vosges (88)	14	11/3
Jura (39)	10	8/2	Yonne (89)	14	10/4
Landes (40)	13	10/3	Territoire de Belfort (90)	6	5/1
Loir-et-Cher (41)	14	13/1	Essonne (91)	54	47/7
Loire (42)	29	22/7	Hauts-de-Seine (92)	104	97/17
Haute-Loire (43)	5	4/1	Seine-Saint-Denis (93)	77	72/5
Loire-Atlantique (44)	53	48/5	Val-de-Marne (94)	79	69/10
Loiret (45)	24	22/2	Val-d'Oise (95)	46	41/5
Lot (46)	6	4/2	Guadeloupe (971)	16	15/1
Lot-et-Garonne (47)	12	10/2	Martinique (972)	6	4/2
Lozère (48)	3	2/1	Guyane (973)	3	3/0
Maine-et-Loire (49)	21	17/4	Réunion (974)	24	23/1

Annexe 3 : fiche de relecture du dépistage organisé en Loire-Atlantique, utilisée lors des 1^{er} et 2^e campagnes

BENEFICIAIRE		Date de l'examen
Nom	N° archive	<input type="text"/>
Prénom		
Adresse	Année de naissance	
.....	<input type="text"/>	
<p>La patiente a-t-elle déjà passé une mammographie ?</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Année de la dernière <input type="text"/></p> <p>La patiente suit-elle un traitement hormonal de la ménopause ?</p> <p>NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/></p>		<p>Préciser sur ce schéma</p> <p>D G</p> <p><input type="checkbox"/> Cicatrice <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Anomalie cutanée <input type="checkbox"/></p> <p>Autres anomalies</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

INTERPRETATION A REMPLIR PAR LE RADIOLOGUE		
<p>3ème lecture</p> <p>Initiales du lecteur</p> <p><input type="text"/></p>	<p>D G</p> <p><input type="checkbox"/> NEGATIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image normale) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image bénigne) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Opacité <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Rupture architecturale <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Micro-calcifications <input type="checkbox"/></p>	
<p>Comité de seconde lecture</p> <p>Initiales du lecteur</p> <p><input type="text"/></p>	<p>D G</p> <p><input type="checkbox"/> NEGATIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image normale) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image bénigne) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Opacité <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Rupture architecturale <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Micro-calcifications <input type="checkbox"/></p>	
<p>1ère lecture</p> <p>Cachet lisible du radiologue</p>	<p>D G</p> <p><input type="checkbox"/> NEGATIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image normale) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Non suspect de cancer (image bénigne) <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> POSITIF <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Opacité <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Rupture architecturale <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Micro-calcifications <input type="checkbox"/></p>	

Annexe 4 : fiche de recueil des données pour les patientes ayant présenté un cancer du sein de l'intervalle

1. Identification et antécédents médicaux

Nom
Prénom
Date de naissance
N° dossier MADAME
Antécédents personnels date des premières règles
 âge à la ménopause
 nombre d'enfants
 âge à la première grossesse
 allaitement
Antécédents familiaux de cancer du sein
Prise d'un Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause

2. Test de dépistage

Date de réalisation du test considéré comme négatif
Résultat de ce test 1^{er} lecteur (normal/anomalie bénigne/anomalie suspecte)
 2^e lecteur (normal/anomalie bénigne/anomalie suspecte)
 passage du test en 3^e lecture (oui/non)
Date et résultat d'un éventuel test antérieur, pour les cancers d'intervalle de la 2^e campagne

3. Bilan diagnostique du cancer de l'intervalle

Date du diagnostic histologique
Délai entre le dépistage et le diagnostic
Circonstances du diagnostic Examen systématique
 Anomalie à l'examen clinique (découverte par la
 patiente/découverte par le médecin/non précisé)
Localisation du cancer
Résultats de la mammographie
Résultats de l'échographie
Prélèvement éventuel à visée anatomopathologique et son résultat

4. Données anatomopathologiques sur le cancer de l'intervalle

Type histologique
Taille (en mm) (histologique/échographique/mammographique/clinique)
Grade histo-pronostic (selon Scarff-Bloom et Richardson/Elston et Ellis)
Statut ganglionnaire
Métastase lors du diagnostic
Récepteurs hormonaux

Annexe 5 : fiche de relecture à l'aveugle des tests de dépistage

N° dossier

QUALITE TECHNIQUE DU CLICHE

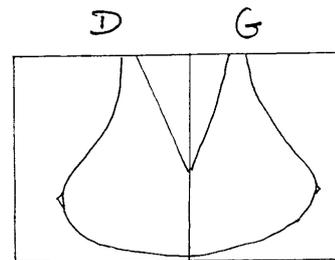
- satisfaisante acceptable cliché refusé
- Muscle pectoral mal visible
Sillon sous mammaire non dégagé
Mamelon non tangentiel
Mauvais étalement de la glande mammaire
Compression insuffisante
Manque de contraste
Cliché flou

DENSITE MAMMAIRE

- 1 seins presque complètement gras
- 2 opacités fibro-glandulaires éparées
- 3 tissu glandulaire dense et hétérogène
- 4 seins extrêmement denses

RELECTURE DES CLICHES MAMMOGRAPHIQUES

- | | |
|--------------------------------------|--|
| D | G |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| image NORMALE | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| OPACITE | |
| - forme | ronde ou ovale
lobulée
irrégulière |
| - contours | nets
micro lobulés
mal définis
spiculés |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| MICROCALCIFICATIONS | |
| typiquement bénignes
suspectes | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| DISTORSION ARCHITECTURALE | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| SURCROIT de densité localisé | |
| à bords concaves
à bords convexes | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anomalie CUTANEE | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Retraction mamelonnaire | |



Annexe 6 : Caractéristiques générales des cancers d'intervalle en fonction de la classification radiologique

(1) : 1^{er} tour du dépistage et (2) : 2^e tour du dépistage

	Cancers dépistés	Tous CI	IV	FN	SNS	RO
Âge au diagnostic		60.7 ans	59.6 ans	61 ans	60.2 ans	61.6 ans
Délai moyen		16.2 mois	18.4 mois	15.8 mois	15.3 mois	15.1 mois
Taux de L3		21.3%	31.3%	18.8%	26.9%	0%
Circonstance diagnostique		Anomalie clinique (86.2%)	Anomalie clinique (100%)	Anomalie clinique (87.5%)	Anomalie clinique (80.8%)	Anomalie clinique (71.4%)
Localisation		QSE (30.6%)	QSE (43.8%)	QSE (43.8%)	Qinférieurs (50%)	Qinternes (50%)
Type histologique	Cis=15%(1) et 18.9%(2)	CCI (75.4%) CLI (16.9%) Cis (1.5%)	CCI (87.5%) CLI (6.25%)	CCI (62.5%) CLI (31.25%)	CCI (73.1%) CLI (15.4%) Cis (3.8%)	CCI (85.7%) CLI (14.3%)
Taille moyenne (mm)	15.3 (1) 12.2 (2)	20.4	20.6	20.7	22	12.8
Grade	I=32.8%(1) et 31.6%(2) II=48.7%(1) et 53.4%(2) III=18.5%(1) et 15%(2)	II=44.6% III=36.9%	II=43.8% III=56.3%	II=56.3% III=18.75	I=23.1% II=34.6% III=38.5%	I=14.3% II=57.1% III=28.6%
Taux de cancers infiltrants N (-)	63.5% (1) 70% (2)	62.5%	50%	68.8%	60%	85.7%
Taux de RH (+)		70.8%	62.5%	81.3%	65.4%	85.7%
Densité mammaire		1=7.7% 2=52.3% 3=38.5%	1=12.5% 2=75% 3=12.5%	1=6.25% 2=75% 3=18.75%	1=7.7% 2=30.8% 3=61.5%	1=0% 2=28.6% 3=57.1% 4=14.3%

Annexe 7 : classification des images mammographiques, d'après le BI-RADS de l'ACR

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) - CORRESPONDANCE AVEC LE SYSTÈME BIRADS DE L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR)

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 », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec microcalcifications (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intramammaire
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- Microcalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

ACR 3: Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense
- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

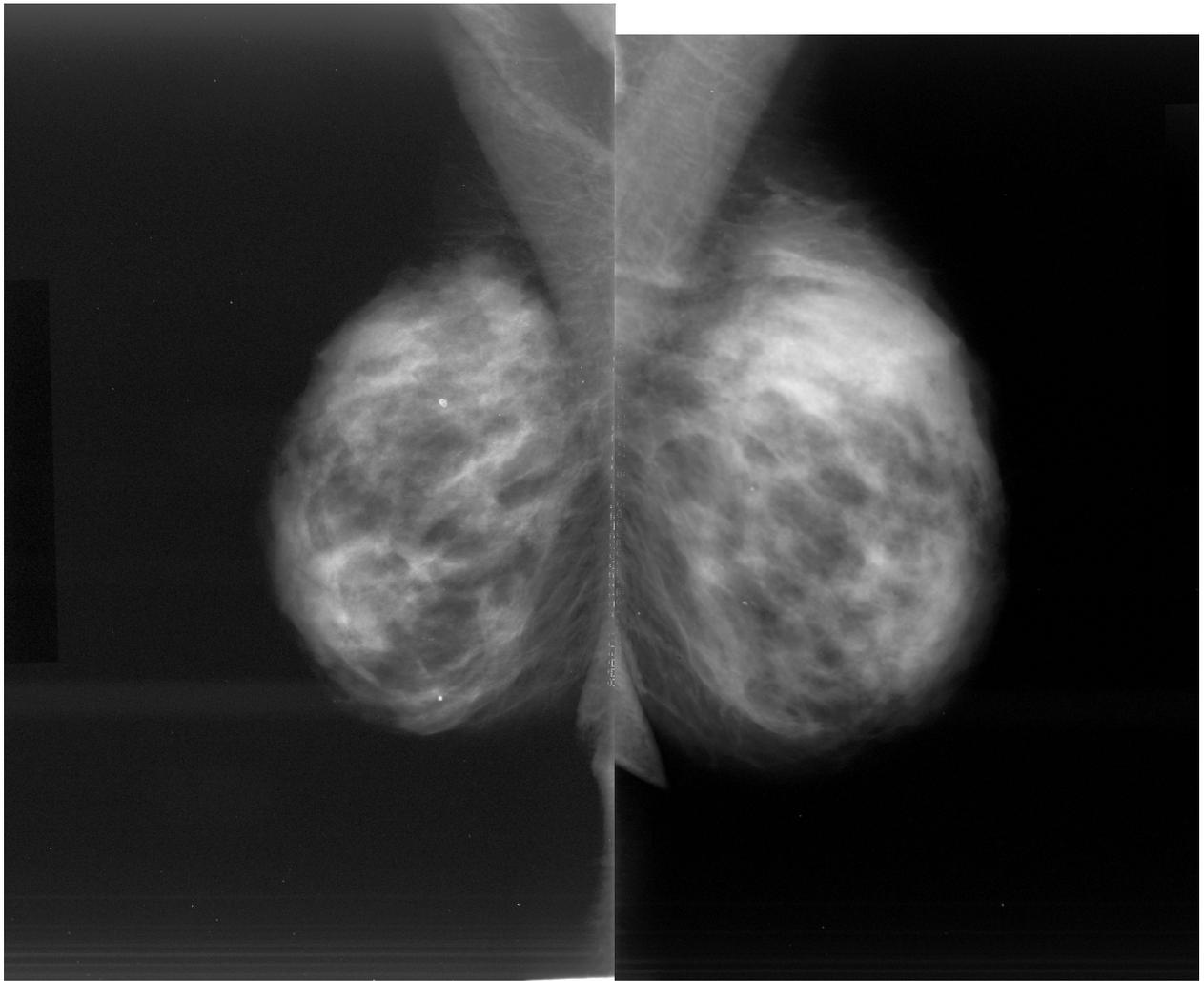
ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- Opacité spiculée à centre dense

La classification tiendra compte du contexte clinique et des facteurs de risque. La comparaison avec des documents anciens ou le résultat d'investigations complémentaires peuvent modifier la classification d'une image : une opacité ovale régulière classée ACR 3 mais présente sur des documents anciens peut être reclassée ACR 2, quelques calcifications résiduelles après prélèvement percutané contributif bénin d'un amas classé ACR 4 peuvent être reclassées ACR 2, etc.

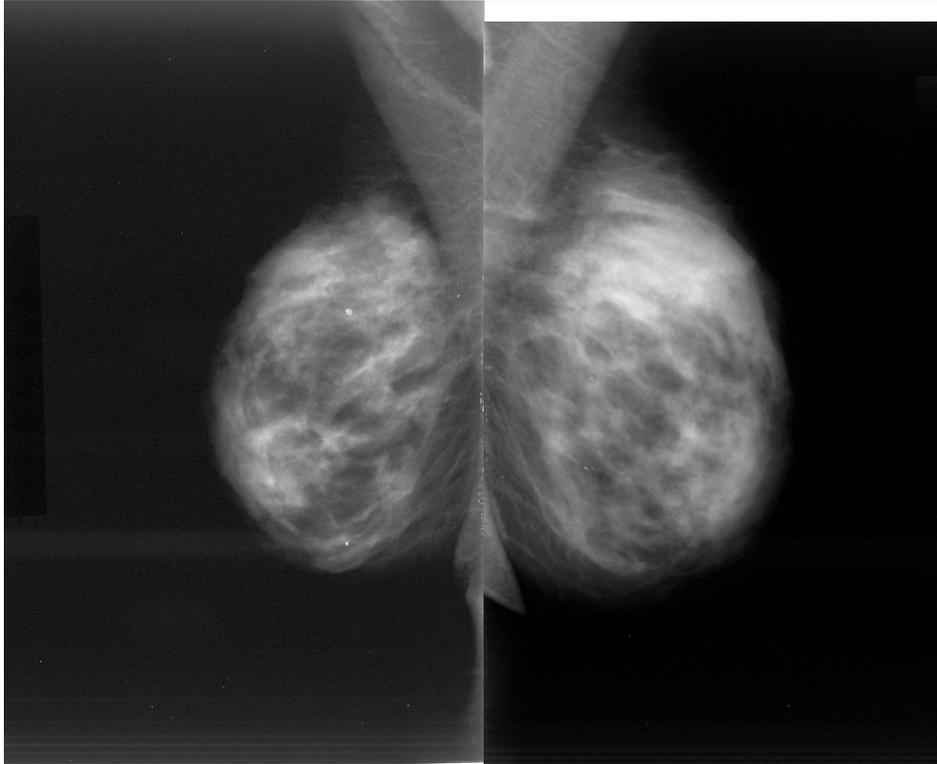
¹ calcifications d'aspect carré ou rectangulaire de face, losangiques ou trapézoïdales de profil, à étudier sur des agrandissements.

ICONOGRAPHIE

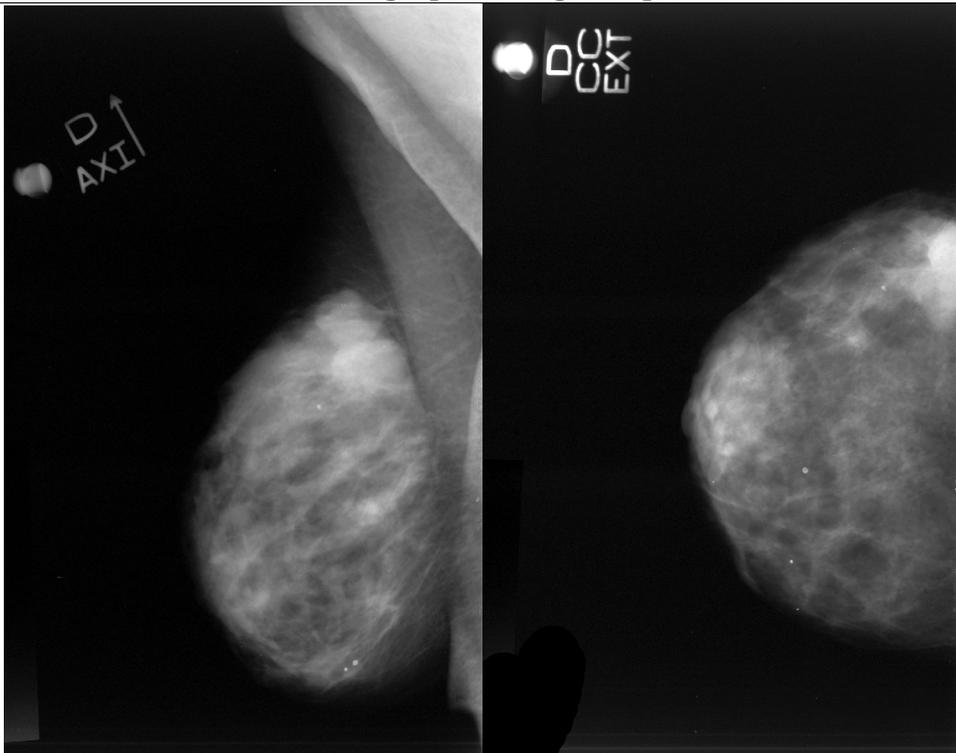


Mme B C...
(dépistage 2^e tour)

Test de dépistage



mammographies diagnostiques



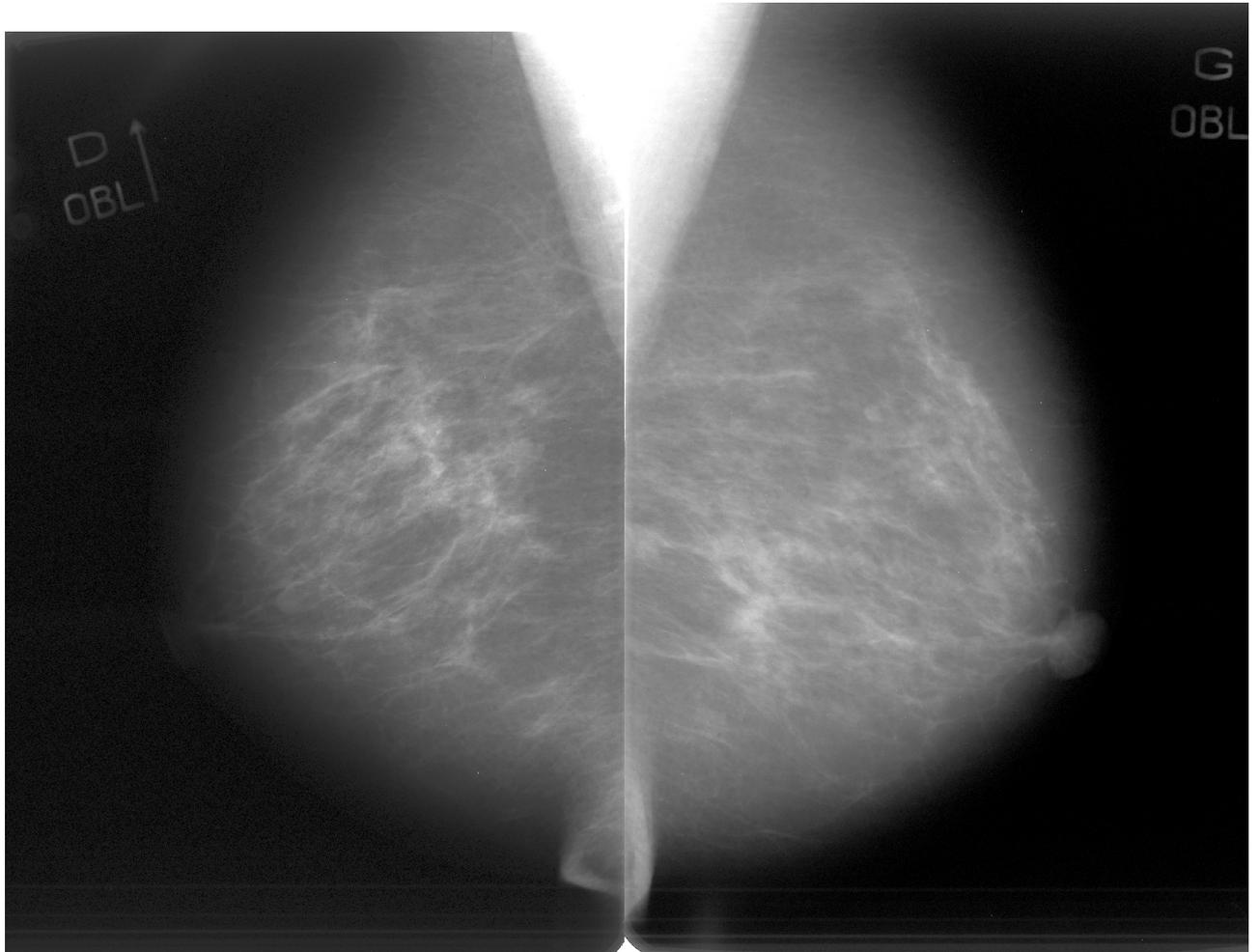
Mme B C..., 55 ans

Test de dépistage : opacité à contours masqués avec micro calcifications à la partie supérieure du sein droit, mais asymétrie de taille des seins, l'œil est plus attiré par le côté gauche où le sein est plus volumineux et dense

Mammographies diagnostiques (délai de 21 mois) : opacité plus dense et volumineuse

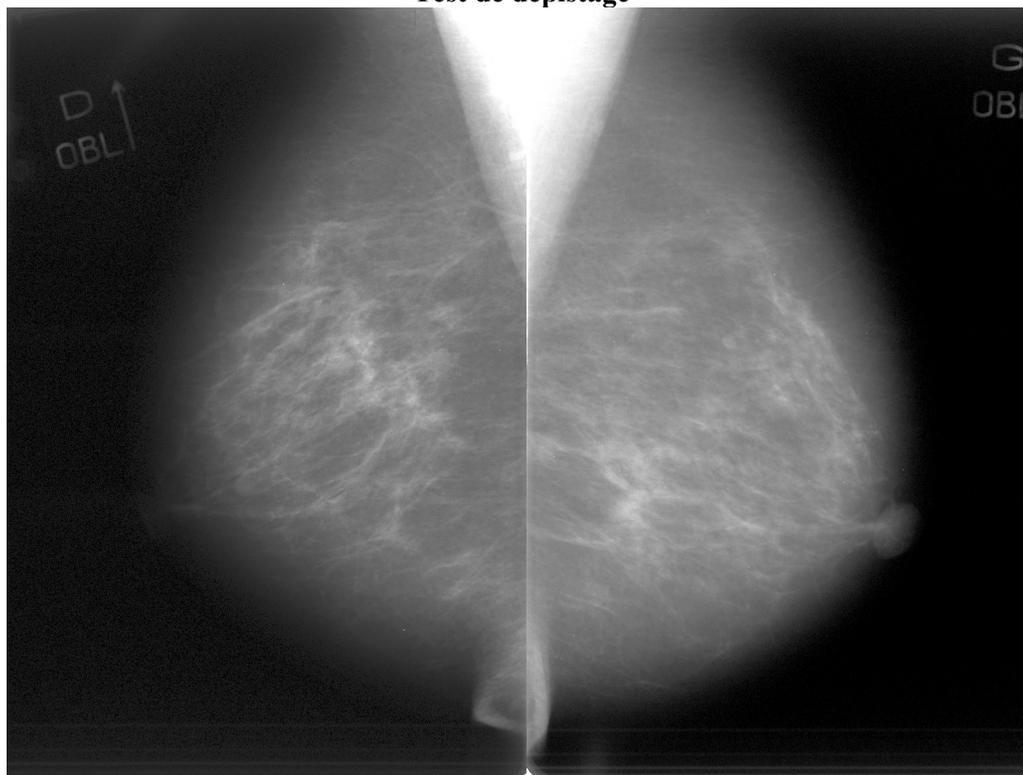
CCI de 30 mm, grade II, N(-), RH(+)

Cancer de l'intervalle classé « **Faux Négatif** »

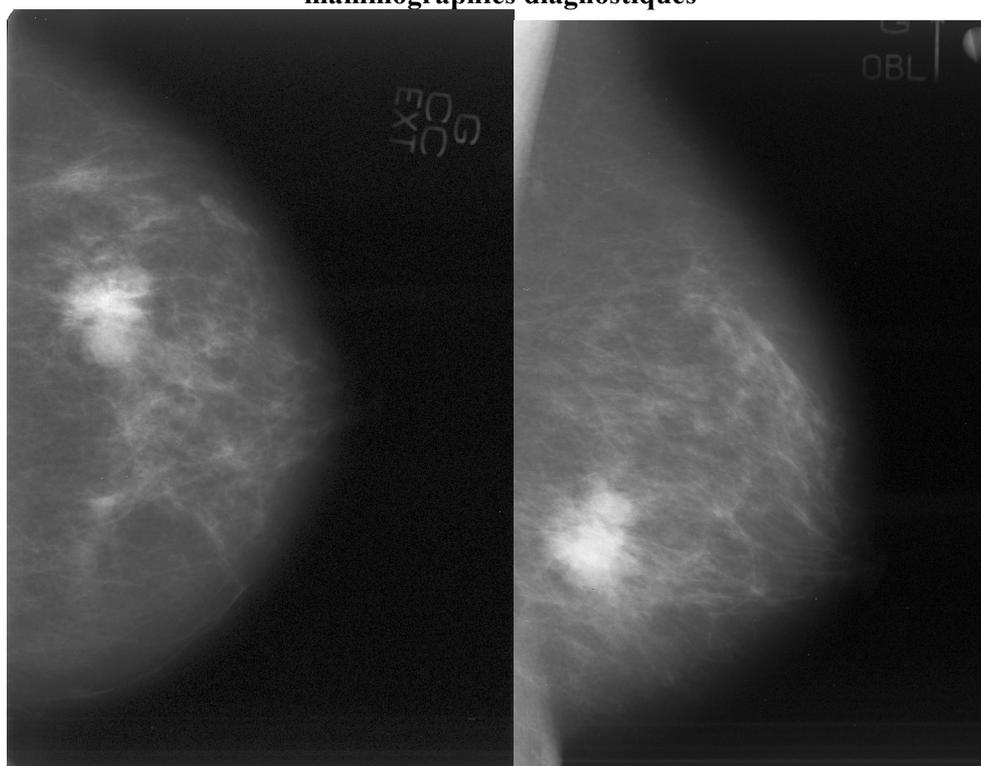


Mme D M...
(dépistage 1^{er} tour)

Test de dépistage



mammographies diagnostiques



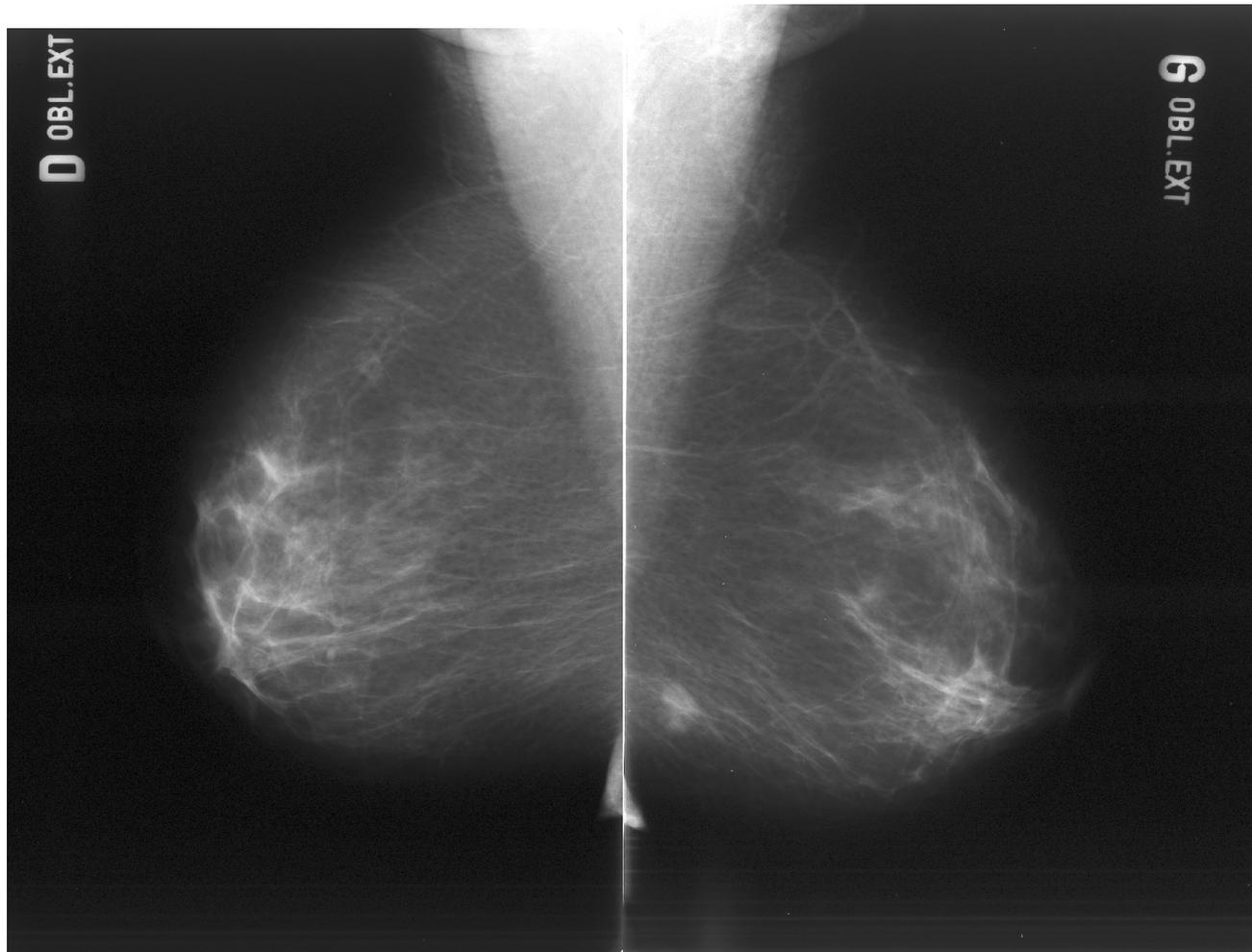
Mme D M..., 57 ans

Test de dépistage : surdensité localisée à contours mal définis, associée à de la graisse, dans la moitié inférieure du sein gauche

Mammographies diagnostiques (délai de 19 mois) : opacité dense spiculée

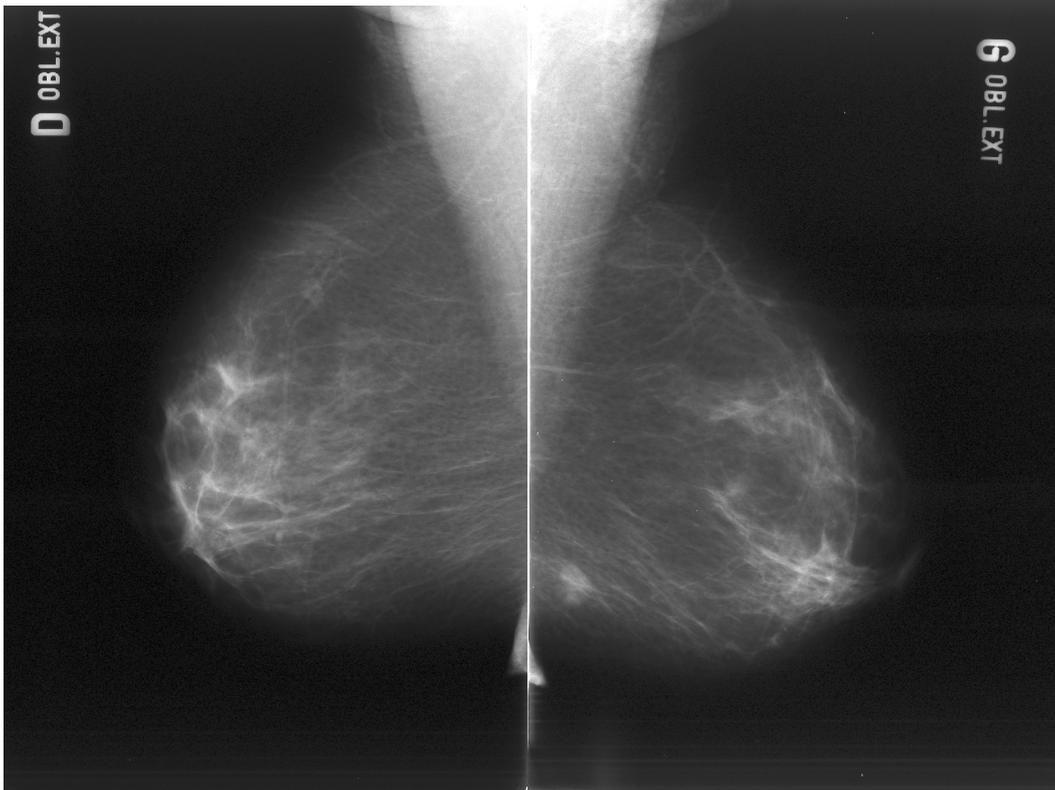
CCI de 30 mm, grade III, N(+), RH(+)

Cancer de l'intervalle classé « **Signe non Spécifique** »

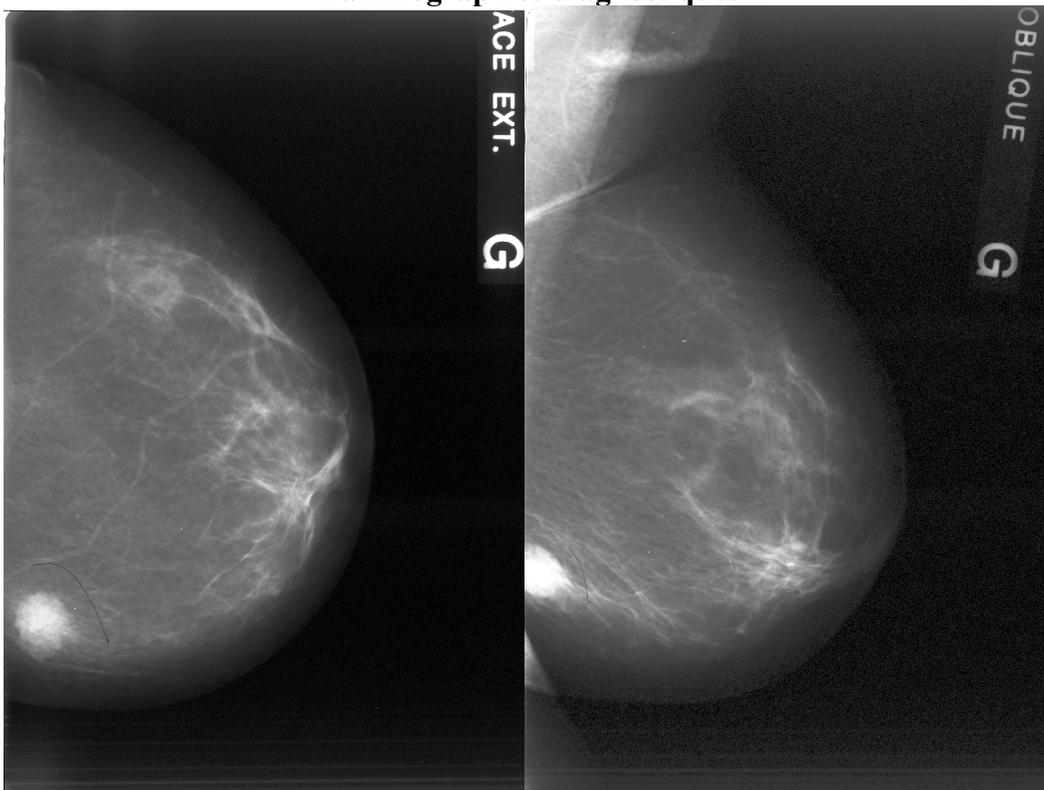


Mme B E...
(dépistage 2^e tour)

test de dépistage



mammographies diagnostiques

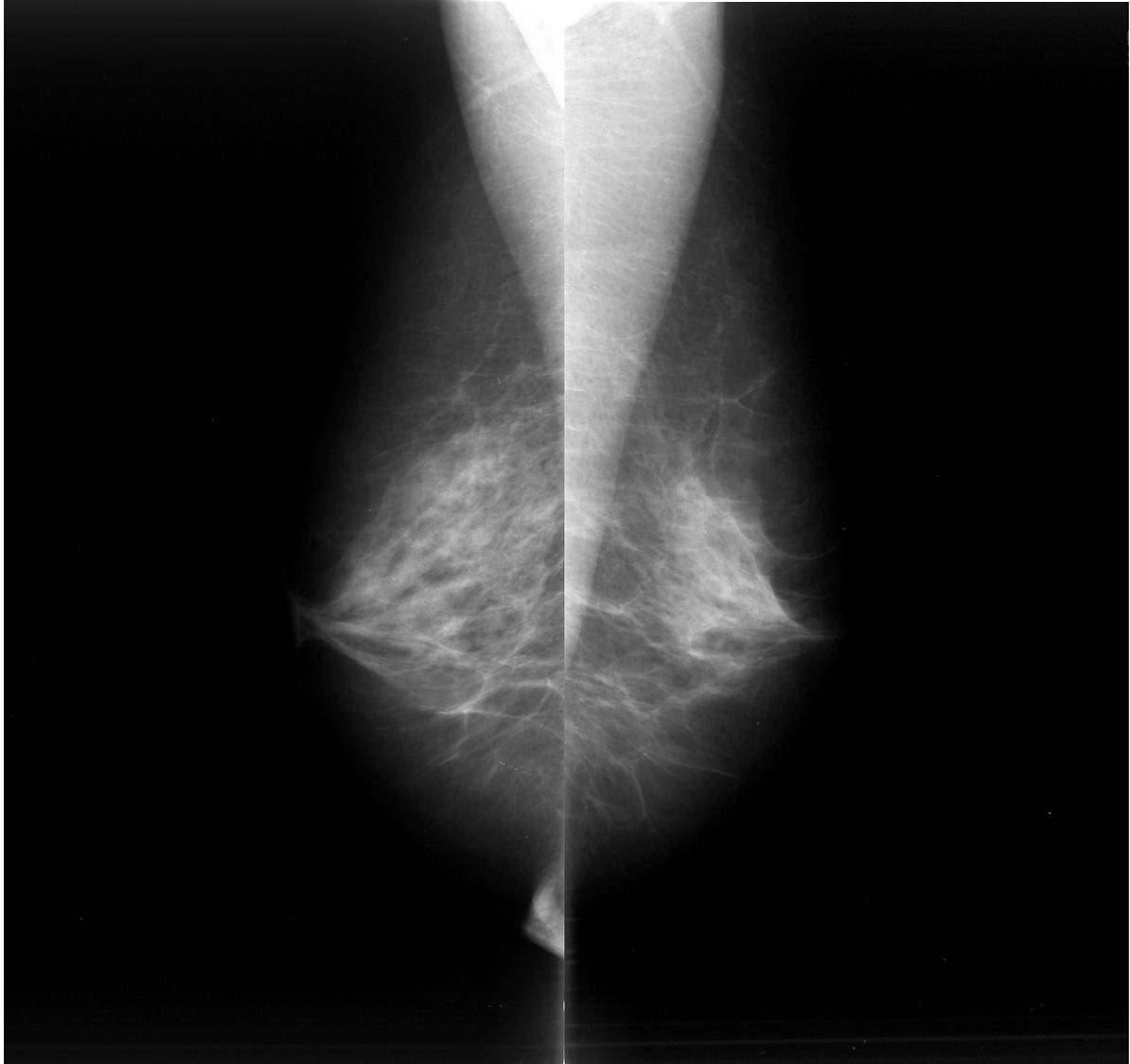


Mme B E..., 51 ans

Test de dépistage : opacité lobulée à contours en partie masqués, dans la graisse rétro glandulaire en profondeur dans les quadrants inférieurs gauches

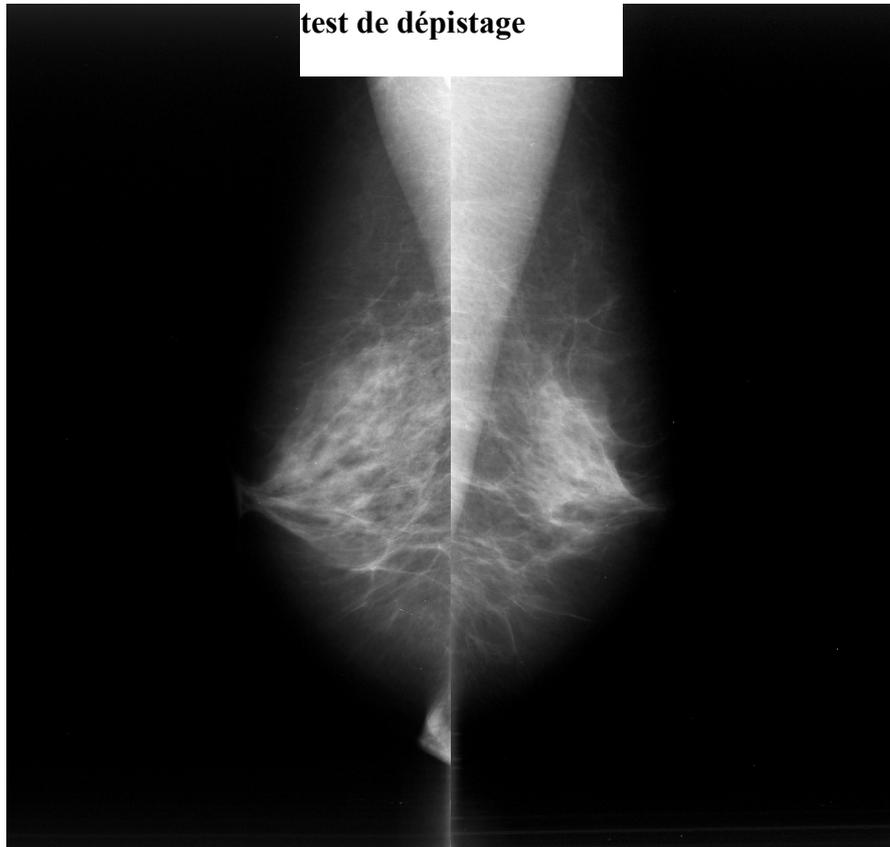
Mammographies diagnostiques (après 21 mois) : opacité plus dense, ayant augmenté de taille
CCI de 15 mm, grade III, N(-), RH(-)

Cancer d'intervalle classé « **Faux Négatif** »

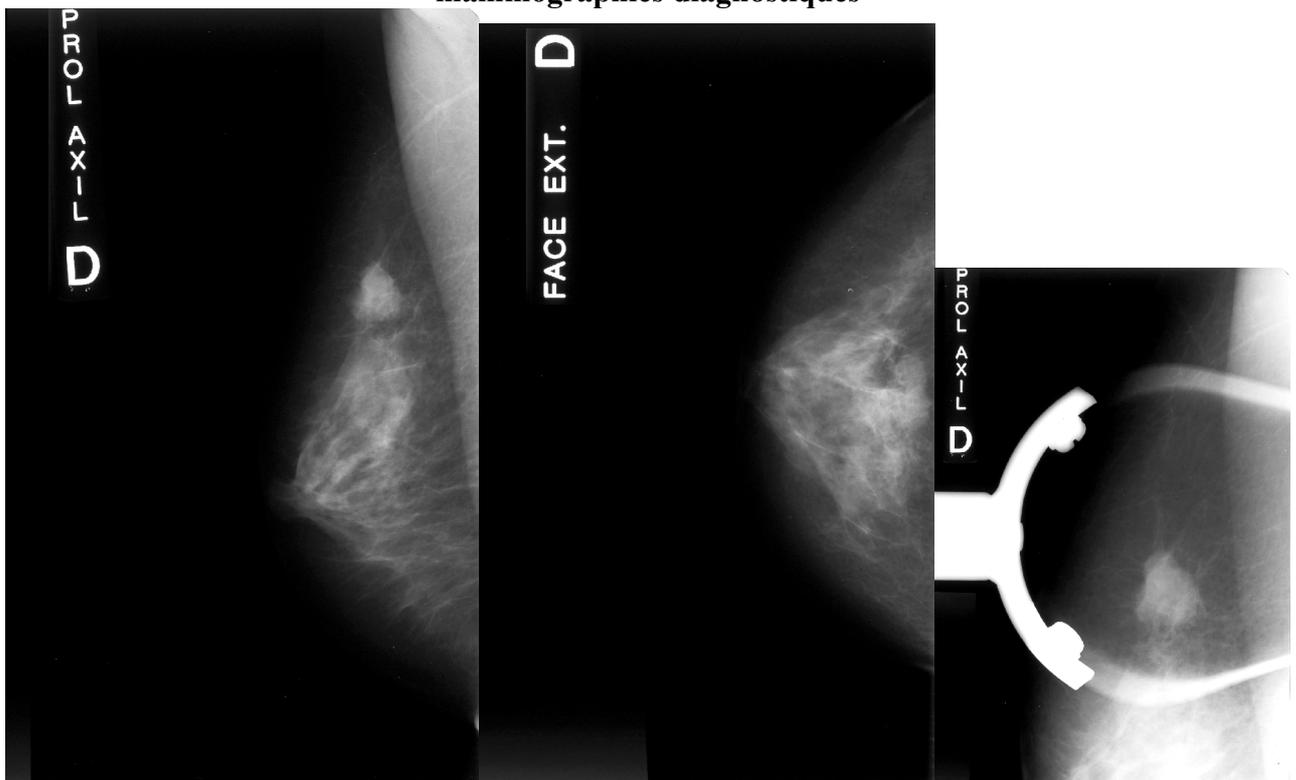


Mme L R...
(dépistage 1^{er} tour)

test de dépistage



mammographies diagnostiques

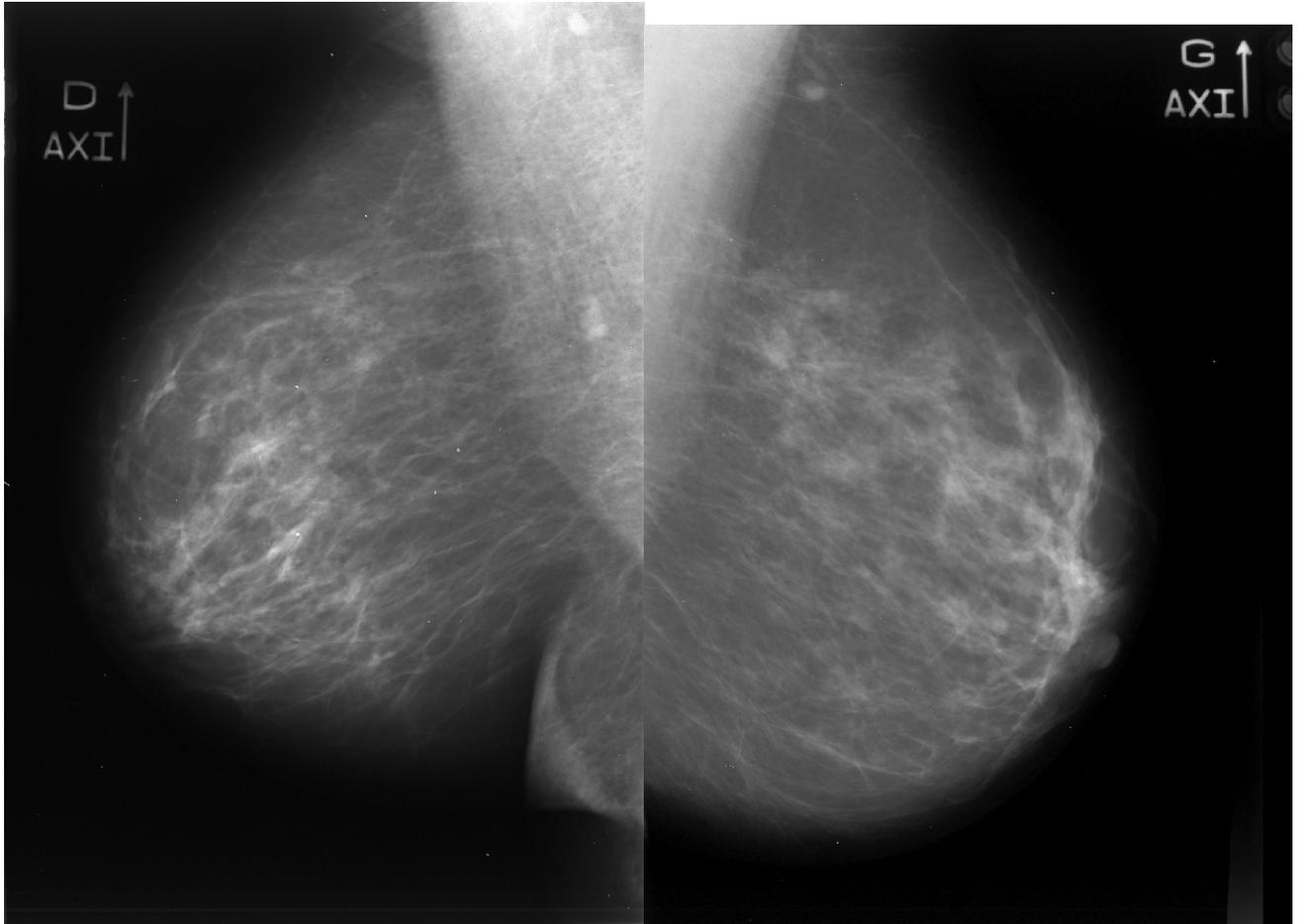


Mme L R..., 59 ans

Test de dépistage : normal

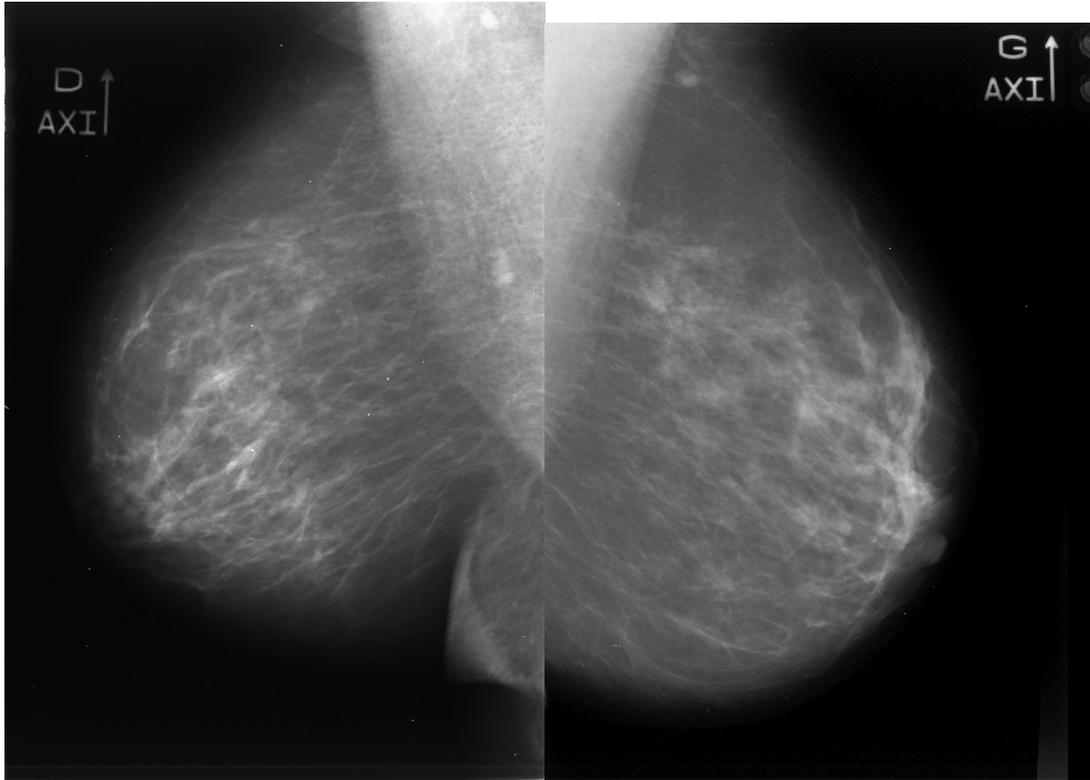
Mammographies diagnostiques (délai 24 mois): opacité dense à contours lobulés avec spicules
CCI de 20 mm, grade III, N(-), RH(-)

Cancer d'intervalle classé « **Intervalle Vrai** »

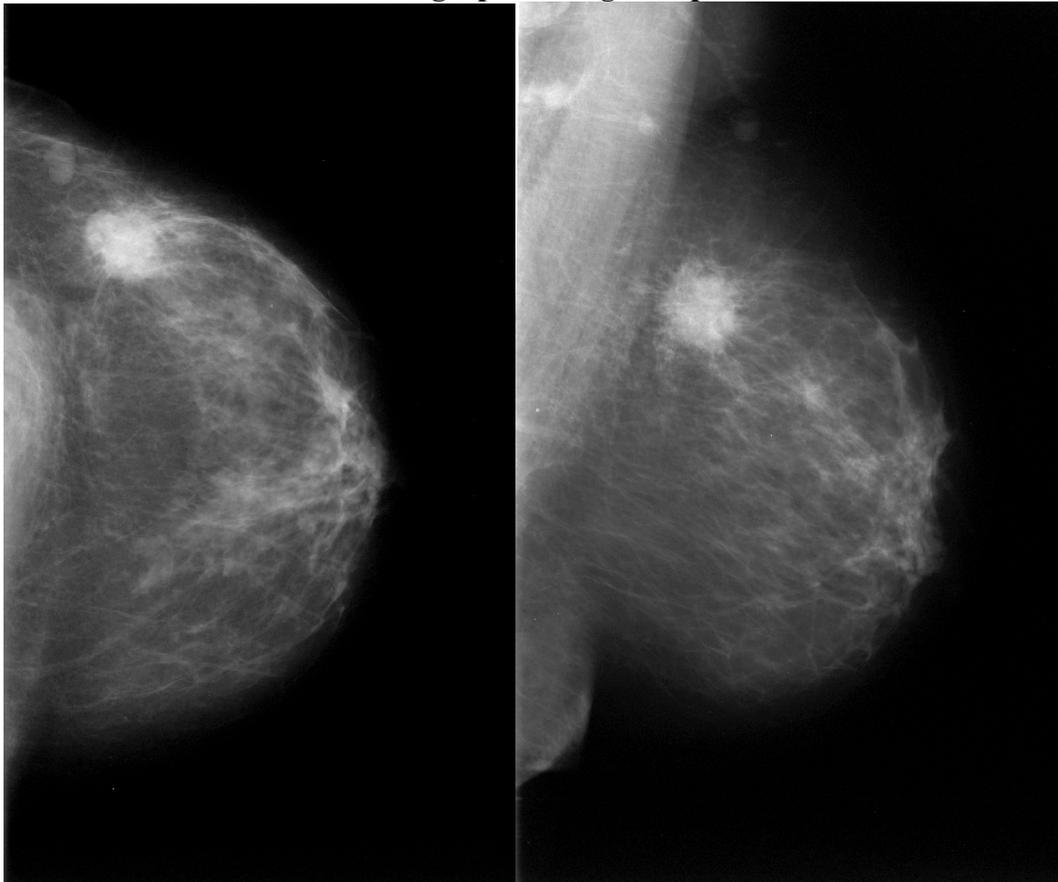


Mme L M...
(dépistage 1^{er} tour)

Test de dépistage



mammographies diagnostiques



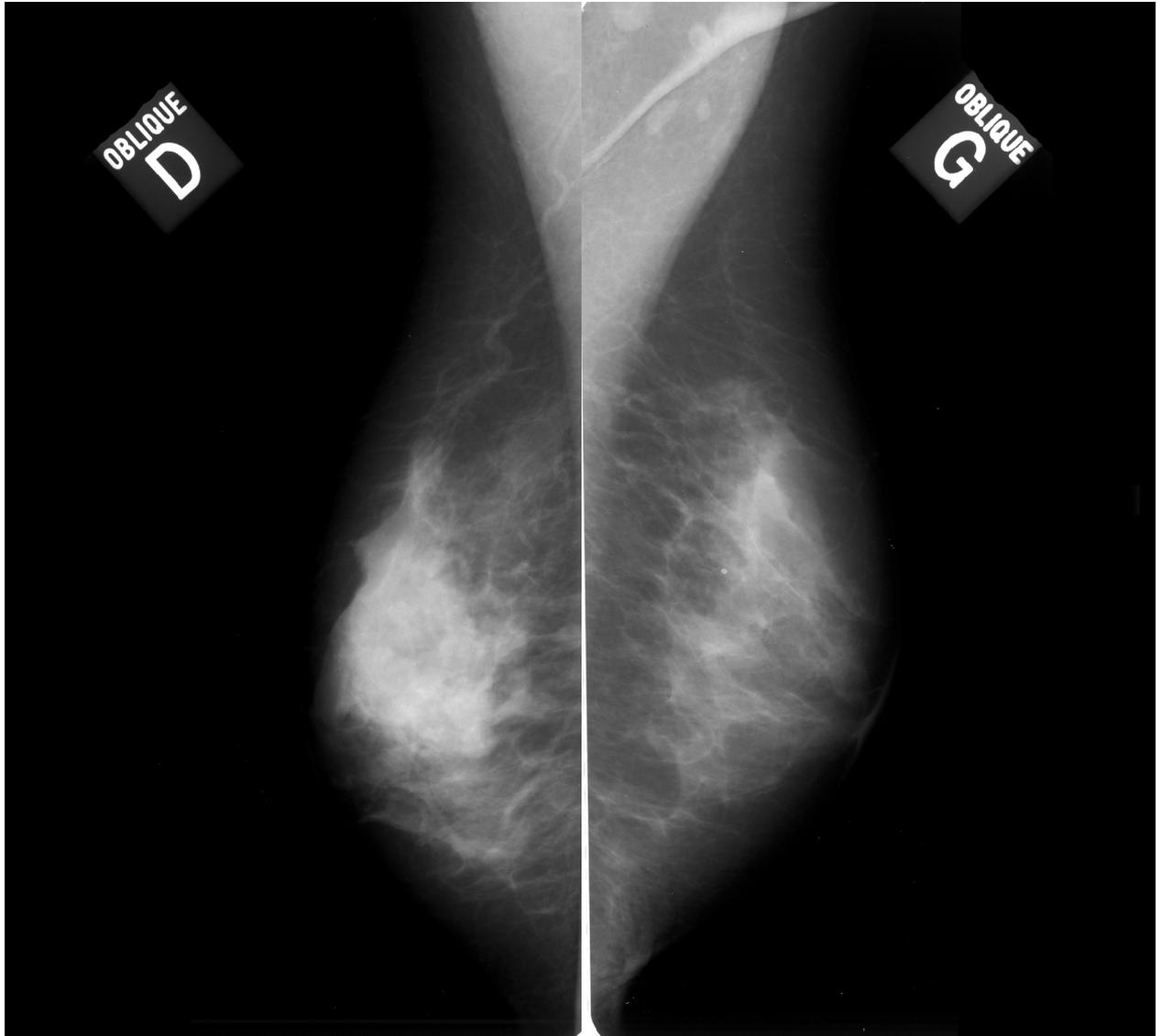
Mme L M..., 55 ans

Test de dépistage : asymétrie focale de densité mêlée à la graisse, dans le prolongement axillaire G

Mammographies diagnostiques (délai de 22 mois) : opacité dense spiculée

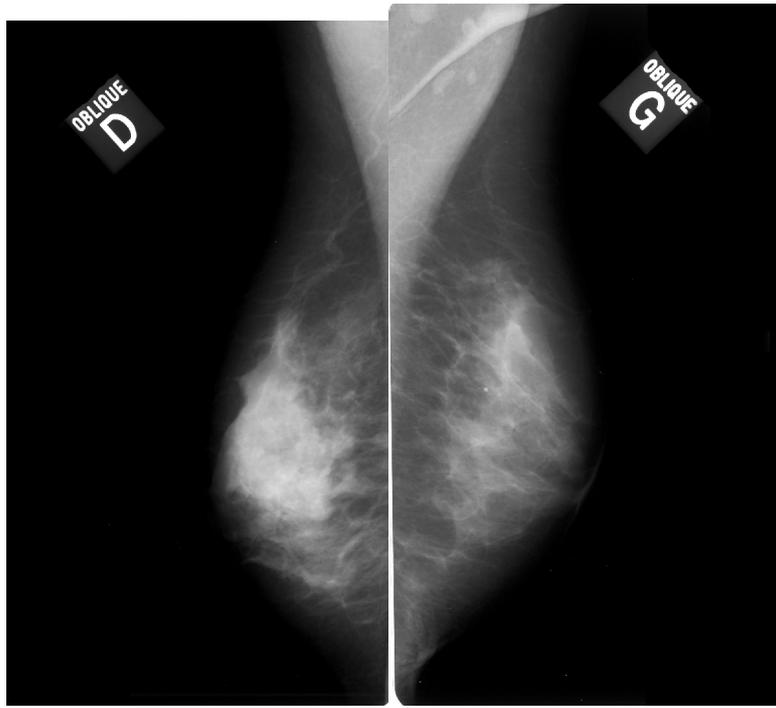
CCI bifocal de 30 mm pour le plus volumineux, de 30 mm, grade III, N(+), RH(-)

Cancer d'intervalle classé « **Signe Non Spécifique** »

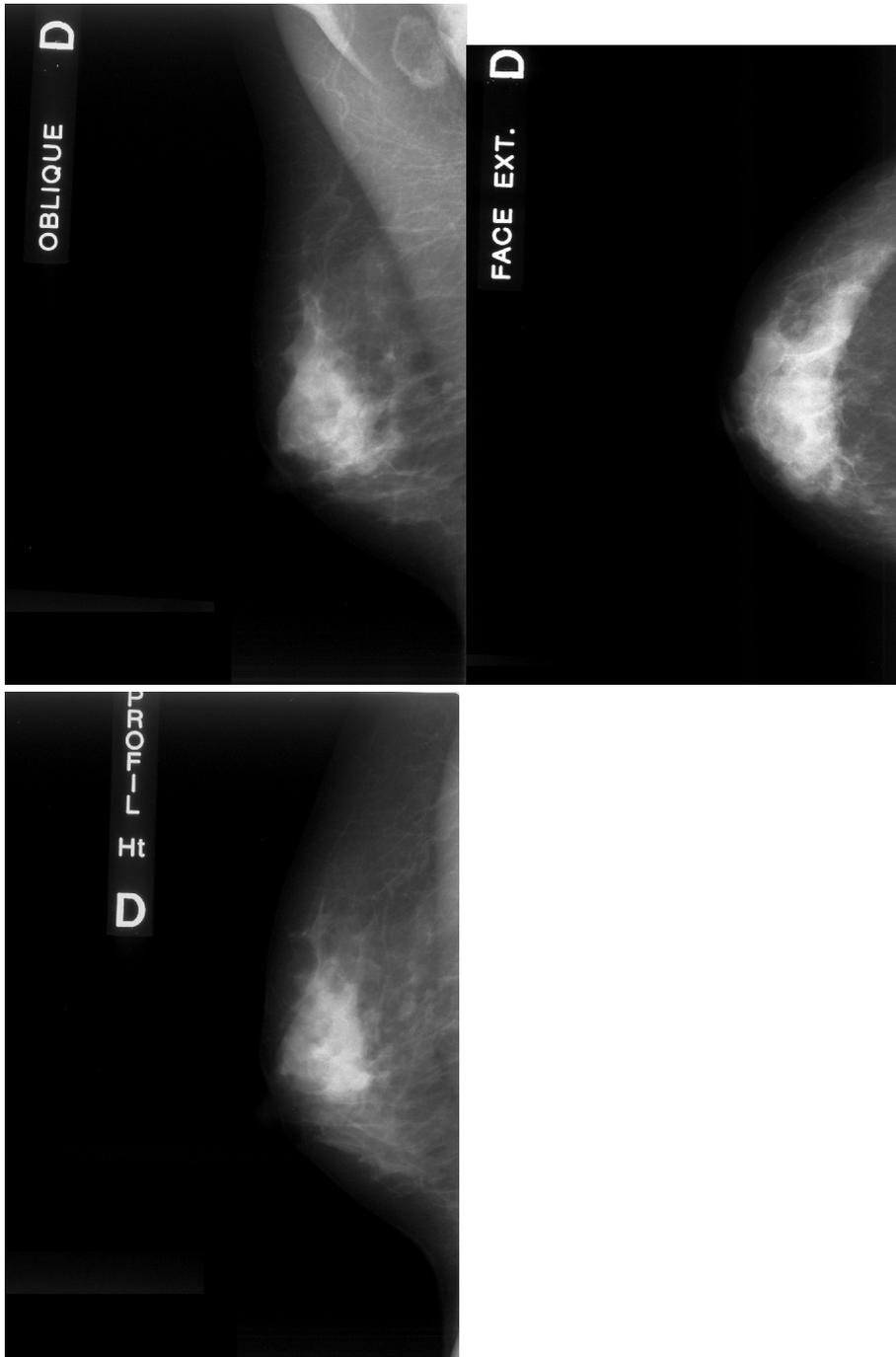


Mme L L...
(dépistage 1^{er} tour)

Test de dépistage



mammographies diagnostiques



Mme L L..., 59 ans :

Dépistage : surcroît de densité non spécifique rétro mamelonnaire drtoit

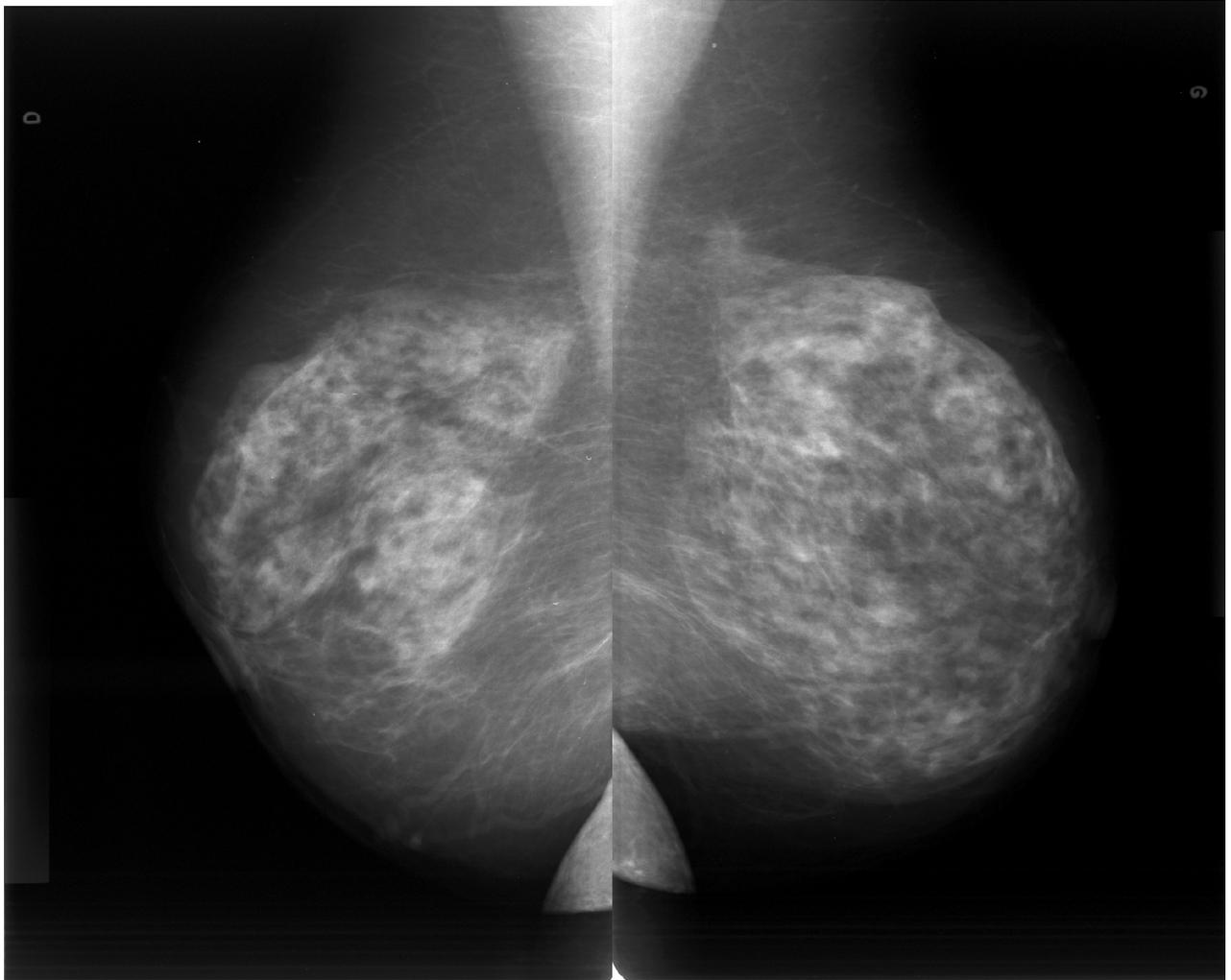
Diagnostic (délai 15 jours) : pas de modification mammographique

Mais palpation d'un placard induré sus aréolaire droit avec fossette cutanée

Plage hypoéchogène hétérogène mal limitée suspecte en échographie

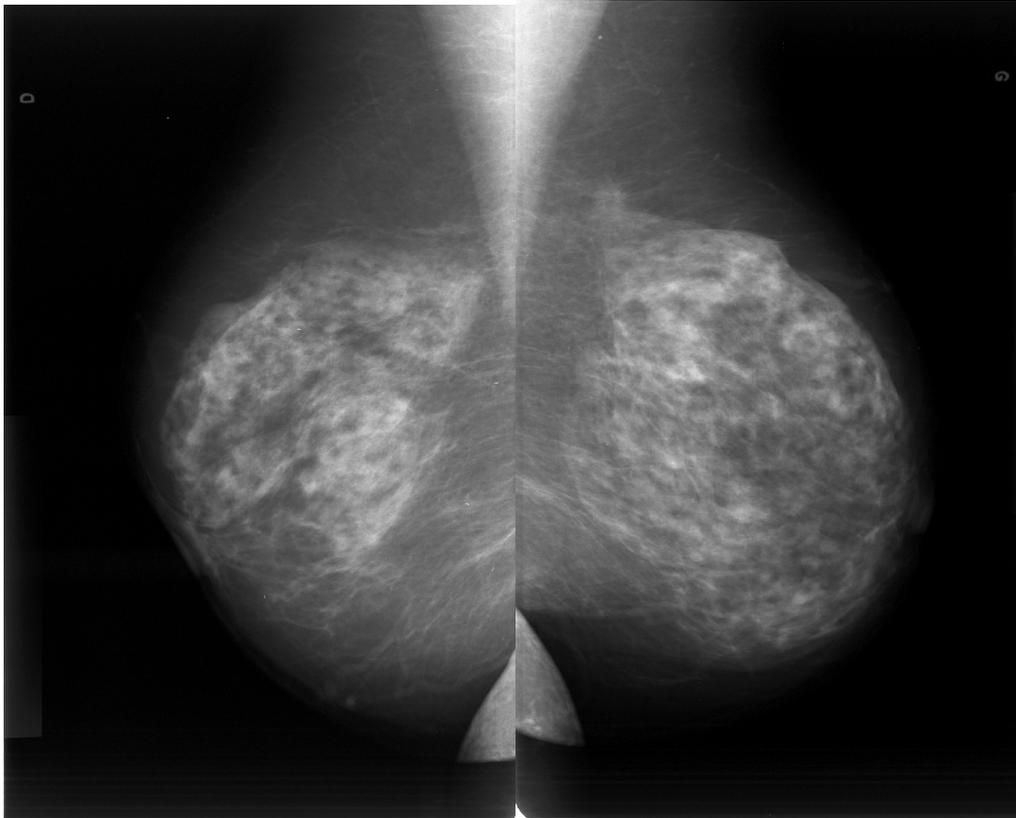
CCI de 37 mm, grade I, N(-), RH(+)

Cancer d'intervalle classé « **Signe Non Spécifique** »

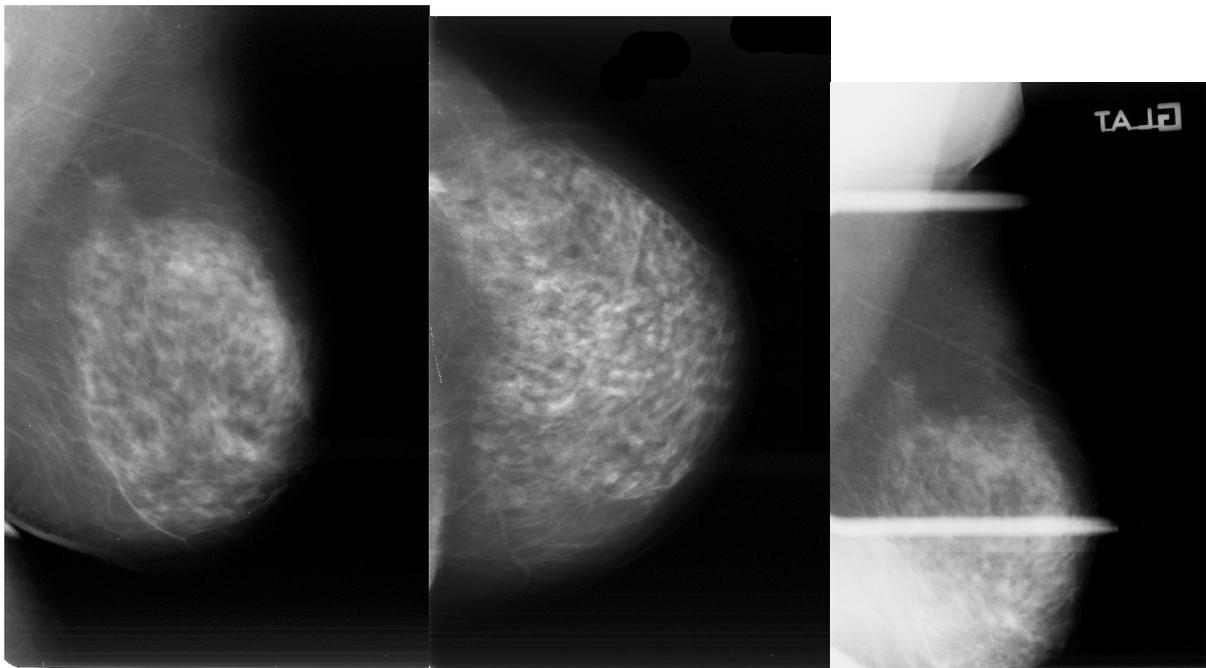


Mme G L...
(dépistage 2^e tour)

Test de dépistage



mammographies diagnostiques



Mme G L..., 74 ans

Test de dépistage : image spiculée sans centre dense, dans le prolongement axillaire gauche

Mammographies diagnostiques (délai de 17 mois) : peu de modification de l'image spiculée

CLI de 11 mm, grade I, N(-), RH(+)

Cancer d'intervalle classé « **Faux Négatif** »

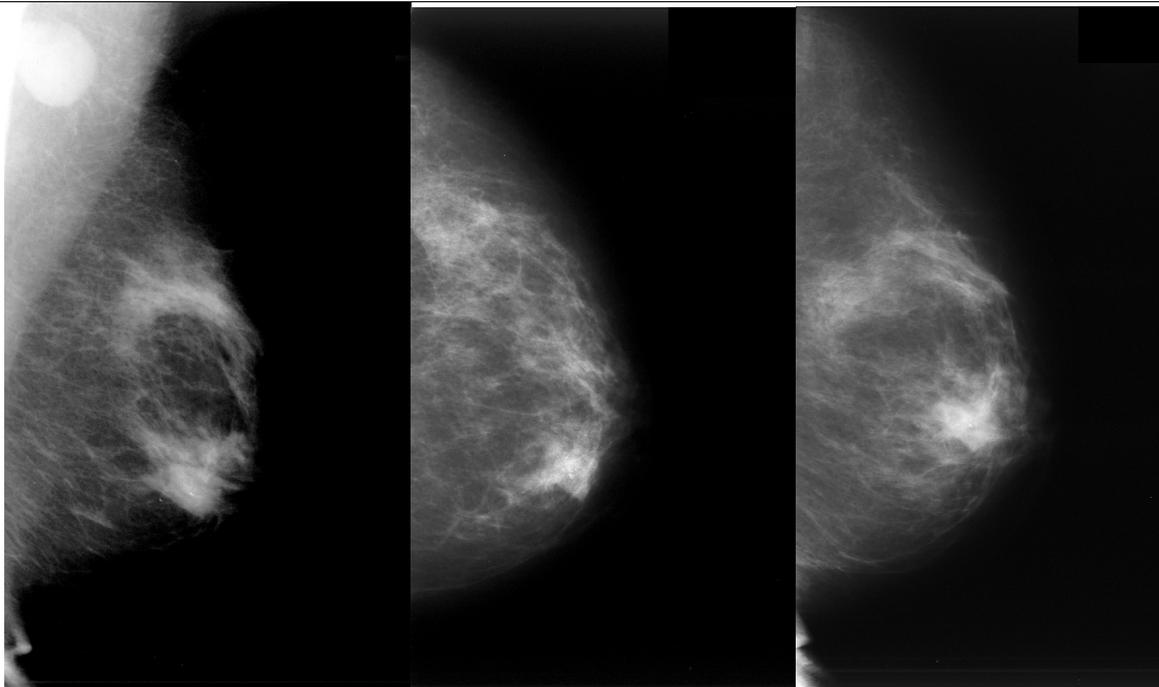


Mme L A...
(dépistage 1^{er} tour)

test de dépistage



mammographies diagnostiques



Mme L A..., 61 ans

Test de dépistage : micro calcifications sur une zone de distorsion architecturale en rétro aréolaire gauche

Mammographies diagnostiques (délai de 18 mois) : micro calcifications sur une opacité plus dense

CCI de 20 mm, grade III, N(+), RH(+)

Cancer d'intervalle classé « **Faux Négatif** »

Titre de la Thèse : Evaluation radiologique des cancers de l'intervalle dans la campagne de dépistage organisé du cancer du sein en Loire-Atlantique (1^{er} et 2^e tours).

RESUME

Objectifs : Etudier les caractéristiques générales et radiologiques des cancers du sein de l'intervalle dans le dépistage organisé en Loire-Atlantique, pour rechercher des moyens de les éviter.

Méthode : Nous avons relu à l'aveugle et classé les cancers d'intervalle connus de la structure de gestion du dépistage en « intervalle vrai », « faux négatif », « signe non spécifique » et « radiologiquement occulte », puis étudié les caractéristiques de chaque catégorie.

Résultats : 65 cancers de l'intervalle ont été classés en « intervalle vrai » (24.6%), « faux négatif » (24.6%), « signe non spécifique » (40%) et « radiologiquement occulte » (10.8%). Les cancers de l'intervalle ont des facteurs pronostiques plus péjoratifs que les cancers dépistés, surtout les « IV » et « SNS ». La comparaison avec la littérature est difficile compte tenu des différences dans les modalités de dépistage et les méthodes de classification.

Nous avons identifié des améliorations pouvant diminuer le nombre de ces cancers : examen clinique lors du test et entre 2 tours de dépistage, ajout d'une 2^e incidence, possibilité d'examens complémentaires immédiats notamment l'échographie, formation et sélection des radiologues, formation des manipulateurs pour une qualité technique optimale, un langage commun pour l'interprétation des anomalies radiologiques. Ces améliorations ont déjà été intégrées au nouveau cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein. Cette étude a permis de faire apparaître l'intérêt de l'échographie pour le dépistage dans les seins denses avec antécédents familiaux ou traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Conclusion : certains cancers d'intervalle sont évitables, une évaluation de l'impact des modifications apportées au cahier des charges du dépistage sur la diminution du nombre de ces cancers d'intervalle est souhaitable.

MOTS-CLES : Cancer du sein, mammographie, dépistage de masse organisé.