



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION EN SANTÉ PUBLIQUE

Revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein

Argumentaire du volet 1

Date de validation par le collège : 20 novembre 2019

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Comment citer ce rapport :

Haute Autorité de Santé. Revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein.

Volet 1, HAS, novembre 2019

Sommaire

Liste des abréviations et acronymes du volet-1	6
Résumé.....	7
Messages clés.....	9
1 Objectifs et méthode de travail	12
1.1 Contexte.....	12
1.1.1 Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein	12
1.1.2 La mammographie par tomosynthèse.....	12
1.2 Saisine	13
1.2.1 Historique et objectif de la saisine.....	13
1.2.2 Questionnements du demandeur.....	13
1.3 Professionnels cibles.....	14
1.4 Modalités d'élaboration et questions d'évaluation de la recommandation de santé publique	14
1.4.1 Questions d'évaluation	14
1.4.2 Questions hors champ.....	15
1.4.3 Plan de réalisation du volet 1.....	15
1.4.4 Terminologie.....	16
1.5 Professionnels ayant participé à l'élaboration du volet 1.....	16
1.5.1 Équipe HAS.....	16
1.5.2 Groupe de lecture.....	17
1.6 Sources des données de la littérature analysées dans le volet.....	17
1.6.1 Stratégie de la recherche documentaire	17
1.6.2 Données épidémiologiques publiées sur le programme national de dépistage du cancer du sein.....	18
1.6.3 Données publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse	18
1.6.4 Données publiées dans les revues systématiques, les recommandations et avis internationaux, sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.....	19
1.6.5 Publications ayant été exclues de l'analyse critique du volet 1	19
2 Données épidémiologiques et organisation du dépistage du cancer du sein en France en 2019	19
2.1 Données épidémiologiques du cancer du sein en France.....	19
2.1.1 Incidence du cancer du sein	19
2.1.2 Prévalence du cancer du sein en France.....	20
2.1.3 Survie.....	20
2.1.4 Mortalité.....	21
2.1.5 Prises en charge thérapeutique ou suivi post-traitement.....	21
2.2 Programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France	23
2.2.1 Recommandations françaises sur le programme national du dépistage du cancer du sein	23
2.2.2 L'organisation française du dépistage organisé du sein.....	25
2.2.3 Examens d'imagerie utilisés pour le dépistage organisé.....	27
2.2.4 Parc des dispositifs de mammographies agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en France.....	28
2.2.5 Données d'activité du dépistage organisé du cancer du sein.....	29
2.2.6 Trajectoire des examens dans le cadre d'un D.O. du cancer du sein et statut de prise en charge.....	31
2.3 Performance, qualité et efficacité clinique du programme de dépistage organisé du cancer du sein.....	34
2.3.1 Performance du programme de dépistage.....	34

2.3.2	Qualité de la procédure de dépistage	37
2.3.3	Efficacité clinique du programme (indicateurs indirects)	42
2.3.4	Portée des résultats et limites de la performance et efficacité clinique du D.O., en 2019 45	
2.4	Conclusion et messages clés sur la performance du D.O.....	47
3	Données de la littérature sur la mammographie par tomosynthèse et sa performance dans le dépistage du cancer du sein.....	48
3.1	Descriptif de la mammographie par tomosynthèse et état des pratiques	48
3.1.1	Principe général de la mammographie par tomosynthèse.....	48
3.1.2	Utilisation des dispositifs de mammographie par tomosynthèse en France	49
3.1.3	Conclusion et messages clés sur les aspects techniques de la mammographie par tomosynthèse et l'état des pratiques	51
3.2	Méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique dans le dépistage du cancer du sein	52
3.2.1	Descriptif des méta-analyses identifiées et sélectionnées.....	52
3.2.2	Caractéristiques des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées	54
3.2.3	Qualité des méta-analyses sélectionnées.....	57
3.2.4	Résultats des méta-analyses sélectionnées	63
3.2.5	Synthèse des résultats des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées..	69
3.2.6	Conclusion et messages clés des méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.....	82
3.3	Publications sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein postérieures aux méta-analyses	82
3.3.1	Études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.....	82
3.3.2	Revue systématique sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein	102
3.3.3	Conclusion et messages clés des publications sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein postérieures aux méta-analyses.....	107
4	Analyse de la place donnée à la mammographie par tomosynthèse dans les recommandations et avis internationaux sur le dépistage du cancer du sein	108
4.1	Politiques de dépistage organisé du cancer du sein au niveau international.....	108
4.1.1	Europe.....	108
4.1.2	Amérique.....	109
4.1.3	Autres pays.....	109
4.2	Recommandations et avis publiés par des institutions et des sociétés savantes internationales sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes de dépistage du cancer du sein étrangers.....	113
4.2.1	Source des données.....	113
4.2.2	Qualité méthodologique et limites des recommandations et avis sélectionnés.....	116
4.2.3	Questions d'évaluation et dimensions traitées dans les recommandations internationales et avis.....	117
4.2.4	Synthèse des recommandations sélectionnées	118
4.2.5	Synthèse des avis identifiés.....	126
4.3	Conclusion et messages clés des recommandations internationales et avis.....	126
5	Discussion fondée sur les éléments d'analyse, le point de vue du groupe de lecture et l'avis de la CEESP.....	127
5.1	Rappel des données de contexte concernant la performance du programme national français en comparaison aux indicateurs européens.....	127
5.2	Rappel des attentes en ce qui concerne l'introduction de la 3D dans le programme de dépistage français.....	128

5.2.1	Questionnement des professionnels en réunion de cadrage.....	129
5.2.2	Questionnement de la CEESP.....	129
5.3	Synthèse des données de la littérature analysée dans le volet 1.....	130
5.3.1	Rappel des données issues de l'analyse des méta-analyses.....	130
5.3.2	Rappel des données issues des publications postérieures aux méta-analyses.....	131
5.3.3	Rappel des données issues des recommandations internationales	131
5.3.4	Limites concernant les dispositifs de mammographie par tomosynthèse dans les études de performance	132
5.3.5	Limites liées aux programmes de dépistages pour lesquels des études de performance de la mammographie par tomosynthèse ont été publiées.....	132
5.3.6	Conclusion.....	133
5.4	Argumentaire.....	134
5.4.1	Rappel sur le principe et l'intérêt d'un programme de dépistage organisé	134
5.4.2	Rappel sur les attentes en termes de performance.....	135
5.4.3	Critères d'évaluation de la performance retenus.....	136
5.4.4	Critères d'évaluation de la qualité et de l'efficacité indirecte précoce retenus	136
5.4.5	Questions en suspens	138
6	Conclusion générale.....	139
7	Perspectives.....	141
8	Liste des tableaux, liste des figures, références.....	142
8.1	Liste des tableaux.....	142
8.2	Liste des figures	143
8.3	Références	144
8.4	Fiche descriptive.....	159

Liste des abréviations et acronymes du volet-1

2D :	Mammographie bidimensionnelle
2Ds :	Reconstruction d'image en mode 2D à partir des données acquises en mammographie par tomosynthèse
3D :	Mammographie par tomosynthèse
ACORDE :	Association des coordinateurs pour le dépistage du cancer du sein
ACR :	<i>American College of Radiology</i>
ALD :	Affection de longue durée
AM :	Assurance maladie
ANAES :	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS :	Agences régionales de santé
ATCD :	Antécédent
BDD :	Bilan de diagnostic différé
BDI :	Bilan de diagnostic immédiat
BI-RADS :	Breast Imaging-Reporting And Data System
CEESP :	Commission évaluation économique et santé publique
CIM :	Centres d'imagerie médicale
CPAM :	Caisse primaire d'assurance maladie
CQM :	Contrôle de qualité des installations de mammographie
CRCDC :	Centres régionaux de coordination des dépistages des cancers
D.I. :	Dépistage individuel
D.O. :	Dépistage organisé
DGS :	Direction générale de la santé
DRASS :	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
ECC :	Europe contre le cancer
ECS :	Examen clinique des seins
ER/PR :	Récepteurs aux estrogènes/récepteurs à la progestérone
FdeR :	Facteurs de risque
HAS :	Haute Autorité de Santé
IC_{95 %} :	Intervalle de confiance à 5 %
INCa :	Institut national de cancer
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IRSN :	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
L1 :	Première lecture
L2 :	Deuxième lecture
Mammographie 2D :	Mammographie numérique ou digitale
mGy :	Milligray
OR :	Odds ratio
RR :	Risque relatif
SEESP :	Service évaluation économique et santé publique
SG :	Structure de gestion
SpF :	Santé publique France
TDM :	Tomodensitométrie
TSM :	Taux standardisés monde
VPP :	Valeur prédictive positive
vs :	<i>Versus</i>

Résumé

L'Institut national de cancer a saisi la Haute Autorité de Santé pour qu'elle évalue la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein et sa possible intégration dans le programme national de dépistage organisé (D.O.). L'objectif de ce volet 1 est de faire un état des lieux des données de la littérature publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque modéré. Il a été élaboré sur la base d'une analyse de la littérature (méta-analyses, études françaises ou européennes randomisées ou non, revues critiques de la littérature, rapports d'agence d'évaluation en santé et de sociétés savantes) et de la participation d'un groupe de lecture. La recherche documentaire a porté sur différentes banques de données bibliographiques interrogées sur la période 2012-2019.

Principaux résultats de l'analyse critique de la littérature

- Seules les installations de mammographie numérique sont autorisées dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein en France en 2019 ; de ce fait, la mammographie par tomosynthèse ne peut pas être utilisée dans le D.O. Cependant, une pratique de dépistage mammographique du cancer du sein par tomosynthèse s'est développée dans le cadre de démarches individuelles à partir de dispositifs ne bénéficiant pas du contrôle qualité tel qu'il est pratiqué dans le D.O.¹
- Aucun pays ne recommande d'utiliser la mammographie par tomosynthèse seule ou en association avec les systèmes de mammographie numérique en routine dans le cadre d'un programme de dépistage organisé. Seuls les États-Unis ont intégré la mammographie par tomosynthèse dans des programmes locaux de dépistage du cancer du sein. La HAS, comme les auteurs des recommandations et avis étrangers, justifient leur position en raison d'une hétérogénéité des résultats, d'une difficulté de transposer ces résultats à la procédure de dépistage du pays, d'une absence de données dans certaines sous-catégories de population et d'une absence de résultats sur les indicateurs d'évaluation (surdiagnostic, cancer de l'intervalle, mortalité spécifique).
- L'analyse critique de quatre méta-analyses, trois essais randomisés et trois études en *crossover* publiés au cours de ces 5 dernières années concorde sur le fait que la mammographie par tomosynthèse, en association à la mammographie numérique ou synthétique et en comparaison à la mammographie seule, augmenterait le taux de détection des cancers du sein.
- Les études ne sont pas homogènes en termes de qualité, de population incluse et de protocole, les résultats sont donc à interpréter avec prudence, en particulier concernant l'augmentation du taux de détection des cancers du sein invasifs, la diminution du taux de rappel, la diminution des faux positifs et l'augmentation de la valeur prédictive positive du dépistage.

Questions en suspens

Le programme de dépistage ne se limite pas au test utilisé mais comprend la séquence complète des événements, depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie. Bien que la mammographie par tomosynthèse soit présentée comme une avancée technologique qui pourrait permettre d'améliorer la détection des cancers du sein, les données de la littérature disponibles ne permettent pas de savoir :

- si la mammographie par tomosynthèse a bien une performance intrinsèque et clinique, ainsi qu'une efficacité supérieure ou égale au D.O. tel qu'il est mis en œuvre en 2019 en France (dispositifs utilisés, bilan de diagnostic immédiat, seconde lecture) ;

¹ « Les installations de mammographie entrent dans le champ des dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité défini par décret, qu'elles soient ou non utilisées pour le dépistage organisé du cancer du sein. Les modalités du contrôle de ces installations, qui est à la fois interne et externe, sont fixées par le directeur général de l'ANSM.

« Le contrôle externe doit être réalisé semestriellement par des organismes accrédités à cet effet par le Comité français d'accréditation ou par tout autre organisme d'accréditation signataire d'un accord de reconnaissance multilatéral pris dans le cadre de la coordination européenne des organismes d'accréditation. » (1)

- quelle serait la place de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de dépistage du cancer du sein et selon quel protocole (échographie, mammographie synthétique, modalités de la seconde lecture) ;
- si le fait d'intégrer la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. permettrait d'améliorer le dépistage du cancer du sein, notamment en ce qui concerne le surdiagnostic et le surtraitement ;
- si, au regard de la littérature disponible, un D.O. qui intégrerait la mammographie par tomosynthèse aurait ou pas une pertinence suffisante (performance intrinsèque et clinique, efficience), voire supérieure au D.O., tel qu'il est mis en oeuvre en 2019 en France ;
- si, au regard des disparités de performance observées dans le D.O., tel qu'il est mis en oeuvre en 2019 (du fait de la diversité des dispositifs de mammographie numérique et de leurs fabricants), la performance, la fiabilité et la sécurité de tous les dispositifs de mammographie par tomosynthèse seraient équivalentes selon le système et le fabricant ;
- quel serait l'impact de l'intégration de la mammographie par tomosynthèse selon sa place dans la procédure de dépistage (en association à la mammographie numérique ou la mammographie synthétique), au regard de des nombreuses questions en suspens et en respect du cahier des charges du D.O., sur l'organisation, le coût et la sécurité du dépistage du cancer du sein.

Conclusion

Prenant en compte l'ensemble de ces éléments, le volet 1 est considéré comme une étape préliminaire à l'évaluation de la performance, faisabilité, sécurité et efficience de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein, qui sera réalisée dans un volet 2. En effet, l'évaluation de la performance ne peut à elle seule suffire pour décider de modifier la procédure de dépistage du cancer du sein. Elle doit être complétée par une évaluation comparative au D.O., tel qu'il est mis en oeuvre en France en 2019 (qui a une bonne performance en comparaison à la performance moyenne européenne et est conforme aux indicateurs européens de référence), et montrer sa supériorité en termes de coût/efficacité, de performance, de sécurité.

Messages clés

Cette mini-synthèse reprend les principaux messages clés et la conclusion générale qui font suite à l'analyse de la littérature réalisée dans le volet 1.

Principe et intérêt d'un programme de dépistage organisé

- Un programme de dépistage organisé (D.O.) est un dépistage qui est proposé dans le cadre d'une campagne nationale à l'ensemble de la population qui a un bénéfice attendu à y participer. L'intérêt de ce type de dépistage est de toucher le maximum de la population concernée, de proposer une qualité de procédure de dépistage identique pour tous, de pouvoir suivre en temps réel les résultats des campagnes de dépistage et d'en tirer des enseignements pour faire évoluer ce dernier.
- Le D.O. garantit à chaque personne un accès égal au dépistage sur l'ensemble du territoire et un niveau de qualité élevé. Il contribue également à l'équité en permettant l'accès aux soins à une partie de la population dépistée. Cette dernière n'aurait pas bénéficié de ces soins si elle n'avait pas été concernée par le programme de dépistage.

Performance, qualité et efficacité clinique du programme de dépistage organisé du cancer du sein

- La performance du D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019, est en constante progression, malgré la disparité des pratiques et la grande variabilité de performance des dispositifs de mammographie utilisés.
- Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein français a une bonne performance en comparaison de la performance moyenne en Europe. Toutefois, les dispositifs utilisés montrent une hétérogénéité de performance en termes de taux de détection des cancers du sein, avec des écarts allant jusqu'à 2 ‰ qui ne concernent que quelques dispositifs.

Aspects techniques de la mammographie par tomosynthèse et état des pratiques

- Les choix techniques faits par les constructeurs conduisent à des systèmes commercialisés aux performances différentes, nécessitant d'être évaluées en ce qui concerne leur performance comparative et notamment, l'impact de ces choix techniques sur la qualité de l'image et la dose d'exposition.
- Au regard du contexte français d'utilisation de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein, il est important de s'interroger sur les risques potentiels (surdosage, qualité technique insuffisante, encadrement juridique) pour les femmes réalisant des mammographies par tomosynthèse pour un dépistage du cancer du sein, sans contrôle qualité des équipements, tel qu'appliqué dans le D.O.².

Méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein

- Les méta-analyses publiées sur la performance comparative de la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique rapportent toutes, en comparaison à la mammographie numérique seule, une augmentation du taux de détection des cancers du sein (invasifs + *in situ* et invasifs) et des résultats variables en ce qui concerne le taux de rappel.

² « Les installations de mammographie entrent dans le champ des dispositifs médicaux soumis au contrôle de qualité défini par décret, qu'elles soient ou non utilisées pour le dépistage organisé du cancer du sein. Les modalités du contrôle de ces installations, qui est à la fois interne et externe, sont fixées par le directeur général de l'ANSM.

« Le contrôle externe doit être réalisé semestriellement par des organismes accrédités à cet effet par le Comité français d'accréditation ou par tout autre organisme d'accréditation signataire d'un accord de reconnaissance multilatéral pris dans le cadre de la coordination européenne des organismes d'accréditation. » (1)

- L'évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse dans ces méta-analyses concerne quasi-exclusivement les dispositifs d'un seul fabricant, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à d'autres dispositifs.
- Les méta-analyses n'apportent aucun élément d'analyse en ce qui concerne l'apport de la mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique d'images mammographiques en mode 2D.
- Les populations cibles de ces méta-analyses ne sont pas comparables à la population cible du D.O. et le processus de rappel des femmes diffère également, étant donné que le D.O. français prévoit une deuxième lecture, ce qui a un impact à la fois sur le taux de rappel et sur le taux de détection des cancers du sein.

Publications sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein postérieures aux méta-analyses

- Six études européennes prospectives (trois randomisées et trois en *crossover*) rapportent une diminution du taux de rappel, une augmentation de la VPP de rappel, mais des résultats non concordants concernant le taux de détection (augmenté, non significativement modifié) dans les procédures comparant la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique, en comparaison à la mammographie numérique seule.
- Les résultats des études européennes ne peuvent être transposés en totalité au D.O. français, étant donné les différences de mise en œuvre des programmes de dépistage : population cible, double lecture, rythme du dépistage.
- Les études non randomisées et non en *crossover* rapportent une diminution du taux de rappel pour les procédures associant la mammographie par tomosynthèse à la mammographie numérique ou synthétique.
- Les études incluant des dispositifs de mammographie par tomosynthèse d'un autre fabricant qu'Hologic ne comparent pas les performances des dispositifs entre eux.

Recommandations et avis publiés par des institutions et des sociétés savantes internationales sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes de dépistage du cancer du sein étrangers

- Aucun pays ne recommande d'utiliser la mammographie par tomosynthèse seule ou en association avec les systèmes de mammographie numérique en routine dans le cadre d'un programme de dépistage organisé. Seuls les États-Unis ont intégré la mammographie par tomosynthèse dans des programmes locaux de dépistage du cancer du sein (pas de D.O., programmes régionaux).
- Les auteurs des recommandations et avis étrangers justifient leur position en raison d'une hétérogénéité des résultats, d'une difficulté de transposer ces résultats à la procédure de dépistage du pays, d'une absence de données dans certaines sous-catégories de population et d'une absence de résultats sur les indicateurs d'évaluation (surdiagnostic, cancer de l'intervalle, mortalité spécifique).

Conclusion générale

L'évaluation de la performance ne peut à elle seule suffire pour décider de modifier la procédure de dépistage du cancer du sein. Elle doit être complétée par une évaluation comparative au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019, et montrer sa supériorité en termes de coût/efficacité, de performance, de risque et de sécurité. Bien que la mammographie par tomosynthèse soit présentée comme une avancée technologique qui pourrait permettre d'améliorer la détection des cancers du sein, si l'analyse critique des données de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein a permis d'apporter des éléments positifs quant à la performance de cette technologie, elle a également soulevé de nombreuses questions restées en suspens :

- est-ce que la mammographie par tomosynthèse aurait une performance intrinsèque et clinique, ainsi qu'une efficacité supérieure ou égale au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019 en France (dispositifs utilisés, bilan de diagnostic immédiat, seconde lecture) ? ;
- quelle sera la place de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de dépistage du cancer du sein et selon quel protocole (échographie, mammographie synthétique, modalités de la seconde lecture...) ? ;
- est-ce que le fait d'intégrer la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. permettrait d'améliorer le dépistage du cancer du sein, notamment en ce qui concerne le surdiagnostic et le surtraitement ? ;
- est-ce qu'au regard des disparités de performance observées dans le D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019 (du fait de la diversité des dispositifs de mammographie numérique et de leurs fabricants), la performance, la fiabilité et la sécurité de tous les dispositifs de mammographie par tomosynthèse seraient équivalentes selon le système et le (il pourrait, le cas échéant, être envisagé de limiter son utilisation aux dispositifs ayant démontré leur performance) ? ;
- quel sera l'impact de l'intégration de la mammographie par tomosynthèse selon sa place dans la procédure de dépistage et selon le protocole (en association à la mammographie numérique ou la mammographie synthétique), au regard des nombreuses questions en suspens et en respect du cahier des charges du D.O., sur l'organisation, le coût, et la sécurité du dépistage du cancer du sein ?

Perspectives

Prenant en compte l'ensemble de ces éléments, le volet 1 est considéré comme une étape préliminaire à l'évaluation de la performance, faisabilité, sécurité et efficacité de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein, qui sera réalisée dans un volet 2. En effet, l'évaluation de la performance ne peut à elle seule suffire pour décider de modifier la procédure de dépistage du cancer du sein. Elle doit être complétée par une évaluation comparative au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019 (qui a une bonne performance en comparaison à la performance moyenne en Europe et est conforme aux indicateurs européens de référence), et montrer sa supériorité en termes de coût/efficacité, de performance, de sécurité.

1 Objectifs et méthode de travail

1.1 Contexte

1.1.1 Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein

Le cancer du sein est, en France, le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer. Les données épidémiologiques récentes estimaient en 2017 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme à 58 968 (taux standardisés monde [TSM] 100,5 %) et le nombre de décès annuel à 11 883 (TSM de 13,9 %)³.

Le programme de dépistage organisé (D.O.) du cancer du sein a été initié en France par la Direction générale de la santé (DGS) en 1994, et généralisé à l'ensemble du territoire en 2004. Il a été largement modifié en 2001 puis 2006, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS). Il a pour cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, qui bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans ainsi qu'une double lecture systématique en cas de cliché normal ou bénin. Les modalités techniques de réalisation du dépistage sont présentées dans un cahier des charges élaboré par la DGS et à destination des radiologues et des structures de gestion [version datant de février 2019 (1)]. En 2018, 2 595 000 femmes sont dépistées dans le cadre du programme de dépistage organisé (avec un taux de participation de 50,3 %). Le taux de cancers détectés par dépistage organisé est de 7,5 ‰ femmes dépistées (38 905 femmes) en 2016, représentant 60 % des cas incidents annuels de cancers de sein.

À la suite de la concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein menée en 2015-2016 (2), un plan d'action pour la rénovation du dépistage organisé du cancer du sein a été lancé par le ministère des Affaires sociales et de la Santé en avril 2017. Son objectif est de proposer à toutes les femmes, quels que soient leur âge et leur niveau de risque, un suivi personnalisé, mieux coordonné et impliquant davantage le médecin traitant.

1.1.2 La mammographie par tomosynthèse

Seules les installations de mammographie numérique sont autorisées dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein en France ; de ce fait, la mammographie par tomosynthèse ne peut pas être utilisée en 2019 dans le D.O., d'autant que son intérêt dans le cadre de ce programme de dépistage organisé reste à évaluer. Cependant, une pratique de dépistage mammographique du cancer du sein par tomosynthèse s'est développée dans le cadre de démarches individuelles (données chiffrées méconnues), à partir de dispositifs ne bénéficiant pas du contrôle qualité, tel qu'il est pratiqué dans le D.O.

Le principe de la mammographie par tomosynthèse est de reconstituer de manière tridimensionnelle l'image du sein à partir de plusieurs projections à faible dose acquises sous différents angles de projection. En diminuant l'effet de superposition des tissus mammaires environnants, cette technique d'imagerie vise à pallier un des inconvénients de la mammographie conventionnelle lié à la superposition des tissus mammaires sur l'image projetée (ce phénomène étant d'autant plus important et gênant pour l'interprétation des images que les seins ont une texture radiologique dense).

Selon le rapport du Comité d'orientation sur la concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein (2), sur un parc français de près de 2 300 mammographes en 2014, la répartition des installations était de 5 % analogiques, 68 % numériques DR⁴ (plein champ) et 27 % numériques CR⁵ (écran radioluminescent). À cela s'ajoutaient environ 200 mammographes avec tomosynthèse utilisés en dépistage ou en diagnostic, sans que cette technologie ne fasse l'objet d'un encadrement particulier et malgré sa non-autorisation dans le

³ Données de projections réalisées à partir des données d'incidence/mortalité observées jusqu'en 2013, en France métropolitaine.

⁴ Systèmes qui utilisent des capteurs plans constitués de matrices de détecteurs solides sensibles aux rayons X.

⁵ Systèmes qui utilisent des écrans radioluminescents (ERLM) à lecture laser, parmi lesquels existent deux sous-catégories : ceux à poudre de sels radioluminescents et ceux dits "à aiguilles".

D.O. L'Institut national du cancer (INCa)⁶ rapportait en novembre 2017 un parc français d'environ 300 appareils dont une majorité était de la marque Hologic (la Fédération nationale des médecins radiologues a proposé de réaliser un état des lieux du parc des mammographes avec tomosynthèse en 2019 et d'évaluer le volume d'activité des centres disposant d'un appareil de mammographie avec l'option tomosynthèse *via* Senolog).

1.2 Saisine

1.2.1 Historique et objectif de la saisine

En réponse à une saisine de la Direction générale de la santé, en date du 21 janvier 2014, et portant sur « L'indication de la mammographie par tomosynthèse et la place de cette technique d'investigation dans une stratégie de détection des cancers du sein », l'INCa a publié en 2015 une note de position s'appuyant sur un avis d'experts, réunis le 28 avril 2014 sur l'« Indication de la tomosynthèse dans une stratégie de détection précoce des cancers du sein ».

En mars 2017, l'INCa a saisi la HAS pour inscrire à son programme de travail l'évaluation de la mammographie par tomosynthèse et son intégration dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein, le cas échéant en la limitant aux appareils qui ont démontré une performance améliorée en matière de dépistage.

1.2.2 Questionnements du demandeur

L'INCa avait identifié un certain nombre de données manquantes :

- l'absence de production de données sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein par d'autres constructeurs qu'Hologic ;
- l'absence de données françaises à type d'étude pilote de mise en place en conditions réelles au cours d'une étude multicentrique sur la performance de la mammographie par tomosynthèse, en situation de dépistage en population générale (50-74 ans) ;
- l'absence d'études sur la faisabilité de la dématérialisation et d'études expérimentales sur ce point ;
- l'absence de protocole de contrôle qualité de la mammographie par tomosynthèse pour la France ;
- l'absence d'évaluation des contraintes en ce qui concerne l'organisation de la radiologie française si la mammographie par tomosynthèse était intégrée dans le programme national organisé de dépistage du cancer du sein ;

Et avait listé les interrogations sur les points suivants :

- le rapport bénéfices/risques de cette innovation justifie-t-il son intégration dans le programme national de dépistage organisé ?
- quel sera l'impact à long terme de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé sur : l'incidence des cancers du sein (invasifs ou *in situ*), la taille des cancers détectés, la mortalité par cancer du sein, le surdiagnostic, la fréquence optimale de la mammographie par tomosynthèse en situation de dépistage, l'incidence des cancers de l'intervalle, les cancers radio-induits (selon les modes retenus) ?
- la seconde lecture aura-t-elle une performance ajoutée comme c'est le cas dans la procédure de dépistage en cours en 2019, ou pourra-t-elle être supprimée ?
- la performance de la mammographie par tomosynthèse permettra-t-elle de n'utiliser qu'une seule incidence en situation de dépistage afin de diminuer la dose d'exposition et le temps de réalisation et d'interprétation de la mammographie ?
- l'introduction de la mammographie par tomosynthèse donnera-t-elle lieu à une modification de la fréquence optimale de réalisation des examens en situation de dépistage ?

Les autres questionnements de l'INCa concernaient les points suivants :

- le risque d'exposer les femmes participant au D.O. à une perte de chance liée aux différences de performance des différents dispositifs de mammographie par tomosynthèse,

⁶ Atelier « Prospective et innovations » du Comité Technique et de prospective sur le dépistage des cancers du sein – Tomosynthèse, INCa, novembre 2017

en comparaison aux différences de performances observées dans le D.O. en cours en 2019 ;

- le risque d'un choix préférentiel des femmes pour un dépistage individuel plutôt que le D.O., compte tenu du fait que certains radiologues attribuent d'ores et déjà, à tort ou à raison, une forte valeur ajoutée à la mammographie par tomosynthèse.

1.3 Professionnels cibles

Ce rapport d'évaluation est destiné en priorité aux décideurs : DGS, Assurance maladie. En seconde intention, il concerne tous les professionnels de la santé travaillant dans le dépistage du cancer du sein : radiologues, gynécologues, médecins généralistes, les professionnels des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC).

1.4 Modalités d'élaboration et questions d'évaluation de la recommandation de santé publique

L'évaluation est conduite et coordonnée au sein du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) par deux chefs de projet. Une documentaliste ainsi qu'une assistante documentaliste seront associées à ce travail. La production de l'évaluation répond au format d'une recommandation en santé publique.

L'évaluation est réalisée en deux volets dont les objectifs diffèrent :

- l'objectif du premier volet, fondé sur une analyse critique des données de la littérature, est de faire une évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse avec mise en perspective avec la performance du programme de dépistage national du cancer du sein, tel qu'il est mis en œuvre en 2019 ;
- l'objectif du second volet est de préciser quelle serait la place de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. (en remplacement ou en association aux techniques d'imagerie en cours dans le D.O.), avec prise en compte des dimensions économiques et organisationnelles, et d'identifier les problèmes liés à la technique et à la sécurité.

Après une étude de faisabilité, une feuille de route du volet 1 (annexe 8.2) a été présentée en Commission évaluation économique et santé publique (CEESP) le 13 mars 2018 (cf. avis CEESP en annexe 8.3), présentant la méthodologie et les questions d'évaluation. La version finalisée du volet 1 sera présentée, discutée et validée par la CEESP puis par le Collège de la HAS et mise en ligne sur le site Internet de la HAS.

1.4.1 Questions d'évaluation

► Volet 1

- État des connaissances des données épidémiologiques sur le cancer du sein (données de contexte).
- État des lieux des données sur la performance du dépistage organisé du cancer du sein, tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019.
- Évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein sur la base des données de la littérature disponible (en fonction des technologies utilisées).
- Analyse de la place donnée à la mammographie par tomosynthèse dans les recommandations internationales et avis.
- Synthèse des données acquises et manquantes.

► Volet 2

- Analyse des caractéristiques techniques influençant la qualité, la performance et la sécurité des dispositifs de mammographie par tomosynthèse disponibles sur le marché français.
- Évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse en ce qui concerne les caractéristiques radiologiques des images analysées (masses, microcalcifications, distorsions architecturales, asymétries de densité).

- Discussion sur la place éventuelle de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein : en remplacement et/ou complément des techniques d'imagerie du sein en cours et notamment de l'échographie mammaire.
- Évaluation de l'efficacité de la mammographie par tomosynthèse selon sa place dans le D.O., si données disponibles.
- Discussion sur l'apport de la mammographie synthétique et de son impact potentiel sur la dose d'exposition.
- Place de la seconde lecture et impact organisationnel si introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O.
- Identification des enjeux organisationnels et des inégalités territoriales, notamment les prérequis pour un déploiement de cette nouvelle technologie au sein du programme national de D.O., et des conditions de mise en œuvre (par exemple, problématique du transfert et du stockage des données issues des logiciels d'analyse d'images de mammographies par tomosynthèse, formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie, durée d'interprétation).
- Identification des éléments du contrôle de qualité qui devra accompagner l'intégration de la mammographie par tomosynthèse, prenant en compte les éléments influant sur la qualité de l'image : angle de balayage, nature du détecteur, dose délivrée, algorithme de reconstruction des images.

La démarche méthodologique qui sera mise en œuvre dans le cadre du volet 2 sera détaillée ultérieurement.

1.4.2 Questions hors champ

L'évaluation concernant le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque modéré, les questions hors champ sont les suivantes :

- la pertinence du dépistage du cancer du sein sur la mortalité et la morbidité liées au cancer du sein ;
- la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque ;
- la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein avant 50 ans ;
- la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein après 74 ans ;
- la place de la mammographie par tomosynthèse dans le diagnostic des cancers du sein ;
- la place de l'IRM dans le dépistage du cancer du sein ;
- les facteurs de risque de cancer du sein.

1.4.3 Plan de réalisation du volet 1

Le plan de réalisation du volet 1 est le suivant :

- un rappel des données épidémiologiques sur le cancer du sein et son dépistage en France ;
- une présentation de l'analyse de la performance du programme de dépistage national français ;
- une estimation du parc d'activité des mammographes avec tomosynthèse, sur la base des données de l'INCa et de la SFR ;
- une revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse ;
- une revue des recommandations internationales sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ;
- un compte-rendu de l'avis du groupe de lecture ;
- un compte-rendu de l'avis de la CESSP ;
- Une discussion et conclusion reprenant les points clés de chacun des chapitres précédents.

1.4.4 Terminologie

► Terminologie concernant la mammographie par tomosynthèse

Dans ce volet 1, le terme 3D a été utilisé comme abréviation de la mammographie par tomosynthèse. Cet acronyme fait référence au fait que l'image obtenue est une image reconstruite en trois dimensions comme pour le scanner, bien que le processus d'acquisition radiographique ne soit pas à proprement parler équivalent à celui de la tomodensitométrie (dont l'acronyme français est TDM), examen au cours duquel le tube de rayons X et les détecteurs tournent autour du sujet sur 360 degrés.

Différents choix d'acronymes ont été identifiés dans la littérature :

- l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux du Québec (INESSS) (3), le *Norwegian Institute of Public Health* (4), l'*Australian Health Ministers* (5) et l'*Australian Government* (6), l'Institut national du cancer (INCa) (7) utilisent l'acronyme 3D ;
- l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) (8) et la Société française de radioprotection (SFRP) utilisent l'acronyme pseudo-3D ;
- l'*Italian College of Breast Radiologists* (ICBR) (9), le *Public Health England* (10), l'*Institute for Clinical and Economic Review* (11), l'*Excellus BlueCross BlueShield* (12) et le *National Comprehensive Cancer Network* (13) ont choisi DBT (*digital breast tomosynthesis*) comme acronyme.

► Terminologie concernant la mammographie numérique

- L'acronyme 2D a été utilisé pour la mammographie numérique, en référence au fait que l'image acquise est bidimensionnelle. Cet acronyme est classiquement utilisé par l'INCa et l'IRSN.

► Terminologie concernant la mammographie dite synthétique

- Les acronymes 2Ds ou 2D synthétique sont utilisés pour désigner la reconstruction bidimensionnelle à partir d'images acquises avec une mammographie par tomosynthèse.

► Terminologie concernant le dépistage du cancer du sein

- Les acronymes D.O. et D.I. désignent respectivement le dépistage organisé du cancer du sein dans le cadre du programme national et le dépistage individuel du cancer du sein hors du cadre du programme national.

► Terminologie concernant la performance du dépistage du cancer du sein

- L'acronyme VPP de la biopsie désigne la valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie.
- L'acronyme VPP du rappel désigne la valeur prédictive positive de l'indication du rappel.

1.5 Professionnels ayant participé à l'élaboration du volet 1

1.5.1 Équipe HAS

L'évaluation a été conduite au sein du service évaluation économique et santé publique (SEESP). Deux chefs de projet SEESP ont garanti la conformité de la méthode et assuré la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.

- L'analyse de la littérature et la rédaction du rapport ont été réalisées par le Dr Roselyne Delaveyne et Annick Cohen-Akenine, chefs de projet SEESP, sous la direction du Dr Olivier Scemama, adjoint au chef de service, et de Catherine Rumeau-Pichon puis de Michèle Morin-Surroca, responsables du service évaluation économique et santé publique.
- La recherche documentaire a été effectuée par Marie Georget, documentaliste, avec l'aide de Yasmine Lombry, assistante documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation.
- Le secrétariat a été assuré par Louise Tuil.
- Les rapporteurs CEESP étaient Olivier Lacoste et Nicolas Vinay.

1.5.2 Groupe de lecture

L'élaboration du rapport a impliqué la participation d'un groupe d'experts pluridisciplinaires dans le cadre d'un groupe de lecture. Le groupe de lecture a été constitué de manière à réunir des professionnels de santé de compétences et de modes d'exercice pertinents par rapport à la thématique abordée. Le groupe de lecture a été constitué après sollicitation de différents collèges professionnels et sociétés savantes qui ont proposé à la HAS des professionnels de santé.

Les organismes contactés ont été les suivants :

- Association des épidémiologistes de langue française ;
- Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) ;
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ;
- Conseil professionnel de la radiologie française (CNP G4) ;
- Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM) ;
- Fédération nationale des médecins radiologues (FNMR) ;
- Société d'imagerie de la femme (SIFEM) ;
- Société française de physique médicale (SFPM) ;
- Société française de radiologie (SFR) ;
- Société française de santé publique (SFSP) ;
- Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).

Le groupe de lecture a été complété par des membres de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de Santé publique France (SpF) et de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN), ainsi que par des membres de l'atelier « Prospective et innovations » du Comité technique et de prospective sur le dépistage des cancers du sein mis en place initialement par l'INCa.

Le groupe de lecture comprend 30 professionnels (dont la liste détaillée est présentée en annexe 8.4) : 60 professionnels ont été sollicités, 50 ont accepté de participer au groupe de lecture, 30 ont réalisé la relecture du rapport d'évaluation. Conformément au guide des déclarations d'intérêt (DPI) et de gestion des conflits d'intérêt publié par la HAS en juillet 2013, les membres des groupes de lecture de la HAS ne sont pas soumis à déclaration d'une DPI.

- Le groupe de lecture comprend : 11 médecins radiologues en cabinet de radiologie privé, quatre médecins coordinateurs de structure de gestion du D.O., trois médecins gynécologues en cabinet libéral, deux épidémiologistes (dont un à SpF), deux médecins de physique médicale, un expert en radioprotection médicale IRSN, un ingénieur biomédical, un médecin de physique médicale, un médecin généraliste en cabinet libéral, un médecin radiologue hospitalier, un radiophysicien, un toxicologue biochimiste au CIRC, un chirurgien hospitalier (chirurgie du sein).
- Les professionnels de santé sont issus des régions suivantes : Auvergne-Rhône-Alpes (n=2), Centre-Val de Loire (n=1), Grand Est (n=1), Hauts-de-France (n=2), Île-de-France (n=9), Normandie (n=1), Nouvelle-Aquitaine (n=2), Occitanie (n=3), Outre-mer (n=1), Pays de la Loire (n=3), Provence-Alpes-Côte d'Azur (n=4) et Luxembourg (n=1).

La participation du groupe de lecture a consisté à apprécier la qualité du document, notamment sa lisibilité, la pertinence et la complétude des informations présentées, l'argumentaire développé et les conclusions retenues. La phase de relecture a eu lieu du 20/04 au 01/05/2019. Les commentaires des experts du groupe de lecture ont été pris en compte dans le document final intégré (un résumé synthétique de leur avis est présenté en annexe 8.5).

1.6 Sources des données de la littérature analysées dans le volet

1.6.1 Stratégie de la recherche documentaire

La revue de la littérature a concerné la période du 1^{er} janvier 2012 au 31 juin 2019 et a été limitée aux revues systématiques de haut niveau de preuve, aux méta-analyses, aux études (essais contrôlés randomisés ou non, études observationnelles), et aux recommandations et avis. La stratégie de recherche et les sites consultés sont détaillés en annexes 8.6.1 et 8.6.2.

La sélection de la littérature a été orientée en fonction des questions définies au préalable et n'a concerné que les publications en langue française ou anglaise sur :

- les données épidémiologiques sur le dépistage du cancer du sein en France ;
- la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ;
- la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes de dépistage internationaux du cancer du sein ;
- la performance du D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019.

1.6.2 Données épidémiologiques publiées sur le programme national de dépistage du cancer du sein

Les données épidémiologiques françaises et celles sur l'évaluation de la performance du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France sont issues de différentes sources : Santé publique France (SpF), INCa, Caisse nationale de l'assurance maladie. La liste détaillée de ces sources est présentée en annexes 8.6.3 et 8.6.4 (« Sources de données épidémiologiques dans le cancer du sein » et « Sources de données sur l'évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France »).

1.6.3 Données publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse

L'analyse des données repose sur des méta-analyses publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse, complétées par une recherche ciblée des études publiées postérieurement à ces méta-analyses.

► Méta-analyses

Les méta-analyses identifiées ont été analysées selon une grille standardisée (PRISMA) qui concernait les points suivants :

- présentation des méta-analyses sélectionnées : type, origine, questions évaluées, population, intervention, professionnels cibles, critères de jugement, contexte de soin ;
- méthode d'élaboration des méta-analyses sélectionnées : source d'information, période et type de recherche documentaire, langue des publications, méthodologie, critères d'inclusion et d'exclusion des études, résolution des désaccords sur la sélection des études, biais de sélection, nombre de références incluses et exclues ;
- descriptif des éléments de la méta-analyse : type d'étude, intervention, description de la méthode, nombre, âge et sexe des sujets inclus, variables analysées ;
- résultats des méta-analyses : résultat par variable, test d'hétérogénéité, commentaire ;
- conclusions de la méta-analyse.

► Études de performance

Les études de performances incluses dans les méta-analyses et celles nouvellement identifiées ont été analysées en se fondant sur une grille de lecture critique qui a été formalisée par des tableaux de résumés standardisés des études, appliqués à chaque publication selon un schéma spécifique au type de publication (QUADAS). Cette méthodologie a permis de rejeter dans un second temps les publications de qualité méthodologique insuffisante, qui avaient été retenues lors de la première sélection faite au moment de la lecture des abstracts. Les éléments suivants ont été pris en compte :

- présentation et méthodologie de l'étude : type, objectifs, période d'inclusion des sujets, population, groupe contrôle ou modalités de comparaison, variable mesurée, critère de jugement principal et secondaire ;
- pour chaque étude selon les données disponibles : taux de détection, taux de rappel, taux de biopsie, taux de faux positifs, résultats en termes de sensibilité, spécificité, faux positifs et négatifs, valeur prédictive positive ou négative.

1.6.4 Données publiées dans les revues systématiques, les recommandations et avis internationaux, sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein

Les recommandations internationales sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ont été analysées selon une grille d'analyse standardisée (PRISMA) qui concernait les points suivants :

- population concernée et professionnels cibles ;
- contexte de soin et questions traitées par la recommandation ;
- sources d'information et période de recherche de la littérature ;
- critères d'inclusion et d'exclusion des études ;
- modalités de résolution des désaccords et biais de sélection discutés ;
- système de gradation de la recommandation ;
- conclusions en adéquation avec les résultats des études et leur niveau de preuve.

Dès lors que la méthode d'élaboration n'était pas détaillée, que les données scientifiques sous-tendant l'argumentaire non clairement présentées et que la qualité des données n'était pas cotée, la publication a été classée en « avis d'experts ».

1.6.5 Publications ayant été exclues de l'analyse critique du volet 1

Les lettres aux éditeurs, les présentations de congrès, les études expérimentales sur prototypes ont été systématiquement exclues. Les autres motifs d'exclusion (qualité méthodologique insuffisante, études ou méta-analyses sur la performance diagnostique de la mammographie par tomosynthèse, hors sujet pour le volet 1, etc.) ont été précisés pour chaque publication non retenue dans le tableau 27 en annexe 8.6.5.

Sur les 415 publications identifiées par la recherche automatisée selon la stratégie de recherche définie (détail en annexe 8.6) et les 217 identifiées par la recherche manuelle (sites Internet, littérature grise, bibliographie des articles), 395 références ont été lues et analysées et 322 ont été, au final, retenues dans ce volet 1.

2 Données épidémiologiques et organisation du dépistage du cancer du sein en France en 2019

Les données présentées dans les chapitres suivants sont détaillées dans le Tableau 1 et les sources de données en annexe 8.6.3, tableau 25.

2.1 Données épidémiologiques du cancer du sein en France

En France, le risque pour une femme d'avoir un cancer du sein entre 0 et 74 ans varie selon la cohorte de naissance. Il passe de 5,8 % pour la cohorte née en 1920 à 9,7 % pour celle née en 1945, puis diminue à 9,1 % pour la cohorte née en 1950 (14).

2.1.1 Incidence du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus diagnostiqué dans le monde (1,7 million de nouveaux cas ont été estimés en 2012) et la France se situe au huitième rang parmi les pays de l'Union européenne ayant les plus hauts taux d'incidence (15).

Il est le deuxième cancer le plus fréquent en France chez la femme (représentant 31 % des cancers observés chez la femme). En 2018, l'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer de sein invasif était de 58 459 chez la femme (taux standardisé monde [TSM] de 99,9, IC₉₅ % : 96,5 à 103,4) pour 100 000 femmes)⁷ (16), avec des variations géographiques très faibles (17). L'âge médian au diagnostic en 2018 est de 63 ans.

⁷ TSM : nombre de cas pour 100 000 personnes/an standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale. Cette donnée permet des comparaisons entre pays ou dans le temps en s'affranchissant des particularités des populations nationales, notamment leur augmentation et leur vieillissement

D'après SpF, le nombre de nouveaux cas a doublé entre 1980 et 2000 (+2,7 % par an en moyenne), puis a diminué entre 2005 et 2010 [-1,5 % par an en moyenne (14)], mais une hausse de l'incidence était observée de 2010 à 2018 [en France métropolitaine, de +0,6 par an en moyenne, IC₉₅ % : 0,3-0,9 (16, 18)]. L'augmentation de l'incidence qui perdure sur les années récentes concerne les femmes de toutes les classes d'âge à l'exception de celles de 60 ans. L'augmentation générale de l'incidence du cancer du sein en France est la résultante de la combinaison complexe des évolutions de l'exposition à de multiples facteurs de risque et des modalités de dépistage et diagnostic de cancer, sans que la part respective de ces facteurs ne soit quantifiée à ce jour.

Les cancers du sein *in situ* étaient en forte augmentation entre 1990 et 2005, passant d'un taux d'incidence standardisé de 7,2/100 000 à 14,2/100 000 (notamment chez les femmes âgées de 50 à 74 ans). Des données plus récentes d'incidence des cancers du sein *in situ* ne sont pas disponibles en France en 2019.

2.1.2 Prévalence du cancer du sein en France

La prévalence globale du cancer du sein en France était estimée en 2008 à 650 000 (femmes âgées de 15 ans et plus, vivantes, ayant eu un cancer du sein, quelle que soit l'antériorité du diagnostic). En 2008, 45 % des cas prévalents à 5 ans⁸ de cancer chez les femmes correspondent à un cancer du sein (19).

En 2016, 572 070 femmes (âge moyen de 66 +/-13 ans) étaient en affection de longue durée (ALD) pour tumeur maligne du sein⁹ (soit 930/100 000 femmes) (20). Ce chiffre diffère de la prévalence globale du cancer du sein, car toutes les personnes ayant un cancer du sein ne sont pas comptabilisées : femmes déjà en ALD pour un autre motif, femmes n'étant pas en ALD, ou problèmes de codage (CIM10) des cancers du sein entre cancers *in situ* et infiltrants¹⁰. Le taux de croissance annuel moyen du nombre de femmes bénéficiant d'une prise en charge en ALD pour un cancer du sein, entre 2005 et 2016, a été estimé à +3 %.

2.1.3 Survie

La survie nette¹¹ à 5 ans est estimée à 88 % pour les femmes dont le cancer du sein a été diagnostiqué entre 2005 et 2010 (source des données de population des registres du réseau Francim). La survie à 5 ans s'est améliorée au cours des années, du fait des progrès thérapeutiques d'une part, et d'autre part de l'augmentation de cancers découverts à un stade précoce (cancer de bas grade¹², cancer *in situ*¹³) plutôt que des cancers infiltrants¹⁴) en lien avec le développement des pratiques de dépistage (21). Les taux de survie en France se situent parmi les taux les plus élevés en Europe :

- L'étude européenne EURO CARE-5 a estimé la survie relative à 5 ans des femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué entre 2005 et 2007 à 82,4 % (22).
- De même, l'étude Concord-2, portant sur la survie nette à 5 ans de femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué entre 1995 et 2009 dans 67 pays montre que la France fait partie des 17 pays dans lesquels le taux de survie à 5 ans est supérieur à 85 % (23, 24).

Concernant la survie nette à 10 ans, elle est passée de 72 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993 à 80 % pour les cas diagnostiqués entre 1999 et 2004.

⁸ La prévalence à 5 ans correspond aux femmes dont le diagnostic a été réalisé au cours des 5 dernières années. La prévalence partielle à 5 ans permet de cibler les femmes en traitement initial, les personnes en surveillance clinique, et les personnes en cours de rémission.

⁹ Représente les femmes affiliées au régime général de l'Assurance maladie bénéficiant du dispositif d'ALD avec codes de la classification internationale des maladies CIM10 C50.

¹⁰ À savoir, il existe deux codes : C50 (tumeur maligne du sein, tumeur maligne du tissu conjonctif du sein) et D05 (carcinome *in situ* du sein).

¹¹ La survie nette est la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié.

¹² La classification TNM décrivant les différents stades du cancer du sein est rappelée en annexe 8.7, Tableau 30.

¹³ La classification histologique des carcinomes canalaux *in situ* est rappelée en annexe 8.7, Tableau 32.

¹⁴ La classification histologique des carcinomes canalaux ou lobulaires infiltrants est rappelée en annexe 8.7, Tableau 31.

2.1.4 Mortalité

Malgré des taux de survie élevés et en augmentation, le cancer du sein reste la première cause de décès par cancer chez la femme en France (parmi 19 localisations de cancers identifiés), ce cancer se situant au troisième rang des causes de décès. La France se situait au onzième rang en termes de mortalité par cancer du sein, parmi les pays de l'Union européenne ayant les taux les plus élevés [en 2018 TSM de 14/100 000 femmes (15)].

En 2018, 12 146 décès par cancer du sein ont été estimés chez les femmes en France métropolitaine, avec un âge médian de 74 ans (16) [contre 11 886 décès en 2012 (14)¹⁵¹⁶]. Le taux de mortalité a diminué régulièrement entre 1990 et 2018 (-1,3 % ; IC₉₅ % : -1,4 % -1,2 % par an en moyenne) en France métropolitaine (18). Près de 80 % des décès par cancer du sein sont observés chez des femmes âgées de 60 ans et plus (14). Le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans diminue avec la cohorte de naissance (2,2 % pour la cohorte née en 1920 vs 1,8 % pour celle née en 1950). Il est à noter que le taux de mortalité en excès par cancer du sein après les 2 premières années qui suivent le diagnostic ne tend pas à diminuer comme pour d'autres cancers (le risque de décès par cancer du sein reste important des années après le diagnostic).

2.1.5 Prises en charge thérapeutique ou suivi post-traitement

En 2015, 185 300 femmes ayant un cancer du sein étaient prises en charge en ALD pour un cancer du sein ou hospitalisées pour un cancer du sein et 410 400 femmes étaient suivies après un traitement pour un cancer du sein [y compris cancer *in situ*] (25, 26)¹⁷.

Sur les 158 milliards d'euros de dépenses tous régimes confondus en 2015, 1,7 %¹⁸ sont liés au traitement des femmes ayant un cancer du sein et 0,3 % sont liés à la prise en charge post-traitement. La dépense annuelle moyenne remboursée par l'Assurance maladie était estimée, pour la même année, à 12 030 € par femme traitée pour un cancer du sein et 1 100 € par femme suivie en post-traitement¹⁹. Ce coût moyen était en forte progression (+6,7 % par rapport à 2014), liée à l'augmentation des coûts moyens de traitement de +4,2 % par rapport à 2014.

¹⁵ Les projections pour l'année 2017 sont de 11 883 décès par cancer du sein avec un taux standardisé de mortalité projeté de 15,7/100 000 femmes (17).

¹⁶ Données CépidDc et des registres du réseau Francim.

¹⁷ Les femmes prises en charge pour cancer du sein actif/sous surveillance sont définies grâce à un algorithme d'identification de la pathologie à partir des données de l'Assurance maladie (hospitalisation, ALD, traitements actes spécifiques), régime général et sections locales mutualistes.

Les femmes prises en charge pour cancer du sein actif sont celles en ALD (affection de longue durée) avec les codes CIM-10 de cancer du sein (y compris les formes *in situ*) avec date de début antérieure à l'année N-1, et/ou les femmes hospitalisées pour cancer du sein au cours des années N à N-4. Le cancer actif prime sur le cancer sous surveillance. Les femmes prises en charge pour cancer du sein sont les femmes en ALD avec les codes CIM-10 de cancer du sein avec une date de début au cours des années N à N-1, et/ou les femmes hospitalisées pour cancer du sein au cours des années N à N-1 [diagnostic principal (DP) ou diagnostic relié (DR)].

¹⁸ Soit, 2 644 millions d'euros.

¹⁹ http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2018.pdf

Tableau 1. Principaux indicateurs épidémiologiques en France du cancer du sein

	Incidence annuelle	Prévalence	Survie	Mortalité	Prise en charge par l'Assurance maladie
Données les plus récentes publiées	58 968 nouveaux cas (2018), TSM de 100 (IC₉₅ % : 96-103)/100 000 femmes (2018). - Diminution de 2005-2012 (-1,5 %/an) et depuis 2010 augmentation de (+0,6 %/an). - Hétérogène sur le territoire.	- Prévalence globale : 650 000 femmes (2008). - Prévalence partielle : 219 756 femmes à 5 ans, 383 310 femmes à 10 ans (2008).	88 % à 5 ans (pour les cas diagnostiqués en 2005-2010). 72 % à 10 ans (pour les cas diagnostiqués en 1989-1993) et 80 % à 10 ans (pour les cas diagnostiqués en 1999-2004). - Augmentation +7 % (pour les cas diagnostiqués en 2005-2010 vs 1889-1993).	12 146 décès (2018). TSM de 14,0 (IC₉₅ % : 13,8- 14,2) /100 000 femmes. - Diminution de 1990-2018 (-1,3 %/an).	185 300 des femmes prises en charge pour un cancer du sein actif (2015). 410 400 femmes prises en charge pour un cancer du sein sous surveillance (2015). - Peu d'évolution du nombre de femmes prises en charge pour un cancer du sein actif /surveillance depuis 2009.
Comparatif avec l'Europe	8^e rang parmi les pays de l'Union européenne (2012).	.	Taux de survie parmi les plus élevés en Europe (taux moyen à 5 ans de 82 % pour les cancers diagnostiqués de 2005-2007 (71 pays)).	11^e rang parmi les pays de l'Union européenne (2012).	
Sources des données	Données d'incidence : registres du réseau Francim (France métropolitaine, cancers infiltrants du sein chez la femme de 15 ans et plus). Données de population : projections « Omphale » (Insee). (14-18, 27)	Population des registres du réseau Francim (France métropolitaine, cancers infiltrants du sein chez la femme de 15 ans et plus) (19).	Population des registres du réseau Francim (France métropolitaine, cancers infiltrants du sein chez la femme de 15 ans et plus). (21, 22-24).	Données de mortalité et des causes de décès (CépiDc, Inserm) : France entière. Données des registres du réseau Francim (estimation/projection sur la France métropolitaine, femmes de 15 ans et plus). Données de population : projections « Omphale » (Insee) (14-18).	Étude cartographie des pathologies et des dépenses de l'Assurance maladie (France métropolitaine, femmes, cancers infiltrants et <i>in situ</i> , régime général et sections locales mutualistes) à partir des données du SNDS (Cnam) (20, 25, 26).

\$: standardisé sur la structure de la population Insee.

TSM : Taux standardisé monde CépiDc, Inserm : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès/Institut national de la santé et de la recherche médicale ; Insee : Institut national de la statistique et des études économiques ; ONDAM : Objectif national des dépenses d'assurance maladie ; SNDS : Système national des données de santé.

2.2 Programme national de dépistage organisé du cancer du sein en France

L'objectif du dépistage du cancer du sein chez les femmes en population générale, en identifiant précocement des cancers à un stade de meilleur pronostic que s'ils avaient été dépistés ou diagnostiqués plus tardivement (plus petite taille, cancer non invasif, absence d'envahissement ganglionnaire), est de réduire la mortalité par cancer du sein, de permettre une prise en charge thérapeutique moins lourde et d'améliorer la qualité de la survie.

2.2.1 Recommandations françaises sur le programme national du dépistage du cancer du sein

► Dépistage organisé du cancer du sein en France

La Direction générale de la santé (DGS) a établi en 1994 un programme national de dépistage systématique du cancer du sein dans la tranche d'âge 50-69 ans, sans toutefois remettre en cause le dépistage individuel (D.I.) opportuniste²⁰ existant (28). Le programme national de dépistage systématique comparé au dépistage opportuniste devait présenter de meilleures garanties en termes de qualité et une couverture de la population plus efficiente, équitable et plus large.

En 1999, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) recommandait un dépistage systématique dans la tranche d'âge 50 à 69 ans ; la poursuite du dépistage entre 70 et 74 ans pour les femmes précédemment incluses dans le programme de dépistage systématique entre 50 et 69 ans, la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans et la réalisation de deux incidences des seins au moins lors des deux premières vagues de dépistage²¹ (29).

Pour faire suite aux préconisations de l'Anaes, un cahier des charges national, élaboré par la DGS, publié en 2001 et mis à jour en 2006 (30)²², définit en grande partie le fonctionnement du programme, son organisation (nationale avec un Comité national du cancer, régionale avec la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (DRASS) et Comité régional des politiques de santé et départementale avec les structures de gestion départementale ou interdépartementale), son suivi et son évaluation. Un arrêté publié le 22 février 2019 relatif au programme national de dépistage organisé (modifiant le cahier des charges de l'arrêté de 2006) précise quelques ajustements relatifs à la technologie d'acquisition ou à la diffusion des premiers résultats (1).

► Introduction de la mammographie numérique dans le dépistage du cancer du sein

La mammographie est la technique d'imagerie utilisée pour le dépistage du cancer du sein dans le cadre du programme organisé de dépistage en France. En 2001, la Société française de radiologie recommandait pour la mammographie, qu'elle soit de diagnostic ou de dépistage, la classification BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR). Cette classification adaptée pour le programme de dépistage organisé a été retenue par la HAS en 2002 (classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique - correspondance avec le système BI-RADS de l'*American College of Radiology* (ACR), présentation détaillée en annexe 8.7, Tableau 29).

En 2002, un arrêté modifiait la nomenclature des actes de mammographie permettant le même niveau de cotation pour la mammographie, qu'elle soit dans le cadre d'un D.O., d'un D.I., de suivi ou de diagnostic

²⁰ Le dépistage opportuniste intervient, soit sur proposition du médecin à sa patiente, soit sur demande de celle-ci à son médecin, souvent à l'occasion d'une consultation pour un autre motif.

²¹ Ce programme n'incluait ni les femmes ayant un cancer du sein connu, ni les femmes ayant un risque héréditaire de cancer du sein.

²² En 2006, une actualisation du 1^{er} cahier des charges datant de 2001 (31).

De 2004 à 2006, la mammographie reposant sur la technologie analogique²³ était la seule autorisée en France dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein. En 2006, dans le cadre de l'évaluation de la place de la mammographie numérique²⁴ dans le dépistage organisé du cancer du sein par la HAS (32), une analyse critique de la littérature scientifique avait montré que les technologies analogique et numérique, dans un contexte de dépistage, ne différaient pas quant à leur capacité à discriminer les seins présentant une anomalie et les seins sans anomalie. La HAS a ainsi considéré que rien ne s'opposait à l'introduction de la mammographie numérique dans le dépistage organisé sous réserve du respect du contrôle qualité²⁵ prévu par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)²⁶, avec une seconde lecture sur film. Un arrêté publié en février 2008 (33) avait introduit la possibilité de réaliser des mammographies numériques dans le cadre du dépistage organisé, suivant les recommandations de la HAS.

À la suite du rapport de l'INCa sur la performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein en 2014 (34) [actualisé en 2015 (35) puis en 2018 (36)], démontrant une sous-détection des cancers par les mammographes analogiques et les mammographes numériques CR de marque Konica Minolta, une mise à jour du cahier des charges du dépistage organisé implique un passage à des mammographes numériques (suppression des mammographies reposant sur des technologies analogiques dans le D.O.). Cette modification est précisée dans un arrêté publié samedi 9 mars 2019 dans le Journal officiel (1).

Il est précisé que, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, seules les installations de mammographie numérique sont autorisées. Seuls les radiologues équipés de ces dispositifs permettront une prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie de l'examen.

► **Rénovation du dépistage organisé du cancer du sein : accroître la pertinence, la qualité et l'efficacité du D.O.**

De 2015 à 2016, une concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein a été menée sous l'égide de l'INCa, avec la diffusion d'un rapport final du comité d'orientation de la concertation (2), ayant pour objectif de faire évoluer la politique publique dans une démarche de démocratie sanitaire, pour accroître sa pertinence, sa qualité et son efficacité. Faisant suite à cette concertation, un plan d'action pour la rénovation du dépistage organisé du cancer du sein a été lancé par le Ministère en charge de la santé en avril 2017 (37). Son objectif est de proposer à toutes les femmes, quels que soient leur âge et leur niveau de risque, un suivi personnalisé, mieux coordonné et impliquant davantage le médecin traitant.

Toutefois, une controverse s'est développée sur l'appréciation de l'efficacité du dépistage à réduire la mortalité par cancer du sein, l'intérêt et les risques liés au dépistage, dans les sphères scientifiques, médicales et grand public ; elle porte notamment sur la réduction de la mortalité par cancer du sein et sur le diagnostic de cancers qui n'auraient pas ou peu évolué, entraînant surdiagnostics et donc surtraitements.

²³ La mammographie analogique ou « classique » produit une image imprimée sur un film argentique (un cliché). Elle est autorisée depuis 2004

²⁴ La mammographie numérique construit une image à partir de la valeur numérique de chacun des points. La mammographie numérique recouvre deux technologies : les systèmes DR, dits plein-champ et les systèmes CR, utilisant des écrans radioluminescents à lecture laser, parmi lesquels existent deux sous-catégories : ceux à poudre de sels radioluminescents et ceux dits « à aiguilles ».

²⁵ Tous les appareils de mammographies analogique et numérique sont sujets à un contrôle qualité externe obligatoire. Cela s'ajoute au contrôle interne, réalisé par l'exploitant selon une périodicité quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle selon le type de test et de système.

²⁶ Ex. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

2.2.2 L'organisation française du dépistage organisé du sein

► L'infrastructure du D.O. et les acteurs

Le programme est copiloté par la DGS et l'INCa. Il vise à faire bénéficier chaque femme de la même garantie de qualité et de prise en charge et à fournir un égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire, conformément aux recommandations européennes (38) et au plan cancer 2009-2013 [actualisé avec le plan 2014-2019 (39)]. La mise en œuvre du programme national de D.O. au niveau régional se fait par les agences régionales de santé (ARS), depuis 2010, conjointement avec les différents régimes d'Assurance maladie (AM). Au niveau local, le dépistage est coordonné par une structure de gestion (une structure pour un ou plusieurs départements, au total 89 structures de gestion (SG) pour 99 départements). La mise en œuvre a entraîné un changement dans les pratiques des radiologues (formations complémentaires, deuxième lecture des mammographies, contrôle de qualité externe obligatoire des installations radiologiques de façon semestrielle sur tout le territoire²⁷). Faisant suite à l'étude de l'INCa, qui avait pour objectif de définir une organisation plus efficiente et homogène du D.O. tout en préservant la qualité programme de dépistage, des évolutions de l'organisation des SG ont été définies et déclinées dans l'arrêté du 23 mars 2019 (cahier des charges de la régionalisation des SG²⁸). Ainsi, la mise en œuvre opérationnelle des dépistages organisés des cancers a été confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers, chargés de l'organisation des programmes à l'échelle de la région en appui des Agences régionales de santé (ARS), ces centres venant se substituer aux structures de gestion des dépistages.

► Population cible éligible au dépistage organisé

Ce programme de dépistage s'adresse à toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans asymptomatiques sans facteurs de risque particulier de cancer du sein autres que leur âge²⁹, dites à risque moyen. Les femmes de la population cible ayant eu une mammographie normale il y a moins de 2 ans ne sont temporairement plus éligibles pour le programme national de dépistage organisé jusqu'à la date anniversaire de la mammographie.

Certaines populations de femmes, en particulier celles ayant des facteurs de risque de cancer du sein (30) sont exclues du programme, car devant bénéficier d'un suivi personnalisé :

- femme ayant un antécédent personnel de cancer du sein et de carcinome canalaire *in situ* ;
- femme ayant un antécédent d'irradiation thoracique médicale à forte dose (antécédent de maladie de Hodgkin) ;
- femme ayant un antécédent personnel d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique et de carcinome lobulaire *in situ* ;
- femme ayant un antécédent familial de cancer du sein avec score d'indication à la consultation d'oncogénétique (score d'Eisinger) ≥ 3 ³⁰ et pas d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2 dans la famille (ou recherche non réalisée).

²⁷ Tous les appareils analogiques et numériques sont sujets à un contrôle qualité externe obligatoire. Cela s'ajoute au contrôle interne, réalisé par l'exploitant selon une périodicité quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle selon le type de test et de système (numérique ou analogique) concerné.

²⁸ En décembre 2016, l'INCa (en réponse à une saisine de la DGS) a identifié les évolutions potentielles des structures de gestion en charge des dépistages sur l'organisation du dispositif de dépistage des cancers (ayant pour objectif de définir une organisation plus efficiente et homogène, en appui aux ARS, en vue de préserver la qualité du dispositif). Début 2017, la Ministre de la santé a adressé une première instruction aux ARS pour fixer le cadre général du chantier relatif à l'évolution de ce dispositif. L'INCa a défini un cahier des charges de la régionalisation des structures de gestion figurant dans l'arrêté du 23 mars 2019.

²⁹ Exclusion des femmes à haut ou très haut risque de cancer du sein (histoire familiale, prédisposition génétique, antécédent personnel de cancer du sein, d'irradiation thoracique ou de tumeurs bénignes à risque).

³⁰ Le score d'Eisinger : score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux, qui permettent de graduer le risque de cancer du sein. Plusieurs paramètres sont pris en compte, tels que les antécédents familiaux de cancer du sein, de mutation génétique ou de cancer de l'ovaire. Si le score d'Eisinger est inférieur à 3 et si la femme a plus de 50 ans, elle est éligible au programme de dépistage organisé. (40)

D'autres modalités de dépistage spécifiques sont définies en fonction du facteur de risque et du niveau de risque pour les femmes à haut ou très haut risque de cancer du sein³¹, selon les recommandations de la HAS (41).

En France, la population éligible au D.O. est estimée à plus de 5 millions de femmes/an. En 2016, le taux brut de participation France entière au D.O. était de 50,1 %, soit plus de 2 534 000 femmes dépistées annuellement dans le cadre du D.O. (5 091 348 femmes âgées de 50 à 74 ans invitées au D.O.).

► **Le processus de dépistage**

Les structures départementales (ex structures de gestion) chargées de mettre en œuvre le dépistage organisé au niveau départemental invitent les femmes éligibles au dépistage organisé du cancer du sein par courrier à se rendre chez un radiologue agréé qu'elles choisissent parmi une liste de radiologues participant au programme, jointe au courrier³². Tous les examens d'imagerie de mammographie se référant au programme de D.O. sont pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie (sans avance des frais). Ce programme propose tous les 2 ans une mammographie :

- deux clichés par sein (face et oblique externe) ;
- un examen clinique, complété éventuellement par une échographie ;
- en cas de mammographie normale ou avec image bénigne (BIR-RADS ACR1, 2) une 2^e lecture par un second radiologue expert est réalisée ;
- en cas d'anomalie décelée, un bilan de diagnostic immédiat est réalisé par le radiologue (premier lecteur) pour raccourcir le délai d'une éventuelle prise en charge (comportant de nouveaux clichés ou des examens complémentaires et notamment une échographie).

Les résultats des examens radiologiques de dépistage et de diagnostic sont standardisés en utilisant la classification BI-RADS de l'ACR. Tous les résultats du dépistage sont adressés à la structure départementale en charge de la collecte des données et du suivi épidémiologique des cas présentant un résultat positif de détection de cancer du sein. L'ensemble de ces informations sont envoyées annuellement à SpF pour une évaluation du programme (présentant des indicateurs de performance du programme pour estimer l'activité de dépistage, les résultats des dépistages et les cancers détectés).

► **Le système d'assurance qualité et d'évaluation du programme national de D.O.**

Le système d'assurance qualité (contrôle qualité, formation) et d'évaluation du programme national de D.O. du cancer du sein est centralisé.

En 2003, le contrôle de qualité des installations de mammographie (CQM) a été instauré sur la base des critères retenus au niveau européen et placé sous l'autorité de l'ANSM, qui est chargée de définir les critères et la procédure de contrôle. L'habilitation des radiologues est effectuée par la Caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) du département d'activité du radiologue. Les radiologues et les manipulateurs (en cabinet de radiologie public ou privé) participant au programme s'engagent à se former, à effectuer un contrôle de qualité de la chaîne de lecture des mammographies de leur cabinet et à transmettre les fiches d'interprétation des mammographies à la structure de gestion de dépistage (SG), ainsi que les clichés des mammographies qu'ils jugent normaux pour deuxième lecture. La régionalisation des SG est parue dans la dernière actualisation du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein (1). Ainsi les structures de gestion sont remplacées par les 13 centres régionaux de coordination de dépistages des cancers (CRCDC) à compter du 1^{er} janvier 2019.

31 C'est l'onco-généticien qui évalue le niveau de risque de cancer du sein au vu de l'arbre généalogique et de l'âge de la femme. La distinction entre risque très élevé et risque élevé dépend d'un seuil ou d'un algorithme de décision spécifique à chaque méthode d'estimation choisie. Le score Boadicea (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm) est largement utilisé par les onco-généticiens, néanmoins il n'existe pas de seuil consensuel pour un score donné.

32 Dès 2006, une base de données inter-régime de l'Assurance maladie est créée selon des critères d'inclusion et d'exclusion pour les invitations et le rappel personnalisé des femmes éligibles au D.O.

Les radiologues sont éligibles si leur activité individuelle de mammographies est au minimum de 500 actes par an, dont au moins 50 % réalisés dans le cadre du dépistage organisé (30). Le contrôle qualité est obligatoire de façon semestrielle, pour tous les appareils, analogiques ou numériques, sur tout le territoire, que le radiologue participe ou non au programme. La réalisation des mammographies de dépistage repose principalement sur des professionnels libéraux.

Les structures de gestion du dépistage transmettaient depuis 2004 leurs données à Santé publique France (SpF), mandatée pour réaliser une évaluation nationale du programme de dépistage du cancer du sein. Cette évaluation fondée en partie sur des indicateurs d'efficacité définis par l'Europe contre le cancer (ECC) comprend une évaluation du taux de participation au D.O., de la qualité du programme, de l'organisation et de l'activité de dépistage par système de mammographie, de la performance et de l'efficacité précoce du D.O. (42).

2.2.3 Examens d'imagerie utilisés pour le dépistage organisé

La mammographie est la technique d'imagerie de référence utilisée pour le dépistage du cancer du sein dans le cadre du programme organisé de dépistage en France.

- L'échographie vient compléter la mammographie en cas de masse visible et/ou de seins denses³³ (pas de prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie). Elle est en effet recommandée dans le cadre du bilan de diagnostic immédiat, en cas de doute à la lecture de la mammographie³⁴. L'échographie conjuguée aux images mammographiques permet de caractériser plus précisément la nature d'une lésion repérée par la mammographie : une anomalie bénigne (par exemple, un kyste) ou une tumeur maligne. Les images sont classées en fonction de leur degré de suspicion de malignité (ACR1 : mammographie normale à ACR5 : anomalie évocatrice de cancer).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire est indiquée, selon les recommandations de l'INCa, pour le dépistage des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2³⁵, donc hors D.O., mais elle n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein, compte tenu de son coût et de sa spécificité modérée.

Ces deux techniques d'imagerie ont été incluses dans l'évaluation de la HAS en 2015 comme des outils complémentaires de dépistage (40) ; l'examen clinique des seins et l'autopalpation ayant été exclus de l'évaluation en tant que stratégies isolées de dépistage.

³³ L'analyse des seins denses est très difficile car pouvant masquer de petites lésions ayant la même densité que le tissu mammaire environnant.

³⁴ Que ce soit au cours d'un dépistage organisé ou individuel.

³⁵ Dans une population à très haut risque de cancer du sein, le coût d'un tel dépistage semble raisonnable, compte tenu de la très forte prévalence des cancers améliorant de fait la spécificité et la VPP de l'examen.

2.2.4 Parc des dispositifs de mammographies agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en France

Avec l'introduction de la technologie numérique dans le programme de dépistage du cancer du sein en 2008, les centres d'imagerie médicale (dans lesquels les radiologues agréés³⁶ participent au D.O.) ont investi assez rapidement dans des équipements numériques dès 2009 (données issues des enquêtes de l'INCa auprès des 89 SG sur la performance de la mammographie dans le dépistage organisé du cancer du sein [publiées en avril 2014, octobre 2015, janvier 2018 (34-36)]. Ainsi, les dispositifs de mammographie analogique étaient moins nombreux sur le territoire que les mammographes numériques dès 2009 (

Tableau 2).

Progressivement dès 2013, la technologie numérique plein-champ (DR) était plus largement implantée sur le territoire, comparée au numérique CR. De 2014 à 2017, l'enquête de l'INCa sur la performance des mammographies montrait toujours la progression de la migration des équipements vers la technologie numérique DR (en 2018 : 67 % DR vs 29 % CR)³⁷. L'INCa a estimé en 2017 (36), pour 73 structures de gestion (sur 89) couvrant 79 départements (sur 101), 1 798 dispositifs de mammographie pour 1 641 centres d'imagerie médicale agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en France. Ce parc des dispositifs de mammographie, agréés dans le D.O. en France, reposait en 2017 essentiellement sur une technologie numérique à 96 % (contre 42 % en 2008). 3,7 % (61/1 641) des centres d'imagerie médicale utilisaient en 2017 exclusivement un appareil mammographie analogique sans la possibilité de report sur une installation numérique.

Tableau 2. Évolution de la répartition des dispositifs de mammographie agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en fonction de la technologie en France, 2008 à 2017

	2008	2009	2010	2011	2014	2017 (fév.)*
Nombre de structures de gestion participant à l'enquête (sur 90)	81	86	86	80	83	73
Nombre d'installations dans le cadre du D.O.	ND	ND	2 363	2 235	2 308	1 798
Analogiques	58 %	38 %	28 %	21 %	11 %	4 %
Numériques DR	42 %	62 %	15 %	25 %	52 %	67 %
Numériques CR			57 %	54 %	37 %	29 %

*Le nombre dispositifs de mammographie n'est pas exhaustif, ne portant pas sur une année entière et seulement sur 73/89 SG.
DR : mammographe plein-champ ; CR : mammographe utilisant des écrans radioluminescents à lecture laser, parmi lesquels existent deux sous-catégories : ceux à poudre de sels radioluminescents et ceux dits « à aiguilles ».
ND : données non disponibles.
Sources : enquêtes de l'INCa auprès des 89 SG sur la performance de la mammographie dans le dépistage organisé du cancer du sein (publiées en avril 2014, octobre 2015, janvier 2018) [(34-36)]

³⁶ Cahier des charges pour les radiologues, arrêté du 22 février 2019 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé et portant modification du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein.

³⁷ DR : mammographie plein-champ ; CR : mammographie utilisant des écrans radioluminescents à lecture laser, parmi lesquels existent deux sous-catégories : ceux à poudre de sels radioluminescents et ceux dits « à aiguilles ».

2.2.5 Données d'activité du dépistage organisé du cancer du sein

► Taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein

En 2004, avec la généralisation du dépistage organisé sur le territoire français, SpF enregistrait un taux de participation³⁸ du D.O. des femmes de 50 à 74 ans de 40,2 %. Dès 2007, le taux de participation du D.O. était supérieur à 50 %, et progressait régulièrement chaque année pour atteindre 52,1 % en 2014. Depuis 2015, une baisse de la participation était observée³⁹, pour afficher un niveau à 50,3 % en 2018 (soit 2 595 000 femmes dépistées) (43) (50,1 % pour la campagne 2017-2018)⁴⁰. D'après SpF, plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette baisse de participation : l'impact de la polémique nationale et internationale sur la balance bénéfice-risque du dépistage du cancer du sein par mammographie, une possible augmentation du dépistage individuel pour les femmes éligibles au D.O. en raison du recours à la mammographie par tomosynthèse non incluse dans le programme organisé, une éventuelle baisse de l'offre médicale en sénologie (42). D'après SpF, 80 % des femmes entrant dans le dépistage organisé déclaraient avoir déjà fait une mammographie hors programme. De même, un nombre de femmes non éligibles au D.O. réalise un dépistage individuel (D.I.), non évaluable, dont la quantification même est difficile à établir. Toutefois, ce nombre de femmes réalisant un D.I. dans ce contexte est probablement faible. À ce jour, il est difficile de caractériser les mammographies réalisées hors D.O., en distinguant les actes de D.I., de diagnostic et de surveillance. La HAS, en 2011, dans le cadre de ces travaux sur l'évaluation de la participation au dépistage du cancer du sein chez la femme de 50 à 74 ans (44 et 45), avait estimé la part du dépistage individuel dans la population cible (50 à 74 ans) à 10 % en 2009⁴¹, portant le taux global de participation des femmes au dépistage à 62 % (dont 52 % pour le dépistage organisé) (46). Ce taux global de participation des femmes au dépistage se rapprochait des objectifs fixés par les recommandations européennes (70 %) et par la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (80 %). Toutefois, ce résultat est antérieur à la diffusion et au recours à la mammographie par tomosynthèse, hors D.O. en France, et donc ne prend pas en compte son impact récent sur la participation des femmes au dépistage éligibles au D.O.

Néanmoins, le taux de participation national masque des disparités territoriales ou/et sociales, avec des taux de participation au dépistage organisé très variables entre les régions et les départements (40 % à 60 %). Le 3^e plan cancer a mis l'accent sur la lutte contre les inégalités sociales de recours au dépistage. Au-delà des inégalités sociales de santé, les pratiques du dépistage individuel, variables d'une région à une autre, influent également sur le taux de participation du D.O.

► Répartition des clichés de mammographie de dépistage en fonction des technologies utilisées dans le cadre du programme national en France

En 2014, l'INCa constatait, à partir d'une enquête biennale menée auprès des SG (36), que plus de 9 clichés de mammographies de dépistage sur 10 (sur 4,4 millions de mammographies recensées) étaient réalisés par la technologie numérique dans le cadre du programme (Figure 1). En 2018, les mammographies analogiques ne représentaient que

³⁸ Le taux de participation au programme de dépistage correspond au nombre de femmes ayant participé au dépistage organisé du cancer du sein au cours de l'année évaluée, rapporté à la moitié de la population des femmes de la classe d'âge cible du dépistage organisé (50 à 74 ans).

³⁹ Les taux (brutes) publiés par SpF précédemment étaient de 40,2 % en 2004, 44,8 % en 2005, 49,3 % en 2006, 50,8 % en 2007, 52,5 % en 2008, 52,3 % en 2009, 52,0 % en 2010, 52,7 % en 2011 et 2012, 51,6 % en 2013, 52,1 % en 2014, 51,5 % en 2015 et 50,7 % en 2016 et 49,9 % en 2017.

⁴⁰ Pour la période 2017-2018, qui correspond à une « campagne » de dépistage puisque les femmes sont invitées à participer au dépistage tous les 2 ans, ce sont plus de 5,1 millions de femmes qui ont été dépistées et le taux de participation est de 50,1 %.

⁴¹ Cette estimation avait été définie en comparant les données de l'Assurance maladie provenant du système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie (SNIIRAM) (en particulier l'échantillon généraliste des bénéficiaires) avec celles de la base Sénolog de l'Observatoire de la sénologie. Toutefois, elle comporte des biais et ces résultats sont à prendre avec précaution.

1,5 % (31 899) des mammographies de D.O. (contre 72 % en 2008, 17 % en 2011 et 5 % en 2014).

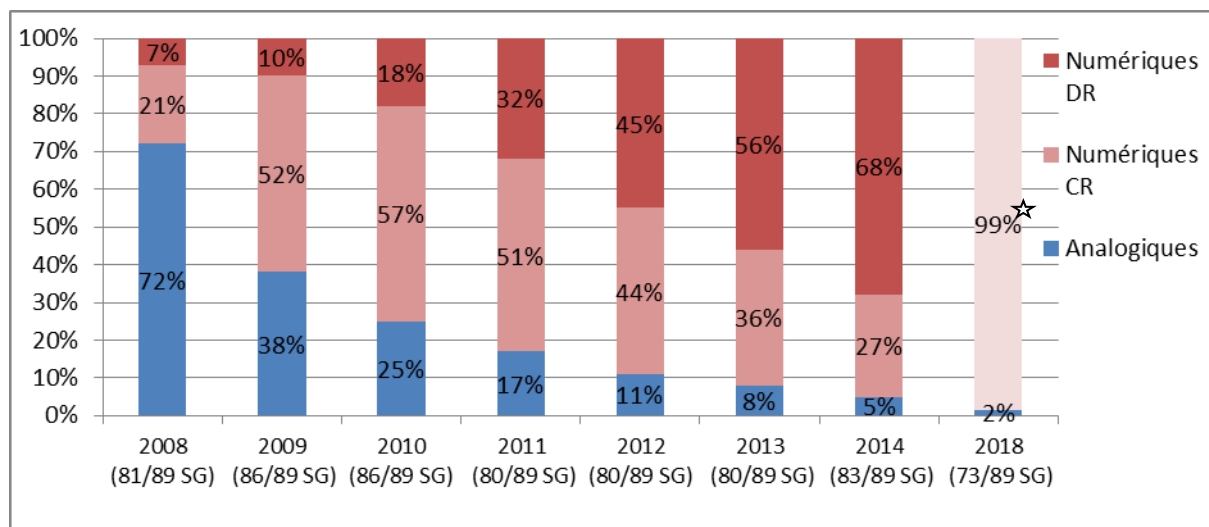


Figure 1 Part des clichés des systèmes de mammographie de dépistage par technologies utilisées dans le cadre du programme national, en France, de 2008 à 2018 (Source : enquête de l'INCa publiée en janvier 2018 (36)). ☆ : 98,5 % de numériques DR & CR (en 2018)

► Nombre de femmes dépistées dans le cadre du D.O. national selon le rang de dépistage et la technologie utilisée

D'après les dernières données publiées par SpF (47)⁴², pour la campagne 2015-2016 (avec 5 070 666 mammographies réalisées) :

- 3 % (214 272) des femmes ayant participé au programme (D.O.), n'avaient jamais fait aucune mammographie de dépistage (contre 4 % en 2010) ;
- 17 % (673 492) des femmes ont réalisé un premier dépistage en D.O. en déclarant une mammographie antérieure en D.I (contre 16 % en 2010) ;
- 80 % (4 182 870) des femmes ont réalisé un dépistage subséquent (incident) (contre 80 % en 2010), et pour 40 % d'entre elles c'était pour la cinquième fois ;
- 65 % des femmes ayant eu plusieurs séquences de dépistage réalisaient un dépistage subséquent dans un délai compris entre 2 et 2,5 ans et 16 % avec un délai inférieur à 2 ans par rapport à la mammographie précédente.

De 2015 à 2016, la répartition du pourcentage de femmes dépistées dans le cadre du D.O. selon la technologie utilisée était différente pour les mammographies réalisées au 1^{er} tour de dépistage, comparées à celles des dépistages suivants (Figure 2). Les technologies analogique et numérique CR étaient plus fréquemment retrouvées pour un premier dépistage sans antécédent de dépistage que pour les dépistages subséquents (1^{er} dépistage : 3,7 % pour analogique et 26,3 % pour CR vs dépistages suivants : 3,2 % pour analogique et 24,3 % pour CR).

⁴² <http://invssantepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>

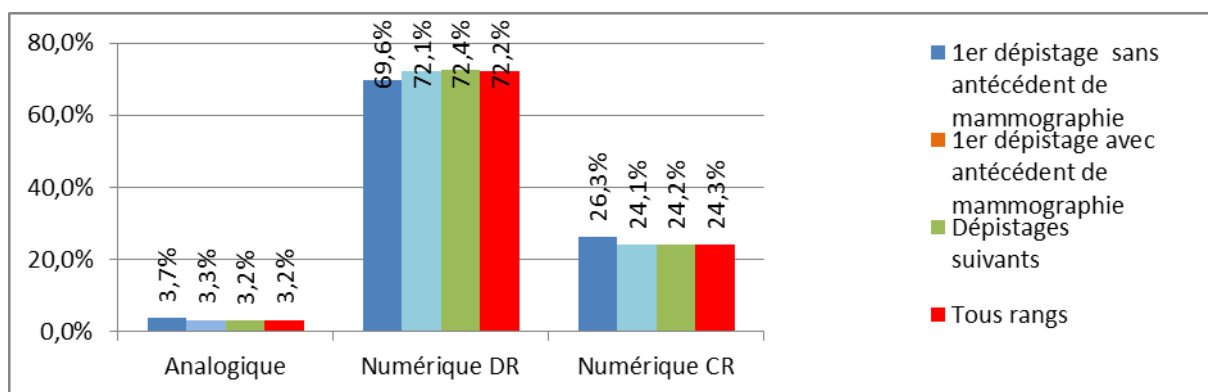


Figure 2 Répartition du pourcentage de femmes dépistées (5 070 634) dans le cadre D.O. par système de mammographie pour chaque rang de dépistage en France de 2015-2016

Source : données recueillies par SpF, à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière (dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France ») ; 0,3 % de données manquantes sur la définition du rang du dépistage.

Données manquantes sur la définition du rang du dépistage : 0,3 % à 0,5 %.

► Utilisation de l'échographie mammaire conjointement à la mammographie

L'échographie mammaire peut être effectuée conjointement à la mammographie lorsque le radiologue le juge utile, en cas de densité mammaire augmentée par exemple. Le taux de réalisation d'une échographie pour seins denses parmi les femmes dépistées à la 1^{re} lecture a augmenté de 7 % en 2004 à 20 % en 2014. La pratique d'échographie comme acte complémentaire à la mammographie peut être l'origine d'une augmentation de faux positifs supérieure au bénéfice de l'augmentation du nombre de cancers effectivement détectés si elle est pratiquée sans critères. Toutefois, le taux de réalisation conjointe de l'échographie mammaire variait en fonction de la densité mammaire de la femme dépistée :

- 3 % en 2014 (3 % en 2004) pour les femmes avec une densité mammaire de type 1 (seins clairs représentant 14 % des femmes dépistées en D.O.) ;
- 14 % en 2014 (8 % en 2004) pour les femmes avec une densité mammaire de type 2 (seins avec persistance de reliquats de type fibroglandulaire représentant 66 % des femmes dépistées en D.O.) ;
- 51 % en 2014 (33 % en 2004) pour les femmes avec une densité mammaire de type 3 (seins denses à répartition hétérogène représentant 19 % des femmes dépistées en D.O.) ;
- 72 % en 2014 (58 % en 2004) pour les femmes de densité mammaire de type 4 (seins extrêmement denses de façon homogène, représentant 1 % des femmes dépistées en D.O.⁴³).

2.2.6 Trajectoire des examens dans le cadre d'un D.O. du cancer du sein et statut de prise en charge

Le processus des examens réalisés dans le dépistage du cancer du sein est décrit dans le cahier des charges du D.O. (1) (l'organisation schématisée dans la Figure 3) :

- la mammographie comporte deux clichés par sein (face et oblique externe), complétés, si besoin, par des incidences supplémentaires. L'échographie vient compléter la mammographie en cas de seins denses ;
- un bilan de diagnostic immédiat (BDI) peut être réalisé immédiatement par le radiologue 1^{er} lecteur, en présence d'anomalies sur la mammographie ou d'un examen clinique anormal, ayant pour objectif de rapidement classer une image suspecte/bénigne ou d'orienter la femme immédiatement vers les structures de prise

⁴³ Le taux de répartition des différents types de densité mammaire pour les femmes dépistées dans le D.O. est très stable au cours du temps en France.

en charge adaptées si nécessaire. Ce bilan comprend un (ou plusieurs) cliché(s) en agrandissement et/ou une échographie et/ou une cytoponction guidée (dont certains ne sont pas pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie) ;

- les clichés jugés normaux ou bénins par le radiologue 1^{er} lecteur (y compris ceux jugés négatifs par le bilan de diagnostic immédiat) sont relus par un radiologue second lecteur ;
- un bilan de diagnostic différé (BDD) peut être demandé par le second lecteur en cas de résultats discordants.

Ainsi, parmi la population cible des femmes du D.O., 50,7 % des femmes invitées ont eu en 2014 une mammographie de dépistage en 1^{ère} lecture (L1), plus un examen clinique des seins (ECS). 20 % des femmes ont également eu une échographie pour seins denses (43, 47).

Pour 90 % des femmes ayant eu un résultat positif en 1^{re} lecture (L1) [représentant 6,9 % des femmes dépistées], un bilan de diagnostic immédiat (BDI) a été réalisé en 2014. Ce bilan a consisté en : une échographie mammaire pour 76 % des femmes, des agrandissements pour 8 %, une cytoponction pour moins de 1 % et une combinaison de différents examens pour 16 %. Toutefois, les auteurs (SpF) de l'évaluation 2019 du programme national de dépistage du cancer du sein rapportent qu'aucun bilan de diagnostic immédiat n'a été réalisé chez 10 % des femmes avec un résultat positif en L1. Ces femmes ont eu un bilan préopératoire ou une surveillance sans BDI (43).

Les clichés des femmes dépistées ayant un résultat négatif en L1 (représentant 93,3 % des femmes dépistées) ont bénéficié d'une 2^e lecture (L2). Parmi ces femmes, 1,1 % des femmes dépistées présentaient un résultat anormal en L2 et ont été rappelées pour un bilan de diagnostic différé (BDD), comprenant des clichés supplémentaires et/ou des agrandissements et/ou une échographie mammaire et/ou une IRM.

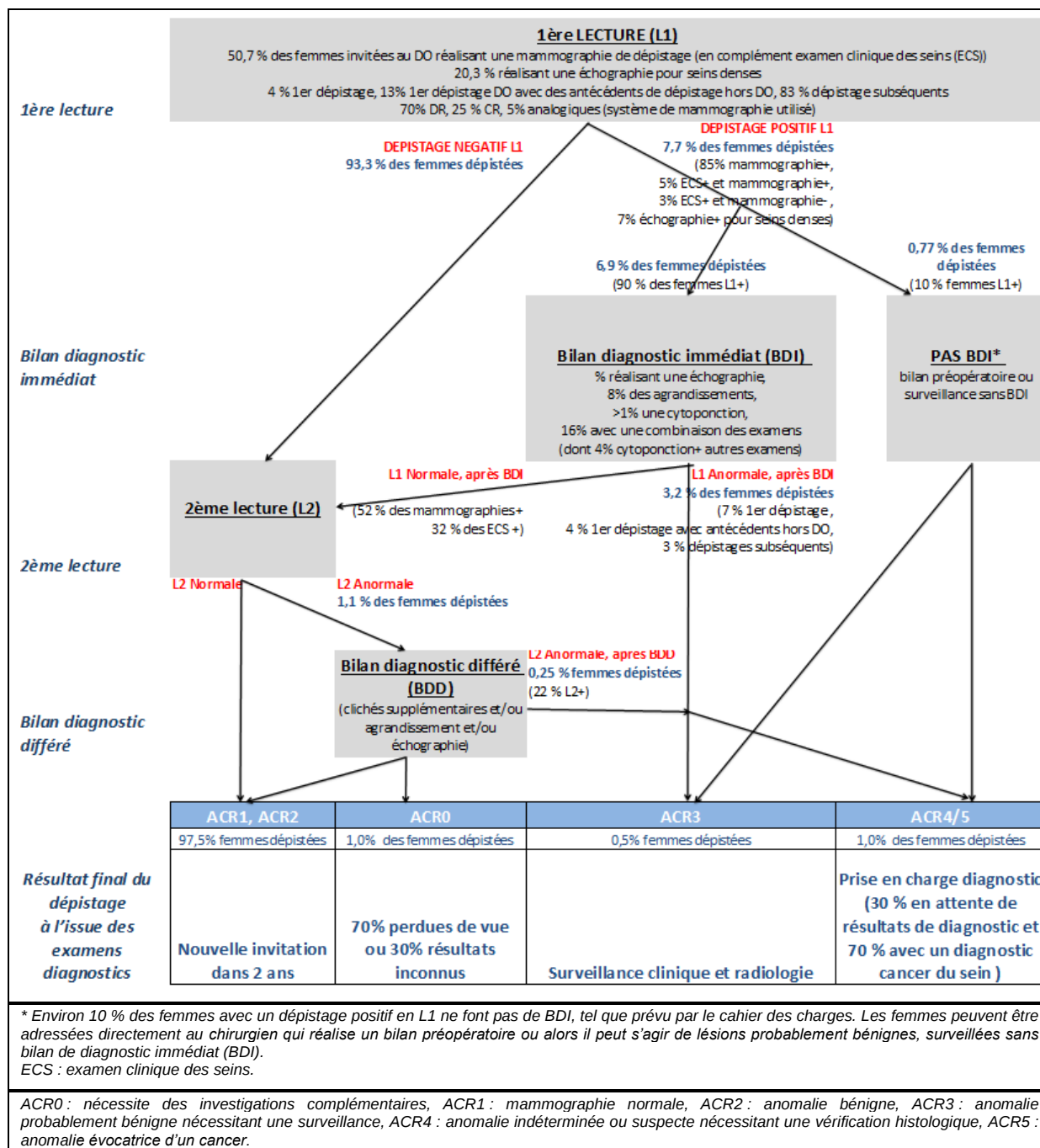


Figure 3 Trajectoire des examens de dépistage (données de 2014, France métropolitaine)

Sources :

- algorithme du dépistage organisé du cancer du sein : HAS, 2006 « Place de la mammographie numérique dans le dépistage organisé du cancer du sein » (32) ;
- résultats : SpF, France métropolitaine, données de 2014 « Évaluation de la performance du programme de dépistage organisé du cancer du sein » (43, 47).

En 2014, la répartition des examens positifs parmi les cancers diagnostiqués à la suite d'un dépistage (43) était la suivante :

- 65 % des cancers découverts en 1^{re} lecture (L1) de la mammographie seule ;
- 26 % des cancers découverts en L1 de la mammographie associée à un ECS ;
- 2,1 % des cancers découverts par la seule échographie pour seins denses ;
- 0,8 % des cancers découverts par l'intermédiaire d'un examen clinique des seins uniquement (ECS) ;
- 6 % des cancers découverts en 2^e lecture (L2) de la mammographie seule.

2.3 Performance, qualité et efficacité clinique du programme de dépistage organisé du cancer du sein

Les bénéfices éventuels et impacts de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de D.O. doivent être évalués en fonction du niveau de performance du dépistage organisé, tel qu'il est mis en œuvre en 2019. Ce chapitre présente une synthèse des résultats de performance et d'efficacité clinique du programme national de D.O. rédigé à partir des publications suivantes (annexe 8.6.4, Tableau 26) :

- trois rapports de l'INCa (publiés en avril 2014, octobre 2015, janvier 2018) sur la performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein de 2008 à 2014 par type de technologie et par marque (à partir d'enquêtes effectuées auprès des 89 structures de gestion des cancers du sein (SGC) coordonnant aux niveaux départemental et interdépartemental le programme de dépistage national du cancer du sein) (34-36) ;
- le dossier d'évaluation des programmes de dépistage des cancers publié bi-annuellement par SpF sur son site Internet (47)⁴⁴, présentant les résultats des indicateurs de performance du programme de 2004 à 2016 par structure d'âge des femmes dépistées et par type de technologie⁴⁵ ;
- les publications les plus récentes de SpF disponibles sur l'évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France métropolitaine, résultats de 2004 à 2014 (43, 48, 49) ;
- le rapport européen décrivant les modalités de dépistage et la performance des programmes de dépistage du cancer du sein des 28 pays européens pour l'année 2012 ou 2013 (38)⁴⁶.

2.3.1 Performance du programme de dépistage

► Sensibilité et spécificité des examens de mammographie du dépistage D.O.

La sensibilité (Se) et la spécificité (Spe) sont les paramètres de performance utilisés pour évaluer si un test de dépistage a une bonne capacité à discriminer les malades des non-malades. Pour pouvoir les calculer, il faut connaître le nombre de vrais négatifs et de faux positifs, ce qui nécessite un suivi sur un temps suffisamment long ; notamment pour explorer les cancers d'intervalle. Ces cancers d'intervalle correspondent au nombre de femmes ayant un cancer diagnostiqué dans les 24 mois suivant la mammographie effectuée dans le cadre du D.O., rapporté au nombre de femmes ayant des examens de dépistage négatifs qui devront avoir un suivi durant ces 24 mois.

La collecte des données d'évaluation du programme organisé ne permet pas de déterminer en routine la sensibilité et la spécificité du programme sur l'ensemble du territoire français (absence de suivi exhaustif des informations individuelles sur l'ensemble des cancers d'intervalle dans la population cible, données nécessaires pour calculer la sensibilité du D.O. en chaînant avec les données de suivi des femmes participant au programme de dépistage). Seule une étude spécifique menée dans cinq départements disposant d'un registre de

⁴⁴ <http://invssantepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>

⁴⁵ Données des indicateurs d'évaluations sont disponibles sur le site de SpF (<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>) : taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein (campagne 2003-2005 à 2017-2018), taux de participation au programme national de dépistage organisé du cancer du sein, par âge et par région (période 2005-2018), indicateurs de performance du programme (campagne de 2004-2005 à 2015-2016). Données de performance du programme disponible à partir de tableaux de données présentant l'ensemble des indicateurs nationaux déclinés par type de technologie et par rang.

⁴⁶ <https://ec.europa.eu/health/sites/health/>.

cancers⁴⁷, a permis d'estimer la sensibilité (82,8 %, IC₉₅ % : 76 % à 88 %) et la spécificité (91,4 %, IC₉₅ % : 89 % à 93 %) du programme de dépistage organisé du cancer du sein de 2002 à 2006 (50). Cette étude avait montré que les performances observées du programme français étaient au moins identiques à celles des programmes internationaux.

Aucune donnée permettant d'apprécier l'impact de l'introduction en 2008 de la technologie numérique dans le programme sur la sensibilité du D.O. n'est disponible. Par ailleurs, la performance du programme est liée au rang du dépistage, à l'âge des femmes dépistées et à la densité mammaire (variables liées). Ainsi, afin de comparer les performances en termes de sensibilité et spécificité des différents types de mammographie, il conviendrait de s'affranchir des effets du rang du dépistage, de l'âge des femmes dépistées et la densité mammaire en collectant ces informations.

► **Dépistages positifs des examens de mammographie de dépistage du D.O.**

Taux de dépistages positifs avant bilan

Le taux de dépistages positifs en première ou seconde lecture avant le bilan est un indicateur de performance produit annuellement par SpF (47). Il correspond aux résultats de mammographie nécessitant des examens complémentaires et est rapporté au nombre de femmes dépistées. Le taux de dépistages positifs avant bilan (en première lecture ou en deuxième) était en 2015-2016 de 8,1 % en France alors qu'en Europe le taux moyen⁴⁸ était de 5,2 % des femmes dépistées (avec une variation de 2,6 % à 11,8 % selon les pays). D'après SpF, ce taux plutôt élevé en France pourrait s'expliquer par la pratique des échographies pour seins denses et le bilan de diagnostic immédiat (BDI) qui facilite la réalisation d'examens complémentaires le jour même et permet de conforter un résultat négatif en cas de doute. Il est noté une baisse générale du taux de dépistages positifs des différents modes de détection (L1 ou L2) dans le temps. La part de femmes avec un dépistage positif en première lecture avec des seins denses a augmenté de façon constante de 2004 à 2014 (passant de 0,8 % à 7,7 %).

Taux de dépistages positifs avant bilan en première lecture par système de mammographie et par rang

En 2015-2016, le taux de dépistages positifs avant bilan était en première lecture de 7,1 pour 100 femmes dépistées. Le taux de dépistages positifs en première lecture avant bilan (Tableau 3) était supérieur :

- chez les femmes ayant effectué un dépistage subséquent en 2015-2016 (+0,1 %) avec les mammographes DR (6,4 %) par rapport aux numériques CR (6,3 %) ;
- dans le cadre d'un 1^{er} dépistage sans antécédent de D.I. (DR 14,0 % vs CR : 13,2 %).

Ces chiffres étaient plus élevés que ceux définis comme objectifs à atteindre dans les recommandations européennes :

- dans le cadre d'un 1^{er} dépistage : niveau acceptable < 7 % et niveau préférable < 5 % ;
- dans le cadre d'un dépistage subséquent : niveau acceptable < 5 % et niveau préférable < 3 %).

Cette différence s'explique par la particularité de la procédure de dépistage mise en place en France qui comporte une 2^e lecture.

⁴⁷ Pour l'ensemble des départements, au cours de la période d'étude, le nombre de mammographies inclus dans l'étude était de 414 432 ; 3 082 cancers dépistés et 638 cancers d'intervalle diagnostiqués dans les 2 ans suivant le dépistage.

⁴⁸ Résultats européens de 2012 ou 2013.

► **Valeur prédictive positive (VPP) des examens de mammographie de dépistage du D.O.**

La valeur prédictive positive des dépistages positifs avant bilan était de 9,4 % en France en 2015-2016 (Tableau 3), contre une VPP moyenne des dépistages positifs avant bilan⁴⁹ en Europe de 12,2 % (avec une variation de 6,0 % à 27,3 % selon les pays). La VPP en France se situe dans la fourchette basse des programmes européens, en raison du nombre assez élevé de dépistages positifs avant bilan (en partie en lien avec le bilan de diagnostic immédiat) (47).

Le pourcentage de cancers diagnostiqués à la suite d'un dépistage parmi les femmes ayant eu un dépistage positif à l'issue de la procédure de dépistage (annexe 8.8, Figures 1 et 2) est en augmentation depuis 2010. Cette augmentation pourrait être liée à l'augmentation de l'incidence de la maladie et à une baisse des résultats faussement positifs, due à une amélioration de la qualité du dépistage.

La valeur prédictive positive de cancers après bilan pour les dépistages suivants était similaire selon la technologie utilisée (22,8 à 22,9 pour 100 dépistages positifs), alors que la VPP de cancers avant bilan pour la technologie reposant sur le numérique DR était plus élevée que pour les autres technologies (DR : 10,3, analogique : 9,3 et CR : 9,2 pour 100 dépistages positifs, Tableau 33 annexe 8.8).

Tableau 3. Taux d'examens positifs et VPP de cancers à l'issue du programme du cancer du sein en fonction du rang de dépistage et du système de mammographie en France, 2015-2016 (pour 2 469 000 femmes de 50-74 ans dépistées en D.O.)

	Analogique	Numérique DR	Numérique CR	Toutes technologies
1^{er} dépistage sans antécédent de mammographie				
% de dépistages positifs en 1 ^{re} lecture avant bilan	12,1	14,0	13,2	13,7
% de dépistages positifs en 2 ^e lecture avant bilan	3,0	1,6	2,0	1,7
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs avant bilan	8,0	8,9	8,4	8,8
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs après bilan	17,5	16,3	17,3	16,6
1^{er} dépistage avec antécédent de mammographie				
% de dépistages positifs en 1 ^{re} lecture avant bilan	10,9	9,0	8,5	9,0
% de dépistages positifs en 2 ^e lecture avant bilan	1,9	1,1	1,6	1,3
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs avant bilan	6,9	7,5	6,5	7,2
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs après bilan	16,4	15,6	15,6	15,6

⁴⁹ Correspondant à la VPP des examens complémentaires dans les études européennes.

Tableau 3 (suite). Taux d'examens positifs et VPP de cancers à l'issue du programme du cancer du sein en fonction du rang de dépistage et du système de mammographie en France, 2015-2016 (pour 2 469 000 femmes de 50-74 ans dépistées en D.O.)

	Analogique	Numérique DR	Numérique CR	Toutes technologies
Dépistages suivants				
% de dépistages positifs en 1 ^{re} lecture avant bilan	6,6	6,4	6,3	6,4
% de dépistages positifs en 2 ^e lecture avant bilan	1,6	0,9	1,2	1,0
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs avant bilan	9,3	10,3	9,2	10,0
VPP de détection des cancers pour 100 dépistages positifs après bilan	22,8	22,9	22,8	22,8
Taux de dépistages positifs standardisés sur la structure d'âge de la population féminine française âgée de 50-74 ans, afin de tenir compte des différences de structures d'âge entre départements et entre régions. Taux de dépistages positifs en L1 avant bilan correspond au nombre de femmes dont la mammographie est classée ACR0, 3, 4 ou 5 en 1^{re} lecture avant bilan de diagnostic immédiat, rapporté à l'ensemble des femmes dépistées. Taux de dépistages positifs en L2 avant bilan correspond au nombre de femmes dont la mammographie de dépistage, normale ou bénigne en 1^{re} lecture, sans échographie suspecte, a été jugée positive en deuxième lecture avant le bilan de diagnostic différé, rapporté au nombre de femmes dépistées. Valeur prédictive positive des examens de dépistages positifs avant bilan de diagnostic (en première ou en seconde lecture) correspond au nombre de femmes ayant eu un cancer confirmé à la suite d'une mammographie ou d'un examen clinique positif, rapporté au nombre de femmes ayant une mammographie positive en première ou deuxième lecture avant bilan de diagnostic et/ou un examen clinique anormal. Bilans : bilan diagnostic immédiat (BDI) en L1 et/ou bilan diagnostic différé (BDI) en L2. Source : données recueillies par SpF à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière (dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France » (47).				

2.3.2 Qualité de la procédure de dépistage

► Taux de détection des cancers du sein

En 2015-2016, le taux de détection des cancers du sein dans le programme national de D.O. était de 7,5 ‰ en France, soit plus élevé que le taux moyen de cancers détectés par les programmes européens (6,2 ‰ avec une variation de 2,3 ‰ à 10,2 ‰ selon les pays). Par ailleurs, le taux de cancers détectés variait selon la densité mammaire [5 ‰ pour le type 1, 1,7 ‰ pour le type 2 et entre 8 ‰ et 9 ‰ pour les types 3 et 4, en 2014 (43)]⁵⁰.

Taux de détection des cancers du sein par rang du dépistage

SpF présente des données permettant de s'affranchir des effets du rang du dépistage pour les différents types de mammographie. En effet, des taux de cancers plus élevés sont attendus parmi les dépistages initiaux (qui détectent des cas « prévalents ») que parmi les dépistages suivants (qui ne détectent *a priori* que des cancers apparus depuis le dépistage précédent, les cas « incidents ») :

- quel que soit le type de mammographie, les taux de cancers détectés étaient plus élevés lors des premiers tours de dépistage (taux de détection de cancer en 2015-2016, 1^{er} dépistage sans antécédent de mammographie : 20,6 ‰ pour 214 272 mammographies réalisées, 1^{er} dépistage avec antécédent de mammographie : 10,5 ‰ pour 673 492 mammographies réalisées) que lors des dépistages suivants (en 2015-2016, dépistages subséquents : 6,9 ‰ pour 4 182 870 mammographies réalisées). En effet, il est observé des écarts importants entre les taux de cancers

⁵⁰ Classification de la densité mammaire utilisée par SpF (classification BI-RADS 4) : type 1 (seins clairs), type 2 (persistance de reliquats de type fibro-glandulaire), type 3 (seins denses à répartition hétérogènes), type 4 (seins extrêmement denses de façon homogène). Description détaillée en annexe 8 ?7, Tableau 28.

issus du 1^{er} rang (1^{er} dépistage sans antécédent de mammographie) et qui portent sur peu de dépistages et les deux autres rangs ;

- les taux de détection de cancers montraient des valeurs conformes aux niveaux recommandés par les référentiels européens (taux de détection de cancers au 1^{er} dépistage $\geq 5 \text{ ‰}$ et pour les dépistages suivants $\geq 3 \text{ ‰}$) (Tableau 4). Les résultats étaient comparables à ceux obtenus par l'INCa à partir des différentes vagues d'enquêtes menées auprès des structures de gestion des dépistages des cancers de 2010 à 2014.

Tableau 4. Comparatif entre les résultats français sur les indicateurs de qualité et d'efficacité précoces de dépistage en 2011-2012, 2015-2016 et les taux acceptables et préférables des recommandations européennes de 2006

Indicateurs	Rang de dépistage en D.O.	2011-2012 (1)	2015-2016 (1)	Seuil à atteindre : acceptable/préféréable [recommandations européennes 2006 (2)]
Taux de cancers détectés	1 ^{er} dépistage*	20,6 ‰	20,6 ‰	$\geq 5 \text{ ‰} / \geq 5 \text{ ‰}$
	Dépistages suivants	6,8 ‰	6,9 ‰	$\geq 3 \text{ ‰} / \geq 3 \text{ ‰}$
Taux de cancers <i>in situ</i>	Dépistages suivants	15,1 %	14,2 %	$\geq 10 \text{ ‰} / 10 \text{ ‰}-20 \text{ ‰}$
Taux de cancer invasifs $\leq 10 \text{ mm}$	1 ^{er} dépistage*	23,8 %	24,2 %	$\geq 25 \text{ ‰}$
	Dépistages suivants	39,2 %	37,8 %	$\geq 25 \text{ ‰} / \geq 30 \text{ ‰}$
Taux de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire	1 ^{er} dépistage*	63,5 %	64,0 %	$> 70 \text{ ‰}$
	Dépistages suivants	77,4 %	78,0 %	$> 75 \text{ ‰} / > 75 \text{ ‰}$
(*) : 1 ^{er} dépistage sans antécédent de mammographie. Sources : (1) données recueillies par SpF à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière [dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France" (47)]. (2) European Community. Health and Consumer Protection Directorate General. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. 2006, (51). Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf				

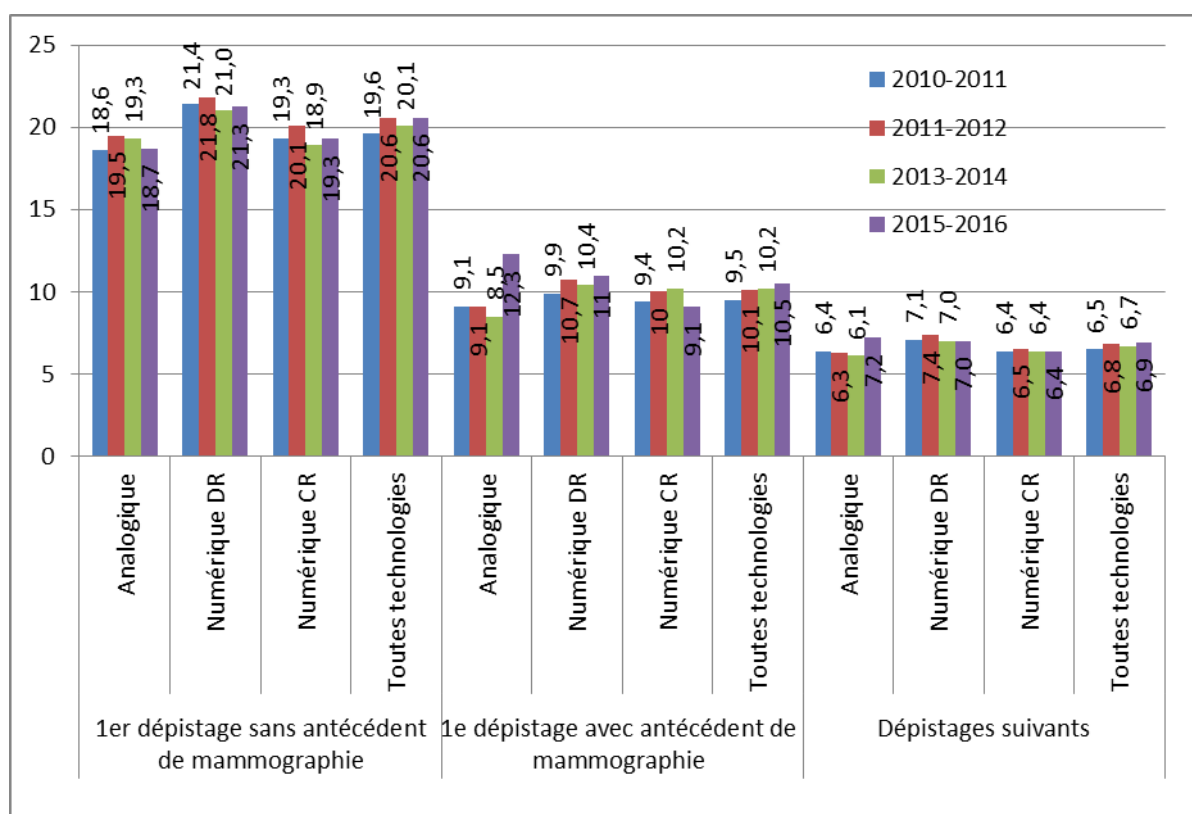


Figure 4 Évolution du taux de détection de cancers (standardisé par l'âge) en fonction du rang de dépistage et par système de mammographie en France de 2010 à 2016 pour les femmes dépistées

Source : en 2017, données recueillies par SpF, à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière [dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France, (47) »].

Le taux de détection des cancers correspond au rapport entre l'ensemble des cancers dépistés (invasifs et *in situ* canaux), rapporté au nombre de femmes dépistées. Taux de détection des cancers standardisés (méthode de standardisation directe) sur la structure d'âge de la population féminine française âgée de 50-74 ans, afin de tenir compte des différences de structures d'âge entre départements et régions.

Taux de détection des cancers du sein par système de mammographie et par rang

Selon les dernières données concernant les dépistages suivants (cas incidents) publiées par SpF (47) (Figure 4), les taux de détection pour les mammographes analogiques n'étaient statistiquement pas plus faibles que pour les autres systèmes sur la période 2015 à 2016, comparés aux années précédentes (en 2016, 7,2 % analogique ; 7,0 % DR ; 6,4 % CR vs en 2014, 6,1 % analogique ; 7,0 % DR ; 6,4 % CR). Cette augmentation du taux de détection depuis 2015 est une conséquence du nombre restreint d'équipements analogiques contrôlés restant sur le marché (< 5%).

En revanche, les systèmes CR présentaient des taux de détection de cancers statistiquement plus faibles que ceux des installations DR, que ce soit lors d'un 1^{er} dépistage que pour des dépistages suivants (de 2015 à 2016, dépistages subséquents : analogique 7,2 %, DR : 7,0 %, CR : 6,4 %, $p < 0,05$ – 1^{er} dépistage sans antécédent de mammographie : analogique 18,7 %, DR : 21,3 %, CR : 19,3 %, $p < 0,05$). Cet écart de performance (0,6 % à 2 %) statistiquement significatif ($p < 0,05$) entre DR et CR, en faveur du système DR, persistait depuis 2010 (après la montée en charge du numérique et la courbe d'apprentissage des radiologues).

Taux de détection des cancers du sein par fabricant

- Les enquêtes menées par l'INCa (35, 36) (Tableau 5) avaient observé une hétérogénéité importante des taux de détection de cancers en fonction des marques de systèmes CR utilisées dès 2010 (en 2013, dernières données consolidées

publiées présentant les résultats de 787 336 mammographies : taux de détection moyen de 7,1 ‰ avec un écart de 5,4 ‰ à 7,4 ‰, $p < 10^{-2}$). Seule une marque Konica Minolta (avec 68 555 mammographies réalisées) présentait un écart à la moyenne supérieur à 1 ‰ et son taux de détection de cancers était inférieur au taux moyen de détection des autres systèmes CR (en 2013, taux de détection de cancers de la marque Konica Minolta : 5,4 ‰ vs CR 7,1 ‰, $p < 10^{-4}$). Cette différence (1,7 ‰) avait un impact sur le nombre de cancers non détectés, en sachant qu'un écart de 1 ‰ représente pour les marques les plus représentées sur le territoire national (> 100 000 dépistages par an) plus de 100 cancers non détectés par an.

- Une analyse réalisée par l'INCa en 2018 a comparé le taux de détection de la marque Konica-Minolta avec celui des autres marques CR, uniquement sur les départements d'implantation de Konica Minolta et pour la période 2012-2016 (soit 363 622 mammographies avec le dispositif Konica-Minolta et 1 399 299 avec les autres dispositifs CR). Les résultats montrent une différence statistiquement significative du taux de détection des dispositifs Konica-Minolta vs autres dispositifs CR [en 2012 : 6,22 ‰ vs 7,27 ‰ ($p=0,003$), en 2013 : 5,40 ‰ vs 7,41 ‰ ($p=1,10^{-8}$), en 2014 : 6,55 ‰ vs 7,23 ‰ ($p=0,046$) ; en 2015 : 5,76 ‰ vs 7,30 ‰ ($p=9,10^{-6}$) ; en 2016 : 5,59 ‰ vs 6,44 ‰ ($p=0,010$)⁵¹]. Ce résultat confirme que les différences observées entre les dispositifs de mammographie ne peuvent être attribués à la seule hétérogénéité d'implantation géographique de ces dispositifs.
- Il peut être noté que l'écart du taux de détection entre les marques du système CR et celui des DR a diminué dès 2013 (écarts des marques CR : 1,4 ‰ en 2012 vs 1,0 ‰ en 2013), à la suite de la mise en place du nouveau protocole de contrôle qualité des équipements de mammographie en 2013, contribuant au retrait des systèmes CR « à poudre », les moins performants et, par conséquent, à une moindre hétérogénéité du taux de détection de cancers des systèmes CR.

Par ailleurs, les taux de détection de cancers des marques de mammographie DR variaient aussi avec un écart de 3 ‰ pour l'année 2013 (6,4 ‰ à 9,4 ‰), et en 2012 le taux de détection pouvait doubler d'une marque à une autre (5,4 ‰ à 10,7 ‰). De même, certaines marques affichaient des taux inférieurs à la moyenne (exemple, Planmed avec 14 580 mammographies réalisées : 6,4 ‰ vs moyenne DR 7,7 ‰). Pour les marques DR réalisant un nombre important de mammographies (> 120 000), on observait aussi une variabilité forte (en 2013, de 7,5 ‰ à 8,1 ‰ et, en 2014, de 6,6 ‰ à 7,4 ‰), par exemple la marque Fujifilm (avec 465 009 mammographies réalisées pour un taux de détection de cancers de 6,6 ‰ en 2014).

Tableau 5. Moyennes et écarts des taux de détection de cancers en fonction des marques pour les systèmes CR et DR, 2012-2014

	2012 ⁽¹⁾	2013 ⁽²⁾	2014 ^{(2)*}
Mammographie numérique CR*			
Moyenne (‰, nbre) [§]	7,3 ‰ (928 814)	7,1 ‰ (787 336)	6,2 ‰ (604 437)
Écart (min-max)	1,4 ‰ (6,2 ‰ - 7,6 ‰)	1,0 ‰ (5,4 ‰ - 7,4 ‰)	1,0 ‰ (5,5 ‰ - 6,5 ‰)
Écart (min-max) pour les marques réalisant +100 000 mammographies	0,9 ‰ (6,7 ‰ - 7,6 ‰)	0,2 ‰ (7,2 ‰ - 7,4 ‰)	0,9 ‰ (6,3 ‰ - 6,4 ‰)
Taux de détection ‰ (nbre) pour les marques avec un écart important par rapport au taux moyen de détection de cancers			
- Konica Minolta	6,2 ‰ (65 615)	5,4 ‰ (68 555)	6,5 ‰ (76 822)

⁵¹ Données non consolidées en 2016.

Tableau 5 (suite). Moyennes et écarts des taux de détection de cancers en fonction des marques pour les systèmes CR et DR, 2012-2014

	2012 ⁽¹⁾	2013 ⁽²⁾	2014 ^{(2)*}
Mammographie numérique DR			
Moyenne (‰, nbre) ^{\$}	7,7 ‰ (967 366)	7,7 ‰ (1 219 620)	6,9 ‰ (1 510 318)
Écart (min-max)	5,3 ‰ (5,4 ‰ - 10,7 ‰)	3,0 ‰ (6,4 ‰ - 9,4 ‰)	5,6 ‰ (5,0 ‰ - 10,6 ‰)
Écart (min-max) pour les marques réalisant +100 000 mammographies	1,1 ‰ (7,2 ‰ - 8,3 ‰)	0,6 ‰ (7,5 ‰ - 8,1 ‰)	1,2 ‰ (6,6 ‰ - 7,4 ‰)
Taux de détection ‰ (nbre) pour les marques avec un écart important par rapport au taux moyen de détection de cancers			
- IMS	5,4 ‰ (7 840)	-	-
- Fujifilm	-	-	6,6 ‰ (465 009)
- Planmed	6,5 ‰ (11 630)	6,4 ‰ (14 580)	5,0 ‰ (20 768)
nbre : nombre ; (*) : données non consolidées (\$) : peu de données manquantes : pour les marques inconnues s'appuyant sur une technologie CR, la moyenne du taux de détection était 6 ‰ (111) en 2012, 6,9 ‰ (34 191) en 2013, 6,3 ‰ (32 012) en 2014. Et, pour les marques inconnues s'appuyant sur une technologie DR, la moyenne du taux de détection était 7,1 ‰ (23 048) en 2012, 7,1 ‰ (16 098) en 2013, 6,7 ‰ (28 207) en 2014. Sources : (1) performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein, 2015, INCa (35) : - marques CR 2012 : Fujifilm, Agfa, Carestream Kodak, Konica Minolta, Philips ; - marques DR 2012 : Fujifilm, GE Healthcare, Hologic, IMS, Philips, Planmed, Siemens, Vatech ; (2) Performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein, 2018, INCa, (36) : - marques CR 2013-2014 : Fujifilm, Agfa, Carestream Kodak, Konica Minolta, Philips ; - marques DR 2013-2014 : Fujifilm, GE Healthcare, Hologic, IMS, Philips, Planmed, Siemens, Vatech.			

Taux de détection des cancers du sein par région

Cette variabilité de la performance des mammographies se traduisait aussi au niveau régional. En 2013, les taux de détection de cancers, quel que soit le type de technologie utilisée dans les DOM-TOM, étaient inférieurs à ceux obtenus dans les régions métropolitaines [Corse : 4,4 ‰ (analogique), 6,0 ‰ (DR), 4,2 ‰ (CR) ; Guadeloupe : 3,1 ‰ (analogique) 2,6 ‰ (DR), 4,0 ‰ (CR) ; Guyane : 1,8 ‰ (DR) ; Martinique : 3,1 ‰ (DR), 3,0 ‰ (CR) ; La Réunion : 4,3 ‰ (analogique), 3,7 ‰ (DR), 5,0 ‰ (CR)]. En métropole, on observait aussi un écart du taux de détection de cancers selon les technologies : analogique 3,0 ‰ à 10,3 ‰, DR 7,2 ‰ à 9,1 ‰ et CR 6,3 ‰ à 9,3 ‰).

► Taux de rappel

Le taux de rappel témoigne de la proportion de femmes dépistées positives qui se verront proposer un suivi ou des examens complémentaires (imagerie médicale complémentaire, biopsie avec examen histologique), correspondant au nombre de femmes dont la mammographie a été jugée positive par le deuxième lecteur avant le bilan de diagnostic différé, rapporté au nombre de femmes dépistées.

- Le cahier des charges prévoit une deuxième lecture par un second radiologue pour les clichés jugés normaux par le 1^{er} radiologue, d'emblée ou après le BDI. La deuxième lecture permet la vérification de la bonne qualité technique de la mammographie et la détection d'anomalies non repérées en première lecture.
- Cette deuxième lecture est une modalité d'organisation spécifique au programme français, qui concerne les mammographies classées en ACR1/2 en L1 ou ACR1/2 après bilan de diagnostic immédiat (BDI).

Cet indicateur reste important pour apprécier la particularité du système français de dépistage national du cancer du sein (mise en place de la double lecture), par rapport aux

autres politiques de dépistage dans le monde. Sur la période 2015-2016, les mammographies de 2 303 577 femmes âgées de 50 à 74 ans participant au D.O. ont été revues en seconde lecture, soit 93,3 % de l'ensemble des mammographies (96,2 % en 2011).

Taux de dépistages positifs avant bilan en deuxième lecture par rang

Le taux d'examens mammographiques avec lésion suspecte était en 2015-2016 de 1,7 % pour un premier dépistage sans antécédent de D.I. et de 1,0 % pour un dépistage subséquent. Il était beaucoup plus bas en deuxième lecture qu'en première lecture (L2 : 1,1 % vs L1 : 7,1 %, pour l'ensemble des femmes dépistées)⁵². Quel que soit le rang du dépistage, ce taux est conforme au taux inférieur à 3 % recommandé dans le cahier des charges français.

Toutefois, le taux de dépistages positifs avant bilan du programme français apparaît peu élevé par rapport au référentiel européen, mais les valeurs seuil attendues européennes de cet indicateur n'intègrent pas dans l'estimation⁵³ les bilans de diagnostic immédiat (deuxième lecture des négatifs), ce qui rend non pertinent la comparaison avec les valeurs indiquées dans le référentiel européen.

En effet, le taux d'examens complémentaires, tel que défini par le guide européen, correspond, si on le transpose au D.O. français (rappel immédiat ou différé), aux situations suivantes : dépistage présentant une anomalie à la suite d'une mammographie ou un examen clinique positif en 1^{re} lecture (L1) et faisant l'objet d'un bilan de diagnostic immédiat (BDI) ou dépistage présentant une anomalie en L2 et faisant l'objet d'un bilan de diagnostic différé (BDD).

Taux de dépistages positifs avant bilan en deuxième lecture par type de dispositif de mammographie

L'apport de la deuxième lecture semblait moins important avec la technologie numérique DR (en 2015-2016, pour les femmes réalisant un dépistage subséquent : DR : 0,9 % ; CR : 1,2 % ; pour les femmes réalisant un 1^{er} dépistage : 1,6 % DR, 2,0 % CR). Le pourcentage de dépistages positifs en 2^e lecture (L2) avant bilan pour les systèmes analogiques était en 2015-2016 de 2 % au 1^{er} dépistage et 1,6 % pour un dépistage subséquent, plus élevé comparé aux résultats observés avec les mammographes numériques.

2.3.3 Efficacité clinique du programme (indicateurs indirects)

Ne disposant pas de données selon les technologies utilisées pour mesurer l'efficacité du programme de dépistage à partir d'indicateurs reflétant l'impact sur la morbidité liée au cancer du sein (critère direct d'efficacité au long cours du D.O.)⁵⁴, des critères indirects⁵⁵, dits d'efficacité clinique précoce, ont été retenus, tels que le pourcentage de cancers de bon pronostic (cancers *in situ*, cancers invasifs de taille ≤ 10 mm, cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire).

⁵² Taux de dépistages positifs standardisés sur la structure d'âge de la population féminine française âgée de 50-74 ans, afin de tenir compte des différences de structures d'âge entre départements et entre régions.

⁵³ Correspond au [(BI-RADS ACR 1-2) en L1 devenu (BI-RADS ACR 0-3-4-5) en L2 avant bilan de diagnostic différé] + [(BI-RADS ACR 0-3-4-5) en L1 avec résultats de bilan de diagnostic immédiat (BI-RADS ACR 1 & 2) devenu (BI-RADS ACR 0-3-4-5) en L2 avant bilan de diagnostic différé]/nombre de femmes dépistées.

⁵⁴ À moyen terme, les critères d'efficacité : taux de mortalité par cancer du sein chez les femmes dépistées, taux de cancers chez les femmes non dépistées et taux de mortalité par cancer du sein chez les femmes non dépistées dans la population cible.

⁵⁵ Indicateur intermédiaire qui représente des jalons dans l'obtention des résultats visés, qui peut être retenu comme critère de jugement secondaire.

► Indicateurs d'efficacité de bon pronostic du programme national de dépistage du cancer du sein

Indicateurs d'efficacité de bon pronostic en fonction du rang du dépistage

Les pourcentages de cancers de bon pronostic (cancers *in situ*, cancers invasifs de taille inférieure à 10 mm et cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire) sont des indicateurs indirects d'efficacité du programme, produits par SpF. Le taux de cancers canaux *in situ* (CCIS) détectés était de 1,0 ‰ femmes dépistées en France, proche du taux moyen en Europe de 1,01 ‰ (compris entre 0,02 ‰ et 2,07 ‰ selon les pays). La proportion de CCIS parmi l'ensemble des cancers dépistés était de 14,1 % en France et de 16,9 % en moyenne en Europe (comprise entre 0,9 % et 28,6 % selon les pays). Le taux de cancers invasifs était de 5,7 ‰ en France, proche du taux moyen européen de 5,2 ‰ (compris entre 1,8 ‰ à 8,1 ‰ selon les pays). Ces indicateurs sont publiés par type de technologie et par vague de dépistage, permettant d'apprécier si les cancers sont détectés à un stade précoce, de meilleur pronostic. Les derniers résultats par vague de dépistage publiés en 2015-2016 étaient conformes aux références européennes (Figure 5) :

- SpF enregistrait 14 % de cancers canaux *in situ* dans le cadre de dépistages subséquents et 11 % pour un 1^{er} cancer sans antécédent de mammographie parmi les cancers détectés (référentiel européen de 10 % à 20 %) ;
- dans le cadre d'un dépistage subséquent, 38 % des cancers invasifs étaient de taille ≤ 10 mm parmi les cancers invasifs (référentiel européen ≥ 25 %), mais pour un 1^{er} dépistage sans antécédent de dépistage seulement à 24 % (référentiel européen ≥ 25 %) ;
- dans le cadre d'un dépistage subséquent, 78 % des cancers invasifs détectés ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire parmi les cancers invasifs (référentiel européen ≥ 75 %) contre 72 % dans le cadre d'un 1^{er} dépistage sans antécédent de dépistage.

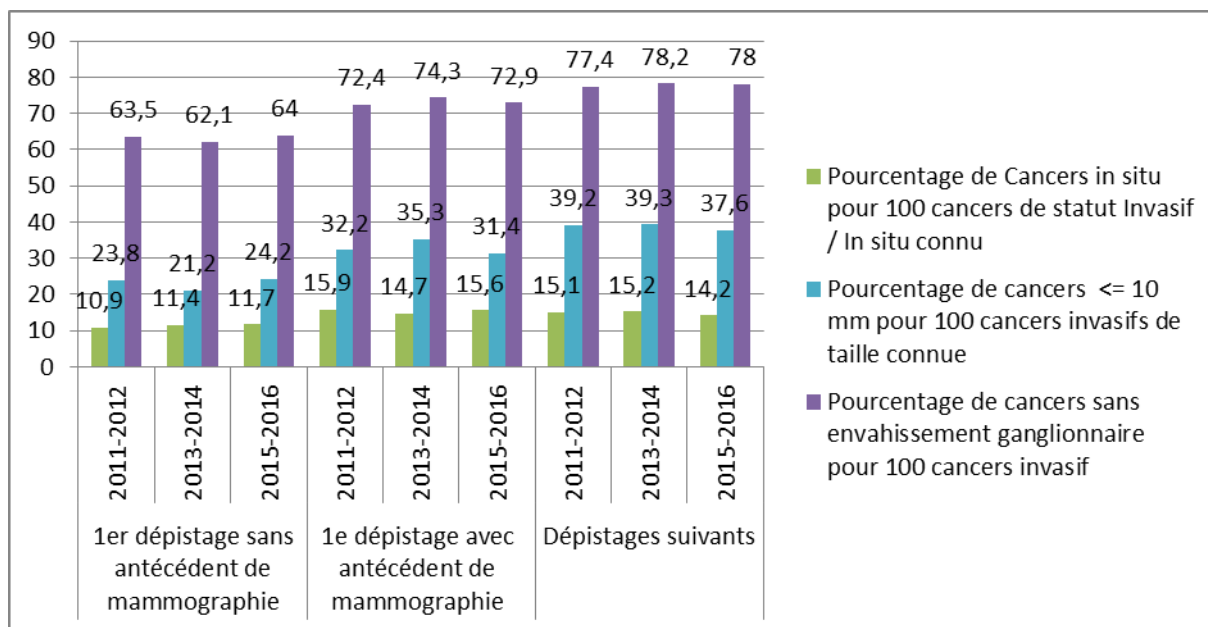


Figure 5 Évolution de différents indicateurs de bon pronostic du programme du cancer du sein (% de cancers *in situ*, ou sans envahissement ganglionnaire, ou de taille ≤ 10 mm) en fonction du rang de dépistage en France de 2010 à 2016

Les indicateurs présents dans ce graphique ne sont pas disjoints (donc la somme des % n'est pas égal à 100 %), mais permettent d'apprécier si les cancers sont détectés à un stade précoce, de meilleur pronostic en France selon différents paramètres. Source : données recueillies par SpF, à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière [dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France » (47)].

Indicateurs d'efficacité de bon pronostic par système de mammographie

Les cancers de bon pronostic étaient en 2015-2016 proportionnellement plus fréquents en DR qu'en analogique ou en CR parmi l'ensemble des cancers diagnostiqués à la suite d'un dépistage subséquent ou d'un 1^{er} dépistage (Figure 6) :

- pourcentage de cancers *in situ* plus élevé en DR [dépistages subséquents : 14,6 % (DR), 13,3 % (CR), 12,7 % (analogique)] ;
- pourcentage de cancers de taille de moins de 10 mm parmi les cancers invasifs plus élevé en DR [dépistages subséquents : 38,5 % (DR), 35,4 % (CR), 34,4 % (analogique)] ;
- pourcentage de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire de moins de 10 mm parmi les cancers invasifs plus élevé en DR [dépistages subséquents : 78,6 % (DR), 76,3 % (CR), 77,9 % (analogique)].

Cette différence de résultats en 2015-2016 entre CR et DR est d'autant plus marquée dans le cadre d'un premier dépistage sans antécédent de dépistage, montrant de moins bons résultats pour les systèmes CR [pourcentage de cancers de taille de moins de 10 mm invasifs parmi les cancers invasifs de 20 % (CR) vs 26 % (DR) et le pourcentage de cancers invasifs détectés sans envahissement ganglionnaire de 60 % (CR) vs 65 % (DR)].

Il est important de mettre en perspective ces résultats au regard du risque de surdiagnostic avec l'augmentation des taux de détection, notamment des cancers *in situ*. Ainsi il est à noter que dans le cas d'un dépistage subséquent, les pourcentages de cancers *in situ* avaient diminué de 2013 à 2016 (15,2 % en 2013 vs 14,2 % en 2016), alors que les taux de détection de cancers restaient stables (7 % de 2013 à 2016). Ceci pourrait traduire une baisse du surdiagnostic. Cette tendance en faveur d'une baisse possible du surdiagnostic était observée uniquement pour les systèmes DR (pourcentage de cancers *in situ* : 15,7 % en 2013 vs 14,6 % en 2016).

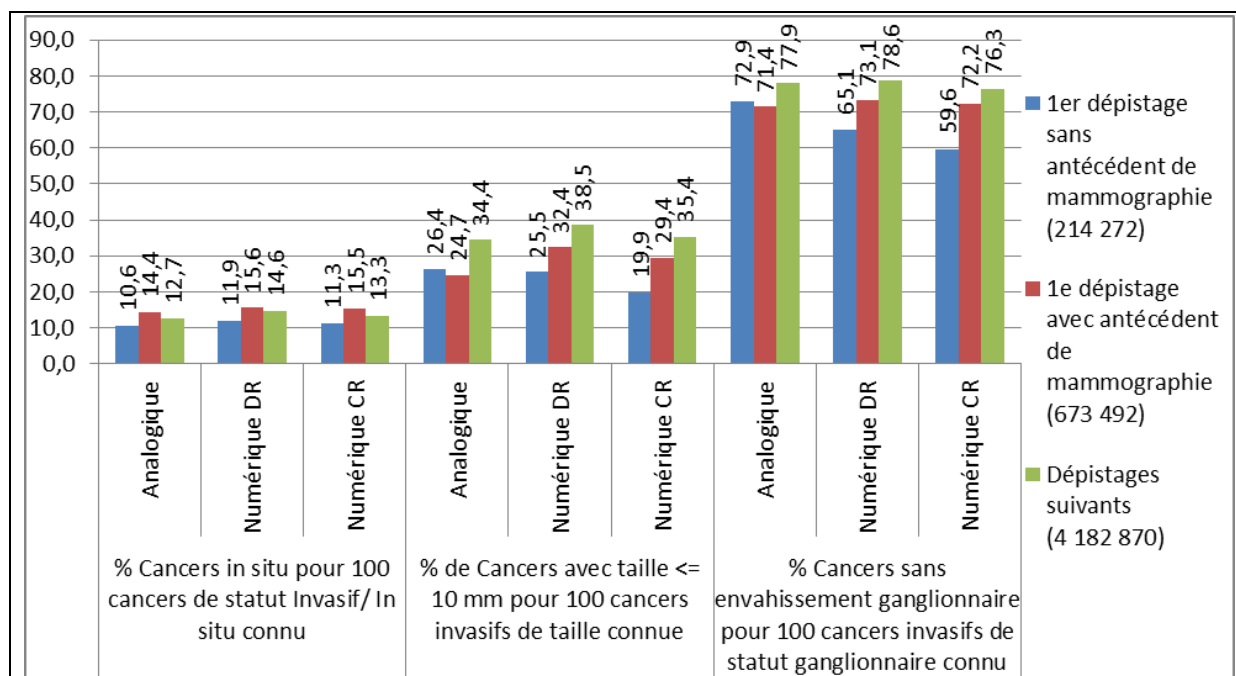


Figure 6 Indicateurs de bon pronostic (% de cancers *in situ*, ou sans envahissement ganglionnaire, ou de taille ≤ 10 mm) du programme du cancer du sein en fonction du rang de dépistage et du système de mammographie, en France, 2015-2016.

Source : données recueillies par SpF, à partir d'un questionnaire annuel standardisé adressé aux structures de gestion dans le cadre de l'évaluation du programme de dépistage, France entière [dossier « Évaluation des programmes de dépistage des cancers, 2018, Santé publique France, (47) »].

2.3.4 Portée des résultats et limites de la performance et efficacité clinique du D.O., en 2019

Les données 2014-2017 sur la performance du D.O. montrent que le taux de détection des cancers du sein dans le programme organisé français était plus élevé que celui des programmes européens (7,5 ‰ vs 6,2 ‰) (Tableau 6). Toutefois quelques pays européens présentent des taux plus élevés (de l'ordre de 10 ‰). En revanche, le taux de dépistages positifs avant bilan (L1 ou L2) en France était plus élevé qu'en Europe (8,1 % en France vs 5,2 % en Europe des femmes dépistées), à l'origine d'un taux de rappel (taux d'exams complémentaires) important en France, s'expliquant par les modalités de dépistage (bilan de diagnostic immédiat après L1 et bilan de diagnostic différé après L2) et les pratiques des échographies pour seins denses. Les résultats des indicateurs de bon pronostic étaient proches des taux moyens en Europe.

Compte tenu des taux de détection des systèmes de mammographie numérique CR, plus faibles statistiquement par rapport au système numérique DR ces 4 dernières années, l'INCa souligne qu'il serait souhaitable de s'interroger sur le maintien de la technologie CR dans le dépistage organisé comme un examen de mammographie. Cette réflexion est à mener au même titre qu'elle l'a été pour les équipements analogiques.

De même, un contrôle plus approfondi de la qualité des appareils de mammographie devrait être requis pour les équipements de mammographie présentant des taux de détection de cancers inférieurs à la moyenne de façon systématique (par exemple, des écarts à la moyenne > 1 ‰ et $p < 0,5$). A titre indicatif, un écart de 1 ‰ correspond à 15 % du niveau de performance de la mammographie (soit un cancer sur sept non détecté), correspondant au double des cancers rattrapés lors de la L2. Et un retrait de ces équipements du parc de mammographies autorisées pour le D.O. devrait être envisagé. Ainsi, l'usage des équipements de mammographie ne présentant pas un niveau suffisant de performance devrait être interdit de manière à ne pas introduire des pertes de chance pour la femme d'un équipement à un autre (d'autant que certaines femmes peuvent réaliser de façon consécutive leurs mammographies sur ces équipements les moins performants). Les modalités et les critères de contrôle supplémentaire et de retrait devraient être redéfinis dans ce sens.

À cela s'ajoute une variabilité des performances des technologies numériques DR en fonction des marques, introduisant une perte de chance pour les femmes selon l'équipement utilisé, alors que 2/3 des dépistages de D.O. étaient réalisés avec un équipement DR. Une réflexion est à mener en vue de rendre homogène la performance de la mammographie sur le territoire français dans le cadre du dépistage organisé, pour offrir à toutes les femmes le même niveau de performance de mammographies. Les technologies de mammographie associées à une meilleure homogénéité de performance (notamment, présentant des écarts faibles de performance par marque) devraient être privilégiées dans le D.O.

L'INCa souligne dans son dernier rapport sur la performance des mammographies (36) que la qualité de l'imagerie pour les équipements les plus anciens ou localisés dans des zones moins bien couvertes en matière de maintenance technique (exemple, DOM et Corse) reste un problème et donc la pertinence de maintenir ce type d'équipement dans le D.O. se pose. Une évolution du protocole de contrôle qualité en cours cette année devrait prendre en compte ce point.

Tableau 6. Quelques données clés sur la participation, la performance, la qualité et l'efficacité du D.O. du cancer du sein en France (données disponibles de 2014 à 2018)

Participation au D.O., pratiques professionnelles	Détection des cancers du sein	Examens complémentaires (taux de dépistages positifs avant bilan en L1, taux de rappel)	Efficacité de bon pronostic
Population cible : 5 091 348 femmes de 50-74 ans invitées à participer (campagne 2016-2017) ; Taux de participation D.O. en baisse : 50,3 % (2018). Campagne 2015-2016 : 1^{er} dépistage D.O. sans de D.I. : 3 % 1^{er} dépistage en D.O. ATCD de D.I. : 17 % - dépistages subséquents : 80 % Pour 20 % des femmes dépistées, réalisation d'une échographie pour seins denses en L1.	Taux de détection de cancers de 7,5 ‰ (38 905) femmes dépistées (2015-2016) : 1^{er} dépistage sans de D.I. : 20,6 ‰ - dépistages subséquents : 6,9 ‰. Répartition des examens positifs parmi les cancers diagnostiqués (2014) : 65 % des cancers découverts en L1 [mammographie seule (+)], 26 % en L1 [mammographie + ECS (+)], 6 % des cancers découverts en L2 [mammographie seule (+)].	Taux de dépistages positifs avant bilan en L1 de 7,1 % des femmes dépistées (2015-2016). Taux de rappel : taux de dépistages positifs avant bilan en L2 de 1,1 % des femmes dépistées (2015-2016).	Parmi les cancers détectés (2016) : 11 % de cancers canaux in situ (1^{er} dépistage sans D.I.), 14 % de cancers canaux in situ (dépistages subséquents). Parmi les cancers invasifs (2016) : 38 % cancers de taille ≤ 10 mm (dépistages subséquents), 78 % de cancers N0 (dépistages subséquents).
5 % des clichés de mammographie analogiques, 27 % CR, 68 % DR (2014) 1,5 % des clichés de mammographie sont analogiques (2018)	Taux de détection des cancers plus faibles CR vs DR statistiquement (2016) : 7,0 ‰ (DR) vs 6,4 ‰ (CR). Hétérogénéité des taux de détection de cancers en fonction des marques (2016) : - CR : 5,4 ‰ à 7,4 ‰, (p < 0,01), - DR : 5,4 ‰ à 10,7 ‰, - résultant de quelques marques seulement (1 à 3). Variabilité régionale des taux de détection de cancers en fonction de la technologie utilisée (2016) : - Guyane : 1,8 ‰ (DR), Martinique 3,1 ‰ (DR), 3,0 ‰ (CR), - en métropole : 3,0 ‰-10,3 ‰ (analogique), 7,2 ‰-9,1 ‰ (DR), 6,3 ‰-9,3 ‰ (CR).	Taux de dépistages positifs en L1 avant bilan (2016) : - dépistages subséquents : DR (6,4 ‰) > CR (6,3 ‰), 1^{er} dépistage D.O. sans de D.I. : DR (14,0 ‰) > CR (13,2 ‰). Taux de rappel : taux de dépistages positifs en L2 avant bilan (2016) : - dépistages subséquents : CR (1,2 ‰) > DR (0,9 ‰).	Cancers de bon pronostic plus fréquents en DR qu'en CR (2016). Pour les 1^{er} dépistages D.O. sans de D.I. (2016) : % cancers de taille ≤ 10 mm parmi les cancers invasifs détectés : 26 (DR) vs 20 (CR), % cancers N0 parmi les cancers invasifs détectés : 65 (DR) vs 60 (CR).
L1 : 1^{re} lecture ; L2 : 2^e lecture ; ECS : examen clinique des seins ; (+) : positif, ATCD : antécédent ; N0 : pas d'envahissement ganglionnaire. Sources : données provenant de sources et de périodes différentes (34-36), (43, 47, 49).			

Toutefois, certains résultats sont à interpréter avec prudence, étant donné que :

- les résultats ne provenaient pas d'études prospectives randomisées (uniquement d'études observationnelles rétrospectives) et certains facteurs n'avaient pas été pris en compte dans l'analyse (données non standardisées sur l'âge, absence de données sur le rang du dépistage et la densité mammaire) ;
- aucune information n'est disponible sur le nombre de cancers diagnostiqués à l'issue du processus et sur le type histologique de la tumeur et le stade ;
- les résultats ne sont pas seulement le reflet de la performance du système/marque utilisé, mais portent sur l'ensemble de la chaîne de mammographie jusqu'au diagnostic (incluant le radiologue, la mammographie, le lecteur de plaques, la console de diagnostic et d'interprétation utilisés). Il existe ainsi d'autres facteurs confondants ayant un impact sur la performance du programme ;
- l'évaluation du bénéfice du dépistage organisé du cancer du sein ne porte pas à ce jour sur la mortalité par cancer du sein, mais sur des indicateurs d'efficacité précoce ou de bon pronostic, nécessitant une durée de suivi plus importante ;
- l'évaluation de la performance ne prend pas compte le facteur radiologue.

2.4 Conclusion et messages clés sur la performance du D.O.

La performance du D.O. en France est meilleure que la performance moyenne européenne, bien que plusieurs types de mammographes aient été utilisés jusqu'en 2019 dans le cadre du D.O. Cependant, il a été observé qu'elle variait selon la technologie utilisée :

- le taux de détection de cancers des systèmes de mammographie numérique CR sont plus faibles statistiquement par rapport au système numérique DR ces 4 dernières années ;
- les indicateurs de cancers de bon pronostic montraient une différence en faveur des DR contre le système CR dans le cadre d'un 1^{er} dépistage D.O. sans de D.I. (pourcentage de cancers de taille ≤ 10 mm parmi les cancers invasifs détectés et pourcentage de cancers sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers invasifs détectés) ;
- cette variation a amené les autorités à imposer par décret l'utilisation d'un seul type de mammographes numériques dans le D.O. ⁵⁶.

Une autre limite est l'hétérogénéité de la performance selon quelques fabricants de mammographes introduisant une perte de chance pour les femmes selon l'équipement utilisé :

- d'un dispositif à un autre, un facteur deux en termes de taux de détection de cancers est estimé dans le D.O., avec pour certaines marques des taux de détection inférieurs à 2 % par rapport à la moyenne nationale observée (7,5 % en 2016). À titre indicatif, un écart de 1 % du taux de détection représente un cancer sur sept non détecté, ce qui correspond aux cancers rattrapés lors de la 2^e lecture ;
- un contrôle plus approfondi de la qualité des appareils de mammographie numérique devrait être requis pour les équipements ayant des taux de détection de cancers inférieurs à la moyenne nationale de façon systématique.

Il est à noter, cependant, que le processus d'évaluation du D.O. ne permet pas d'estimer la variation de la sensibilité du dépistage (cancer de l'intervalle), de la mortalité par cancer du sein et de la morbidité, en fonction des dispositifs de mammographie numérique (CR, DR et par fabricant).

Messages clés

- La performance du D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019, est en constante progression, malgré la disparité des pratiques et la grande variabilité de performance des dispositifs de mammographie utilisés.
- Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein français a une bonne performance en comparaison de la performance moyenne en Europe. Toutefois, les dispositifs utilisés montrent une hétérogénéité de performance en termes de taux de détection des cancers du sein, avec des écarts allant jusqu'à 2 ‰, qui ne concernent que quelques dispositifs.

3 Données de la littérature sur la mammographie par tomosynthèse et sa performance dans le dépistage du cancer du sein

3.1 Descriptif de la mammographie par tomosynthèse et état des pratiques

3.1.1 Principe général de la mammographie par tomosynthèse

La mammographie par tomosynthèse combine l'acquisition et le traitement de l'image numérique, avec une chaîne d'acquisition radiologique classique tube/détecteur et une rotation de cette chaîne par rapport à la femme. Au cours de l'examen, le sein est comprimé de manière conventionnelle entre la palette de compression et le capteur, le tube à rayons X se déplace en arc de cercle autour du sein selon différentes angulations (l'amplitude angulaire totale couverte par le tube est appelée l'angle d'acquisition), et une série d'images de projections à faible dose est réalisée.

À la différence de la tomodensitométrie (TDM), où l'ensemble source/détecteur effectue une rotation de 180 degrés autour du sujet, la mammographie par tomosynthèse n'acquiert des données que sur un angle de rotation limité (arc de cercle de 15 à 60 degrés) et le nombre d'acquisitions réalisées le long de cet arc est inférieur au nombre de projections acquises en tomodensitométrie. Cette série incomplète de projections est numériquement traitée de façon à reconstruire à partir de la même acquisition une série de plans focaux d'épaisseur différente et de profondeur différente. En combinant, grâce à des algorithmes mathématique complexe, ces projections, il est possible de reconstruire en trois dimensions le volume projeté. Le nombre de plans focaux reconstruits dépend de l'épaisseur du sein et de la séparation désirée entre les ces plans (généralement 1 mm). Ils sont ensuite transmis à une console de lecture afin d'être examinés par un radiologue.

L'image mammographique conventionnelle est une projection en deux dimensions de l'ensemble du volume mammaire composé de structures anatomiques normales et d'éventuelles lésions bénignes ou malignes, toutes ces structures se superposant sur l'image bidimensionnelle. Le traitement des images en trois dimensions de la mammographie par tomosynthèse a notamment pour finalité de limiter l'impact des plans adjacents sur la netteté des plans focaux. L'objectif annoncé par les fabricants est de supprimer les effets de superposition tissulaire, et de permettre une qualité de lecture satisfaisante des microcalcifications, masses, distorsions architecturales et asymétries de densité.

- Plusieurs paramètres influent sur la performance de la mammographie par tomosynthèse en termes de qualité de l'image et de dose d'exposition : le nombre de projections, la couverture angulaire, la répartition des projections, le type de détecteur, la rotation du tube.
- L'algorithme du logiciel de reconstruction a également un impact sur l'apparence des données reconstruites et les artéfacts de reconstruction liés au fait qu'avec la mammographie par tomosynthèse, le tube de rayons X ne faisant pas un tour

complet autour du sein pour acquérir des données, d'un point de vue théorique, il manque de l'information pour obtenir une reconstruction parfaite⁵⁷.

- Le point commun des différents systèmes de mammographie par tomosynthèse est le déplacement du tube à rayons X sur un arc de cercle limité au-dessus du sein comprimé, permettant l'obtention d'images de projection sous de multiples angles d'incidence. Le tube se déplace, soit de façon continue, soit pas à pas. Le détecteur situé directement sous le sein reste fixe pour la plupart des constructeurs mais peut être mobile en fonction de la technologie de détection des photons utilisée.
- Chaque système constructeur a des caractéristiques différentes, notamment en ce qui concerne le détecteur et le logiciel de traitement d'images.
- Certains dispositifs permettent l'acquisition dans le même temps de la mammographie numérique et de la mammographie par tomosynthèse, sans décompression du sein (mode COMBO).
- D'autres dispositifs permettent la reconstruction d'images bidimensionnelles mammographiques à partir des données acquises lors de l'examen de mammographie par tomosynthèse (mammographie synthétique). Cette reconstruction d'images se fait de façon instantanée grâce à un logiciel dédié, à partir des plans focaux reconstruits de mammographie par tomosynthèse.

3.1.2 Utilisation des dispositifs de mammographie par tomosynthèse en France

La mammographie par tomosynthèse est utilisée en France depuis 2010 (selon les précisions du GL) dans le cadre du dépistage individuel et du suivi des femmes à haut risque mais sans que cette technique ne fasse l'objet d'un encadrement particulier.

► Le parc des dispositifs de mammographie par tomosynthèse

En France, comme dans l'ensemble des pays européens, le marquage CE de conformité à la directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux est indispensable et suffisant pour une mise sur le marché de ces dispositifs.

Selon l'ANSM et l'INCa, les centres d'imagerie médicale se sont équipés progressivement, dès 2010 (Tableau 7), de mammographie par tomosynthèse avec ou sans reconstruction synthétique des images mammographiques en mode 2D (3D+2Ds). En 2017, parmi les 1 256 mammographes numériques 2D (DR) et les mammographes avec tomosynthèse recensés, la part de la mammographie par tomosynthèse (3D ou 3D+2Ds) dans le parc d'équipements représentait 22 % (281). Les systèmes 3D+2Ds représentaient la majorité des dispositifs de mammographie par tomosynthèse (3D+2Ds : 16 % vs 3D : 6 %). Les équipements de mammographie par tomosynthèse (3D ou 3D+2Ds) de la marque Hologic représentaient plus de 12 % des équipements de mammographes sur le territoire et 53 % des équipements de mammographie par tomosynthèse (3D+2Ds). En 2017, quatre marques (Hologic, GE HEALTHCare, Fujifilm, Siemens) représentaient plus de 98 % des équipements de mammographie par tomosynthèse en France. Toutefois, il est à noter que ces données ne portaient que sur 75 SG parmi 89 sur le territoire français (mais aussi une partie des données recueillies par l'INCa incluent des dispositifs utilisés uniquement en D.O.), donc n'étaient pas exhaustives sur le territoire français.

Le Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) indiquait que le parc de mammographes avec tomosynthèse au 1^{er} janvier 2018 était de 492 installations en France (quatre régions recensaient plus de la moitié des dispositifs de mammographie par tomosynthèse sur le territoire : 23 % en Île-de-France, 15 % en Auvergne-Rhône-Alpes, 9 % en Hauts-de-France, 8 % en Occitanie).

⁵⁷ La présence d'artéfacts de reconstruction résulte de l'impossibilité de faire un tour complet du sein durant l'acquisition des images en mammographie par tomosynthèse. La résolution verticale est limitée par le nombre limité des acquisitions angulaires, aussi les structures du plan de reconstruction sont nettes alors que celles situées au-dessus ou au-dessous de ce plan seront floues.

Tableau 7. Nombre (%) des équipements mammographes numériques DR et de mammographes avec tomosynthèse recensés par fabricant en France en février 2017

Fabricant	Mammographie		Dont 3D+2Ds	Totalité (a+b)
	numérique DR (a)	par tomosynthèse (b)		
Hologic	194 (15 %)	150 (12 %)	118 (9 %)	344 (27 %)
GE HEALTHCARE	198 (16 %)	57 (5 %)	47 (4 %)	255 (20 %)
Fujifilm	331 (26 %)	38 (3 %)	38 (3 %)	269 (29 %)
Siemens	97 (8 %)	30 (2 %)	30 (2 %)	127 (10 %)
Philips	66 (5 %)	-	1 (0 %)	66 (5 %)
IMS	22 (2 %)	7 (1 %)	5 (0 %)	27 (2 %)
Planmed	15 (1 %)	1 (0,1 %)	-	16 (1 %)
Vatech	1 (0,1 %)	-	-	1 (0,1 %)
Non précisé	51 (4 %)	ND	4 (%)	51 (4 %)
Total	975 (78 %)	281 (22 %)	245 (19 %)	1 256 (100 %)

ND : données non disponibles ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; DR : mammographe numérique plein-champ ; 3D+2Ds : mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique en mode 2D.

Source : données de l'ANSM portant sur 75/89 SG (concernant toutes installations faisant l'objet d'un contrôle qualité externe) transmises dans le cadre du contrôle qualité externe et complétées par les données de l'enquête de l'INCa de février 2017 (portant uniquement sur le D.O.) (36).

► Les données de pratique professionnelle

En France, la mammographie par tomosynthèse est déjà utilisée dans le cadre du diagnostic et du suivi des femmes ayant un cancer du sein, mais également du dépistage individuel. Il est rapporté que la mammographie par tomosynthèse est utilisée dans le cadre du D.O alors que seules les installations de mammographie numérique sont autorisées dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein en France en 2019. De ce fait, aucun contrôle qualité comparable à celui portant sur les mammographes numériques 2D n'a été développé pour ces dispositifs dans le cadre du D.O.

En effet, une enquête⁵⁸ relative au déploiement de la mammographie par tomosynthèse en France et son activité en 2017 a été menée par l'association ACORDE (Association des coordinateurs pour le dépistage du cancer du sein) auprès des structures de gestion et de certains radiologues, permettant de recenser les informations de 45 départements répartis sur toute la France et 792 centres d'imagerie médicale (CIM)⁵⁹. Selon ces données, 20 % (155/792) des centres d'imagerie interrogés possédaient un mammographe par tomosynthèse et 29 % (597/2 079) des radiologues interrogés avaient recours à la mammographie par tomosynthèse dans le cadre du dépistage du cancer du sein. Il a été estimé en 2017 que 27 % (IC_{95 %} : 4 à 71 %) des dépistages de D.O. étaient réalisés à partir d'une mammographie par tomosynthèse dans ces 45 départements, dont 75 % faits dans un CIM privé, alors que l'utilisation de la mammographie par tomosynthèse n'est pas recommandée pour le D.O. en 2019 [les dispositifs de mammographie recommandés sont précisés dans le dernier cahier des charges du D.O. de 2019 (1)]. 35 radiologues ont été interrogés plus précisément sur leurs pratiques professionnelles, dont 89 % rapportaient avoir réalisé moins de clichés complémentaires de mammographie et 49 % moins d'échographies dans le cadre du D.O. en ayant recours à la mammographie par tomosynthèse.

Il faut souligner que les résultats de cette enquête préliminaire sont à prendre avec précaution au regard de la représentativité non établie des centres d'imagerie en France et

⁵⁸ Présentation « Tomosynthèse et dépistage organisé » par Corinne Allieux faite lors du congrès de la Société française de radiologie en octobre 2018 (non publiée).

⁵⁹ Le taux de participation à l'enquête est estimé à 97 % (792 sur 802) des centres d'imagerie médicale interrogés pour ces 45 départements.

du panel de CIM interrogés ne représentant que 45 % des départements français⁶⁰. En effet, la répartition des équipements en mammographe 2D pour ces 45 départements étaient en 2018 de 3 % analogique, 21 % en CR et 76 % en DR, répartition quelque peu différente de celle en France (données INCa 2018 : mammographe analogique : 4 %, 2D CR : 29 % et 2D DR : 67 %).

3.1.3 Conclusion et messages clés sur les aspects techniques de la mammographie par tomosynthèse et l'état des pratiques

La mammographie par tomosynthèse a été mise à disposition des professionnels de santé depuis une dizaine d'année, alors que cette technologie est en cours d'évaluation en ce qui concerne sa performance, fiabilité et sécurité. Les études de performance ont été majoritairement publiées avec un seul fabricant de mammographes avec tomosynthèse (les plus anciennes avec des prototypes ou des dispositifs de premières générations). De grandes différences entre les différents dispositifs ont été signalées par l'IRSN et l'INCa, et ces différences en termes de qualité, de performance et de sécurité liées aux choix des constructeurs n'ont pas été discutées dans ce volet 1. Les choix technique qui ont un impact sur la qualité de l'image et la dose d'exposition sont les suivants :

- le nombre de projections (nombre incidences faible : moins d'informations sous différents angles ; nombre incidences important : bruit > information) et la répartition des projections ;
- la couverture angulaire (grand angle : davantage d'artefacts, petit angle : moins de détails) et la rotation du tube (rotation continue du tube ou arrêt du tube pour chaque angle d'exposition) ;
- l'algorithme de reconstruction (les données manquantes sont à l'origine d'artefacts dans les images reconstruites et les algorithmes permettent de les limiter).

Les autres facteurs limitant des dispositifs de mammographie par tomosynthèse sont liés :

- à la dose d'exposition qui peut varier d'un dispositif de mammographie par tomosynthèse à l'autre, selon les choix des constructeurs ;
- au volume d'informations à stocker et transmettre (dématérialisation) qui ne permet pas une double lecture dans un centre différent de celui où l'examen a été effectué. La reconstruction en 2D à partir des clichés de mammographie par tomosynthèse (image 2D synthétique pourrait pallier ce problème (la reconstruction d'une image synthétique bidimensionnelle est alors générée de manière algorithmique par un logiciel, chaque constructeur ayant un logiciel qui lui est propre) ;
- au contrôle qualité qui, d'un point de vue réglementaire, n'est pas défini pour la mammographie par tomosynthèse, contrairement à la mammographie numérique qui bénéficie d'un contrôle qualité interne et externe périodique.

En 2017, le parc de mammographes avec tomosynthèse recensé semblait être de 500 équipements en France, reposant essentiellement sur quelques marques. Une enquête sur les pratiques de mammographie par tomosynthèse en France menée par l'INCa est en cours, nous permettant de disposer à termes de données plus récentes. En outre, au vu de l'engouement de ce dispositif, on pourrait s'attendre à un nombre plus important de mammographes avec tomosynthèse sur le territoire Français en 2019. Il est rapporté que près d'un quart des dépistages de D.O. étaient réalisés en 2017 à partir d'une mammographie par tomosynthèse sans contrôle qualité attendu en D.O., alors que dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein, seules les installations de mammographe numérique sont autorisées. L'interprétation de ces données est à prendre avec précaution.

⁶⁰ L'INCa a estimé en 2017 (36), pour 73 structures de gestion (sur 89) couvrant 79 départements (sur 101), 1 798 installations pour 1 641 centres d'imagerie médicale (CIM) agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en France. Le recueil pour 21 départements (20 %) n'a pu être réalisé. L'enquête regroupe 792 CIM et 802 installations sur 45 départements. Les CIM participant à l'enquête ont un niveau d'exhaustivité certainement inférieur à 35 %.

Messages clés

- Les choix techniques faits par les constructeurs conduisent à des systèmes commercialisés aux performances différentes nécessitant d'être évaluées en ce qui concerne leur performance comparative et notamment, l'impact de ces choix techniques sur la qualité de l'image et la dose d'exposition.
- Au regard du contexte français d'utilisation de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein en dehors du cahier des charges du D.O., il est important de s'interroger sur les risques potentiels (surdosage, qualité technique insuffisante, encadrement juridique) pour les femmes réalisant des mammographies par tomosynthèse pour un dépistage du cancer du sein, sans contrôle qualité des équipements, tel qu'appliqué dans le D.O.⁶¹.

3.2 Méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique dans le dépistage du cancer du sein

L'objectif des chapitres ci-après est d'évaluer, à partir des données publiées (méta-analyses, essais contrôlés randomisés ou non, études observationnelles et revues systématiques), la performance de la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique (2D) ou la mammographie synthétique (2Ds) en comparaison à la mammographie standard.

Les indicateurs utilisés pour évaluer la performance de la mammographie par tomosynthèse sont : le taux de détection, le taux de rappel, le taux de biopsies, le taux de faux positifs, la sensibilité et la spécificité.

3.2.1 Descriptif des méta-analyses identifiées et sélectionnées

Six méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ont été identifiées dans la littérature (Tableau 8) : deux publiées en 2018 [Marinovich (52), Phi (53)], une en 2017 [Yun (54)], deux en 2016 [Hodgson (55), Houssami (56)] et une en 2014 [Lei (57)]. Une de ces méta-analyses n'a pas été retenue car l'analyse de la performance de la mammographie par tomosynthèse concernait la confirmation diagnostique d'une lésion suspecte identifiée après dépistage [Lei (57)].

⁶¹ Tous les appareils de mammographie analogiques et numériques sont sujets à un contrôle qualité externe obligatoire. Cela s'ajoute au contrôle interne, réalisé par l'exploitant selon une périodicité quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle selon le type de test et de système. Le contrôle de qualité externe des appareils de mammographie, dont les conditions sont définies par l'ANSM, concourt à la qualité du D.O. L'objectif de ces contrôles est de s'assurer du maintien dans le temps des performances des appareils concernés, qu'ils soient ou non utilisés dans le cadre de la campagne de dépistage du cancer du sein. Les installations de mammographie numérique sont contrôlées tout les 6 mois sur la base du référentiel dont les critères amènent à un haut niveau de qualité des installations.

Tableau 8. Liste des méta-analyses identifiées

Année de publication	1 ^{er} auteur, réf., pays	Titre, revue
Méta-analyses sélectionnées		
2018	Marinovich (52), Australie	- <i>Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography : a meta-analysis of cancer detection and recall.</i> J Natl Cancer Inst. Aug 9.
2018	Phi (53), Pays-Bas	- <i>Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts – a systematic review and meta-analysis.</i> BMC cancer ;18(1) : 380.
2017	Yun (54), Corée	- <i>Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics : a meta-analysis.</i> Breast Cancer Res Treat ; 164(3) : 557-569.
2016	Hodgson (55), États-Unis + Royaume-Uni + Allemagne	- <i>Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening.</i> Breast ; 27:52-61.
2016	Houssami (56), Australie	- <i>Rapid review: Estimates of incremental breast cancer detection from tomosynthesis (3D-mammography) screening in women with dense breasts.</i> Breast ; 30 : 141-145.
Méta-analyse exclue		
2014	Lei (57), Chine	<i>Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts : a meta-analysis.</i> Eur Radiol ; 24(3) : 595-602.

Les cinq méta-analyses ont inclus dans leur analyse entre 8 et 17 études publiées entre 2013 et 2017 et, sur l'ensemble des 23 études incluses, les méta-analyses ont inclus en commun entre une et dix études (Tableau 9). Les critères de sélection des études incluses varient selon la méta-analyse, sans que les raisons en soient clairement identifiables. Aucune des 23 études n'est une étude randomisée.

- Elles comparent la performance, dans le dépistage du cancer du sein (dépistage organisé et/ou dépistage opportuniste), de la mammographie par tomosynthèse (3D) en association ou non à la mammographie numérique (2D) ou à la mammographie avec reconstruction synthétique des images (2Ds), à la performance de la mammographie numérique. Deux méta-analyses concernent plus spécifiquement les femmes ayant une densité mammaire augmentée (53, 56).
- Les critères de performance choisis par les auteurs des méta-analyses sont le taux de détection (toutes les méta-analyses), de rappel [3 méta-analyses (52-54, 56)], de faux+ [1 méta-analyse (52)], avec des sous-analyses prenant en compte les caractéristiques du cancer [*in situ*, invasif, invasif + *in situ* (52, 54, 55)].

Tableau 9. Études en commun dans les méta-analyses sélectionnées

1 ^{er} auteur, réf.	Études en commun avec les autres méta-analyses sélectionnées	
Marinovich (52)	9 études en commun avec Phi (53)	Bernardi (58), Ciatto (59), Conant (60), Haas (61), Lang (62), McCarthy (63), Rose (64), Sharpe (65), Starikov (66)
	10 études en commun avec Yun (54)	Bernardi (58), Ciatto (59), Durand (67), Greenberg (68), Lang (62), Lourenco (69), McCarthy (63), Powell (70), Rose (64), Sharpe (65)
	5 études en commun avec Hodgson (55)	Ciatto (59), Destounis (71), Friedewald (72), Lourenco (69), Skaane (73)
	6 études en commun avec Houssami (56)	Ciatto (59), Rose (64), McCarthy (63), Bernardi (58), Conant (60), Lang (62)
Phi (53)	6 études en commun avec Yun (54)	Bernardi (58), Ciatto (59), Lang (62), McCarthy (63), Rose (64), Sharpe (65)
	1 étude en commun avec Hodgson (55)	Ciatto (59)
	7 études en commun avec Houssami (56)	Bernardi (58), Ciatto (59), Conant (60), Lang (62), McCarthy (63), Rafferty (74), Rose (64)
Yun (54)	3 études en commun avec Hodgson (55)	Ciatto (59), Lourenco (69), Skaane (75)
	5 études en commun avec Houssami (56)	Bernardi (58), Ciatto (59), Lang (62), McCarthy (63), Rose (64)

3.2.2 Caractéristiques des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

► Origine et année de publication des études incluses dans les méta-analyses

Sur l'ensemble des 23 études incluses dans les 5 méta-analyses sélectionnées :

- 8 sont européennes : 4 italiennes [Bernardi (58), Ciatto (59), Houssami (76), Tagliafico (77)] et 3 norvégiennes [Skaane (73, 75, 78)], 1 suédoise [Lang (62)] ;
- 15 sont nord-américaines : Aujero (79), Conant (60), Destounis (71), Durand (67), Friedewald (72), Greenberg (68), Haas (61), Lourenco (69), McCarthy (63), McDonald (80), Powell (70), Rafferty (74), Rose (64), Sharpe (65), Starikov (66).
- les études européennes sont prospectives et les études nord-américaines sont rétrospectives.

Année de publication des études

Concernant les périodes de publication :

- 5 études ont été publiées en 2013 : Ciatto (59), Haas (61), Rose (64), Skaane (73, 75) ;
- 6 en 2014 : Destounis (71), Friedewald (72), Greenberg (68), Houssami (76), McCarthy (63), Skaane (78) ;
- 2 en 2015 : Durand (67), Lourenco (69) ;
- 8 en 2016 : Bernardi (58), Conant (60), McDonald (80), Rafferty (74), Sharpe (65), Starikov (66), Tagliafico (77) ;
- 2 en 2017 : Aujero (79), Powell (70).

► Descriptif de la méthodologie de réalisation des études incluses dans les méta-analyses

Un descriptif synthétique de la méthodologie de réalisation des études incluses dans les méta-analyses est présenté dans le texte et le Tableau 10 ci-après (description détaillée en annexe 8.9, Tableaux 34, 35, 36).

Procédures comparées et conditions de réalisation

Au total, 7 modalités de combinaison des mammographies 3D, 2Ds et 2D et de l'échographie mammaire sont comparées dans les études incluses dans les méta-analyses

sélectionnées, ce qui complique l'analyse critique et l'interprétation comparative de ces études : 3D *versus* (vs) 2D ; 3D+2D vs 2D ; 3D+2D vs 3D+2Ds ; 3D+2Ds vs 2D ; 3D+2D vs 2Ds ; 3D+2D+échographie vs 2D ; 3D vs échographie.

La majorité des études a comparé la procédure 3D+2D à la procédure 2D :

- 5 études comparent 3D à 2D : 1 prospective [Lang (62)] et 4 rétrospectives [Lourenco (69), McCarthy (63), McDonald (80), Sharpe (65)] ;
- 15 études comparent 3D+2D à 2D : 4 prospectives [Bernardi (58), Ciatto (59), Houssami (76), Skaane (75)] et 11 rétrospectives [Aujero (79), Conant (60), Destounis (71), Durand (67), Friedewald (72), Greenberg (68), Haas (61), Powell (70), Rose (64), Rafferty (74), Starikov (66)] ;
- 3 études prospectives comparent 3D+2D à 3D+2Ds : Aujero (79), Bernardi (58), Skaane (78) ;
- 3 études prospectives comparent 3D+2Ds à 2D : Aujero (79), Bernardi (58), Skaane (73) ;
- 1 étude prospective compare 3D+2D à 2Ds : Skaane (73) ;
- 1 étude rétrospective compare 3D+2D+échographie à 2D : Starikov (66) ;
- 1 étude prospective compare 3D à l'échographie : Tagliafico (77).

Dispositifs de mammographie par tomomosynthèse, nombre d'incidences, nombre de lecteurs

Concernant la réalisation et la lecture des mammographies par tomosynthèse :

- toutes les études utilisent un dispositif 3D Hologic Dimension avec ou sans mode Combo, excepté pour 4 études pour lesquelles le dispositif n'est pas précisé [Conant (60), Lang (62), Rafferty (74), Starikov (66)] ;
- les mammographies de toutes les études ont 2 incidences (médio-latérale oblique et cranio-caudale), excepté 1 étude [Lang (62)] qui compare la 3D une incidence à la 2D deux incidences et 7 études qui ne précisent pas le nombre d'incidences par type d'examen mammographique ;
- une double lecture est faite dans 8 études : 5 études européennes [Bernardi (58), Ciatto (59), Lang (62), Skaane (73, 75, 78)] et une étude nord-américaine [Destounis (71)] ;

Caractéristiques des cohortes

La taille des cohortes de femmes incluses varie de 1 048 pour la plus petite cohorte à 454 850 pour la plus grande :

- 3 études incluent entre 1 000 et 2 000 femmes : Destounis (71), Haas (61), Tagliafico (77) ;
- 4 entre 5 000 et 10 000 femmes : Bernardi (58), Ciatto (59), Houssami (76), Lang (62) ;
- 10 études entre 10 000 et 50 000 femmes : Durand (67), Lourenco (69), McCarthy (63), McDonald (80), Powell (70), Rose (64), Skaane (73, 75, 78), Starikov (66) ;
- 3 études entre 50 000 et 100 000 femmes : Aujero (79), Greenberg (68), Sharpe (65) ;
- 1 étude entre 100 000 et 250 000 femmes : Conant (60) ;
- 2 études entre 250 000 et 500 000 femmes : Friedewald (72), Rafferty (74).

Aucune cohorte ne correspond à l'âge de la population cible du programme national français de dépistage organisé du cancer du sein, à l'exception de 6 études qui ont une population cible proche en âge :

- les 3 études norvégiennes ont inclus des femmes âgées de 50 ans à 69 ans : Skaane (73, 75, 78) ;
- une étude italienne a inclus les femmes âgées de 48 à 71 ans : Ciatto (59) ;
- deux études ont inclus des femmes âgées de 40 à 74 ans : 1 étude nord-américaine [Conant (60)], et 1 suédoise [Lang (62)].
- pour le reste des études, l'âge des femmes incluses dans les cohortes est très inférieur à 50 ans pour la borne inférieure (les inclusions pouvant débuter pour les plus jeunes dès 18 ans), et très supérieur à 74 ans pour la borne haute (les inclusions pouvant aller

pour les plus âgées jusqu'à 92 ans). 5 études ne précisent pas l'âge des femmes incluses : Friedewald, 2014 (72), Greenberg, 2014 (68), Powell, 2017 (70), Rafferty, 2016 (74), Starikov, 2016 (66).

Les inclusions des femmes constituant les cohortes peuvent être contemporaines ou réalisées sur des périodes différentes :

- dans 16 études sur 23, les inclusions sont réalisées de manière consécutive et 8 études sont en *crossover* : les 7 études européennes et 1 étude nord-américaine [Houssami (76)] ;
- dans 7 études, les inclusions des cohortes comparées sont faites avant et après l'introduction de la mammographie par tomosynthèse (1 an sépare en moyenne les périodes d'inclusion) : Aujero (79), Friedewald (72), Lourenco (69), McCarthy (63), McDonald (80) Rose (64), Sharpe (65).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Onze études sur 23 détaillent leurs critères d'inclusion et 17 études sur 23 leurs critères d'exclusion. Ces critères varient de manière importante entre les études :

- mammographies hors protocole (13 études) pour des raisons très variables : inéligibilité, procédure incomplète, indisponibilité du matériel ou du personnel, mammographie unilatérale ou uniquement une mammographie 2D et pas de 3D ;
- refus de participer (9 études), pertes de vue (1 étude) ;
- lecteur inexpérimenté (7 études avec une définition très variable de l'inexpérience : < 50 mammographies/an ou < 500 lectures pendant la période de l'étude ou < 1 an d'expérience ou dépistage pendant le 1^{er} mois d'introduction de la 3D ;
- antécédent personnel de cancer du sein (6 études) ou cancer du sein en cours (3 études) ou symptômes faisant suspecter un cancer du sein (4 études) ;
- prothèse mammaire (5 études) ou seins très volumineux (2 études) ;
- motif d'exclusion non précisé (6) ;
- mammographie réalisée dans les 3 à 12 mois précédant l'étude (2 études) ;
- grossesse ou allaitement en cours (2 études) ;
- femmes ne parlant ni anglais, ni suédois (1 étude) ;

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation sont en majorité le taux de détection et le taux de rappel :

- le taux de détection [exprimé en nombre de cas identifiés pour 1000 femmes dépistées, en taux différentiel, en risque relatif (RR) ou en Odds ratio (OR)] est rapporté dans 21 études sur 23, dont 11 rapportent le taux de détection pour les cancers invasifs et/ou les cancers *in situ* ;
- le taux de rappel (en pourcentage) est rapporté dans 22 études sur 23, dont 11 études calculent la valeur prédictive positive (VPP) du rappel, et 3 l'OR ajusté ou non du rappel [Aujero (79), Conant (60), Durand (67)] et 1 étude le RR de rappel [Sharpe (65)] ;
- le taux de biopsie (en pourcentage) est rapporté dans 12 études sur 23, dont 6 calculent la VPP de la biopsie [Aujero (79), Friedewald (72), Greenberg (68), McCarthy (63), Powell (70), Rose (64)] ;
- le taux de faux positifs du dépistage est rapporté dans 7 études [Aujero (79), Bernardi (58), Ciatto (59), Houssami (76), Skaane (73, 75, 78)] et la VPP du dépistage dans 5 études [Conant (60), Destounis (71), Greenberg (68), Lang (62), Lourenco (69)] ;
- des critères d'évaluation complémentaires sont également rapportés : temps de lecture [Skaane (75, 78)], taux de rappel en fonction du radiologue [Destounis (71)], caractéristiques architecturales des images mammographiques [Lourenco (69)], influence du rang de dépistage [Conant (60), Lang (62), McCarthy (63), McDonald (80), Powell (70), Sharpe (65)].

3.2.3 Qualité des méta-analyses sélectionnées

► Méthodologie de réalisation des méta-analyses

La méthodologie des 5 méta-analyses sélectionnées est bien décrite : objectif, stratégie de sélection de la littérature (critères d'inclusion et d'exclusion), caractéristiques des populations des études qu'elles ont incluses, critères d'analyse et tests statistiques utilisés (une analyse détaillée de la qualité méthodologique des méta-analyses est présentée en annexe 8.10.1, Tableaux 38 et 39).

Les méta-analyses ont des limites méthodologiques liées à l'hétérogénéité des études incluses concernant : le design des études, les populations incluses, les critères de rappel et de dépistage, le rang de dépistage, la multiplication des analyses en sous-groupe, les dispositifs de mammographie par tomosynthèse utilisés. Les auteurs des méta-analyses ont évalué l'hétérogénéité, réalisé des sous-analyses prenant en compte certains facteurs de variabilité et discuté des potentiels biais liés notamment au design des études (rétrospectif, prospectif), au pourcentage de femmes ayant une densité mammaire augmentée, à la performance du radiologue lecteur et au critère de rappel.

- Les analyses ont été faites en séparant les études rétrospectives nord-américaines, des études prospectives européennes dont le design est très différent (voir paragraphe « Design des études » ci-après) : Hodgson (55), Houssami (56), Marinovich (52), Phi (53).
- Du fait de l'hétérogénéité des études incluses dans les méta-analyses (données insuffisantes ou des résultats contradictoires), plusieurs sous-analyses n'ont pu être réalisées :
 - ✓ le taux de rappel [Hodgson (55)] ;
 - ✓ le taux de faux positif [Hodgson (55) Houssami (56)] ;
 - ✓ le caractère invasif ou *in situ* des cancers [Hodgson (55)] ;
 - ✓ les analyses de sensibilité sur la double ou simple lecture [Phi (53)].
- L'impact de l'âge des femmes ou de la proportion de femmes à haut risque de cancer du sein n'a été analysé dans aucune des méta-analyses.
- L'impact de la proportion de femmes ayant une densité mammaire augmentée sur les résultats n'est évalué que dans la méta-analyse de Marinovich (52).
- Les études incluses dans les méta-analyses combinent plusieurs procédures de dépistage et l'impact de ces différentes combinaisons sur les résultats n'a été évalué dans aucune des méta-analyses.

Cette hétérogénéité des études peut influencer les résultats des comparaisons et favoriser la 3D (en association ou non à la 2D) au détriment de la 2D seule.

► Impact des faiblesses méthodologique des études sur la qualité des méta-analyses

Les différentes sources d'hétérogénéité et d'impact sur les résultats d'analyse sont présentées dans le texte et le Tableau 10 ci-après (une analyse détaillée de la qualité méthodologique des études est présentée en annexe 8.9.1, Tableaux 34, 35, 36) :

Design des études

En l'absence d'étude randomisée, les méta-analyses ont inclus des études prospectives en *crossover* et des études rétrospectives non en *crossover* avec des cohortes qui ne sont pas toujours contemporaines. Ce regroupement nécessite que pour ces dernières, il y ait comparabilité des groupes pour les paramètres qui pourraient influencer les résultats.

- Les études rétrospectives sont toutes nord-américaines avec des inclusions de cohortes souvent non contemporaines (notamment du fait de l'introduction de la 3D à des périodes différentes) et un dépistage recommandé à partir de 45 ans avec : une mammographie annuelle pour les femmes entre 45 et 54 ans, une mammographie tous les 2 ans pour les femmes à partir de 55 ans et tant que l'espérance de vie est estimée supérieure à 10 ans. Lorsque les cohortes sont contemporaines, il n'est pas toujours

clair si les inclusions sont bien consécutives. Ces études rétrospectives peuvent être à l'origine d'un biais de sélection des femmes incluses, les cohortes étant bien souvent non contemporaines (7 études sur les 23), les critères de rappel ou de détection ayant pu être modifiés au cours des années (ces études comparant les procédures de dépistage avant l'utilisation de la 3D et après l'introduction de la 3D).

- Les études prospectives sont toutes européennes (et toutes en *crossover*), et en Europe les programmes de dépistage varient selon le pays : Italie (dépistage annuel entre 45 et 49 ans et biennal entre 50 et 74 ans), Norvège (dépistage biennal entre 50 et 69 ans) et Suède (dépistage tous les 18 mois à 2 ans entre 40 et 74 ans).
- La procédure de dépistage varie également entre les études incluses dans les méta-analyses : simple lecture ou double lecture (8 études avec double lecture, 7 avec simple lecture, pour 8 non précisé), nombre d'incidences par sein (2 incidences dans 15 études, 1 incidence dans 1 étude, non précisé dans 7 études).
- Des biais peuvent être liés à l'orientation préférentielle des femmes vers telle ou une telle procédure.

Caractéristiques des populations incluses

La comparabilité statistique entre les cohortes n'a pas été systématiquement testée dans les études. Lorsque cela a été le cas, elle a montré que les cohortes diffèrent de manière statistiquement significative en ce qui concerne la densité mammaire, l'âge, ou les facteurs de risque de cancer du sein. Les pertues de vue sont rarement mentionnées. Les populations incluses dans les études ne sont pas toujours représentatives des populations participant au dépistage du cancer du sein en pratique.

- L'âge des femmes incluses dans les 22 études est variable, avec une fourchette d'âge minimal comprise entre plus de 18 ans et 54 ans, et une fourchette d'âge maximal comprise entre 60 ans et 92 ans. Or le risque de cancer du sein varie avec l'âge des femmes, ce qui peut générer un biais de surdiagnostic car les femmes âgées de moins de 50 ans orientées dans le dépistage le sont en raison de l'existence de facteurs de risque de cancer du sein (personnels ou familiaux) ou de symptômes faisant suspecter un cancer. Ainsi, pour les études ayant précisé les pourcentages de femmes ayant de tels antécédents : les femmes à haut risque de cancer du sein sont dans une proportion allant de 1 % à 54 % des femmes incluses selon les études.
- Les études mélangent des femmes ayant ou non des antécédents personnels (3 % à 6 % selon les 5 études ayant précisé cette information) ou familiaux (3 % à 26 % selon les 5 études ayant précisé cette information) de cancer du sein ou des femmes symptomatiques ce qui peut avoir pour impact une augmentation du taux de détection.
- Les études incluent un pourcentage variable de femmes ayant une densité mammaire augmentée (la proportion de femmes ayant une densité mammaire augmentée varie de 17 % à 67 % selon les 20 études ayant rapporté l'information), ce qui peut avoir comme impact un biais de sélection (ces femmes ayant préférentiellement une 3D) ou un biais lié au fait que les femmes ayant une densité mammaire augmentée auraient un risque de cancer du sein plus élevé. Les auteurs de la méta-analyse de Marinovich (52) ont fait une analyse de sensibilité en excluant les études dans lesquelles le pourcentage de femmes ayant une densité mammaire augmentée était discordant par rapport aux autres études.
- Nombre de femmes : le nombre de femmes incluses dans les études varie de 1 048 pour la plus petite cohorte à 454 850 pour la plus grande (médiane sur les 23 études : 17 955). La puissance statistique de la comparaison dépend entre autres du nombre de sujets inclus dans l'étude. Les méta-analyses, comme les études incluses, n'ont pas défini au préalable le nombre de sujets nécessaires à inclure pour mettre en évidence un effet. Les auteurs des méta-analyses n'ont pas exclu de leur analyse les études ayant un petit nombre de sujets pour évaluer leur impact sur les résultats et ont décidé de ne pas réaliser de méta-analyse si les sous-groupes étaient trop petits.

Critères de rappel et de confirmation diagnostique

Des biais peuvent être liés aux courbes d'apprentissage de la 3D. Le niveau de formation des radiologues est extrêmement variable et le nombre de lectures réalisées par chaque radiologue également : cependant les données n'ont pas été systématiquement évaluées en fonction du niveau d'apprentissage du lecteur. Ces éléments peuvent avoir un impact sur le taux de rappel et le taux de détection.

- La séquence des lectures (toujours la même procédure en premier) et la présence ou non d'un arbitrage en cas de désaccord peut influencer sur les résultats. La lecture des clichés selon les procédures n'est pas toujours indépendante (lecture 2D puis 3D par le même radiologue).
- Selon les études, les femmes sont rappelées si l'un des radiologues lecteur considère que le dépistage est positif (il n'y a pas d'arbitrage), ou après consensus entre les deux radiologues lecteurs sur les cas de dépistage positif. Les auteurs de la méta-analyse de Marinovich (52) ont fait une analyse de sensibilité en excluant les études dans lesquelles le taux de rappel était discordant par rapport aux autres études ; ceux de la méta-analyse de Phi (53) ont fait une analyse de sensibilité sur les critères de rappel.
- Selon les études, la confirmation diagnostique est faite par analyse histologique après biopsie ou exérèse chirurgicale, mais également par un suivi dont la durée varie de 4 mois à 24 mois (durée de suivi non précisée dans 13 études).
- Les femmes pour lesquelles le dépistage est négatif ne sont pas toujours suivies. Le devenir à long terme de ces femmes est méconnu et la durée de suivi est extrêmement variable, de sorte que les auteurs des études n'ont pas évalué le taux de vrais positifs et de vrais négatifs.

Rang du dépistage

Les études ne précisent pas toujours le pourcentage de femmes ayant un premier dépistage et celles ayant eu plusieurs procédures successives de dépistage. Le rang du dépistage peut générer un biais si on considère que l'efficacité du dépistage dépend de ce rang (notamment si on compare le 1^{er} passage à un dépistage subséquent, l'incidence du cancer du sein étant plus élevée dans la cohorte de femmes ayant une mammographie de novo et plus basse dans la cohorte de femmes ayant déjà eu une ou plusieurs mammographies de dépistage).

Analyses en sous-groupes

Différentes analyses en sous-groupes ont été réalisées dans les méta-analyses. Les auteurs ont choisi parfois de ne pas réaliser de méta-analyse sur ces sous-groupes, soit parce que le nombre de sujets était jugé trop faible, soit parce que les résultats des études étaient contradictoires. En théorie, ces analyses sont pertinentes s'il y a interaction entre le critère utilisé pour définir ces sous-groupes d'analyse et l'action mesurée et à condition de corriger le risque de 1^{re} espèce. En pratique, dans les méta-analyses, il n'est pas précisé si le risque de 1^{re} espèce a été corrigé. Les auteurs des méta-analyses de Yun (54) et Hodgdon (55) ont fait des sous-analyses sur les caractéristiques des cancers du sein identifiés (invasifs ou *in situ*, grade, taille, présence ou non de métastase, localisation).

Dans les études incluses, beaucoup de sous-analyses sont parfois réalisées (stratification des données sur les caractéristiques histologiques et cliniques des cancers, la densité mammaire), mais sans comparaisons statistiques. En cas de comparaisons, la multiplication des analyses liées aux multiples ajustements sur de très nombreux critères pose la question de la robustesse de ces analyses. De plus, toutes les analyses et sous-analyses ne donnent pas lieu à des comparaisons statistiques, ce qui limite la portée des résultats observés pour les critères d'évaluation concernés. Ainsi, la comparaison des cohortes n'a pas été statistiquement évaluée dans 12 études, en ce qui concerne :

- l'âge [Conant (60), Destounis (71), Friedewald (72), Greenberg (68), Haas (61), Sharpe (65), Starikov (66)] ;
- et/ou la densité mammaire [Conant (60), Greenberg (68), Haas (61), Rafferty (74), Rose (64), Skaane (73, 75), Starikov (66), Tagliafico, 2016 (77)].

Extrapolation des résultats à d'autres dispositifs de mammographie par tomosynthèse

Les systèmes de mammographie par tomosynthèse utilisés dans les études incluses dans les méta-analyses concernent exclusivement des dispositifs du fabricant Hologic. Il en résulte qu'il est impossible de généraliser les résultats de ces études à l'ensemble des dispositifs. Une question reste en suspens, à savoir si tous les dispositifs disponibles sont équivalents en termes de performance et si les performances évaluées dans les méta-analyses leur sont applicables.

Tableau 10. Présentation synthétique de la méthodologie des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

1 ^{er} auteur, année de public. réf.	Cohortes comparées			Critères		Facteurs confondants		Mammographie				Critères d'évaluation				Suivi diag.
	Nbre total	Âges extr. (ans)	Contemp.	Incl.	Excl.	FdeR	Densit.	Nbre d'incid.	Dbi. lect.	Rg.	Fabricant 3D	R	B	D	Autre	
Aujero, 2017 (79)	78 810	< 40 à > 80	non	NP	P	NP	P	NP	non	NP	Hologic	P	P	P	F+	NP
Bernardi, 2016 (58)	9 672	> 49	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	NP	NP	P	F+	NP
Ciatto, 2013 (59)	7 235	48-71	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	P±	NP	P	F+	NP
Conant, 2016 (60)	198 881	40-74	oui	NP	P	NP	P	NP	NP	P	NP	P	P	P	F- Se Spe VPP	NP
Destounis , 2014 (71)	1 048	30-92	oui	NP	NP	P	P	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	P	P	P	VPP	12 mois
Durand, 2015 (67)	17 955	< 40 à ≥ 70	oui	NP	P	P	P	2 par procéd.	non	NP	Hologic	P	NP	P	-	NP
Friede- wald, 2014 (72)	454 850	NP	non	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Hologic	P	P	P	-	4 mois
Green- berg, 2014 (68)	59 617	NP	oui	NP	P	P±	P±	2 par procéd.	non	NP	Hologic	P	P	P	VPP	4 mois
Haas, 2013 (61)	1 358	< 40 à ≥ 70	oui	NP	P	P	P	2 par procéd.	NP	NP	Hologic	P	NP	P	-	NP
Houssami , 2014 (76)	7 292	≥ 48	oui <i>crossover</i>	P	NP	NP	NP	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	NP	P	P	F+	NP
Lang, 2016 (62)	5 700	40-74	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P	1 en 3D 2 en 2D	oui	P	NP	P	NP	P	VPP	12 mois
Lourenco, 2015 (69)	25 498	29-91	non	NP	NP	P	P	NP	NP	NP	Hologic	P	P	P	Spe VPP	12 mois
McCarthy, 2014 (63)	26 299	< 40 à ≥ 70	non	P	NP	NP	P	2 par procéd.	non	P	Hologic	P	P	P	-	12 mois

Tableau 10 (suite). Présentation synthétique de la méthodologie des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

1 ^{er} auteur, année de public. réf.	Cohortes comparées			Critères		Facteurs confondants		Mammographie				Critères d'évaluation				Suivi diag.
	Nbre total	Âges extr. (ans)	Contemp.	Incl.	Excl.	FdeR	Densit.	Nbre d'incid.	Dbl. lect.	Rg.	Fabricant 3D	R	B	D	Autre	
McDonald , 2016 (80)	23 958	< 40 à ≥ 70	non	NP	P	NP	P	2 par procéd.	non	P	Hologic	P	P	P	-	12 mois
Powell, 2017 (70)	12 781	NP	oui par période	P	P	NP	NP	2 par procéd.	NP	P	Hologic	P	P	P	-	NP
Rafferty, 2016 (74)	452 320	NP	oui	NP	NP	NP	P	NP	NP	NP	NP	P	NP	P	-	NP
Rose, 2013 (64)	23 355	≥ 18	non	P	P	NP	P	NP	NP	NP	Hologic	P	P	P	-	6 mois
Sharpe, 2016 (65)	75 760	< 40 à ≥ 70	non	P	P	P	P	2 par procéd.	NP	P	Hologic	P	NP	P	-	NP
Skaane, 2013 (73)	12 621	50-69	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	NP	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	P	NP	P	F+	NP
Skaane, 2013 (75)	12 621	50-69	oui <i>crossover</i>	NP	P	NP	P	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	P	NP	P	F+ Tps	NP
Skaane, 2014 (78)	24 901	50-69	oui <i>crossover</i>	NP	P	NP	P±	2 par procéd.	oui	NP	Hologic	P	NP	P	F+ Tps	24 mois
Starikov, 2016 (66)	16 789	NP	oui	P±	P	NP	P	NP	non	NP	NP	P	NP	NP	-	NP
Tagliafico, 2016 (77)	3 231	38-88	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P±	2 en 3D	non	NP	Hologic	P	NP	P	-	12 mois
B : taux de biopsie ; Contemp. : cohortes contemporaines ; D : taux de détection ; Dbl. lect. : double lecture ; Densit. : densité mammaire ; Excl. : exclusions ; Ext. : extrêmes ; F+ : faux positif ; F- : faux négatif ; FdeR : facteurs de risque ; Incl. : inclusions ; Nbre : nombre ; Nbre d'incid. : nombre d'incidences par sein ; NP : non précisé ; P : précisé ; Procéd. : procédure de dépistage ; R : taux de rappel ; Réf. : référence ; Rg. : rand de dépistage ; Suivi diag. : durée de suivi pour confirmer le diagnostic ; VPP : valeur prédictive positive du dépistage ; 3D : mammographie par tomosynthèse.																

3.2.4 Résultats des méta-analyses sélectionnées

Les cinq méta-analyses ont évalué, en comparaison à la 2D, la performance de l'introduction de la 3D en association à la 2D ou la 2Ds (sans dissocier la 2D de la 2Ds dans leur analyse). Une synthèse de leurs résultats respectifs est présentée dans le texte et le Tableau 11 ci-après (les résultats détaillés de chaque méta-analyse est présenté en annexe 8.10.2, Tableau 40).

► Taux de détection (3D+2Dou2Ds vs 2D)

Tous cancers (invasifs + *in situ*)

- Le taux de détection tous cancers (invasifs + *in situ*) est augmenté de manière statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire, lorsque les études prospectives et rétrospectives sont poolées : RR de 1,29 dans Yun (54) ; taux différentiel de cancers de +1,6 ‰ dans Marinovich (52) ; OR de 1,40 dans Marinovich (52).
- Le taux de détection tous cancers est statistiquement significativement augmenté dans les études prospectives en *crossover* :
 - ✓ quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses : taux différentiel de +2,4 ‰ dans Marinovich (52) et de +2,43 ‰ dans Hodgson (55) ; OR de 1,47 dans Marinovich (52) ;
 - ✓ chez des femmes ayant une densité mammaire augmentée : taux différentiel de +3,9 ‰ dans Houssami (56), RR de 1,52 dans Phi (53).
- Le taux de détection tous cancers est statistiquement significativement augmenté dans les études rétrospectives non en *crossover* :
 - ✓ quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses : taux différentiel de +1,1‰ dans Marinovich (52), OR de 1,35 dans Marinovich (52) ;
 - ✓ chez des femmes ayant une densité mammaire augmentée : RR de 1,33 dans Phi (53) ; taux différentiel de +1,4 ‰ dans Houssami (56).

Cancers invasifs

- Le taux de détection des cancers invasifs est statistiquement significativement augmenté lorsque les études rétrospectives et prospectives sont poolées : RR de 1,33 dans Yun (54) ; OR de 1,4 dans Marinovich (52) ; taux différentiel de cancers de +2,33 ‰ dans Hodgson (55).
- Le taux de détection des cancers invasifs est statistiquement significativement augmenté dans les études prospectives en *crossover* :
 - ✓ quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses : taux différentiel de détection de +2,4 ‰ dans Marinovich (52) ;
 - ✓ chez des femmes ayant une densité mammaire augmentée : taux différentiel de cancers de +3,9 ‰ dans Houssami (56).
- Le taux de détection des cancers invasifs est statistiquement significativement augmenté dans les études rétrospectives non en *crossover* chez des femmes ayant une densité mammaire augmentée : taux différentiel de détection de 1,4 ‰ dans Houssami (56).

► Taux de rappel (3D+2Dou2Ds vs 2D)

Tous cancers (invasifs + *in situ*)

- Le taux de rappel tous cancers (invasifs + *in situ*) est diminué de manière statistiquement significative dans les études rétrospectives et prospectives lorsqu'elles sont poolées et quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses : taux différentiel de -2,2 % et OR de 0,80 dans Marinovich (52).
- Le taux de rappel tous cancers (invasifs + *in situ*) est diminué de manière statistiquement significative dans les études rétrospectives non en *crossover* chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée : taux différentiel de -23,3 % dans Houssami (56) ; RR de 0,72 dans Phi (53).

- Le taux de rappel tous cancers (invasifs + *in situ*) dans les études en crossover :
 - ✓ est augmenté de manière statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses : OR de 1,13 dans Marinovich (52), taux différentiel de rappel de +0,5 % dans Marinovich (52) ;
 - ✓ est augmenté de manière statistiquement significative chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée : OR de 1,12 dans Phi (53).
- Les données sur le taux de rappel sont contradictoires et aucune méta-analyse n'est réalisée dans Houssami (56).

► **Taux de faux positifs**

- Le taux de faux positifs est diminué de manière statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses, dans la méta-analyse de Marinovich (52) poolant les études prospectives et rétrospectives (OR de 0,77) ou analysant séparément les études rétrospectives (OR de 0,69).

Tableau 11. Descriptif synthétique, résultats et limites des méta-analyses sélectionnées comparant la 3D+2D versus 2D

1 ^{er} auteur, réf.	Rappel descriptif, conclusions des auteurs	Commentaires et limites de la méta-analyse
Hodgson (55)	<u>Descriptif synthétique</u> - La méta-analyse est fondée sur 8 études observationnelles publiées 2013-2014 : 5 études rétrospectives nord-américaines, 3 études prospectives européennes. - Les données des études incluses concernent la comparaison : 3D vs 2D (2 études), 3D+2D vs 2D (5 études), 3D+2D vs 3D+2Ds (1 étude), 3D+2D vs 2Ds (1 étude). - Les critères d'évaluation sont le risque relatif de détection, de rappel et de faux+. - Les sous-analyses séparent les études européennes et nord-américaines, les cancers invasifs + <i>in situ</i> et les cancers invasifs. <u>Résultats</u> - Une seule méta-analyse des données a été faite sur le taux de détection des cancers (invasif + <i>in situ</i>, invasifs, <i>in situ</i>) dans les études européennes. ✓ Le taux de détection des cancers invasifs + <i>in situ</i> et des cancers invasifs est statistiquement significativement augmenté avec 3D+2D par comparaison à 2D. ✓ Aucune différence statistiquement significative entre les deux procédures pour le taux de détection des cancers <i>in situ</i>. - Aucune autre méta-analyse n'a été réalisée en ce qui concerne le taux de détection des études nord-américaines, le taux de rappel et le taux de faux+ des études européennes et nord-américaines, malgré l'analyse séparée des études européennes et nord-américaines.	- La qualité de la méta-analyse est moyenne : pas d'analyse statistique pour certains paramètres, pas d'explication valide quant à la décision de ne pas faire de méta-analyse sur certaines données (faux positifs, taux de rappel), pas de test d'hétérogénéité rapporté pour les données pour lesquelles il y a eu une méta-analyse (taux de détection). - Les auteurs n'expliquent pas comment ils regroupent les données pour les analyses (les références des études utilisées dans ces regroupements ne sont pas rapportées par analyse). - Les auteurs précisent comme critère d'inclusion « études avec suivi des femmes à long terme », cependant ils incluent dans leur méta-analyse des études pour lesquelles le suivi des femmes est incomplet et dans 6 études sur les 8 incluses il n'y a pas eu une confirmation diagnostique par analyse histologique. - Les conclusions ne sont pas en accord avec les résultats puisque les auteurs n'ont fait une méta-analyse que sur une petite partie des données analysées et ont présenté les résultats individuels de chaque étude. - 4 modalités de procédures de dépistage comparées sont rapportées pour l'ensemble des 8 études : les auteurs ne précisent pas leurs critères d'extraction de données pour ces différentes modalités.

Tableau 11 (suite). Descriptif synthétique, résultats et limites des méta-analyses sélectionnées comparant la 3D+2D ou 2Ds *versus* 2D

1 ^{er} auteur, réf.	Rappel descriptif, conclusions des auteurs	Commentaires et limites de la méta-analyse
Houssami (56)	<u>Descriptif synthétique</u> - La méta-analyse est fondée sur 8 études observationnelles publiées 2013-2016 : 4 études rétrospectives nord-américaines, 4 études prospectives européennes en <i>crossover</i>. - Les données des études incluses concernent la comparaison : 3D vs 2D (2 études), 3D+2D vs 2D (5 études), 3D+2Ds vs 2D (1 étude), 3D+2D vs 3D+2Ds (1 étude), 3D vs écho. (1 étude). - Les critères d'évaluation sont le risque relatif de détection et du taux de rappel. - Les sous-analyses séparent les études européennes et nord-américaines. <u>Résultats</u> - Les résultats montrent un taux de détection statistiquement significativement plus élevé avec la procédure 3D+2D, cette augmentation étant plus marquée pour les études européennes (dépistage biennal) par comparaison aux études nord-américaines (dépistage annuel). - Le taux de rappel est statistiquement significativement diminué dans les études rétrospectives nord-américaines.	En ce qui concerne les études prospectives : - 1 étude (77) sur les 4 études prospectives incluses comporte une simple lecture et mélange des femmes ayant un dépistage biennal et un dépistage annuel, tandis que les 3 autres études comportent une double lecture. - 1 étude prospective (62) compare la procédure 3D à la 2D, tandis que les trois autres comparent la 3D+2D à la 2D. - Aucune méta-analyse des données du taux de rappel n'a été réalisée pour les études européennes, car pour 2 études les données étaient inexploitable et pour les deux autres l'effet était contradictoire. - 5 modalités de procédures de dépistage comparées sont rapportées pour l'ensemble des 8 études : les auteurs ne précisent pas leurs critères d'extraction de données pour ces différentes modalités. Les auteurs ne discutent pas des limites de leur méta-analyse en dehors de la différence d'amplitude d'augmentation du taux de détection, expliquée par la différence de design de la procédure de dépistage (biennal vs annuel).
Marinovich (52)	<u>Descriptif synthétique</u> - La méta-analyse est fondée sur 17 études observationnelles publiées 2013-2017 : 13 études rétrospectives nord-américaines avec comparaison de cohortes incluses de manière indépendante, 4 études prospectives européennes en <i>crossover</i>. - Les données des études incluses concernent la comparaison : 3D vs 2D (4 études), 3D+2D vs 2D (12 études), 3D+2Ds vs 2D (2 études), 3D+2D vs 3D+2Ds (1 étude), 3D+2Ds vs 2Ds (2 études), 3D+2D+écho. vs 2D (1 étude). - Les critères d'évaluation sont le risque relatif de détection, de rappel et de faux+. - Les sous-analyses séparent les études européennes et nord-américaines, les cancers invasifs + <i>in situ</i> et les cancers invasifs.	- Les études prospectives et rétrospectives incluses dans la méta-analyse ont un protocole différent : 11 comparent la procédure 3D+2D à la 2D, 4 études comparent la 3D à la 2D et 3 études comparent trois combinaisons de procédures mammographiques (2D, 3D, 2Ds) : les auteurs ne précisent pas comment les données ont été extraites au regard de ces différences de design. - Des résultats statistiquement non significatifs sont interprétés en tant que « tendance d'effet ». - 6 modalités de procédures de dépistage comparées sont rapportées pour l'ensemble des 17 études : les auteurs ne précisent pas leurs critères d'extraction de données pour ces différentes modalités.

Tableau 11 (suite). Descriptif synthétique, résultats et limites des méta-analyses sélectionnées comparant la 3D+2D ou 2Ds *versus* 2D

1 ^{er} auteur, réf.	Rappel descriptif, conclusions des auteurs	Commentaires et limites de la méta-analyse
Marinovich (suite) (52)	<u>Résultats</u> - Les résultats montrent un taux de détection statistiquement significativement plus élevé avec la procédure 3D+2D, cette augmentation étant plus marquée pour les études européennes (dépistage biennal) par comparaison aux études nord-américaines (dépistage annuel). - Le taux de rappel est statistiquement significativement diminué, excepté lorsque l'analyse concerne les études prospectives européennes. - Une hétérogénéité statistiquement significative a été identifiée entre les groupes d'études européennes et nord-américaines. - Les analyses des facteurs confondants (cohortes se chevauchant, densité mammaire) ne modifient pas de manière statistiquement significative les résultats.	- Les limites méthodologiques rapportées par les auteurs concernent les biais des études rétrospectives liées au pourcentage variable de femmes ayant une densité mammaire augmentée ou au choix des examens de dépistage variable selon les études. - Les auteurs attribuent la différence de résultats entre les études européennes et les études nord-américaines au fait que le taux de rappel standard est plus élevé aux États-Unis qu'en Europe et que le rythme de dépistage est annuel pour un dépistage biennal en Europe.
Phi (53)	<u>Descriptif synthétique</u> - La méta-analyse est fondée sur 11 études publiées entre 2013 et 2016 : 7 études nord-américaines rétrospectives, 3 études européennes prospectives en <i>crossover</i>. - Les données des études incluses concernent la comparaison : 3D vs 2D (4 études), 3D+2D vs 2D (7 études), 3D+2Ds vs 2D (1 étude), 3D+2Ds vs 2Ds (1 étude), 3D+2D+écho. vs 2D (1 étude). - Les critères d'évaluation sont le risque relatif de détection et de taux de rappel. - Des sous-analyses ont été réalisées en fonction des critères de rappel. <u>Résultats</u> Le risque relatif de détection de cancer chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée : - est statistiquement significativement plus élevé avec la 3D dans les études rétrospectives et prospectives. Le risque relatif de rappel chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée : - diminue significativement de manière statistiquement significative pour les études rétrospectives ; - n'est pas statistiquement significatif pour les études prospectives ; - diminue de manière statistiquement significative, quel que soit le critère de rappel ; - L'hétérogénéité des études rétrospectives n'a pas d'impact sur la robustesse des résultats de la méta-analyse.	- La performance du dépistage du cancer du sein a été évaluée chez des femmes ayant une densité mammaire augmentée, mais la méthode de sélection des études (nombre de femmes ayant une densité mammaire augmentée ≥ 100) ne semble pas robuste dès lors que le pourcentage de femmes ayant une densité mammaire augmentée est hétérogène entre les études (17 % à 67 %) et que cette hétérogénéité de pourcentage n'a pas été testée. - 5 modalités de procédures de dépistage comparées sont rapportées pour l'ensemble des 11 études : les auteurs ne précisent pas leurs critères d'extraction de données pour ces différentes modalités.

Tableau 11 (suite). Descriptif synthétique, résultats et limites des méta-analyses sélectionnées comparant la 3D+2D vs 2D

1 ^{er} auteur, réf.	Rappel descriptif, conclusions des auteurs	Commentaires et limites de la méta-analyse
Yun (54)	<u>Descriptif synthétique</u> - La méta-analyse est fondée sur 11 études observationnelles publiées 2013-2016 : 7 études rétrospectives nord-américaines, 4 études prospectives européennes en <i>crossover</i>. - Les données des études incluses concernent la comparaison : 3D vs 2D (4 études), 3D+2D vs 2D (7 études), 3D+2Ds vs 2D (1 étude) et 3D+2Ds vs 2Ds (1 étude). - Les critères d'évaluation sont le risque relatif de détection et de taux de rappel. - Des sous-analyses ont été réalisées en fonction des caractéristiques cliniques et histologiques des cancers du sein identifiés. <u>Résultats</u> - Les résultats montrent un taux de détection statistiquement significativement plus élevé avec la procédure 3D+2D pour les cancers invasifs + <i>in situ</i>, les cancers invasifs, les cancers de taille T1, les cancers sans atteinte ganglionnaire, les cancers de grade I et II-III, et les carcinomes canalaux ou lobulaires. - Le taux de détection n'est pas augmenté en ce qui concerne les cancers <i>in situ</i>, les cancers de taille T2 et les cancers avec atteinte ganglionnaire. - Aucune hétérogénéité statistiquement significative entre les études n'a été identifiée. - Les analyses des facteurs confondants n'ont pas mis en évidence de facteurs pouvant altérer la robustesse des méta-analyses.	- L'impact de l'âge ou de la densité mammaire sur les résultats n'a pas été évalué. - 4 modalités de procédures de dépistage comparées sont rapportées pour l'ensemble des 11 études : les auteurs ne précisent pas leurs critères d'extraction de données pour ces différentes modalités. Les limites discutées par les auteurs sont les suivantes : - concernant les études rétrospectives, les groupes comparés n'ont pas été inclus de manière contemporaine, et ne comportent qu'une simple lecture ; - un risque élevé de biais est associé au groupe de femmes ayant un dépistage négatif, étant donné que ces femmes ne sont pas rappelées pour des examens complémentaires ; - on ne peut parler de procédure en aveugle car le pathologiste savait que les biopsies sont recommandées sur la base de résultats radiologiques suspects ; - les auteurs ont estimé que le nombre de femmes incluses n'était pas suffisant pour permettre des sous-analyses robustes, et notamment que les critères d'inclusions des femmes variaient trop selon les études.
2D : mammographie numérique ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; réf. : référence ; 2Ds : mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique des images mammographiques en mode 2D ; écho. : échographie mammaire ; réf. : référence.		

3.2.5 Synthèse des résultats des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Les résultats varient avec le design de l'étude, les combinaisons de mammographies comparées, les populations incluses. Si une majorité d'études rapportent une augmentation du taux de détection et une diminution du taux de rappel avec l'introduction de la 3D dans la procédure de dépistage du cancer du sein, des résultats contradictoires sont également observés. Les résultats sont présentés par procédure comparée dans le texte et le Tableau 12 ci-après (les résultats détaillés des études sont présentés en annexe 8.9.2, Tableau 37).

3D versus 2D

Cinq études comparent les procédures 3D et 2D :

- les résultats concernant le taux de rappel sont discordants : diminution statistiquement significative dans 3 études [Lourenco, 2015 (69), McCarthy, 2014 (63), Sharpe, 2016 (65)], augmentation statistiquement significative dans 2 autres [Lang (62), McDonald (80)] ;
- les résultats concernant le taux de détection sont également discordants : augmentation statistiquement significative dans 2 études [Lang (62), Sharpe, 2016 (65)], absence de différence statistiquement significative dans les autres 4 études [Lourenco (69) McCarthy, 2014 (63) McDonald, 2016 (80)] ;
- les 3 études [Lourenco (69), McCarthy, (63), McDonald (80)] rapportant un taux de biopsie ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre 3D et 2D.

3D+2D versus 2D

Quatorze études comparent les procédures 3D+2D et 2D :

- 10 études rapportent une diminution statistiquement significative du taux de rappel, 2 études ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre les procédures comparées [Durand (67), Skaane (75)], 2 études n'ont pas évalué le taux de rappel [Bernardi (58), Ciatto (59)] ;
- les résultats concernant le taux de détection sont discordants : augmentation statistiquement significative de la détection des cancers invasifs + *in situ* dans 8 études [Bernardi (58), Ciatto (59), Conant (60), Friedewald (72), Greenberg (68), Rafferty (74), Rose (64), Skaane (75)], absence de différence statistique significative dans 5 études [Aujero (79), Durand (67), Haas (61), Powell (70), Starikov (66)] et 1 étude n'a pas fait de comparaison statistique des données [Destounis (71)] ;
- 8 études ont évalué comparativement le taux de détection des cancers invasifs : augmentation statistiquement significative dans 4 études [Conant (60), Friedewald (72), Greenberg (68), Rafferty (74)] et absence de différence statistique significative dans 4 études [Aujero (79), Powell (70), Starikov (66), Rose (64)] ;
- 6 études ont évalué comparativement le taux de détection des cancers *in situ* : augmentation statistiquement significative dans 1 étude [Powell (70)] et absence de différence statistique significative dans les 5 autres études.

3D+2D versus 3D+2Ds

Trois études comparent les procédures 3D+2D et 3D+2Ds :

- les résultats sont contradictoires pour le taux de rappel : diminution statistiquement significative du taux de détection pour une étude [Aujero (79)], absence de différence statistique significative pour une autre étude [Skaane (78)], la troisième étude n'ayant pas évalué comparativement le taux de rappel [Bernardi (58)] ;
- concernant le taux de détection des cancers invasifs + *in situ* : 2 études rapportent une augmentation statistiquement significative [Aujero (79), Bernardi (58)], la troisième ne montrant pas de différence statistiquement significative [Skaane (78)] ;
- une seule étude évalue comparativement le taux de biopsie [Aujero (79)] et n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les procédures.

3D+2Ds versus 2D

Deux études comparent les procédures 3D+2Ds et 2D :

- une seule évalue comparativement le taux de rappel et met en évidence une augmentation statistiquement significative [Aujero (79)] ;
- le taux de détection est augmenté de manière statistiquement significative dans 2 études [Aujero (79), Bernardi (58)] ;
- une seule évalue comparativement le taux de biopsie et met en évidence une augmentation statistiquement significative [Aujero (79)].

3D+2D versus 2Ds

Une étude [Skaane (73)] compare les procédures 3D+2D et 2Ds :

- le taux de rappel est statistiquement significativement augmenté ;
- le taux de détection est statistiquement significativement augmenté ;
- le taux de biopsie n'a pas été évalué.

3D versus échographie

Une étude [Tagliafico (77)] compare la procédure 3D et l'échographie chez des femmes ayant participé au dépistage du cancer du sein et ayant une mammographie 2D préliminaire négative :

- le taux de détection est statistiquement significativement augmenté avec l'échographie.

3D+2D versus échographie

Une étude (Starikov (66)) compare les procédures 3D+2D+échographie et 2D :

- le taux de rappel augmente de manière statistiquement significative ;
- le taux de détection n'est pas statistiquement significativement augmenté, que ce soit pour les cancers invasifs + *in situ*, les cancers invasifs, ou les cancers *in situ*.

Sous-analyses en fonction de l'âge des femmes dépistées

Cinq études ont évalué l'impact de l'âge sur le taux de détection comparé entre les procédures 3D+2D et 2D :

- dans 4 études [Aujero (79), Bernardi (58), Ciatto (59), Powell (70)], la différence entre les procédures comparées reste statistiquement significative, quelle que soit la catégorie d'âge (selon l'étude : 40-49 ans, < 50 ans, < 60 ans, 60-69 ans, ≥ 60 ans) ;
- excepté chez les femmes d'âge ≥ 70 ans où les procédures ne sont pas statistiquement différentes [Haas (61)].

Sous-analyses en fonction de la densité mammaire

Cinq études ont évalué l'impact de la densité mammaire sur le taux de détection comparé entre les procédures 3D+2D et 2D :

- dans 4 études [Bernardi (58), Rafferty (74), Rose (64), Starikov (66)], la différence entre les procédures comparées reste statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire ;
- dans 1 étude [Powell (70)], après ajustement sur la densité mammaire, le taux de détection des lésions calcifiées est statistiquement significativement augmenté.

Faux positifs dans les études comparant 3D+2D à 2D

Cinq études ont comparé les taux de faux positifs dans les études comparant les procédures 3D+2D et 2D :

- 2 études [Bernardi (58), Houssami (76)] rapportent une augmentation statistiquement significative des faux+ avec la procédure 3D+2D et 2 études [Aujero (79), Skaane (75)] une diminution statistiquement significative ;
- la cinquième étude n'a pas fait de comparaison statistique [Ciatto (59)].

Tableau 12. Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D		
Étude prospective randomisée européenne		
<u>Suède</u> : Lang 2016 (62)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative du taux de rappel [3D (1 incidence) vs 2D (2 incidences)]. Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative (3D [1 incidence] vs 2D [2 incidences]). - Absence de différence statistiquement significative en fonction de la densité mammaire ou des caractéristiques de la tumeur (grade, taille, métastases).	<u>Lang 2016 (62)</u> : - Les données concernent la moitié de la cohorte (données intermédiaires), ce qui peut réduire la puissance des analyses statistiques. - Utilisation d'un dispositif 3D expérimental. - Population urbaine probablement non représentative de la population cible du programme suédois de dépistage organisé du cancer du sein. - L'expérience pratique en lecture 3D des lecteurs a pu biaiser les résultats.
Études rétrospectives non-randomisées Nord-américaines		
<u>États-Unis</u> : McDonald 2016 (80), Sharpe 2016 (65), Lourenco 2015 (69), McCarthy 2014 (63)	Taux de rappel : Diminution statistiquement significative du taux de rappel - Chez les femmes, quel que soit leur âge (69, 80), ou chez les femmes âgées de 40-49 ans et 60-69 ans (65). - Quelle que soit la densité mammaire. (69), ou chez les femmes aux seins denses (65). - Chez les femmes ayant une première mammographie (65). - pour identification d'une asymétrie (69). Augmentation statistiquement significative du taux de rappel - Pour identification d'une masse ou de microcalcifications. (69). Absence de différence statistique du taux de rappel - Chez les femmes ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du sein (65). Taux de biopsie : Absence de différence statistique du taux de biopsie - Chez les femmes, quel que soit leur âge (80). - Ni sur la valeur prédictive de l'indication de la biopsie (69).	<u>Lourenco 2015 (69)</u> : - La cohorte évaluée était trop petite (12 577 et 12 921 par cohorte), selon les auteurs, pour permettre d'avoir une significativité statistique de l'hypothèse d'une amélioration du taux de détection des cancers du sein après introduction de la 3D. - Cohortes non contemporaines. - Étude non randomisée. <u>McCarthy 2014 (63)</u> : - La multiplication des analyses liées aux multiples ajustements sur de très nombreux critères pose la question de la robustesse de ces analyses. - Les cohortes ne sont pas contemporaines. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées nord-américaines (suite)		
États-Unis (suite) : McDonald 2016 (80), Sharpe 2016 (65), Lourenco 2015 (69), McCarthy 2014 (63)	Taux de détection : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de détection</u> - Chez les femmes, quel que soit leur âge (65). - Chez les femmes âgées de moins de 50 ans (69). <u>Absence de différence statistique du taux de détection</u> - Chez les femmes, quel que soit leur âge (69, 80). - Chez les femmes âgées de plus de 50 ans (63, 80). - Ou selon la densité mammaire (1+2 vs 3+4) (80). Taux d'échographies complémentaires : - Augmentation significative du nombre d'échographies mammaires associé à la mammographie (69).	<u>McDonald 2016 (80) :</u> - ATCD familiaux de cancers du sein non pris en compte. - Analyse des données par nombre d'exams et non par cohorte. - Analyse par année de dépistage et non par rang de dépistage (chaque année mélange des femmes ayant bénéficié de une ou plusieurs procédures de dépistage), ce qui limite la pertinence de l'analyse en sous-groupes par année. - Étude non randomisée. <u>Sharpe 2016 (65) :</u> - Inclusion dans un second temps des femmes pour lesquelles les radiologues étaient peu expérimentés avec une répartition différente selon la procédure (3D : 2 % ; 2D : 12 %). - La répartition des lectures 3D et 2D est inégale sur l'ensemble des 10 lecteurs (3D : 3-55 % ; 2D : 1-34 %). - La comparabilité statistique des deux cohortes de femmes n'a pas été testée. - Les auteurs posent la question de l'impact du reste à charge pour la procédure 3D+2D sur les résultats (biais de sélection). - Les auteurs font l'hypothèse que leur taux élevé de rappel (comparativement aux données de la littérature) pourrait être lié au fait que la 3D est une nouvelle technologie qui nécessite un temps d'apprentissage. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D		
Études prospectives non-randomisées européennes		
<u>Italie</u> : Bernardi 2016 (58), Houssami 2014 (76), Ciatto 2013 (59) <u>Norvège</u> : Skaane 2013 (75),	Taux de rappel : <u>Diminution statistiquement significative du taux de rappel</u> - Diminution du taux de rappel (76). Taux de détection : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de détection</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (58, 59, 75, 76). - Quelle que soit la densité mammaire (58) ou chez les femmes ayant une densité mammaire basse (classe 1+2) (59). - L'augmentation du taux de détection reste significative après ajustement sur le niveau de performance du lecteur (pertinence de lecture) (75). Taux de faux+ : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de faux+</u> - Chez les femmes ≥ 60 ans et celles ayant des seins denses (classe 3+4) (58). <u>Diminution statistiquement significative du taux de faux+</u> - La diminution du taux de faux positifs reste significative après ajustement sur le niveau de performance du lecteur (pertinence de lecture) (75). Taux de lecture : - Augmentation statistiquement significative du temps de lecture (+46 s.) (75).	<u>Bernardi 2016 (58)</u> : - Le taux de rappel a pu être augmenté par le fait que les interprétations discordantes des deux lecteurs donnaient lieu à un rappel de la femme sans que soit fait un arbitrage par un troisième lecteur. - L'expérience variable des radiologues dans l'interprétation des images 3D (2 à 7 ans de pratique) a pu avoir un impact sur le taux de rappel. Un des 7 lecteurs n'a pas participé à toutes les procédures. - Étude non randomisée. <u>Ciatto 2103 (59)</u> : - Absence de comparaison statistique en ce qui concerne le taux de faux positifs. - Étude non randomisée. <u>Houssami 2104 (76)</u> : - Biais de surdiagnostic possible lié à la séquence des procédures 2D puis 2D+3D. - La double lecture avec arbitrage en cas de désaccord entre les lecteurs n'a pas été évaluée. - Étude non randomisée. <u>Skaane 2013 (75)</u> : - La 3D+2D intègre pour une part des images issues de la 3D+2D et pour une autre part des images issues de la 3D+2Ds, avec ou non un logiciel d'aide à l'analyse d'image. - La procédure 3D+2Ds a été modifiée en cours d'étude (aucune information sur le type de modifications). - La méthode utilisée pour estimer les doses mentionnées dans l'article n'est pas précisée. - Un grand nombre de sous-analyses ont été réalisées (stratification des données sur les caractéristiques histologiques et cliniques des cancers, la densité mammaire), mais sans comparaison statistique. - Les auteurs signalent que leur étude a été soutenue financièrement par Hologic.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées nord-américaines		
États-Unis : Aujero 2017 (79), Conant 2016(60), Destounis 2014 (71), Durand 2015 (67), Friedewald 2014 (72), Greenberg 2014 (68), Haas 2013 (61), Powell 2017 (70), Rafferty 2016 (74), Rose 2013 (64), Starikov 2016 (66)	Taux de rappel : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de rappel</u> - Le taux de rappel est plus élevé chez les femmes ayant eu une première mammographie (rang 1) (70). - Le taux de rappel est plus élevé chez les femmes ayant des seins peu denses (70). <u>Diminution statistiquement significative du taux de rappel</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (60, 64, 67, 68, 70-72, 74, 79). - Les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge ne modifient pas ces résultats (60, 64, 67, 79). - Les analyses stratifiées sur la densité mammaire ne modifient pas ces résultats (60, 64, 66, 67, 79). - Les analyses stratifiées sur les FdeR ne modifient pas ces résultats (67). - Les motifs de rappels pour asymétrie ou microcalcifications sont significativement moins nombreux avec les mammographies 3D+2D qu'avec la 2D. (67). <u>Absence de différence statistique du taux de rappel</u> - Chez les femmes ayant les seins presque totalement gras (74) et chez celles ayant les seins extrêmement denses [VPP du rappel (74)]. - Chez les femmes âgées de plus de 70 ans ou celles ayant une faible densité mammaire (61).	<u>Aujero 2017 (79) :</u> - Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2Ds. - Cohortes non contemporaines. - Facteurs de risque de cancer du sein des femmes incluses et rang de dépistage méconnus. - Devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+. - Cohortes significativement différentes : le groupe 3D+2Ds est plus âgé et seins moins denses. - Les auteurs présupposent que le rang de dépistage et les résultats des procédures antérieures de dépistage ont pu influencer les résultats, mais n'ont pas analysé des facteurs confondants. - Étude non randomisée. <u>Conant 2016 (60) :</u> - La comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2D) n'a pas été testée. - Les caractéristiques des cohortes (catégories d'âges, densité mammaire, rang de dépistage) sont rapportées sur des nombres de femmes incluses différents, sans justificatif. - La cohorte 3D+2D a été incluse à des périodes différentes en fonction du centre et de l'année d'introduction de la 3D dans la procédure de dépistage. - La 3D a été plus fréquemment appliquée chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée, ou un rang de dépistage > 1, ou âgées de 40-49 ans. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées nord-américaines (suite)		
États-Unis (suite) : Aujero 2017 (79), Conant 2016(60), Destounis 2014 (71), Durand 2015 (67), Friedewald 2014 (72), Greenberg 2014 (68), Haas 2013 (61), Powell 2017 (70), Rafferty 2016 (74), Rose 2013 (64), Starikov 2016 (66)	Taux de biopsie : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de rappel</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (60, 70). Les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge ou la densité mammaire ne modifient pas ces résultats (60). <u>Absence de différence statistique du taux de biopsie</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (64, 79). Taux de détection : <u>Augmentation statistiquement significative du taux de détection</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (60, 74). Les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge ou la densité mammaire ne modifient pas ces résultats (60). - En ce qui concerne les cancers invasifs + <i>in situ</i> (68, 72). - En ce qui concerne les cancers <i>in situ</i> (70). - En ce qui concerne les cancers invasifs (64, 68, 72). <u>Absence de différence statistique du taux de détection</u> - Chez les femmes de tout âge confondu (79), en ce qui concerne les cancers invasif + <i>in situ</i> , les cancers invasifs ou les cancers <i>in situ</i> . - Chez les femmes ayant les seins presque totalement graisseux (74). - Chez les femmes ayant les seins extrêmement denses (74). - En ce qui concerne le taux de détection tous cancers (invasifs+ <i>in situ</i>) (64, 66, 79). - En ce qui concerne les cancers invasifs (79), chez les femmes, quelle que soit la densité mammaire (66), ou chez les femmes ayant les seins extrêmement denses (74). - En ce qui concerne le grade, le stade et l'extension ganglionnaire des cancers invasifs identifiés. (64). - En fonction des FdeR. (61). Taux de faux+ : - Diminution statistiquement significative chez les femmes de tout âge confondu (79).	Destounis 2014 (71) : - Cohortes de petite taille (≤ 1000). - Les deux cohortes diffèrent significativement en termes d'ATCD de cancer du sein : ✓ ATCD _r : le pourcentage est plus élevé dans la cohorte 2D ; ✓ ATCD _p : le pourcentage est plus élevé dans la cohorte 3D+2D. - Les deux cohortes diffèrent significativement, en ce qui concerne le pourcentage de femmes ayant une densité mammaire augmentée : ce pourcentage est plus élevé dans la cohorte 3D+2D. - Les femmes du groupe 2D sont libres de choisir la procédure 3D+2D. Elles ont été randomisées à partir d'une cohorte d'âge similaire à la cohorte 3D+2D. Cela génère un biais de sélection et explique peut-être la non-comparabilité des deux cohortes. - Pas d'analyse statistique concernant le taux de biopsie, le taux de détection, la VPP du dépistage et également du taux de rappel en fonction du radiologue. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées nord-américaines (suite)		
<u>États-Unis</u> (suite) : Aujero 2017 (79), Conant 2016(60), Destounis 2014 (71), Durand 2015 (67), Friedewald 2014 (72), Greenberg 2014 (68), Haas 2013 (61), Powell 2017 (70), Rafferty 2016 (74), Rose 2013 (64), Starikov 2016 (66)		<u>Durand 2015 (67) :</u> - Les cohortes diffèrent significativement : plus de femmes ayant des seins denses dans le groupe 3D+2D ; plus de femmes ayant un ATCD_p et moins de femmes ayant un ATCD_r dans le groupe 3D+2D. - Le taux de rappel et le motif de rappel varient entre les radiologues : 5 radiologues sur 7 ont un taux de rappel significativement plus bas avec les mammographies 3D+2D qu'avec la 2D. - L'intégration de la 3D dans les centres de dépistage a été faite à des périodes différentes de l'étude. - Étude non randomisée <u>Friedewald 2014 (72) :</u> - Cohortes non contemporaines - Comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2D) non testée. - Absence de suivi long terme. - Analyse de données agrégées par centre. - Introduction de la 3D des périodes différentes selon les centres (risque de biais de formation). - Étude non randomisée. <u>Greenberg 2014 (68) :</u> - Les sous-analyses ne concernent que les femmes pour lesquelles un cancer a été identifié. - Aucune différence statistiquement significative entre les cohortes, en ce qui concerne la densité mammaire, les ATCD familiaux de cancer du sein, le grade du cancer. - Étude non randomisée. <u>Haas 2013 (61) :</u> - Cohortes de petite taille (≤ 1000). - Comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2D) non testée. - Biais de sélection possible lié aux centres de dépistage et au choix des femmes pour la 3D. - Étude non randomisée. <u>Powell 2017 (70) :</u> - Cohorte évaluée trop petite selon les auteurs pour permettre d'avoir une significativité statistique de l'hypothèse d'une amélioration du taux de détection des cancers du sein après introduction de la 3D. - Biais de sélection possible : les femmes pour lesquelles c'est la première mammographie ou ayant une densité mammaire basse sont orientées préférentiellement vers la 3D. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées nord-américaines (suite)		
<u>États-Unis</u> (suite) : Aujero 2017 (79), Conant 2016(60), Destounis 2014 (71), Durand 2015 (67), Friedewald 2014 (72), Greenberg 2014 (68), Haas 2013 (61), Powell 2017 (70), Rafferty 2016 (74), Rose 2013 (64), Starikov 2016 (66)		<u>Rafferty 2016 (74) :</u> - La comparabilité statistique des cohortes n'a pas été testée. - Les FdeR de cancer du sein n'ont pas été pris en compte. - L'âge des femmes incluses dans les 2 cohortes n'est pas connu. - Aucun renseignement en ce qui concerne le nombre d'incidences ou de lecteurs. - Étude non randomisée. <u>Rose (64) :</u> - Les données n'ont pas été évaluées en fonction du niveau d'apprentissage du lecteur. - L'impact de lire systématiquement les images de la mammographie 2D avant celles de la 3D sur la performance de lecture en 3D n'a pas été évalué. - La variabilité entre les lecteurs a été évaluée mais aucune comparaison statistique n'a été réalisée. - Étude non randomisée. <u>Starikov 2016 (66) :</u> - La comparabilité statistique des cohortes n'a pas été testée. - Les auteurs attribuent leur absence de résultat en termes de taux de détection au fait que le volume des cancers était insuffisant pour mettre en évidence un effet statistiquement significatif, notamment dans les sous-analyses par niveau de densité mammaire. - Les FdeR de cancer n'ont pas été pris en compte.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2Ds		
Étude prospective non-randomisée européenne		
Norvège : Skaane 2013 (73)	Taux de rappel : - Augmentation statistiquement significative du taux de rappel chez les femmes de tout âge confondu. Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative du taux de détection chez les femmes de tout âge confondu. Taux de faux+ : - Diminution statistiquement significative du taux de faux+ chez les femmes de tout âge confondu. Temps de lecture : - Augmentation statistiquement significative du temps de lecture chez les femmes de tout âge confondu.	<u>Skaane 2013 (73) :</u> - La procédure 3D+2Ds intègre, pour une part, des images issues de la 3D+2D et, pour une autre part, des images issues de la 3D+2Ds. - La 2D intègre des images interprétées avec ou sans logiciel d'aide à l'analyse d'image. - Les lecteurs n'ont pas lu le même nombre d'examen, mais cette différence n'est pas quantifiée. - Étude non randomisée.
Comparaison 3D+2Ds versus 2D		
Étude prospective non-randomisée européenne		
Italie : Bernardi 2016 (58)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative chez les femmes âgées de 49 à 60 ans et les femmes ayant une densité mammaire augmentée (classe 3+4). Taux de faux+ : - Augmentation statistiquement significative, quel que soit l'âge et la densité mammaire.	<u>Bernardi 2016 (58) :</u> - Le taux de rappel a pu être augmenté par le fait que les interprétations discordantes des deux lecteurs donnaient lieu à un rappel de la femme sans que soit fait un arbitrage par un troisième lecteur. - L'expérience variable des radiologues dans l'interprétation des images 3D (2 à 7 ans de pratique) a pu avoir un impact sur le taux de rappel. Un des 7 lecteurs n'a pas participé à toutes les procédures. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 2D (suite)		
Étude rétrospective non-randomisée nord-américaine		
<u>États-Unis :</u> Aujero 2017 (79)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative chez les femmes de tout âge confondu. - Un ajustement sur l'ethnie, l'âge et la densité mammaire ne modifie pas les résultats. Taux de biopsie : - Diminution statistiquement significative chez les femmes de tout âge confondu. Taux de détection : - Absence de différence statistiquement significative (cancers invasifs + <i>in situ</i>). - Augmentation statistiquement significative en ce qui concerne les cancers invasifs. - Diminution statistiquement significative en ce qui concerne les cancers <i>in situ</i>. Taux de faux+ : - Diminution statistiquement significative.	<u>Aujero 2017 (79) :</u> - Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2Ds. - Cohortes non contemporaines. - Facteurs de risque de cancer du sein des femmes incluses et rang de dépistage méconnus. - Devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+. - Cohortes statistiquement significativement différentes : le groupe 3D+2Ds est plus âgé et seins moins denses. - Les auteurs présupposent que le rang de dépistage et les résultats des procédures antérieures de dépistage ont pu influencer les résultats, mais n'ont pas analysé les facteurs confondants. - Étude non randomisée.
Comparaison 3D+2Ds versus 3D+2D		
Études prospectives non-randomisée européennes		
<u>Italie :</u> Bernardi 2016(58)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative chez les femmes âgées de 49 à 60 ans et les femmes ayant une densité mammaire augmentée (classe 3+4). Taux de faux+ : - Augmentation statistiquement significative, quel que soit l'âge et la densité mammaire.	<u>Bernardi 2016(58) :</u> - Le taux de rappel a pu être augmenté par le fait que les interprétations discordantes des deux lecteurs donnaient lieu à un rappel des femmes sans que soit fait un arbitrage par un troisième lecteur. - L'expérience variable des radiologues dans l'interprétation des images 3D (2 à 7 ans de pratique) a pu avoir un impact sur le taux de rappel. Un des 7 lecteurs n'a pas participé à toutes les procédures. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 3D+2D (suite)		
Études prospectives non-randomisée Européennes (suite)		
Norvège : Skaane 2014 (78)	Taux de détection : - Absence de différence statistiquement significative. Taux de faux+ : - Absence de différence statistiquement significative.	Skaane 2014 (78) : - Les périodes 1 et 2 ne sont pas contemporaines, mais les cohortes comparées ont été incluses de manière contemporaine par période. - Les données de la période 1 de l'étude ont été publiés antérieurement dans Skaane, 2013 (73, 75). - Les femmes ayant une mammographie négative mais une symptomatologie pouvant faire suspecter un cancer ne sont pas exclues des analyses. - Des analyses de sensibilité ont pris en compte les 4 % de femmes ayant participé aux 2 périodes, et le radiologue ayant un taux de faux+ très supérieur aux 7 autres (1,4 à 2,7 fois plus de faux+°. - Il y a une discordance statistiquement significative en ce qui concerne le taux de détection des cancers entre les périodes 1 et 2 (n=43 vs n=26, p=0,05). Les sous-analyses prenant en compte la densité mammaire, la taille, le grade et les aspects radiologiques des cancers identifiés ne modifient pas les résultats. - Selon les auteurs, l'arbitrage a pu générer une diminution du taux de rappel. - Les lecteurs n'ont pas lu le même nombre d'examens, mais cette notion n'est pas quantifiée. - Les résultats ont été analysés avant la fin de la période de suivi (prévue à 2 ans). - Étude non randomisée.
Comparaison 3D+2Ds versus 3D+2D		
Étude rétrospective non-randomisée nord-américaine		
États-Unis : Aujero 2017 (79)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative chez les femmes de tout âge confondu. - Un ajustement sur l'ethnie, l'âge et la densité mammaire ne modifie pas les résultats. Taux de biopsie : - Diminution statistiquement significative chez les femmes de tout âge confondu.	Aujero 2017 (79) : - Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2Ds. - Cohortes non contemporaines. - Facteurs de risque de cancer du sein des femmes incluses et rang de dépistage méconnus. - Devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+. - Cohortes statistiquement significativement différentes : le groupe 3D+2Ds est plus âgé et seins moins denses. - Les auteurs présupposent que le rang de dépistage et les résultats des procédures antérieures de dépistage ont pu influencer les résultats, mais n'ont pas analysé les facteurs confondants. - Étude non randomisée.

Tableau 12 (suite). Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 3D+2D (suite)		
Étude rétrospective non-randomisée nord-américaine (suite)		
<u>États-Unis</u> (suite) : Aujero 2017 (79)	Taux de détection : - Absence de différence statistiquement significative (cancers invasifs + <i>in situ</i>). - Diminution statistiquement significative en ce qui concerne les cancers invasifs et les cancers <i>in situ</i>. Taux de faux+ : - Diminution statistiquement significative.	
Comparaison 3D+2D+échographie versus 2D		
Étude rétrospective non-randomisée nord-américaine		
<u>États-Unis</u> : Starikov 2016 (66)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative chez les femmes aux seins non ou peu denses (classe 1+2). Taux de détection : - Absence de différence statistiquement significative concernant les cancers invasifs + <i>in situ</i> et les cancers invasifs.	<u>Starikov 2016 (66) :</u> - La comparabilité statistique des cohortes n'a pas été testée. - Les auteurs attribuent leur absence de résultat en termes de taux de détection au fait que le volume des cancers était insuffisant pour mettre en évidence un effet statistiquement significatif, notamment dans les sous-analyses par niveau de densité mammaire. - Les FdeR de cancer n'ont pas été pris en compte. - Étude non randomisée.
Comparaison 3D versus échographie		
Étude prospective non-randomisée européenne		
<u>Italie</u> : Tagliafico 2016 (77)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée et une mammographie 2D négative. - Absence de différence statistiquement significative en fonction de la taille de la tumeur. Taux de faux+ : - Absence de différence statistiquement significative.	<u>Tagliafico 2016(77) :</u> - Étude préliminaire incluant un petit nombre de femmes. - Pas de comparaison statistique des taux de rappel et de biopsie. - Analyse des résultats en fonction des caractéristiques des cancers identifiés (type histologique, taille, grade, extension ganglionnaire) mais sans comparaisons statistiques. - Étude non randomisée.
Réf. : référence ; 2D : mammographie numérique ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; réf. : référence ; 2Ds : mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique d'images mammographiques en mode 2D ; VPP du rappel : valeur prédictive positive de l'indication du rappel ; VPP de la biopsie : valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie.		

3.2.6 Conclusion et messages clés des méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein

Cinq méta-analyses ont été sélectionnées, dont la qualité méthodologique est moyenne du fait de l'hétérogénéité des études incluses et du nombre important de critères influant sur les résultats à prendre en compte et qui complexifient l'analyse. Les résultats des études incluses dans les méta-analyses varient avec le design de l'étude, les combinaisons de mammographies comparées, les populations incluses. Les auteurs des méta-analyses ont séparé les études prospectives et rétrospectives (dont les designs diffèrent de manière importante) pour limiter l'hétérogénéité (les méta-analyses ne présentent pas d'analyse d'hétérogénéité sur l'âge des populations, la proportion de femmes ayant une densité mammaire augmentée ou de femmes ayant un haut risque de cancer du sein).

Les analyses réalisées dans ces méta-analyses ont été centrées sur la comparaison 3D+2D ou 2Ds *versus* 2D. Les cinq méta-analyses concordent en ce qui concerne l'augmentation du taux de détection, que les études rétrospectives et prospectives soient poolées ou analysées séparément, et quelle que soit la densité mammaire des femmes.

- Pour les méta-analyses faisant une sous-analyse sur les caractéristiques des cancers, l'introduction de la 3D dans la procédure de dépistage conduit à une augmentation du taux de détection des cancers invasifs, que les études rétrospectives ou prospectives soient poolées ou non.
- Le taux de rappel est statistiquement significativement diminué, lorsque l'analyse pooler les études prospectives et rétrospectives, mais n'est pas statistiquement significatif dans les études prospectives.

Messages clés

- Les méta-analyses publiées sur la performance comparative de la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique rapportent toutes, en comparaison à la mammographie numérique seule, une augmentation du taux de détection des cancers du sein (invasifs + *in situ* et invasifs).
- Concernant le taux de rappel, seules les méta-analyses des études rétrospectives concordent vers une diminution du taux de rappel.
- L'évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse dans ces méta-analyse concerne quasi-exclusivement les dispositifs d'un seul fabricant, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à d'autres dispositifs.
- Les méta-analyses n'apportent aucun élément d'analyse en ce qui concerne l'apport de la mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique d'images mammographiques en mode 2D.
- Les populations cibles de ces méta-analyses ne sont pas comparables à la population cible du D.O. et le processus de rappel des femmes diffère également, étant donné que le D.O. français prévoit une deuxième lecture, ce qui a un impact à la fois sur le taux de rappel et sur le taux de détection des cancers du sein.

3.3 Publications sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein postérieures aux méta-analyses

3.3.1 Études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein

► Présentation synthétique des études

Un tableau synthétique reprend les caractéristiques des études (Tableau 13) dont le détail est présenté en annexe 8.9, Tableaux 34, 35, 36).

Origine des études

Dix-huit études publiées postérieurement aux méta-analyses (en 2017 mais non incluses dans la méta-analyse de Marinovich (52) et publiées entre 2018 et 2019) présentées dans le chapitre précédent (3.2) ont été sélectionnées :

- 8 études nord-américaines : Alsheik (81), Ambinder (82), Bahl (83-85), Fujii (86), Giess (87), Freer (88) ;
- et 10 études européennes :
 - ✓ 5 études norvégiennes : Aase (89), Skaane (90, 91), Hofvind 2019 (92, 93) ;
 - ✓ 3 études italiennes : Pattacini (94), Houssami (95), Caumo (96, 97) ;
 - ✓ 1 étude suédoise : Zackrisson (98) ;
 - ✓ 1 étude espagnole : Romero Martin (99).

Procédures comparées et conditions de réalisation

Les comparaisons concernaient les procédures suivantes :

- 3D *versus* 2D : 4 études
 - ✓ 3 études européennes dont 1 étude prospective randomisée [Aase (89)] et 2 études prospectives non randomisées [Skaane (90), Zackrisson (98)] ;
 - ✓ 4 études rétrospectives non-randomisées nord-américaines [Alsheik (81), Bahl (83), Fujii (86), Giess (87)].
- 3D+2D *versus* 2D : 5 études
 - ✓ 3 études européennes dont 1 étude prospective randomisée [Pattacini (94)] et 2 études prospectives non randomisées [Houssami (95), Skaane (91)] ;
 - ✓ 2 études rétrospectives non-randomisées nord-américaines [Bahl (84, 85)].
- 3D+2Ds *versus* 2D : 6 études
 - ✓ 5 études européennes dont 1 étude prospective randomisée [Hofvind (92)] et 4 études prospectives non-randomisées [Caumo (96, 97), Romero Martin (99), Hofvind (93)] ;
 - ✓ 1 étude rétrospectives non-randomisée nord-américaine [Freer (88)].
- 3D+2D *versus* 3D+2Ds
 - ✓ 2 études rétrospectives non-randomisée nord-américaines (Ambinder (82), Freer (88)).

Dispositifs de mammographie par tomomorphosynthèse, nombre d'incidences, nombre de lecteurs

Concernant la réalisation et la lecture des mammographies par tomosynthèse :

- 13 études sur 18 concernent le fabricant Hologic. Trois études concernent le fabricant General Electric (Aase (89), Hofvind (92), Pattacini (94)), 1 étude le fabricant Siemens [Zackrisson (98)] et 1 étude inclut des dispositifs de 3 fabricants différents, (Hologic, Siemens, General électrique [Hofvind (93)] ;
- les mammographies de 15 études ont 2 incidences (médio-latérale oblique et cranio-caudale) et 3 études ne précisent pas le nombre d'incidences par type d'examen mammographique [Ambinder (82), Freer (88), Fujii (86)] ;
- une double lecture est faite dans 11 études : Aase (89), Alsheik (81), Caumo (96, 97), Hofvind (92, 93), Houssami (95), Pattacini (94), Romero Martin (99), Skaane (90), Zackrisson (98).

Caractéristiques des cohortes

La taille des cohortes des femmes incluses varie de 5 300 pour la plus petite cohorte à 325 729 pour la plus grande :

- entre 5 000 et 10 000 femmes pour 1 étude : Houssami (95) ;
- entre 10 000 et 50 000 femmes pour 10 études : Aase (89), Ambinder (82), Bahl (84), Caumo (96), Freer (88), Giess (87), Hofvind (92), Pattacini (94), Romero Martin (99), Zackrisson (98) ;

- entre 50 000 et 100 000 femmes pour 5 études : Caumo (97), Bahl (85), Fujii (86), Hofvind (93), Skaane (90) ;
- entre 100 000 et 250 000 femmes pour 1 étude : Bahl (83) ;
- entre 250 000 et 500 000 femmes pour 1 études : Alsheik, 2018 (81).

Aucune cohorte ne correspond à l'âge de la population cible du programme national français de dépistage organisé du cancer du sein à l'exception de 10 études qui ont une population cible proche en âge :

- 50-70 ans dans 7 études [Aase (89), Caumo (96, 97), Hofvind (92, 93), Romero Martin (99), Skaane (90)] ;
- et dans 3 autres études : 45-74 [Pattacini, 2018 (94)], 40-76 ans [Zackrisson, 2018 (98)] et 40-79 [Alsheik, 2018 (81)].

Les inclusions des femmes constituant les cohortes peuvent être contemporaines ou réalisées sur des périodes différentes :

- dans 10 études, les inclusions sont réalisées de manière consécutive [Aase (89), Alsheik (81), Fujii (86), Giess (87), Hofvind (92, 93), Houssami (95), Pattacini (94), Romero Martin (99), Zackrisson (98)] ;
- dans 8 études, les inclusions des cohortes comparées sont faites avant et après l'introduction de la mammographie par tomosynthèse [Ambinder (82), Bahl (83-85), Caumo (96, 97), Freer (88), Skaane (90)].

► **Qualité méthodologique des études**

Sur les 18 études sélectionnées, 3 études sont randomisées [Aase (89), Hofvind (92), Pattacini (94)] et 3 études sont en *crossover* [Houssami, 2017 (95), Romero Martin (99), Zackrisson (98)]. Un tableau synthétique reprend les limites méthodologiques des études (Tableau 13) dont le détail est présenté en annexe 8.9.1, Tableaux 34, 35, 36).

Qualité des études randomisées

Ce sont toutes trois des études européennes prospectives, monocentriques pour Aase (89) et Hofvind (92) et multicentrique pour Pattacini (94), qui ont été faites avec un dispositif de mammographie par tomosynthèse du fabricant General Electric.

- 2 études comparent la 3D à la 2D en randomisant les sujets entre les deux procédures. Les critères d'évaluation sont limités au taux de rappel (avec et sans arbitrage) et au temps de lecture pour Aase (89), au taux de rappel, de détection et biopsies et de faux positifs pour Pattacini (94). Ces deux études prennent en compte dans leurs analyses la densité mammaire.
- Hofvind (92) compare la procédure 3D+2Ds à la procédure 2D, en prenant comme critères d'évaluation le taux de détection, le taux de rappel (et sa VPP), le taux de biopsie (et sa VPP), le taux de mammographies dont la lecture a donné lieu à un arbitrage. Les données sont stratifiées par caractéristiques des cancers. Le temps de lecture est également comparé.
- Les cohortes de ces trois études sont comprises entre 10 000 et 30 000 femmes
- Aucune de ces trois études ne fait de sous-analyse en fonction de la densité mammaire, du rang de dépistage et des facteurs de risque de cancer du sein.
- Seul Aase (89) vérifie l'absence de différence statistiquement significative entre les cohortes comparées en ce qui concerne les groupes d'âges, la densité mammaire et le rang de dépistage.
- Pattacini ne précise pas ses critères de rappel (94) et la durée de suivi pour confirmation diagnostique n'est que de 9 mois [elle est de 12 mois pour Hofvind (92), et 24 mois pour Aase (89)].
- L'étude d'Aase (89) est une étude pour laquelle des résultats préliminaires sont publiés, lesquels concernent 32 % des femmes incluses (mais les critères de choix de ce sous-groupe ne sont pas précisés par les auteurs). Dans l'étude d'Hofvind (92), le niveau d'expérience des radiologues est très disparate, ce qui peut introduire un

biais lié à la courbe d'apprentissage. Ainsi, il a été observé une augmentation statistiquement significative, au cours des 2 années de l'étude, du taux de détection, de rappel et de lectures des mammographies 3D ayant donné lieu à un consensus, alors que seul le taux de rappel augmente de manière statistiquement significative pour la procédure 2D). La durée de suivi est trop courte pour rechercher les cancers d'intervalle.

- Dans l'étude de Pattacini (94), la procédure d'arbitrage utilisée est différente de la procédure standard d'arbitrage, ce qui peut influencer sur les résultats et leur transposabilité. L'exclusion dans cette étude des femmes ayant une première mammographie (rang 1) peut avoir pour impact de diminuer le taux de détection des cancers du sein.

Qualité des études en *crossover*

Ce sont toutes trois des études européennes prospectives, monocentriques pour Romero Martin (99) et Zackrisson (98) [non précisé pour Houssami (95)], qui ont été faites avec un dispositif de mammographie par tomosynthèse du fabricant Hologic pour Houssami (95) et Romero Martin (99), et Siemens pour Zackrisson (98).

- Des analyses statistiques sont manquantes : les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge, la densité mammaire, les caractéristiques de la tumeur, et les images mammographiques [Zackrisson (98)], ou comparaisons statistiques des taux de rappel ou de biopsie [Romero Martin (99)], ou les comparaisons deux à deux et de comparaison inter-lecteurs (99).
- Les résultats d'une partie des comparaisons de procédures sont rapportées ; il manque la comparaison entre les procédures 3D+2D et 3D+2Ds [Houssami (95)].
- La comparabilité des cohortes n'est pas évaluée, notamment en ce qui concerne les facteurs de risque de cancer du sein et le rang de dépistage [Houssami (95)].
- La règle de décision du rappel (score ≥ 3) ne permet pas de comparaison avec d'autres études ayant appliqué une autre règle de rappel et peut avoir généré un biais de sélection, mais ce biais et son impact ne sont pas discutés par les auteurs [Zackrisson (98)].
- Les auteurs rapportent un biais dans le déroulé des lectures, mais ne précisent pas lequel et son impact [Houssami (95)].
- Le devenir à long terme des femmes est méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+ [Houssami (95)].

Qualité des études autres études

Les 12 autres études ne sont ni randomisées, ni en *crossover*, et leurs limites méthodologiques sont liées à différents éléments qui peuvent influencer sur les résultats :

- des cohortes non contemporaines, pour lesquelles les femmes des groupes comparés n'ont pas été incluses aux mêmes périodes [Ambinder (82), Bahl (83, 84), Caumo (96), Freer (88), Skaane (90)] ;
- une différence statistiquement significative des cohortes en ce qui concerne leurs caractéristiques (âge, densité mammaire), ce qui peut influencer sur les résultats [Freer, 2017 (88)] ; ou une absence de comparaison statistique des cohortes et de l'impact de leurs différences de caractéristiques : âge, densité mammaire, antécédents familiaux de cancer du sein [Ambinder (82), Alsheik (81), Bahl (84), Caumo (96), Giess (87) Fujii, (86) Hofvind 2018 (93)] ;
- un biais de sélection à l'inclusion : la 3D étant proposée de manière plus fréquente à certains types de femmes (femmes ayant une mammographie de rang 1, âgées de moins de 50 ans, ayant un ATCD d'anomalie mammographique, une densité mammaire augmentée...) [Giess (87) Alsheik (81)] ; ou les femmes choisissant la 2D plutôt que la 3D sans que la proportion ne soit précisée [Fujii, (86)] ; ou inclusions de femmes rappelées en cours d'étude pour de multiples motifs (NP) : $n < 1\%$ de la totalité des cohortes [Ambinder, 2018 (82)] ; ou au fait que le groupe témoin inclut

des données agrégées sur deux rangs de dépistage, alors que le groupe contrôle inclut uniquement des 1^{ers} rangs de dépistage [Skaane (90)] ;

- une agrégation de données : les mammographies 2D associées à la 3D étant, soit une 2D, soit une 2Ds (agrégation des résultats) dans une proportion variable [Fujii, (86)] ;
- un biais possible lié à l'absence d'arbitrage en cas de désaccord des lecteurs [Caumo (96)] ; ou un biais de formation lié à un niveau d'expérience de lecture mammographique très variable selon les lecteurs [Hofvind 2018 (93)] ;
- un grand nombre de sous-analyses réalisées pouvant diminuer la pertinence statistique des comparaisons [Bahl (84), Caumo (97)] ; ou des comparaisons statistiques qui ne sont pas clairement explicites [Caumo (97)] ; ou des analyses statistiques non réalisées, les auteurs ayant estimé que leur étude manquait de puissance statistique [Bahl (83)] ;
- une absence de comparaison statistique en fonction du dispositif, lorsque plusieurs dispositifs de mammographie par tomosynthèse sont utilisés dans l'étude [Hofvind 2018 (93)] ;
- une absence d'évaluation de l'effet centre pour les études multicentriques (Hofvind (93) ; ou des données qui sont issues d'une base de données régionale et non nationale, ce qui peut biaiser les résultats [Alsheik (81)] ;
- des effets significativement mesurés mais qui sont de faible amplitude, ce qui limite la pertinence clinique de ces derniers [Bahl (84)] ;
- Une absence de suivi à long terme [Bahl (84)], rendant difficile la surveillance des cancers d'intervalle [Bahl (83), Skaane (90)].

Tableau 13. Descriptif synthétique de la méthodologie des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

1 ^{er} auteur, année de public. réf.	Cohortes comparées			Critères		Facteurs confondants		Mammographie				Critères d'évaluation				Suivi diag. (mois)
	Nbre total	Âges extr. (ans)	Contemp.	Incl.	Excl.	FdeR	Densit.	Nbre d'incid.	Dbl. lect.	Rg.	Fabricant 3D	R	B	D	Autre	
Aase, 2018 (89)	14 274	50-70	oui randomi- sation	P	P	NP	P	2 par procéd	oui	P	General Electric	P	NP	NP	Tps de lecture	24
Alsheik, 2018 (81)	325 729	40-79	oui	NP	NP	P	P	2 par procéd.	oui	P	Hologic	P	NP	P	F+, Se, Spe	3
Ambinder , 2018 (82),	22 583	NP	non	NP	P	NP	NP	NP	NP	NP	Hologic	P	P	P	Anoma- lies	NP
Bahl, 2018 (83)	102 434	NP	non	NP	P±	NP	P±	2 par procéd.	NP	NP	Hologic	NP	NP	P	cancers de l'intervalle	12
Bahl, 2018 (84)	32 704	NP	non	NP	P	P±	P±	2 par procéd.	non	NP	Hologic	NP	P	P	Se, Spe, Anoma- lies	< 12
Bahl, 2019 (85)	71 958	> 65	non	P	P	P	P	2 par procéd.	non	NP	Hologic	P	P	P	Se, Spe, F+, F-, V-	12
Caumo, 2018 (96)	31 089	50-69	non	P	P	P	P	2 par procéd.	oui	P	Hologic	P	P	P	VPP du rappel, caractéris- tiques du cancer	4
Caumo, 2018 (97)	63 439	50-69	non	P	NP	P±	P±	2 par procéd.	oui	P±	Hologic	NP	NP	P	Caractéris- tiques du cancer, anomalie identifiée	NP
Freer, 2017 (88)	31 979	< 40 à > 74	non	NP	NP	NP	P	NP	non	P	Hologic	P	P	P	-	NP

Tableau 13 (suite). Descriptif synthétique de la méthodologie des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

1 ^{er} auteur, année de public. réf.	Cohortes comparées			Critères		Facteurs confondants		Mammographie				Critères d'évaluation				Suivi diag. (mois)
	Nbre total	Âges extr. (ans)	Contemp.	Incl.	Excl.	FdeR	Densit.	Nbre d'incid.	Dbl. lect.	Rg.	Fabricant 3D	R	B	D	Autre	
Fujii, 2019 (86),	66 003	< 40 à ≥ 70	oui	P	P	P	P	NP	NP	NP	Hologic	P	P	P	VPP et Odds ratio	6
Giess, 2017 (87)	37 338	< 40 à ≥ 80	oui	P	P	P	P±	2 par procéd.	NP	P±	Hologic	P±	NP	P	-	NP
Hofvind 2018 (93)	98 927	50-69	oui	P	NP	NP	NP	2 par procéd.	oui	P	Hologic Siemens General Electric	NP	P	P	VPP du rappel, caractéris- tiques du cancer	NP
Hofvind 2019 (92)	28 749	50-69	oui randomi- sation	P	P	NP	NP	2 par procéd.	oui	P	General Electric	P	P	P	VPP du rappel, caractéris- tiques du cancer Tps de lecture	12
Hous- sami, 2017 (95)	9 672	> 49	oui <i>crossover</i>	P	NP	NP	NP	2 par procéd.	Oui et non	NP	Hologic	NP	NP	P	F+	NP
Pattacini, 2018 (94)	19 560	45-74	oui randomi- sation	P	P	P	NP	2 par procéd.	oui	> 1	General Electric	P	P	P	VPP du rappel, caractéris- tiques du cancer	≤ 9
Romero Martin, 2018 (99)	16 068	50-70	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P±	2 par procéd.	oui	P	Hologic	P	P	P	Caractéris- tiques du cancer	24
Skaane, 2018 (90)	84 178	50-69	non	P	P	NP	NP	2 par procéd.	oui	P	Hologic	P	P±	P	cancers de l'intervalle	24

Tableau 13 (suite). Descriptif synthétique de la méthodologie des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

1 ^{er} auteur, année de public. réf.	Cohortes comparées			Critères		Facteurs confondants		Mammographie				Critères d'évaluation				Suivi diag. (mois)
	Nbre total	Âges extr. (ans)	Contemp.	Incl.	Excl.	FdeR	Densit.	Nbre d'incid.	Dbl. lect.	Rg.	Fabricant 3D	R	B	D	Autre	
Skaane, 2019 (91)	24 301	50-69	oui <i>crossover</i>	P	P±	NP	NP	2 par procéd.	non	NP	Hologic	P	NP	NP	Se, Spe	24
Zackrisson, 2018 (98)	14 848	40-76	oui <i>crossover</i>	P	P	NP	P	2 par procéd.	oui	NP	Siemens	P	NP	P	Se, Spe	18-24

B : taux de biopsie ; Contemp. : cohortes contemporaines ; D : taux de détection ; Dbl. lect. : double lecture ; Densit. : densité mammaire ; Excl. : exclusions ; Ext. : extrêmes ; F+ : faux positif ; F- : faux négatif ; FdeR : facteurs de risque ; Incl. : inclusions ; Nbre : nombre ; Nbre d'incid. : nombre d'incidences par sein ; NP : non précisé ; P : précisé ; Procéd. : procédure de dépistage ; R : taux de rappel ; Réf. : référence ; Rg. : rand de dépistage ; Suivi diag. : durée de suivi pour confirmer le diagnostic ; VPP : valeur prédictive positive du dépistage ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; Tps : temps ; VPP du rappel : valeur prédictive positive de l'indication du rappel.

Tableau 14. Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D		
Étude prospective randomisée non en <i>crossover</i> européenne		
Norvège : Aase, 2018 (89)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative du taux de rappel et du taux d'arbitrage. - En ajustant sur la densité mammaire, les taux de rappel et d'arbitrage restent significativement plus bas pour les femmes ayant une densité mammaire de grade 3 ou 4. - En ajustant sur le rang de dépistage (rang 1 ou > 1), les taux de rappel et d'arbitrage sont significativement plus bas, quel que soit le rang. Temps de lecture : - Augmentation statistiquement significative du temps de lecture et du temps d'arbitrage.	- Étude préliminaire sur une partie des femmes incluses (critère de choix de ce sous-groupe non précisé). - Le taux de détection n'est pas rapporté. - L'intégration de la 3D dans les centres de dépistage a été faite peu de temps avant l'étude.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D (suite)		
Étude prospective non randomisée en crossover européenne		
<u>Suède</u> : Zackrisson, 2018 (98)	Taux de rappel : - Augmentation statistiquement significative après consensus. Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative pour les cancers invasifs + <i>in situ</i> . Sensibilité et spécificité du dépistage : - La sensibilité de la procédure 3D est supérieure à celle de la 2D (spécificité comparable), mais aucune analyse statistique n'a été réalisée.	- Les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge, la densité mammaire, les caractéristiques de la tumeur (type, grade, taille, envahissement ganglionnaire ou non), et les images mammographiques (spicules, masses, microcalcifications, distorsions architecturales) ne comportent pas d'analyse statistiques. - La règle de décision du rappel (score ≥ 3) ne permet pas de comparaison avec d'autres études ayant appliqué une autre règle de rappel et peut avoir généré un biais de sélection (mais type et impact de ce biais non discuté).
Étude prospective non randomisée non en crossover Européenne		
<u>Norvège</u> : Skaane, 2018 (90)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative (90). Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative. - Absence de différence statistiquement significative de la proportion de cancers <i>in situ</i> ou invasifs détectés. Sensibilité et spécificité du dépistage : - Augmentation statistiquement significative de la spécificité du dépistage (absence d'augmentation statistiquement significative de la sensibilité).	- Cohortes non contemporaines. - La période de suivi permettant de confirmer le diagnostic de cancer est la même que la période de surveillance des cancers d'intervalle (définition des cancers de l'intervalle non précisée). - Les auteurs concluent à une non-différence statistique du taux de cancers d'intervalle entre les procédures et attribuent l'augmentation du taux de détection de la procédure 3D+2D à des cancers spécifiquement identifiés grâce à la 3D. - Biais possible lié au fait que le Gpe témoin inclut des données agrégées sur deux rangs de dépistage, alors que le Gpe contrôle inclut uniquement des 1 ^{ers} rangs de dépistage. - Étude non randomisée.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines		
États-Unis : Alsheik 2018 (81), Bahl 2018 (83), Fujii, 2019 (86), Giess 2017 (87)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative dans toutes les classes d'âges (81), et chez les 40-49 ans et les 70-79 ans (87). - Aucune différence statistiquement significative pour les classes d'âge < 40 ans, 60-69 ans et ≥ 80 ans (87) ou excepté pour les 40-44 ans chez les femmes âgées de 40-49 ans et celles âgées de 60-69 ans. - Diminution statistiquement significative après ajustement sur l'âge, la densité mammaire les ATCD_r (86). - Augmentation statistiquement significative dans la classe d'âge 50-59 ans (87). - Diminution statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire (81) et quel que soit le niveau de risque de cancer du sein (81). - Aucune différence statistiquement significative, quelle que soit la densité mammaire (87). - La VPP du rappel est significativement augmentée (81). Taux de biopsie : - Absence de différence statistiquement significative entre les procédures (86).	Alsheik, 2018 (81) : - Les deux cohortes ne sont pas comparées statistiquement, mais les auteurs précisent que les femmes ayant préférentiellement une 3D sont celles qui sont à risque élevé de cancer du sein, ayant une densité mammaire augmentée, ayant un rang de dépistage > 1. - Les données sont issues d'une base de données régionale et non nationale, ce qui peut biaiser les résultats. - Les dossiers incomplets sont observés pour 10 % des femmes ayant eu un dépistage de rang 1 et 0,1 % pour celles ayant un dépistage de rang > 1. - Étude non randomisée. Bahl, 2018 (83) : - Cohortes non contemporaines. - La période de suivi permettant de confirmer le diagnostic de cancer est la même que la période de surveillance des cancers d'intervalle (définition des cancers de l'intervalle fondée sur des critères de taille et de grade et de récepteurs hormonaux). - Toutes les analyses statistiques n'ont pas été réalisées, les auteurs ayant estimé que leur étude manquait de puissance statistique. - Caractéristique de la population incluse non décrite (âges extrêmes non précisés, ATCD de cancers non précisés). - Étude non randomisée. Fujii, 2019 (86) : - 33 % des mammographies 2D sont des mammographies 2Ds. - Pas de comparaison des cohortes en ce qui concerne les catégories d'âge, la densité mammaire, les ATCD familiaux de cancer du sein. - Les femmes sont libres de choisir la 2D plutôt que la 3D : proportion non précisée.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines (suite)		
États-Unis (suite) : Alsheik 2018 (81), Bahl 2018 (83), Fujii, 2019 (86), Giess 2017 (87)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative : ✓ chez les femmes âgées de 60-69 ans (87) ; ✓ chez les femmes ayant une densité mammaire basse (87). - Absence de différence statistiquement significative pour les autres catégories d'âge (40-49 ans, 50-59 ans et 70-79 ans) et chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée (87). - Augmentation pour les cancers invasifs + <i>in situ</i>, mais aucune différence statistiquement significative pour les cancers invasifs (81). - Absence de différence statistique entre les procédures concernant le taux de détection des cancers (invasifs + <i>in situ</i>) (83, 86), et des cancers de l'intervalle (invasifs + <i>in situ</i>) (83). - Augmentation statistiquement significative de la proportion de cancer invasifs détectés (83). - Diminution statistiquement significative de la proportion de cancers <i>in situ</i> détectés (83). Sensibilité et spécificité du dépistage : - Augmentation statistiquement significative de la sensibilité et spécificité du dépistage (81).	Giess, 2017 (87) : - Absence de comparaison statistique des cohortes. - Biais de sélection identifié : la 3D est statistiquement proposée de manière plus fréquente aux femmes ayant une mammographie de rang 1, âgées de moins de 50 ans, ayant un ATCD d'anomalie mammographique (distorsion, asymétrie, masse, microcalcifications), une densité mammaire augmentée. - Étude non randomisée.
Comparaison 3D+2D versus 2D		
Étude prospective randomisée non en crossover européenne		
Italie : Pattacini 2018 (94)	Taux de rappel : - Augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel, notamment chez les femmes âgées de 50 à 59 ans. Taux de biopsie : - Diminution statistiquement significative. Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative (cancers invasifs + <i>in situ</i>, invasifs et <i>in situ</i>), notamment chez les femmes âgées de 50 à 59 ans.	- Comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2D) non testée. - Absence de suivi long terme (≤ 9 mois). - Procédure d'arbitrage différente de la procédure standard d'arbitrage. - Exclusion des femmes ayant une première mammographie (rang 1), ce qui a pu diminuer l'incidence des cancers du sein.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études prospectives non-randomisées en crossover européennes		
<u>Italie</u> : Houssami 2017 (95) <u>Norvège</u> : Skaane, 2019 (91)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative (cancers invasifs + <i>in situ</i>). Taux de faux+ : - Diminution statistiquement significative. Sensibilité et spécificité du dépistage : - Augmentation statistiquement significative de la sensibilité et spécificité du dépistage (91).	<u>Houssami 2017 (95)</u> - Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2D en simple lecture à la 2D double lecture. - Comparabilité des cohortes non connue. - Facteurs de risque de cancer du sein des femmes incluses et rang de dépistage méconnus. - Devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+. - Les auteurs rapportent un biais dans le déroulé des lectures, mais ne précisent pas pourquoi. - Étude non randomisée. <u>Houssami 2017 (95)</u> : - Un prototype 3D est utilisé lors de la 1^{re} année de l'étude, puis un dispositif approuvé par la FDA la 2^e année. - Étude financée par Hologic. - Protocole complexes avec modalités de comparaison et des critères de performance difficiles à comprendre pour certains. - La double lecture n'est pas une vraie double lecture.
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines		
<u>États-Unis</u> : Bahl 2018 (84), 2019 (85)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative du taux de rappel, et augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel (85).	<u>Bahl, 2018 (84)</u> : - Cohortes non contemporaines. - Comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2Ds) non testée. - Absence de suivi long terme (< 12 mois). - Nombreuses sous-analyses. - Étude non randomisée.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 2D (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines (suite)		
<u>États-Unis</u> (suite) : Bahl 2018 (84), 2019 (85)	Taux de biopsie : - Augmentation statistiquement significative de la VPP de la biopsie recommandée ou réalisée (84). - Absence de différence statistiquement significative entre les procédures pour la VPP de la biopsie recommandée ou réalisée (85). Taux de détection : - Absence de différence statistiquement significative (cancers invasifs + <i>in situ</i>) (84, 85). - Augmentation statistiquement significative de la proportion de cancers invasifs dépistés (84). Sensibilité et spécificité du dépistage : - Absence de différence statistiquement significative de la sensibilité du dépistage (84) 2019 (85), - Augmentation statistiquement significative de la spécificité du dépistage (84) 2019 (85). F+, F-, V- : - Diminution statistiquement significative du taux de F+ (85). - Augmentation statistiquement significative du taux de V- (85). - Absence de différence statistiquement significative du taux de F- (85).	<u>Bahl, 2019 (85) :</u> - Cohortes non contemporaines. - Femmes > 65 ans. - Les effets significativement mesurés sont de faible amplitude et ont un impact clinique probablement non pertinent.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 2D		
Études prospectives randomisées européennes		
<u>Espagne</u> : Romero Martin 2018 (99), <u>Norvège</u> : Skaane, 2019 (91)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative du taux de cancers détectés (invasifs + <i>in situ</i>). - Absence de différence statistiquement significative du taux de cancers <i>in situ</i>. - Augmentation statistiquement significative du taux de cancers de petite taille (≤ 10 mm). - Augmentation statistiquement significative pour les cancers de de grades 1 et 2. - Absence de différence statistiquement significative selon la densité mammaire (excepté pour les seins de densité moyennement augmentée : augmentation significative du taux de détection). Sensibilité et spécificité du dépistage : - Absence de différence statistique entre les procédures 3D+2D et 3D+2Ds (91).	- Analyses statistiques par sous-catégories peu explicites (notamment quand absence de comparaison deux à deux). - Absence de comparaison inter-lecteurs. - Pas de comparaison statistique en ce qui concerne le taux de rappel ou de biopsie. - Étude non randomisée. <u>Skaane (91)</u> : - Un prototype ED est utilisé lors de la 1^{re} année de l'étude, puis un dispositif approuvé par la FDA la 2^e année. - Étude financée par Hologic. - Protocole complexes avec modalités de comparaison et des critères de performance difficiles à comprendre pour certains. - La double lecture n'est pas une vraie double lecture.
Études prospectives non-randomisées non en crossover européennes		
<u>Italie</u> : Caumo 2018 (96, 97) <u>Norvège</u> : Hofvind 2018 (93)	Taux de rappel : - Absence de différence statistiquement significative, quel que soit le rang de dépistage (96). - Augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel pour le rang de dépistage > 1 (rang 1 non significatif) (96). - Absence de différence statistiquement significative du taux de rappel mais augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel (93). Taux de biopsie : - Augmentation statistiquement significative de la VPP de la biopsie (93).	<u>Caumo, 2018 (96)</u> : - Cohortes non contemporaines. - Comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2Ds et 2D) non testée. - Biais possible lié à l'absence d'arbitrage en cas de désaccord des lecteurs (toutes les femmes sont rappelées si au moins un des deux lecteurs l'estime nécessaire). - Étude non randomisée.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 2D (suite)		
Études prospectives non-randomisées non en crossover Européennes (suite)		
<u>Italie</u> (suite) : Caumo 2018 (96, 97) <u>Norvège</u> (suite) : Hofvind 2018 (93)	Taux de détection : - Augmentation statistiquement significative du taux de cancers détectés (invasifs + <i>in situ</i>) (93, 97), notamment pour le rang de dépistage > 1 (rang 1 non significatif) (96). ✓ quelle que soit la catégorie d'âge (excepté chez les 50-54 ans : non significatif) (96). ✓ quelle que soit la densité mammaire (96). - Augmentation statistiquement significative des cancers invasifs (93), notamment pour le rang de dépistage > 1 (97). - Absence de différence statistiquement significative du taux de cancers <i>in situ</i> (97). - Augmentation statistiquement significative du taux de cancers de petite taille [(< 5 mm) (97), (< 10 mm et 10-20 mm) (93)]. - Absence d'augmentation statistiquement significative pour les cancers de taille > 20 mm (93) et quel que soit le rang de dépistage (96). - Diminution statistiquement significative du taux de cancers détectés de grande taille (20-50 mm) (97). - Augmentation statistiquement significative pour les cancers de grade 1 (93) ; de grades 1 et 2 (97) ; différence statistiquement non significative pour les autres grades, diminution statistiquement significative du taux de cancers détectés de stades 0 et IIB (97). - Augmentation statistiquement significative du taux de cancers détectés de stades IA et IB (97). - Absence de différence statistiquement significative en fonction de l'extension ganglionnaire (93).	<u>Caumo, 2018 (97) :</u> - Étude centrée sur les caractéristiques des cancers identifiés (absence de précision sur le reste de la cohorte). - Les comparaisons statistiques ne sont pas clairement explicites (pas de comparaison par paire). - Grand nombre de sous-analyses, ce qui peut diminuer la pertinence statistique des comparaisons. - Étude non randomisée. <u>Hofvind 2018 (93) :</u> - Absence de prise en compte de la densité mammaire ou des facteurs de risque de cancer. - Absence de prise en compte de l'effet centre. - Pas de comparaison statistique en fonction du dispositif de 3D. - Ancienneté d'expérience de lecture mammographique très variable selon les lecteurs : selon les auteurs, une moindre expérience augmente le temps de lecture et le taux de rappel et diminue le taux de détection. - Introduction de la 3D à des périodes différentes selon les centres (risque de biais de formation).

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2Ds versus 2D (suite)		
Étude rétrospective non-randomisée non en crossover nord-américaine		
<u>États-Unis</u> : Freer 2017 (88)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative du taux de rappel, quelle que soit la densité mammaire. Taux de détection : - Absence d'augmentation statistiquement significative du taux de détection, même après ajustement sur l'âge, la densité mammaire et le rang de dépistage, ou sur la typologie du cancer (invasifs + <i>in situ</i>, invasifs, <i>in situ</i>).	- Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2Ds. - Les cohortes sont non contemporaines et significativement différentes en ce qui concerne : - le nombre de femmes incluses : la cohorte 3D+2Ds comprend 2 fois moins de femmes que la cohorte 2D. - l'âge des femmes incluses : la cohorte 3D+2Ds comprend un pourcentage inférieur de femmes âgées de plus de 74 ans que la cohorte 2D (6,4 % vs 7,6 %). - la densité mammaire : celles de la cohorte 3D+2Ds comprennent une proportion plus importante de femmes ayant une densité mammaire très augmentée (7,2 % vs 5,3 %) et une proportion plus faible de femmes ayant une densité mammaire basse (12,2 % vs 15,7 %) ; - le rang de dépistage : celles de la cohorte 3D+2Ds ont un rang de dépistage préférentiellement > 1. - Étude non randomisée.
Comparaison 3D+2D versus 3D+2Ds		
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines		
<u>États-Unis</u> : Ambinder, 2018 (82), Freer 2017 (88)	Taux de rappel : - Diminution statistiquement significative du taux de rappel mais VPP du taux de rappel non statistiquement différent entre les procédures (82). - Absence de diminution statistiquement significative du taux de rappel, excepté chez les femmes ayant une densité mammaire basse (88). Taux de biopsie : - Diminution statistiquement significative mais VPP du taux de biopsie non statistiquement différent entre les procédures (82).	<u>Ambinder, 2018 (82) :</u> - Cohortes non contemporaines - Comparabilité statistique entre les deux cohortes non testée (âge NP, densité mammaire NP, FdeR NP, rang de dépistage NP). - Inclusions de femmes rappelées en cours d'étude pour de multiples motifs (NP) : n< 1 % de la totalité des cohortes. - Étude non randomisée.

Tableau 14 (suite). Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses

Pays, 1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Résultats	Limites, commentaires
Comparaison 3D+2D versus 3D+2Ds (suite)		
Études rétrospectives non-randomisées non en crossover nord-américaines (suite)		
<u>États-Unis</u> (suite) : Ambinder, 2018 (82), Freer 2017 (88)	Taux de détection : - Absence d'augmentation statistiquement significative du taux de détection même après ajustement sur l'âge, la densité mammaire et le rang de dépistage, ou sur la typologie du cancer (invasifs + <i>in situ</i>, invasifs, <i>in situ</i>) (88). - Absence de différence statistiquement significative du taux de cancers détectés : invasifs + <i>in situ</i>, invasif, <i>in situ</i> (82). Anomalies radiologiques : - Absence de différence statistiquement significative en ce qui concerne les anomalies radiologiques : masses, microcalcifications, distorsions architecturales, asymétries de densité (82).	<u>Freer, 2017 (88) :</u> - Objectif centré sur l'évaluation de la performance de l'association 3D+2Ds. Les cohortes sont non contemporaines et significativement différentes en ce qui concerne : - le nombre de femmes incluses : la cohorte 3D+2Ds comprend 9 fois plus de femmes que la cohorte 3D+2D. - l'âge des femmes incluses : la cohorte 3D+2Ds comprend un pourcentage supérieur de femmes âgées de plus de 74 ans que la cohorte 3D+2D (6,4 % vs 4,4 %). - la densité mammaire : celles de la cohorte 3D+2Ds comprennent une proportion moins importante de femmes ayant une densité mammaire très augmentée (7,2 % vs 9,1 %) et une proportion plus importante de femmes ayant une densité mammaire basse (12,2 % vs 7,5 %) ; - le rang de dépistage : celles de la cohorte 3D+2Ds ont un rang de dépistage préférentiellement > 1. - Étude non randomisée.
Réf. : référence ; 2D : mammographie numérique ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; 2Ds : mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique d'images mammographiques 2D ; 2D positive : mammographie avec lésion suspecte ; VPP de la biopsie : valeur prédictive positive de l'indication de la biopsie ; VPP du rappel : valeur prédictive positive de l'indication du rappel ; ATCDp : antécédent personnel de cancer du sein ; V+ : vrai positif ; FDA : Food and Drug Administration.		

► **Présentation synthétique des résultats des études**

La synthèse des résultats est rapportée dans le tableau ci-dessus et les résultats sont détaillés en annexe 8.9.2, Tableau 37.

Études randomisées

Comparaison 3D versus 2D : 1 étude

L'étude randomisée d'Aase (89) qui compare les procédures 3D et 2D rapporte les résultats préliminaires sur 32 % des femmes qui doivent être incluses dans cet essai (taux de détection non analysé, par exemple) suivants :

- la mammographie par tomosynthèse permet de diminuer de manière statistiquement significative le taux de rappel (risque relatif de rappel = -0,71) et d'arbitrage, quel que soit le rang de dépistage et chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée ;
- le temps de lecture et le temps liés à l'arbitrage sont augmentés de manière statistiquement significative.

Dans cette étude, les caractéristiques des cohortes ont été comparées et ne sont pas significativement différentes (âge, densité mammaire, rang de dépistage). Le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé est du fabricant General Electric.

Comparaison 3D+2D versus 2D : 1 étude

L'étude randomisée de Pattacini (94) qui compare les procédures 3D+2D et 2D rapporte les résultats suivants :

- une augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel, notamment chez les femmes âgées de 50 à 59 ans (le taux de rappel n'est pas statistiquement différent entre les procédures) ;
- une augmentation statistiquement significative du taux de détection (cancers invasifs + *in situ*, invasifs et *in situ*), notamment chez les femmes âgées de 50 à 59 ans ;
- une augmentation statistiquement significative du risque relatif de détection d'un cancer invasif pour les cancers de taille < 20 mm, de stade 1, de grade 2 (différence statistique non significative pour les cancers de grande taille, les cancers de stade II ou plus, les cancers de grade 3) ;
- une diminution statistiquement significative du taux de biopsie.

Dans cette étude, la comparabilité statistique entre les deux cohortes (3D+2D et 2D) n'a pas été testée. Le suivi après dépistage est de court terme (≤ 9 mois) et la procédure d'arbitrage est différente de la procédure standard habituelle. Le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé est du fabricant General Electric.

Comparaison 3D+2Ds versus 2D : 1 étude

L'étude randomisée d'Hofvind (92) qui compare les procédures 3D+2Ds et 2D rapporte les résultats suivants :

- une diminution statistiquement significative du taux de rappel et du risque relatif de rappel ;
- une augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel ;
- une absence de différence statistiquement significative entre les procédures en ce qui concerne le taux de biopsie et la VPP de la biopsie ;
- une absence de différence statistiquement significative entre les procédures en ce qui concerne le taux de détection et le risque relatif de détection (92) ;
- Une absence de différence statistiquement significative du taux de cancers, quel que soit le grade, le type, les récepteurs hormonaux, l'envahissement ganglionnaire, la taille.

La densité mammaire ou des facteurs de risque de cancer (en dehors des ATCDp de cancer) ne sont pas pris en compte et la durée de suivi est trop courte (12 mois) pour rechercher les cancers d'intervalle. Le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé

est du fabricant General Electric. Les auteurs estiment que raisonner en termes de non-infériorité plutôt que supériorité de la procédure 3D+2Ds sur la 2D aurait permis une meilleure puissance statistique, étant donné la puissance statistique de l'étude limitée car la cohorte est trop petite (< 400 000 par groupe comparé).

Études en crossover

Comparaison 3D versus 2D : 1 étude

L'étude en *crossover* de Zackrisson (98) qui compare les procédures 3D et 2D rapporte les résultats suivants :

- une augmentation statistiquement significative du taux de rappel après consensus ;
- une augmentation statistiquement significative du taux de détection des cancers invasifs + *in situ*.

Aucune analyse statistique n'a été réalisée en ce qui concerne la sensibilité et spécificité de la procédure de dépistage. De même, les analyses stratifiées sur la catégorie d'âge, la densité mammaire, les caractéristiques de la tumeur (type, grade, taille, envahissement ganglionnaire ou non), et les images mammographiques (spicules, masses, microcalcifications, distorsions architecturales) ne comportent pas d'analyse statistiques. Le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé est du fabricant Siemens.

Comparaison 3D+2D versus 2D : 1 étude

L'étude en *crossover* d'Houssami (95) qui compare les procédures 3D+2D et 2D rapporte les résultats suivants :

- une augmentation statistiquement significative du taux de détection (cancers invasifs + *in situ*) ;
- une diminution statistiquement significative du taux de faux positifs (devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+).

Les résultats concernant les taux de rappel et de biopsie n'ont pas été rapportés dans l'étude.

Comparaison 3D+2Ds versus 2D : 2 études

Les études en *crossover* d'Houssami (95) et de Romero Martin (99) comparent les procédures 3D+2D et 2D et rapportent les résultats suivants :

- une augmentation statistiquement significative du taux de détection (cancers invasifs + *in situ*) (95) ; mais une absence de différence statistiquement significative pour les cancers *in situ* (99) ;
- une augmentation statistiquement significative du taux de cancers de petite taille (≤ 10 mm) et des cancers de grades 1 et 2 (99) ;
- une augmentation significative du taux de détection chez les femmes ayant une densité mammaire moyennement augmentée, non significative pour les autres niveaux de densité (99) ;
- une diminution statistiquement significative du taux de faux positifs (devenir à long terme des femmes méconnu, de sorte que les auteurs n'ont pas évalué le taux de vrais- et vrais+).

Les résultats concernant les taux de rappel et de biopsie n'ont pas été rapportés dans l'étude (95, 99). Le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé dans ces deux études est du fabricant Hologic.

Autres études

Comparaison 3D versus 2D : 5 études

Une étude rétrospective non randomisée européenne [Skaane (90)] compare les procédures 3D et 2D dont les résultats sont les suivants :

- diminution statistiquement significative du taux de rappel ;
- augmentation statistiquement significative du taux de détection ;

- absence de différence statistiquement significative entre les procédures en ce qui concerne la proportion de cancers *in situ* ou invasifs détectés ;
- augmentation statistiquement significative de la spécificité du dépistage (absence d'augmentation statistiquement significative de la sensibilité).

Quatre études rétrospective non randomisées nord-américaines [Alsheik 2018 (81), Bahl 2018 (83), Fujii, 2019 (86), Giess 2017 (87)] comparent les procédures 3D et 2D dont les résultats sont les suivants :

- diminution statistiquement significative concordante dans toutes les études concernant le taux de rappel, mais résultats non concordants lorsqu'on ajuste sur les catégories d'âges, la densité mammaire, les facteurs de risque de cancer du sein ;
- une seule étude a évalué le taux de biopsie et n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les procédures (86),
- résultats non concordants sur le taux de détection (augmentation, diminution, absence de différence statistiquement significative que ce soit pour les cancers invasif + *in situ* ou les cancers invasifs seuls) ;
- Une seule étude a estimé la sensibilité et spécificité du dépistage qui est statistiquement augmentée avec la 3D (86).

Comparaison 3D+2D versus 2D : 3 études

L'hétérogénéité des études, tant par le design de l'étude, les populations incluses, les critères d'évaluation de la performance et le type de sous-analyses, ne permet pas de dégager des résultats concordants pour l'ensemble des 3 études identifiées.

L'étude rétrospective non randomisée européenne de Skaane (91) compare les procédures 3D+2D et 2D et rapporte une augmentation statistiquement significative de la sensibilité et spécificité du dépistage.

Deux études rétrospectives non randomisées nord-américaines [Bahl (84, 85)] comparent les procédures 3D et 2D dont les résultats sont les suivants :

- une diminution statistiquement significative du taux de rappel, et une augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel (85) ;
- une absence de différence statistiquement significative entre les procédures concernant le taux de cancers invasifs + *in situ* (84, 85), mais une augmentation statistiquement significative de la proportion de cancers invasifs dépistés (84) ;
- une augmentation statistiquement significative de la spécificité du dépistage et une absence de différence en ce qui concerne la sensibilité (84, 85) ;
- une diminution statistiquement significative du taux de faux positifs, une augmentation statistiquement significative du taux de vrais négatifs et une absence de différence concernant le taux de faux négatifs (85).

Comparaison 3D+2Ds versus 2D : 5 études

L'hétérogénéité des études, tant par le design de l'étude, les populations incluses, les critères d'évaluation de la performance et le type de sous-analyses, ne permet pas de dégager des résultats concordants pour l'ensemble des 5 études identifiées.

Quatre études rétrospectives non randomisées européennes [Caumo (96, 97), Hofvind (93), Skaane (91)] comparent les procédures 3D+2Ds et 2D. Leurs résultats concordent en partie sur les points suivants :

- une absence de différence statistiquement significative du taux de rappel (93, 96), mais une augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel (93, 96) ;
- une augmentation statistiquement significative du taux de cancers détectés [invasifs + *in situ* (93, 97)], des cancers invasifs (93), du taux de cancers de petite taille (93, 97), des cancers de bas grade (93, 97).

L'étude rétrospective non randomisée nord-américaine de Freer (88) rapporte une diminution statistiquement significative du taux de rappel (quelle que soit la densité mammaire) et une absence d'augmentation statistiquement significative du taux de détection (même après ajustement sur l'âge, la densité mammaire et le rang de dépistage, ou sur la typologie du cancer).

Comparaison 3D+2D versus 3D+2Ds : 2 études

L'hétérogénéité des études, tant par le design de l'étude, les populations incluses, les critères d'évaluation de la performance et le type de sous-analyses, ne permet pas de dégager des résultats concordants pour l'ensemble des 2 études identifiées.

2 études rétrospectives non randomisées nord-américaines [Ambinder (82), Freern (88)] comparent les procédures 3D+2D et 3D+2Ds, avec les résultats suivants :

- une discordance en ce qui concerne le taux de rappel (diminution ou absence de différence statistiquement significative entre les deux procédures) ;
- une absence de différence statistiquement significative, concordante pour les 2 études, concernant le taux de détection, même après ajustement sur la typologie du cancer (invasifs + *in situ*, invasifs, *in situ*).

3.3.2 Revues systématiques sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein

► Revues systématiques identifiées par la recherche documentaire

Sur les 24 revues critiques de la littérature qui ont été identifiées (Tableau 15), deux ont été retenues (3, 100), les autres revues de la littérature étant des avis d'auteurs dont la méthodologie d'élaboration n'est pas décrite.

Les revues systématiques qui font partie intégrante de recommandations internationales sont présentées dans le chapitre 4 et détaillées en annexe 8.12 :

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health en 2013 (101) ;
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux en 2014 (102) ;
- Institut national du cancer en 2014 (7)
- Institute for Clinical and Economic Review en 2014 (11) ;
- Norwegian Institute of Public Health en 2017 (4) ;
- U.S. Preventive Service Task Force en 2016 (103, 104) ;
- U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) en 2016 (105).

Tableau 15. Liste des revues de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein non-sélectionnées (classement par année de publication)

Année de publication	1 ^{er} auteur, référence	Titre, revue
Revue critique de la littérature sélectionnée		
2019	Institut national d'excellence en santé et services sociaux (3)	Tomosynthèse mammaire et dépistage du cancer du sein.
2015	Garcia-Leon (100),	<i>Digital tomosynthesis in breast cancer: A systematic review. Radiologia;57(4):333-43.</i>
Revue de la littérature exclues		
2018	Houssami (106)	<i>Evidence on Synthesized Two-dimensional Mammography Versus Digital Mammography When Using Tomosynthesis (Three-dimensional Mammography) for Population Breast Cancer Screening. Clinical breast cancer;18(4):255-260 e1</i>
	Keating (107)	<i>Breast Cancer Screening in 2018: Time for Shared Decision Making. JAMA;319(17):1814-1815.</i>
	Li (108)	<i>Digital breast tomosynthesis (3D mammography) for breast cancer screening and for assessment of screen-recalled findings: review of the evidence. Expert Rev Anticancer Ther. Aug;18(8):785-791.</i>
	Michell (109)	<i>Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. Clinical radiology;73(4):358-371.</i>
	Seely (110)	<i>Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? Current oncology;25(Suppl 1):S115-S124.</i>

Tableau 15 (suite). Liste des revues de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein non-sélectionnées (classement par année de publication)

Année de publication	1 ^{er} auteur, référence	Titre, revue
2017	Funaro (111)	<i>Screening mammography and digital breast tomosynthesis : Controversies</i> . South Med J ; 110(10) : 607-613.
	Hooley (112)	<i>Advances in digital breast tomosynthesis</i> . AJR Am J Roentgenol ; 208(2) : 256-266.
	Houssami (106)	<i>Evidence on synthesized two-dimensional mammography versus digital mammography when using tomosynthesis (three-dimensional mammography) for population breast cancer screening</i> . Clin Breast Cancer.
	Liberatore (113)	<i>Interest of systematic tomosynthesis (3D mammography) with synthetic 2D mammography in breast cancer screening</i> . Horm Mol Biol Clin Investig ; 32(2).
	Skaane (114)	<i>Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis</i> . Breast Cancer ; 24(1) : 32-41.
	Society of breast imaging (115)	<i>Digital breast tomosynthesis for screening and diagnostic imaging</i> . SBI.
2016	Gilbert (116)	<i>Digital breast tomosynthesis (DBT) : a review of the evidence for use as a screening tool</i> . Clin Radiol ; 71(2) : 141-50.
	Houssami (117)	<i>Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening : A pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials</i> . Breast ; 26 : 119-34.
	Korhonen (118)	<i>Strategies to increase cancer detection : review of true-positive and false-negative results at digital breast tomosynthesis screening</i> . Radiographics ; 36(7) : 1954-1965.
2015	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (119)	La tomosynthèse (mammographie tridimensionnelle) aux fins de dépistage du cancer du sein.
	Houssami (120)	<i>Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening : data and implications for population screening</i> . Expert Rev Med Devices ; 12(4) : 377-9.
	Nguyen (121)	<i>Overview of digital breast tomosynthesis : Clinical cases, benefits and disadvantages</i> . Diagn Interv Imaging ; 96(9) : 843-59.
2014	American College of Radiology (122)	<i>ACR statement on breast tomosynthesis</i> https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Breast-Tomosynthesis
2013	Australian Department of Health (123)	<i>Digital breast tomosynthesis. Overview of the evidence and issues for its use in screening for breast cancer</i> . Australian Department of Health.
	Houssami (124)	<i>Digital breast tomosynthesis : the future of mammography screening or much ado about nothing?</i> Expert review of medical devices ; 10(5) : 583-5.

► Descriptif des revues systématiques sélectionnées

Les auteurs des deux revues systématiques concluent à l'absence de données probantes de la littérature et sont en défaveur d'une introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

La revue de la littérature de Garcia-Léon (100) publiée en 2015 par l'Agence d'évaluation des technologies de santé espagnole évalue l'efficacité et la précision diagnostique de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage et le diagnostic du cancer du sein.

- La méthode de réalisation est bien décrite (Tableau 16) ; les auteurs ont sélectionné 8 études, publiées entre 2012 et 2013, sur les 151 identifiées.
- La qualité de ces études est faible, les études comportant des biais de sélection, des données non renseignées et une absence de comparaisons statistiques pour plusieurs critères d'évaluation.
- Cette revue n'est fondée principalement que sur des études ayant inclus un petit nombre de femmes, non représentatives de la population cible du dépistage du cancer du sein ayant un risque modéré. Les femmes qui sont incluses ont été rappelées car elles avaient une mammographie ou une symptomatologie faisant suspecter un cancer du sein.

La seconde revue, publiée en 2019 par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (3) au Québec, évalue si la mammographie par tomosynthèse peut remplacer la mammographie numérique dans le programme québécois de dépistage du cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, mais également chez les femmes âgées de moins de 50 ans et de plus de 70 ans.

- La méthode de réalisation est bien décrite (Tableau 16) ; les auteurs ont sélectionné 37 références (4 méta-analyses, 3 essais contrôlés randomisés et 30 études observationnelles publiées entre 2013 et 2018 sur les 318 identifiées).
 - ✓ Les 4 méta-analyses incluses ont été décrites dans le chapitre « Méta-analyses sur la performance de la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique dans le dépistage du cancer du sein ».
 - ✓ Concernant les 3 essais randomisés, 2 ont été décrits dans le chapitre « Études publiées postérieurement aux méta-analyses » [Aase (89), Pattacini (94)], et le troisième [Maxwell (125)] a été exclu car il évaluait la performance de la mammographie par tomosynthèse chez les femmes à haut risque de cancer du sein.
- Le taux de détection des cancers du sein est statistiquement significativement plus élevé avec la stratégie combinée dans deux essais contrôlés randomisés sur quatre, quatre études prospectives, six études rétrospectives et deux méta-analyses sur quatre, tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée dans sept études rétrospectives.
- Les données disponibles pour déterminer si la mammographie par tomosynthèse combinée à la mammographie est associée à un taux de rappel et un taux de faux positifs inférieurs à ceux observés avec la mammographie numérique sont divergentes.
- Un faible nombre des études retenues ont estimé la sensibilité et la spécificité ou ont suivi les participantes suffisamment longtemps pour repérer les cancers d'intervalle et ainsi estimer le nombre de faux négatifs.

La synthèse des résultats et limites des études incluses dans les revues systématiques sélectionnées est présentée en annexe 8.11 Tableaux 41 et 42, tandis que l'analyse détaillée de ces études est présentée en annexe 8.9.

Tableau 16. Descriptif des revues systématiques sélectionnées

1 ^{er} auteur, année de publication, référence	Période de recherche, sources, critères d'inclusion et d'exclusion	Stratégie de sélection de la littérature	Liste des références incluses
Institut national d'excellence en santé et services sociaux, 2019 (3)	<u>Période</u> : 2005-2016 + veille jusqu'en septembre 2018 <u>Sources</u> : - Medline, PubMed - Sites Internet des agences d'évaluation en santé - Cochrane Library - HTA, NHSEED <u>Critères d'inclusion</u> : - Toute étude de dépistage comparant la 3D à la 2D (seule ou en association). <u>Critères d'exclusion</u> : - Femme ayant un diagnostic de cancer du sein - Études expérimentales avec un prototype - Absence de comparaison - Études comparant la 3D à l'échographie ou l'IRM.	<u>Stratégie</u> : rapportée et détaillée <u>Langue de publication</u> : - Anglais - Français - 2 relecteurs pour la sélection des études <u>Évaluation de la qualité</u> : - Grille CASP pour les ECR - Grille R-AMSTAR pour les revues systématiques	37 références incluses sur les 318 identifiées. <u>Méta-analyses</u> : - Hodgson (55) - Houssami (56) <u>Essais randomisés</u> : - Aase (89) - Maxwell (125) <u>Études publiées en 2013-2018</u> : - Ambinder (82) - Aujero (79) - Bahl (83) - Bernardi (58) - Caumo (97) - Ciatto (59) - Conant (60) - Destounis (71) - Durand (67) - Freer (88) - Friedewald (72) - Giess (87) - Greenberg (68) - Haas (61) - Phi (53) - Yun (54) - Pattacini (94) - Hofvind (93) - Lang (126) - Lourenco (69) - McCarthy (63) - McDonald (80, 127) - Powell (70) - Romero Martin (99) - Rose (64) - Rosso (128) - Sharpe (65) - Skaane (73, 75, 78, 90) - Zuckerman (129)
Garcia-Leon, 2015 (100)	<u>Période</u> : 2010-2013 <u>Sources</u> : - Medline, Embase, PubMed - Sites Internet des agences d'évaluation en santé - Bases bibliographique Inahta, Cochrane - Fins de bibliographie des études identifiées <u>Critères d'inclusion</u> : - Toute étude de dépistage et/ou de diagnostic comparant la 3D à la 2D.	<u>Stratégie</u> : rapportée et détaillée <u>Langue de publication</u> : - Anglais - Espagnol - Français - Portugais - 1 relecteur pour la sélection des études.	8 références incluses sur les 151 identifiées. <u>Études publiées en 2012-2013</u> : - Bernardi (130) - Brandt (131) - Michell (132) - Rafferty (133) - Skaane (134) - Tagliafico (135) - Waldherr (136) - Wallis (137)

Tableau 17 (suite). Descriptif des revues systématiques sélectionnées

1 ^{er} auteur, année de publication, référence	Période de recherche, sources, critères d'inclusion et d'exclusion	Stratégie de sélection de la littérature	Liste des références incluses
Garcia-Leon, 2015 (suite) (100)	<u>Critères d'exclusion</u> : - Doublons - Études précliniques, préliminaires, expérimentales - Études incomplètes - Études pour lesquelles la qualité ne pouvait être évaluée - Lettres à l'éditeur et éditoriaux	<u>Évaluation de la qualité</u> : - QUADAS-2 - Critères définis par la Cochrane	
NHSEED : <i>NHS economic evaluation database</i> ; NHS : National Health Service ; HTA: <i>Health technology assessment database</i> ; 2D : mammographie numérique ; 3D : mammographie par tomosynthèse ; réf. : référence ; 2Ds : mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique des images mammographiques en mode 2D ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; CASP : <i>critical appraisal skills programme</i> ; ECR : essai contrôlé randomisé ; R-AMSTAR : <i>revised assessing the methodological quality of systematic reviews</i> .			

3.3.3 Conclusion et messages clés des publications sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein postérieures aux méta-analyses

Dix-huit études publiées postérieurement aux méta-analyses sélectionnées ont été identifiées. Trois sont des études européennes prospectives randomisées, 3 des études européennes prospectives en *crossover*. Les 12 autres sont des études rétrospectives nord-américaines ou européennes. 5 études ont utilisé un dispositif d'un fabricant autre qu'Hologic, mais aucune n'a comparé les performances du dépistage avec Hologic (notamment l'étude qui a utilisé des dispositifs de 3 fabricants différents).

- Concernant les études randomisées, celle comparant 3D et 2D ne rapporte pas le taux de détection (données préliminaires) et met en évidence une diminution du taux de rappel ; la seconde qui compare 3D+2D et 2D rapporte une augmentation du taux de détection, notamment concernant les cancers invasifs de petite taille et de bas grade, une augmentation de la VPP de rappel et une diminution du taux de rappel ; la troisième étude randomisée compare 3D+2DS à 2D et montre une diminution du taux de rappel, une augmentation de la VPP de rappel, et une absence de différence concernant le taux de détection des cancers.
- Les 3 études en *crossover* rapportent une augmentation du taux de détection (comparaisons 3D vs 2D, 3D+2D vs 2D et 3D+2DS vs 2D), une diminution du taux de faux positifs (comparaison 3D+2D vs 2D et 3D+2DS vs 2D), et une augmentation du taux de rappel (comparaison 3D vs 2D).
- Les études non randomisées, non en *crossover*, ont des résultats non concordants en ce qui concerne le taux de détection des cancers. Le taux de rappel est diminué dans les études comparant les procédures 3D+2D vs 2D et 3D+2DS vs 2D (absence de différence statistiquement significative dans les études comparant 3D vs 2D).

Pour mémoire, les études européennes (issues d'Espagne, d'Italie, de Norvège et de Suède) sont des études qui, en termes de modalités de dépistage, diffèrent du D.O. français :

- dépistage biennal de 50 à 69 ans en Espagne ;
- dépistage annuel entre 45 et 49 ans et biennal entre 50 et 74 ans en Italie ;
- dépistage biennal entre 50 et 69 ans en Norvège ;
- dépistage tous les 18 mois à 2 ans entre 40 et 74 ans en Suède.

Les programmes de dépistage du cancer du sein européens ne ciblent pas la tranche d'âge du D.O. français et ne comportent pas de seconde lecture.

Les deux revues systématiques identifiées (qui ne sont ni des recommandations internationales, ni des avis) concluent à l'absence de données probantes de la littérature et sont en défaveur d'une introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein. Les auteurs soulignent la faiblesse méthodologique des études et les discordances de résultats, une des revues ayant cependant inclus des méta-analyses et essais randomisés.

Messages clés

- Six études européennes prospectives (3 randomisées et 3 en *crossover*) rapportent une diminution du taux de rappel, une augmentation de la VPP de rappel, mais des résultats non concordants concernant le taux de détection (augmenté, non significativement modifié) dans les procédures comparant la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique, en comparaison à la mammographie numérique seule.
- Les résultats des études européennes ne peuvent être transposés en totalité au D.O. français, étant donné les différences de mise en œuvre des programmes de dépistage : population cible, double lecture, rythme du dépistage.

- Les études non randomisées et non en *crossover* rapportent une diminution du taux de rappel pour les procédures associant la mammographie par tomosynthèse à la mammographie numérique ou synthétique.
- Les études incluant des dispositifs de mammographie par tomosynthèse d'un autre fabricant qu'Hologic ne comparent pas les performances des dispositifs entre eux.
- Les données de la littérature analysées dans les deux revues critiques identifiées concluent de manière concordante à l'absence de données probantes permettant de décider d'introduire la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

4 Analyse de la place donnée à la mammographie par tomosynthèse dans les recommandations et avis internationaux sur le dépistage du cancer du sein

4.1 Politiques de dépistage organisé du cancer du sein au niveau international

Ce chapitre a été rédigé à partir des publications suivantes : actualisation 2017 du rapport de la Commission européenne de 2008, qui compare la mise en place de programmes de dépistage des cancers du sein destinés à toutes les femmes de 50 à 69 ans répondant à ses recommandations pour 22 pays de l'Union européenne en 2017 et en 2008 (38, 138) et rapport du comité d'orientation de la concertation citoyenne et scientifique de 2016 sur le dépistage du cancer du sein qui dresse un état des lieux de programmes de dépistage du cancer du sein dans 90 pays dans le monde (2) (Tableau 18).

4.1.1 Europe

La grande majorité des pays européens ont mis en place un programme de dépistage organisé (D.O.) du cancer du sein au niveau national ou régional, prévu dans un cadre législatif ou selon une recommandation institutionnelle. Dans la majorité des pays coexistent un dépistage organisé et des pratiques de dépistage individuel (D.I.) opportuniste dont les proportions respectives varient selon les pays :

- le Danemark, l'Espagne, la Finlande, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Suède font principalement du dépistage organisé et minoritairement du dépistage individuel ;
- l'Autriche, la Belgique, Chypre, la Finlande, la France, l'Italie, Malte, la Suisse ont proportionnellement davantage de femmes qui participent au programme de dépistage organisé que de femmes qui font un dépistage individuel.

La plupart des programmes de D.O. rapportent des taux de participation compris entre 50 % et 87 % (87 % en Finlande) avec un taux moyen de 60,2 % (sur 24 millions d'invitations)⁶² et 6 pays ont atteint le taux de participation de 70 %, considéré comme le taux cible d'après les recommandations européennes (Danemark, Espagne, Finlande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède). La majorité des programmes de D.O. du cancer du sein couvre une population de femmes âgées de 50 à 69 ans, tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein pour laquelle la balance bénéfices/risques a été estimée comme la plus favorable⁶³. Ainsi, la proportion de femmes concernées faisant l'objet d'un dépistage dans les programmes de dépistage de cancer du sein varie selon la structure de la population d'un pays à un autre.

⁶² Un maximum de 87 % et minimum de 6,2 % en 2012.

⁶³ Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), a réuni en novembre 2014 un groupe d'experts international pour « réexaminer les études pertinentes » et statuer sur la question de l'efficacité du dépistage. Le CIRC a conclu que les essais randomisés publiés apportaient un niveau de preuves suffisant de l'efficacité du dépistage mammographique des femmes âgées de 50 à 69 ans (139).

Certains pays ont étendu le dépistage :

- dès 40 ou 45 ans en Autriche, en Bulgarie, en Tchécoslovaquie, en Hongrie, en Islande, au Portugal, en Roumanie, en Suède, en Angleterre et dans quelques régions d'Espagne ;
- jusqu'à 70 ou 74 ans en France, en Suède, aux Pays-Bas.

La mammographie est réalisée avec 2 incidences dans une majorité de pays et une seconde lecture est réalisée, excepté en Autriche, dans certaines régions de Suède, en Espagne qui ne font qu'une seule lecture. En France, la deuxième lecture n'a lieu que si la mammographie est négative.

Le dépistage est biennal, excepté en Autriche (où il est annuel pour les femmes âgées de 45 à 49 ans), au Royaume-Uni et à Malte (un dépistage tous les 3 ans), en Suède (un dépistage tous les 18 à 24 mois), en Roumanie (tous les 3 ans pour les femmes âgées de 40 à 44 ans, biennal pour celles âgées de 45 à 50 ans, annuel pour les femmes âgées de plus de 50 ans).

Dans la majorité des pays, le coût de la mammographie (hors examens supplémentaires) est entièrement pris en charge par l'Assurance maladie, sans financement supplémentaire, ni participation financière des femmes, excepté pour le Portugal, les Pays-Bas, la Norvège et la Suède où il n'est que partiellement pris en charge, et au Luxembourg où il n'y a aucune prise en charge.

4.1.2 Amérique

Les pays proposant un D.O sont le Brésil (examen clinique entre 40-69 ans et mammographie entre 50-69 ans), Cuba (> 30 ans examen clinique ; 50-64 ans examen clinique et mammographie) et Uruguay (examen clinique > 20 ans et > 40 ans examen clinique et mammographie).

Au Canada, un programme organisé existe depuis 1988, mais d'une région à une autre le taux de participation au D.O. est hétérogène (moyenne à 36, Canada, Ontario > 60 %), ainsi que les modalités de mise en œuvre. Le dépistage est biennal pour les femmes âgées de 50 à 69 ans (accepté > 70 ans) et annuel entre 40 à 49 ans.

Aux États-Unis, il n'existe pas de programme national mais des programmes mis en œuvre dans certains États :

- le dépistage est recommandé entre 50 et 69 ans et est proposé aux femmes âgées de 40 à 49 ans et à celles de 70 ans et plus ;
- le dépistage est annuel pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et biennal pour les autres femmes ;
- les prestations sont remboursées dès 40 ans et les modalités de remboursement dépendent du type d'assurance.

Dans autres les pays, les programmes de dépistage organisé sont rares et le dépistage individuel opportuniste prédomine, notamment en Argentine, en Bolivie, au Chili, en Colombie, au Mexique, au Panama, au Pérou, au Venezuela, au Salvador.

Le taux de participation est élevé en Argentine (54 %) et en Uruguay (75 %).

4.1.3 Autres pays

Dans les pays à bas et moyens revenus, les programmes de dépistage organisé sont rares et le dépistage individuel opportuniste prédomine, notamment dans les pays du Moyen-Orient, de l'Afrique, en Chine et en Inde.

Pour les autres pays proposant un programme de dépistage (Australie, Corée du Sud, Japon, Israël, Nouvelle-Zélande, Thaïlande), la population cible représente majoritairement les femmes âgées de 50 à 69 ans. Certains pays recommandent une extension du dépistage :

- avant 50 ans en Corée du sud et au Japon, dès 45 ans en Nouvelle-Zélande, dès 49 ans en Australie ;
- après 70 ans au Chili, en Australie, en Malaisie, au Japon et en Israël ;

Le taux de participation est élevé en Israël (86 %) mais dans les autres pays, il est majoritairement inférieur à < 30 %.

Lorsqu'il y a un programme de dépistage, il est biennal, excepté en Chine⁶⁴ et en Inde⁶⁵ (où il est annuel pour les femmes âgées de 40 à 49 ans).

La mammographie est le seul examen de dépistage recommandé en Australie, Nouvelle-Zélande, Israël, Singapour et Taïwan. En revanche, la plupart des pays du Moyen-Orient, d'Asie et d'Afrique considèrent la palpation des seins comme complémentaire à la mammographie. Certains pays à bas et moyens revenus recommandent l'autopalpation ou l'examen clinique des seins à défaut d'accès à la mammographie.

Il est noté qu'en raison des spécificités des contextes et organisations nationales de chaque pays, les comparaisons internationales des résultats des programmes de dépistage organisés restent néanmoins complexes.

⁶⁴ En chine, programme national débuté en 2005 mais arrêté.

⁶⁵ En Inde, pas de programme national mais existence de programmes régionaux.

Tableau 18. Comparaison des politiques de dépistage du cancer du sein entre la France et les autres pays à travers le monde

	France	Europe	Monde
Dépistage Organisé, Dépistage individuel/opportuniste	D.O. + D.I.	D.O. mis en place majoritairement dans tous les pays européens (hors Autriche, Bulgarie, République slovaque avec seulement un dépistage opportuniste). Forte prépondérance du D.O. avec D.I. : Croatie, Danemark, Pays Bas, Portugal. Majoritairement dépistage dit mixte (coexistence D.O. et D.I.) dans les autres pays.	Pas de D.O. ou rare (programmes régionaux) et principalement opportuniste : Moyen-Orient, Afrique, Argentine, Bolivie, Chili, Colombie, Mexique, États-Unis, Panama, Pérou, Salvador, Vénézuëla, Chine, Inde. Un programme de dépistage existe dans les pays suivants : Israël, Brésil, Canada, Cuba, Uruguay, Thaïlande, Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, Corée du Sud. Dans les pays à bas et moyens revenus, les programmes de dépistage sont rares et le D.I. prédomine.
Taux de participation du D.O.	50,2 % (2012) 50,1 % (2018)	Taux de participation modéré à élevé (50-80 %) en Europe. Taux moyen de 60,2 % (sur 24 millions d'invitations), un max de 87 % et min de 6,2 % en 2012.	Majoritairement, taux de participation du D.O. faible dans les autres pays (< 30 %), sauf Israël (86 %), Argentine (54 %), Canada (36 %) dont Canada/Ontario (60 %), États-Unis (60 %), Uruguay (75 %).
Population cible (âge) du D.O.	50 à 74 ans	50 à 69 ans. Extension pour les femmes dès 40 ans ou 45 ans (Autriche, Bulgarie, Tchéquie, Hongrie, Islande, Portugal, Roumanie, Suède, Angleterre et quelques régions d'Espagne). Extension pour les femmes de 70 à 74 ans (France, Suède, Pays-Bas).	50 à 69 ans. Dépistage à partir de 50 ans, mais les prestations sont remboursées dès 40 ans (États-Unis, Canada). Recommandation d'une extension pour les femmes de moins de 50 ans (États-Unis, Nouvelle-Zélande (45 à 69 ans), Australie (éligibles 40 à 49 ans), Corée du Sud, Japon, Chine et dans d'autres pays d'Asie). Recommandation d'une extension pour les femmes de 70 ans et plus (Canada, États-Unis, Chili, Australie, Malaisie, Japon, Israël).
Examens de dépistage du D.O.	Mammographie, 2 incidences, 2 ^e lecture si le résultat de la mammographie est négative	Mammographie avec 2 incidences. Deuxième lecture (sauf en Autriche, régions en Suède et en Espagne, procédant à une seule lecture). La 2 ^e lecture est plus systématique en Europe que dans le reste du monde.	Majoritairement mammographie. Certains pays à bas et moyens revenus recommandent l'autopalpation ou examen clinique des seins à défaut d'accès à la mammographie. Israël : mammographie et IRM pour les femmes à risque élevé.
Fréquence de dépistage du D.O.	2 ans entre 2 mammographies	Majoritairement, 2 ans entre deux mammographies. Sauf Autriche (1 an : 45 à 49 ans), Royaume-Uni (3 ans), Malte (3 ans), Suède (18-24 mois), Roumanie (3 ans : 40 à 49 ans, 2 ans : 45 à 50 ans, 1 an : 50 ans et plus).	Majorité : 2 ans entre deux mammographies. Sauf Chine (1 an : 40 à 49 ans), Inde (1 an : 40 à 49 ans), États-Unis (40 à 49 ans : 1 an), Canada (40 à 49 ans : 1 an). Dans les pays avec D.I. prédominant : examen clinique à la mammographie préférentiellement avec une fréquence annuelle ou non précisée.

Tableau 18 (suite). Comparaison des politiques de dépistage du cancer du sein entre la France et les autres pays à travers le monde

	France	Europe	Monde
Financement du D.O.	Prise en charge à 100 % par l'Assurance maladie/État	Mammographie prise en charge à 100 % par l'Assurance-maladie (sauf Luxembourg et partiellement au Portugal, Pays-Bas, Norvège, Suède).	Prise en charge par les assurances (sans reste à charge pour la femme avec une prise en charge de l'Assurance maladie ou remboursement par l'Assurance maladie) ou taxes générales ou modalités de remboursement selon le type d'assurance.
Sources : - Rapport de la Commission européenne de 2008 compare la mise en place de programmes de dépistage des cancers du sein destinés à toutes les femmes de 50 à 69 ans pour 22 pays de l'Union européenne (International Agency for Research on Cancer, (138) - http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2008_882.en.pdf). - Ce rapport a été actualisé en 2017 [Cancer screening in report on the implementation of the council - Recommendation on cancer screening 2017, International Agency for Research on Cancer, 2017, (38)]. - En France, le rapport du comité d'orientation de sept. 2016 dresse un état des lieux de programmes de dépistage du cancer du sein dans 90 pays au monde (2).			

4.2 Recommandations et avis publiés par des institutions et des sociétés savantes internationales sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes de dépistage du cancer du sein étrangers

4.2.1 Source des données

La recherche documentaire (sur les sites des agences nationales et dans la base de données MEDLINE) a identifié 43 recommandations internationales ou avis (Europe : France, Italie, Royaume-Uni, Norvège / Amériques : Brésil, États-Unis, Canada / Océanie et Asie : Australie) publiés entre janvier 2012 et janvier 2019 sur l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein.

Une analyse critique a été menée en fonction de la méthode d'élaboration des recommandations et avis et des résultats présentés : ont été notamment appréciés les méthodes mises en œuvre dans le cadre d'une revue de la littérature et/ou de la sollicitation d'un groupe d'experts et le recours à une gradation du niveau de preuve. Le Tableau 19 présente l'ensemble des recommandations et avis internationaux identifiés (1 publié en 2019, 3 en 2018, 8 en 2017, 9 en 2016, 3 en 2015, 7 en 2014 et 6 en 2013 et 1 en 2012), classés selon la rigueur d'élaboration, la clarté de présentation des résultats et la présence ou l'absence de gradation du niveau de preuve). Les recommandations élaborées sur le fondement d'une revue systématique de la littérature bien conduite (sources et critères de sélection des preuves clairement décrits, forces et limites des preuves scientifiques clairement définies), et reposant sur une appréciation des bénéfices et des risques en termes de santé associés à l'utilisation de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ont été privilégiées.

Vingt-trois recommandations publiées par des institutions publiques ou sociétés savantes ont été retenues (Tableau 19) :

- 15 sont nord-américaines : 12 sont issues des États-Unis (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, *Blue Cross and Blue Shield of Alabama*, *Institute for Clinical and Economic Review*, *National Comprehensive Cancer Network*, *U.S. Preventive Service Task Force*, *United HealthCare*) et 3 sont canadiennes (Institut national d'excellence en santé et services sociaux, *Canadian Task Force on Preventive Health Care* et Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé) ;
- 2 sont sud-américaines, issues du Brésil (*Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging*, *Brazilian Breast Disease Society*, et *Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations*) ;
- 6 sont européennes : 2 françaises [Institut national du cancer (INCa), Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)], 3 italiennes (*Italian College of Breast Radiologists* (ICBR), *Italian Society of Medical Radiology* (SIRM), *Italian Group for Mammography Screening* (GISMa), 1 norvégienne (*Norwegian Institute of Public Health*).

Seize avis d'institutions publiques ou de sociétés savantes ou notes de positionnement sur l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. (Union européenne, Royaume-Uni, États-Unis, Canada, Australie) ne présentant pas de méthodologie décrite, ont été recensés. Toutefois, au vu du nombre restreint de recommandations de qualité, ces avis ont été étudiés en vue de préciser le positionnement des sociétés savantes vis-à-vis de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O., et ainsi déterminer si les avis convergeaient ou pas avec ceux des recommandations retenues :

- 9 sont nord-américains : 4 sont issus des États-Unis (*American College of Radiology*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, *Society of breast imaging*, *Regence*), 5 sont canadiens (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé, Association canadienne des radiologistes, Agence de la santé et des

services sociaux de la Capitale-Nationale, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) ;

- 2 sont australiens (*Australian Health Ministers et Australian Department of health*) ;
- 4 sont européens : 1 au Royaume-Uni (Public Health England), 3 au niveau de l'Union européenne [Society of Breast Imaging (EUSOBI) et Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)].

Sept recommandations ou avis n'ont pas été retenus car ils ne traitent pas explicitement de la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes organisés de dépistage du cancer du sein ou de sa performance clinique, ou concernent une autre population cible que celle des femmes à risque modéré, ou ne sont pas rédigés en anglais ou en français (*Australian Department of Health* (143), *European School of Oncology* (144), *European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services* (145), *Public Health England* (146), *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*, 2014 (147), *Public Health England* (148, 149), *National Institute for Health Research* (150), Santé Canada (151).

Tableau 19. Liste des recommandations et avis identifiés

Année	Pays	Institution, référence
Recommandations ayant une méthodologie et des résultats détaillés et gradant leurs recommandations		
2016	États-Unis	<i>U.S. Preventive Service Task Force</i> (103-105, 140, 141)
Recommandations ayant une méthodologie et des résultats détaillés mais ne gradant pas leurs recommandations		
2017	Norvège	<i>Norwegian Institute of Public Health</i> (4)
2014	États-Unis	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i> (11)
2014	France	Institut national du cancer (7)
2014	Canada	Institut national d'excellence en santé et services sociaux (102)
2013	Canada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (101)
2013	États-Unis	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i> (142)
Recommandations ayant une méthodologie et des résultats peu ou pas détaillés mais ayant gradé leurs recommandations		
2018	Brésil	Institut national de cancer (152)
2018	Canada	<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care</i> (153)
2017	Brésil	<i>Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, et Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations</i> (154)
Recommandations ayant une méthodologie et des résultats peu ou détaillés et ne gradant pas leurs recommandations		
2018	États-Unis	<i>Blue Cross and Blue Shield of Alabama</i> (155), <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (13) Mise à jour (156)
2017	États-Unis	<i>Blue Cross and Blue Shield of Alabama</i> (157)(12)
2017	France	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (8)
2017	Italie	<i>Italian College of Breast Radiologists (ICBR), Italian Society of Medical Radiology (SIRM), Italian Group for Mammography Screening (GISMa)</i> (9)
2015	France	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (158)
Avis d'institutions, de sociétés savantes, ou d'experts, notes de synthèse ou de positionnement		
2019	Canada	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)</i> (3)
2017	États-Unis	<i>Society of Breast Imaging</i> (115)
2017	Union Européenne	<i>European Society of Breast Imaging (EUSOBI)</i> (159, 160)
2016	États-Unis	Regence (161)
2016	Canada	Association canadienne des radiologistes (162), mise à jour de l'avis d'experts de 2012 (163)

Tableau 19 (suite). Liste des recommandations et avis identifiés

Année	Pays	Institution, référence
Avis d'institutions, de sociétés savantes, ou d'experts, notes de synthèse ou de positionnement (suite)		
2016	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (10)
2015	Union Européenne	Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (164)
2015	Canada	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (119)
2014	Australie	<i>Australian Health Minister</i> (5)
2014	Canada	Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale (165)
2014	États-Unis	<i>American College of Radiology</i> (ACR) (122)
2013	États-Unis	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (166)
2013	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (167)
2013	Australie	<i>Australian Department of Health</i> (123)
2012	Canada	Association canadienne des radiologistes (163)
2019	Canada	<i>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)</i> (3)
2017	États-Unis	Society of Breast Imaging (115)
2017	Union Européenne	<i>European Society of Breast Imaging</i> (EUSOBI) (159, 160)
2016	États-Unis	Regence (161)
2016	Canada	Association canadienne des radiologistes (162), mise à jour de l'avis d'experts de 2012 (163)
2016	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (10)
2015	Union Européenne	Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (164)
2015	Canada	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (119)
2014	Australie	<i>Australian Health Minister</i> (5)
2014	Canada	Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale (165)
2014	États-Unis	<i>American College of Radiology</i> (ACR) (122)
2013	États-Unis	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (166)
2013	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (167)
2013	Australie	<i>Australian Department of Health</i> (123)
2012	Canada	Association canadienne des radiologistes (163)
Recommandations ou avis non retenus		
2018	Australie	<i>Australian Department of Health</i> (143)
2018	Europe	<i>European School of Oncology</i> (144)
2016	Europe	<i>European Reference Organization for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services</i> (145)
2016	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (146)
2015	Espagne	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía</i> (147)
2015	Royaume-Uni	<i>Public Health England</i> (148, 149), <i>National Institute for Health Research</i> (150)
2013	Canada	Santé Canada (151)
(1) : En 2014, mise à jour de l'évaluation avec une réactualisation de la littérature (août 2013 à déc. 2014) (168). (2) : Revue de la littérature, publiée par l'Agence d'évaluation des technologies de santé espagnole, évaluant l'efficacité, la précision diagnostique de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage et le diagnostic du cancer du sein, en termes de sécurité et de réduction de la mortalité, en espagnol. Recommandation gradée correspond à établir la qualité ou la certitude des données probantes et la force des recommandations.		

4.2.2 Qualité méthodologique et limites des recommandations et avis sélectionnés

► Recommandations internationales

Les recommandations internationales, reposent principalement sur une revue de la littérature sur l'évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse.

- Sur les 22 recommandations sélectionnées, 11 [Canada (101, 102), États-Unis (11, 103-105, 140-142), France (7) et Norvège (4)] ont une bonne qualité méthodologique (garantissant la certitude des résultats sur l'effet estimé d'une intervention) ; les 5 recommandations issues des États-Unis ayant gradé leur niveau de preuve. Les caractéristiques méthodologiques de ces recommandations sont détaillées en annexe 8.12.2, Tableaux 44 et 45.
- Onze recommandations (6 nord-américaines (12,13, 142, 155-157), 2 canadiennes (153, 168), 1 italienne (9), 1 française (8) et 1 brésilienne (154)) ont une qualité méthodologique faible car la stratégie de recherche documentaire n'est pas décrite (notamment la période de recueil) et/ou la méthodologie d'analyse n'est pas précisée (exemple : définition de la population cible, critères de jugement, examens d'imagerie comparés) et/ou les résultats sont peu détaillés, ne permettent pas de juger de la pertinence des résultats. Les caractéristiques de ces recommandations sont présentées en annexe 8.12.3, Tableaux 46 et 47.

Les recommandations se fondent sur des études comparant la mammographie numérique à l'association de la mammographie numérique avec la mammographie par tomosynthèse, ou à la mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique des images mammographiques. Les analyses portent sur des critères d'efficacité précoce ou à court terme : taux de détection des cancers, taux de rappel et de biopsie ou de risque (dose d'exposition). Les analyses ne sont pas réalisées en fonction du grade, de la taille et de la sévérité du cancer du sein au diagnostic. L'efficacité clinique intermédiaire ou à long terme (avec des critères de jugement tels que les récurrences de cancer du sein, la mortalité spécifique, le taux de cancers de l'intervalle, la morbidité) n'est pas prise en compte dans les recommandations par manque de données.

Aucune recommandation ne présente une modélisation pour évaluer le bénéfice/risque de la mammographie par tomosynthèse, notamment à plus long terme sur l'incidence des cancers du sein, la mortalité par cancer du sein, son impact sur le surdiagnostic, la fréquence optimale de réalisation des mammographies par tomosynthèse en situation de dépistage, son impact à plus long terme sur l'incidence des cancers de l'intervalle. Les recommandations ne présentent pas de modèles médico-économiques tenant compte des conditions de dépistage du pays (en dehors de la Norvège). Les études identifiées et retenues par les auteurs sont essentiellement des études prospectives non randomisées ou rétrospectives (études récentes seulement à partir de 2016), par manque d'étude de niveau de preuve satisfaisant. Aucune recommandation ne réalise une méta-analyse à partir des publications disponibles en prenant en compte les conditions de dépistage du pays. Seule, la revue de la littérature de la Blue Cross and Blue Shield of Alabama [États-Unis (12, 157)] rapporte les résultats d'une méta-analyse publiée en 2017 (54).

Les recommandations qui reposent sur des études à grande échelle en vie réelle sont peu répandues et ne permettent pas aux pays de disposer d'une évaluation en adéquation avec leur politique de dépistage. Les auteurs des recommandations, en attribuant un niveau de preuve faible à leurs préconisations, mettent en avant l'absence de données probantes et le fait que le design des études ne reflète pas les pratiques professionnelles du pays.

La population cible étudiée est majoritairement celle des femmes âgées de 50 à 69 ans asymptomatiques, excepté pour les recommandations américaines qui incluent les femmes à partir de 40 ans ayant un risque modéré de cancer du sein. Les femmes à risque élevé de cancer du sein sont souvent exclues des recommandations ou analysées séparément des femmes à risque moyen. Cinq recommandations s'intéressent particulièrement aux femmes ayant une densité mammaire augmentée (101, 103, 104, 168).

► Les avis internationaux sélectionnés

La méthodologie d'élaboration des avis est moins rigoureuse que la méthodologie d'élaboration des recommandations, aussi seules leurs conclusions sont présentées ci-après. Les caractéristiques méthodologiques des avis sont détaillées en annexe 8.13.1 Tableau 49.

4.2.3 Questions d'évaluation et dimensions traitées dans les recommandations internationales et avis

Les questions d'évaluation abordées dans les recommandations portent principalement sur les points suivants :

- la performance de la mammographie 3D en association ou non à la 2D et en comparaison à la 2D (sensibilité, spécificité, valeur prédictive) ;
- l'impact clinique de la 3D+2D et en comparaison à la 2D précoce ou à court terme (taux de détection des cancers, taux de rappel et de biopsie) ;
- la sécurité de la 3D (dose d'exposition) ;
- l'impact médico-économique de l'introduction de la 3D dans le programme de dépistage ;
- l'impact organisationnel de l'introduction de la 3D dans le programme de dépistage.

Ces questions d'évaluations sont détaillées en annexe 8.12, Tableau 43, par question et par recommandation de bonne qualité méthodologique et/ou de qualité méthodologique moyenne.

- Les recommandations internationales et avis sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans la stratégie de dépistage organisé du cancer du sein sont principalement fondés sur l'évaluation de la performance/efficacité de l'examen.
- Sur les 11 recommandations de bonne qualité méthodologique, 3 recommandations intègrent seulement une évaluation économique avec une analyse d'impact budgétaire et/ou une étude coût-efficacité (4, 11, 142), dont deux ne portent que sur la sous-population des femmes ayant des seins denses (11, 142).
- La dimension sécurité (dose d'exposition par sein) et risques associés est étudiée dans 2 recommandations de bonne qualité [Norwegian Institute of Public Health, 2017 (4) et Institut national du cancer, 2014 (7)], mais seules les recommandations norvégiennes estiment l'incidence des cancers du sein radio-induits et de la mortalité, ainsi que le ratio doses d'exposition/risques. D'autres recommandations de qualité médiocre étudient la dimension sécurité (8, 11, 140, 141, 154, 158).
- L'impact organisationnel de l'introduction de la 3D dans le programme de dépistage est peu abordé dans les recommandations, hormis l'Institut national du cancer qui s'interroge sur les prérequis à l'intégration de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. comme le contrôle qualité, la dose d'exposition, le stockage et le transfert des images.
- Peu de recommandations de bonne qualité intègrent différentes dimensions dans leur argumentaire, estimant que l'incertitude concernant l'efficacité clinique de la 3D associée à la 2D comparée à la 2D ne permet pas de s'interroger sur d'autres questions d'évaluation.

Les avis identifiés ont analysé les questions suivantes (présentation détaillée en annexe 8.13, Tableau 49) :

- la performance/efficacité de la 3D en association à la 2D dans le dépistage du cancer du sein ;
- les effets indésirables des examens de dépistage du cancer du sein et notamment de la 3D en ce qui concerne la dose d'exposition 2D+3D ;
- la place de la 3D dans le programme de dépistage du cancer du sein ;
- l'impact de la 3D en termes de coût/efficacité et de qualité de vie.

4.2.4 Synthèse des recommandations sélectionnées

Les recommandations sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans les programmes de dépistage du cancer du sein sont principalement fondées sur l'évaluation de la performance de l'examen radiologique et l'efficacité clinique du dépistage. Néanmoins, selon la stratégie de dépistage, le contexte épidémiologique et le système de santé de chaque pays (absence/prépondérance du dépistage organisé, âge de la population cible, fréquence du dépistage, une ou deux mammographies par sein, existence/absence d'une seconde lecture, bilan de diagnostic immédiat, examen clinique des seins, centralisation ou non des organisations dédiées au dépistage), l'évaluation de la performance et de l'efficacité du dépistage diffère, rendant difficiles les comparaisons entre pays (Tableau 20). Il est souligné que les définitions des taux de rappel et des examens de dépistage dits positifs peuvent différer d'un pays à un autre pour une organisation identique (le taux de dépistage positif est dépendant de l'âge des femmes et des antécédents de mammographies, absence de consensus concernant les seuils de positivité selon une classification radiologique adaptée), rendant difficile le comparatif entre pays.

Les avantages et impacts de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. sont de plus dépendants du niveau de performance initial du dépistage (plus le pays aura une performance/efficacité clinique du dépistage D.O. faible, plus un gain potentiel pourra être observé) et de son niveau de couverture sur le territoire. La comparaison internationale des mesures d'impact précoces, intermédiaires ou au long cours des programmes de dépistage est difficile en raison des contextes de chaque système de santé et des organisations différentes et propres à chaque pays.

Enfin, la coexistence du dépistage organisé et du dépistage individuel dans la plupart des pays (dont la France) rend complexe l'évaluation des mesures d'impact du programme en population générale.

Bien que la stratégie du dépistage du cancer du sein (population cible, intervalle entre deux examens, critères de la double lecture) et le contexte épidémiologique diffèrent dans chaque pays, les recommandations sur la place de la mammographie par tomosynthèse convergent et sont résumées dans le texte et Tableau 21 ci-après (une description détaillée des résultats des recommandations en annexe 8.12.4, tableau 48) :

- l'efficacité clinique de la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique en termes de taux de détection de cancers est considérée comme étant supérieure à la mammographie 2D seule. En revanche, les résultats sur le taux de rappel des différentes études sont divergents (exemple, pas de diminution statistiquement significative du taux de rappel pour les deux essais cliniques randomisés dernièrement publiés) ;
- toutefois, des études d'efficacité à long terme (mortalité, récurrences) et d'impact bénéfique/risque (anxiété, qualité de la vie, morbidité, surdiagnostic et surtraitement) manquent, ce qui limite la portée des résultats de performance ;
- les études comparant la 3D+2D vs 3D+2Ds ne sont pas suffisantes pour statuer sur la performance et la sécurité de la 3D+2Ds. Les auteurs de ces recommandations recommandent la combinaison 3D+2Ds pour la mise en place des prochains essais cliniques, en raison d'une dose d'exposition moins importante et donc d'un risque de cancer radio-induit moindre ;
- aucun pays ne recommande d'utiliser la mammographie par tomosynthèse seule ou en association avec la mammographie numérique en routine dans le cadre d'un programme de dépistage organisé, principalement en raison du manque de données probantes ou de faible certitude. Seul le National Comprehensive Cancer Network aux États-Unis considère que la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique peut être intégrée dans le dépistage annuel du cancer du sein chez la femme asymptomatique, à risque modéré de plus de 40 ans [2017 (156), 2018 (13)], mais cette recommandation n'a pas de méthodologie et d'argumentaire documentés. Le Brésil, rapportant un taux de mortalité lié au cancer du sein en augmentation ces 10 dernières années, considère en 2017 que la

mammographie par tomosynthèse en association avec la mammographie conventionnelle permettrait d'améliorer le dépistage du cancer du sein en termes de performance et que la mammographie synthétique (reconstruction en mode 2D des vues acquises en mammographie par tomosynthèse) permettrait de réduire la dose d'exposition par rapport à la 2D+3D ;

- les auteurs de ces recommandations soulignent tous que la mammographie par tomosynthèse semble une technologie pertinente dans l'imagerie du sein et recommandent que des études complémentaires soient réalisées afin d'apporter un éclairage sur toutes les dimensions à considérer pour permettre l'introduction à grande échelle et en routine de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein.

Concernant la performance de la mammographie par tomosynthèse, les auteurs de ces recommandations estiment que :

- les études publiées sont de qualité méthodologique insuffisante et hétérogènes (*crossover*, une majorité d'études rétrospectives, inclusion de populations avec des niveaux différents de risque de cancer du sein, absence parfois de tests statistiques, faibles effectifs, absence de description des modalités de rappel ou manquant de clarté, processus de dépistage qui n'est pas en lien avec les pratiques professionnelles, données insuffisantes pour confirmer, à distance, l'absence de cancer chez les femmes ayant un dépistage négatif, suivi des femmes trop court, inférieur à 1 an, ne permettant pas d'identifier les faux négatifs), avec des résultats parfois contradictoires qui ne permettent pas de déterminer avec certitude l'efficacité clinique de la 3D associée à la 2D par comparaison à la 2D (notamment pour le taux de rappel) ;
- des études d'efficacité au long cours (sur des critères de mortalité, de récidives et de morbidité) et d'impact sur la santé (anxiété, qualité de la vie, morbidité, surdiagnostic et surtraitement) manquent notamment pour les femmes à risque modéré de cancer du sein ;
- il est nécessaire d'évaluer le taux de détection des cancers du sein dans des sous-populations spécifiques (rang de dépistage, classes d'âge, densité mammaire) et selon les caractéristiques des cancers (cancers *in situ*, cancers infiltrants, cancers de grande taille, type de cancer – carcinome canalaire ou lobulaire) selon le contexte de dépistage du pays considéré ;
- la plupart des publications sur l'utilisation de la 3D concerne soit des prototypes, soit un seul fabricant de systèmes de mammographie par tomosynthèse, et compte tenu des hétérogénéités de conception des mammographes avec tomosynthèse mis sur le marché, il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de performance des essais cliniques d'un système sur un autre.

Des essais populationnels de grande envergure, qui sont en cours de réalisation, devraient permettre d'apporter des éléments d'évaluation sur les cancers d'intervalle et sur plusieurs vagues de dépistage : *Malmö-2 breast tomosynthesis screening trial* (15 000 inclusions, fin des inclusions en décembre 2017), *Screening for breast cancer with digital breast tomosynthesis* (40 000 inclusions, fin des inclusions en décembre 2018), *Tomosynthesis versus digital mammography in a population-based screening program* (ProteusDonna) (92 000 inclusions, fin de la phase d'inclusion en décembre 2019), *The tomosynthesis trial in Bergen* (TOBE) (37 000 inclusions, fin de la phase d'inclusion en janvier 2022)⁶⁶. Toutefois, les auteurs de ces recommandations soulignent la difficulté de transposer les résultats de grandes études populationnelles fondées sur des politiques de dépistage et des pratiques professionnelles différentes de leur pays.

⁶⁶ Autres études publiées : étude OTST, [Norvège, 2013, Skaane (75)], étude STORM [Italie, 2013, Ciatto (59) et Houssami 2014], étude Malmö [Suède, 2016, Lang (62)], étude PROSP [États-Unis, 2016, McDonald (80)], STORM-2 [Italie, 2016, Bernardi 2016 (58)].

Concernant la sécurité de la mammographie par tomosynthèse, les auteurs des recommandations recensées estiment que :

- la grande variabilité de la dose moyenne d'exposition (de 0,67 à 5,04 mGy en 3D) en fonction de l'épaisseur du sein, de l'exposeur, ainsi que des différents choix techniques du constructeur limite l'interprétation des résultats des études publiées ;
- une analyse du rapport bénéfice/risque de l'exposition aux rayonnements et de l'impact clinique d'une augmentation de la dose d'exposition de la 3D+2D en termes de cancers radio-induits devrait être réalisée⁶⁷. La méconnaissance des effets à long terme d'une exposition aux rayons X des seins au cours de dépistages successifs, nécessite une évaluation du risque sur plusieurs rangs ;
- des études sur la 2D synthétique, à partir d'une seule acquisition 3D, sont à développer, afin de vérifier si cela permettrait de réduire la dose d'exposition délivrée aux femmes pour une performance identique à la 3D+2D et acceptable par rapport à celle définie par le protocole européen ;
- une évaluation de la performance du dépistage pour une seule incidence en mammographie par tomosynthèse au lieu de deux est nécessaire, ce qui permettrait de réduire également la dose d'exposition.

Concernant les problèmes organisationnels, les auteurs estiment que :

- un des prérequis avant une introduction de la 3D dans le programme national de dépistage du cancer du sein est de mener une expérimentation en situation réelle afin d'évaluer la faisabilité de son intégration et de la dématérialisation, ainsi que l'intérêt de la seconde lecture ;
- les évolutions organisationnelles nécessaires en cas d'intégration de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de dépistage sont à étudier avant tout déploiement et mise en œuvre (notamment nécessité de prévoir des scénarios d'harmonisation et de standardisation des pratiques avant intégration au D.O.) ;
- les critères d'acceptabilité de la mammographie doivent être approfondis selon le protocole européen (niveaux acceptables : taux de cancers pour les dépistages initiaux (prévalent) $\geq 5 \text{ ‰}$; taux de cancers pour les dépistages suivants (incident) $\geq 3 \text{ ‰}$, taux de détection des cancers *in situ* $\geq 10 \text{ ‰}$, taux de rappel pour les dépistages initiaux $\leq 7 \text{ ‰}$; taux de rappel pour les dépistages suivants $\leq 5 \text{ ‰}$ (51)⁶⁸).

Concernant l'impact médico-économique, les auteurs estiment qu'étant donné le manque de modélisations médico-économiques, ou, lorsqu'elles ont été faites, l'utilisation d'hypothèses simplificatrices ne reflétant pas l'utilisation de la 3D dans la pratique courante du pays considéré, l'efficacité des différentes stratégies d'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé doit être évaluée en prenant en compte les pratiques professionnelles et les conditions du dépistage en fonction de chaque pays.

La dimension éthique (exemple, préférence des femmes) n'est pas évoquée dans les recommandations et avis internationaux.

⁶⁷ Données disponibles sont issues de simulations (Hendrick 2010, Ferreira 2016). Estimation du risque de cancer associé à un dépistage du cancer du sein avec la 3D (une incidence) en comparaison avec la 2D (deux incidences) : pour les femmes avec un dépistage biennal, le risque de cancer à vie est de 58,1 cancers pour 100 000 femmes pour la 3D et de 57,8 cancers pour 100 000 femmes pour la 2D seule. Le risque de cancers est tributaire du nombre d'incidences et de projections réalisées lors de l'examen.

⁶⁸ http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf

Tableau 20. Modalités des programmes de dépistage organisé du cancer du sein (chez les femmes à risque moyen) dans les pays étrangers dans lesquels des recommandations/avis sur l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. et son impact ont été identifiés

Pays	Année d'initiation du Programme de dépist.	Programme organisé	Prise en charge financière	Femmes	Intervalle entre 2 examens	Double lecture	Types d'examens	Données statistiques
Australie	1991 (<i>Australia Breast Screen</i>)	D.O. (+ D.I.)	Gouvernement (taxes)	50 à 74 ans (accepté 40-49 ans et ≥ 75 ans)	2 ans	oui	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2010) : 55 % (50-69 ans) Incidence (2012) : 91/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 21/100 000 (TSM)
Brésil	2000	D.O. (+ D.I.)	Gratuit	40 à 69 ans	2 ans	oui	Examen clinique (40 à 69 ans) + mammographie (50 à 69 ans)	Incidence (2009) : 52/100 000 Mortalité (2009) : 11,3/100 000
Belgique	2001 : Flandre 2002 : Wallonie et région de Bruxelles	D.O. (+ DI pour 80 % des femmes) : Flandre	Assurance médicale	50 à 69 ans	2 ans	oui	Mammographie	Participation D.O. (2012) : 9 % à 49 % (50-69 ans) Incidence (2012) : 147/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 29/100 000 (TSM) Taux de détection : 5,3 à 3,5 ‰ (50 à 69 ans) Taux de détection des cancers infiltrants : 4,3 à 5,5 ‰ (50-69 ans)
Canada	1988 (1990, mise en place dans la plupart des provinces)	D.O. (+ D.I.)	Gratuit / remboursement	50 à 69 ans (accepté 40 à 49 ans et ≥ 70 ans)	2 ans : 50 à 69 ans 1 an : < 50 ans	oui	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2005): 70 % (50-69 ans) Incidence (2017) : 130//100 000 (TSM) Mortalité (2017) : 23/100 000 (TSM) Taux de détection des cancers infiltrants : 5 ‰ (50-69 ans)
États Unis	1985 (exemple, Programme NBCCEDP depuis 1991)	Pas de D.O. (<i>Health care plans</i>), DI prépondérant	Assurance	50 à 74 ans (accepté 40 à 49 ans)	2 ans : 50-74 ans 1 an : 40-49 ans	NA	Mammographie	Participation : 67 % pour femmes de 40 ans et plus Incidence (2014) : 1 665 540 nouveaux cas Mortalité (2014) : 585 720 personnes

Tableau 20 (suite). Modalités des programmes de dépistage organisé du cancer du sein (chez les femmes à risque moyen) dans les pays étrangers dans lesquels des recommandations/avis à l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. et son impact ont été identifiés

Pays	Année d'initiation du programme de dépist.	Type de programme	Prise en charge financière	Femmes	Intervalle entre 2 examens	Double lecture	Types d'examens	Données statistiques
France	1989 (généralisé en 2004)	D.O. (+ D.I. de 10 % pour les 50-74 ans)	Gouvernement + assurances	50 à 74 ans	2 ans	Oui (si résultat négatif)	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2016) : 50,7 % (50 à 69 ans) Incidence (2012) : 118/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 24/100 000 (TSM) Taux de détection (2015-2016) : 6,9 ‰ (50 à 69 ans), dépistages suivants Taux de détection des cancers infiltrants (2012): 5,7 ‰ (50-69 ans)
Italie	1990 (généralisé en 2007)	D.O. (+ D.I. à 60 % des 40-49 ans)	Assurances + taxes générales	50 à 69 ans (extension variable 45 à 49 ans et 70 à 74 ans)	2 ans	Oui	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2012) : 55 % (50-69 ans) Incidence (2012) : 118/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 23/100 000 (TSM) Taux de détection : 4,3 ‰ (50-69 ans) Taux de détection des cancers infiltrants : 3,6 ‰ (50-69 ans)
Norvège	1996	D.O. Pas de D.I.	Assurances + taxes	50 à 69 ans	2 ans	Oui	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2012) : 76,6 % (50 à 69 ans) Incidence (2012) : 131/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 26/100 000 (TSM)
Royaume-Uni	1988 : guidelines 2000 : Mise en œuvre par le NHS	D.O. (+D.I.)	Taxes générale	50 à 70 ans (Angleterre : 47 à 73 ans)	36 mois	Non	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2012) : 71-77 % (50 à 69 ans) Incidence (2012) : 129/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 24,8/100 000 (TSM) Taux de détection : 6,3 à 10,1 ‰ (50-69 ans) Taux de détection des cancers infiltrants : 6,7 à 8,1 ‰ (50 à 69 ans)
Suède	1986	D.O. (+D.I.)	Gouvernement + paiement par la femme	50 à 69 ans (accepté 40 à 49 ans et 70 à 74 ans)	18 mois : 40 à 54 ans 24 mois : 55 à 74 ans	Oui	Mammographie 2 incidences	Participation D.O. (2012): 74 % (50 à 69 ans) Incidence (2012) : 108/100 000 (TSM) Mortalité (2012) : 19,5/100 000 (TSM) Taux de détection : 6,1 ‰ (50-69 ans) Taux de détection des cancers infiltrants : 3,9 ‰ (50 à 69 ans)

TSM : taux standardisé monde, NA : non applicable ; Dépist. : dépistage ; D.O. : dépistage organisé ; D.I. : dépistage individuel ; NHS : National Health Service.
Sources : European Commission Cancer screening in the European Union, 2017 et 2008 (38, 138) ; EUCAN national estimates, 2012 (15) (eco.iarc.fr/eucan) ; Rapport du comité d'orientation, 2016 (2) ; Ferlay J, 2013 (169).

Tableau 21. Synthèse des résultats des recommandations de bonne qualité (présentation par pays et selon la question d'évaluation)

Question d'évaluation	Pays, année	Résultats	Limites, commentaires
Performance du test (sensibilité, spécificité)	États-Unis, 2016	Pas d'étude de qualité comparant la sensibilité/spécificité du 3D+2D à la 2D aux États-Unis.	Étude en vie réelle non représentative de la population de dépistage et de la stratégie de dépistage recommandée aux États-Unis ; Nécessité d'études à la méthodologie rigoureuse réalisées aux États-Unis
Efficacité clinique de la 3D par comparaison à la 2D	Canada, 2013,2014	Absence de données.	Pas d'étude comparant la 3D à la 2D dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein.
Efficacité clinique de la 3D associée à la 2D par comparaison à la 2D seule chez les femmes asymptomatiques	Canada, 2013, 2014	L'efficacité clinique de 3D en association 2D serait supérieure à la 2D seule (augmentation des taux de détection de cancers et diminution des taux de rappels).	Absence de test de signification statistique des comparaisons. Les essais cliniques ne reflètent pas les pratiques en termes d'exams d'imagerie et de traitement du processus de dépistage ; Variabilité des résultats concernant le taux de rappel, des modalités de rappel.
	États-Unis, 2014, 2017	Toutefois, des données sont manquantes ou de mauvaise qualité ou les résultats sont contradictoires, ne permettant pas de déterminer avec certitude l'efficacité clinique de la 3D associée à la 2D comparé à la 2D. Le niveau de preuve est insuffisant pour évaluer les avantages et les impacts de l'association de la 3D à la 2D.	Des études d'efficacité au long cours (mortalité, récurrences) et d'impact sur la santé (anxiété, qualité de la vie, morbidité, surdiagnostic et surtraitement) manquent notamment pour les femmes à risque modéré de cancer du sein. Surestimation de la performance de la 3D en raison d'un suivi des femmes trop court (< 1 an) ne permettant pas d'identifier les faux négatifs.
	France, 2014		Des études non réalisées dans des conditions de fonctionnement similaires au programme de dépistage organisé français. Pas d'information permettant d'estimer l'impact à long terme sur l'incidence des cancers, celle des cancers de l'intervalle, sur le surdiagnostic, sur la taille des cancers détectés, sur l'intérêt d'une seconde lecture, sur la performance du dépistage avec une procédure utilisant une seule incidence, sur les cancers radio-induits. Seule la technologie Hologic a fait l'objet d'études cliniques.
	Norvège, 2017		Des évaluations du taux de détection au fur et à mesure des dépistages subséquents et en fonction des populations sont nécessaires.

Tableau 21 (suite). Synthèse des résultats des recommandations de bonne qualité (présentation par pays et selon la question d'évaluation)

Question d'évaluation	Pays, année	Résultats	Limites, commentaires
Efficacité clinique de la 3D associée à la 2D par comparaison à la 2D seule chez les femmes ayant des seins denses	États-Unis, 2016	Le dépistage avec la 3D chez les femmes ayant des seins denses augmente le taux de détection des cancers invasifs. L'utilisation de la 3D permet de réduire les taux de rappel.	La qualité des études est très variable (pas toujours de tests statistiques, faibles effectifs, critères d'inclusion/d'exclusion des populations peu détaillés, absence de description des modalités de rappel ou manquant de clarté, processus de dépistage qui n'est pas en lien avec les pratiques professionnelles).
Évaluer la sécurité et les risques de la 3D associée à la 2D par comparaison à la 2D seule	Norvège, 2017	La procédure 3D +2D est associée à une augmentation de la dose d'exposition. La procédure 3D+2Ds est préférable à 3D +2D, en raison de la réduction de la dose d'exposition associée et du risque de cancer radio-induit. Toutefois, comparée à la 2D, l'utilisation de la 3D Selenia Hologic aboutirait à une augmentation de la dose d'exposition à laquelle serait associé un risque accru de cancers radio-induits.	Les estimations de l'incidence des cancers du sein radio-induits et de la mortalité doivent être interprétées avec prudence au regard du niveau d'incertitude élevé. En revanche, le ratio doses d'exposition/risques fournit l'apport suffisant à l'évaluation pour estimer le risque accru dans le programme de dépistage.
Rapport efficacité/risque de la 3D	France, 2014	Le développement de la 3D proposant une reconstruction d'une image 2D synthétique, à partir d'une seule acquisition 3D, pourrait permettre de réduire la dose d'exposition délivrée aux femmes pour une performance identique à la 3D+2D et acceptable par rapport à celle définie par le protocole européen.	Variation de la dose délivrée selon la marque (idem, en 2D). Dose acceptable définie par le protocole européen pour la même épaisseur de sein et pour une seule incidence 2D : 2,50 mGy (dose souhaitable en France de 2,00 mGy). Méconnaissance des effets à long terme d'une exposition aux rayons X des seins au cours des dépistages successifs (plusieurs vagues).
Impact médico-économique (Coût-efficacité, impact budgétaire)	Norvège, 2017	Les résultats suggèrent que l'introduction de la 3D dans le programme norvégien de dépistage du cancer du sein pourrait être efficiente par rapport à l'utilisation de la 2D seule. Augmentation nette des dépenses de santé de 10 millions NOK sur 1 an à 77,5 millions de NOK sur 5 ans.	La modélisation médico-économique ne prend pas en compte le taux de rappel, entraînant des réductions de coûts potentiels.
	États-Unis, 2013, 2014	L'analyse médico-économique ne porte que sur la sous-population des femmes ayant des seins denses.	Une modélisation médico-économique impose un nombre important d'hypothèses simplificatrices qui ne peuvent pas vraiment refléter l'utilisation de la 3D dans la pratique courante.
	France, 2014	En fonction des différents constructeurs, le prix de la 3D se situe entre 90 000 et 600 000 € et 50 000 € pour le logiciel C-view (Hologic), en 2013.	Exige un investissement important des centres d'imagerie pour s'équiper.

Tableau 21 (suite). Synthèse des résultats des recommandations de bonne qualité (présentation par pays et selon la question d'évaluation)

Question d'évaluation	Pays, année	Résultats	Limites, commentaires
Peut-on considérer l'utilisation de la 3D dans le programme de dépistage du cancer du sein (sa place) ?	Canada, 2013, 2014	Niveau de preuve insuffisant de la performance/efficacité de la 3D dans le D.O. pour considérer la 3D comme technique de mammographie dans le D.O. Les études ont des limites et ne répondent pas à toutes les problématiques de l'intégration de la 3D dans le dépistage du cancer du sein.	Pas d'étude réalisée au Canada, donc incertitude quant à la transposabilité sur le territoire canadien au regard de la politique de dépistage. Nécessité de confirmation à plus grande échelle à partir d'essais populationnels de grande envergure
	France, 2014		Aucune étude randomisée identifiée. Seule la technologie Hologic a fait l'objet d'études cliniques. Pas d'étude multicentrique (1 à 2 centres inclus). Une seule vague de dépistage analysée (rang : 1 ^{er} ou non précisé) ; Aucune étude robuste comparant la 3D à la 2D ou la 3D+2Ds à la 2D n'a été identifiée. Absence de données concernant les critères d'efficacité clinique à long terme, comme les récurrences, la mortalité, la morbidité.
Prérequis avant une introduction de la 3D dans le programme national	France, 2014	Nécessité de mise en place d'études évaluant : - la fréquence du dépistage en 3D ; - l'intérêt de la seconde lecture et l'impact de la 3D sur l'incidence des cancers d'intervalle et à long terme sur l'incidence des cancers du sein en France ; - l'impact médico-économique.	Nécessité de prévoir des scénarios d'harmonisation et de standardisation des pratiques avant intégration au D.O. Une expérimentation en situation réelle devra être menée en France afin d'évaluer la faisabilité de l'intégration de la 3D dans le programme de dépistage organisé et de la dématérialisation. Finalisation du protocole européen de contrôle qualité de la 3D. Remise en question des installations les moins performantes. Mise en place d'une formation des radiologues.
Onze recommandations de bonne qualité méthodologique : Canada (101, 102), États-Unis : (11, 103-105, 140-142), France : (7) et Norvège (4).			

4.2.5 Synthèse des avis identifiés

Les avis concordent sur les conclusions suivantes (présentation détaillée en annexe 8.13.2, Tableau 50) :

- le niveau de preuve est insuffisant pour recommander l'utilisation à grande échelle de la 3D dans le dépistage du cancer du sein ;
- le recours à la 3D en association à la 2D se traduit par une augmentation du taux de détection et une diminution du taux de rappel par rapport à la 2D, mais la faible qualité méthodologique des études limite la portée des résultats :
 - ✓ le design des études rétrospectives surévalue l'augmentation de la sensibilité de la 2D+3D et les populations d'analyse de ces études incluent des femmes ayant des profils peu comparables,
 - ✓ la dose d'exposition avec la procédure 2D+3D est supérieure à celle avec la 2D et un taux de rappel 2D+3D inférieur à la 2D. Par conséquent, pour certaines femmes, le nombre d'examens d'imagerie serait inférieur à la 2D et donc une dose d'exposition générale moins importante que la procédure 2D+3D,
 - ✓ la procédure 3D+2Ds permet de diminuer de moitié la dose d'exposition globale comparativement à la 2D+3D,
 - ✓ en raison du nombre important de systèmes 3D et des protocoles d'études variables, il est difficile de comparer les résultats entre les études ;
- les études ne fournissent aucune donnée sur l'impact de l'introduction de la 3D dans la procédure de dépistage sur les cancers d'intervalle, la mortalité spécifique et le surdiagnostic.

Toutefois, aux États-Unis, dès 2014, l'American College of Radiology (ACR) indique que la mammographie par tomosynthèse peut être considérée comme une technologie de dépistage, mais qu'elle n'est pas recommandée pour le dépistage de routine (122). Cependant, en 2016, l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) ne peut pas évaluer les avantages et les inconvénients de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de dépistage, ne disposant pas d'informations suffisantes pour conclure (103). En 2017, la Society of Breast Imaging, considère la mammographie par tomosynthèse comme une technologie ayant une performance supérieure à la 2D [Society of Breast Imaging, 2017 (115)]. Dès 2017, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) rapporte que la mammographie par tomosynthèse en association avec la mammographie numérique peut être considérée comme un examen pour le dépistage annuel chez la femme asymptomatique, de risque modéré de plus de 40 ans [2017 (156), 2018 (13)], mais la méthodologie et l'argumentaire des recommandations étaient peu documentés.

4.3 Conclusion et messages clés des recommandations internationales et avis

Les recommandations et les avis concordent sur les conclusions : la mammographie par tomosynthèse semble une technologie pertinente dans l'imagerie du sein, mais les études publiées ne répondent pas à toutes les problématiques pour recommander l'intégration de la 3D dans le dépistage organisé du cancer du sein. Les recommandations internationales et les avis soulignent l'absence de données probantes de grande qualité pour évaluer les avantages et les risques de l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans la stratégie de dépistage du cancer du sein par rapport au D.O. Ne pouvant évaluer la réduction de la mortalité, exigeant des longs délais d'évaluation, les données complémentaires suivantes sont nécessaires :

- les cancers d'intervalle, notamment sur plusieurs vagues de dépistage (des essais populationnels de grande envergure sont en cours de réalisation qui devraient permettre d'apporter des éléments d'évaluation sur ce point) ;
- le taux de détection des cancers du sein dans des sous-populations spécifiques ;
- le rapport bénéfice/risque de l'exposition aux rayons X et l'impact clinique d'une augmentation de la dose d'exposition de la 3D+2D en termes de cancers radio-induits.

- la performance du dépistage pour une seule incidence en mammographie par tomosynthèse au lieu de deux.

Messages clés

- Aucun pays ne recommande d'utiliser la mammographie par tomosynthèse seule ou en association avec les systèmes de mammographie numérique en routine dans le cadre d'un programme de dépistage organisé. Seuls les États-Unis ont intégré la mammographie par tomosynthèse dans des programmes locaux de dépistage du cancer du sein (pas de D.O., programmes régionaux).
- Les auteurs des recommandations et avis étrangers justifient leur position en raison d'une hétérogénéité des résultats, d'une difficulté de transposer ces résultats à la procédure de dépistage du pays, d'une absence de données dans certaines sous-catégories de population et d'une absence de résultats sur les indicateurs d'évaluation (surdiagnostic, cancer de l'intervalle, mortalité spécifique).

5 Discussion fondée sur les éléments d'analyse, le point de vue du groupe de lecture et l'avis de la CEESP

5.1 Rappel des données de contexte concernant la performance du programme national français en comparaison aux indicateurs européens

Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein français a une bonne performance en comparaison de la performance moyenne en Europe.

Cependant, le processus d'évaluation du D.O. ne permet pas d'apprécier la variation de la sensibilité du dépistage, selon les dispositifs de mammographie numérique (CR, DR et par marque), car il ne prend pas en compte les données de suivi sur les cancers d'intervalle, non collectées. L'évaluation du bénéfice du D.O. (en pratique réalisé sur les indicateurs d'efficacité précoce ou de bon pronostic) ne porte pas sur la mortalité par cancer du sein ou morbidité car cela nécessiterait une durée de suivi importante. Il faut noter que les informations caractérisant la tumeur (type histologique de la tumeur et stade) après une confirmation de diagnostic positive ne sont pas collectées de façon systématique.

Concernant les indicateurs de performance et de qualité de la procédure :

- le taux de dépistages positifs en première avant bilan (confirmation diagnostique à l'issue du processus de dépistage) est plus élevé en moyenne en France que globalement en Europe (données 2016), ce qui pourrait s'expliquer : par la pratique française des échographies pour les seins denses et un bilan de diagnostic immédiat qui facilite la réalisation d'examen complémentaires le jour même ;
- le taux de détection (après confirmation diagnostique) des cancers du sein est également plus élevé en France qu'en moyenne en Europe.

Concernant les indicateurs d'efficacité précoce (de bon pronostic) :

- le taux de cancers canaux *in situ* (CCIS) détectés en France est proche du taux moyen en Europe ;
- le taux de cancers invasifs en France est proche du taux moyen européen.

Une variabilité de performances en termes de taux de détection des cancers du sein est observée d'une part, dans les régions ayant un équipement ancien (antérieurs à 2013), d'autre part dans les régions localisées dans des zones potentiellement moins bien couvertes en matière de maintenance technologique. De plus, quelques fabricants ont des performances cliniques nettement moindres, introduisant une perte de chance pour les femmes. Il aurait été intéressant de disposer de cette information concernant la performance

entre radiologues et d'en mesurer son impact sur la performance globale du dépistage, comparée à celle des équipements.

Il est important de mettre en perspective ces résultats de performance avec la balance bénéfice/risque du dépistage du cancer du sein :

- les résultats sur le surdiagnostic et le surtraitement proviennent d'études étrangères. Les données de résultats doivent être en rapport avec les modalités et les populations concernées par le dépistage français. Toutefois, le risque de surdiagnostic (l'origine de surtraitements et de stress inutile et prolongé) est-il un dommage involontaire et est-il acceptable au vu des bénéfices ?
- risque de cancer radio-induits en cas d'expositions répétées aux rayons X (par exemple, si les clichés sont techniquement insuffisants), entraînant la nécessité de refaire la mammographie ;
- risque de faux positifs pouvant entraîner de l'anxiété, du stress, la possibilité de devoir subir d'autres examens potentiellement douloureux afin d'exclure la présence de cancer ;
- risque de faux négatifs, entraînant une augmentation des cas de cancers diagnostiqués tardivement, impliquant une augmentation de la morbidité sévère, des traitements lourds et des coûts associés (coûts directs, indirects et intangibles) et des inégalités sociales de santé face au diagnostic tardif ;
- l'existence des cancers d'intervalle constitue une limite à la performance au regard des modalités et de l'organisation du D.O. À partir de l'étude française sur cinq départements français de 2002 à 2006 (50), les cancers d'intervalle ont été estimés représentant près de 18 % des cancers du sein (pouvant être l'apparition d'une nouvelle tumeur ou cancer n'ayant pas été détecté lors du dépistage précédent).

À noter que les auteurs du rapport de la concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein de 2016 (2) confirment la controverse itérée par la sphère scientifique, médicale et par le grand public sur l'appréciation de l'efficacité du dépistage. En effet, la balance bénéfice/risque du dépistage du cancer du sein par mammographie est considérée comme limitée, en raison du fait qu'elle ne permettrait pas de diminuer suffisamment la mortalité et que les risques (surdiagnostics, surtraitements, faux positif et cancer radio-induit) sont trop élevés. Cependant, au regard des données probantes publiées, on peut s'interroger sur la réduction du risque de décès par cancer du sein (mortalité spécifique) observée en France : est-elle suffisante pour constituer un bénéfice et peut-elle être attribuable au D.O. et/ou à l'amélioration des traitements ?

5.2 Rappel des attentes en ce qui concerne l'introduction de la 3D dans le programme de dépistage français

Le principe de la mammographie par tomosynthèse est de reconstituer l'information tridimensionnelle de l'objet imagé à partir de plusieurs projections à faible dose acquises sous différents angles et à différentes profondeurs. Une représentation en trois dimensions du sein est générée à l'aide d'un algorithme de reconstruction. Les images de base sont acquises sur un mammographe numérique ayant une configuration adaptée à l'acquisition des images de projection et permettant de réaliser des mammographies 2D et des mammographies par tomosynthèse.

La mammographie par tomosynthèse a pour avantages théoriques, d'une part, de s'affranchir au moins partiellement des structures parenchymateuses de voisinage siégeant au contact d'un cancer et pouvant gêner potentiellement sa visualisation et, d'autre part, de négativer les phénomènes de convergence engendrés par la superposition de plusieurs structures mammaires qui ne sont pas dans le même plan, potentiellement à l'origine de faux positifs.

Les améliorations attendues par l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. sont de plusieurs ordres :

- une amélioration de la performance du dépistage en augmentant la spécificité (diminution du taux d'examens complémentaires (taux de rappel), des faux positifs et des faux négatifs), tout en améliorant le taux de détection (notamment le taux de cancers invasifs de bon pronostic) ;
- une homogénéité de la performance clinique, de la qualité de la procédure et de la sécurité de la mammographie sur le territoire français dans le cadre du dépistage organisé, pour offrir à toutes les femmes le même niveau de performance de mammographies (quel que soit le dispositif de mammographie par tomosynthèse utilisé et quel que soit le radiologue) ;
- une minimisation du risque de sous-diagnostic du fait de l'amélioration de la qualité d'interprétation et d'une diminution de la variabilité inter-lecteur ;
- une diminution de perte de chance pour les femmes bénéficiant du dépistage du cancer du sein, liée, d'une part, aux dispositifs de mammographie par tomosynthèse peu performants (à cette fin, des critères de retrait de ces dispositifs devront être définis) et, d'autre part, à une possible orientation préférentielle des femmes dans le D.I. au détriment du D.O.

Le processus d'évaluation du programme national de dépistage du cancer du sein doit être adapté aux progrès techniques, scientifiques, thérapeutiques et organisationnels pour s'assurer de sa pertinence, de sa performance et de son efficience.

Les points de vigilance sur l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans D.O. sont :

- la minimisation du sur-risque d'exposition aux rayons X avec la mammographie par tomosynthèse (augmentation de la dose glandulaire mammaire totale en fonction du nombre de projections réalisées et du dispositif de mammographie par tomosynthèse), notamment en cas d'association à la mammographie numérique (mode Combo par exemple) ;
- le maintien du flux de déroulement du dépistage au cabinet du radiologue malgré l'augmentation du temps d'examen et de lecture avec la mammographie par tomosynthèse (le temps de compression mais également le temps de lecture des clichés sont augmentés).

5.2.1 Questionnement des professionnels en réunion de cadrage

Les professionnels de santé ayant participé à la réunion de cadrage en mars 2018, réunissant les différentes parties prenantes, ont soulevé les problématiques suivantes :

- nécessité de mettre en perspective les limites de la mammographie par tomosynthèse avec celles des autres techniques d'imagerie du sein utilisées dans le D.O. ;
- fonder la décision d'intégrer la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. avec comme critère de performance d'être *a minima* égal et non inférieur à la mammographie numérique sans risquer, d'une part, de générer des différences de qualité dans les pratiques de la mammographie par tomosynthèse par absence d'un niveau d'exigence de qualité minimum et, d'autre part, de maintenir en circulation des appareils de mammographie numérique pour lesquels une hétérogénéité de performance a été observée (les pratiques ne garantissant pas le respect d'une exposition aux rayons X la plus faible possible) ;
- privilégier les dispositifs les plus performants (performance démontrée par des études cliniques) avant leur intégration dans le D.O. et mettre en place un contrôle de qualité qui permette d'identifier les dispositifs les moins performants, ainsi qu'un protocole d'utilisation de la mammographie par tomosynthèse précisant les bonnes pratiques à respecter.

5.2.2 Questionnement de la CEESP

La commission d'évaluation économique et santé publique a souhaité soulever les points de questionnement complémentaires suivants (avis de la CEESP en annexe 8.3) :

- si on améliore un taux de détection, est-ce qu'on va augmenter le risque de surdiagnostic ? L'impact des faux positifs, qui entraîne pour les femmes une charge psychologique, des traitements parfois inutiles et des risques de cancers liés à l'exposition aux rayons X est un point important à discuter. Le fait d'évaluer la performance d'une technique qui, en 2019, n'est pas inscrite dans le cahier des charges du D.O., avec les acteurs qui sont, par définition, les promoteurs de la technique soulève le risque de conflit d'intérêt pour lequel il faut rester vigilant ;
- l'impact de l'intégration de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. sur la structuration du parc de mammographe numérique est un préalable à l'intégration au plan national de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. Il pourrait s'avérer utile de dresser la cartographie des implantations existantes en 2019 et, par la suite, de son évolution dans le temps, de ses effets possibles sur le maillage des dispositifs de mammographie afin de limiter au minimum les disparités territoriales.

5.3 Synthèse des données de la littérature analysée dans le volet 1

5.3.1 Rappel des données issues de l'analyse des méta-analyses

En l'absence d'étude randomisée, les méta-analyses ont inclus des études prospectives et rétrospectives hétérogènes sur le design des études (groupe d'inclusion qui ne sont pas toujours contemporains en *crossover* ou non), les procédures de dépistage (rythmicité, simple ou double lecture, nombre d'incidences par sein), les facteurs de risque de cancer du sein (densité mammaire augmentée, antécédents familiaux ou personnels de cancer du sein), la performance du radiologue lecteur, les critères de rappel, à l'âge des femmes incluses, le rang de dépistage. Cette hétérogénéité des études peut influencer les résultats des comparaisons et favoriser la 3D (en association ou non à la 2D) au détriment de la 2D seule.

Les analyses réalisées dans ces méta-analyses ont été centrées sur la comparaison 3D+2D ou 2Ds *versus* 2D.

- Malgré ces limites, les méta-analyses publiées sur la performance comparative de la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique en comparaison à la mammographie numérique seule concordent en ce qui concerne l'augmentation du taux de détection des cancers du sein (invasifs + *in situ* et invasifs) et la diminution du taux de rappel. Pour les méta-analyses faisant une sous-analyse sur les caractéristiques des cancers, l'introduction de la 3D dans la procédure de dépistage conduit à une augmentation du taux de détection des cancers invasifs.
- L'évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse dans ces méta-analyses concerne quasi-exclusivement les dispositifs d'un seul fabricant, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à d'autres dispositifs.
- Les méta-analyses n'apportent aucun élément d'analyse en ce qui concerne l'apport de la mammographie par tomosynthèse avec reconstruction synthétique d'images mammographiques en mode 2D.
- Les populations cibles de ces méta-analyses ne sont pas comparables à la population cible du D.O. et le processus de rappel des femmes diffère également, étant donné que le D.O. français prévoit une deuxième lecture, ce qui a un impact à la fois sur le taux de rappel et sur le taux de détection des cancers du sein.

Les analyses ayant séparé les études européennes prospectives et nord-américaines rétrospectives incluses dans les méta-analyses concordent vers les données suivantes :

- le taux de détection tous cancers (invasifs + *in situ*), et des cancers invasifs, est augmenté de manière statistiquement significative dans les études prospectives européennes ;
- le taux de rappel n'est pas statistiquement différent dans les études prospectives européennes ;

- le taux de détection tous cancers, et des cancers invasifs, est statistiquement significativement augmenté dans les études rétrospectives nord-américaines ;
- le taux de rappel tous cancers est diminué de manière statistiquement significative dans les études rétrospectives nord-américaines.

5.3.2 Rappel des données issues des publications postérieures aux méta-analyses

Études européennes prospectives

- Six études européennes prospectives (3 randomisées et 3 en *crossover*) rapportent une diminution du taux de rappel, une augmentation de la VPP de rappel, mais des résultats non concordants concernant le taux de détection (augmenté, non significativement modifié) dans les procédures comparant la mammographie par tomosynthèse associée ou non à la mammographie numérique ou à la mammographie synthétique, en comparaison à la mammographie numérique seule.
- Ces études européennes (issues de Norvège, de Suède et d'Italie) sont des études qui, en termes de modalités de dépistage (dépistage annuel entre 45 et 49 ans et biennal entre 50 et 74 ans en Italie, dépistage biennal entre 50 et 69 ans en Norvège, dépistage tous les 18 mois à 2 ans entre 40 et 74 ans en Suède), correspondent le plus au programme de dépistage organisé français. Cependant, les programmes de dépistage du cancer du sein européens ne ciblent pas la tranche d'âge du D.O. français et ne comportent pas de seconde lecture.

Études nord-américaines rétrospectives

- Aux États-Unis, le dépistage est recommandé à partir de 45 ans avec une mammographie : annuelle pour les femmes entre 45 et 54 ans, tous les 2 ans à partir de 55 ans et tant que l'espérance de vie est estimée supérieure à 10 ans.
- Les résultats des études nord-américaines publiées postérieurement aux méta-analyses et revues systématiques ne sont pas concordants en ce qui concerne l'impact de l'ajout de la mammographie par tomosynthèse sur le taux de détection. Ces études non randomisées et non en *crossover* rapportent une diminution du taux de rappel pour les procédures associant la mammographie par tomosynthèse à la mammographie numérique ou synthétique.

Revues de la littérature

Les deux revues de la littérature sélectionnées ont relevé l'absence de données probantes de la littérature et ont conclu de ne pas recommander l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein.

5.3.3 Rappel des données issues des recommandations internationales

Les recommandations internationales et avis sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. mettent en exergue un niveau de preuve insuffisant pour pouvoir recommander l'utilisation à grande échelle de la 3D (en association avec la 2D) dans le programme de dépistage du cancer du sein dans le pays de ces publications.

- Ils justifient leur position par les éléments suivants : une hétérogénéité des résultats, une difficulté de transposer ces résultats à la procédure de dépistage du pays, une hétérogénéité ou une absence de données dans certaines sous-catégories de population, une absence de résultats sur les indicateurs d'évaluation au long cours (surdiagnostic, cancer de l'intervalle, mortalité spécifique).
- Cependant, la grande majorité des recommandations et avis s'accordent sur le fait qu'associer la 3D à la 2D permet une augmentation du taux de détection et une diminution du taux de rappel par rapport à la 2D seule.

Malgré ces limites, quelques auteurs d'avis ou de recommandations issus des États-Unis préconisent l'intégration de la mammographie par tomosynthèse en association à la mammographie numérique dans le dépistage annuel du cancer du sein chez la femme asymptomatique, à risque modéré, âgée de plus de 40 ans (programme local de dépistage).

5.3.4 Limites concernant les dispositifs de mammographie par tomosynthèse dans les études de performance

Cinq fabricants commercialisent des dispositifs de mammographie par tomosynthèse en 2019 : Hologic, Siemens, IMS Giotto, General Electric, Fuji. Des choix différents pour chaque paramètre technique ont été faits par ces constructeurs. Les études de performance sont principalement fondées sur les dispositifs d'un seul fabricant (Hologic), ce qui pose la question du risque de variabilité de la performance des différents dispositifs selon les fabricants et les choix constructeurs pour cette technologie. Quatre études publiées en 2018 ont concerné des dispositifs d'autres fabricants (General Electric, Siemens). Aucune étude publiée sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage.

Les choix techniques qui ont un impact sur la qualité de l'image et la dose d'exposition sont les suivants :

- le nombre de projections (nombre de projections faible : moins d'informations sous différents angles ; nombre de projections important : bruit > information) ;
- la couverture angulaire (grand angle : davantage d'artefacts, petit angle : moins bonne résolution en profondeur) ;
- la répartition des projections ;
- la rotation du tube (rotation continue du tube ou arrêt du tube pour chaque angle d'exposition) ;
- l'algorithme de reconstruction (les données manquantes sont à l'origine d'artefacts dans les images reconstruites et les algorithmes permettent de les limiter (chaque constructeur ayant un logiciel qui lui est propre).

Ces éléments ne sont pas discutés dans les études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse.

Les autres facteurs limitant des dispositifs de mammographie par tomosynthèse sont liés :

- à la dose d'exposition qui peut varier d'un dispositif de mammographie par tomosynthèse à l'autre, selon les choix des constructeurs ;
- au volume d'information à stocker et transmettre (dématérialisation), ce qui rend difficile la possibilité d'une double lecture dans un centre différent de celui où l'examen a été effectué. La reconstruction d'une image synthétique bidimensionnelle pourrait pallier ce problème de dématérialisation. Cependant, le deuxième lecteur ne pourra pas disposer des images de mammographie par tomosynthèse en cas de besoin pour apporter son expertise ;
- au contrôle qualité qui, d'un point de vue réglementaire, n'est pas défini pour la mammographie par tomosynthèse en France, contrairement à la mammographie numérique qui bénéficie d'un contrôle qualité interne et externe périodique. Un *guideline* de contrôle qualité européen a été publié par l'EUREF en 2018.

5.3.5 Limites liées aux programmes de dépistages pour lesquels des études de performance de la mammographie par tomosynthèse ont été publiées

Les programmes de dépistage du cancer du sein pour lesquels des études de performance de la mammographie par tomosynthèse ont été publiées ne sont pas superposables au D.O. français :

- la tranche d'âge est différente (dans les études européennes, le dépistage est proposé entre 45 et 74 ans, et 40 et 75 ans dans les études nord-américaines) ;
- le niveau de risque des femmes : le D.O. français incluant les femmes ayant une densité mammaire augmentée, et excluant les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ;
- le rythme du dépistage est différent : biennal en Europe avec cependant des différences : selon l'âge : annuel entre 45 et 49 ans en Italie, tous les 18 mois à 2 ans entre 40 et 74 ans en Suède ;
- la définition du taux de rappel, qui concerne les femmes ayant eu un dépistage avec lésion suspecte (et/ou des signes cliniques faisant suspecter un cancer du sein),

alors que dans le D.O. français le taux de rappel correspond aux femmes ayant été rappelées à la suite de la 2^e lecture (femmes ayant une mammographie normale en L1) ;

- les examens radiologiques associés : le D.O. français prévoyant de faire une échographie mammaire si nécessaire.

5.3.6 Conclusion

Malgré la diversité des contextes et des protocoles des études considérées, les principaux résultats des méta-analyses portant sur la comparaison des procédures de dépistage 3D+2D *versus* 2D, et les études randomisées ou en *crossover* publiées postérieurement, concordent sur (Tableau 22) :

- une augmentation du taux de détection des cancers du sein rapportée dans les 5 méta-analyses et dans l'étude randomisée ou en *crossover* publiées postérieurement à ces méta-analyses pour les cancer invasifs + *in situ* et les cancers invasifs, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses mais également chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée ;
- une augmentation du taux de cancers invasifs détectés rapportée dans trois méta-analyses et dans l'étude randomisée ;
- une diminution du taux de rappel dans les études rétrospectives rapportée dans 3 méta-analyses (les données étant contradictoires en ce qui concerne les études européennes en *crossover*) et une augmentation de la VPP de rappel dans l'étude randomisée ;
- une diminution des faux positifs rapportée dans une méta-analyse et dans l'étude en *crossover* publiée postérieurement à cette méta-analyse.

Tableau 22. Synthèse des résultats de la littérature de haut niveau de preuve concernant la comparaison des procédures 3D+2D vs 2D

1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Taux de détection tous cancers (invasifs + <i>in situ</i>)	Taux de détection des cancers invasifs	Taux de rappel	Taux de faux+
Méta-analyses poolant les études rétrospectives et prospectives, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses				
Marinovich 2018 (52)	↑	NA	↓	↓
Yun 2017 (54)	↑	↑	NA	NA
Méta-analyses poolant les études rétrospectives et prospectives chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée				
Phi 2018 (53)	NA	NA	NA	NA
Houssami 2016 (56)	NA	NA	NA	NA
Méta-analyses des études en <i>crossover</i>, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses				
Hodgson 2016 (55)	↑	↑	Résultats contradictoires	Résultats contradictoires
Marinovich 2018 (52)	↑	NA	NS	↑
Méta-analyses des études en <i>crossover</i> chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée				
Phi 2018 (53)	↑	NA	NS	NA
Houssami 2016 (56)	↑	NA	Résultats contradictoires	NA

Tableau 22 (suite). Synthèse des résultats de la littérature de haut niveau de preuve concernant la comparaison des procédures 3D+2D vs 2D

1 ^{er} auteur, année de publication, réf.	Taux de détection tous cancers (invasifs + <i>in situ</i>)	Taux de détection des cancers invasifs	Taux de rappel	Taux de faux+
Méta-analyses des études non en crossover, quelle que soit la densité mammaire des femmes incluses				
Hodgson 2016 (55)	Résultats contradictoires	NA	Résultats contradictoires	Résultats contradictoires
Marinovich 2018 (52)	↑	NA	↓	↓
Méta-analyses des études non en crossover chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée				
Phi 2018 (53)	↑	NA	↓	NA
Houssami 2016 (56)	↑	↑	↓	NA
Études randomisées publiées postérieurement aux méta-analyses				
Pattacini 2018 (94)	↑	↑	↑ VPP de rappel	NA
Études en crossover publiées postérieurement aux méta-analyses				
Houssami 2017 (95)	↑	NA	NA	↓
3D : mammographie par tomosynthèse ; 2D : mammographie numérique ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; NA : non approprié ; NP : non précisé ; réf. : référence.				

5.4 Argumentaire

5.4.1 Rappel sur le principe et l'intérêt d'un programme de dépistage organisé

Le dépistage est une identification, au sein d'une population présumée bien portante, de sujets qui pourraient être porteurs de la maladie recherchée, en utilisant comme test de dépistage un marqueur sensible et spécifique dont on peut évaluer la validité par une méthode robuste. Le dépistage n'est pas :

- une stratégie diagnostique mais un « tri » permettant d'identifier les sujets suspectés malades des sujets suspectés non malades. Le diagnostic de certitude devant être posé dans la population des sujets identifiés par la méthode ad hoc ;
- une méthode exacte des faux positifs (sujets non atteints initialement et considérés à tort comme malades) et des faux négatifs (sujets malades considérés comme non malades) pouvant être observés.

Le dépistage organisé (D.O.) est un dépistage qui est proposé dans le cadre d'une campagne nationale à l'ensemble de la population qui a un bénéfice attendu à y participer. Le programme de dépistage ne se limite pas au test utilisé mais comprend la séquence complète des événements depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie

- L'intérêt de ce type de dépistage est de toucher le maximum de la population concernée, de proposer une qualité de procédure de dépistage identique pour tous, de pouvoir suivre en temps réel les résultats des campagnes de dépistage et d'en tirer des enseignements pour faire évoluer ce dernier.
- Le D.O. garantit à chaque personne un accès égal au dépistage sur l'ensemble du territoire et un niveau de qualité élevé. Il contribue également à l'équité en permettant l'accès aux soins à une partie de la population dépistée. Cette dernière n'aurait pas bénéficié de ces soins si elle n'avait pas été concernée par le programme de dépistage.

Le succès d'un programme de dépistage dépend, non seulement des méthodes de dépistage et de traitement, mais aussi des ressources et structures nécessaires pour offrir ces services ainsi que de la volonté et de la capacité des personnes cibles du programme à bénéficier de ces services. De ce fait, le programme de dépistage repose toujours sur les éléments suivants : une population cible bien définie, une stratégie de recrutement, une gamme de services, du dépistage au suivi des personnes détectées positives et au traitement, un système d'assurance qualité, un système d'information et une évaluation.

5.4.2 Rappel sur les attentes en termes de performance

L'efficacité d'un programme de dépistage dépend de l'objectif du dépistage (réduction de la mortalité, réduction de la morbidité, réduction des coûts, etc.). La performance du test ou de la séquence de tests entrant dans le dépistage est fondée sur la *sensibilité* (proportion d'individus malades avec un test positif), la *spécificité* (proportion d'individus non malades avec un test négatif), ainsi que sur les *valeurs prédictives positives* (proportion d'individus avec un test positif qui ont la maladie) et *négatives* (proportion d'individus avec un test négatif qui n'ont pas la maladie).

Deux objectifs permettant d'évaluer la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. ne peuvent être retenus pour les raisons suivantes :

- les données concernant la sensibilité, basées sur l'identification des cancers d'intervalle⁶⁹ (découverts dans les 24 mois suivant un dépistage), ne sont pas disponibles en routine sur l'ensemble du territoire français. Les méta-analyses ne font aucune analyse statistique sur la sensibilité du dépistage, étant donné le faible nombre des études qui ont estimé la sensibilité et la spécificité ou ont suivi les participantes suffisamment longtemps pour repérer les cancers d'intervalle et ainsi estimer le nombre de faux négatifs ;
- les données sur la mortalité spécifique ne sont également pas disponibles, car nécessitant un suivi des cohortes sur temps trop important.

Dans l'idéal, il aurait été utile de disposer d'études sur la mammographie par tomosynthèse, correspondant au contexte du dépistage organisé français (*i.e.* : femmes âgées de 50 à 74 ans, ayant un risque modéré de cancer du sein, dépistage tous les 2 ans, examen clinique, échographie en complément si seins denses, seconde lecture).

Est-ce que les études concernant un dépistage en dehors des pratiques françaises peuvent être suffisantes pour décider de modifier la procédure de dépistage en cours ?

Quarante indicateurs sont identifiés dans le processus d'évaluation du D.O. français pour analyser la performance (annexe 8.14, Tableau 51). Parmi ceux-ci, les indicateurs d'efficacité précoce sont : le nombre de carcinomes *in situ* dépistés, le nombre de cancers dépistés dont la taille est ≤ 10 mm, le nombre de cancers dépistés sans envahissement ganglionnaire, et le nombre de cancers dépistés dont la taille est inférieure ou égale à 10 mm et sans envahissement ganglionnaire. Des valeurs cibles européennes ont été définies pour certains de ces indicateurs (Tableau 4).

Les objectifs poursuivis par l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de D.O. sont à clarifier. Dans les publications évaluant la performance de la mammographie par tomosynthèse, les indicateurs les plus fréquemment rapportés sont : le taux d'examens complémentaires (taux de rappel), le taux de détection, le taux de biopsie, le taux de faux positifs, la VPP, la sensibilité et la spécificité. Quatre objectifs principaux peuvent être discutés et comparés aux résultats de performance des dispositifs de mammographie utilisés en 2019 pour préciser s'il y a une pertinence à introduire la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. (Tableau 23).

⁶⁹ Cancers diagnostiqués dans l'intervalle entre un dépistage négatif et le dépistage suivant. Ils peuvent être présents mais non détectés lors de la précédente mammographie, ou de cancers ayant évolué très rapidement.

5.4.3 Critères d'évaluation de la performance retenus

Objectif 1 : augmenter la valeur prédictive positive du dépistage et du rappel

- La valeur prédictive positive (VPP) des dépistages positifs avant bilan en L1 ou L2 (VPP du rappel) a augmenté depuis 2010, passant de 6,4 % à 9,4 % en 2015-2016. Les VPP les plus faibles étant observées chez les femmes les plus jeunes.
- La VPP des dépistages positifs après bilan (VPP du dépistage) pour le rang 1 (données 2015-2017) est de 13 % pour la classe d'âge 50-54 ans et 36 % pour celle de 70-74 ans ; celle des rangs > 1 est de 14 % pour la classe d'âge 50-54 ans et 31 % pour celle de 70-74 ans.
- Les méta-analyses ne font aucune analyse statistique sur la VPP du dépistage et du rappel. Les études publiées postérieurement à ces méta-analyses ne rapportent pas de données sur la VPP du dépistage. Concernant la VPP du rappel, les essais randomisés publiés postérieurement aux méta-analyses, et comparant la mammographie par tomosynthèse (en association ou non à mammographie numérique ou synthétique) à la mammographie numérique, rapportent une augmentation statistiquement significative de la VPP du rappel (les résultats sur le taux de rappel sont discordants : diminution dans deux essais, absence de différence entre les procédures dans un essai).

Objectif 2 : augmenter la spécificité, diminuer taux d'examens complémentaires (taux de rappel) et de faux positif.

- En 2015-2016, le taux de dépistages positifs avant bilan était en première lecture de 7,1 pour 100 femmes dépistées et en deuxième lecture de 1,1 % pour 100 femmes dépistées.
- Le taux de dépistage positif à la fin de la procédure s'est stabilisé depuis 2007 autour de 4,9 %. Il est plus élevé chez les femmes les plus jeunes (50-54 ans) pour lesquelles le dépistage est de rang initial.
- Les méta-analyses rapportent des résultats différents selon la typologie des études poolées : diminution du taux de rappel dans les études rétrospectives nord-américaines, mais non statistiquement significativement modifié ou non concordant dans les études prospectives européennes. L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer en partie sur les critères retenus pour le rappel qui varie entre les études.

5.4.4 Critères d'évaluation de la qualité et de l'efficacité indirecte précoce retenus

Objectif 3 : augmenter le taux de détection des cancers

- Le taux de cancers détectés est stable en France (7,5 ‰ en 2015-2016 ; ayant très peu varié depuis 2004 où il était de 7,8 ‰)⁷⁰. Ce taux varie selon le rang de dépistage (plus élevé pour les femmes dont le dépistage est de rang initial sans antécédent de mammographie), l'âge (taux plus faible chez les femmes les plus jeunes et augmentant avec l'âge) et la densité mammaire (taux plus élevé pour les femmes ayant une densité mammaire augmentée).
- Alors que les études ont des résultats discordants, quelles que soient les modalités de comparaison, les cinq méta-analyses, qu'elles poolent ou séparent les études rétrospectives et prospectives, ainsi que les deux études européennes (randomisée ou en *crossover*) publiées postérieurement aux méta-analyses, convergent vers une augmentation statistiquement significative du taux de détection des cancers invasifs + *in situ* avec la procédure 3D+2D.

⁷⁰ Données des indicateurs de performance disponibles sur le site de SpF (<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Evaluation-des-programmes-de-depistage-des-cancers/Evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>)

- Toutefois, à lui seul cet indicateur est insuffisant pour mesurer l'efficacité indirecte précoce du dépistage, car il peut refléter en partie le surdiagnostic (découverte d'un cancer histologique qui n'aurait jamais entraîné de symptômes au cours de la vie)⁷¹.

Objectif 4 : augmenter le taux de détection des cancers invasifs de bon pronostic

Les cancers canaux *in situ*, les cancers invasifs de petite taille (≤ 10 mm) ou sans envahissement ganglionnaire sont considérés comme des cancers de bon pronostic.

- En 2014 (43), le taux de cancers invasifs de petite taille ($\sim 2\%$) est stable (il est plus élevé parmi les femmes dont le dépistage est de rang initial sans antécédent de mammographie) ; la proportion de cancers invasifs de petite taille est également stable ($\sim 38\%$ des cancers) ; le taux de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire ($\sim 4\%$) est stable (il est plus élevé parmi les femmes dont le dépistage est de rang initial sans antécédent de mammographie). La proportion de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire ($\sim 75\%$ des cancers dépistés) est stable.
- La méta-analyse d'Houssami (56) et l'étude randomisée européenne de Pattacini (94) concluent de manière concordante à une augmentation du taux de cancers invasifs. La méta-analyse de Yun (54) rapporte une augmentation statistiquement significative des cancers invasifs de petite taille ou les cancers de grade 1 ou sans atteinte ganglionnaire.
- Toutefois, à lui seul cet indicateur est insuffisant pour mesurer l'efficacité indirecte précoce du dépistage, car il peut refléter en partie le surdiagnostic.

Tableau 23. Objectifs de performance poursuivis par l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de D.O. en France

Objectifs de l'introduction de la 3D dans le D.O.	Niveau de preuve	Résultats, limites	Données manquantes
Objectif 1 Augmentation de la VPP du dépistage et du rappel	Indication incertaine	- Trop peu de résultats pour conclure.	- Données de la 3D dans le contexte français. - Trop peu de résultats publiés pour conclure.
Objectif 2 Augmentation de la spécificité et diminution du taux d'examens complémentaires, taux de faux positifs	Indication incertaine	- Résultats discordants. - L'hétérogénéité du design des études et des populations incluses rend difficile la comparaison des résultats.	- Données de la 3D dans le contexte français. - Études comparant selon le contexte français 3D+2Ds vs 2D.
Objectif 3 Augmentation du taux de détection	Indication probante	- Résultats cohérents. - Principaux résultats fondés sur une seule marque. - Difficulté de généraliser les résultats à l'ensemble des équipements commercialisés.	- Données de la 3D dans le contexte français. - Études sur d'autres dispositifs de fabricant.
Objectif 4 Augmentation du taux de cancers invasifs de bon pronostic	Indication probante	- Résultats cohérents malgré l'hétérogénéité des études.	- Évolution du taux de cancers invasifs de petite taille et sans envahissement ganglionnaire dans le contexte français - Données de la 3D dans le contexte français.

⁷¹ Surdiagnostic est le résultat de la détection d'un cancer non évolutif et asymptomatique, qui n'aurait jamais été décelé cliniquement sans le dépistage par mammographie et ce, jusqu'au décès de la femme par une tout autre cause. Non reconnu, chaque surdiagnostic est perçu comme un succès thérapeutique.

5.4.5 Questions en suspens

► Questions en suspens concernant la performance

- La plupart des données de performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein sont principalement fondées sur les dispositifs d'un seul fabricant (Hologic), ce qui limite la possibilité de généraliser des résultats à l'ensemble des équipements commercialisés. En effet, l'hétérogénéité des résultats de performance observés en France avec les différents dispositifs de mammographie numérique posent la question de la transposabilité de résultats de performance d'un fabricant de mammographes avec tomosynthèse à l'ensemble des équipements commercialisés pour un même système. Les choix techniques des fabricants qui peuvent être de nature différente conditionneront les résultats de performance.
- Une analyse spécifique de la performance de l'interprétation des images en 2Ds en comparaison aux images en 2D, ainsi que de l'apport de la 2D synthétique en association à la 3D dans le programme français de D.O. du cancer du sein (3D+2Ds ou 3D en L1, et 2Ds en L2). Les études ayant comparé l'association de la mammographie par tomosynthèse avec la mammographie synthétique sont en petit nombre et rapportent une augmentation du taux de rappel et de détection des cancers (préciser le schéma).
- La place de l'échographie en association à la mammographie par tomosynthèse est à définir, notamment chez les femmes ayant une densité mammaire augmentée. Les quelques études ayant comparé la mammographie par tomosynthèse seule ou en association à la mammographie numérique avec l'échographie ont des résultats contradictoires.
- L'impact de la variabilité interprofessionnelle sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. devrait être discuté en comparaison à son impact sur la performance de la mammographie numérique dans le D.O.
- Avec l'introduction de la mammographie par tomosynthèse, la variabilité interprofessionnelle devra être mesurée dans le temps (notamment la courbe d'apprentissage) pour éviter toutes dérives possibles.

► Questions en suspens concernant la sécurité

La question de la dose d'exposition délivrée aux femmes reste à clarifier : l'intégration de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. devra être dictée par l'optimisation de la performance du dépistage tout en minimisant au maximum la dose d'exposition.

- Au regard du bénéfice attendu ou non en termes de performance de la mammographie par tomosynthèse, se pose la question de l'acceptabilité du risque d'exposition.
- Le risque d'augmentation de l'exposition (liée à la mammographie par tomosynthèse, d'autant plus si elle est associée à la mammographie numérique) devra être évalué sur la base des données de la littérature si elles sont disponibles.
- Un autre point en suspens est la possible variation de la dose d'exposition en fonction de la marque du dispositif de mammographie par tomosynthèse.
- La mammographie synthétique (2Ds) devrait permettre, en cas d'équivalence avérée en termes de performance, de s'affranchir de la réalisation d'une mammographie numérique en association à la mammographie par tomosynthèse et ainsi de diminuer la dose d'exposition. Les clichés synthétiques pourraient être utilisés pour la deuxième lecture dans le cas où le second lecteur ne pourrait pas avoir accès aux images de mammographie par tomosynthèse.

► Questions en suspens concernant l'impact organisationnel

Les questions d'ordre organisationnel qui n'ont pas été discutées dans le volet 1 concernent entre autres : la formation, le contrôle qualité, le remplacement du parc d'appareils de mammographie (une cartographie des systèmes de mammographie [CR, DR, par

tomosynthèse]) en fonction du fabricant (ce qui permettrait d'identifier les disparités territoriales en termes d'équité d'accès), l'apport de l'intelligence artificielle, le stockage et le transfert des données, l'impact de l'augmentation potentielle du temps de réalisation de l'examen et de lecture (notamment si la mammographie par tomosynthèse est suivie d'une mammographie numérique).

6 Conclusion générale

L'INCa a saisi la HAS pour qu'elle évalue la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein. La saisine de l'INCa sur la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein s'inscrit dans un contexte particulier : d'une part la performance du D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France, est en constante progression, malgré la disparité des pratiques et la grande variabilité de performance des dispositifs de mammographie utilisés ; et d'autre part il semble y avoir une pression des professionnels et des fabricants pour intégrer la mammographie par tomosynthèse dans le D.O., ce qui a eu pour résultat l'utilisation de la mammographie par tomosynthèse en France dans le cadre d'un dépistage individuel, alors que la performance de ce dispositif n'a pas été évaluée et qu'il n'est pas inscrit dans le cahier des charges du D.O.

L'objectif de ce volet 1 est de faire un état des lieux des données de la littérature publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque modéré. Ce volet est une étape préliminaire à l'évaluation de la performance, faisabilité, sécurité, efficacité de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein, conformément à la méthodologie propre à la HAS de l'évaluation des programmes de dépistage, en comparaison au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019. Pour mémoire, le D.O. a une bonne performance, en constante progression, conforme aux indicateurs européens de référence, et une performance supérieure à la performance moyenne en Europe.

Les données de la littérature internationale disponible sont très disparates, tant par les protocoles d'études publiées que par les modalités de comparaison. L'analyse de ces données a permis d'apporter des éléments de réponse sur la performance de la mammographie par tomosynthèse, mais a également soulevé de nombreuses questions restées en suspens.

► Les éléments de réponse

Les recommandations internationales issues de pays disposant d'un D.O. ne préconisent pas d'utiliser la mammographie par tomosynthèse seule ou en association avec les systèmes de mammographie numérique en routine dans le cadre d'un programme de dépistage organisé, principalement en raison du manque de données probantes ou de données de faible certitude.

- L'analyse critique de quatre méta-analyses, trois essais randomisés et trois études en *crossover* publiés au cours de ces cinq dernières années concorde sur le fait que la mammographie par tomosynthèse, en association à la mammographie numérique ou synthétique et en comparaison à la mammographie seule, augmenterait le taux de détection des cancers du sein (*in situ* + invasif).
- Les études ne sont pas homogènes en termes de qualité, de population incluse et de protocole, les résultats sont donc à interpréter avec prudence, en particulier concernant l'augmentation du taux de détection des cancers du sein invasifs, la diminution du taux de rappel, la diminution des faux positifs et l'augmentation de la valeur prédictive positive du dépistage. De plus, l'évaluation de la performance de la mammographie par tomosynthèse concerne majoritairement les dispositifs d'un seul fabricant, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à d'autres dispositifs. Les populations cibles ne sont pas comparables à celle du D.O. français, la procédure de

dépistage diffère (modalités de rappel différent, absence de double lecture). Enfin, le risque lié à la dose d'exposition de l'association mammographie numérique-mammographie par tomosynthèse est insuffisamment évalué.

► Les questions en suspens

La tomosynthèse est une technique d'imagerie qui, appliquée à la mammographie, permet d'obtenir une image reconstituée en trois dimensions, grâce à un algorithme mathématique. Cette technique est présentée comme une avancée technologique qui pourrait permettre d'améliorer la détection des cancers du sein.

Le programme de dépistage ne se limite pas au test utilisé mais comprend la séquence complète des événements depuis l'identification de la population cible jusqu'au diagnostic définitif et au traitement de la maladie. Le succès d'un programme de dépistage dépend, non seulement des méthodes de dépistage et de traitement, mais aussi des ressources et structures nécessaires pour offrir ces services ainsi que de la volonté et de la capacité des personnes cibles du programme à bénéficier de ces services.

De ce fait, le programme de dépistage repose toujours sur les éléments suivants : une population cible bien définie, une stratégie de recrutement, une gamme de services, du dépistage au suivi des personnes détectées positives et au traitement, un système d'assurance qualité, un système d'information et une évaluation.

Au regard de ces éléments, les données de la littérature disponibles ne permettent pas de savoir :

- si la mammographie par tomosynthèse a bien une performance intrinsèque et clinique, ainsi qu'une efficacité supérieure ou égale au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019 en France (dispositifs utilisés, bilan de diagnostic immédiat, seconde lecture) ;
- quelle serait la place de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de dépistage du cancer du sein et selon quel protocole (échographie, mammographie synthétique, modalités de la seconde lecture) ;
- si le fait d'intégrer la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. permettrait d'améliorer le dépistage du cancer du sein, notamment en ce qui concerne le surdiagnostic et le surtraitement ;
- si, au regard des disparités de performance observées dans le D.O., tel qu'il est mis en œuvre en 2019 (du fait de la diversité des dispositifs de mammographie numérique et de leurs fabricants), la performance, la fiabilité et la sécurité de tous les dispositifs de mammographie par tomosynthèse seraient équivalentes selon le dispositif et le fabricant (il pourrait, le cas échéant, être envisagé de limiter son utilisation aux dispositifs ayant démontré leur performance) ;
- quel sera l'impact de l'intégration de la mammographie par tomosynthèse selon sa place dans la procédure de dépistage et selon le protocole (en association à la mammographie numérique ou la mammographie synthétique), au regard des nombreuses questions en suspens et en respect du cahier des charges du D.O., sur l'organisation, le coût, et la sécurité du dépistage du cancer du sein.

Conclusion

L'analyse critique des données de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse a permis d'apporter des éléments positifs quant à la performance de cette technologie, mais a également soulevé de nombreuses questions restées en suspens (variabilité de la performance selon le dispositif, sécurité liée à la dose d'exposition, transfert des données pour la double lecture).

L'évaluation de la performance ne peut à elle seule suffire pour décider de modifier la procédure de dépistage du cancer du sein. Elle doit être complétée par une évaluation comparative au D.O., tel qu'il est mis en œuvre en France en 2019, et montrer sa supériorité

en termes de coût/efficacité, de performance, de risques liés aux variabilités de performance et de disparité des pratiques qui sont déjà observés dans le D.O. en cours. De même, la faisabilité et la sécurité de cette technique devront être évaluées selon une méthodologie validée scientifiquement.

7 Perspectives

Au regard de l'ensemble des éléments présentés dans ce volet 1, il est proposé dans un volet 2, en lien avec un groupe de travail et/ou un groupe de lecture :

- d'évaluer la pertinence et l'efficacité d'intégrer dans le D.O. la mammographie par tomosynthèse, selon sa position dans la procédure, en se fondant sur les critères d'évaluation d'un programme de dépistage (tels que définis dans le guide méthodologique HAS) afin de préciser, pour chacun des critères d'évaluation, l'absence ou non de données de qualité permettant de documenter ces critères, de conclure quant à la validation ou non de ces derniers ;
- d'analyser la littérature technique disponible, notamment celle comparant la performance et la sécurité des dispositifs de mammographie par tomosynthèse selon les fabricants, afin d'identifier les points de vigilance concernant la qualité de l'image, la performance dans le dépistage et la sécurité ;
- d'identifier les problèmes organisationnels qui pourraient être liés à l'intégration de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. (temps de réalisation et de lecture, formation, stockage et transfert des données, contrôle qualité), ainsi que le risque de perte de chance lié à l'accès au dépistage et à la différence potentielle de performance entre les différents dispositifs ;

La démarche méthodologique du volet 2 sera définie lors de la réunion du cadrage de cette seconde partie du rapport.

8 Liste des tableaux, liste des figures, références

8.1 Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux indicateurs épidémiologiques en France du cancer du sein.....	22
Tableau 2. Évolution de la répartition des dispositifs de mammographie agréés dans le programme de dépistage du cancer du sein en fonction de la technologie en France, 2008 à 2017	28
Tableau 3. Taux d'examens positifs et VPP de cancers à l'issue du programme du cancer du sein en fonction du rang de dépistage et du système de mammographie en France, 2015-2016 (pour 2 469 000 femmes de 50-74 ans dépistées en D.O.).....	36
Tableau 4. Comparatif entre les résultats français sur les indicateurs de qualité et d'efficacité précoces de dépistage en 2011-2012, 2015-2016 et les taux acceptables et préférables des recommandations européennes de 2006	38
Tableau 5. Moyennes et écarts des taux de détection de cancers en fonction des marques pour les systèmes CR et DR, 2012-2014	40
Tableau 6. Quelques données clés sur la participation, la performance, la qualité et l'efficacité du D.O. du cancer du sein en France (données disponibles de 2014 à 2018).....	46
Tableau 7. Nombre (%) des équipements mammographes numériques DR et de mammographes avec tomosynthèse recensés par fabricant en France en février 2017	50
Tableau 8. Liste des méta-analyses identifiées	53
Tableau 9. Études en commun dans les méta-analyses sélectionnées	54
Tableau 10. Présentation synthétique de la méthodologie des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées	61
Tableau 11. Descriptif synthétique, résultats et limites des méta-analyses sélectionnées comparant la 3D+2D ou 2Ds <i>versus</i> 2D	65
Tableau 12. Résultats et limites des études incluses dans les méta-analyses sélectionnées	71
Tableau 13. Descriptif synthétique de la méthodologie des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses.....	87
Tableau 14. Résultats et limites des études sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein publiées postérieurement aux méta-analyses.....	89
Tableau 15. Liste des revues de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein non-sélectionnées (classement par année de publication)	102
Tableau 16. Descriptif des revues systématiques sélectionnées	105
Tableau 17 (suite). Descriptif des revues systématiques sélectionnées	106
Tableau 18. Comparaison des politiques de dépistage du cancer du sein entre la France et les autres pays à travers le monde	111
Tableau 19. Liste des recommandations et avis identifiés	114
Tableau 20. Modalités des programmes de dépistage organisé du cancer du sein (chez les femmes à risque moyen) dans les pays étrangers dans lesquels des recommandations/avis sur l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans le D.O. et son impact ont été identifiés.....	121
Tableau 21. Synthèse des résultats des recommandations de bonne qualité (présentation par pays et selon la question d'évaluation).....	123
Tableau 22. Synthèse des résultats de la littérature de haut niveau de preuve concernant la comparaison des procédures 3D+2D vs 2D	133
Tableau 23. Objectifs de performance poursuivis par l'introduction de la mammographie par tomosynthèse dans la procédure de D.O. en France.....	137

8.2 Liste des figures

Figure 1 Part des clichés des systèmes de mammographie de dépistage par technologies utilisées dans le cadre du programme national, en France, de 2008 à 2018 (Source : enquête de l'INCa publiée en janvier 2018 (36)). : 98,5 % de numériques DR & CR (en 2018).....	30
Figure 2 Répartition du pourcentage de femmes dépistées (5 070 634) dans le cadre D.O. par système de mammographie pour chaque rang de dépistage en France de 2015-2016.	31
Figure 3 Trajectoire des examens de dépistage (données de 2014, France métropolitaine)	33
Figure 4 Évolution du taux de détection de cancers (standardisé par l'âge) en fonction du rang de dépistage et par système de mammographie en France de 2010 à 2016 pour les femmes dépistées	39
Figure 5 Évolution de différents indicateurs de bon pronostic du programme du cancer du sein (% de cancers <i>in situ</i> , ou sans envahissement ganglionnaire, ou de taille ≤ 10 mm) en fonction du rang de dépistage en France de 2010 à 2016.....	43
Figure 6 Indicateurs de bon pronostic (% de cancers <i>in situ</i> , ou sans envahissement ganglionnaire, ou de taille ≤ 10 mm) du programme du cancer du sein en fonction du rang de dépistage et du système de mammographie, en France, 2015-2016.....	44

8.3 Références

1. Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Arrêté du 22 février 2019 modifiant l'arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage organisé et portant modification du cahier des charges du dépistage organisé du cancer du sein. Journal Officiel 2019.
2. Institut national du cancer, Ministère des affaires sociales et de la santé. Rapport du comité d'orientation ; 2016.
[http : //www.concertation-depistage.fr/wp-content/uploads/2016/10/depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf](http://www.concertation-depistage.fr/wp-content/uploads/2016/10/depistage-cancer-sein-rapport-concertation-sept-2016.pdf)
3. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Tomosynthèse mammaire et dépistage du cancer du sein. Montréal : INESSS ; 2019.
[https : //www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Onco/INESSS_Tomosynthese.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Onco/INESSS_Tomosynthese.pdf)
4. Norwegian Institute of Public Health. Digital breast tomosynthesis with Hologic 3D mammography Selenia Dimensions System for use in breast cancer screening. Oslo : FHI ; 2017.
[https : //www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/digital-brysttomosyntese-med-hologic-3d-mammograf--selenia-dimensions-system-i-screening-for-brystkreft.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/digital-brysttomosyntese-med-hologic-3d-mammograf--selenia-dimensions-system-i-screening-for-brystkreft.pdf)
5. Australian Health Ministers. Position statement on the use of tomosynthesis within Breast Screen Australia Services ; 2014.
[http : //cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/EEF21D9C3CA10CFECA257DCD00068D22/\\$File/Tomosynthesis%20-%20Position%20Statement.pdf](http://cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/EEF21D9C3CA10CFECA257DCD00068D22/$File/Tomosynthesis%20-%20Position%20Statement.pdf)
6. Australian Government. Appropriate items for 3D breast tomosynthesis. Canberra : Australian Government ; 2018.
[http : //www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5D2FD09C3337E875CA258277007E896E/\\$File/Appropriate-items-for-3d-breast-tomosynthesis.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5D2FD09C3337E875CA258277007E896E/$File/Appropriate-items-for-3d-breast-tomosynthesis.pdf)
7. Institut national du cancer. Indication de la tomosynthèse dans une stratégie de détection précoce des cancers du sein. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2014.
[http : //www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Indication-de-la-tomosynthese-dans-une-strategie-de-detection-precoce-des-cancers-du-sein](http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Indication-de-la-tomosynthese-dans-une-strategie-de-detection-precoce-des-cancers-du-sein)
8. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. La tomosynthèse. Dose et contrôle de qualité interne. Fontenay-aux-Roses : IRSN ; 2017.
9. Italian College of Breast Radiologists, Italian Society of Medical Radiology, Italian Group for Mammography Screening, Bernardi D, Belli P, Benelli E, *et al.* Digital breast tomosynthesis (DBT) : recommendations. Radiol Med 2017.
10. Public Health England. NHS Breast Screening Programme : current position on use of tomosynthesis. London : NHS ; 2016.
[https : //www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/517840/BSP_position_on_tomosynthesis.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/517840/BSP_position_on_tomosynthesis.pdf)
11. Institute for Clinical and Economic Review. Appropriate imaging for breast cancer screening in special populations. Boston : ICER ; 2014.
[https : //icer-review.org/wp-content/uploads/2016/02/breast-imaging-final-report-1-20814.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/02/breast-imaging-final-report-1-20814.pdf)
12. Excellus BlueCross BlueShield. Mammography : digital breast tomosynthesis. Rochester : EXCELLUSBCBS ; 2017.
13. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 2.2018. Fort Washington : NCCN ; 2018.
14. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice : INVS ; 2013.
15. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012 : estimated cancer incidence mortality and prevalence worldwide in 2012 [En ligne]. Lyon : IARC ; 2012.
[http : //globocan.iarc.fr/Default.aspx](http://globocan.iarc.fr/Default.aspx)
16. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers FRANCIM, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2019.
17. Santé publique France, Jéhannin-Ligier K, Dantony E, N. B, Molinié F, Defossez G, *et al.* Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Saint-Maurice : SPF ; 2017.
18. Institut national du cancer. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France

métropolitaine entre 1990 et 2018. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2019.

<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>

19. Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2014.

20. Caisse nationale de l'assurance maladie. Prévalence des ALD en 2016 [En ligne] : CNAMTS ; 2017.

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2016.php>

21. Institut de veille sanitaire, Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 1 : tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : INVS ; 2016.

22. Istituto Superiore di Sanità. Survival of cancer patients in Europe The EUROCARE-5 Study [En ligne]. Roma 2014.

<https://w3.iss.it/site/EU5Results/>

23. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009 : analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015 ; 385(9972) : 977-1010.

24. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, *et al.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3) : analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018 ; 391(10125) : 1023-75.

25. Caisse nationale de l'assurance maladie. Femmes prises en charge pour cancer du sein actif en 2015. Paris : CNAMTS ; 2017.

26. Caisse nationale de l'assurance maladie. Femmes prises en charge pour cancer du sein sous surveillance en 2015. Paris : CNAMTS ; 2017.

27. Molinié F, Vanier A, Tretarre B, Guizard AV, Arveux P, Poillot M-L, *et al.* Incidence du cancer *in situ* et invasif du sein en France (1990-2008). Données des registres de cancers (réseau Francim). *Bull Epidemiol Hebdo* 2012 ; (35-36-37) : 395-8.

28. Direction générale de la santé. Programme national de dépistage systématique du cancer du sein. Comité national de pilotage. Cahier des charges. Paris : Ministère du Travail et des Affaires sociales ; 1996.

29. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Le dépistage du cancer du sein par mammographie dans la population générale. Etude d'évaluation technologique. Paris : ANAES ; 1999.

<https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mamo.pdf>

30. Ministère de la santé et des solidarités. Arrêté du 29 septembre 2006 relatif aux programmes de dépistage des cancers. *Journal officiel* 2006 ; (295).

31. Ministère de l'emploi et de la solidarité. 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. 2001-43. *Journal Officiel* 2001 ; (229).

32. Haute Autorité de Santé. Place de la mammographie numérique dans le dépistage organisé du cancer du sein. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2006.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport-place_de_la_mammographie_numerique_dans_le_depistage_organise_du_cancer_du_sein.pdf

33. Ministère de la santé de la jeunesse et des sports. Arrêté du 24 janvier 2008 portant introduction de la mammographie numérique dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein. *Journal officiel* 2008 ; (30).

34. Institut national du cancer. Performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2014.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Performance-de-la-mammographie-dans-le-depistage-organise-des-cancers-du-sein>

35. Institut national du cancer. Performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein /complément année 2012 et 1^{er} semestre 2013. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2015.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Performance-de-la-mammographie-dans-le-depistage-organise-des-cancers-du-sein-Complement-annee-2012-et-1er-semester-2013>

36. Institut national du cancer. Performance de la mammographie dans le dépistage organisé des cancers du sein/résultats 2013-2014. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2018.

37. Institut national du cancer. Plan d'action pour la rénovation du dépistage organisé du cancer du sein. Paris : Ministère des affaires sociales et de la santé ; 2017.

38. International Agency for Research on Cancer. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council

Recommandation on cancer screening. Lyon : IARC ; 2017.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplem ntation_en.pdf

39. Institut national du cancer. Plan Cancer 2014-2019. Quatrième rapport au président de la République. Février 2018. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2018.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Quatrieme-rapport-au-president-de-la-Republique-Fevrier-2018>

40. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du sein. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2015.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf

41. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 2. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2014.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_volet_2_vf.pdf

42. Institut de veille sanitaire. Dépistage organisé du cancer du sein : guide du format des données et définitions des indicateurs de l'évaluation du programme national. Saint-Maurice : INVS ; 2011.

43. Santé publique France, Quintin C, Rogel A. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein. Résultats et évolution des indicateurs de performance depuis 2004 en France métropolitaine. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2019.

44. Haute Autorité de Santé. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution. Argumentaire. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/argumentaire_-_participation_depistage_cancer_du_sein_2012-02-02_15-27-14_245.pdf

45. Haute Autorité de Santé. La participation au dépistage du cancer du sein chez les femmes de 50 à 74 ans en France : Situation actuelle et perspectives d'évolution. Synthèse et recommandations. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/synthese_et_recommandations_participation_depist age_cancer_du_sein.pdf

46. Hirtzlin I, Barré S, Rudnichi A. Dépistage individuel du cancer du sein des femmes de 50 à 74 ans en France. Bull Epidémiol Hebdo 2012 ; (35-36-37) : 410-2.

47. Institut de veille sanitaire. Évaluation du programme de dépistage du cancer du sein [En ligne]. Saint-Maurice : INVS ; 2018.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/articles/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>

48. Lastier D, Salines E, Rogel A. Évaluation du programme de dépistage organisé du cancer du sein en France : résultats 2009, évolutions depuis 2005. Bull Epidémiol Hebdo 2012 ; (35-36-37) : 410-2.

49. Institut de veille sanitaire, Lastier D, Salines E, Rogel A. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2010, évolutions depuis 2006. Saint-Maurice : INVS ; 2013.

50. Exbrayat C, Poncet F, Guldenfels C, Soler-Michel P, Allieux C, Barraud-Krab M. Sensibilité et spécificité du programme de dépistage organisé du cancer du sein à partir des données de cinq départements français, 2002-2006. Bull Epidémiol Hebdo 2012 ; (35-36-37) : 404-6.

51. European Communities, Health and Consumer Protection Directorate General. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg : EC ; 2006.

http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf

52. Marinovich ML, Hunter KE, Macaskill P, Houssami N. Breast cancer screening using tomosynthesis or mammography : a meta-analysis of cancer detection and recall. J Natl Cancer Inst 2018.

53. Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, Greuter MJW, de Bock GH. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. BMC cancer 2018 ; 18(1) : 380.

54. Yun SJ, Ryu CW, Rhee SJ, Ryu JK, Oh JY. Benefit of adding digital breast tomosynthesis to digital mammography for breast cancer screening focused on cancer characteristics : a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2017 ; 164(3) : 557-69.

55. Hodgson R, Heywang-Kobrunner SH, Harvey SC, Edwards M, Shaikh J, Arber M, *et al*. Systematic review of 3D mammography for breast cancer screening. Breast 2016 ; 27 : 52-61.

56. Houssami N, Turner RM. Rapid review : Estimates of incremental breast cancer detection from tomosynthesis (3D-mammography) screening in women with dense breasts. Breast 2016 ; 30 : 141-5.

57. Lei J, Yang P, Zhang L, Wang Y, Yang K. Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts : a meta-analysis. Eur Radiol 2014 ; 24(3) : 595-602.

58. Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostilio L, *et al.* Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2) : a population-based prospective study. *Lancet Oncol* 2016 ; 17(8) : 1105-13.
59. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM) : a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14(7) : 583-9.
60. Conant EF, Beaber EF, Sprague BL, Herschorn SD, Weaver DL, Onega T, *et al.* Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography compared to digital mammography alone : a cohort study within the PROSPR consortium. *Breast Cancer Res Treat* 2016 ; 156(1) : 109-16.
61. Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013 ; 269(3) : 694-700.
62. Lång K, Andersson I, Rosso A, Tingberg A, Timberg P, Zackrisson S. Performance of one-view breast tomosynthesis as a stand-alone breast cancer screening modality : results from the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial, a population-based study. *Eur Radiol* 2016 ; 26(1) : 184-90.
63. McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, *et al.* Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst* 2014 ; 106(11).
64. Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R, Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice : an observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013 ; 200(6) : 1401-8.
65. Sharpe RE, Jr., Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, *et al.* Increased cancer detection rate and variations in the recall rate resulting from implementation of 3D digital breast tomosynthesis into a population-based screening program. *Radiology* 2016 ; 278(3) : 698-706.
66. Starikov A, Drotman M, Hentel K, Katzen J, Min RJ, Arleo EK. 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound : which should be used for the different breast densities in breast cancer screening? *Clin Imaging* 2016 ; 40(1) : 68-71.
67. Durand MA, Haas BM, Yao X, Geisel JL, Raghu M, Hooley RJ, *et al.* Early clinical experience with digital breast tomosynthesis for screening mammography. *Radiology* 2015 ; 274(1) : 85-92.
68. Greenberg JS, Javitt MC, Katzen J, Michael S, Holland AE. Clinical performance metrics of 3D digital breast tomosynthesis compared with 2D digital mammography for breast cancer screening in community practice. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ; 203(3) : 687-93.
69. Lourenco AP, Barry-Brooks M, Baird GL, Tuttle A, Mainiero MB. Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2015 ; 274(2) : 337-42.
70. Powell JL, Hawley JR, Lipari AM, Yildiz VO, Erdal BS, Carkaci S. Impact of the addition of digital breast tomosynthesis (DBT) to standard 2D digital screening mammography on the rates of patient recall, cancer detection, and recommendations for short-term follow-up. *Acad Radiol* 2017 ; 24(3) : 302-7.
71. Destounis S, Arieno A, Morgan R. Initial experience with combination digital breast tomosynthesis plus full field digital mammography or full field digital mammography alone in the screening environment. *J Clin Imaging Sci* 2014 ; 4 : 9.
72. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, Durand MA, Plecha DM, Greenberg JS, *et al.* Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014 ; 311(24) : 2499-507.
73. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Prospective trial comparing full-field digital mammography (FFDM) versus combined FFDM and tomosynthesis in a population-based screening programme using independent double reading with arbitration. *Eur Radiol* 2013 ; 23(8) : 2061-71.
74. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, *et al.* Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA* 2016 ; 315(16) : 1784-6.
75. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013 ; 267(1) : 47-56.
76. Houssami N, Macaskill P, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Breast screening using 2D-mammography or integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) for single-reading or double-reading--evidence to guide future screening strategies. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(10) : 1799-807.
77. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, *et al.* Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts : interim report of a prospective comparative trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34(1).
78. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jepsen IN, Krager M, Haakenaasen U, *et al.* Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images : comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital

mammographic images. *Radiology* 2014 ; 271(3) : 655-63.

79. Aujero MP, Gavenonis SC, Benjamin R, Zhang Z, Holt JS. Clinical performance of synthesized two-dimensional mammography combined with tomosynthesis in a large screening population. *Radiolog*, 2017 ; 283(1) : 70-6.

80. McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography : Outcomes analysis from 3 years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol* 2016 ; 2(6) : 737-43.

81. Alsheik NH, Dabbous F, Pohlman SK, Troeger KM, Gliklich RE, Donadio GM, *et al.* Comparison of resource utilization and clinical outcomes following screening with digital breast tomosynthesis versus digital mammography : findings from a learning health system. *Acad Radiol* 2018.

82. Ambinder EB, Harvey SC, Panigrahi B, Li X, Woods RW. Synthesized mammography : the new standard of care when screening for breast cancer with digital breast tomosynthesis ? *Acad Radiol* 2018 ; 25(8) : 973-6.

83. Bahl M, Gaffney S, McCarthy AM, Lowry KP, Dang PA, Lehman CD. Breast cancer characteristics associated with 2D digital mammography versus digital breast tomosynthesis for screening-detected and interval cancers. *Radiology* 2018 ; 287(1) : 49-57.

84. Bahl M, Mercaldo S, Vijapura CA, McCarthy AM, Lehman CD. Comparison of performance metrics with digital 2D versus tomosynthesis mammography in the diagnostic setting. *Eur Radiol* 2018.

85. Bahl M, Pinnamaneni N, Mercaldo S, McCarthy AM, Lehman CD. Digital 2D versus tomosynthesis screening mammography among women aged 65 and older in the United States. *Radiology* 2019 ; 181637.

86. Fujii MH, Herschorn SD, Sowden M, Hotaling EL, Vacek PM, Weaver DL, *et al.* Detection rates for benign and malignant diagnoses on breast cancer screening with digital breast tomosynthesis in a statewide mammography registry study. *Am Fam Physician* 2019 ; 212(3) : 706-11.

87. Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in a hybrid screening environment. *Am J Roentgenol* 2017 ; 209(4) : 929-34.

88. Freer PE, Riegert J, Eisenmenger L, Ose D, Winkler N, Stein MA, *et al.* Clinical implementation of synthesized mammography with digital breast tomosynthesis in a routine clinical practice. *Breast cancer research and treatment* 2017 ; 166(2) : 501-9.

89. Aase HS, Holen AS, Pedersen K, Houssami N, Haldorsen IS, Sebuodegard S, *et al.* A randomized controlled trial of digital breast tomosynthesis versus

digital mammography in population-based screening in Bergen : interim analysis of performance indicators from the To-Be trial. *European radiology* 2018.

90. Skaane P, Sebuodegard S, Bandos AI, Gur D, Osteras BH, Gullien R, *et al.* Performance of breast cancer screening using digital breast tomosynthesis : results from the prospective population-based Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Breast cancer research and treatment* 2018.

91. Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, Sebuodegard S, Osteras BH, Gullien R, *et al.* Digital mammography versus digital mammography plus tomosynthesis in breast cancer screening : the Oslo tomosynthesis screening trial. *Radiology* 2019 ; 291(1) : 23-30.

92. Hofvind S, Holen AS, Aase HS, Houssami N, Sebuodegard S, Moger TA, *et al.* Two-view digital breast tomosynthesis versus digital mammography in a population-based breast cancer screening programme (To-Be) : a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019.

93. Hofvind S, Hovda T, Holen AS, Lee CI, Albertsen J, Bjørndal H, *et al.* Digital breast tomosynthesis and synthetic 2D mammography *versus* digital mammography : evaluation in a population-based screening program. *Radiology* 2018 ; 287(3) : 787-94.

94. Pattacini P, Nitrosi A, Rossi PG, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, *et al.* Digital mammography *versus* digital mammography plus tomosynthesis for breast cancer screening : the Reggio Emilia tomosynthesis randomized trial. *Radiology* 2018 ; 288 : 375-85.

95. Houssami N, Bernardi D, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostillo L, *et al.* Breast cancer detection using single-reading of breast tomosynthesis (3D-mammography) compared to double-reading of 2D-mammography : Evidence from a population-based trial. *Cancer Epidemiol* 2017 ; 47 : 94-9.

96. Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, Romanucci G, Rella R, Cugola L, *et al.* Digital Breast Tomosynthesis with Synthesized Two-Dimensional Images *versus* Full-Field Digital Mammography for Population Screening : Outcomes from the Verona Screening Program. *Radiology* 2017 ; 287(1) : 37-46.

97. Caumo F, Romanucci G, Hunter K, Zorzi M, Brunelli S, Macaskill P, *et al.* Comparison of breast cancers detected in the Verona screening program following transition to digital breast tomosynthesis screening with cancers detected at digital mammography screening. *Breast cancer research and treatment* 2018 ; 170(2) : 391-7.

98. Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Fornvik D, *et al.* One-view breast tomosynthesis *versus* two-view mammography in the Malmo Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST) : a prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2018.

99. Romero Martin S, Raya Povedano JL, Cara Garcia M, Santos Romero AL, Pedrosa Garriguet M, Alvarez

- Benito M. Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis. *Eur Radiol* 2018 ; 28(6) : 2484-91.
100. Garcia-Leon FJ, Llanos-Mendez A, Isabel-Gomez R. Digital tomosynthesis in breast cancer : A systematic review. *Radiologia* 2015 ; 57(4) : 333-43.
101. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Digital tomosynthesis for the screening and diagnosis of breast cancer : a review of the diagnostic accuracy. Ottawa : CADTH ; 2013.
<https://cadth.ca/digital-tomosynthesis-screening-and-diagnosis-breast-cancer-review-diagnostic-accuracy>
102. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. La tomosynthèse mammaire numérique. Montréal : INESSS ; 2014.
https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncolegie/INESSS_Tomosynthese_mammaire_numerique.pdf
103. U.S. Preventive Service Task Force, Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, *et al.* Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts : A systematic review. Rockville : AHRQ ; 2016.
104. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, *et al.* Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts : a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016 ; 164(4) : 268-78.
105. U.S. Preventive Service Task Force, Melnikow J, Fenton JJ, Miglioretti D, Whitlock EP, Weyrich MS. Screening for breast cancer with digital breast tomosynthesis. Rockville : AHRQ ; 2016.
106. Houssami N. Evidence on synthesized two-dimensional mammography versus digital mammography when using tomosynthesis (three-dimensional mammography) for population breast cancer screening. *Clinical breast cancer* 2018 ; 18(4) : 255-60 e1.
107. Keating NL, Pace LE. Breast cancer screening in 2018 : time for shared decision making. *JAMA* 2018 ; 319(17) : 1814-5.
108. Li T, Marinovich ML, Houssami N. Digital breast tomosynthesis (3D mammography) for breast cancer screening and for assessment of screen-recalled findings : review of the evidence. *Expert review of anticancer therapy* 2018 ; 18(8) : 785-91.
109. Michell MJ, Batohi B. Role of tomosynthesis in breast imaging going forward. *Clin Radiol* 2018 ; 73(4) : 358-71.
110. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018-what should we be doing today? *Current oncology* 2018 ; 25(Suppl 1) : S115-S24.
111. Funaro K, Drukeinis J, Falcon S. Screening mammography and digital breast tomosynthesis : controversies. *South Med J* 2017 ; 110(10) : 607-13.
112. Hooley RJ, Durand MA, Philpotts LE. Advances in digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol* 2017 ; 208(2) : 256-66.
113. Liberatore M, Cucchi JM, Fighiera M, Binet A, Missana MC, Brunner P, *et al.* Interest of systematic tomosynthesis (3D mammography) with synthetic 2D mammography in breast cancer screening. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2017 ; 32(2).
114. Skaane P. Breast cancer screening with digital breast tomosynthesis. *Breast Cancer* 2017 ; 24(1) : 32-41.
115. Society of breast imaging. Digital breast tomosynthesis for screening and diagnostic imaging. Reston : SBI ; 2017.
116. Gilbert FJ, Tucker L, Young KC. Digital breast tomosynthesis (DBT) : a review of the evidence for use as a screening tool. *Clin Radiol* 2016 ; 71(2) : 141-50.
117. Houssami N, Lang K, Bernardi D, Tagliafico A, Zackrisson S, Skaane P. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening : A pictorial review of screen-detected cancers and false recalls attributed to tomosynthesis in prospective screening trials. *Breast* 2016 ; 26 : 119-34.
118. Korhonen KE, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Strategies to increase cancer detection : review of true-positive and false-negative results at digital breast tomosynthesis screening. *Radiographics* 2016 ; 36(7) : 1954-65.
119. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. La tomosynthèse (mammographie tridimensionnelle) aux fins de dépistage du cancer du sein. Ottawa : CADTH ; 2015.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/EH0026_Tomosynthesis_f.pdf
120. Houssami N. Digital breast tomosynthesis (3D-mammography) screening : data and implications for population screening. *Expert Rev Med Devices* 2015 ; 12(4) : 377-9.
121. Nguyen T, Levy G, Poncelet E, Le Thanh T, Prolongeau JF, Phalippou J, *et al.* Overview of digital breast tomosynthesis : Clinical cases, benefits and disadvantages. *Diagn Interv Imaging* 2015 ; 96(9) : 843-59.
122. American College of Radiology. ACR statement on breast tomosynthesis [En ligne] 2014.
<https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Breast-Tomosynthesis>

123. Australian Department of health. Digital Breast Tomosynthesis. Overview of the evidence and issues for its use in screening for breast cancer : Australian Department of Health ; 2013.
[http://cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/80DD22C5B2C00AA9CA257D85001A04A4/\\$File/Digital%20Breast%20Tomosynthesis%20Paper%20-%20April%202013.pdf](http://cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/80DD22C5B2C00AA9CA257D85001A04A4/$File/Digital%20Breast%20Tomosynthesis%20Paper%20-%20April%202013.pdf)
124. Houssami N, Zackrisson S. Digital breast tomosynthesis : the future of mammography screening or much ado about nothing? Expert review of medical devices 2013 ; 10(5) : 583-5.
125. Maxwell AJ, Michell M, Lim YY, Astley SM, Wilson M, Hurley E, *et al.* A randomised trial of screening with digital breast tomosynthesis plus conventional digital 2D mammography versus 2D mammography alone in younger higher risk women. Eur J Radiol 2017 ; 94 : 133-9.
126. Lång K, Nergarden M, Andersson I, Rosso A, Zackrisson S. False positives in breast cancer screening with one-view breast tomosynthesis : An analysis of findings leading to recall, work-up and biopsy rates in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial. Eur Radiol 2016 ; 26(11) : 3899-907.
127. McDonald ES, McCarthy AM, Akhtar AL, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Baseline screening mammography : performance of full-field digital mammography versus digital breast tomosynthesis. AJR Am J Roentgenol 2015 ; 205(5) : 1143-8.
128. Rosso A, Lang K, Petersson IF, Zackrisson S. Factors affecting recall rate and false positive fraction in breast cancer screening with breast tomosynthesis - A statistical approach. Breast 2015 ; 24(5) : 680-6.
129. Zuckerman SP, Conant EF, Keller BM, Maidment AD, Barufaldi B, Weinstein SP, *et al.* Implementation of synthesized two-dimensional mammography in a population-based digital breast tomosynthesis screening program. Radiology 2016 ; 281(3) : 730-6.
130. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Tuttobene P, Fanto C, Valentini M, *et al.* Prospective study of breast tomosynthesis as a triage to assessment in screening. Breast Cancer Res Treat 2012 ; 133(1) : 267-71.
131. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Henrichsen TL, Bendel EC, Brandt SR, *et al.* Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications ? A comparison study in a simulated clinical setting. AJR Am J Roentgenol 2013 ; 200(2) : 291-8.
132. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, Evans DR, Peacock C, Lawinski CP, *et al.* A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis. Clin Radiol 2012 ; 67(10) : 976-81.
133. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, *et al.* Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone : results of a multicenter, multireader trial. Radiology 2013 ; 266(1) : 104-13.
134. Skaane P, Gullien R, Bjørndal H, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, *et al.* Digital breast tomosynthesis (DBT) : initial experience in a clinical setting. Acta Radiol 2012 ; 53(5) : 524-9.
135. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, Rosasco R, Rescinito G, Monetti F, *et al.* One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis. European radiology 2012 ; 22(3) : 539-44.
136. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, Berclaz G, Ciriolo M, Buser K, *et al.* Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening. AJR American journal of roentgenology 2013 ; 200(1) : 226-31.
137. Wallis MG, Moa E, Zanca F, Leifland K, Danielsson M. Two-view and single-view tomosynthesis versus full-field digital mammography : high-resolution X-ray imaging observer study. Radiology 2012 ; 262(3) : 788-96.
138. European Commission Cancer screening in the European Union. Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) Brussels : CEC ; 2008.
http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2008_882.en.pdf
139. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of cancer prevention. Volume 7. Breast cancer screening Lyon : IARC ; 2002.
140. U.S. Preventive Services Task Force, Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, *et al.* Screening for breast cancer : a systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville : AHRQ ; 2016.
141. U.S. Preventive Service Task Force, Siu AL. Screening for breast cancer : recommendation statement. Ann Intern Med 2016 ; 164(4) : 279-96.
142. Institute for clinical and economic review. The comparative clinical effectiveness and value of supplemental screening tests following negative mammography in women with dense breast tissue. Boston : ICER ; 2014.
<https://icer-review.org/wp-content/uploads/2016/02/CEPAC-Supplemental-Screening-for-Breast-Cancer-11-08-13.pdf>
143. Australian Department of Health. Digital breast tomosynthesis. A literature review to inform BreastScreen Australia's position statement on the use

of tomosynthesis in the assessment and diagnosis of breast cancer : Australian Department of Health ; 2018.

144. European School of Oncology, European Society for Medical Oncology, Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018 ; 29(8) : 1634-57.

145. European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services. Protocol for the quality control of the physical and technical aspects of digital breast tomosynthesis systems. Nijmegen : EUREF ; 2016.

146. Public Health England. Technical evaluation of GE Healthcare SenoClaire digital breast tomosynthesis system. London : NHS ; 2016.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/604430/Tech_Eval_GE_SenoClaire_tomo_1404_FINAL.pdf

147. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Tomosíntesis digital en el cáncer de mama. Revisión sistemática. Sevilla : AETSA ; 2014.

148. Public Health England. Technical evaluation of Siemens Mammomat Inspiration digital breast tomosynthesis system. London : NHS ; 2013.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/505808/nhsbsp-equipment-report-1306v2_uploaded_070316.pdf

149. Public Health England. Routine quality control tests for breast tomosynthesis (physicists). London : NHS ; 2015.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/488949/Breast_screening_1407_Physics_Tomo_QC_Protocol_Final_291215.pdf

150. National Institute for Health Research, Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, *et al.* The TOMMY trial : a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme--a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015 ; 19(4) : i-xxv, 1-136.

151. Santé Canada. Radioprotection et normes de qualité en mammographie. Procédure de sécurité pour l'installation, l'utilisation et le contrôle des appareils à rayons X mammographique. Ottawa : SC ; 2013.

https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/ewh/sem/alt_formats/pdf/pubs/radiation/safety-code_36-securite/safety-code36-securite-fra.pdf

152. Migowski A, Silva GAE, Dias MBK, Diz M, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Guidelines for early detection of breast cancer in Brazil. II - New national recommendations, main evidence, and controversies. *Cad Saude Publica* 2018 ; 34(6) : e00074817.

153. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, *et al.* Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40–74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ* 2018 ; 190 : E1441-51.

154. Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Breast Disease Society, Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations, Urban L, Chala LF, Bauab SDP, *et al.* Breast cancer screening : updated recommendations. *Radiol Bras* 2017 ; 50(4) : 244-9.

155. Blue Cross and Blue Shield of Alabama. Digital breast tomosynthesis. Birmingham : BCBSA ; 2018.

156. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2017. Fort Washington : NCCN ; 2017.

157. Blue Cross and Blue Shield of Alabama. Digital breast tomosynthesis. Birmingham : BCBSA ; 2017.

158. Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Rapport d'étude bibliographique sur la tomosynthèse. Fontenay-aux-Roses : IRSN ; 2015.

http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN-PRP-HOM-2015-00008_Tomosynthese.pdf

159. Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, *et al.* Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol* 2017 ; 27(7) : 2737-43.

160. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, Helbich TH, *et al.* Mammography : an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging* 2017 ; 8(1) : 11-8.

161. Regence. Digital breast tomosynthesis : Regence ; 2016.

162. Canadian Association of Radiologists. Breast imaging and intervention : CAR ; 2016.

<https://car.ca/wp-content/uploads/Breast-Imaging-and-Intervention-2016.pdf>

163. Association canadienne des radiologistes. Lignes directrices de pratique et normes techniques de la CAR en matière d'imagerie du sein et d'intervention. Ottawa : CAR ; 2012.

164. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, *et al.*

Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015 ; 372(24) : 2353-8.

165. Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale. Point sur la tomosynthèse en dépistage du cancer du sein. Québec : ASSSCN ; 2014.

<http://www.depistagesein.ca/wp-content/uploads/2012/05/Bulletin-PQDCS-Tomosynth%C3%A8se-fevrier-2014-MAJ.pdf>

166. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technology assessment n°9 : Digital breast tomosynthesis. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121(6) : 1415-7.

167. Public Health England. Current position on use of tomosynthesis (DBT) in the NHS breast screening programme. London : NHS ; 2013.

168. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Digital tomosynthesis for the screening and diagnosis of breast cancer : diagnostic accuracy and guidelines. Ottawa : CADTH ; 2014.

<https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/jan-2015/RA0720%20Tomosynthesis%20Final.pdf>

169. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe : estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 ; 49(6) : 1374-403.

170. Caisse nationale de l'assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance maladie pour 2018. Paris : CNAMTS ; 2017.

https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf

171. Caisse nationale de l'assurance maladie. Cartographie des pathologies et des dépenses. Description synthétique des pathologies prises en charge par le système de santé et poids des dépenses correspondantes [En ligne]. Paris : CNAMTS ; 2018.

<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/index.php>

172. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age : results of EUROCARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15(1) : 23-34.

173. Institut national du cancer. Dépistage du cancer du sein : impact sur les trajectoires de soins. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2018.

<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Depistage-du-cancer-du-sein-impact-sur-les-trajectoires-de-soins>

174. Alexeeff SE, Odo NU, McBride R, McGuire V, Achacoso N, Rothstein JH, *et al.* Reproductive factors and mammographic density : associations among 24,840 women and comparison of studies using

digitized film-screen mammography and full-field digital mammography. *Am J Epidemiol* 2019 ; 186(6).

175. Alshafeiy TI, Nguyen JV, Rochman CM, Nicholson BT, Patrie JT, Harvey JA. Outcome of architectural distortion detected only at breast tomosynthesis versus 2D mammography. *Radiology* 2018 ; 288(1) : 38-46.

176. Alzaghal AA, DiPiro PJ. Applications of Advanced Breast Imaging Modalities. *Current oncology reports* 2018 ; 20(7) : 57.

177. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin number 179 : breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. *Obstetrics and gynecology* 2017 ; 130(1) : e1-e16.

178. American College of Physicians, Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ. Screening for breast cancer in average-risk women : a guidance statement. *Ann Intern Med* 2019.

179. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of screening and diagnostic mammography. Reston : ACR ; 2018.

180. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®. Breast cancer screening. Evidence table. Reston : ACR ; 2017.

181. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®. Breast cancer screening. Reston : ACR ; 2017.

182. American College of Radiology, Society of Breast Imaging. New ACR/SBI breast cancer screening guidelines call for significant changes to screening process. Reston : ACR ; 2018.

183. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Observed and predicted risk of breast cancer death in randomized trials on breast cancer screening. *PLoS one* 2016 ; 11(4) : e0154113.

184. Badano A, Graff CG, Badal A, Sharma D, Zeng R, Samuelson FW, *et al.* Evaluation of digital breast tomosynthesis as replacement of full-field digital mammography using an in silico imaging trial. *JAMA network open* 2018 ; 1(7) : e185474.

185. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Boyer B. Asymétrie de densité : quel apport de la tomosynthèse ? *Imagerie de la Femme* 2016 ; 26(3-4) : 163-5.

186. Beau AB, Andersen PK, Vejborg I, Lynge E. Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. *J Clin Oncol* 2018 ; JCO2018780270.

187. Bernardi D, Ciatto S, Pellegrini M, Anesi V, Burlon S, Cauli E, *et al.* Application of breast tomosynthesis in screening : incremental effect on mammography acquisition and reading time. *Br J Radiol* 2012 ; 85(1020) : e1174-8.

188. Bernardi D, Caumo F, Macaskill P, Ciatto S, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Effect of integrating 3D-

mammography (digital breast tomosynthesis) with 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population breast screening trial. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(7) : 1232-8.

189. Bernardi D, Li T, Pellegrini M, Macaskill P, Valentini M, Fanto C, *et al.* Effect of integrating digital breast tomosynthesis (3D-mammography) with acquired or synthetic 2D-mammography on radiologists' true-positive and false-positive detection in a population screening trial : A descriptive study. *European journal of radiology* 2018 ; 106 : 26-31.

190. Birnbaum J, Gadi VK, Markowitz E, Etzioni R. The effect of treatment advances on the mortality results of breast cancer screening trials : a microsimulation model. *Ann Intern Med* 2016 ; 164(4) : 236-43.

191. Boyer B, Balleyguier C, Dromain C. Techniques d'imagerie numérique en mammographie, angiommographie et tomosynthèse [34-800-A-10]. *Encycl Med Chir Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire* 2017 : 1-15.

192. Canadian Partnership Against Cancer. Breast cancer screening in Canada : monitoring and evaluation of quality indicators. Results report, January 2011 to December 2012. Toronto : CPAC ; 2017.

193. Carbonaro LA, Di Leo G, Clauser P, Trimboli RM, Verardi N, Fedeli MP, *et al.* Impact on the recall rate of digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography in the screening setting. A double reading experience and review of the literature. *Eur J Radiol* 2016 ; 85(4) : 808-14.

194. Caumo F, Bernardi D, Ciatto S, Macaskill P, Pellegrini M, Brunelli S, *et al.* Incremental effect from integrating 3D-mammography (tomosynthesis) with 2D-mammography : Increased breast cancer detection evident for screening centres in a population-based trial. *Breast* 2014 ; 23(1) : 76-80.

195. Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ. Detection and characterization of breast lesions in a selective diagnostic population : diagnostic accuracy study for comparison between one-view digital breast tomosynthesis and two-view full-field digital mammography. *Br J Radiol* 2016 ; 89(1062) : 20150743.

196. Chan HP, Helvie MA, Hadjiiski L, Jeffries DO, Klein KA, Neal CH, *et al.* Characterization of breast masses in digital breast tomosynthesis and digital mammograms : an observer performance study. *Acad Radiol* 2017 ; 24(11) : 1372-9.

197. Chang JM, Koo HR, Moon WK. Radiologist-performed hand-held ultrasound screening at average risk of breast cancer : results from a single health screening center. *Acta Radiol* 2015 ; 56(6) : 652-8.

198. Choi WJ, Kim HH, Lee SY, Chae EY, Shin HJ, Cha JH, *et al.* A comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography for

the detection of breast cancers. *Breast cancer* 2016 ; 23(6) : 886-92.

199. Choi Y, Woo OH, Shin HS, Cho KR, Seo BK, Choi GY. Quantitative analysis of radiation dosage and image quality between digital breast tomosynthesis (DBT) with two-dimensional synthetic mammography and full-field digital mammography (FFDM). *Clinical imaging* 2019 ; 55 : 12-7.

200. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital breast tomosynthesis : concepts and clinical practice. *Radiology* 2019 : 180760.

201. Choudhery S, Axmacher J, Connors AL, Geske J, Brandt K. Masses in the Era of screening tomosynthesis : Is diagnostic ultrasound sufficient? *Br J Radiol* 2018 : 20180801.

202. Clauser P, Carbonaro LA, Pancot M, Girometti R, Bazzocchi M, Zuiani C, *et al.* Additional findings at preoperative breast MRI : the value of second-look digital breast tomosynthesis. *Eur Radiol* 2015 ; 25(10) : 2830-9.

203. Conant EF, Oustimov A, Zuckerman SP, McDonald ES, Weinstein SP, Maidment ADA, *et al.* Summary of outcomes from consecutive years of tomosynthesis screening at an American Academic Institution. 13th International Workshop, IWDM 2016, Malmö, Sweden, June 19-22, 2016. Malmö ; 2016.

204. Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ, Tsang R, Akram T, Burrell HC, *et al.* Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions. *Br J Radiol* 2016 ; 89(1058) : 20150735.

205. Davies L, Petitti DB, Martin L, Woo M, Lin JS. Defining, estimating, and communicating overdiagnosis in cancer screening. *Ann Intern Med* 2018 ; 169(1) : 36-43.

206. DiPrete O, Lourenco AP, Baird GL, Mainiero MB. Screening digital mammography recall rate : does it change with digital breast tomosynthesis experience? *Radiology* 2018 ; 286(3) : 838-44.

207. Duffy SW, Morrish OWE, Allgood PC, Black R, Gillan MGC, Willsher P, *et al.* Mammographic density and breast cancer risk in breast screening assessment cases and women with a family history of breast cancer. *Eur J Cancer* 2018 ; 88 : 48-56.

208. Ekpo EU, McEntee MF. Measurement of breast density with digital breast tomosynthesis : a systematic review. *Br J Radiol* 2014 ; 87(1043) : 20140460.

209. Ekpo EU, Mello-Thoms C, Rickard M, Brennan PC, McEntee MF. Breast density (BD) assessment with digital breast tomosynthesis (DBT) : Agreement between Quantra and 5th edition BI-RADS(R). *Breast* 2016 ; 30 : 185-90.

210. Elizalde A, Pina L, Etxano J, Slon P, Zalazar R, Caballeros M. Additional US or DBT after digital

mammography : which one is the best combination?
Acta Radiol 2016 ; 57(1) : 13-8.

211. Elmore JG, Tosteson AN, Pepe MS, Longton GM, Nelson HD, Geller B, *et al.* Evaluation of 12 strategies for obtaining second opinions to improve interpretation of breast histopathology : simulation study. BMJ 2016 ; 353 : i3069.

212. Endo T, Morita T, Oiwa M, Suda N, Sato Y, Ichihara S, *et al.* Diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography with new reconstruction and new processing for dose reduction. Breast Cancer 2018 ; 25(2) : 159-66.

213. Förnvik D, Zackrisson S, Ljungberg O, Svahn T, Timberg P, Tingberg A, *et al.* Breast tomosynthesis : Accuracy of tumor measurement compared with digital mammography and ultrasonography. Acta Radiol 2010 ; 51(3) : 240-7.

214. Breast Imaging Radiologists, Gao Y, Babb JS, Toth HK, Moy L, Heller SL. Digital breast tomosynthesis practice patterns following 2011 FDA Approval : a surveyRadiologists. Acad Radiol 2017 ; 24(8) : 947-53.

215. Garayoa J, Chevalier M, Castillo M, Mahillo-Fernandez I, Amallal El Ouahabi N, Estrada C, *et al.* Diagnostic value of the stand-alone synthetic image in digital breast tomosynthesis examinations. European radiology 2018 ; 28(2) : 565-72.

216. Gastounioti A, McCarthy AM, Pantalone L, Synnestvedt M, Kontos D, Conant EF. Effect of mammographic screening modality on breast density assessment : digital mammography versus digital breast tomosynthesis. Radiology 2019 ; 291(2) : 320-7.

217. Geller BM, Nelson HD, Carney PA, Weaver DL, Onega T, Allison KH, *et al.* Second opinion in breast pathology : policy, practice and perception. Journal of clinical pathology 2014 ; 67(11) : 955-60.

218. Gennaro G, Toledano A, di Maggio C, Baldan E, Bezzon E, La Grassa M, *et al.* Digital breast tomosynthesis versus digital mammography : a clinical performance study. European radiology 2010 ; 20(7) : 1545-53.

219. Georgian-Smith D, Obuchowski NA, Lo JY, Brem RF, Baker JA, Fisher PR, *et al.* Can digital breast tomosynthesis replace full-field digital mammography? A multireader, multicase study of wide-angle tomosynthesis. Am J Roentgenol 2019 ; 212 : 1393-9.

220. Gilbert FJ, Tucker L, Nagarajan S, Willsher P, Astley S, Young K. Comparison of FFDM with DBT in a UK retrospective reading study. March 6-10, 2014. Dans : European Congress of Radiology 2014. S207-S8.

221. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, Willsher P, Cooke J, Duncan KA, *et al.* Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOMMY Trial). Radiology 2015 ; 277(3) : 697-706.

222. Gocko X, Leclercq M, Plotton C. Divergences et surdiagnostics dans le dépistage organisé du cancer du sein. Une revue systématique "méthodologique" de la littérature. Rev Epidemiol Sante Publique 2018.

223. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, *et al.* NCCN Guidelines insights : breast cancer, Version 1.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2017 ; 15(4) : 433-51.

224. Gur D, Abrams GS, Chough DM, Ganott MA, Hakim CM, Perrin RL, *et al.* Digital breast tomosynthesis : observer performance study. AJR Am J Roentgenol 2009 ; 193(2) : 586-91.

225. Gur D, Zuley ML, Anello MI, Rathfon GY, Chough DM, Ganott MA, *et al.* Dose reduction in digital breast tomosynthesis (DBT) screening using synthetically reconstructed projection images : an observer performance study. Acad Radiol 2012 ; 19(2) : 166-71.

226. Haider I, Morgan M, McGow A, Stein M, Rezvani M, Freer P, *et al.* Comparison of breast density between synthesized versus standard digital mammography. J Am Coll Radiol 2018.

227. Haq R, Lim YY, Maxwell AJ, Hurley E, Beetles U, Bundred S, *et al.* Digital breast tomosynthesis at screening assessment : are two views always necessary? Br J Radiol 2015 ; 88(1055) : 20150353.

228. Hauge IH, Pedersen K, Olerud HM, Hole EO, Hofvind S. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 years is minimal. Acta Radiol 2014 ; 55(10) : 1174-9.

229. Hazarika M, Mahanta LB. A new breast border extraction and contrast enhancement technique with digital mammogram images for improved detection of breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2018 ; 19(8) : 2141-8.

230. Henderson LM, O'Meara ES, Braithwaite D, Onega T. Performance of digital screening mammography among older women in the United States. Cancer 2015 ; 121(9) : 1379-86.

231. Heywang-Köbrunner S, Jaensch A, Hacker A, Wulz-Horber S, Mertelmeier T, Holzel D. Value of digital breast tomosynthesis versus additional views for the assessment of screen-detected abnormalities. a first analysis. Breast Care 2017 ; 12(2) : 92-7.

232. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Jansch A, Kates R, Wulz-Horber S. Use of single-view digital breast tomosynthesis (DBT) and ultrasound vs. additional views and ultrasound for the assessment of screen-detected abnormalities : German multi-reader study. Acta Radiol 2018 ; 59(7) : 782-8.

233. Houssami N, Skaane P. Overview of the evidence on digital breast tomosynthesis in breast cancer detection. Breast 2013 ; 22(2) : 101-8.

234. Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Brunelli S, Fanto C, Valentini M, *et al.* Interval breast cancers in the 'screening with tomosynthesis or standard mammography' (STORM) population-based trial. *Breast* 2018 ; 38 : 150-3.
235. Huang X, Li Y, Song J, Berry DA. A Bayesian simulation model for breast cancer screening, incidence, treatment, and mortality. *Med Decis Making* 2018 ; 38(1_suppl) : 78S-88S.
236. Jacklyn G, Glasziou P, Macaskill P, Barratt A. Meta-analysis of breast cancer mortality benefit and overdiagnosis adjusted for adherence : improving information on the effects of attending screening mammography. *Br J Cancer* 2016 ; 114(11) : 1269-76.
237. Jacklyn G, McGeechan K, Houssami N, Bell K, Glasziou PP, Barratt A. Overdiagnosis due to screening mammography for women aged 40 years and over. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
238. Jørgensen KJ, Kalager M, Barratt A, Baines C, Zahl PH, Brodersen J, *et al.* Overview of guidelines on breast screening : Why recommendations differ and what to do about it. *Breast* 2017 ; 31 : 261-9.
239. Kerlikowske K, Scott CG, Mahmoudzadeh AP, Ma L, Winham S, Jensen MR, *et al.* Automated and clinical breast imaging reporting and data system density measures predict risk for screen-detected and interval cancers : a case-control study. *Ann Intern Med* 2018 ; 168(11) : 757-65.
240. Kim SA, Chang JM, Cho N, Yi A, Moon WK. Characterization of breast lesions : comparison of digital breast tomosynthesis and ultrasonography. *Korean J Radiol* 2015 ; 16(2) : 229-38.
241. Kuhl CK, Keulers A, Strobel K, Schneider H, Gaisa N, Schrading S. Not all false positive diagnoses are equal : On the prognostic implications of false-positive diagnoses made in breast MRI *versus* in mammography / digital tomosynthesis screening. *Breast Cancer Res* 2018 ; 20(1) : 13.
242. Lång K, Andersson I, Zackrisson S. Breast cancer detection in digital breast tomosynthesis and digital mammography-a side-by-side review of discrepant cases. *Br J Radiol* 2014 ; 87(1040) : 20140080.
243. Lee CI, Cevik M, Alagoz O, Sprague BL, Tosteson AN, Miglioretti DL, *et al.* Comparative effectiveness of combined digital mammography and tomosynthesis screening for women with dense breasts. *Radiology* 2015 ; 274(3) : 772-80.
244. Lee CI, Zhu W, Onega TL, Germino J, O'Meara ES, Lehman CD, *et al.* The Effect of Digital Breast Tomosynthesis Adoption on Facility-Level Breast Cancer Screening Volume. *AJR Am J Roentgenol* 2018 ; W1-W7.
245. Lee JM, Partridge SC, Liao GJ, Hippe DS, Kim AE, Lee CI, *et al.* Double reading of automated breast ultrasound with digital mammography or digital breast tomosynthesis for breast cancer screening. *Clin Imaging* 2019 ; 55 : 119-25.
246. Iotti V, Giorgi Rossi P, Nitrosi A, Ravaioli S, Vacondio R, Campari C, *et al.* Comparing two visualization protocols for tomosynthesis in screening : specificity and sensitivity of slabs versus planes plus slabs. *Eur Radiol* 2019.
247. Mainiero MB, Moy L, Baron P, Didwania AD, diFlorio RM, Green ED, *et al.* ACR Appropriateness Criteria(R) Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2017 ; 14(11S) : S383-S90.
248. Mall S, Lewis S, Brennan P, Noakes J, Mello-Thoms C. The role of digital breast tomosynthesis in the breast assessment clinic : a review. *J Med Radiat Sci* 2017 ; 64(3) : 203-11.
249. Mall S, Noakes J, Kossoff M, Lee W, McKessar M, Goy A, *et al.* Can digital breast tomosynthesis perform better than standard digital mammography work-up in breast cancer assessment clinic? *European radiology* 2018.
250. Mariscotti G, Houssami N, Durando M, Campanino PP, Regini E, Fornari A, *et al.* Digital breast tomosynthesis (DBT) to characterize mri-detected additional lesions unidentified at targeted ultrasound in newly diagnosed breast cancer patients. *Eur Radiol* 2015 ; 25(9) : 2673-81.
251. Massat NJ, Dibden A, Parmar D, Cuzick J, Sasieni PD, Duffy SW. Impact of screening on breast cancer mortality : the uk program 20 years on. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016 ; 25(3) : 455-62.
252. McDonald ES, McCarthy AM, Weinstein SP, Schnall MD, Conant EF. BI-RADS category 3 comparison : probably benign category after recall from screening before and after implementation of digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2017 ; 285(3) : 778-87.
253. Møller MH, Lousdal ML, Kristiansen IS, Stovring H. Effect of organised mammography screening on breast cancer mortality : A population-based cohort study in Norway. *Int J Cancer* 2018.
254. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast Cancer Screening in Women at Higher-Than-Average Risk : Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018.
255. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up : a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 2015 ; 16(9) : 1123-32.
256. Nam KJ, Han BK, Ko ES, Choi JS, Ko EY, Jeong DW, *et al.* Comparison of full-field digital mammography and digital breast tomosynthesis in ultrasonography-detected breast cancers. *Breast* 2015 ; 24(5) : 649-55.

257. Narayan AK, Elkin EB, Lehman CD, Morris EA. Quantifying performance thresholds for recommending screening mammography : a revealed preference analysis of USPSTF guidelines. *Breast cancer research and treatment* 2018.
258. National Cancer Institute. Breast cancer screening (PDQ). Health professional version. Bethesda : NCI ; 2018.
<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq#link/52>
259. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Version 1.2018. Fort Washington : NCCN ; 2018.
260. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. Evidence blocks. Version 1.2018. Fort Washington : NCCN ; 2018.
261. Nelson HD, O'Meara ES, Kerlikowske K, Balch S, Miglioretti D. Factors associated with rates of false-positive and false-negative results from digital mammography screening : an analysis of registry data. *Ann Intern Med* 2016 ; 164(4) : 226-35.
262. Noel A. Tomosynthèse : de l'acquisition à l'image. *Imagerie de la Femme* 2016 ; 26(3-4) : 149-52.
263. Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnema-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, *et al.* Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology* 2012 ; 262(1) : 61-8.
264. Nystrom L, Bjurstam N, Jonsson H, Zackrisson S, Frisell J. Reduced breast cancer mortality after 20+ years of follow-up in the Swedish randomized controlled mammography trials in Malmö, Stockholm, and Göteborg. *J Med Screen* 2017 ; 24(1) : 34-42.
265. Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, Pharoah PDP. Cost-effectiveness and benefit-to-harm ratio of risk-stratified screening for breast cancer : a life-table model. *JAMA oncology* 2018 ; 4(11) : 1504-10.
266. Patel SB. Estimated mortality of breast cancer patients based on stage at diagnosis and national screening guideline categorization. *J Am Coll Radiol* 2018 ; 15(9) : 1206-13.
267. Pozzi A, Corte AD, Lakis MA, Jeong H. Digital breast tomosynthesis in addition to conventional 2D mammography reduces recall rates and is cost-effective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016 ; 17(7) : 3521-6.
268. Procasco M. Comparison of digital breast tomosynthesis vs full-field digital mammography in recall rates and cancer detection rates. *Radiol Technol* 2016 ; 87(3) : 349-51.
269. Public Health Agency of Canada. Breast cancer screening : Part A. An evidence report to inform an update of the Canadian Task Force on Preventive Health Care 2011 Guideline. Ottawa : PHAC ; 2017.
270. Public Health England. Practical evaluation of the Hologic Selenadimensions digital breast tomosynthesis System : NHSBSP draft report ; December 2013. London : NHS ; 2013.
271. Public Health England. Practical evaluation of Hologic Affirm digital breast tomosynthesis biopsy system. NHS breast screening programme. Equipment Report 1501. London : NHS ; 2015.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/488948/Practical_evaluation_of_Hologic_tomosynthesis_biopsy_system_FINAL_291215.pdf
272. Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF, *et al.* Diagnostic accuracy and recall rates for digital mammography and digital mammography combined with one-view and two-view tomosynthesis : results of an enriched reader study. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ; 202(2) : 273-81.
273. Richman IB, Gross CP. Newbreast cancer screening technologies in older women-is it time to pump the brakes? *JAMA Intern Med* 2019.
274. Rodriguez-Ruiz A, Gubern-Merida A, Imhof-Tas M, Lardenoije S, Wanders AJT, Andersson I, *et al.* One-view digital breast tomosynthesis as a stand-alone modality for breast cancer detection : do we need more? *European radiology* 2018 ; 28(5) : 1938-48.
275. Roganovic D, Djilas D, Vujnovic S, Pavic D, Stojanov D. Breast MRI, digital mammography and breast tomosynthesis : comparison of three methods for early detection of breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci* 2015 ; 15(4) : 64-8.
276. Rose SL, Tidwell AL, Ice MF, Nordmann AS, Sexton R, Jr., Song R. A reader study comparing prospective tomosynthesis interpretations with retrospective readings of the corresponding FFDM examinations. *Acad Radiol* 2014 ; 21(9) : 1204-10.
277. Sanchez-Camacho Gonzalez-Carrato MP, Romero Castellano C, Aguilar Angulo PM, Cruz Hernandez LM, Sanchez Casado M, Ruiz Martin J, *et al.* Diagnostic value of halo sign in young women (aged 45 to 49 years) in a breast screening programme with synthesized 2D mammography. *Br J Radiol* 2018 ; 20180444.
278. Sartor H, Lang K, Rosso A, Borgquist S, Zackrisson S, Timberg P. Measuring mammographic density : comparing a fully automated volumetric assessment versus European radiologists' qualitative classification. *European radiology* 2016 ; 26(12) : 4354-60.
279. Schulz-Wendtland R, Dilbat G, Bani M, Fasching PA, Heusinger K, Lux MP, *et al.* Full field digital mammography (FFDM) versus CMOS technology, specimen radiography system (SRS) and tomosynthesis (DBT). Which system can optimise surgical therapy? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013 ; 73(5) : 422-7.

280. Séradour B, Heid P, Esteve J. Comparison of direct digital mammography, computed radiography, and film-screen in the French national breast cancer screening program. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ; 202(1) : 229-36.
281. Simon K, Dodelzon K, Drotman M, Levy A, Arleo EK, Askin G, *et al.* Accuracy of synthetic 2D mammography compared with conventional 2D digital mammography obtained with 3D tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol* 2019 : 1-6.
282. Skaane P, Gullien R, Eben EB, Sandhaug M, Schulz-Wendtland R, Stoeblen F. Interpretation of automated breast ultrasound (ABUS) with and without knowledge of mammography : a reader performance study. *Acta Radiol* 2015 ; 56(4) : 404-12.
283. Sumkin JH, Ganott MA, Chough DM, Catullo VJ, Zuley ML, Shinde DD, *et al.* Recall rate reduction with tomosynthesis during baseline screening examinations : an assessment from a prospective trial. *Acad Radiol* 2015 ; 22(12) : 1477-82.
284. Sundell VM, Makela T, Meaney A, Kaasalainen T, Savolainen S. Automated daily quality control analysis for mammography in a multi-unit imaging center. *Acta Radiol* 2018 : 284185118776502.
285. Svahn T, Andersson I, Chakraborty D, Svensson S, Ikeda D, Fornvik D, *et al.* The diagnostic accuracy of dual-view digital mammography, single-view breast tomosynthesis and a dual-view combination of breast tomosynthesis and digital mammography in a free-response observer performance study. *Radiation protection dosimetry* 2010 ; 139(1-3) : 113-7.
286. Svahn TM, Chakraborty DP, Ikeda D, Zackrisson S, Do Y, Mattsson S, *et al.* Breast tomosynthesis and digital mammography : a comparison of diagnostic accuracy. *Br J Radiol* 2012 ; 85(1019) : e1074-82.
287. Svahn TM. Letter to the Editor re : Diagnostic accuracy of digital breast tomosynthesis versus digital mammography for benign and malignant lesions in breasts : a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014 ; 24(4) : 927.
288. Svahn TM, Macaskill P, Houssami N. Radiologists' interpretive efficiency and variability in true- and false-positive detection when screen-reading with tomosynthesis (3D-mammography) relative to standard mammography in population screening. *Breast* 2015 ; 24(6) : 687-93.
289. Tagliafico AS, Calabrese M, Bignotti B, Signori A, Fisci E, Rossi F, *et al.* Accuracy and reading time for six strategies using digital breast tomosynthesis in women with mammographically negative dense breasts. *European radiology* 2017 ; 27(12) : 5179-84.
290. Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, Durando M, Nori J, La Forgia D, *et al.* A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur J Cancer* 2018 ; 104 : 39-46.
291. Taourel P, Merigeaud S, Aubert E, Millet I, Curros Doyon F, Lacroix J, *et al.* Tomosynthèse : luxe ou nécessité. *J Radiol* 2009 ; 90 : 1813-21.
292. Teertstra HJ, Loo CE, van den Bosch MA, van Tinteren H, Rutgers EJ, Muller SH, *et al.* Breast tomosynthesis in clinical practice : initial results. *European radiology* 2010 ; 20(1) : 16-24.
293. Thibault F, Dromain C, Breucq C, Balleyguier CS, Malhaire C, Steyaert L, *et al.* Digital breast tomosynthesis *versus* mammography and breast ultrasound : a multireader performance study. *European radiology* 2013 ; 23(9) : 2441-9.
294. Tiwari P, Ghosh S, Agrawal VK. Evaluation of breast lesions by digital mammography and ultrasound along with fine-needle aspiration cytology correlation. *J Cancer Res Ther* 2018 ; 14(5) : 1071-4.
295. Uchiyama N, Kinoshita T, Hojo T, Asaga S, Suzuki K, Gomi S. Diagnostic impact of adjunction of digital breast tomosynthesis (DBT) to full field digital mammography (FFDM) and in comparison with full field digital mammography (FFDM). Dans : *International Workshop on Digital Mammography*, Maidment AD, Predrag RB, Gavenonis S, ed. *Breast Imaging*. 11th International Workshop, IWDM 2012, Philadelphia, PA, USA, July 8-11, 2012. 73612012. p. 119-26.
296. Urano M, Shiraki N, Kawai T, Goto T, Endo Y, Yoshimoto N, *et al.* Digital mammography *versus* digital breast tomosynthesis for detection of breast cancer in the intraoperative specimen during breast-conserving surgery. *Breast cancer* 2016 ; 23(5) : 706-11.
297. van den Ende C, Oordt-Speets AM, Vrolijk H, van Agt HME. Benefits and harms of breast cancer screening with mammography in women aged 40-49 years : A systematic review. *International journal of cancer* 2017 ; 141(7) : 1295-306.
298. Vaughan CL, Douglas TS, Said-Hartley Q, Baasch RV, Boonzaier JA, Goemans BC, *et al.* Testing a dual-modality system that combines full-field digital mammography and automated breast ultrasound. *Clin Imaging* 2016 ; 40(3) : 498-505.
299. Wahab RA, Lee SJ, Zhang B, Sobel L, Mahoney MC. A comparison of full-field digital mammograms versus 2D synthesized mammograms for detection of microcalcifications on screening. *Eur J Radiol* 2018 ; 107 : 14-9.
300. Wanders JOP, van Gils CH, Karssemeijer N, Holland K, Kallenberg M, Peeters PHM, *et al.* The combined effect of mammographic texture and density on breast cancer risk : a cohort study. *Breast cancer research : BCR* 2018 ; 20(1) : 36.
301. Weigel S, Khil L, Hense HW, Decker T, Wellmann J, Heidrich J, *et al.* Detection rates of ductal carcinoma in situ with biennial digital mammography screening : radiologic findings support pathologic model of tumor progression. *Radiology* 2018 ; 286(2) : 424-32.

302. Weigel S, Gerst J, Hense HW, Krischke M, Sommer A, Czwoydzinski J, *et al.* Digital breast tomosynthesis plus synthesised images versus standard full-field digital mammography in population-based screening (TOSYMA) : protocol of a randomised controlled trial. *BMJ open* 2018 ; 8(5) : e020475.
303. Weiss JE, Goodrich M, Harris KA, Chicoine RE, Synnestvedt MB, Pyle SJ, *et al.* Challenges with identifying indication for examination in breast imaging as a key clinical attribute in practice, research, and policy. *J Am Coll Radiol* 2017 ; 14(2) : 198-207 e2.
304. Wiskin J, Malik B, Natesan R, Lenox M. Quantitative assessment of breast density using transmission ultrasound tomography. *Medical physics* 2019.
305. Yaffe MJ, Bloomquist AK, Hunter DM, Mawdsley GE, Chiarelli AM, Muradali D, *et al.* Comparative performance of modern digital mammography systems in a large breast screening program. *Med Phys* 2013 ; 40(12) : 121915.
306. Yaffe MJ. Towards improving accuracy, effectiveness, and efficiency in breast cancer screening. *The Lancet Oncology* 2018.
307. Zackrisson S, Lang K, Timberg P, Andersson I. Performance of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in breast cancer screening : first results from the Malmö breast tomosynthesis screening trial. March 6-10, 2014. Dans : *European Congress of Radiology* 2014. S207.
308. Zuley ML, Guo B, Catullo VJ, Chough DM, Kelly AE, Lu AH, *et al.* Comparison of two-dimensional synthesized mammograms versus original digital mammograms alone and in combination with tomosynthesis images. *Radiology* 2014 ; 271(3) : 664-71.
309. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA, Sickles EA, Lehman CD, Geller BM, *et al.* Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology* 2006 ; 241(1) : 55-66.
310. Christiansen CL, Wang F, Barton MB, Kreuter W, Elmore JG, Gelfand AE, *et al.* Predicting the cumulative risk of false-positive mammograms. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92(20) : 1657-66.
311. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998 ; 338(16) : 1089-96.
312. Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004 ; 101(7) : 1501-7.
313. Feng SS, Sechopoulos I. Clinical digital breast tomosynthesis system : dosimetric characterization. *Radiology* 2012 ; 263(1) : 35-42.
314. Dance DR, Strudley C. Comparison of Breast Doses for Digital Tomosynthesis Estimated from Patient Exposures and Using PMMA Breast Phantoms. A.D.A. Maidment, P.R. Bakic, and S. Gavenonis (Eds.) : *IWDM 2012, LNCS 7361*, pp. 316–321, 2012. Dans : *International Workshop on Digital Mammography*, Maidment ADA, Bakic PR, Gavenonis S, ed. *Breast Imaging : IWDM* ; 2012. p. 316–21.
315. Public Health England. Technical evaluation of Hologic Selenia dimensions digital breast tomosynthesis system. *NHSBSP Equipment Report 1307*. Version 2. London : NHS ; 2014.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/505800/nhsbsp-equipment-report-1307v2.pdf_uploaded_070316.pdf
316. Jacobs BA, Cockmartin L, Dance DR, Bosmans H. Digital breast tomosynthesis : comparison of different methods to calculate patient doses. Poster No. : C-2220. Congress : *ECR 2011 [En ligne]* 2011.
https://postereng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=view_poster&task=&pi=106772
317. Shin SU, Chang JM, Bae MS, Lee SH, Cho N, Seo M, *et al.* Comparative evaluation of average glandular dose and breast cancer detection between single-view digital breast tomosynthesis (DBT) plus single-view digital mammography (DM) and two-view DM : correlation with breast thickness and density. *Eur Radiol* 2015 ; 25(1) : 1-8.
318. Cavagnetto F, Taccini R, Rosasco R, Bampi R, Calabrese M, Tagliafico A. 'In vivo' average glandular dose evaluation : one-to-one comparison between digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography. *Radiation Protection Dosimetry* 2013 ; 157(1) : 53-61.
319. Svane G, Azavedo E, Lindman K, Urech M, Nilsson J, Weber N, *et al.* Clinical experience of photon counting breast tomosynthesis : comparison with traditional mammography. *Acta Radiol* 2011 ; 52(2) : 134-42.
320. Förnvik D, Andersson I, Svahn T, Timberg P, Zackrisson S, Tingberg A. The effect of reduced breast compression in breast tomosynthesis : human observer study using clinical cases. *Radiat Prot Dosimetry* 2010 ; 139(1-3) : 118-23.
321. Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, Abrams G, Ganott MA, Hakim C, *et al.* Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography : a comparison. *AJR. American journal of roentgenology* 2011 ; 196(2) : 320-4.
322. Hardesty LA, Kreidler SM, Glueck DH. Digital breast tomosynthesis utilization in the United States : A survey of Physician Members of the Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2016 ; 13(11S) : R67-R73.

8.4 Fiche descriptive

Recommandation en santé publique	Revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein (Argumentaire du volet 1)
Méthode de travail	Recommandation en santé publique
Date de mise en ligne	26 novembre 2019
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique
Patients ou usagers concernés	Femmes éligibles pour le dépistage organisé du cancer du sein
Objectif(s)	L'objectif de ce premier volet est de faire un état des lieux des données de la littérature publiées sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein chez les femmes à risque modéré.
Professionnel(s) concerné(s)	Ce rapport d'évaluation est destiné aux décideurs (DGS, Assurance maladie) et tous les professionnels de la santé travaillant dans le dépistage du cancer du sein (radiologues, gynécologues, médecins généralistes, les professionnels des centres régionaux de coordination des dépistages des cancers).
Demandeur(s)	Direction générale de la santé (DGS) et Institut national du cancer (INCa)
Promoteur	Haute Autorité de Santé, service évaluation économique et santé publique (SEESP)
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	Coordination HAS : Annick Cohen-Akenine et le Dr. Roselyne Delaveyne (cheffes de projet SEESP) sous la direction d'Olivier Scemama (adjoint au chef de service SEESP), de Catherine Rumeau-Pichon et Michèle Morin-Surroca (cheffes de service), HAS Saint-Denis Secrétariat : Louise Tuil.
Participants	Collèges professionnels ; sociétés savantes ; représentants des usagers ; institutions ; groupe de lecture
Recherche documentaire	Marie Georget, documentaliste, avec l'aide de Yasmine Lombry, assistante documentaliste, sous la direction de Frédérique Pagès, responsable du service documentation. 1 ^{er} janvier 2012 au 15 juin 2019
Auteurs de l'argumentaire	Annick Cohen-Akenine et le Dr. Roselyne Delaveyne
Validation	par la CEESP le 16 juillet 2019 par le Collège d'orientation de la HAS le 11 septembre et 13 novembre 2019 par le Collège délibératif de la HAS le 20 novembre 2019
Autres formats	Synthèse Téléchargeable gratuitement sur www.has-sante.fr
Actualisation	L'actualisation de cette évaluation sera envisagée en fonction de l'évaluation des données publiées dans la littérature scientifique lors de la réalisation du volet 2.
Documents d'accompagnement	Synthèse



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