Dépistage du cancer du sein

Recommandation de bonne pratique

Validée par le CEBAM en mars 2016

Traduite par la SSMG en août 2016 avec le soutien du SPF Santé Publique

Auteurs (*par ordre alphabétique*)

Bart Garmyn, Frans Govaerts, Lieve Peremans, Mireille Van Goethem,

Guido Van Hal, Eric Van Limbergen & Wiebren Tjalma

Avec la collaboration de Elissah Hendrickx & de Ineke Meul

Contribution du patient et évaluation par le médecin généraliste

Les recommandations de bonne pratique sont des pistes d'orientation qui aident et fournissent un cadre de référence aux médecins généralistes dans leurs prises de décisions diagnostiques ou thérapeutiques. Pour ces derniers, elles synthétisent tous les éléments considérés comme représentant la meilleure démarche du point de vue scientifique pour la moyenne des patients. Par ailleurs, il convient de prendre en compte le contexte du patient, partenaire sur pied d'égalité dans les prises de décisions. C'est pourquoi le médecin généraliste clarifie la question du patient par le biais d'une communication adaptée et fournit des informations au patient sur tous les aspects des options possibles. Il est donc possible que le médecin généraliste et le patient choisissent ensemble une autre option qui leur parait meilleure de manière raisonnée et responsable. Pour des raisons pratiques ce point de vue ne sera pas répété à chaque fois dans les recommandations, sachant qu'il a été formulé ici de manière explicite.

RECOMMANDATION POUR LE DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN

INTRODUCTION

Chez la femme, le cancer du sein (ICD-10-code C50) est le premier cancer en Belgique. En Belgique le taux d'incidence du cancer du sein chez la femme est l'un des plus élevés d'Europe, avec un taux incidence annuel de 106,2 /100.000 femmes.[1]

On estime que 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une prédisposition héréditaire due à des mutations de gènes tels que BRCA1, BRCA2, TP53 et STK11/ LKB1 qui se transmettent selon un mode autosomique dominant. On estime que la prévalence de ces mutations est de 1 sur 1.000 [1 personne sur 1.000 possède des mutations] dans la population générale. 15 à 20% de cancers du sein surviennent chez des femmes avec une histoire familiale de cancer du sein mais qui ne possèdent pas de mutations de gènes comme celles citées ci-dessus. Ces cancers sont peut-être dus à d'autres facteurs génétiques combinés à des facteurs environnementaux.
Les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou celles qui sont porteuses d'une mutation d'un gène ont plus de chances de développer un cancer du sein. Il est possible de déterminer ce risque sur base de l'anamnèse familiale de la femme. La survenue de cas de cancer du sein dans la famille est actuellement le seul risque justifiant en première ligne un éventuel début du dépistage avant 50 ans, la fréquence et les examens de dépistage étant adaptés au cas par cas.

BUT DE LA RECOMMANDATION

Les autorités organisent un programme de dépistage pour les personnes de 50 à 69 ans, mais de nombreuses femmes demandent déjà à leur médecin généraliste de passer un dépistage avant cet âge.

Vous trouverez dans la présente recommandation des conseils pour savoir quelles sont les femmes éligibles à un dépistage. Les avantages et les inconvénients de la participation au programme de dépistage y sont également discutés pour que le médecin généraliste puisse répondre correctement aux questions de ses patientes.

Cette recommandation a été rédigée à l'attention des médecins généralistes et des gynécologues.
La population comprend des femmes qui ne présentent ni symptômes ni plaintes pouvant évoquer un cancer du sein. L'objectif est de permettre que le médecin généraliste ou le gynécologue puisse proposer un dépistage du cancer du sein « sur mesure », avec une estimation du risque génétique et du risque familial.

Les femmes à haut risque sont orientées vers une consultation d'oncogénétique.[2] Les femmes avec un risque modérément élevé reçoivent des informations au sujet des avantages et des inconvénients du dépistage pour leur permettre de prendre une décision en connaissance de cause.[3]

DEFINITION ET CONCEPTS

Les femmes à haut risque

Ce sont les femmes qui ont un risque dû au moins 30% de développer un cancer du sein au cours de leur existence.

Les femmes avec un risque modérément élevé

Femmes avec un risque dû au moins 17% (mais inférieur à 30%) de développer un cancer du sein au cours de leur existence.

Prévention primaire

La prévention primaire vise la prévention de plusieurs facteurs étiologiques ou la possibilité d'interférence avec ces facteurs.[4] L'élimination de facteurs de risque peut contribuer à empêcher certains types de cancers. La Promotion de la santé a pour but de modifier des facteurs de risque en fonction de l'âge.

Dans la plupart des cas aucune cause spécifique ne peut être identifiée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein mais le mode de vie est vraisemblalement un facteur de risque modifiable. Plusieurs études ont établi des liens possibles entre le risque de cancer du sein et l'alimentation riche en graisses saturées, la prise de poids après la ménopause, la consommation excessive de boissons alcoolisées et/ou le manque d'activités physiques. Il est conseillé à titre préventif, de limiter fortement la consommation de boissons alcoolisées (au maximum 1 verre par jour), d'adopter un régime alimentaire plus équilibré, d'éviter les kilos superflus et de bouger. Ainsi le «Code européen contre le cancer» propose une série de mesures qui favorisent le maintien d'une bonne santé. Mais pour le moment on ne sait pas encore de façon claire dans quelle mesure ces interventions sur le mode de vie peuvent entrainer une réduction éventuelle de l'incidence du cancer du sein.
Il n'est pas possible d'influer sur certains facteurs de risque du cancer du sein, c'est le cas de la prédisposition génétique.[5] Il est possible d'établir un profil de risque de la patiente. Les femmes avec un tissu mammaire très dense (BI RADS 4) peuvent également être comptabilisées dans la catégorie « à risque modérément élevé ».[6,7] L'utilisation d'hormones et l'exposition à une irradiation lors d'examens d'imagerie médicale sont des facteurs de risque d'origine médicale. Il est important que le médecin et la patiente mettent dans la balance l'avantages et inconvénients de ces examenzs ou de ces traitements.[8]

Prévention secondaire via le dépistage

Le but de la prévention secondaire par le biais du dépistage est de dépister le cancer à un stade préclinique (avant l'apparition des symptômes cliniques), ce qui permet d'augmenter les chances de réussite du traitement.

« Case finding » [Détection de cas]

Méthode par laquelle le médecin réfère de façon individuelle et non systématique, plusieurs patients pour une recherche d'une pathologie importante, pour laquelle le patient ne consulte pas et/ou n'a aucune plainte.

Le dépistage organisé

Lorsque le programme de dépistage se déroule de manière structurée sur l'ensemble de la population ou sur une partie de celle-ci, on parle de dépistage organisé. Dans ce cas, des contrôles de qualité ont lieu aux différentes étapes du processus et une forte participation de la population- cible est demandée (*voir l'annexe1*). Il y a donc une nette différence entre la mammographie de dépistage et la mammographie diagnostique.

Le dépistage systématique du cancer du sein par la mammographie a pour but de réduire la morbidité et la mortalité liée au cancer du sein.
Un dépistage bien organisé comporte une série d'exigences faisant référence aux critères définis par Wilson & Jungner : il s'agit d'un problème de santé important ; l'évolution naturelle de la maladie doit être connue ; il existe un test de dépistage de bonne qualité, reproductible et facilement réalisable, avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes et une valeur prédictive élevée; ce test doit être acceptable pour la population-cible; les coûts associés au dépistage doivent être acceptables et il existe un traitement efficace qui est accessible à la population soumise au dépistage.[9]

Mammographie de dépistage

Le but de la mammographie de dépistage est de découvrir des lésions malignes à un stade où la guérison est encore possible. Elle est réalisée dans une population de femmes asymptomatiques, sans indication spécifique d'examen des seins. Tous les deux ans, deux clichés mammographiques (cliché médio-latéral oblique et cliché cranio-caudal) sont effectués.
La mammographie de dépistage doit répondre aux critères de qualité du dépistage et sera effectuée uniquement par un service de mammographie agréé (*voir l'annexe 1*). Le contrôle de qualité indispensable n'est effectué de façon systématique que dans le cadre du dépistage organisé. Le dépistage organisé permet de répartir les participantes en deux groupes: un groupe nécessitant une mammographie diagnostique (résultat anormal à la mammographie de dépistage) et un groupe où ce n'est pas le cas (pas de résultat anormal à la mammographie de dépistage).

Mammographie diagnostique

On effectue une mammographie diagnostique chez les femmes qui ont des symptômes cliniques de cancer du sein, pour évaluer une lésion ayant déjà été diagnostiquée ou traitée, ou pour évaluer une mammographie de dépistage anormale. Lors d'une mammographie diagnostique, des clichés supplémentaires sont effectués et d'autres techniques diagnostiques comme l'échographie, la tomographie par résonance magnétique (TRM) et des moyens de diagnostic plus invasifs sont utilisés.
Un service de radiologie ne nécessite aucune reconnaissance particulière pour effectuer une mammographie diagnostique et l'unité de mammographie ne doit pas répondre aux critères de qualité de la mammographie de dépistage.[10] Par définition, une mammographie diagnostique ne peut donc pas être utilisée en tant que mammographie de dépistage.

QUESTIONS CLINIQUES

A quel moment dois-je établir un profil de risque pour mes patientes ?

Comment parler à mes patientes de leur profil de risque ?

Qui dois-je adresser à un centre de génétique?

Comment dois-je aborder les tests génétiques?

Quelles femmes sans risque familial accru dois-je envoyer au dépistage du cancer du sein ?

Quelles femmes avec un risque familial modérément accru dois-je envoyer au dépistage ?

A quel moment et comment parler des avantages et des inconvénients du dépistage ?

Quels sont les avantages à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein?

Quels sont les inconvénients à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein?

Recommandation pour le dépistage du cancer du sein

1ère PARTIE: LE PROFIL DE RISQUE

A quel moment dois-je établir un profil de risque pour mes patientes?

Recommandation

- Réaliser une anamnèse familiale détaillée du cancer du sein (*Grade 1C*):
  - Lorsqu'une femme sans antécédents de cancer du sein se présente en première ligne avec des plaintes mammaires;
  - Lorsqu'elle s'inquiète de la survenue de cancers du sein chez des membres de sa famille.
- Sur la base de l'anamnèse, faire une classification du risque de cancer du sein et proposer une prévention adaptée (*Grade 1C*).
- Envisager de faire une anamnèse détaillée chez les femmes suivantes (*Grade 2C*) :
  - Les femmes de plus de 35 ans qui prennent la pilule et
  - les femmes auxquelles on envisage de prescrire une hormonothérapie de substitution prolongée.
- Les médecins doivent pouvoir apporter des réponses aux inquiétudes de leurs patientes au sujet du risque de cancer du sein familial. Mais ils ne doivent pas chercher à identifier de manière proactive les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (*Grade 2 C*).

Explication

Les causes exactes du cancer du sein restent vagues. Mais d'après certaines estimations, jusqu'à 27% des femmes auraient une prédisposition héréditaire au cancer du sein.[11]
L'histoire familiale est l'un des facteurs de risque les plus puissants en matière de développement du cancer du sein.[12] A 70 ans, une femme de la population générale a 3% de chances de développer un cancer du sein dans les 10 prochaines années. Une femme qui possède la mutation BRCA1 a déjà, à 30 ans, 15% de chances de développer un cancer du sein dans les 10 ans.[13] Bien que la plupart des cancers du sein surviennent chez des femmes sans histoire familiale claire, 6 à 19% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont clairement des antécédents familiaux. Ce regroupement (« clustering ») de cancers du sein dans une même famille peut être la conséquence du hasard, de risques communs liés au même mode de vie et/ou dû à l'environnement ou à une sensibilité génétique accrue.

Une ré-analyse approfondie de données épidémiologiques mondiales a démontré que chez les femmes des pays plus développés, la probabilité de développer un cancer du sein augmente en fonction du nombre de membres de la famille au premier degré atteints par ce cancer.[14] Les chances pour une femme de 20 ans de développer un cancer du sein avant l'âge de 80 ans sont de 7,8% si aucun membre de sa famille au premier degré n'a eu de cancer du sein. Ce risque s'élève à 13,3% si un membre de sa famille au premier degré a eu ce cancer et à 21,1% si deux membres de sa famille au premier degré ont eu ce cancer. Le risque augmente encore si le membre de la famille a développé ce cancer lorsqu'il était jeune. Ainsi une femme dont une sî ur a développé un cancer du sein diagnostiqué entre 30 et 39 ans a un risque cumulé de 10% de développer elle aussi ce cancer avant d'avoir 65 ans. Ce risque n'est que de 5% (soit proche du risque de la population normale), si ce cancer du sein a été

diagnostiqué chez la sî ur entre 50 et 54 ans.[15]

Les scientifiques supposent que seuls 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une prédisposition héréditaire en raison de mutations de gènes autosomiques dominants comme les gènes BRCA1, BRCA2, TP53, STK11/LKB1. On estime que la prévalence de ces mutations dans la population générale est de 1/1.000.[16]

On estime que le risque de survenue d'un cancer du sein avant 70 ans est de 60 à 80% pour les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA 1 (*breast cancer 1*). Le risque pour les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA 2 est légèrement plus faible. Dans la majorité des cas, il est peu probable que l'histoire de cas de cancer du sein familiaux du soit due à l'une des mutations connues.

15 à 20% des cancers du sein surviennent chez des femmes avec une histoire familiale de cancers du sein, mais sans que les mutations mentionnées ci-dessus ne soient présentes. Ces cancers sont peut-être dus à une combinaison d'autres facteurs génétiques, de gènes à risque moins élevé ('lower risk genes') et de facteurs environnementaux.
Le rôle de ces autres 'lower risk genes' qui sont probablement responsables d'un plus grand nombre absolu de cancers du sein n'est pas encore complètement élucidé. En l'absence de données épidémiologiques solides concernant ce type de gènes, l'utilisation des algorithmes existants pour le calcul du risque est la méthode la plus valable pour estimer le rôle éventuel de ce type de gènes dans l'apparition familiale de cancers du sein.

Les examens de dépistage en dehors du cadre du dépistage systématique et qui sont effectués sur la base de la présence de facteurs de risque (par ex. tissu mammaire dense (BI RADS 3), obésité, consommation d'alcool, hormonothérapie de substitution, ménarche précoce, nulliparité, contraception hormonale ou prise d'autres thérapeutiques hormonales comme le diéthylstilbestrol ou DES) ne sont pas recommandés. Dans la pratique, il ne faut utiliser ces facteurs de risque que dans un outil d'évaluation du risque intégré car ils n'ont qu'un impact limité sur le risque de cancer du sein (*voir l'annexe 2*).

Les informations divulguées dans les media laissent souvent croire qu'un nombre beaucoup plus élevé de cancers du sein sont liés à des facteurs génétiques héréditaires. Vu que le cancer du sein est très fréquent, il n'est pas facile pour une femme de savoir si la survenue d'un cas de cancer du sein dans sa famille signifie qu'elle a également un risque accru de développer ce cancer. La confrontation avec un cas de cancer du sein dans la famille pose la question du dépistage précoce chez les femmes de la famille. Le médecin généraliste est régulièrement confronté à cette question.
Peu d'études, voire aucune, ont été effectuées pour savoir dans quelle mesure cette question est responsable des dépistages opportunistes chez les femmes de 40 à 50 ans.

Base de la recommandation
Ces messages clés sont repris des directives NICE. [17]

Comment établir le profil de risque de mes patientes?

Recommandation

- Réaliser une anamnèse familiale portant sur les membres de la famille au premier et au deuxième degré tant du côté maternel que du côté paternel (*Grade 1C*).
- Le premier degré comprend la mère, le père, les frères, les soeurs, les fils et les filles. Le deuxième degré comprend les grand-pères, les grand-mères, les petits-enfants, les oncles, les tantes, les nièces, les neveux, les demi-frères et les demi-sî urs.
  Les autres membres de la famille comme les arrière-grand-parents, arrière-petits-enfants, petits-cousins et nièces, grand-oncles et grand-tantes appartiennent au troisième degré et ne sont pas concernés dans ce type d'anamnèse familiale.

Explication

Les femmes qui ont une mutation des gènes BRCA1, BRCA2, TP53, STK11/LKB1 documentée ont sur toute la vie un risque de 60 à 80% de développer un cancer du sein. Environ 1 femme sur 1.000 est porteuse d'une mutation connue. Cinq femmes sur mille sont éligibles pour un dépistage des mutations génétiques prédisposant au cancer du sein. On estime qu'en Flandre environ 200 femmes éligibles pour un dépistage génétique naissent chaque année. Dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans (population comprenant environ 400.000 femmes) il y a actuellement près de 2.000 femmes qui peuvent être considérées comme étant à haut risque sur la base de leur anamnèse familiale. Parmi celles-ci, environ 400 sont réellement porteuses de ce type de gènes.

Pour orienter correctement de la patiente, le médecin doit essayer de rassembler avec le maximum de précisions les informations suivantes:

- l'âge auquel le diagnostic de cancer du sein a été posé chez les membres de la famille,
- l'existence de cancers multiples et/ou de lésions bilatérales,
- l'origine juive.

Pour obtenir les informations les plus précises, il faut demander aux patientes de discuter avec les membres de leur famille de leurs antécédents familiaux.[18]

Base de la recommandation

Ces messages-clés sont repris de la directive NICE.[19]

Comment parler à mes patientes de leur profil de risque?

Recommandation

- Informer les femmes qui souhaitent être renseignées sur leur risque familial, les mettre au courant de leur risque personnel de développer un cancer du sein sur la base de leur anamnèse familiale mais informer également des incertitudes liées à cette estimation du risque (*Grade 2C*).
- Les médecins peuvent utiliser l'algorithme mentionné dans l'explication (*CBP*).
- Donner des informations standard sur le risque familial aux femmes qui ne répondent pas aux critères justifiant une consultation dans un centre de génétique. Ces femmes doivent être adressées dès l'âge de 50 ans au programme de dépistage standard (*Grade 2C*).
- Les femmes qui sont adressées à un centre de génétique devraient y recevoir un résumé par écrit de la consultation où figurent leurs données personnelles en matière de risque. Dans ce calcul du risque, il est préférable de présenter les informations de différentes manières (par ex. à la fois en valeur numérique et en évaluation qualitative du risque) (*Grade 2C*).

Explication

Les femmes sans antécédents personnels de cancer du sein mais qui répondent aux critères d'orientation vers un centre d'oncogénétique doivent y être adressées en prenant en compte leur risque et leur choix personnel. Les femmes qui consultent un centre de génétique doivent recevoir préalablement des informations rédigées dans des termes standards sur le processus de « counseling » génétique. Il est également important qu'elles sachent à l'avance les informations qu'elles doivent rassembler avant de se présenter à la consultation de conseil génétique. Il est également conseillé de leur remettre du matériel éducatif sur le cancer du sein héréditaire et sur les tests génétiques de dépistage.

Base de la recommandation

Ces messages clés s'appuient sur la directive NICE [19]

Qui dois-je adresser à un centre de génétique?

Recommandation

Ne PAS adresser une femme *sans antécédents personnels* de cancer du sein pour des tests génétiques complémentaires si l'anamnèse familiale montre qu'elle n'a qu'un seul parent au premier ou au deuxième degré ayant eu un cancer du sein diagnostiqué à 40 ans ou après 40 ans (*Grade 1C*).

Adresser les femmes à un centre de génétique si au moins un parent au premier ou au deuxième degré est atteint d'un cancer du sein et si l'une des conditions suivantes est remplie (*Grade 1C*):

- cancer du sein bilatéral chez un parent au premier ou au deuxième degré,
- cancer du sein chez un parent au premier ou au deuxième degré de sexe masculin
- cancer de l'ovaire chez un parent au premier ou au deuxième degré,
- origine juive ashkénaze,
- sarcome chez un parent au premier ou au deuxième degré diagnostiqué avant 45 ans,
- gliome ou un cancer des glandes surrénales (cortex) chez des enfants,
- carcinomes multiples compliqués à un jeune âge
- antécédents de cancer du sein du côté paternel (au moins deux parents dans la famille du côté paternel).

Adresser pour un suivi des femmes sans antécédents personnels de cancer du sein mais qui répondent aux *critères suivants* (*Grade 1C*):

- Une femme de la famille au premier degré avec un cancer du sein diagnostiqué avant 40 ans;
- Un homme de la famille au premier degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge
- Une femme de la famille au premier degré avec un cancer du sein bilatéral, la première tumeur ayant été diagnostiquée avant 50 ans;
- Deux membres de la famille au premier degré ou un membre de la famille au premier degré et un membre de la famille au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge
- Un membre de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge et un membre de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer de l'ovaire diagnostiqué à n'importe quel âge et au minimum un de ceux-ci est un membre de la famille au premier degré;
- Trois membres de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge.

Explication

Il est possible de déterminer à partir de l'anamnèse familiale le risque de cancer du sein pour une femme donnée. L'analyse de risque qui est proposée sélectionne à l'aide de questions ciblées portant sur l'âge et l'histoire familiale du cancer du sein, le groupe-cible susceptible d'être éligible au *counseling* génétique.

Les femmes à haut risque de cancer du sein sont suivies en collaboration avec la troisième ligne dans un centre spécialisé en *counseling* génétique. Il s'agit de femmes âgées de 40 à 50 ans avec un risque de cancer du sein à 10 ans supérieur à 8% et un risque sur toute la vie supérieur à 30%. Les femmes appartenant à ce groupe ont également plus de 20% de chances

d'appartenir à une famille avec des membres porteurs d'une mutation (de gènes BRCA1, BRCA2 ou TP53).

En présence d'un risque **élevé** (plus de 20% de chances que la famille soit porteuse d'une mutation génétique), la patiente sera adressée à un centre de « counseling génétique » agréé. Après une anamnèse ciblée, 5 femmes sur 1.000 sont adressées à un centre de génétique. Les centres de génétique humaine agréés peuvent avoir recours à des modèles validés (par ex. le modèle de Gail ou le modèle de Tirer-Cuzick) pour prédire les femmes susceptibles de tirer un bénéfice du dépistage génétique. D'autres modèles qui tiennent compte de la densité du tissu mammaire (par ex. le modèle de Tice) ne sont pas encore suffisamment validés (*voir l'annexe 3*).

En cas de risque **modérément** accru (plus de 8% mais moins de 20% de chances que la femme soit porteuse d'une mutation génétique, le risque sur toute la vie de développer un cancer du sein est supérieur à 17% mais inférieur à 30%), la femme ne sera pas adressée à un centre de « counseling » génétique. Si elle est âgée de 40 à 50 ans, on lui expliquera que l'utilité éventuelle du dépistage dans cette tranche d'âge n'est pas prouvée scientifiquement. Si une femme avec un risque modérément accru opte en connaissance de cause pour le dépistage, il est conseillé de lui faire passer dès 40 ans un dépistage annuel au moyen d'une mammographie de dépistage.
A partir de 50 ans elle pourra se brancher sur le programme organisé de dépistage normal. Après une anamnèse ciblée, 9 femmes sur 100 seront reconnues comme ayant un risque modérément accru.

En cas de risque est **normal** (moins de 8% de chances que la famille soit porteuse d'une mutation génétique), la femme ne sera pas non plus adressée à un centre de « counseling » génétique. Dans ce cas, il faudra lui conseiller de participer au programme de dépistage normal. Après une anamnèse ciblée, plus de 9 femmes sur 10 seront identifiées comme ayant un risque ‘normal’.

Base de la recommandation
Les recommandations figurant ci-dessus sont reprises de la recommandation NICE de 2013 via la méthodologie ADAPTE. Un rapport du KCE (Centre fédéral d'expertise des soins de santé) conseille également de s'appuyer sur l'histoire familiale pour l'estimation du risque.[20] Ce rapport du KCE est largement basé sur cette même directive NICE de 2004 mise à jour en 2006.[21] Dans cette directive NICE, la classification du risque repose sur des données de Claus coll. [22] et sur les travaux du « Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer study »[23] qui a réalisé une méta-analyse des données de 52 études épidémiologiques. Ces données ont été utilisées pour déterminer les différents niveaux de preuve de ces recommandations. Dans notre recommandation, les données ont été adaptées en tenant compte de la dernière mise à jour de la directive NICE de 2013.[24]

Le rapport 172 A du KCE contient également un schéma pratique résumant la procédure proposée (*voir l'annexe 4*).[25] La valeur de l'anamnèse familiale est discutée dans la recommandation NICE. [26]

Si tous les médecins s'en tenaient à cet algorithme et ne dépistaient que les femmes de moins de 50 ans avec un risque modérément accru, ce serait une belle amélioration par rapport à la situation actuelle. La faible valeur prédictive positive (VPP) de la mammographie de dépistage à 40-50 ans est l'un des arguments pour ne pas effectuer de dépistage avant l'âge de 50 ans. Il y a cependant une corrélation entre la « VPP » de la mammographie de dépistage et la prévalence de la maladie dans la population dépistée. Un sous-groupe ayant *a priori* un risque accru a une prévalence plus élevée de la maladie que l'ensemble de la population. Dans ce sous-groupe, la VPP de la mammographie de dépistage sera dès lors plus élevée. Ce qui fait qu'il y a plus d'arguments en faveur du dépistage. De plus, dans cette tranche d'âge il est prouvé qu'il y a une réduction de 15% de la mortalité spécifique à ce cancer.

Comment dois-je aborder les tests génétiques?

Recommandation
Adresser les femmes admissibles à un dépistage génétique à centre spécialisé en « counseling » génétique. Dans ce centre, une évaluation de la probabilité que la femme soit porteuse d'une mutation de gènes doit avoir lieu avant le dépistage génétique (*Grade 1C*).

Explication

Suite à l'amélioration de nos connaissances sur le rôle joué par les mutations héréditaires de gènes dans la survenue de cancers du sein familiaux, il est devenu possible d'obtenir, grâce aux tests génétiques, davantage d'informations quant au risque de développer un cancer du sein. Cela a ouvert la voie à l'évaluation orientée du risque et aux stratégies de prévention appropriées. Grâce à cette nouvelle possibilité, les demandes d'informations augmentent chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Une histoire familiale de cancer du sein a, pour chaque femme concernée, des implications à différents niveaux.

Chaque femme pourrait vouloir connaitre l'importance des cancers dans sa famille pour connaitre son risque personnel et entreprendre une discussion sur les éventuelles mesures qu'elle peut prendre pour réduire ce risque. Toutes les femmes de la famille ne seront cependant pas également prêtes sur le plan psychologique à recevoir de plus amples informations[27]. Rassembler toutes les informations nécessaires pour compléter l'arbre généalogique de la famille peut être une activité stressante car elle nécessite de contacter des membres de la famille avec lesquels les contacts sont peut-être rompus pour l'une ou l'autre raison depuis plusieurs années. La demande d'informations médicales peut également générer des discussions douloureuses et réveiller de vieilles blessures. Des choix de vie importants comme le choix du partenaire et la décision d'avoir soi-même des enfants peuvent être influencés par le résultat des tests génétiques. Les mamans porteuses d'une mutation de gènes peuvent développer un sentiment de culpabilité face à la transmission du gène aux générations suivantes. Pour toutes ces raisons, la femme doit recevoir un accompagnement psychologique par une équipe spécialisée avant de procéder effectivement aux tests génétiques. Cette prise en charge est également nécessaire pour acceuillir les émotions de la femme au moment où elle recevra le résultat des tests génétiques.

Base de la recommandation

Ces messages-clés sont repris de la directive NICE [28] où quelques recommandations sont également formulées pour les centres de génétique (*voir l'annexe 5*).

2ème PARTIE 2: ORIENTATION

Quelles femmes sans risque familial accru dois-je envoyer au dépistage ?

Recommandation

- Ne pas envoyer systématiquement les femmes de 40 à 49 ans à la mammographie de dépistage (*Grade 1B*).
- Adresser les femmes de 50 à 69 ans au dépistage par mammographie de routine tous les deux ans dans le cadre dépistage organisé (*Grade 1B*).
- Ne envoyer les femmes de 70 à 74 ans au dépistage par mammographie de routine tous les deux ans que si elles sont en bon état de santé général (*Grade 1B*).

Explication

A partir de 40 ans, les risques liés à l'irradiation sont moins importants que les avantages potentiels de la mammographie. La réduction de la mortalité due à ce cancer grâce au dépistage mammographique a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés randomisés sur des femmes de 40 à 49 ans (réduction relative du risque de 15%). Cet effet est cependant moins net que chez les femmes de 50 à 69 ans. La réduction absolue du risque est fort limitée du fait de la faible incidence. Le risque de « sur diagnostic » [Tr. : le fait de diagnostiquer des cancers qui n'évolueraient pas cliniquement et n'aboutiraient pas au décès] et de tirer des conséquences de résultats faussement positifs [Tr. lorsqu'on visualise une lésion alors qu'aucun cancer n'est présent] est bien plus grand dans cette tranche d'âge. C'est pourquoi la décision d'effectuer cet examen doit reposer sur une analyse individuelle des risques et des bénéfices et prendre en compte les préférences de la femme. Chez les femmes de 50 à 69 ans, le dépistage mammographique entraine une réduction relative de la mortalité de plus de15%. C'est dans cette tranche d'âge que le rapport « risques/bénéfices » est le meilleur.
Toutefois, aucun cancer du sein n'est découvert chez la majorité des personnes qui participent au dépistage, ce qui signifie que ces participantes ne tirent aucun avantage direct personnel pour leur santé de leur participation au dépistage organisé.

La contribution du dépistage par mammographie à la réduction de la mortalité par cancer du sein a fait l'objet de nombreuses discussions ces dernières années et fait toujours débat. D'après l'étude du KCE de 2005, un programme de dépistage du cancer du sein de haute qualité permet de diminuer de 25 à 30% la mortalité due au cancer du sein au niveau de la population.[29]
Pour la Flandre cela voudrait dire qu'il y aurait chaque année 300 à 400 femmes de moins qui meurent d'un cancer du sein. Pour atteindre cet objectif, il faut une forte participation des femmes du groupe cible: avec un taux de participation de 70%, la diminution de la mortalité serait de 28% ; avec un taux de participation de 60% la diminution de la mortalité serait inférieure à 20%.

Chaque mammographie de dépistage doit répondre aux exigences de qualité européennes et doit être interprétée par deux lecteurs indépendants. En cas d'interprétations différentes, la décision finale sera prise sur la base d'une troisième lecture. L'interprétation des mammographies avec détection assistée par ordinateur est déconseillée et ne peut pas remplacer la double lecture. La mammographie analogique (ou « classique ») et la mammographie numérique sont deux techniques diagnostiques recommandées pour le dépistage précoce du cancer du sein. L'utilisation de la mammographie numérique peut être avantageuse pour les femmes jeunes et les femmes avec un tissu mammaire dense.

L'échographie n'est pas recommandée dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein parce qu'elle ne dépiste qu'un petit nombre de cancers du sein supplémentaires et que le nombre d'examens supplémentaires et de résultats faussement positifs est trop élevé.
Sur la base des données disponibles, l'échographie n'est également pas conseillée comme examen de dépistage chez les femmes avec un tissu mammaire dense. En dehors du cadre des essais cliniques, le dépistage au moyen de l'échographie n'est pas recommandé chez les femmes ayant un tissu mammaire très dense (BI RAD 4).

Le risque absolu est également important dans le choix éclairé et la décision correspondante de participer ou non au dépistage du cancer systématique.
Peu importe qu'une femme soit dépistée pour un cancer du sein ou qu'elle soit traitée pour ce cancer, le risque quelle meure d'un cancer du sein est toujours présent. Le risque absolu mesure la différence entre le risque sans dépistage et le risque en cas de dépistage régulier. Le risque absolu varie selon la tranche d'âge. Il diminue de 0,13% chez les femmes de 50 à 69 ans qui sont dépistées.

Pour la tranche d'âge de 40-49 ans, la diminution du risque absolu n'est que de 0,05%, ce qui explique pourquoi on ne recommande pas le programme de dépistage du cancer du sein dans cette tranche d'âge, sauf s'il y a un risque familial accru. Le bénéfice attendu du dépistage du cancer du sein dans cette tranche d'âge n'est pas certain et les estimations qui s'appuient sur la littérature et sur les données belges donnent à penser que les effets négatifs ne sont pas négligeables.
En conséquence en Belgique on ne recommande pas le dépistage mammographique organisé des femmes de 40 à 49 ans asymptomatiques, et qui ne font pas partie d'un groupe à risque.[30]
Chez les femmes de 70 à 74 ans, la différence des risques absolus est la plus élevée, soit 0,22%, mais l'impact du dépistage organisé du cancer du sein sur la qualité de vie de ces femmes n'est pas certain (manque de données probantes) et un élargissement du dépistage organisé du cancer du sein au groupe-cible jusque 74 ans (compris) n'est dès lors pas recommandé[31]. Le Centre fédéral d'expertise (KCE) a publié un document de synthèse dans lequel les données sont adaptées à la situation en Flandre et en Wallonie.[32] Ce document contient également des tableaux graphiques récapitulatifs.

Base de la recommandation
Les messages-clés sont repris des directives suivantes : la directive de la «Task Force » américaine, la directive canadienne et la directive allemande.[33]

Informations issues d'essais cliniques contrôlés et randomisés (RCT)
Une invitation à passer un dépistage par mammographie entraine une diminution de 15-20% de la mortalité due à une cause spécifique (méta-analyse Cochrane de l'ensemble des essais cliniques randomisés).[34]
Selon une étude Cochrane de 2009, le dépistage par mammographiue du cancer du sein réduit de 16% la mortalité liée au cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans. Chez les femmes de plus de 50 ans, cette réduction de la mortalité atteint 23%. Il s'agit d'études comportant 13 années de suivi.[35]
Une revue Cochrane plus récente a cependant montré qu'après une période de dix ans, le dépistage n'a aucun effet sur la mortalité totale due au cancer.[36]

Etude observationnelle

Une étude observationnelle réalisée au Royaume-Uni a mis en évidence une diminution relative de 20% de la mortalité due au cancer du sein chez les femmes qui participent au dépistage organisé du cancer du sein.[37]

Des chercheurs de l'Université d'Oxford ont analysé la mortalité avant et après l'introduction du programme de dépistage du cancer du sein en 1988; ils n'ont trouvé aucune preuve d'une réduction de la mortalité constamment plus importante chez les femmes dans les tranches d'âge dépistées par rapport à celles non-dépistées à la même période. Ils ont conclu que le dépistage par mammographie n'a, jusqu'à présent, eu aucun effet sur la mortalité due au cancer du sein dans la population britanique.[38]

Ces auteurs ont également remarqué que les études qui ont été utilisées dans le rapport Marmot ont toutes été effectuées il y a au moins vingt ans. Leur conclusion est que les effets du dépistage du cancer du sein sur la réduction de la mortalité doivent être interprétés à la lumière des améliorations du traitement du cancer du sein et des progrès technologiques en matière de dépistage par mammographie des 20 dernières années.[39]

Une revue récente d'essais cliniques randomisés individuels et des méta-analyses montrent qu'il y a une réduction statistiquement significative de la mortalité chez les femmes de tout âge ayant participé au dépistage organisé du cancer du sein. Parmi les cas de décès pour lesquels il est confirmé qu'ils étaient dus à un cancer du sein invasif, 29% étaient des femmes qui avaient été dépistées (19% de cancers découverts au dépistage et 10% de cancers du sein survenus entre deux mammographies [cancer de l'intervalle]) et 71% des femmes du groupe non dépisté (6% avaient eu leur dernière mammographie de dépistage plus de deux ans auparavant et 65% n'avaient jamais été dépistées). Dans cette étude, l'âge médian au moment du diagnostic du cancer du sein mortel était de 49 ans, contre 72 ans en cas de décès non dû à un cancer du sein. Il a dès lors été conclu qu'il fallait encourager le commencement d'un dépistage régulier du cancer du sein avant l'âge de 50 ans pour réduire la mortalité et maximiser le nombre d'années de vie gagnées.[40] Le débat concernant l'âge auquel il faut inviter les femmes à participer au dépistage du cancer du sein (à partir de 50 ans comme recommandé au niveau international ou plus tôt) reste donc ouvert.

La recherche expérimentale (essais randomisés sur le dépistage) permet d'étudier l'«efficacité» (*efficacy*) d'un programme de dépistage : quel est l'effet possible dans des conditions contrôlées ? Dès qu'un dépistage organisé est introduit dans un pays ou dans une région, on ne dispose plus de groupes témoins sur une base randomisée pour effectuer une recherche expérimentale. D'autres méthodes de recherche observationnelle doivent alors être appliquées pour déterminer si dans la pratique le but recherché est atteint et se maintient. Dans ce cas on parle « *effectiveness* ».

Les publications sur le degré d'effectivité du dépistage du cancer du sein sont souvent contradictoires. Certaines études montrent une réduction substantielle de la mortalité due au cancer du sein tandis que d'autres ne montrent qu'un effet minime. Il y a plusieurs explications à cela :

Une première explication est que l'efficacité du dépistage est souvent mesurée à partir des chiffres de mortalité provenant du Registre des causes de décès. Or ces chiffres seront encore

dominés pendant des années par les cas de cancer du sein constatés avant que les premières invitations à participer au dépistage organisé aient été envoyées aux femmes concernées. L'effet éventuel du dépistage est donc 'dilué'.
Une deuxième explication concerne la durée de la période d'observation. Celle-ci peut être illustrée par les résultats de l'étude suédoise « Two-County » débutée en 1977.[41] Dans cette étude clinique contrôlée randomisée (RCT) menée pendant sept ans, toutes les femmes chez qui un cancer du sein avait été diagnostiqué pendant la période du dépistage ont été suivies pendant 30 ans. Tant lors de la première évaluation après dix ans que lors de la deuxième évaluation après trente ans, la mortalité due au cancer du sein était inférieure de 30% chez les femmes ayant participé au dépistage par rapport à celles du groupe témoin. La réduction du risque relatif était donc stable.

Le nombre absolu de décès évités continue de croitre. C'était prévisible du fait des différences en matière de vitesse de croissance des cancers du sein. Un cancer du sein peut encore entrainer le décès après plus de dix ans, décès évitable grâce au dépistage. Enfin, le nombre de décès évités après trente ans était plus de deux fois plus grand que celui observé après un suivi de dix ans. La plupart des bénéfices pour la de santé se manifestent après les dix premières années. Cela signifie qu'il n'est possible de déterminer pleinement les bénéfices du dépistage pour la santé que sur le long terme.

Une troisième explication aux différences importantes observées au niveau des résultats des études observationnelles est le fait qu'il existe des dépistages opportunistes. De plus, il y a de réelles différences de qualité entre les programmes de dépistage et différentes méthodes sont utilisées dans les études observationnelles (par ex. les analyses des tendances et les études de cohorte).

Une première étape pour évaluer l'efficacité du dépistage pourrait consister en l'étude des modifications de la mortalité due au cancer du sein depuis l'introduction du programme de dépistage ou en la comparaison de la mortalité due au cancer du sein dans les régions avec et sans dépistage. Cette approche est relativement simple et est dès lors souvent utilisée. Mais les résultats sont difficilement interprétables.
Ainsi, une étude sur la mortalité due cancer du sein réalisée entre 1989 et 2006 dans trente pays européens a montré de grandes différences en termes de tendances, qui allaient d'une diminution de 45% en Islande à une augmentation de 17% en Roumanie.[42] De même il y avait de fortes différences entre les pays ayant un dépistage organisé. Ainsi au Royaume-Uni, cette diminution de la mortalité était deux fois plus importante qu'en Finlande et en Suède. Si l'on considère l'âge des patientes, la diminution de la mortalité était la plus forte chez les femmes en dessous de 50 ans, et ce même dans les pays où les femmes de cette tranche d'âge ne font pas partie du groupe ciblé par le dépistage organisé. Les chercheurs s'attendaient à une plus forte diminution de la mortalité due cancer du sein dans les pays ayant une grande capacité de dépistage, comme France et la Suède. Ils ont conclu qu'il faut des données plus détaillées que le taux de mortalité national pour établir un lien entre le dépistage organisé et la diminution de la mortalité due au cancer du sein.

Un rapport néerlandais a résumé toutes les études de tendances existantes.[43] Un rapport britannique a fait un exercice similaire.[44] Leur conclusion est que le petit nombre d'études des tendances qui répondent à des exigences minimales indiquent un effet favorable du dépistage

sur la mortalité due au cancer du sein, effet qui semble ne pas être inférieur à celui observé lors des premières études sur le dépistage.

Une étude ayant comparé les tendances dans trois paires de pays considérés comme étant comparables, dont la Belgique et les Pays-Bas, est intéressante pour la Flandre.[45] Tout comme aux Pays-Bas, la mortalité due au cancer du sein a diminué en Flandre de 25% entre 1989 et 2006 (tous âges confondus) alors que le dépistage organisé n'a débuté qu'en 2001 en Flandre. Les chercheurs ont conclu que le dépistage organisé n'a que peu d'effet sur la mortalité due au cancer du sein. La comparabilité des pays sélectionnés n'est cependant pas suffisamment documentée. Ainsi, il existe d'importants écarts dans les niveaux de dépistage opportuniste et dans l'utilisation des traitements hormonaux de substitution.[46] Ainsi, 33% des femmes flamandes avaient déjà subi une mammographie diagnostique quasi toujours accompgnée d'une échographie ou d'autres techniques de diagnostic avant de participer au dépistage organisé.[47] La comparaison reste superficielle. Pour la période considérée pour la Flandre (1989-2008), on ne disposait de chiffres relatifs à la mortalité spécifique à l'âge qu'à partir de 2005, alors qu'aux Pays-Bas la mortalité par cancer du sein ne diminuait que faiblement chez les femmes de 50 à 69 ans.[48,49]

Une alternative à l'analyse des tendances en matière de mortalité due au cancer du sein consiste à examiner la tendance en termes d'incidence du cancer du sein à un stade avancé. Les avantages de cette mesure du résultat sont que l'on peut s'attendre à une diminution de l'incidence des stades avancés de la maladie avant la diminution de la mortalité due au cancer du sein et qu'il existe un lien étroit entre « stade avancé » et « mortalité ».
Un autre avantage de cette mesure du résultat est que le stade de la maladie au moment où le diagnostic de « cancer du sein » est posé ne dépend pas du traitement. Un inconvénient est que cette mesure des résultats est, tout comme les tendances en matière de mortalité, soumise aux tendances "sous-jacentes" en matière d'incidence : si, indépendamment du dépistage, il y a une incidence croissante, il faudra également s'attendre à une augmentation de l'incidence des stades avancés de la maladie.

Les dernières données relatives à la Flandre se trouvent dans le rapport annuel du Centre de dépistage du cancer (CDC).[50] Il en ressort que le stade des cancers détectés grâce au dépistage est beaucoup moins avancé que celui des tumeurs consignées dans le Registre du cancer pour les personnes non dépistées.

Le rapport néerlandais donne une synthèse des données provenant de divers pays européens.[51] Aux Pays-Bas, l'incidence du cancer du sein à un stade avancé a diminué de 12% depuis l'introduction du dépistage organisé.[52] Cette diminution ne tient pas compte de la tendance à la hausse en matière de risque. Ainsi il y a chez les femmes de moins de 50 ans une augmentation progressive de l'incidence du cancer du sein à un stade avancé.[53] Aux Pays-Bas cette incidence a augmenté de 22% entre 1989 et 2003.

Le dépistage organisé tous les deux ans des femmes de 50 à 70 ans a commencé en 1996 dans une partie de la Norvège. Chez les femmes qui ont été invitées dans les années 1996 à 2004 à participer à ce dépistage, l'incidence du cancer du sein à un stade avancé était de 15% inférieur à celle des années précédentes: RR (risque relatif) = 0,85 (IC à 95% : 0,84-0,87).[54] Une étude de suivi a montré que l'incidence du cancer du sein à un stade avancé (stades III

et IV) était significativement plus faible chez les femmes participant au dépistage organisé (16,4 pour 100 000) que chez celles n'y participant pas (45,1 pour 100 000).[55]

Dans treize régions suédoises, l'incidence du cancer du sein à un stade avancé chez les femmes de 50 à 70 ans invitées à participer au dépistage était en moyenne inférieure de 33% à celle avant l'introduction du dépistage organisé.[56]

Dans dix-sept régions du centre et du nord de l'Italie possédant un programme de dépistage, l'incidence du cancer du sein à un stade avancé a diminué de 19% entre 1997 et 2001.[57] Une étude italienne ultérieure a observé une diminution de 20 à 30% de l'incidence du cancer du sein à un stade avancé dès le deuxième dépistage.[58]

Effet du dépistage sur la mortalité générale

S'il est exact que le dépistage réduit la mortalité due spécifiquement au cancer du sein, la question suivante est de savoir si la mortalité générale (toutes causes confondues) diminue de façon proportionnelle. Lorsque nous supposons, sur la base des études, que le fait de proposer un dépistage réduit de 20% (ou de 25 % chez les femmes de plus de 50 ans) la mortalité due au cancer du sein, on peut s'attendre à une diminution d'environ 1% de la mortalité générale.

Cela semble d'ailleurs être le cas. Le travail de revue suédois indique qu'après près de seize années de suivi, la mortalité générale était inférieure de 2% chez les femmes dépistées: RR=0,98 (0,96-1,00).[59]
Il faut toutefois s'attendre à ce que le dépistage par mammographie n'ait un effet favorable que sur la mortalité des femmes dont le cancer du sein a été découvert grâce au dépistage. Les courbes de mortalité de ces femmes donnent dès lors une image plus précise que celles de l'ensemble des femmes invitées au dépistage.[60] Les analyses des résultats de l'étude « Two-County » qui ciblent ce sujet, ont montré que la mortalité générale après 20 années de suivi était inférieure de 13% dans le groupe invité au dépistage par rapport à celle des femmes atteintes d'un cancer du sein dans le groupe témoin.[61]

Quelles femmes avec un risque familial modérément accru faut-il envoyer au dépistage ?

Recommandation

- Ne pas envoyer au dépistage par mammographie des femmes avec un risque familial modérément accru avant l'âge de 40 ans (*CBP*).
- Envisager d'envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans une fois par an au dépistage organisé avec mammographie dans un centre de mammographie de dépistage agréé travaillant selon les exigences de qualité du programme de dépistage (*CBP*).
- Envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans tous les deux ans au dépistage organisé avec mammographie dans le cadre du programme de dépistage *(Grade 1B).*
- Envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 70 à74 ans tous les deux ans au dépistage organisé avec mammographie à condition que ces femmes aient un bon état de santé général *(Grade 1B).*
- Ne pas envoyer les femmes avec un risque modérément accru à un dépistage par IRM ou par échographie (*CBP*).

Explication

Sur la base de l'anamnèse familiale, il est possible de classer les femmes dans la catégorie « avec un risque familial modérément élevé » ou dans la catégorie « avec un risque familial élevé ». Dans la présente recommandation, l'accent est mis sur les femmes avec un risque modérément élevé. L'objectif étant que les femmes à haut risque soient adressées à un centre de génétique où un plan individuel leur sera établi en fonction de leur probabilité d'être porteuses d'un risque génétique et de l'éventuel résultat final d'un dépistage génétique *(voir l'annexe 3).*

Les femmes avec un risque modérément élevé sont des femmes à partir de 40 ans, avec un risque de 3 à 8% à 10 ans de développer un cancer du sein et un risque sur toute la vie d'au moins 17% mais inférieur à 30%. L'évaluation du risque repose sur une estimation formelle du risque dans un centre de génétique ou sur l'anamnèse familiale.

Il n'y a actuellement pas suffisamment d'arguments scientifiques pour élargir de manière générale le programme de dépistage à la tranche d'âge de 40 à 50 ans. Il existe suffisamment d'études ayant démontré que le dépistage par mammographie peut faire baisser de 15 à 20% la mortalité spécifique à cette maladie dans cette tranche d'âge. La sensibilité et la spécificité du dépistage par mammographie sont cependant beaucoup plus basses que dans la tranche d'âge de plus 50 ans. Les avantages du dépistage sont donc moindres et les inconvénients plus grands.

Mais de nombreuses femmes dans cette tranche d'âge insistent maintenant spontanément pour passer un dépistage avant l'âge de 50 ans et profitent de la possibilité de passer un dépistage opportuniste. Selon l'Agence Intermutualiste (AIM), dans la tranche d'âge de 35 à 40 ans on facture actuellement une mammographie diagnostique à 15% des femmes. Dans la

tranche d'âge de 40 à 49 ans, une mammographie diagnostique peut être facturée à 37% des femmes. Cette pratique est plus courante en Wallonie et à Bruxelles qu'en Flandre.[62]

Beaucoup de ces « mammographies diagnostiques » sont en fait des mammographies de dépistage. Dans cette offre, le dépistage est souvent réalisé par échographie et par mammographie sans double lecture et sans contrôle de qualité. Cette pratique entraîne un sur-diagnostic et un sur-traitement inacceptables.

Grâce à la détermination de la catégorie de risque familial, 90% de ces patientes peuvent être rassurées par le médecin généraliste et adressées au dépistage organisé normal. Il est recommandé que les femmes jeunes qui s'inquiètent en permanence au sujet du cancer du sein, mais qui ne répondent pas aux critères leur permettant d'être suivies autrement que par le dépistage organisé normal dès l'âge de 50 ans, reçoivent un soutien en première ligne avec des conseils concernant les risques, un soutien psychologique et des conseils relatifs à la gestion du risque.

Avant de prendre la décision de débuter un programme de dépistage chez une femme à haut risque, il faut lui parler des avantages et des inconvénients du dépistage. Ces femmes doivent également recevoir des informations écrites au sujet des avantages, des inconvénients et des risques inhérents à ce type de programme de dépistage.

Dès le début d'un programme de dépistage ou à chaque adaptation ou modification de ce programme, les femmes doivent recevoir des informations sur le contenu du programme de dépistage, sur le type de tests proposés, sur la fréquence à la laquelle ces tests doivent être effectués et sur la durée du suivi.
Si l'histoire familiale se modifie (par ex. en cas de survenue d'un nouveau cas de cancer du sein dans la famille ou de découverte d'une mutation chez un membre de la famille), vérifiez à nouveau l'éligibilité de la femme à participer à un programme de dépistage. Veillez à ce que les femmes sachent et comprennent pour quelles raisons il est possible de modifier le programme de dépistage.

Le suivi de routine par échographie n'est pas recommandé, et ce même chez les femmes avec un risque modérément élevé ou élevé du cancer du sein. L'échographie reste un excellent outil de diagnostic pour suivre les lésions ou les anomalies cliniques découvertes à la mammographie. Elle ne doit être envisagée comme outil de dépistage que lorsqu'il faudrait normalement proposer un suivi par IRM mais que cela n'est pas réalisable (par ex. pour des raisons de claustrophobie ou lorsque les résultats de l'IRM sont difficilement interprétables)

Jusqu'à présent, aucun critère de qualité n'a été fixé en Belgique ou en Flandre pour le suivi par IRM des groupes à haut risque.

Base de la recommandation

Ces messages-clés se basent sur la directive NICE.[63]

Troisième partie : choix en connaissance de cause

Quels sont les avantages et les inconvénients du dépistage dont le médecin généraliste doit discuter avec ses patientes pour quelles puissent décider en connaissance de cause de se laisser dépister ou non ?

À quel moment et comment parler des avantages et des inconvénients du dépistage ?

Recommandation
Parler à la patiente des avantages et des inconvénients de la mammographie de dépistage pour lui permettre de prendre une décision éclairée *(Grade 2C).*

Explication

Toutes les femmes qui participent à un dépistage doivent être informées des conséquences des examens faussement positifs, du risque de survenue d'un cancer dans l'intervalle entre deux mammographies (cancer de l'intervalle) et du risque de sur-diagnostic. Le médecin doit également leur dire que l'on ne dispose pas de données démontrant que le dépistage influence la morbidité et la mortalité lorsque le dépistage réalisé en dehors du dépistage organisé général.

Il faut dire à la patiente que l'avantage du dépistage par mammographie réside dans le fait que la mortalité liée au cancer du sein diminue d'au moins 15% [RR=0,84 (0,74-0,95)] dans la tranche d'âge de 40 à 69 ans *(Grade 1B)*.

Les informations concernant le dépistage ne seront pas fournies uniquement dans un dépliant imprimé. Le médecin donnera également verbalement des explications lors d'un entretien. Le médecin doit discuter avec ses patientes de leurs souhaits et de leurs préoccupations pour quelles puissent participer à la décision de se soumettre ou non au dépistage *(GPP)*.

Quels sont les avantages à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein ?

Recommandations

- Dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, la mortalité due au cancer du sein diminue d'au moins 20% (IC à 95%: 0,73-0,88) *(Grade 1A).*
- Chez les femmes âgées de 69 à 74 ans, la mortalité due au cancer du sein diminue également d'au moins 20% (RR 0,81 : 0,61-1,07) *(Grade 2C).* (Ce chiffre est moins fiable en raison du petit nombre de femmes inscrites dans les études.)
- Le risque absolu diffère en fonction de la catégorie d'âge. Il diminue de 0,13% chez les femmes de 50 à 69 ans qui sont dépistées. Il diminue de 0,22% dans la tranche d'âge de 69 à 74 ans. Il ne diminue que de 0,05% chez les femmes dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans qui sont dépistées.

Explication

L'efficacité du dépistage organisé dépend largement de l'intervalle entre les examens de dépistage. L'intervalle entre deux examens de dépistage est actuellement fixé à 2 ans. Dans les études sur l'effectivité du dépistage, l'intervalle entre les examens de dépistage allait de 12 à 33 mois.

Il y a peu d'éléments prouvant qu'un dépistage annuel des femmes de plus de 50 ans serait plus efficace qu'un dépistage bisannuel. Par contre il y a environ deux fois plus d'inconvénients (comme le nombre de faux-positifs et de biopsies inutiles) liés au dépistage annuel. Lorsque l'intervalle dépasse deux ans, l'efficacité du dépistage diminue rapidement car la probabilité de développer un cancer de l'intervalle augmente. [64]

Base de la recommandation

Dans la communication, il est important de ne pas considérer uniquement la diminution relative de la mortalité mais également la réduction du risque absolu. Ceci peut être illustré par le nombre de personnes qu'il faut dépister pour éviter un décès. Ce rapport se retrouve dans la littérature sous l'abréviation ñ*NNS*ò *the Number of women Needed to Screen to prevent one breast cancer death.* [Le nombre de femmes qu'il faut dépister pour empêcher un décès dû au cancer du sein].

Selon la revue Cochrane, il faut inviter au minimum 2 000 femmes pendant 10 ans au dépistage pour éviter un décès dû au cancer du sein.[65] Avec un niveau de participation de 80% et un dépistage tous les deux ans, cela revient à effectuer au minimum 9 600 (2 000 x6 x0,8) examens de dépistage. Aux Pays-Bas, selon des calculs du modèle, il faut que 1 200 femmes passent une fois un examen de dépistage pour éviter un décès dû au cancer du sein.[66] Cela correspond *grosso modo* aux résultats de l'étude suédoise « Two-County » : 1 300 à 1 700 examens de dépistage pour un cas de décès évité (pour les femmes à partir de 40 ans).[67]

Les données chiffrées du KCE estiment qu'il faut dépister 300 femmes au lieu de 2 000 pour éviter un décès dû au cancer du sein (NNS) .[68] D'où vient cette grande différence ?

Les résultats beaucoup moins favorables de la revue Cochrane reposent sur une méta-analyse des seules études de dépistage qui ont été considérées comme appropriées (Malmö, UK Age et deux études canadiennes). En outre, les grandes différences dans ces estimations

sont dues principalement à la durée de la période de dépistage et de suivi et à l'âge des femmes dépistées.

C'est ce qu'illustrent les résultats de l'étude « Two-County ». Avec une période de suivi de 29 ans maximum, cette étude a démontré qu'il a fallu dépister 400 à 500 femmes pour éviter un décès dû au cancer du sein pendant le programme de dépistage expérimental qui a duré 7 ans.[69] Le NNS devrait être au moins deux fois plus élevé (donc moins favorable) si le calcul était effectué uniquement sur les dix premières années de suivi.

Les calculs de la revue Cochrane concernent les résultats après 7 années de suivi. La période du dépistage proprement dit a également son importance. Si le dépistage avait duré 10 années au lieu de 7 années, le NNS ne serait plus que de 300 par cas de décès évité.[70]
L'âge auquel on effectue le dépistage a également son importance. Pour les femmes de 50 à 70 ans, le NNS est d'environ 300 (au lieu de 400 à 500 pour les femmes de 40 à 74 ans) dans le cas d'un dépistage sur 7 ans. [71]
Le centre fédéral d'expertise (KCE) s'est basé sur les données de cette étude pour sa communication au grand public.[72] Selon le centre fédéral d'expertise (KCE), au moins trois décès dus au cancer du sein seraient évités dans le cadre du dépistage organisé flamand (femmes à partir de 50 ans) après le dépistage de 1 000 femmes pendant 10 ans.

Quels sont les inconvénients à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein?

Recommandations

Tenir compte et parler à la patiente des inconvénients du dépistage décrits ci-dessous:

- Les examens de dépistage peuvent provoquer un stress psychologique *(Grade 2A).* Des résultats faussement positifs entraînent stress et anxiété. En Flandre, dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, le pourcentage de faux positifs est de 2 à 4% par tour de dépistage. Selon les directives européennes, un pourcentage de 3 à 7% de faux positifs est acceptable. Il y a toutefois une nette différence entre le premier tour de dépistage et les tours suivants *(Grade 2A).*

- Les examens de dépistage conduisent à des sur-diagnostics et à des sur-traitements. Chez un certain pourcentage de femmes, la tumeur détectée par le dépistage ne serait jamais devenue significative sur le plan clinique sans dépistage. Il n'est pour le moment pas possible d'estimer scientifiquement avec précision le pourcentage de sur-diagnostics. Les estimations vont de 3 à 30% *(Grade 2C).* Les estimations du groupe Euroscreen basées sur des études européennes parlent de 6,5% (extrêmes de 1 à 10%) de sur-diagnostics. Dans sa communication sur le dépistage organisé en Flandre, le Centre fédéral d'expertise (KCE) parle de 10% [de sur-diagnostics] *(CBP).*

- Les examens de dépistage utilisent des rayonnements ionisants susceptibles d'induire des tumeurs. Le risque cumulé de mourir d'un cancer du sein induit par les rayons X utilisés lors du dépistage par mammographie est estimé entre 1 et 10 pour 100 000 femmes, et est fonction de l'âge, de la fréquence et de la durée du dépistage. Il s'agit d'un facteur 100 comparativement aux éventuels décès évités qui sont d'au minimum 1 pour 2 000. On estime que le risque de développer une tumeur induite par des rayons X est de 0,22-0,50 pour 1 000 femmes (pour les femmes en dessous de 50 ans, avec 10 années de dépistage à partir de 40 ans) (NNH 2000-4545). Ces chiffres sont à prendre avec précaution car on ne dispose que de preuves indirectes. *(CBP).*

- Les examens de dépistage peuvent être ressentis par la patiente comme douloureux et inconfortables *(CBP).*

Explication

Les inconvénients les plus importants du dépistage du cancer systématique sont les faux positifs, les faux négatifs, les sur-diagnostics entrainant des traitements évitables, les risques liés aux examens et le délai d'attente avant d'obtenir le résultat. Du fait du contrôle de qualité et de la double lecture, les faux positifs et les faux négatifs sont moins fréquents avec le dépistage organisé qu'avec les d'examens réalisés en dehors de ce programme. Mais le risque de sur-diagnostic est présent aussi bien avec le dépistage organisé qu'avec les examens individuels.

Résultats faussement positifs

Le risque cumulé d'obtenir un résultat faussement positif sur une longue période de dépistage du cancer du sein n'est pas négligeable. Ces faux positifs ont des conséquences relativement

lourdes (sur le plan psychologique, physique et financier) pour ces femmes qui doivent subir une série d'examens complémentaires comme de nouvelles mammographies, des échographies et des examens plus invasifs comme les biopsies.[73]
Des résultats faussement positifs peuvent également rendre inutilement inquiètes des femmes en bonne santé. Les résultats des études sur ce sujet sont équivoques : il est rare que l'anxiété provoquée par un résultat anormal soit bien documentée. De plus, il n'est absolument pas précisé si l'anxiété induite chez la femme persiste ou non après l'exclusion du diagnostic de cancer.

Résultats faussement négatifs

La sensibilité de la mammographie de dépistage varie de 70 à 94% selon l'étude. Un certain nombre de femmes sont donc rassurées à tort. Ces examens faussement négatifs peuvent retarder le diagnostic. La femme rassurée à tort n'aura pas tendance à consulter aussi rapidement lorsqu'elle présente des symptômes alarmants. Selon les estimations les plus récentes, un tiers des cancers surviendraient dans l'intervalle entre deux examens de dépistage [cancers de l'intervalle] pendant la période de dépistage bisannuel sur dix ans.[74] L'évaluation du programme néerlandais a estimé que la fréquence annuelle de ces cancers de l'intervalle est de deux cas pour 1 000 femmes (de 50 et 69 ans).[75]

Sur-diagnostic

Un article de revue a montré que les estimations du pourcentage de sur-diagnostics par le dépistage du cancer du sein variait de 0 à 54%.[76] Cette variation est due en grande partie aux différentes définitions utilisées pour le « sur-diagnostic ».[77]
Une deuxième explication est que certaines estimations ne reposent que sur la période d'introduction du dépistage organisé, sans tenir compte suffisamment du « lead time » [Tr. : devancement]. Grâce au dépistage, le cancer du sein est découvert plus tôt qu'il ne le serait sans dépistage. Cela signifie que pendant la période d'introduction du dépistage organisé, des cancers du sein sont observés plus souvent que d'habitude.
Troisièmement, il y a de réelles différences sur le plan de « l'intensité » du programme de dépistage (limites d'âge, intervalles entre les examens de dépistage, seuil pour adresser la patiente). Ou encore les estimations du degré de sur-diagnostics peuvent se rapporter au dépistage opportuniste plutôt qu'au dépistage organisé.[78]
Le dépistage opportuniste induit des sur-diagnostics du fait qu'il est souvent réalisé une fois par an et qu'il concerne de nombreuses femmes de moins de 50 ans. Ce qui augmente la probabilité de devoir référer la patiente et de découvrir des anomalies. Enfin, il y a de grandes différences sur le plan de la méthodologie concernant des examens et des modèles utilisés pour estimer le degré de sur-diagnostics.[79]

Risques liés au test

Le risque de développer un cancer induit par l'irradiation est actuellement relativement faible en raison de l'amélioration des techniques radiologiques. En s'appuyant sur les données épidémiologiques concernant les cancers induits par des doses élevées de rayons X, on peut dire que pour 100 cancers du sein détectés grâce au programme de dépistage du cancer du sein, un seul cas supplémentaire est provoqué par les rayons X utilisés. Cette estimation vaut pour la tranche d'âge ciblée par le programme de dépistage (femmes de 50 à 69 ans inclus). On considère que ce risque est négligeable. Plus la femme est jeune lors de son exposition aux rayons X, plus son risque de développer un cancer augmente. Dès lors, il est vrai si l'on

incluait les femmes à partir de 40 ans dans le groupe ciblé par le programme de dépistage, sur 100 tumeurs mammaires détectées par le programme de dépistage chez les femmes de 40 à 50 ans, 4 serait induites par les rayons X utilisés. C'est l'une des raisons pour lesquelles le dépistage est limité à la tranche d'âge de 50 à 69 ans inclus.[80]

Délai pour obtenir le résultat

Dans le cas d'une mammographie « diagnostique », la patiente reçoit immédiatement le résultat après l'examen. Dans le cas du dépistage organisé, ce n'est pas le cas parce que le dossier (images et protocole) doit d'abord être envoyé dans un centre où aura lieu une deuxième (et éventuellement une troisième) lecture. De ce fait, la femme doit attendre avant de recevoir le résultat de son examen. La Commission européenne indique cependant que les femmes dépistées devraient obtenir ce résultat dans les trois semaines (21 jours calendriers). Sur le plan psychologique, ce temps d'attente peut peser lourdement. C'est pourquoi des efforts sont faits pour réduire au maximum ce délai. Le Centre de dépistage du cancer publie régulièrement ses résultats. Après des efforts en ce sens, les délais cibles demandés par la Commission européenne ont été atteints ces dernières années.

Base de la recommandation

Les inconvénients éventuels du dépistage du cancer sont rarement quantifiés : il ressort d'une analyse de 57 études randomisées avec groupes témoins que seuls le sur-diagnostic et les résultats faussement positifs sont quantifiés (respectivement dans 7% et 4% des études). L'effet du dépistage du cancer sur la (diminution de la) mortalité due au cancer est mentionné dans 89% des études. Dans la recherche sur le cancer, le manque d'informations quantifiables au sujet des inconvénients du dépistage rend souvent difficile voire impossible la mise en balance des avantages et des inconvénients. [81]

Récemment, une étude américaine a vérifié à l'aide d'un questionnaire en ligne envoyé à 317 personnes (hommes et femmes) de 50 à 69 ans si leur médecin les avait mis au courant des risques liés au dépistage du cancer, y compris des risques de sur-diagnostic et du sur-traitement. Seuls 9,5% des patients interrogés ont déclaré avoir été informés à ce sujet ; neuf personnes ont indiqué que leur médecin avait quantifié le risque de sur-diagnostic, quoiqu'avec des surestimations et des sous-estimations des risques connus actuellement.[82]
Le dernier rapport annuel de l'INAMI montre le taux de réponse au dépistage du cancer du sein en Belgique : ce rapport montre que les femmes de 50 à 69 ans ne sont pas toujours correctement informées pour suivre les programmes officiels de dépistage du cancer du sein, que les examens de dépistage effectués en dehors du programme de dépistage officiel sont plus nombreux que ceux du dépistage organisé du cancer du sein et que 36% des femmes âgées d'une quarantaine d'années ont déjà passé un examen des seins. Il y a dans ce domaine de très grandes différences régionales : en Flandre, on estime que la participation au dépistage organisé est deux fois plus élevée que la participation aux examens effectués en dehors du dépistage organisé.[83]

Mammographies faussement positives

Une femme qui n'a pas de cancer aurait, après dix mammographies successives, une chance sur deux d'avoir une mammographie faussement positive. Avec ces résultats, elle a 22% de chances de subir une biopsie.

Des estimations plus modérées s'appuient sur la base de données norvégiennes sur le dépistage.[84] Une femme de 50 - 51 ans qui passerait une mammographie tous les deux ans pendant 20 ans aurait un risque cumulé de 20,8% d'être rappelée à cause d'un résultat faussement positif. Ces mêmes résultats faussement positifs entrainent des examens cytologiques par aspiration et des biopsies (risques respectifs après 20 ans : 1,5 et 0,9%).
Une étude danoise qui a utilisé cette même méthodologie et qui a accepté l'hypothèse de l'indépendance entre les résultats de dépistages successifs, a estimé que le risque cumulé d'obtenir un résultat faussement positif au dépistage était de 15,8% pour les femmes dans la région de Copenhague et de 8,1% pour les femmes dans la région de Fyn.[85]
Selon des données néozélandaises, 34% des femmes (de 50 à 69 ans) auraient un résultat faussement positif après avoir participé pendant vingt ans au dépistage bisannuel.[86]
Sur la base de la performance du programme flamand de dépistage, le Centre fédéral d'expertise (KCE) utilise les données suivantes : sur 1.000 femmes de 50 à 69 ans qui participent au dépistage du cancer du sein dans le cadre du programme flamand de dépistage du cancer du sein, 34 seront rappelées pour des examens complémentaires. Chez 26 de ces femmes, il s'avèrera qu'il s'agissait d'une fausse alarme ; 8 femmes devront subir une biopsie et un cancer du sein sera détecté chez 4 d'entre elles. [87]
Dans ce sous-groupe, les résultats « faussement positifs » sont un inconvénient majeur du dépistage, sans aucun avantage en contrepartie. Chez près de deux tiers des femmes ayant un résultat de dépistage faussement positif, la correction a été possible à l'aide d'une technique d'imagerie diagnostique non invasive.[88] Pendant cette période, les signes de dépression et l'anxiété augmentent, surtout lorsqu'une biopsie est nécessaire. Les craintes diminuent un mois après l'obtention d'un résultat favorable. [89]
Les résultats à plus long terme varient. Les études avec des outils de mesure spécifiques à ce cancer indiquent que le dépistage peut avoir des effets psychologiques négatifs pouvant durer trois ans, surtout en cas de suivi invasif.[90] Avec des instruments de mesure de l'anxiété et de la dépression, aucune différence n'a cependant pu être mise en évidence par rapport aux personnes correspondantes avec un résultat négatif (favorable), après six semaines ou après trois mois. [91]

Faux négatifs

L'inconvénient d'un résultat faussement négatif est que les femmes concernées n'ont tiré aucun avantage du dépistage. Du fait qu'elles sont erronément rassurées, ces femmes et leurs médecins seront peut-être moins attentifs à a survenue de plaintes ou de symptômes qui pourraient faire penser au cancer du sein et postposeront peut-être les mesures devant être prises. Ce report (*patient delay*) peut retarder l'instauration du traitement et conduire à des perspectives moins favorables pour la patiente que s'il n'y avait pas eu de dépistage.
Vu qu'il n'est pas rare d'entendre que le dépistage pourrait conduire à rassurer faussement les patientes, une étude s'est intéressée à ce sujet à Rotterdam. Il en est ressorti que les patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient participé au programme de dépistage n'avaient pas attendu plus longtemps que les patientes non dépistées avant de consulter le médecin dès les premiers signes d'anomalies mammaires.[93]
Les faux-négatifs peuvent avoir d'autres effets néfastes : déception et incompréhension, parfois également des procédures juridiques et, après la survenue d'un cancer de l'intervalle, ébranler la confiance dans le dépistage organisé. Mais il n'y a aucune étude sur ce sujet.
Dans le programme de dépistage flamand, il y a depuis quelques années un lien entre la base de données Héraclès qui contient toutes les données du programme de dépistage et le

Registre du cancer. Ces résultats sont disponibles dans le rapport annuel du Centre de dépistage du cancer.[94]
Lorsque l'on compare ces résultats aux normes européennes prédéfinies, nous constatons que ces normes sont atteintes. Pendant les années d'introduction du programme de dépistage, le ratio d'incidence des cancers de l'intervalle a atteint la norme souhaitée (respectivement <30% et <50% la première et la deuxième année qui ont suivi le dépistage). Ce n'est qu'en 2003 que la norme de 30% fut dépassée de justesse au cours de la première année qui a suivi le dépistage.

Sur-diagnostic et traitements évitables

Une étude de 2004 a analysé l'évolution de l'incidence du cancer du sein en Norvège et en Suède depuis l'introduction du dépistage.[95] Dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, l'incidence avait augmenté respectivement de 54% et de 45% dans ces deux pays. Cette incidence accrue s'explique partiellement par la découverte de tumeurs qui seraient restées cachées en l'absence de dépistage. Les autopsies montrent également la présence de cancers du sein occultes chez 4 à 14% des femmes décédées d'autres causes. Une partie de ces tumeurs sont des cancers canalaires *in situ* (CCIS) qui peuvent rester inchangés pendant des années et éventuellement régresser et qui ne doivent pas être traités.
Sur la base de données nationales américaines relatives aux femmes à partir de 40 ans qui ont subi au cours des 30 dernières années une mammographie de dépistage, on a estimé qu'un cancer du sein avait été sur-diagnostiqué chez plus de 70 000 femmes en 2008, soit 31% de l'ensemble des cancers du sein constatés cette année-là.[96]
Une étude norvégienne a montré 15 à 25% de sur-diagnostics de cancer du sein invasif (donc à l'exclusion des CCIS) chez les femmes dans la tranche d'âge visée par le dépistage (50-69 ans) pendant la phase d'introduction du programme de dépistage (1996-2005).[97]
Les estimations pour les autres pays sont souvent encore plus élevées. Une méta-analyse est arrivée à un résultat final de 52% de sur-diagnostics dans la tranche d'âge visée par le dépistage.[98] On peut objecter à cette méta-analyse qu'il s'agissait principalement de pays où le dépistage a été introduit progressivement ; de ce fait le pic de prévalence attendu est ventilé sur une longue période et il est difficile de faire la distinction entre le pic de prévalence et les sur-diagnostics.
La plupart des études portent en général uniquement sur la phase d'introduction du programme de dépistage et non sur la phase de stabilité ultérieure. Les études avec correction adéquate pour le « *lead time* » [devancement] et le risque de fond arrivent à des pourcentages de sur-diagnostics significativement plus bas : entre 1 et 10% de sur-diagnostics par rapport à l'incidence attendue sans dépistage.[99] Cela signifie que « l'excès » de sur-diagnostics dans la phase stabilisée est en grande partie compensé par le « manque » à un âge plus avancé.

Le programme de dépistage néerlandais a accordé une attention particulière au calcul des sur-diagnostics. Un rapport néerlandais récent mentionne 3% de sur-diagnostics (ce qui correspond à *grosso modo* 8% des cancers dépistés). Ce chiffre se situe dans la gamme mentionnée ci-dessus.[100]

Pour la Flandre, le rapport du Centre fédéral d'expertise estime qu'il y a environ 10% de sur-diagnostics. Si 1.000 femmes sont dépistées pendant 10 ans, 3 femmes dans la tranche d'âge de 50 à 59 ans seront traitées en trop (38 traitements du cancer du sein au lieu de 35). Dans

la tranche dâge de 60 à 69 ans, sur 1.000 femmes dépistées, 4 seront traitées en trop (44 traitements du cancer du sein au lieu de 40).[101]

Sur-traitement

Il a été suggéré que le dépistage entraînerait jusquâ 20% de mammectomies supplémentaires. Cette déclaration repose sur des études de dépistage canadienne et suédoise qui ont été effectuées à lâpoque où la mammectomie était la norme dans le traitement du cancer du sein.[102]

Le rapport néerlandais relatif au programme de dépistage parle également de sur-traitements, mais pas autant que ce que lôn avait supposé.[103]

Au cours des premières années du programme de dépistage aux Pays-Bas, le nombre de mammectomies/100 000 femmes de 50 à 69 ans a augmenté suite au pic de prévalence dont nous avons parlé. Mais à partir de 1993, ce nombre de mammectomies a diminué. Dès 1998, il était inférieur à celui avant lôintroduction du programme de dépistage, et ce tant en valeur absolue quâen valeur relative. Cela valait également pour les femmes de plus de 70 ans, alors quôil y avait une légère augmentation chez les femmes en dessous de 50 ans.[104]

En Italie, le programme de dépistage a été élargi à 17 régions entre 1997 et 2001 et la fréquence des mammectomies y a diminué de 110 à 89/100.000 femmes dans la tranche dâge de 50 à 70 ans.[105]

En République dôIrlande, le nombre de mammectomies a augmenté les deux premières années du programme de dépistage (2000-2001) en passant de 149 à 190/ 100.000 femmes de 50 à 65 ans invitées à participer au dépistage. Ce nombre a ensuite diminué pour atteindre 98 de mammectomies/100.000 femmes en 2009.[106]

En Irlande du Nord, le dépistage ne semble pas non plus avoir entraîné davantage de mammectomies.[107]

En Norvège, le nombre de mammectomies a diminué de 156/100.000 femmes dans la tranche dâge du dépistage dans les années ayant précédé le programme de dépistage (1993-1995)) à 106/100.000 femmes dans les années qui ont suivi la phase dôintroduction de ce programme (2005-2008).[108]

On peut faire valoir ici que la fréquence des mastectomies aurait également diminué sans programme de dépistage. Les traitements nôont pas arrêté de sâaméliorer fortement ces dernières années. Une comparaison contemporaine au cours de la phase dôintroduction du dépistage (1996-2007) a montré que parmi les femmes ayant été invitées à participer au programme de dépistage norvégien et chez qui un cancer du sein avait été diagnostiqué, 48% ont subi une mastectomie (pour les participantes, il sâagissait de 38%) contre 58% chez les femmes non invitées au dépistage.[109]

On ne dispose pas de chiffres publiés à ce sujet pour la Flandre et pour la Belgique.

Risques liés aux examens

Le dépistage mammographique est un examen radiologique. Il expose les participantes à des rayons ionisants.

Dâaprès lâétude du Professeur Bosmans qui a été réalisée en Flandre, la dose utilisée lors dôune mammographie numérique est différente en fonction du type dâexamen.[110] La dose de rayons X moyenne et médiane pour un patient est supérieure de 60 à 77% en cas de

mammographie analogique (type CR) (2,16 et 2,04 mGy) par rapport à la mammographie numérique directe (type DR) (1,35 et 1,26 mGy).

D'après une étude américaine, la dose délivrée à la glande mammaire serait cinq fois plus faible avec une mammographie numérique qu'avec une mammographie analogique. À titre de comparaison : une dose de 1,3 mGy correspond à trois semaines et demie d'exposition aux rayonnements d'origine naturelle dans l'environnement [1,3 mGy x 0,12 (facteur pondéral du tissu mammaire) (= 0,156 milliSievert) : 2,4 milliSievert (exposition environnementale annuelles aux rayonnements) x 365 jours = 24 jours].

En comptant sur une participation à 100%, et dans le cas de seulement deux clichés de chaque sein lors du premier dépistage, une étude de modèle a estimé la dose cumulée à 18,2 mGy (14 x 1,3). A partir de ces chiffes, on a estimé sur la base du modèle BEIR ï VII (estimation des risques liés aux rayonnements) le nombre de décès dus au cancer du sein suite au dépistage pour une population simulée de 100 000 femmes de 0 à 100 ans en 1989. En comptant sur une participation à 100%, un dépistage bisannuel dans la tranche d'âge de 50 à 75 ans entraînerait 1,6 cas de cancer du sein mortel/100 000 femmes de la population simulée en 1989, alors qu'il éviterait 1 121 décès dus au cancer du sein dans cette même population.

Deux clichés standard de chaque sein à chaque dépistage double le nombre de décès dus aux rayonnements ionisants pour atteindre 3,2 cas/100 000 femmes (en cas de niveau de participation de 100%). D'autres auteurs sont arrivés à une estimation inférieure, à savoir 2,2 cas mortels de cancer du sein/100 000 femmes en cas de deux clichés standards de chaque sein, bien qu'ils aient pris en compte une dose plus élevée (1,8 mGy).

Temps d'attente de la communication des résultats

Dans le circuit de la mammographie diagnostique, la patiente reçoit immédiatement le résultat après l'examen. Dans le circuit de la mammographie de dépistage, cela n'est pas possible car le dossier (images et protocole) doit d'abord être transmis dans un centre où a lieu une deuxième (et éventuellement une troisième) lecture. De ce fait, la femme doit attendre les résultats de l'examen. La Commission Européenne indique cependant que les femmes dépistées doivent recevoir ce résultat dans les 3 semaines (soit 21 jours calendrier). Néanmoins, ce temps d'attente peut peser lourdement psychologiquement ; tout doit donc être fait pour réduire au maximum cette période d'attente.

Messages-clés

1ère partie: Le profil de risque

A quel moment dois-je établir un profil de risque pour mes patientes ?

- Réaliser une anamnèse familiale détaillée du cancer du sein (*Grade 1C*):
  - lorsqu'une femme sans antécédents de cancer du sein se présente en première ligne avec des plaintes mammaires;
  - lorsqu'elle s'inquiète de la survenue de cancers du sein chez des membres de sa famille.
- Sur la base de l'anamnèse, faites une classification du risque de cancer du sein et proposer une prévention adaptée (*Grade 1C*).
- Envisager de faire une anamnèse détaillée chez les femmes suivantes (*Grade 2C*):
  - les femmes de plus de 35 ans qui prennent la pilule et
  - les femmes chez qui une hormonothérapie de substitution prolongée est envisagée.
- Les médecins doivent pouvoir apporter des réponses aux inquiétudes au sujet du risque de cancer du sein familial. Mais ils ne doivent pas chercher à identifier de manière proactive les femmes avec une histoire familiale de cancer du sein (*Grade 2 C*).

Comment établir le profil de risque de mes patientes ?

- Réaliser une anamnèse familiale portant sur les membres de la famille au premier et au deuxième degré tant du côté maternel que du côté paternel (*Grade 1C*).
- Le premier degré comprend la mère, le père, les frères, les soeurs, les fils et les filles. Le deuxième degré comprend les grand-pères, les grand-mères, les petits-enfants, les oncles, les tantes, les nièces, les neveux, les demi-frères et les demi-sî urs. Les autres membres de la famille comme les arrière-grand-parents, les arrière-petits-enfants, les petits-cousins et nièces, les grand-oncles et grand- tantes appartiennent au troisième degré et ne sont pas concernés dans ce type d'anamnèse familiale.

Comment parler à mes patientes de leur profil de risque?

- Informer les femmes qui souhaitent des informations sur leur risque familial, leur risque personnel de développer un cancer du sein sur la base de leur anamnèse familiale mais les informer également des incertitudes liées à cette détermination du risque (*Grade 2C*).
- Les médecins peuvent utiliser l'algorithme mentionné dans l'explication (*CBP*).
- Donner des informations standard sur le risque familial aux femmes qui ne répondent pas aux critères justifiant une consultation dans un centre de génétique. Ces femmes doivent être adressées dès l'âge de 50 ans au programme de dépistage standard (*Grade 2C*).
- Les femmes qui sont adressées à un centre de génétique devraient y recevoir un résumé par écrit de la consultation où figurent leurs données personnelles en matière de risque. Dans ce calcul du risque, il est préférable de présenter les informations de différentes manières (par ex. à la fois en valeur numérique et en évaluation qualitative du risque) (*Grade 2C*).

Qui dois-je adresser à un centre de génétique ?

Ne PAS envoyer une femme *sans antécédents personnels* de cancer du sein pour des tests génétiques complémentaires si son anamnèse familiale montre qu'il n'y a qu'un seul parent au premier ou au deuxième degré ayant eu un cancer du sein diagnostiqué à 40 ans ou après 40 ans (*Grade 1C*).

Adresser les femmes à un centre de génétique si au moins un parent au premier ou au deuxième degré est atteint d'un cancer du sein et si l'une des conditions suivantes est remplie (*Grade 1C*):

- cancer du sein bilatéral chez un parent au premier ou au deuxième degré,
- cancer du sein chez un parent au premier ou au deuxième degré de sexe masculin
- cancer de l'ovaire chez un parent au premier ou au deuxième degré,
- origine juive ashkénaze,
- sarcome chez un parent au premier ou au deuxième degré diagnostiqué avant 45 ans,
- gliome ou cancer des glandes surrénales (cortex) chez des enfants,
- carcinomes multiples compliqués à un jeune âge
- antécédents de cancer du sein du côté paternel (au moins deux parents dans la famille du côté paternel).

Adresser pour un suivi des femmes sans antécédents personnels de cancer du sein mais qui répondent aux *critères suivants* (*Grade 1C*) :

- une femme de la famille au premier degré avec un cancer du sein diagnostiqué avant 40 ans;
- un homme de la famille au premier avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge
- une femme de la famille au premier degré avec un cancer du sein bilatéral, la première tumeur ayant été diagnostiquée avant 50 ans;

- deux membres de la famille au premier degré ou un membre de la famille au premier degré et un membre de la famille au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge
- un membre de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge et un membre de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer de l'ovaire diagnostiqué à n'importe quel âge et au minimum un de ceux-ci est un membre de la famille au premier degré;
- trois membres de la famille au premier ou au deuxième degré avec un cancer du sein diagnostiqué à n'importe quel âge.

Comment dois-je aborder les tests génétiques ?

Adresser les femmes admissibles pour un dépistage génétique à centre spécialisé en « counseling » génétique. Dans ce centre, une évaluation doit avoir lieu avant le dépistage génétique en calculant la probabilité que la femme soit porteuse d'une mutation de gènes (*Grade 1C*).

2ème Partie : orientation

Quelles femmes sans risque familial accru dois-je envoyer au dépistage ?

- Ne pas envoyer systématiquement les femmes de 40 à 49 ans à la mammographie de dépistage (*Grade 1B*).
- Adresser les femmes de 50 à 69 ans au dépistage par mammographie de routine tous les deux ans dans le cadre du dépistage systématique (*Grade 1B)*
- Ne envoyer les femmes de 70 à 74 ans au dépistage par mammographie.de routine tous les deux ans que si elles sont en bon état de santé général (*Grade 1B*).

Quelles femmes avec un risque familial modérément accru dois-je envoyer au dépistage ?

- Ne pas envoyer pas au dépistage par mammographie des femmes avec un risque familial modérément accru avant l'âge de 40 ans (*CBP*).
- Envisager de envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans une fois par an au dépistage organisé avec mammographie dans un centre de mammographie de dépistage agréé travaillant selon les exigences de qualité du programme de dépistage (*CBP*).
- Envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans tous les deux ans au dépistage organisé avec mammographie dans le cadre du programme de dépistage *(Grade 1B).*
- Envoyer les femmes avec un risque modérément accru dans la tranche d'âge de 70 à74 ans tous les deux ans au dépistage organisé avec mammographie à condition que ces femmes aient un bon état de santé général *(Grade 1B).*
- Ne pas envoyer les femmes avec un risque modérément accru à un dépistage par IRM ou par échographie (*CBP*).

3ème partie : choix en connaissance de cause

Quels sont les avantages et les inconvénients du dépistage dont le médecin généraliste doit discuter avec ses patientes pour qu'elles puissent décider en connaissance de cause de se faire dépister ou non ?

À quel moment et comment parler des avantages et des inconvénients du dépistage ?

Parler à la patiente des avantages et des inconvénients de la mammographie de dépistage pour lui permettre de prendre une décision éclairée *(Grade 2C).*

Quels sont les avantages à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein ?

- Dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, la mortalité due au cancer du sein diminue d'au moins 20% (IC à 95% RR: 0,73-0,88) *(Grade 1A).*
- Chez les femmes âgées de 69 à 74 ans, la mortalité due au cancer du sein diminue également d'au moins 20% (RR 0,81 : 0,61-1,07) *(Grade 2C).* (Ce chiffre est moins fiable en raison du petit nombre de femmes incluses dans les études.)
- Le risque absolu diffère en fonction de la catégorie d'âge. Il diminue de 0,13% chez les femmes de 50 à 69 ans qui sont dépistées. Il diminue de 0,22% dans la tranche d'âge de 69 à 74 ans. Il ne diminue que de 0,05% chez les femmes dans la tranche d'âge de 40 à 49 ans qui sont dépistées.

Quels sont les inconvénients à prendre en compte lorsque je conseille un dépistage du cancer du sein?

Tenir compte et parler à la patiente des inconvénients du dépistage décrits ci-dessous:

- Les examens de dépistage peuvent provoquer un stress psychologique *(Grade 2A).* Des résultats faussement positifs entraînent stress et anxiété. En Flandre, dans la tranche d'âge de 50 à 69 ans, le pourcentage de faux positifs est de 2 à 4% par tour de dépistage. Selon les directives européennes, un pourcentage de 3 à 7% de faux positifs est acceptable. Il y a toutefois une nette différence entre le premier tour de dépistage et les tours suivants *(Grade 2A).*

- Les examens de dépistage conduisent à des sur-diagnostics et à des sur-traitements. Chez un certain pourcentage de femmes, la tumeur détectée par le dépistage ne serait jamais devenue significative sur le plan clinique sans dépistage. Il n'est pour le moment pas possible d'estimer scientifiquement avec précision le

pourcentage de sur-diagnostics. Les estimations vont de 3 à 30% *(Grade 2C).* Les estimations du groupe Euroscreen basées sur des études européennes parlent de 6,5% (extrêmes de 1 à 10%) de sur-diagnostics. Dans sa communication sur le dépistage organisé, le Centre fédéral d'expertise (KCE) utilise un chiffre de 10% [de sur-diagnostics] *(CBP).*

- Les examens de dépistage utilisent des rayonnements ionisants susceptibles d'induire des tumeurs. Le risque cumulé de mourir d'un cancer du sein en relation avec les rayonnements ionisants utilisés lors du dépistage mammographique est estimé entre 1 et 10 pour 100 000 femmes, et est fonction de l'âge, de la fréquence et de la durée du dépistage. Il s'agit d'un facteur 100 comparativement aux éventuels décès évités qui sont d'au minimum 1 pour 2 000. On estime que le risque de développer une tumeur induite par des rayons X est de 0,22-0,50 pour 1 000 femmes (pour les femmes en dessous de 50 ans, avec 10 années de dépistage à partir de 40 ans) (NNH 2000-4545). Ces chiffres sont à prendre avec précaution étant donné que l'on ne dispose que de preuves indirectes. *(CBP).*

- Les examens de dépistage peuvent être ressentis par la patiente comme douloureux et inconfortables *(CBP).*

Centres de Génétique médicale

1. Centre de Génétique Humaine CHU LIEGE
Domaine Universitaire du Sart Tilman Bât B 35 4000 LIEGE
Dr Philippe GOYENS
04 / 366 72 38
www.genetique-hum-ulg.be

2. Institut de Pathologie et de Génétique CHARLEROI
Avenue Georges Lemaître, 25 6041 GOSSELIES
Professeur Christine VERELLEN-DUMOULIN
071 / 47 30 47
ipg@ipg.be

3. Centre de Génétique Humaine UCL BRUXELLES
Cliniques Universitaires St Luc Avenue Hippocrate 10 1200 BRUXELLES
Dr NASSOGNE
02 / 764 10 68
www.ucl.ac.be

4. Hôpital Universitaires des Enfants HUDERF BRUXELLES
Avenue JJ Crocq, 12 1020 BRUXELLES
Dr Philippe GOYENS
02 / 477 32 16
www.huderf.be

5. Service de Génétique Médicale ULB BRUXELLES
Hôpital Universitaire ERASME
Route de Lennik, 808 1070 BRUXELLES
Professeur M. ABRAMOWICZ
02 / 555 64 30
www.ulb.ac.be/erasme/fr/services/medicaux/genmed/index

Précautions préalables

Aide informatique à l'histoire familiale ou autre: algorithmes de soutien numérique intégré dans le dossier médical informatisé (DMI). Informations facilement accessibles au patient au sujet du risque familial et du dépistage génétique.

Agenda de recherche

La problématique des seins avec un tissu mammaire dense (BI RADS 4): faut-il conseiller l'échographie comme outil de dépistage complémentaire après la mammographie dans le cas de seins avec un tissu mammaire dense?

Élaboration de la recommandation

Les auteurs

- Bart Garmyn est médecin du travail, membre du Groupe de travail flamand sur le dépistage du cancer du sein et responsable du thème du cancer du sein auprès de Domus Medica;
- Frans Govaerts est médecin généraliste et coordinateur de la prévention auprès de Domus Medica;
- Lieve Peremans est médecin généraliste également attachée au Département des soins de première ligne et des soins interdisciplinaires, Université d'Anvers;
- Mireille van Goethem est chef de clinique du Service de radiologie de l'hôpital universitaire d'Anvers et membre du Groupe de travail flamand sur le dépistage du cancer du sein.
- Guido Van Hal est sociologue médical attaché à l'Université d'Anvers ; Il est également membre du Groupe de travail flamand sur le dépistage du cancer du sein et membre du conseil d'administration du Centre de dépistage du cancer.
- Eric Van Limbergen est radiothérapeute et oncologue, spécialisé dans le cancer du sein à l'Hôpital universitaire du Gasthuisberg (affilié à l'Université Catholique de Leuven), membre du groupe de travail flamand sur le dépistage du cancer du sein et président du conseil d'administration du Centre de dépistage du cancer.
- Tjalma Wiebren est gynécologue. Il est également coordinateur médical de la clinique du sein à l'hôpital universitaire d'Anvers.

Ces auteurs ont été choisis en raison de leur expertise spécifique (experts en méthodologie, experts en matière de dépistage du cancer du sein, MG-médecins de première ligne, experts en santé publique) pour avoir une équipe d'auteurs multidisciplinaires.

Méthodologie et recherche dans la littérature

Afin de ne pas surcharger le texte avec des considérations méthodologiques, chaque question clinique n'a fait l'objet que d'un résumé sommaire sur les données étayant les recommandations correspondantes. Une description plus détaillée des différentes étapes ayant permis l'élaboration des recommandations est disponible dans une série de documents séparés et est disponible sur demande via Domus Medica.

Cette recommandation a été élaborée selon le canevas pour le développement des recommandations, qui a été convenu et établi par écrit en 2007 avec le Centre fédéral dôexpertise en soins de santé, la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) et le « Belgian Centre of Evidence-Based Medicine » (CEBAM)[111.]

La grille ADAPTE

Les recommandations ont été adaptées selon la méthode ADAPTE.[112]Cette méthode consiste en 24 étapes, réparties en trois phases. Les étapes importantes sont la recherche des recommandations adéquates, lôévaluation de la qualité méthodologique de ces recommandations, la vérification et lôinterprétation de la cohérence entre les données étayant ces recommandations, lôinterprétation des conseils émis et la vérification de lôacceptabilité et de lôapplicabilité de ces recommandations dans le contexte belge. Les auteurs ont formulé ensemble un certain nombre de questions cliniques sur la base de leur expérience, de lôestimation des attentes du groupe-cible ainsi que des patients et de la dernière version de cette recommandation de bonne pratique, publiée en 2008.[113]

Directives sélectionnées

Deux grands moteurs de recherche en ligne (*Guidelines International Network: www.G-I-N.neten National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov*) ont été consultés à lôaide des mots clés pertinents pour cette recommandation. Les recherches effectuées à lôaide de ces moteurs de recherche ont identifié un certain nombre de recommandations-sources potentiellement pertinentes. Les directives qui répondaient aux limites fixées (langue, fenêtre de temps, groupe-cible et accessibilité) ont été sélectionnées sur la base du titre et/ou du résumé, de leur pertinence et sur le fait quôelles pouvaient contenir une réponse aux questions cliniques. Les directives sélectionnées ont été évaluées de façon indépendante par deux auteurs sur la base des critères AGREE II.[114] Deux examinateurs sont arrivés à un consensus. Après sôêtre mis dôaccord au sujet des auteurs, seules les directives qui avaient les scores les plus élevés selon les critères AGREE II ont été retenues. Les directives qui ont été utilisées sont les suivantes:

- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Summary: Breast cancer screening clinical practice guideline. [Kaiser Permanente Care Management Institute] In: National Guideline Clearinghouse (NGC), Rockville (MD): cited 1984 Apr (revised 2010 Aug 01). www.guideline.gov

- Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: Systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2009 (Evidence Syntheses, No. 74.). www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36392/

- Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;146:511-5.

- University of Michigan Health System. Guidelines for clinical care, cancer screening; 2011. www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult.cancer/cancergline.pdf

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013.Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer*https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

- Tonelli M, Gorber SC, Joffres M, et al., for the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001. Erratum in: *CMAJ* 2011;183:2147.

- Albert US, Altland H, Duda V, et al.2008 update of the guideline: early detection of breast cancer in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009.

- Mainiero MB1, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol* 2013;10:11-4.

- Mammacarcinoom. National evidence based guideline [Breast cancer].IKNL (NL) - Comprehensive Cancer Centre, the Netherlands; 2012.

- Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. for the National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:562-94.

Quelques questions cliniques n'ont pas trouvé de réponse satisfaisante dans les directives sélectionnées. Une recherche supplémentaire a été effectuée dans PubMed avec les mots-clés appropriés (disponible sur demande auprès de Domus Medica).

Comparaison avec les recommandations du KCE
Pour quelques questions cliniques, nous avons utilisé les publications réalisées par des experts. Il s'agit notamment des publications du Centre fédéral d'expertise (KCE). Nous avons examiné dans quelle mesure les recommandations qui pouvaient être reprises via la grille ADAPTE différaient de celles du Centre fédéral d'expertise (KCE). Lorsque c'était le cas, cela a été discuté dans le texte. Les publications ci-dessous ont été comparées :

- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2005. KCE Reports vol.11A. Ref. D/2005/10.273/05.

- Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2010. KCE Reports vol 129A. D2010/10.273/28.

- Mambourg F, Robays J, Gerkens S. Dépistage du cancer du sein entre 70 et 74 ans. Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2012. KCE Reports vol 176A. D2012/10.273/18.

Å Kohn L, Mambourg F, Robays J, Albertijn M, Janssens J, Hoefnagels K, Ronsmans M, Jonckheer P. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Bruxelles : Centre fédéral d'expertise des soins de santé; 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.

Messages-clés

Pour chaque question clinique un document distinct a été rédigé dans Microsoft. Dans ce document un tableau servait de matrice pour l'extraction et l'analyse de la preuve dans les directives. Les messages-clés ont notamment été extraits de toutes les directives sélectionnées (lorsqu'elles étaient disponibles) et placés dans la matrice.

Pour chaque message-clé, nous avons vérifié :

- si la stratégie de recherche dans la directive-source concordait avec le message-clé;
- si les preuves issues de la directive-source concordaient avec l'interprétation de celle-ci;
- si l'interprétation des preuves dans la directive-source concordait avec le message-clé;
- si l'expertise nécessaire était présente ou accessible pour sa mise en application dans la pratique de médecine générale;
- si les conditions organisationnelles nécessaires (en particulier pour la pratique) étaient présentes pour être appliquées dans la pratique de médecine générale;
- si les conditions économiques ou financières étaient présentes pour l'application dans la pratique de médecine générale;
- si le message-clé était extrapolable à un groupe-cible belge.

Sur la base de cette analyse un message principal adapté a été formulé. Pour que ces messages-clés puissent être évalués selon leur valeur, le niveau de preuve attribué dans la recommandation-source a été traduit dans la mesure du possible dans le niveau de preuves proposé par le groupe de travail « GRADE » et adapté selon le système de GRADES.

Après que toutes les questions cliniques aient reçu une réponse, avec des messages principaux formulés comme mentionné ci-dessus, toutes les questions cliniques ont été davantage développées et affinées puis réévaluées au cours de diverses réunions des auteurs pour aboutir à la première version.

Grades de recommandation (Grade)

À chaque message-clé, un niveau de preuve et un grade ont été attribués selon le système GRADE[1]. De manière complémentaire, les messages-clés se basant entièrement sur le consensus ont reçu le grade de « CBP » (conseil de bonne pratique). L'attribution du niveau de preuve est un processus s'appuyant sur la force des données probantes, le niveau de recommandation est déterminé par le degré de recommandation d'un message-clé. De cette manière, la valeur d'une recommandation devient plus nuancée. Concrètement, le code consiste à attribuer une lettre A au niveau de preuve le plus élevé et une lettre C au niveau de preuve le plus faible, et un chiffre 1 signifie que la recommandation est également fortement recommandée tandis qu'un chiffre 2 indique qu'on ne sait pas de façon certaine si la

[1]Van Royen P. Grade, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. HaNu 11/2008;37(9)

recommandation fournit plus dôavantages que dôinconvénients. Elle est donc moins fortement recommandée.

Grade de la recommandation	Avantages versus inconvénients et risques	Qualité méthodologique des études	Implications
1A Fortement recommandée niveau de preuve élevé	Les avantages lôemportent clairement sur les inconvénients ou les risques	RCTs sans limitations ou fortes preuves convaincantes dôétudes observationnelles	Fortement recommandée, peut être appliquée chez la plupart des patients et dans la plupart des situations.
1B Fortement recommandée, niveau de preuve modéré	Les avantages lôemportent clairement sur les inconvénients ou les risques	RCTs avec des limitations ou fortes preuves dôétudes observationnelles	Fortement recommandée, peut être appliquée chez la plupart des patients et dans la plupart des situations.
1C Fortement recommandée, niveau de preuve faible ou très faible	Les avantages lôemportent clairement sur les inconvénients ou les risques	Etudes observationnelles ou études de cas cliniques	Fortement recommandée, mais cela peut changer si lôon dispose de preuves plus élevées
2A Faiblement recommandée, niveau de preuve élevé	Equilibre entre les avantages et les inconvénients ou les risques	RCTs sans limitations ou fortes preuves convaincantes dôétudes observationnelles	Faiblement recommandée, la meilleure action peut varier en fonction des situations, des patients ou des valeurs sociales
2B Faiblement recommandée, niveau de preuve modéré	Equilibre entre les avantages et les inconvénients ou les risques	RCTs avec des limitations ou fortes preuves dôétudes observationnelles	Faiblement recommandée, la meilleure action peut varier en fonction des situations, des patients ou des valeurs sociales.
2C Faiblement recommandée, niveau de preuve faible ou très faible	Equilibre entre les avantages et les inconvénients ou les risques	Etudes observationnelles ou études de cas cliniques ou RCTs avec des limitations majeures	Très faiblement recommandée, des alternatives peuvent apporter une aussi bonne réponse.

Le tour des experts

Après lôapprobation du projet par la Commission « Recommandations » de Domus Medica, les auteurs ont soumis par écrit ce projet de recommandation à des experts externes de première et de deuxième ligne ayant une bonne connaissance du sujet. Ces experts étaient Patrick Martens, Els Meerbergen, Peter Van Dam et G.M. Van Der Weelde.

Ces experts ont été invités à donner leur feedback sur le texte, argumenté par des publications scientifiques. Le collectif dôauteurs a systématiquement discuté de tous les commentaires reçus. Lorsque côétait nécessaire, le projet de texte a été adapté sur la base du feedback de ces experts, avec un consensus du collectif dôauteurs. Le fait dôêtre mentionné en tant quôexpert ne signifie cependant pas que chaque expert approuve chaque détail de la recommandation.

Évaluation sur le terrain

Le projet de texte a été évalué au sein de quatre LOK (GLEM) à Hoeilaart le 13/01/2015, à Hasselt le 21/01/2015, à Vosselaar le 22/01/2015 et à Hombeek le 28/01/2015.

À ce niveau, il sôagissait surtout dôune vérification de la faisabilité et de lôapplicabilité des recommandations dans la pratique de médecine générale. Cette évaluation sôest déroulée, dôune part, au moyen dôune réunion LOK au cours de laquelle les messages-clés ont été présentés à lôaide dôun document Powerpoint et les commentaires des participants ont ensuite été collectés dans un rapport. Dôautre part, chaque participant à la réunion LOK a reçu un projet de texte pour pouvoir lôévaluer par écrit et de manière individuelle. Après lôanalyse de tous les résultats, les auteurs ont déterminé ensemble la manière dôintégrer ces commentaires

dans le texte. Cette intégration s'est souvent effectuée au moyen de notes de bas de page, de mentions dans les précautions préalables ou d'adaptations dans le texte.

Mise à jour Cochrane

La rédaction d'une recommandation comporte différentes étapes méthodologiques et nécessite beaucoup de temps. Au cours de cette période de temps, de nouvelles publications importantes peuvent voir le jour.

Implication des patients

Il n'est pas évident de savoir dans quelle mesure l'implication des patients dans le développement d'une recommandation a un impact en termes de résultats pour les patients. On ignore également quelle est la meilleure méthode pour impliquer les patients dans le développement des recommandations. Mais l'implication des patients fait pourtant bien partie des critères de qualité d'une recommandation selon AGREE II, et le collectif d'auteurs partage cet avis. En 2012, le G.I.N. (*Guidelines International Network*, Réseau international de recommandations de bonne pratique) a élaboré une série d'outils pour aider les développeurs de recommandations à impliquer les patients dans l'élaboration des recommandations[116]. Sur la base de cette série d'outils, le collectif d'auteurs a opté pour les deux volets suivants de l'implication des patients :

- Présentation par écrit du projet de recommandation à Els Meerbergen
-Ligue flamande contre le cancer, Fondation contre le cancer, Think Pink

Validation

Le texte a été soumis une dernière fois à la Commission « Recommandations » de Domus Medica en février 2015. Après approbation, sa rédaction a été finalisée. La recommandation a été présentée au CEBAM (Centre belge pour l'Evidence-Based Medicine) le 12 août 2015. À ce niveau, la recommandation a été évaluée par des experts cliniques et par des experts en méthodologie de développement de recommandations, notamment sur la base de l'outil AGREE II. Cette recommandation a été validée par le CEBAM le 10 mars 2016.

Conflits d'intérêts et financement

Le collectif d'auteurs a pu réaliser son travail en toute indépendance. Cette recommandation n'est en rien influencée par les opinions ou les intérêts de l'instance financière : (la « Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid », le SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Au début du projet, les auteurs et les experts ont complété une déclaration de conflits d'intérêts détaillée. Un aperçu détaillé de ces déclarations est disponible sur demande auprès de la Commission Recommandations de Domus Medica. Aucun conflit d'intérêt susceptible d'influencer le contenu de cette recommandation n'a été identifié.

Mise à jour

Tous les deux ans, quelques auteurs passeront en revue la littérature récente et vérifieront dans quelle mesure les messages-clés de la recommandation sont encore valables. Cette vérification s'effectuera sur la base d'une recherche systématique dans la littérature publiée au cours des deux années précédentes (recommandations, Cochrane Library, méta-analyses et si nécessaire, essais randomisés contrôlés (RCT) complémentaires et résultats d'études diagnostiques) pour tous les messages-clés. Les rapports de suivi seront mis en ligne sur le site internet de Domus Medica. La recommandation fera l'objet d'une révision complète après cinq ans.

Cette recommandation a été élaborée sous la coordination de la Commission « Recommandations » de l'asbl Domus Medica (Dr. Hanne Cloetens, Dr. Nicole Dekker, Dr. Nicolas Delvaux, Dr. Philip Koeck, Dr. Evy Lenaerts, Dr. Hilde Philips, Dr. Paul Van Royen, Ineke Meul, Elissah Hendrickx) et avec le soutien de l'« Agentschap voor Gezin, Welzijn en Gezondheid » de la Communauté flamande.

Annexe 1 : Organisation du programme de dépistage

Organisation du programme de dépistage

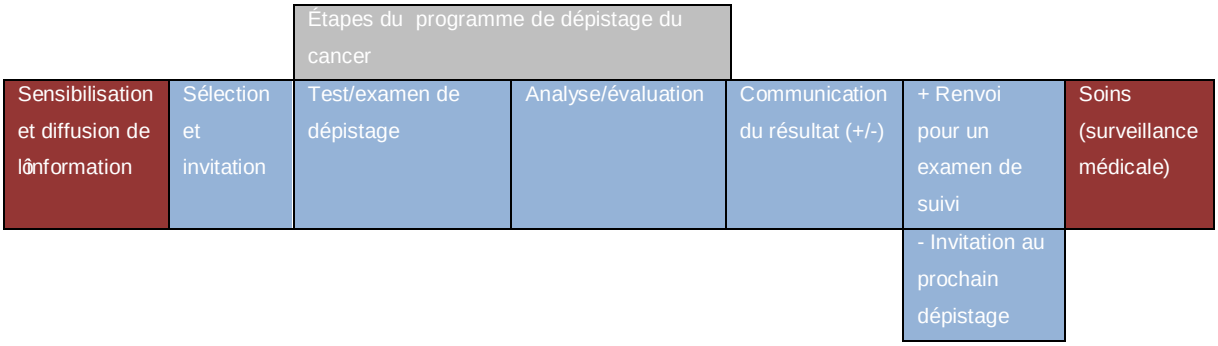
Le texte suivant est tiré du rapport du groupe de travail pour la préparation de la Conférence Santé 2013, élaboré sous la direction de Birgit Kerstens.

Le programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre repose sur les étapes organisationnelles présentées à la *figure 1*. L'ensemble de ces étapes constitue le trajet suivi par chaque participante au programme de dépistage et forme un processus continu où chaque étape dépend de la réalisation, de la qualité et du résultat de l'étape précédente.

Une phase essentielle préalable à ce trajet est celle de la sensibilisation et de la communication, au cours de laquelle les citoyens, les dispensateurs de soins, les organisations associées et organisations de terrain sont informés quant à l'utilité et la méthodologie de la promotion des soins de santé et de la prévention du cancer. La sensibilisation ne doit néanmoins pas se réduire uniquement à cette phase préalable à la participation au programme de dépistage ; une continuité de la diffusion de l'information et de la communication est indispensable pendant et concernant toutes les étapes de l'organisation du dépistage. L'intégration parfaite de ces étapes organisationnelles du programme de dépistage au circuit diagnostique et curatif est bien sûr cruciale pour les participantes présentant un résultat anormal au dépistage.

Un élément important lors du passage du programme de dépistage au circuit des soins (de la surveillance médicale) est de référer correctement la patiente tout en assurant un retour et un échange des informations entre les dispensateurs des soins diagnostiques et curatifs et l'organisation responsable du dépistage. La garantie de la qualité est assurée au cours de toutes les étapes organisationnelles.

Figure 1 : Etapes organisationnelles du programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre



Sélection et invitation

La **lettre d'invitation** que la femme reçoit du Centre de Dépistage du Cancer (CDC) fait office de prescription pour la mammographie de dépistage. Toutes les femmes du groupe cible qui n'ont pas participé au dépistage via la première voie pendant une certaine période, qui n'ont pas refusé d'y participer et qui n'ont pas signalé qu'elles étaient atteintes d'un cancer du sein, reçoivent une invitation personnelle leur proposant un rendez-vous dans une unité de mammographie de leur région ou dans une unité mobile. La femme est bien sûr libre d'y répondre ou non. Elle est également libre de choisir une autre unité de mammographie (UM). À ce sujet, elle peut également contacter le CDC en envoyant un e-mail ou en appelant au numéro de téléphone gratuit mentionné sur l'invitation. La femme peut demander (par écrit) à ne plus recevoir les invitations et refuser de répondre à l'invitation de participer au programme de dépistage du cancer du sein. Cette information sera consignée et en cas de refus explicite, la femme ne recevra plus aucune invitation dans le futur. Elle peut dès lors choisir à tout moment de participer au dépistage via la première voie. Dès le moment de cette participation, le refus antérieur est considéré comme non valide et on s'attend à sa participation répétée au dépistage via la première voie. Si aucune participation n'est enregistrée après 24 mois via la première ou la seconde voie de dépistage, la femme reçoit une lettre d'invitation.

Test/examen de dépistage

Avant de pouvoir être utilisé pour la **mammographie de dépistage,** l'appareil de mammographie fait l'objet de toute une série de tests physico-techniques et technico-radiologiques. Les experts physico-techniques des quatre organismes de contrôle agréés

rédigent chaque mois un rapport par unité de mammographie, mentionnant un résumé des résultats des contrôles de qualité journaliers et hebdomadaires du mois précédent.[5]
Les experts fournissent le rapport à l'unité de mammographie concernée et au CDC avant le délai convenu. Chaque appareil de mammographie (analogique ou digital, de type CR ou DR) utilisé dans le cadre du programme de dépistage doit d'abord recevoir une autorisation du Groupe de travail « Programme de dépistage du cancer du sein ».[6]

La totalité de l'examen, du déshabillage de la patiente,de la réalisation de la mammographie au rhabillage de la patiente, dure maximum une demi-heure. On attend de la femme participant au dépistage qu'elle présente à l'unité de mammographie sa carte d'identité avec la lettre d'invitation ou la demande de son médecin, ainsi que ses clichés de mammographie précédents s'ils sont en sa possession. Afin de pouvoir participer au dépistage, la femme indique à l'unité de mammographie le nom du médecin qui doit recevoir les résultats, en vue de pouvoir assurer le suivi éventuel en cas de résultat anormal au dépistage. Pour les femmes ne mentionnant aucun médecin, le CDC contacte l'unité de mammographie pour connaître l'identité de son médecin.

La femme participant au dépistage est invitée à signer un formulaire (*consentement éclairé*) indiquant qu'elle a été informée des avantages, des inconvénients et du déroulement du programme de dépistage, et que ses données seront enregistrées, transmises et traitées à des fins statistiques, dans le respect des règles relatives à la protection de la vie privée. Elle peut choisir de ne pas informer son médecin généraliste du résultat, si elle fournit le nom d'un autre médecin qui recevra ce résultat. Elle peut également exiger que le centre ne puisse pas contacter son médecin généraliste pour la surveillance et l'enregistrement du suivi en cas de résultat anormal au dépistage. Le formulaire signé est constitué du volet « Protection des données personnelles et autorisation » du formulaire de demande de la mammographie de dépistage/seconde lecture.

Un radiologue ou un collaborateur spécialisé réalise deux clichés de mammographie de chaque sein, placé sur une plaque support. Afin d'obtenir un cliché de bonne qualité, le sein doit être correctement positionné et suffisamment comprimé pendant quelques secondes. Dès que les clichés de mammographie sont obtenus, le collaborateur en vérifie la qualité.

Analyse/évaluation

Afin d'en garantir la qualité, le programme de dépistage du cancer du sein est autant que possible adapté à la dernière édition des recommandations européennes pour la garantie de la qualité du dépistage et du diagnostic du cancer du sein.[7]

Les éléments essentiels à cette garantie sont les exigences de qualité requises pour les unités de mammographie et le Centre de Dépistage du Cancer, l'enregistrement précis de toutes les données à évaluer et le système de **double lecture**.[8]

La double lecture signifie qu'après une première évaluation et l'établissement d'un protocole (première lecture par un radiologue), chaque mammographie de dépistage fait l'objet d'une seconde évaluation et d'un second protocole par un autre radiologue (seconde lecture), sans que celui-ci ne connaisse le résultat de la première lecture. La première lecture est effectuée par un radiologue (médecin spécialisé en diagnostic radiologique) de l'unité de mammographie où le cliché a été réalisé, la seconde lecture est effectuée par un radiologue du CDC.

Les résultats possibles de l'examen de dépistage sont les suivants:

0 = rappel technique (« *recall* ») ; un nouveau cliché doit être réalisé en raison d'une mauvaise qualité radiographique

1 = absence d'anomalies ; « résultat de dépistage non anormal »

2 = anomalie bénigne ; « résultat de dépistage non anormal »

3 = suspicion de lésion ; une mise au point complémentaire est nécessaire.

Si les deux lectures mènent à la même conclusion, il existe une concordance entre les résultats. Le résultat peut alors être immédiatement communiqué à la patiente. Si les deux lectures ne fournissent pas le même résultat de dépistage (non anormal, soit résultat 1 ou 2, contre anormal, soit résultat 3), on parle de « discordance ». Dans ce cas, une lecture avec consensus entre le premier et le second lecteur est organisée. En pratique, la lecture avec consensus a rarement lieu car son organisation est actuellement difficile (p. ex. il est difficile de fournir simultanément au premier et au second lecteur les mêmes images des mammographies de dépistage actuelles et précédentes, sur leur écran). On demande donc l'avis d'un troisième radiologue du CDC, connaissant les résultats des lectures précédentes. La conclusion de la troisième lecture fournit le résultat final de l'examen de dépistage. Ce n'est qu'à ce moment que le résultat peut être communiqué à la patiente et au médecin assurant son suivi.

Femmes portant des prothèses mammaires

Les femmes portant des prothèses mammaires pour des raisons esthétiques font partie du groupe cible du programme de dépistage du cancer du sein. Au niveau du groupe de travail , la démarche suivante est adoptée : chez les femmes ayant des prothèses mammaires, un cliché supplémentaire est également réalisé selon la technique de Eklund pendant l'examen de mammographie, de manière à visualiser la glande mammaire de manière optimale sur le cliché. Si le second lecteur estime qu'il est impossible d'évaluer une partie trop importante de la glande mammaire, un courrier individuel est envoyé au médecin et à la femme ayant subi le dépistage, mentionnant le motif de ce courrier et proposant éventuellement la réalisation d'un examen complémentaire (échographie, éventuellement IRMé). Ces femmes constituent et continuent bien de constituer une partie du groupe cible du programme de dépistage. Sur le formulaire d'enregistrement de la seconde lecture, il est mentionné que ce type de mammographie de dépistage est « techniquement non interprétable mais ne nécessite pas de rappel ».

Femmes moins valides

Certaines unités de mammographie présentant, par exemple, un pourcentage relativement élevé de femmes moins valides, ont des difficultés à obtenir un positionnement correct pour la réalisation des clichés chez un nombre suffisant de patientes. Dans ces circonstances, le second lecteur pourrait faire usage de la mention « image techniquement non interprétable ». Pour cette raison, il est préférable que le premier lecteur indique la raison pour laquelle un meilleur positionnement n'a pas pu être obtenu. Cela ne pose aucun problème au niveau du secret professionnel car le second lecteur y est également lié. On utilise la même procédure que chez les femmes portant une prothèse.

Communication du résultat

Après l'obtention du résultat de l'examen de dépistage, la femme concernée, le médecin ayant réalisé la mammographie de dépistage (le premier lecteur), le(s) médecin(s) ayant référé la patiente et aussi ï sauf en cas de refus de la part de la patiente ï le médecin généraliste s'il ne s'agit pas du même médecin, en sont **informés par écrit**.

En cas de *résultat de dépistage non anormal,* on attend de la femme qu'elle se présente à nouveau après deux ans, avec une prescription ou une lettre d'invitation, et qu'elle consulte son médecin si elle présente entretemps d'éventuelles plaintes évocatrices d'un cancer du sein. Il est en effet toujours possible qu'un cancer du sein ne soit pas détecté à l'examen de dépistage ou qu'il se développe rapidement.

En cas de *résultat anormal,* la femme en est informée 7 jours calendriers après le médecin, de manière à ce qu'il puisse avertir lui-même sa patiente et de manière à éviter que la femme reste par exemple une semaine complète sans réponse à ses questions. En cas de résultat de dépistage anormal, on s'attend à ce que la femme fasse l'objet d'examens complémentaires. Sauf si la femme le refuse, les résultats de ce suivi complémentaire sont également demandés et consignés. En plus de l'enregistrement des autres données, il s'agit d'une procédure nécessaire à la surveillance de la qualité du programme.

Les délais ou temps d'attente entre les différentes étapes organisationnelles sont résumés dans le *tableau 1*. Le résultat de la première lecture doit être fourni au CDC dans un délai de 7 jours (temps d'envoi). Le traitement de ce résultat avant la réalisation de la 2e/éventuelle 3e lecture doit s'effectuer dans les 14 jours calendriers suivants (temps de traitement du résultat). Le délai total entre le jour du test de dépistage et la communication du résultat doit être de maximum 21 jours calendriers.

Tableau 1 : Délais d'attente entre l'invitation de la patiente au dépistage et la communication du résultat dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein

Source : Rapport du groupe de travail pour la préparation de la Conférence Santé 2013

Invitation	Test de dépistage	Analyse	Communication du résultat	En cas de résultat non anormal (-) : renouvellement de l'invitation	En cas de résultat anormal (+) : renvoi de la patiente
t_0	Rendez-vous à la date proposée et dans l'UM proposée par le CDC	Envoi de la mammographie de dépistage + résultat 1ère lecture au CDC : < 7 jours calendriers ; 2e lecture par le CDC : dans les 7 jours (souhaitable) ou les 14 jours (acceptable) calendriers suivants	La participante doit recevoir le résultat dans les 14 jours (souhaitable) ou les 21 jours (acceptable) calendriers suivant le jour du test	Nouvelle invitation après 2 ans	Référer la patiente aussi vite que possible pour un examen de suivi
	t_1	*T_1 + max. 21 jours calendriers*	*T_1 + max. 21 jours calendriers*		

Renvoi de la patiente pour un examen de suivi & invitation au prochain dépistage

Pour les prochains dépistages (**renouvellement de l'invitation**), les femmes reçoivent une nouvelle invitation après 24 mois. Lorsque le résultat de la seconde lecture de la mammographie de dépistage indique une anomalie, le médecin prescrira un **examen complémentaire**. Pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la maladie, se référer aux recommandations relatives à la mise au point des lésions mammaires détectées au dépistage, qui ont été émises en 2005 par le Groupe de travail « Programme de dépistage du cancer du sein » et qui sont tirées des directives européennes existantes de l'EUSOMA, et se référer aux recommandations récentes du Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé.[9-11]

Pour chaque femme ayant été référée pour la réalisation d'un examen complémentaire en raison du résultat anormal de son examen de dépistage, le service du CDC ayant effectué la seconde lecture demande à recevoir le résultat des examens de suivi, sauf si la femme en a exprimé le refus sur le document de *consentement éclairé*. Trois mois après l'envoi du courrier

annonçant le résultat, une lettre est envoyée au médecin dont le nom a été mentionné par la femme sur le formulaire de demande, pour lui demander de fournir les informations relatives aux examens de suivi. Le taux de réponse des médecins à cette lettre de demande d'informations oscille entre 75 et 85 pourcents au cours des différentes années.[12]

Une organisation hautement fiable du programme de dépistage (c.-à-d. vérification s'il y a un suivi après un résultat de dépistage anormal) et une surveillance de la qualité sont prévus. La base de données Heracles et son couplage avec la base de données du cancer y contribuent. Un certain nombre d'indicateurs permettent d'effectuer le suivi de la qualité, notamment au niveau du diagnostic et du traitement.

Répartition des tâches pour l'organisation du programme de dépistage du cancer du sein

Schéma : Répartition des tâches pour l'organisation du programme de dépistage du cancer du sein en Flandre

Source : Rapport du groupe de travail pour la préparation de la Conférence Santé 2013

Sensibilisation	Sélection & invitation	Test/examen de dépistage	Analyse/évaluation	Communication du résultat (+/-)	Renvoi de la patiente (+) ou invitation au prochain dépistage (-)	Soins (surveillance médicale)
AUTORITÉ FLAMANDE	Formulation et évaluation des stratégies de prise en charge, gestion de l'assurance qualité, subvention/agrément de l'organisation de dépistage et des organisations de terrain, conclusion des contrats de gestion…					
PARTICIPANTE	**La participante** joue un rôle dans la décision du CDC sur la participation/ non-participation au dépistage	+ **La participante** fait l'objet d'un examen de dépistage du cancer du sein dans une UM -		**La participante** reçoit le résultat	**La participante** fait l'objet d'un examen de suivi (diagnostic positif ou négatif de cancer)	+ **La patientee** bénéficie d'une prise en charge et d'un suivi -
CENTRE DE DÉPISTAGE DU CANCER	**Le CDC** travaille en collaboration avec d'autres organisations sur la sensibilisation, il gère le site internet et la ligne téléphonique 0800. **Le CDC** informe les acteurs concernés et les organisations de terrain sur le programme de dépistage **Le CDC** invite les patientes du groupe cible, sur base de leur date de naissance		**Le CDC** organise la 2e lecture (et l'éventuelle 3e lecture en cas de discordance)	**Le CDC** introduit le résultat dans un fichier central de données et communique le résultat à la participante	**La participante** reçoit une nouvelle invitation au terme de l'intervalle de dépistage	
				Le CDC introduit le résultat dans un fichier central de données et communique le résultat au médecin généraliste/au spécialiste indiqué (quelques jours plus tôt) et à la participante	**Le CDC** adapte les fichiers de données en fonction des résultats obtenus (étape nécessaire pour la S&E et la surveillance de la qualité du programme de dépistage) et envoie une nouvelle invitation au terme de l'intervalle de dépistage	
					Le CDC adapte le fichier des invitations	
MÉDECIN GENERALISTE	**Le médecin généraliste** donne des informations, encourage la patiente à participer au dépistage et fournit la prescription pour la mammographie de dépistage si la patiente le souhaite		- +	**Le médecin généraliste** discute du résultat avec la participante et la réfère pour un examen de suivi si cela s'avère nécessaire	**Le médecin généraliste** informe la participante sur le résultat de l'examen de suivi et fournit le résultat au CDC	
UNITÉ D'ANALYSE			**L'unité de mammographie** analyse la mammographie (1ère lecture)		+ -	
SPECIALISTE	**Le gynécologue** donne des informations, encourage la	**Le radiologue** réalise la mammographie de dépistage		**Le gynécologue** discute du résultat avec la participante et la réfère pour un examen de suivi si	**Le gynécologue** envoie le résultat de l'examen de	

	patiente à participer au dépistage et fournit la prescription pour la mammographie de dépistage si la patiente le souhaite			cela s'avère nécessaire	suivi au médecin généraliste	
FONDATION REGISTRE DU CANCER	**La FRC** fournit au moins une fois par an la liste d'exclusions au CDC		**La FRC** offre un soutien au CDC lors des analyses des indicateurs de qualité		**La FRC** fournit régulièrement au CDC les données (de l'AIM) relatives au suivi	
ASSOCIATIONS PROFESSIONNELLES, ORGANISATIONS DE TERRAIN	Soutien pendant le déroulement du programme de dépistage					

Sensibilisation et participation

Le **taux de participation** reste également un point critique du programme de dépistage du cancer du sein organisé par la Flandre depuis 2001. Pour la période comprise entre 2011 et 2012, le taux de participation était de 51,2 pourcents (402 389 femmes ayant bénéficié du dépistage), ce qui est bien inférieur au pourcentage souhaité de 75 pourcents (selon l'objectif sanitaire pour le programme de dépistage du cancer du sein).[13]

Ce pourcentage est encore plus faible si l'on réalise un suivi à long terme du groupe cible, ce qui indique que la participation aux programmes de dépistage n'est pas toujours assidue. L'analyse des données de la province du Limbourg révèle par exemple que 19,4 pourcents des femmes ayant participé en 2005-2006 pour la première fois au programme de dépistage du cancer, ne se sont pas présentées au dépistage suivant de 2007-2008.[14]

La raison principale de ce fait est qu'une partie des mammographies de dépistage sont enregistrées en tant que mammographies diagnostiques et qu'elles n'entrent donc pas en ligne de compte dans les chiffres de participation. Selon le huitième rapport de l'Agence InterMutualiste (AIM), pendant la période comprise entre 2009-2010, 21 pourcents des femmes du groupe cible ont passé une mammographie diagnostique en Flandre.[15]

Le questionnaire sur le dépistage du cancer du sein soumis dans le cadre de l'Enquête Nationale de Santé de 2008 révèle que 71,3 pourcents des femmes flamandes âgées de 50 à 69 ans ont réalisé une mammographie au cours des deux années précédentes.[16]

Même si 89 pourcents des femmes flamandes âgées de 50 à 69 ans mentionnent qu'elles ont reçu la lettre d'invitation, seulement 28 pourcents déclarent avoir fait une mammographie de dépistage, ce qui implique, au vu du « taux de participation » de 71,3 pourcents, que la majorité des femmes n'ont pas bénéficié d'une mammographie répondant aux critères du programme national de dépistage précoce du cancer du sein. Les données de l'INAMI confirment cette observation pour 2007-2008 et révèlent que le taux de couverture du dépistage du cancer du sein chez les patientes consultant leur médecin généraliste durant l'année, est de 69 pourcents dont 23 pourcents hors du cadre du dépistage organisé du cancer du sein.[17]

Une analyse complémentaire de la même Enquête de santé démontre que tant la formation que le niveau de revenu ont une influence sur la participation au dépistage du cancer du sein *(tableau 2) :* on constate ainsi que les femmes ayant un diplôme plus élevé font plus souvent une mammographie diagnostique, mais en ce qui concerne les mammographies réalisées dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein, cette observation n'est néanmoins pas valable, ce qui est un argument en faveur du maintien de ce type de programme. Les femmes appartenant à la classe des personnes ayant les revenus les plus faibles réalisent le moins souvent une mammographie, tant à visée diagnostique que dans le cadre du dépistage organisé.

Tableau 2 : Pourcentage de femmes (âgées de 50 à 69 ans) en Flandre déclarant avoir passé une mammographie

Source : Enquête Nationale de Santé 1997-2001-2004-2008. Charafeddine R, Demarest S, Drieskens S, Gisle L, Tafforeau J, Van der Heyden J. Health interview survey interactive analysis. Santé publique et surveillance. Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles. https://www.wiv-isp.be/epidemio/hisia/index.htm.

	Femmes déclarant avoir fait une mammographie	Femmes déclarant avoir fait une mammographie de dépistage	Femmes déclarant avoir reçu une invitation pour une mammographie de dépistage
Flandre	**71,3** (IC : 66,4-76,3)	**28,3** (IC : 23,4-33,3)	**88,9** (IC : 85,3-92,5)
Revenus mensuels			
< 750 €	*47,5* (IC : 24,8-70,1)	*20,2* (IC : 4,8-35,6)	*86,1* (IC : 69,6-100)
750-1000 €	*72,2* (IC : 59,9-84,5)	*30,4* (IC : 16,9-43,8)	*90,0* (IC : 82,6-97,3)
1000-1500 €	*66,0* (IC : 56,1-75,9)	*23,8* (IC : 15,5-32,1)	*86,7* (IC : 80,3-93,1)
1500-2500 €	*79,5* (IC : 70,3-88,7)	*34,2* (IC : 23,1-45,3)	*89,6* (IC : 80,6-98,6)
> 2500 €	*97,6* (IC : 92,5-100,0)	*35,0* (IC : 12,8-57,2)	*93,6* (IC : 80,8-100)
Niveau de formation			
Primaire ou sans diplôme	*69,2* (IC : 53,9-84,5)	*19,3* (IC : 8,2-30,3)	*90,5* (IC : 81,5-99,5)
Secondaire inférieur	*65,0* (IC : 53,4-76,7)	*33,8* (IC : 22,3-45,2)	*85,3* (IC : 77,2-93,4)
Secondaire supérieur	*68,1* (IC : 59,4-76,8)	*25,7* (IC : 17,5-34,0)	*91,8* (IC : 87,0-96,6)
Enseignement supérieur	*79,4* (IC : 71,3-87,4)	*29,7* (IC : 20,7-38,6)	*87,4* (IC : 79,7-95,2)

Une étude récente de données fournies par les Mutualités Chrétiennes a révélé que les femmes recevant une allocation de survie participent moins souvent à un dépistage du cancer du sein ou du col de l'utérus. En ce qui concerne le dépistage du cancer du sein, les femmes âgées de 50 à 69 ans recevant une allocation de survie participent moins souvent au programme de dépistage du cancer du sein (15 pourcents de moins). Elles demandent également moins souvent un dépistage opportuniste (29 pourcents de moins). Une analyse des données a révélé que les femmes âgées de 25 à 64 ans recevant une allocation de survie participent également moins souvent au dépistage du cancer du col de l'utérus (15 pourcents) que les autres (21 pourcents).[18]

En 2011, en collaboration avec la Fondation Registre du Cancer, l'Agence InterMutualiste a publié le rapport « Caractéristiques des femmes ne participant pas au dépistage », qui a notamment examiné de manière minutieuse le profil socio-économique des non-participantes au programme de dépistage du cancer organisé en Flandre. Il est alors clairement apparu que les femmes ne participant pas au dépistage ne sont pas seulement celles qui appartiennent aux groupes économiquement plus faibles (68 pourcents de femmes recevant une rente de survie et 63 pourcents de femmes à la recherche d'un emploi recevant une allocation d'attente

ou de transition), mais aussi des femmes travaillant comme indépendantes à titre principal (59 pourcents de non-participation) ou complémentaire (57 pourcents de non-participation).

Les observations énumérées ci-dessus démontrent qu'il est nécessaire de réfléchir sur les efforts démontrables et évaluables à fournir pour toucher toutes les femmes du groupe cible grâce à une meilleure sensibilisation et à des invitations adaptées. Une approche commune de tous les acteurs concernés s'impose, car **on assiste actuellement à une dispersion des actions de sensibilisation**, avec un risque de dispersion des différents messages. Les messages actuellement diffusés ne répondent pas toujours aux exigences de qualité et ne concordent pas entre eux. Il faut se demander si les organisations non gouvernementales actives dans la lutte contre le cancer ne devraient pas être soutenues en vue de réaliser un programme de dépistage du cancer du sein à l'échelle sociale. Une meilleure coordination entre les différentes organisations est probablement nécessaire. Un inventaire des études récentes et des discussions de groupe ciblées (principalement dans le cadre de l'offre existante de dépistage du cancer du sein) établit qu'il existe des projets et des exemples de mesures visant à augmenter la participation au programme de dépistage du cancer du sein au niveau des différents acteurs (associations professionnelles de médecins, organisations de terrain, organisations de patientsé) grâce une démarche de sensibilisation ciblée et adaptée en fonction de groupes spécifiques de patientes.

En concertation avec les Autorités flamandes, ces acteurs pourraient tirer des leçons des informations disponibles et élaborer ensemble un *plan de sensibilisation et d'information clair* pour la mise en place commune et la diffusion d'un même message. Le nouveau style et le nouveau site internet du programme de dépistage flamand contribuent déjà à cette clarté de l'information et de la communication.

La communication sur le programme de dépistage du cancer implique également une **communication sur les risques**, notamment l'information complète de la femme sur tous les aspects importants d'une procédure proposée (dans le cas présent le dépistage du cancer), en lui donnant notamment des informations sur le risque de développer l'affection au cours de la vie et le risque d'en mourir et/ou de souffrir d'une morbidité sévère. Si possible, le risque à court terme est également mentionné. La femme reçoit également l'information concernant la probabilité de présenter un résultat anormal (positif) au dépistage et sur la proportion de tests positifs qui s'avèrent être réellement positifs. Elle reçoit également une description des examens à subir pour confirmer le diagnostic. Il faut également mentionner le risque de résultats faux négatifs. Enfin, des informations sur les risques, les effets secondaires et les

coûts liés à l'examen de dépistage (en décrivant les différents coûts pour les différentes catégories de patientes) doivent également lui être fournies au cours de chaque communication relative au programme de dépistage. En raison de la controverse présente dans la littérature scientifique mais aussi au sein des médias, il faut diffuser un message clair sur les avantages et les inconvénients d'un programme de dépistage. Pour la communication correcte sur la différence entre le risque absolu (au niveau de l'individu) et le risque relatif (au niveau de la population), un outil d'aide décisionnelle a été élaboré par le Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé.[19] Les brochures d'information sur les avantages et les inconvénients d'une participation au programme de dépistage et un éventuel suivi doivent être rédigées d'une manière telle qu'elles touchent également les femmes ayant un niveau de formation moins élevé.

La proposition de ne pas (plus) considérer le médecin généraliste comme la première voie d'invitation au programme de dépistage du cancer signifie qu'il faut clairement définir le **rôle du médecin généraliste dans le cadre de l'information et de l'encouragement de la patiente à y participer**, mais aussi son rôle au moment de la communication du résultat du dépistage à la femme. Le Guide Santé de Domus Medica et le dossier médical global pour les patientes âgées de 45 à 75 ans (DMG+) sont des éléments pouvant favoriser une augmentation du taux de participation, mais les logiciels actuellement utilisés dans les cabinets médicaux doivent être adaptés à ce sujet. *Il faut également clarifier la répartition des tâches et la communication entre le dispensateur de soins de première ligne (médecin généraliste) et le dispensateur de seconde ligne (spécialiste) dans le cadre du dépistage du cancer.*

Il est crucial que le programme de dépistage du cancer du sein **soit soutenu pas tous les groupes professionnels impliqués**, principalement les médecins généralistes, les gynécologues et les radiologues. Le Centre de Dépistage du Cancer a déjà proposé quelques solutions, notamment :

- le couplage du statut de dépistage de la patiente aux données de son DMG si son médecin lié au DMG est connu, de manière à ce qu'il soit possible de lui envoyer une invitation personnelle de son médecin (généraliste) (pour cela, il est pour l'instant nécessaire d'avoir la collaboration de l'AIM) ;
- utiliser la qualité du programme de dépistage pour convaincre les groupes professionnels d'apporter leur soutien (ce point est repris dans le plan de communication du CDC) ; et
- la recherche d'opportunités au sein de la collaboration avec Domus Medica, la VVOG (Association Flamande d'Obstétriciens et Gynécologues) et les radiologues.

Le fait de fournir un feedback individuel sur le comportement en matière de prescription (dans le cas présent, prescription de mammographies) des gynécologues et des médecins généralistes en Flandre permet, d'une part, d'informer les médecins sur les recommandations scientifiques les plus récentes concernant le dépistage précoce du cancer du sein dans la population générale et, d'autre part, de transmettre aux médecins les chiffres relatifs au nombre de femmes faisant partie de leur liste de patients (appartenant à la population cible des femmes âgées de 50 à 69 ans inclus) qui ont réalisé une mammographie. Le Conseil National de Promotion de la Qualité a pour tâche de fournir ces données. Le feedback peut servir d'instrument pour l'auto-évaluation et la promotion de la qualité, notamment grâce aux discussions et aux réflexions au sein des groupes GLEM.

Des éléments cruciaux permettant d'obtenir un taux de participation suffisamment élevé sont les initiatives de sensibilisation ciblées et correctes ainsi que la diffusion de l'information. À court terme, au moins 75 pourcents des femmes du groupe cible invitées devraient participer au programme de dépistage du cancer du sein et aux dépistages suivants. Lorsqu'on formule les objectifs relatifs au taux de participation, d'autres éléments pourraient éventuellement être pris en compte, par ex. tenter d'atteindre un certain pourcentage de participation des nouvelles patientes inscrites dans les programmes de dépistage, ou d'atteindre un pourcentage élevé de fidélité au dépistage dans le temps. En complément de la lettre d'invitation, il est important que les médecins informent et sensibilisent leurs patientes et que cette sensibilisation se fasse au niveau local en passant par les différents acteurs et intervenants-clés. On pense ici tout d'abord aux LOGO (réseaux de santé locorégionaux) et aux dirigeants locaux qui, grâce à leurs connaissances locales, sont capables de déterminer la manière d'utiliser à cette fin les moyens existants localement.

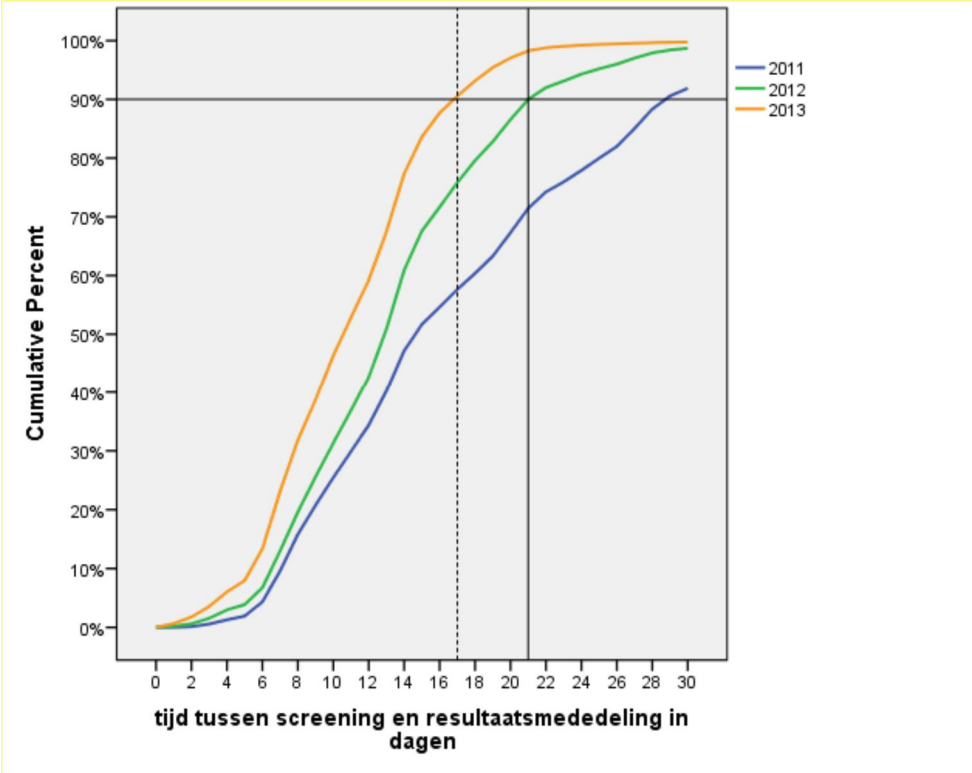
Qualité

En vue de contrôler la qualité du dépistage, des paramètres de qualité sont décrits dans la quatrième édition des *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*.[20]

Pour le programme de dépistage du cancer du sein organisé par les Autorités flamandes, le *tableau 3* présente un aperçu des paramètres de qualité pour 2012. La plupart des paramètres de qualité (qualité de l'appareil, qualité radiologique, pourcentages de patientes référées, taux de détection du cancer et valeur prédictive positive) respectent les normes européennes ou ne se situent pas loin des normes.

Par rapport à la période précédente, le pourcentage de tumeurs invasives de diamètre inférieur à 1 cm détectées au cours du premier dépistage, diminue de 27,5 pourcents à 23,2 pourcents en 2012, ce qui est inférieur à la norme acceptable de 25 pourcents. En Flandre, jusqu'à et en 2011, le délai d'attente du résultat était plus long que le délai souhaité de 21 jours calendriers (sauf dans un seul service). En 2012, le délai d'attente était ramené à 21 jours calendriers et à la mi-2013, le délai d'attente moyen était de 17 jours calendriers *(figure 2).*

Figure 2 : Délai d'attente entre le jour du test de dépistage et la communication du résultat dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein (2011-2013)



Source : Programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre (2013). *Rapport annuel du programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre, Rapport annuel 2012*. Publié par le Centre de Dépistage du Cancer

Source : Programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre (2013). *Rapport annuel du programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre, Rapport annuel 2012*. Publié par le Centre de Dépistage du Cancer

Paramètre de performance	Flandre	Norme européenne
Taux de participation en 2010-2011	51,2%	Valeurs souhaitée >75% (norme flamande)
Proportion de rappel technique	0,07%	Valeur acceptable <3%, valeur souhaitée <1%
Proportion de bonne qualité radiologique	93,7%	>85%
Pourcentage de patientes référées : premier dépistage	5,4%	Valeur acceptable <7%, valeur souhaitée <5%
Pourcentage de patientes référées : dépistage de suivi	2,4%	Valeur acceptable <5%, valeur souhaitée <3%
Délai entre le test de dépistage et le résultat (90%)	21 jours	90% dans les 14 (souhaité) ou 21 (acceptable) jours calendriers
Taux de détection du cancer : premier dépistage	5,5/1 000	> 3 x TI (3,75)
Taux de détection du cancer : dépistage de suivi	5,0/1 000	> 1,5 x TI (1,8)
Valeur prédictive positive : premier dépistage (max)	11,7%	Aucune norme
Valeur prédictive positive : dépistage de suivi (max)	23,3%	Aucune norme
% de tumeurs invasives : premier dépistage	83,3%	80-90%
% de tumeurs invasives : dépistage de suivi	86,5%	80-90%
% de tumeurs invasives ≤ 10 mm : premier dépistage	23,2%	≥25%
% de tumeurs invasives ≤ 10 mm : dépistage de suivi	30,8%	≥25% (acceptable), ≥35% (souhaité)
Atteinte ganglionnaire N- : premier dépistage	68,8%*	≥70%
Atteinte ganglionnaire N- : dépistage de suivi	74,8%*	≥75%
Stade II+ : premier dépistage	39,7%*	≤30%
Stage II+ : dépistage de suivi	35,0%*	≤25%
% de traitement conservateur : premier dépistage	74,4%	Aucune norme
% de traitement conservateur : dépistage de suivi	80,0%	Aucune norme
Rapport O/E° (année de dépistage 2008) – 0 à 11 mois après un résultat non anormal au dépistage°°	26,5%	<30%°°
Rapport O/E° (année de dépistage 2008) – 12 à 23 mois après un résultat non anormal au dépistage°°	46,3%	<50%°°

Remarque : Les zones en orange indiquent les paramètres qui respectent actuellement les normes européennes, les zones en rouge ceux qui ne les respectent pas.

Une analyse complémentaire des paramètres de qualité a révélé qu'au niveau du contrôle de qualité, il existe des différences entre les cinq services du CDC. Un contrôle de qualité réalisé par une organisation externe (internationale) responsable des audits et des accréditations (p. ex. EUREF) n'est néanmoins pas possible à court terme, notamment en raison de conditions annexes telles que le budget ou les recommandations européennes qui ne sont actuellement

pas applicables à la situation en Flandre (p. ex. satisfaire à un nombre minimal de mammographies de dépistage par lecteur). C'est pourquoi il a été décidé de renforcer tout d'abord le contrôle interne et l'évaluation de la qualité, et de planifier à moyen terme une étude externe (p. ex. via une demande du KCE) ou d'examiner d'autres possibilités (cf. l'évaluation des tâches qui a été initialement attribuée à l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISP) dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein).

Le couplage de la base de données Heracles du CDC avec la base de données de la Fondation Registre du Cancer permet d'identifier les femmes ayant fait l'objet du dépistage qui sont enregistrées en tant que patientes atteintes d'un cancer du sein. Tant les carcinomes *in situ* que les tumeurs invasives sont pris en compte et grâce aux résultats du couplage, il est possible d'examiner quels cancers du sein sont les cancers détectés au dépistage et de déterminer également les cancers de l'intervalle. Ce couplage entre les bases de données est réalisé chaque année par la Fondation Registre du Cancer. Sur base des résultats du couplage, les nombres et les caractéristiques des cancers du sein sont examinés dans les différents groupes et comparés aux directives européennes. En ce qui concerne les cancers de l'intervalle survenus tant durant la première année que durant la deuxième année suivant le dépistage, le programme de dépistage du cancer du sein organisé en Flandre satisfait aux normes européennes (paramètre O/E). Les cancers du sein survenus chez les participantes du dépistage organisé présentent une distribution plus favorable des stades TNMp que les cancers du sein survenus chez les non-participantes.

L'analyse des cancers de l'intervalle grâce au couplage des bases de données du Centre de Dépistage du Cancer et de la Fondation Registre du Cancer permet d'organiser un suivi rétrospectif des cancers de l'intervalle. La Fondation Registre du Cancer renvoie les résultats de l'analyse des cancers de l'intervalle au CDC, qui peut organiser le suivi complémentaire de ces cas et le feedback vers les différents centres. Un suivi correct de ces cas permet notamment d'améliorer la qualité du programme de dépistage.

Sélection et invitation

Le programme de dépistage du cancer du sein est actuellement organisé grâce à un système d'appel/rappel qui permet l'invitation directe des femmes du groupe cible par le CDC pour la réalisation d'une mammographie dans une unité de mammographie proposée. La modification du rendez-vous ou la notification d'un refus peut se faire en appelant un numéro 0800 gratuit ou par e-mail, mais pas (encore) par internet. Le CDC étudie les motifs d'abandon après l'obtention d'un résultat faux positif et planifie une comparaison des profils socio-économiques des participantes et des non-participantes.

Les recommandations actuelles du KCE et la directive de Domus Medica concernant l'identification des femmes à **haut risque** et le type d'imagerie à utiliser pour le dépistage du cancer du sein, sont encore insuffisamment appliquées en pratique médicale.[21]
Il existe un nombre trop élevé de femmes qui sont référées « à haut risque » et une variation trop importante des examens réalisés chez les femmes du groupe cible « à très haut risque ». Il est souhaitable de fournir des informations claires aux médecins impliqués et aux associations professionnelles en vue d'utiliser un **calculateur de risque** validé (p. ex. grâce à une publication sur le site internet du programme de dépistage).

Test/examen de dépistage
Le test de dépistage doit permettre autant que possible une détection précoce des anomalies (sensibilité élevée) tout en induisant le moins possible de résultats faussement alarmants (spécificité élevée). La mammographie n'est pas l'instrument de dépistage idéal mais elle remplit les conditions requises d'un examen de dépistage chez les femmes âgées de 50 à 69 ans inclus : elle permet de détecter presque 80 pourcents de tous les cancers du sein présents chez les patientes du groupe de dépistage, elle n'induit un résultat faussement alarmant que dans maximum 5 pourcents des cas, elle répond à des critères de qualité stricts et est relativement peu coûteuse, les coûts restant ainsi acceptables par rapport aux bénéfices qu'elle offre pour la santé.[22]

La mammographie présente néanmoins des inconvénients permanents tels que l'inconfort lors du dépistage (par exemple : la douleur pendant le positionnement du sein), la dose de rayons Xé
La réalisation d'une échographie complémentaire ne se justifie pas dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein, car l'association d'une mammographie et d'une échographie se caractérise par une sensibilité plus faible que le dépistage par la mammographie seule. L'échographie en tant qu'examen de dépistage offre bien une valeur ajoutée chez les femmes à haut risque, chez les femmes qui allaitent et chez les femmes portant des implants mammaires ou dont les seins sont extrêmement denses (mammographie difficilement interprétable). La réalisation d'une échographie est déconseillée dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein. De plus, le Centre d'expertise n'a récemment trouvé aucune donnée scientifique en faveur de l'utilisation de l'échographie dans le cadre du dépistage systématique du cancer du sein.[23, 24]

À l'heure actuelle, les appareils de mammographie digitaux de type CR et DR sont autorisés car, même s'ils sont différents au niveau de la quantité d'irradiation, l'utilisation de ces deux types d'appareils se justifie d'un point de vue physico-technique car ils ont les mêmes performances. Étant donné qu'on utilise encore également des appareils analogiques dans le cadre du programme de dépistage, il devient compliqué de contrôler les différents types d'appareils. Le CDC peut dresser des listes indiquant quels appareils sont à utiliser dans quelles unités de mammographie, avec le nombre de mammographies réalisées par appareil.

L'accessibilité au programme de dépistage du cancer du sein est élevée, notamment grâce au **nombre élevé d'unités de mammographie (UM)** (171) réparties sur le territoire et grâce à la disponibilité supplémentaire offerte par les services de Dépistage mobiles (mammobiles) (3) qui couvrent les zones disposant de peu ou d'aucun centre de radiologique agréé. La question est de savoir si le nombre relativement élevé d'unités de mammographie par rapport aux autres pays de l'UE est efficace, car la surveillance de la qualité (agrément et contrôle) des unités de mammographie est complexe. Ainsi, avant de pouvoir être agréée, chaque unité de mammographie souhaitant participer au programme de dépistage doit satisfaire aux critères de qualité requis (voir plan de travail du programme de dépistage du cancer du sein organisé). Les critères de programmation relatifs au nombre optimal d'unités de mammographie et au nombre de radiologues à prévoir au sein d'une UM, ne sont pas établis et devraient idéalement faire l'objet d'une étude visant à évaluer le nombre optimal d'UM et la conformité aux exigences minimales requises pour le programme de dépistage concernant le nombre de lectures par radiologue. L'accessibilité géographique (c.-à-d. le haut niveau d'accessibilité) des unités de mammographie doit également faire l'objet d'une surveillance.
Une étude récente a révélé que la manière dont l'infirmière en radiologie traite la patiente influence de manière positive ou négative le vécu des femmes par rapport à la mammographie de dépistage : « *l'information des femmes concernant leur appréhension et leurs doutes par rapport à la mammographie de dépistage, l'information spécifique fournie pendant la compression du sein et la possibilité d'une implication active sont des facteurs déterminants pour la satisfaction des femmes par rapport à la manière dont elles sont traitées durant l'examen. ».* Cette satisfaction est significativement associée à la compliance au dépistage.[25]

Le registre des plaintes du CDC dans le cadre du programme de dépistage du cancer du sein révèle que **les femmes n'ont pas l'impression d'être traitées de la même manière** dans les unités de mammographie et notamment que les femmes optant pour une mammographie de dépistage doivent souvent attendre plus longtemps que les femmes venant pour une mammographie diagnostique. Afin de mettre un terme à ces plaintes, il existe différentes

options telles que l'attribution des créneaux horaires pour les mammographies de dépistage (p. ex. plages horaires uniquement réservées au dépistage), l'établissement d'une convention « plus stricte », tant au niveau du contenu qu'au niveau juridique, entre les unités de mammographie agréées et le CDC, et le couplage du registre des plaintes du CDC aux unités de mammographie, permettant des analyses détaillées. Le Centre de Dépistage du Cancer recherche des solutions en collaboration avec les unités de mammographie.

Analyse/évaluation

Par rapport aux mammographies diagnostiques, la qualité de l'évaluation de la mammographie de dépistage est garantie grâce à des recommandations (européennes) précises, notamment sur la qualité physico-technique des instruments mais aussi grâce aux exigences qui sont définies pour les (premier et second) lecteurs. L'analyse par un troisième lecteur en cas de discordance n'est prévue que dans le cadre du programme de dépistage organisé.

Malgré ces recommandations, des **différences de qualité, tant entre les premiers que les seconds lecteurs** sont constatées. En ce qui concerne la première lecture, l'uniformité est limitée en raison du nombre élevé de premiers lecteurs qui n'atteignent pas tous le nombre minimal requis de lectures. Il est sans doute possible de résoudre ce problème dans le futur grâce à une solide réglementation juridique, en établissant notamment des conventions de collaboration entre le CDC et les unités de mammographie. L'organisation actuelle de la seconde lecture est répartie entre les différents services du CDC. Elle était insuffisamment uniforme et induisait un retard dans la communication du résultat, notamment car le nombre de seconds lecteurs n'était pas toujours suffisant. Grâce à l'établissement d'un « pool » de seconds lecteurs, également constitué de quelques premiers lecteurs, le CDC travaille depuis 2012 à l'obtention d'une évaluation uniforme par tous les seconds lecteurs (formation complémentaire, réévaluation des secondes lectures, analyse des sets et comparaison de l'évaluation des différents lecteurs, étude de la variabilité intra-individuelle et interindividuelle de la lecture).

En raison des différents types d'appareils utilisés, il existe également des problèmes de compatibilité entre les stations de lecture des différents appareils.

Afin d'augmenter la qualité de l'évaluation de la mammographie, des évaluations mutuelles par des pairs (*peer reviews)* pourraient être organisées à intervalles réguliers tant entre les premiers lecteurs qu'entre les seconds lecteurs. La publication des critères de performance, à

un niveau agrégé et par service, sur le site internet du programme de dépistage peut également être envisagée.

Communication du résultat

L'Autorité souhaite que 90 pourcents des participantes reçoivent le résultat dans les 14 jours calendriers suivant la mammographie ; un délai de 21 jours calendriers est encore estimé comme étant acceptable. Depuis 2012, la norme acceptable de 21 jours a été atteinte et depuis mi-2013, la norme de 17 jours calendriers est appliquée.

Les différences observées entre les services du CDC au niveau de la communication du résultat aux médecins prescripteurs et au niveau de l'enregistrement des résultats (BI-RADS) ont été supprimées, ce qui n'enlève rien au fait qu'il faut toujours tenter de raccourcir encore ce délai. Cela pourrait se faire grâce à la saisie numérique des données tant par les premiers que par les seconds lecteurs, à la disponibilité d'un nombre suffisant de seconds lecteurs ou à l'échange des dossiers entre les différents services du CDC.

Renvoi de la patiente pour un examen de suivi & invitation au prochain dépistage

Si l'on constate une **anomalie**, la mise au point diagnostique et le traitement (éventuel) sont d'une importance cruciale. Une communication claire sur les directives actualisées relatives au diagnostic, au traitement et au suivi des femmes atteintes d'un cancer du sein ainsi que l'application stricte de ces directives jouent un rôle important.[26]

Une amélioration de l'agrément et du contrôle des cliniques du sein par l'autorité fédérale (SPF Santé publique) ou une publication des critères de performance sur le site internet du programme de dépistage ou des caisses d'assurance maladie-invalidité, font partie des options possibles pour garantir la qualité des soins (et de la surveillance médicale) et constitueraient une forme d'autoréglementation.

En cas de **résultat non anormal**, le système d'appel-rappel fera en sorte que la femme recevra une nouvelle invitation après deux ans (tant qu'elle appartient au groupe cible). Si, 26 mois après sa dernière mammographie de dépistage, aucune réponse n'est reçue d'une femme ayant demandé dans le passé à son médecin (généraliste) une prescription pour une mammographie de dépistage, le médecin concerné reçoit également une invitation écrite.

L'échange des données entre la base de données Heracles et les fichiers de la Fondation recherche du cancer (FRC) permet de détecter les cancers de l'intervalle et rendra possible une surveillance continue de la qualité du programme de dépistage du cancer du sein (notamment la détermination du nombre de cancers ayant échappé au dépistage, en vue de réévaluer ces dossiers et de les utiliser comme matériel d'apprentissage pour les lecteurs). Un

compte-rendu de la qualité radiographique est actuellement fourni chaque semaine aux radiologues et aux unités de mammographie dans le cadre de la surveillance de la qualité. Afin d'augmenter l'uniformité entre les différents services du Centre de Dépistage du Cancer, une évaluation interne par des pairs pourrait être envisagée.

Une bonne gestion

Les autorités flamandes doivent veiller à obtenir la meilleure qualité et la plus grande efficacité dans le déroulement du programme de dépistage du cancer du sein, grâce à des évaluations de suivi régulières. Le Centre de Dépistage du Cancer, qui assure la coordination du programme de dépistage, doit entreprendre des actions en vue d'obtenir une performance suffisante et constante entre ses différents services, surtout en ce qui concerne le délai de communication du résultat, le contrôle de qualité interne, l'enregistrement des données, la collaboration avec les premiers et seconds lecteurs et l'attribution de créneaux horaires pour les unités de mammographie.

1 Borstkankerscreening - Risico van overbodige diagnoses. Test Gezondheid. nr. 101, februari-maart 2011.

2 Dépistage du cancer: avantages et inconvénients. Test-achat.be. 14 mars 2011.

3 Instituut Samenleving & Technologie (2012). Médecine proactive et cancer en Flandre. IST Dossier n° 29.

4 Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.

5 Vlaams Minister van Welzijn, Volksgezondheid en Gezin (2012), Besluit van de administrateur-generaal houdende erkenning van een controleorganisatie. 27 juni 2012. [1] voor VUB - BEFY, [2] voor UG, [3] voor KUL-LUCMFR, [4] voor AIB-Vinçotte.

6 Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (2013). Draaiboek Vlaams bevolkingsonderzoek naar borstkanker, version préliminaire de décembre 2012 (avec annexes).

7 European Commission (2006).

8 Dinnes J, Moss S, Melia J, Blanks R, Song F, Kleijnen J. Effectiveness and cost-effectiveness of double reading of mammograms in breast cancer screening: findings of a systematic review. *Breast* 2001;10:455-63.

9 Groupe de travail flamand sur le dépistage organisé du cancer du sein (2005).

10 EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000,36,2288-93.

11 Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al (2013).

12 Centre de Dépistage du Cancer (2013).

13 Centre de Dépistage du Cancer (2013).

14 Van Hoof E, De Clerck S, Reekmans S, Goris W, Stoffelen E, Vande Putte G. Drop-out onderzoek in borstkankerscreening: Een studie naar de determinanten van uitval bij vrouwen

die participeerden in een eerste screeningsronde. Onderzoeksrapport. Universiteit Hasselt - Cluster Stress, Health Sciences & Exercise Psychology, Vzw Limburgs Gezondheidsoverleg en Dienst Gezondheid - Provincie Limburg & Leuvens Universitair Centrum voor Kankerpreventie; 2008.

15 Fabri V, Boutsen M, Leclercq A. Participation au dépistage du cancer du sein: 8ième rapport d'évaluation de l'IMA (2007-2010) - Outil de caractérisation des femmes non dépistées (2005-2010). Présentation des premiers résultats; 17 mars 2013.

16 Enquête de l'Institut scientifique de santé publique (ISP) Belgique 2008. Brussel: Direction opérationnelle de la santé publique et surveillance; 2010.

17 Rapport annuel 2012. Bruxelles: Inami ; 2013.

18 Henin E. Les ayants-droit au salaire de subsistance, trouvent-ils leur chemin dans le système de santé?. Mutualités chrétiennes; 2013.

19 Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04.

20 European Commission (2006).

21 Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Borstkankerscreening: hoe vrouwen met een verhoogd risico identificeren - welke beeldvorming gebruiken? Good clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg; 2011. KCE Reports 172A.

22 Villeirs G, Van Goethem M, Van Ongeval C, Mortier G. Echografie in mammoscreening? Mis à jour en mai 2013.

23 Verleye L., Desomer A., Gailly J., Robays J (2011). ibid.

24 Villeirs G, Van Goethem M, Van Ongeval C, Mortier G (2013). Ibid.

25 Vrancken D (2013). Mammographie de dépistage: Exploration des facteurs influençant la participation fidèle après une première participation au programme de dépistage. Thèse présentée pour l'obtention du diplôme de Master de spécialisation en Sciences de la santé, prise en charge et politique.

26 Wildiers H, Stordeur S, Vlayen J, et al (2013).

Annexe 2 : Facteurs de risque du cancer du sein

Le texte suivant est tiré du rapport du groupe de travail pour la préparation de la Conférence Santé 2013, élaboré sous la direction de Birgit Kerstens, et a été rédigé Bart Garmyn et Liesbet De Jaegere.

Certaines femmes présentent un risque plus élevé que la moyenne de développer un cancer du sein. Les principaux facteurs de risque sont :

- *l'âge :* trois quarts de tous les cas de cancer du sein apparaissent après l'âge de 50 ans ;
- *l'hérédité* : 5 à 10 pourcents des cancers du sein sont associés à une anomalie (mutation) du gène BRCA (pour « *BReast CAncer* »). Des formes héréditaires de cancer du sein sont suspectées si différentes personnes de la famille de la femme (mère, tante et/ou sœur) ont (eu) un cancer du sein, surtout si la maladie est apparue à un jeune âge (avant la ménopause) ;
- *situations hormonales particulières* :
    - femme n'ayant jamais eu d'enfants,
    - femme ayant eu son premier enfant après l'âge de 30 ans,
    - femme ayant eu ses premières règles avant l'âge de 12 ans,
    - utilisation de certains traitements hormonaux de substitution,
    - utilisation précoce (déjà peu après le début de la puberté) et prolongée de la pilule.
- *antécédents personnels de cancer du sein ou de certaines affections mammaires*, notamment la maladie de Reclus (également appelée « maladie fibrokystique du sein » ou « dysplasie mammaire » se caractérisant par la présence de plusieurs kystes dans les deux seins).

Le *tableau* suivant dresse la liste des facteurs augmentant le risque relatif (RR) de développer un cancer du sein : par exemple, une femme ménopausée présentant un surpoids (défini ici par un *indice de masse corporelle* > 35) a deux fois plus de chance de développer un cancer du sein qu'une femme sans surpoids. Les facteurs de risque post-ménopausiques possibles, établis ou non établis, sont présentés ci-dessous.

Facteur de risque	Risque relatif (RR)	Explication
Facteurs de risque liés au/à la patient(e) et à son mode de vie		
Âge	>10	Âge avancé, < 30 ans : rare, à partir de 50 ans : pic.
Sexe		> 99% femmes, < 1% hommes.
Ménarche	1,2-1,3	< 11 ans. Pour chaque année avant : élévation du risque de 5%. *L'exposition aux hormones sexuelles féminines est plus longue, la période jusqu'à la 1ère grossesse est plus longue.*
Ménopause	1,2-1,3	> 55 ans. Pour chaque année après : élévation du risque de 3%. Ménopause < 45 ans : moitié du risque si > 55 ans. *Exposition plus longue aux hormones.*
Parité et âge à la première grossesse	1,2-1,7	> 30 ans et nullipare. *La 1ère grossesse permet une maturation des cellules mammaires immatures (qui sont très sensibles aux substances chimiques et aux î strogènes). Période plus courte entre la ménarche et la grossesse : risque plus faible.*
Facteurs géographiques, race caucasienne	1,1-1,5	Mode de vie occidental.
Affection mammaire bénigne	4-5	Hyperplasie atypique, papillome.
Allaitement		> 1 ans : réduction du risque. *Moins de cycles menstruels, moins d'exposition aux î strogènes, alimentation plus saine, pas de tabagisme, pas d'alcool, plus de fruits/légumes.*
Rayonnement ionisant, irradiation thérapeutique du thorax	3-17	< 40 ans.
Alcool	1,3	> 2 verres de vin/jour ou équivalents. *Élévation des taux d'î strogènes endogènes.*
Tabagisme	↑, ↓ ou = ?	*↓ : augmentation de la dégradation des î strogènes par le tabac. ↑ : carcinogènes dans le tabac.*

		➔ Il n'est pas clairement établi si le risque augmente, diminue ou reste égal.
Obésité post-ménopausique	1,2-1,9	BMI >35. *Plus d'œstrogènes endogènes (tissu graisseux : l'aromatase transforme les androgènes de la surrénale en œstrogènes).*
Régime	1,5	Prise élevée de graisses saturées.
Mode de vie sédentaire	1,1-1,8	4 à 7 heures de sport/semaine : diminution du risque. *Poids corporel plus sain, moins de tissu graisseux.*
THS	1,5	Utilisation > 10 ans d'œstrogènes seuls. L'utilisation d'une association d'œstrogènes et de progestatifs induit une augmentation du risque de 75%, indépendamment de la durée d'utilisation.
Contraception orale (pilule)	1,24 ?	Pas encore clairement établi.
Densité des seins	5,6 ?	Seins denses -> classification BI-RADS.
Substances chimiques	↑?	Trop peu d'études.
Anti-transpirants	↑?	Non démontré.
Facteurs héréditaires		
Antécédents personnels	4	Carcinome ovarien/tubaire, carcinome utérin, carcinome lobulaire in situ (CLIS), cancer du sein.
Facteurs génétiques	10-32	5 à 10% en raison d'une mutation génétique, principalement une mutation du gène BRCA1/2. *Le gène BRCA permet la réparation des lésions cellulaires et la croissance normale des glandes mammaires => mutation : 60 à 80% de risque de cancer du sein.*
Antécédents familiaux de cancer du sein	>2	Parente au 1er et/ou 2e degré atteinte d'un cancer du sein, principalement à un jeune âge.

Source : Lecomte E. Extension du programme de dépistage du cancer du sein en Communauté flamande aux personnes âgées de 40-49 ans: le pour et le contre. Thèse présentée en 2ème Master le cadre du «Master en Médecine » à l'Université de Gand; 2013.

Remarque : Le risque relatif (RR) est le rapport entre deux risques absolus, le risque absolu étant le rapport entre le nombre de fois qu'un événement survient dans un groupe et le nombre total de personnes de ce groupe.

Facteurs de risque établis pour le cancer du sein post-ménopausique :

í strogènes

Une exposition plus longue aux î strogènes en raison d'une ménarche précoce (c.-à-d. avant l'âge de 11 ans), d'une ménopause tardive (c.-à-d. après l'âge de 54 ans), de l'absence de grossesse ou d'une première grossesse tardive (après l'âge de 35 ans), augmente le risque de développer un cancer du sein. Les femmes ayant une ménopause tardive présentent un risque deux fois plus élevé de cancer du sein que les femmes ayant une ménopause (plus) précoce, et les femmes ayant une ménarche précoce ou leur premier enfant à un âge plus avancé ou celles qui n'ont jamais été enceintes, présentent un risque relatif trois fois plus élevé que les femmes ayant eu leurs premières règles après l'âge de 11 ans ou leur première grossesse à un âge plus jeune.[1]

Exposition aux rayonnements

L'exposition aux rayonnements, par exemple pour la réalisation d'une radiographie ou au cours de l'irradiation du sein pour le traitement d'un cancer, augmente le risque de cancer du sein. Le risque de développer un cancer du sein dépend de la dose de rayons et de l'âge de la patiente au moment de l'irradiation. Le risque est le plus élevé si les rayonnements ionisants sont utilisés à un jeune âge, en particulier lorsque l'exposition survient pendant une période de développement rapide de la glande mammaire.[2]

Alcool

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein, qui s'accroit également avec la quantité d'alcool.[3] Par comparaison aux femmes ne buvant jamais d'alcool, le risque relatif de cancer du sein est de 1,3 pour une consommation supérieure à 2 verres standards d'alcool (bière, vin) par jour. Si le lien observé entre l'alcool et le cancer du sein était de nature causale, cela signifierait qu'environ 4 pourcents de tous les cas de cancer du sein constatés dans les pays développés pourraient être dus à l'alcool.

Surpoids ï obésité

Il est important que les femmes limitent leur prise de poids et tentent dâatteindre un BMI (*body mass index*, indice de masse corporelle) compris entre 18,5 et 24,9. Des éléments démontrent clairement que le surpoids post-ménopausique (BMI : 25-29,9) ou lâobésité (BMI > 30) constituent un facteur de risque pour le cancer du sein. En cas de surpoids post-ménopausique (BMI supérieur à 30), le risque relatif de cancer du sein est de 2.[4]

Facteurs de risque probables pour le cancer du sein post-ménopausique

Activité physique

Un niveau élevé dâactivité physique est associé à un risque plus faible de cancer du sein, mais il est nécessaire de réaliser un nombre plus élevé dâétudes pour évaluer lâinfluence de la fréquence, de lâintensité et de la durée de lâactivité physique. On estime que lâinactivité est la cause de 10 à 16 pourcents de tous les cas de cancer du sein. Lâassociation dâune inactivité et dâun surpoids expliquerait près de 33 pourcents de tous les cas de cancer du sein. Le bénéfice de lâactivité physique pour réduire le risque de cancer du sein est indépendant du poids corporel.[5]

Facteurs de risque insuffisamment établis pour le cancer du sein post-ménopausique

Alimentation

Lâeffet de lâalimentation a été étudié en tant que facteur de risque du cancer du sein, mais il nâest pas suffisamment établi quâun régime pauvre en graisses ou riche en fruits et légumes permettrait de prévenir le cancer du sein. Il est nécessaire de réaliser un nombre plus élevé dâétudes à ce sujet. Une alimentation saine est néanmoins essentielle au maintien dâune bonne santé.[6]

Tabagisme actif et passif

La relation entre le tabagisme actif ou passif (inhalation de la fumée de cigarette ambiante) et un risque accru de développer un cancer du sein nâest pas clairement établie. Des études récentes démontrent que le tabagisme actif (surtout chez les jeunes femmes) peut être associé à un risque plus élevé de cancer du sein, mais il est nécessaire de réaliser un nombre plus élevé dâétudes à ce sujet.[7]

Contraceptifs oraux & traitement hormonal de substitution

Depuis déjà longtemps, lâutilisation de contraceptifs oraux est associée à la constatation dâune augmentation de risque de cancer du sein. Il est souhaitable de réaliser un nombre plus élevé dâétudes argumentant les bénéfices et les inconvénients des contraceptifs oraux car aucun

résultat clair n'a été obtenu par des études individuelles sur le risque de cancer du sein lié à l'utilisation de contraceptifs oraux. Un risque légèrement accru de cancer du sein précoce ne semble néanmoins pas exclu avec la pilule, selon une étude de l'INAMI sur la contraception hormonale publiée dans la littérature.[8]

Une méta-analyse du *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, réalisée sur 54 études dans 25 pays, a révélé un risque accru de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant pris un traitement hormonal de substitution pendant au moins cinq ans.[9]
Lors d'une étude randomisée à grande échelle et contrôlée par placebo, l'étude « *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* », aucune augmentation statistiquement significative du cancer du sein n'a été associée au traitement hormonal de substitution,[10] tandis que l'étude « *Women's Health Initiative » (WHI)* a révélé un risque relatif de cancer du sein de 1,26 chez les femmes prenant un traitement hormonal de substitution à base d'œstrogènes et de progestatifs, ce qui correspond à 0,8 cas supplémentaire de cancer du sein pour 1 000 femmes ayant été traitées pendant 1 an.[11]
Cette augmentation du nombre de cas est plus ou moins la même que celle observée chez les femmes ne prenant aucune hormone et consommant deux verres d'alcool par jour ou présentant un surpoids de plus de 5 kg.
Au cours de l'étude WHI, on a constaté après 10 ans de suivi qu'un nombre significativement moins élevé de cancer du sein survenait dans le groupe des femmes ayant subi une hystérectomie et ayant pris uniquement des œstrogènes (par comparaison aux femmes du groupe placebo). Une réduction significative de la mortalité a également été observée.[12]
D'autres études de cohorte à grande échelle ont démontré que l'augmentation de l'incidence du cancer du sein en cas d'utilisation de préparations combinées dépend du type de progestatif utilisé.[13] Les progestatifs naturels ont un profil plus sûr. L'utilisation à long terme d'un traitement hormonal de substitution pour le soulagement des symptômes liés à la ménopause doit faire l'objet d'une évaluation régulière.[14]

Environnement
Les études n'ont pas (encore) démontré que l'exposition à certaines substances de l'environnement (substances chimiques, métaux, poussières et pollution) augmente le risque de cancer du sein.[15] Certains éléments indiquent que le travail à pauses ou le travail de nuit constituent un facteur de risque pour le développement du cancer du sein. Le décalage permanent du cycle veille/sommeil a probablement un effet sur le système hormonal.
Il est démontré que l'allaitement et l'activité physique sont des facteurs protecteurs contre l'apparition du cancer du sein. Plus l'allaitement est long, plus la protection est élevée.[16] On

estime que les femmes ayant une activité physique régulière présentent un risque 20 à 40 pourcents moins élevé de cancer du sein que les femmes ayant peu d'activité physique.[17]

1 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.

2 McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000). ibid.

Ronckers C, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005, 7:21-32.

3 Zhang SM et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the women's health study. *Am J Epidemiol* 2007 165:667-76.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer ï collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the Disease. *British Journal of Cancer* 2000;87:1234-45.

Singletary K, Gapstur S. Alcohol and Breast Cancer. Review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001;286:2143-51.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/second_expert_report.php*

Smith-Warner SA, et al. Alcohol and breast cancer in women. A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.

4 Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150:2537-42.

McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000). ibid.

Luo J, et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 2011;342.

Ligibel JA. Obesity and breast cancer. *Oncology* 2011;25:994-1000.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).

5 Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Cancer Research* 2011;188:125-39.

Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: Impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British Journal of Sports Medicine* 2008;42:636-47.

Monninkhof EM, et al. Physical activity and breast cancer: A systematic review. *Epidemiology* 2007;18:137-57.

Thune I, et al. Physical activity and the risk of breast cancer. *Engl J Med* 1997;336:1269-75.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).

6 Brennan SF, et al. (2010). Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1294-302.

Michels KB. Diet and breast cancer. A review of the prospective observational studies. *Cancer* 2007;109, S12

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).

7 Gaudet M. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2002). ibid.

Luo L, et al. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women. The Womenôs Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol* 2011;174:919-28.

Xue F, et al. Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:125-33.

World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).

8 INAMI (2013). L'utilisation appropriée de la contraception hormonale ï examen systématique des données dans la littérature scientifique: rapport de synthèse. Réunion de consensus, 16 mai 2013 Auditorium Lippens (Bibliothèque royale), Bruxelles.

9 Nelson HD, et al. Postmenopausal hormonal replacement therapy. Scientific review. *JAMA* 2002;288:872-81.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

10 Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 1998;19:314-35.

11 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Womenôs Health Initiative Randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.

12 Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet oncol* 2012, Mar 6.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Womenôs Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.

De Deyn L (2009). L'effet des progestatifs sur le cancer du sein, en cas dôhormonothérapie substitutive lors de la ménopause. Thèse introduite dans le 2ème test dans le cadre de la formation médicale.

13 Depypere H, Depauw M, Goemaere S, Villeirs G, Cocquyt V, Comhaire F. Hormonen en medicatie bij de recent gemenopauzeerde vrouw: verantwoord gebruik. *Tijdschrift voor geneeskunde* 2012;68:979-85.

Van Brabandt H, Vankrunkelsven P, Finoulst M (2013). Avis du CEBAM sur l'hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée et sur le cancer du sein.

Peremans L, van Leeuwen E, Delvaux N, Keppens K, Yilkilkan H. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hormonale anticonceptie. *Huisarts Nu* 2012;41:S1-S32.

14 Coyle Y. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast cancer research and treatment* 2004;84:273-88.

15 World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007).

16 KWF Kankerbestrijding (2005). Le rôle de l'exercice physique dans la prévention du cancer. Signalisation du cancer de la Société néerlandaise du cancer Comité dans la prévention du cancer. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Den Haag: KWF Kankerbestrijding, 2005c.

Annexe 3 : Recommandations pour le suivi en cas de risque familial élevé

Ces recommandations ne s'appliquent qu'aux femmes ayant déjà été référées vers un centre de génétique. Dans la directive NICE de 2013, des experts étrangers ont émis des recommandations grâce à la méthode Delphi, pour le suivi des femmes présentant un risque très élevé d'être porteuse d'une mutation génétique. Le médecin généraliste n'applique ces directives qu'en concertation avec un centre de génétique.

Mammographies de suivi

Une mammographie de dépistage ***annuelle*** doit être prévue chez les femmes :

- âgées de 40 à 59 ans, présentant un risque élevé de cancer du sein mais une probabilité de maximum 30 pourcents de porter une mutation BRCA1, BRCA2 ou TP53 ;

- âgées de 40 à 59 ans, n'ayant subi aucun test génétique mais présentant une probabilité d'au moins 30 pourcents de porter une mutation BRCA1 ou BRCA2 ;

- âgées de 40 à 69 ans et ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2 connue.

Une mammographie ***bisannuelle*** est prévue dans le cadre du programme de dépistage chez les femmes :

- âgées de 50 ans ou plus, n'ayant subi aucun test génétique mais présentant une probabilité d'au moins 30 pourcents de porter une mutation TP53 ;

- âgées de 60 ans ou plus, présentant un risque élevé de cancer du sein mais une probabilité de maximum 30 pourcents de porter une mutation BRCA1, BRCA2 ou TP53 ;

- âgées de 60 ans ou plus, n'ayant subi aucun test génétique mais présentant une probabilité d'au moins 30 pourcents de porter une mutation BRCA1, BRCA2 ou TP53 ;

- âgées de 70 ans ou plus et ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2 connue.

Une mammographie de dépistage ***annuelle PEUT*** être envisagée chez les femmes :

- âgées de 30 à 39 ans, présentant un risque élevé de cancer du sein mais une probabilité de maximum 30 pourcents de porter une mutation BRCA1, BRCA2 ou TP53 ;

- âgées de 30 à 39 ans, n'ayant subi aucun test génétique mais présentant une probabilité d'au moins 30 pourcents de porter une mutation BRCA1 ou BRCA2 ;

- âgées de 30 à 39 ans et ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2 connue.

AUCUNE mammographie de dépistage ne peut être proposée aux femmes :

- âgées de 29 ans et moins ;

- âgées de 30 à 39 ans et présentant un risque modéré de cancer du sein ;

- examiner à nouveau les critères de suivi si les antécédents familiaux se modifient (par exemple si un autre membre de la famille développe un cancer du sein ou si l'on identifie une mutation).

Suivi par IRM

- Aucun examen de dépistage par IRM ne sera proposé aux femmes âgées de plus de 50 ans et ne présentant pas une mutation TP53, sauf si la mammographie a révélé des seins très denses.

- Envisager un dépistage par IRM chez les femmes âgées de 20 à 69 ans ayant une mutation TP53 connue, ou chez les femmes n'ayant subi aucun dépistage mais présentant un risque d'au moins 30 pourcents de porter une mutation TP53.

Le Centre Fédéral d'Expertise émet les recommandations suivantes pour les femmes à haut risque :

- chez les femmes présentant un risque fortement accru de cancer du sein, la réalisation annuelle d'une mammographie et d'un examen IRM est recommandée dès l'âge de 30 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez le plus jeune membre de la famille *(forte recommandation, très faible niveau de preuve) ;*
- l'échographie peut également être envisagée chez les patientes appartenant à cette catégorie de risque, par exemple pour raccourcir l'intervalle entre les examens ou comme examen complémentaire en cas de résultat positif à l'IRM ou à la mammographie (*faible recommandation, faible niveau de preuve)*.

		Mammo tous les ans	Mammo tous les 2 ans	Echo	IRM tous les ans	Examen clinique
Risque normal	< 30 ans	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Aucune recommandation
	30-39	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Aucune recommandation
	40-49	Jamais	Aucune recommandation	Jamais	Jamais	Aucune recommandation
	50-59	Jamais	Recommandation	Aucune recommandation	Aucune recommandation	Aucune recommandation
	60-69	Jamais	Recommandation	Aucune recommandation	Aucune recommandation	Aucune recommandation
	> 70 ans	Jamais	En cas de bonne santé	Aucune recommandation	Aucune recommandation	Aucune recommandation
Risque modéré	< 30 ans	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Aucune recommandation
	30-39	Jamais	Jamais	Jamais	Jamais	Aucune recommandation
	40-49	Recommandation	Jamais	Aucune recommandation	Jamais	Aucune recommandation
	50-59		Recommandation	Aucune recommandation	Jamais	Aucune recommandation
	60-69	Jamais	Recommandation	Aucune recommandation	Jamais	Aucune recommandation
	> 70 ans	Jamais	En cas de bonne santé	Aucune recommandation	Jamais	Aucune recommandation
Risque élevé	< 30 ans	Jamais	Jamais	En complément de l'IRM	Peut être envisagé	Aucune recommandation
	30-39	Recommandation	Jamais	En complément de l'IRM	Recommandé	Aucune recommandation
	40-49	Recommandation	Jamais	En complément de l'IRM	Recommandé	Aucune recommandation
	50-59	Recommandation	Jamais	En complément de l'IRM	En cas de mutation TP 53 ou de seins denses	Aucune recommandation
	60-69	Recommandation	Jamais	En complément de l'IRM	En cas de mutation TP 53 ou de seins denses	Aucune recommandation
	> 70 ans	En cas de bonne santé	Jamais	En complément de l'IRM	En cas de mutation TP 53 ou de seins denses	Aucune recommandation

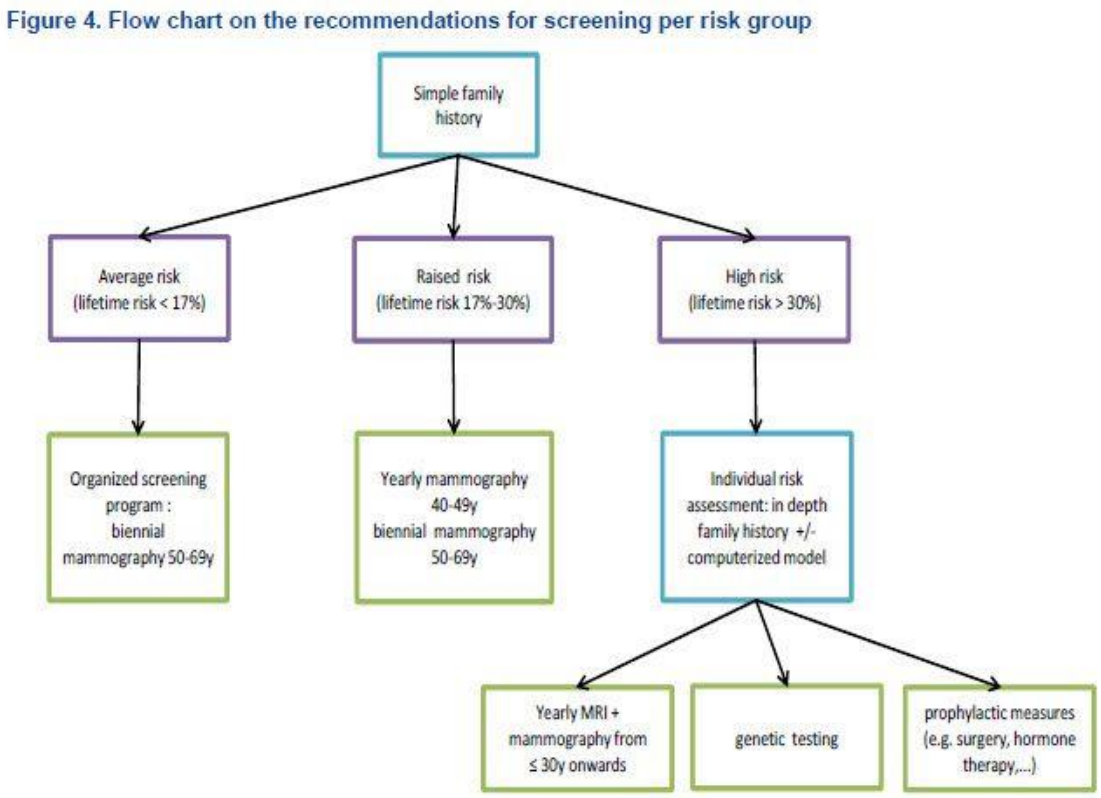
Annexe 4 : Recommandations du Centre Fédéral d'Expertise

La détermination du risque individuel inclut une anamnèse approfondie des antécédents familiaux et l'utilisation éventuelle d'une échelle informatisée et validée telle que celle du modèle de Gail ou du modèle de Tirer-Cuzick. D'autres modèles tenant également compte de la densité du tissu mammaire, notamment le modèle de Tice, ne sont pas encore suffisamment validés *(faible recommandation, très faible niveau de preuve).*

Cette détermination du risque doit être réalisée par des professionnels ayant une expertise suffisante dans ce domaine et elle doit s'accompagner de conseils détaillés, d'une attention aux préférences de la patiente et d'un soutien suffisant *(faible recommandation, très faible niveau de preuve).*

Les femmes présentant un risque fortement accru sur base de l'anamnèse familiale doivent bénéficier d'une détermination individuelle du risque suivie d'une concertation sur la stratégie de dépistage, de la réalisation d'éventuels tests génétiques ou de la prise de mesures préventives (*faible recommandation, très faible niveau de preuve).*

Figure : schéma du KCE sur les recommandations pour le dépistage par groupe de risque



Annexe 5 : Recommandations de la directive NICE pour les centres de génétique

Le centre de génétique utilisera une méthode dont la performance est acceptable pour déterminer si les femmes référées répondent ou non aux critères pour la réalisation d'un suivi complémentaire *(Grade 2C).*

Chez une personne sans antécédents personnels de cancer du sein mais ayant une parente vivante ayant été atteinte d'un cancer du sein, le centre de génétique proposera un dépistage à la parente ayant les antécédents personnels de cancer ovarien et/ou du sein si cette parente présente un risque d'au moins 10 pourcents d'être porteuse d'une mutation génétique (*Grade 2C).*

Chez une personne sans antécédents personnels de cancer du sein et n'ayant *aucune* parente vivante ayant été atteinte du cancer du sein, le centre de génétique proposera un dépistage à la personne si elle présente un risque d'au moins 10 pourcents d'être porteuse d'une mutation génétique et si aucune parente atteinte n'est disponible pour réaliser les tests *(Grade 2C).*

Si une personne est atteinte d'un cancer ovarien ou du sein, le centre de génétique lui proposera un dépistage si elle présente un risque d'au moins 10 pourcents d'être porteuse d'une mutation génétique *(Grade 2C).*

- Les tests génétiques prédictifs ne peuvent pas être réalisés sans une consultation génétique adéquate *(Grade 2C) ;*
- Si la réalisation des tests de dépistage génétique est indiquée au sein d'une famille pour détecter une mutation (par exemple une mutation BRCA1, BRCA2 ou TP53), le dépistage génétique doit d'abord s'effectuer, si possible, chez une personne de la famille ayant déjà été atteinte d'un cancer du sein *(Grade 2C) ;*
- Le dépistage des mutations génétiques (telles que les mutations BRCA1, BRCA2 ou TP53) doit tenter d'avoir une sensibilité aussi proche que possible des 100 %. Le génome complet doit être étudié *(Grade 2C) ;*
- Le centre de génétique doit discuter au préalable des risques et des avantages possibles qui sont liés à la réalisation des tests génétiques. Au cours de l'entretien, il faut également discuter de la probabilité de détecter une mutation et des implications pour l'individu et sa famille. Il faut également discuter des implications possibles si l'on détecte une autre variante génétique dont la signification n'est pas évidente au moment de l'examen, et si l'on ne détecte aucune mutation. Les familles n'ayant obtenu aucun diagnostic génétique évident doivent être informées qu'elles ont la possibilité de demander une vérification à une date ultérieure, dans un centre de génétique

spécialisé. Des laboratoires génétiques agréés doivent collecter dans des banques de données électroniques les données relatives aux variantes génétiques de signification incertaine ainsi que les données sur les mutations pathogènes connues *(aucun grade).*

Note 1

- Fondation Registre du Cancer. www.kankerregister.org
- ñVlaams Agentschap Zorg en Gezondheidò www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Sterftecijfers/Algemene-sterftecijfers/Verloren-potentiele-jaren-oorzaken-per-leeftijd/

Note 2

- Risque de développer un cancer du sein au cours de la vie dôau moins 30%.

Note 3

- Risque de développer un cancer du sein au cours de la vie dôau moins 17% mais inférieur à 30%.

Note 4

- Sanchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Ángeles-Llerenas A, et al. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20;912-22.

Note 5

- National Cancer Institute. Avoiding risk factors and increasing protective factors may help prevent cancer. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/breast/HealthProfessional

Note 6

- Le BI-Rads est une classification en catégories qui sôappuie sur la densité mammaire. BI-RADS 4 signifie que plus de 75% du tissu mammaire est composé de tissu glandulaire. Côest le cas chez ± 5% du groupe cible.

Note 7

- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1159-69.

Note 8

- Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.

Note 9

- Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Genève : World Health Organization; 1968.

Note 10

- www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/waar-deelnemen

Note 11

- Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000;26:411-4.

Note 12

- Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet* 2001;358:56-63.

Note 13

- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

Note 14

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

Note 15

- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8.

Note 16

- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

Note 17

- National Collaborating Centre for Cancer.Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer; 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

Note 18

- Lôutilisation dôinstruments validés (par ex. les instruments Gail, Tyrer Cusick et BOADICEA) pour lôestimation du risque fait partie de la deuxième ligne dans un centre de dépistage génétique. Aux médecins généralistes intéressés, nous conseillons un outil disponible sur internet : *http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/boadicea-web-application/*

Note 19

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

Note 20

- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes à haut risque ï quelles techniques dôimagerie utiliser ? Bonnes pratiques cliniques (BPC). Bruxelles : Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2011. Rapports KCE 172A D/2011/10.273/90.

Note 21

- NICE. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. 2004.
- NICE. The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. 2006.

Note 22

- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73:643-51.

Note 23

- Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.

Note 24

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

Note 25

- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes à haut risque ï quelles techniques dôimagerie utiliser ? Bonnes pratiques cliniques (BPC). Bruxelles : Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2011. KCE Reports 172A D/2011/10.273/90 *(voir la figure 4).*

Note 26

Sur la base de la directive NICE, on peut faire les extrapolations suivantes : si la population flamande de 6 millions dôhabitants était comparable en termes dôâge et de sexe à la population anglaise, il y aurait en Flandre 280.000

femmes âgées de 40 à 49 ans. Dans ce groupe, il y aurait 120 à 240 familles avec une histoire familiale suggérant fortement que les membres de cette famille sont porteurs dôune mutation de gènes. Après une évaluation des cas survenus dans la famille au moyen de lôalgorithme donné, il y aura dans ces familles environ 1.400 femmes identifiées comme étant « à haut risque » et devant être adressées à un centre de génétique. Après une évaluation plus sophistiquée sur la base de modèles validés de type Gail ou Tirer Cuzick (IBIS), un certain pourcentage de femmes devront effectivement être dépistées sur le plan génétique. Environ 280 femmes pourraient être détectées comme porteuses dôun gène à risque. Ces femmes devraient pouvoir être suivies de près par IRM ou mammographie de dépistage à partir dôun âge précoce. La mastectomie préventive est une alternative envisageable. En outre, dans cette population, 27.000 femmes dans la tranche dôâge de 35 à 49 ans seraient considérées comme des femmes à risque modérément élevé (sur un total de 280.000 femmes). Une partie dôentre elles demanderont peut-être à leur médecin de débuter plus tôt le dépistage. Actuellement, il y a cependant un trop grand nombre de femmes dans cette tranche dôâge qui sont dépistées de façon opportuniste.

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

Note 27

- Hagoel L , Dishon S, Almog R, Silman Z, Bisland-Becktell S, Rennert G. Proband family uptake of familial-genetic counselling. *Psychooncology* 2000;9:522-7.

Note 28

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*
- Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes à haut risque ï quelles techniques dôimagerie utiliser ? Bonnes pratiques cliniques (BPC). Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2011. Rapports KCE 172A D/2011/10.273/90.

Note 29

- Paulus D, Mambourg F, Bonneux L. Dépistage du cancer du sein. Bruxelles: Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2005. Rapports du KCE vol.11A. Réf. D/2005/10.273/05

Note 30

- Mambourg F, Robays J, Camberlin C, Vlayen J, Gailly J. Dépistage du cancer du sein entre 40 et 49 ans. Bonnes pratiques cliniques (BPC). Bruxelles: Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2010. Rapports KCE vol. 129A.

Note 31

- The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:17.
- Mambourg F, Robays J, Gerkens S. Dépistage du cancer du sein entre 70 et 74 ans. Bonnes pratiques cliniques (BPC). Bruxelles: Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2012. Rapport KCE 176A.

Note 32

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/04. *https://kce.fgov.be/publication/report/informed-choice-on-breast-cancer-screening-messages-to-support-informed-decision*

Note 33

- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;17:716-26.
- Stufe 3-Leitlinie Brustkrepbs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. *www.awmf-leitlinien.de*
- Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, et al. for the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001.

Note 34

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19:1.

Note 35

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD001877. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2011;1:CD001877.

Note 36

Gøtzsche PC, Jørgensen K. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.

Note 37

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778-86.

Note 38

Mukhtar T, Yeates D, Goldacre M. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J R Soc Med* 2013:106:234-42.

Note 39

Wise J. Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ* 2013;346:f3780.

Note 40

Webb ML, Cady B, Michaelson JS, et al. A failure analysis of invasive breast cancer. *Cancer* 2013. DOI: 10.1002/cncr.28199.

Note 41

Tabár L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625-51.

Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Note 42

Autier P, Boniol M, La Vecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:c3620.

Note 43

Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2014. Publication no. 2014/01.

Note 44

The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. London: A report jointly commissioned by Cancer Research UK and the Department of Health (England); 2012.

Note 45

Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2011;343:1-10.

Note 46

Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J Clin Oncol* 2007;25:5038-39.

Note 47

Fabri V, Remacle A, Boutsen M. Dépistage organisé du cancer du sein: comparaison des trois premiers tours de dépistage : en 2002-2003, 2004-2005 et 2006-2007. Rapport n° 7. Bruxelles : Agence Intermutualiste; 2010. *www.nic-ima.be*.

Note 48

Bonneux LG, Autier P. Bevolkingsonderzoek naar borstkanker loont niet: screening heeft nauwelijks invloed op sterfte. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:A3774.

Note 49

Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008;19:1187-94.

Note 50

Centre de dépistage du cancer du sein. Rapport annuel de 2012. *www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties*

Tableau 30 : Aperçu des stades pTNM des cancers dépistés au dépistage, des cancers de l'intervalle (après une mammographie négative ou après une mammographie positive mais avec examen de suivi négatif (RFA = 1)) et cancers diagnostiqués en dehors du programme de dépistage (non participants) [années du dépistage : de 2001 à 2008]

Stades p	Détectés au dépistage	Cancer de l'intervalle après mammographie négative	Cancer de l'intervalle après mammographie positive*	Non participants
0	1000 (16,6%)	140 (6,6%)	56 (23,4%)	444 (10,3%)
I	3.125 (51,7%)	765 (35,9%)	117 (49,0%)	1.655 (38,5%)
IIA	1.211 (20,1%)	612 (28,7%)	43 (18,0%)	1.059 (24,5%)
IIB	393 (6,5%)	296 (13,9%)	8 (3,3%)	542 (12,5%)
IIIA	209 (3,5%)	188 (8,8%)	12 (5,0%)	344 (8,0%)
IIIB	17 (0,3%)	14 (0,7%)	0 (0,0%)	80 (1,8%)
IIIC	65 (1,1%)	85 (4,0%)	1 (0,4%)	126 (2,9%)
IV	19 (0,3%)	32 (1,5%)	2 (0,8%)	76 (1,8%)
Stade inconnu	797	264	50	872

* avec des examens de suivi négatifs

Note 51

Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands: 2014. Publication no. 2014/01.

Note 52

Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA, Broeders MJ, Verbeek AL, de Koning HJ. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861-7.

Note 53

Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, et al. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in the Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Research* 2012;14:R10.

Note 54

Hofvind S, Sörum R, Thoresen S. Incidence and tumor characteristics of breast cancer diagnosed before and after implementation of a population-based screening-program. *Acta Oncol* 2008;47:225-31.

Note 55

Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:291-9.

Note 56

Swedish Organised Service Screening Evaluation Group. Effect of mammographic service screening on stage at presentation of breast cancers in Sweden. *Cancer* 2007;109:2205-12.

Note 57

Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006;95:1265-8.

Note 58

Foca F, Mancini S, Bucchi L, et al. Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 2013;119:2022-8.

Note 59

Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19.

Note 60

Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. *Int J Epidemiol* 2004;33:43-55.

Note 61

Tabár L, Duffy SW, Yen MF, et al. All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point. *J Med Screen* 2002;9:159-62.

Note 62

Å Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein : comment identifier les femmes à haut risque ï quelles techniques dôimagerie utiliser ? Bonnes pratiques cliniques (BPC). Bruxelles: Centre Fédéral dôExpertise des soins de santé (KCE); 2011. Rapports KCE 172A D/2011/10.273/90.

Figure 3 shows the evolution of diagnostic mammographies per 100 000 women in the age-group 40 – 49 from 2002 to 2007 by region. Numbers are considerably lower for Flanders in both age-groups. More detailed data and the breakup in age-groups are provided in Table 53 of Appendix 4.

Figure 1 Evolution of screening mammographies per 100 000 women in the age-group 50 – 69 from 2002 to 2007 by region

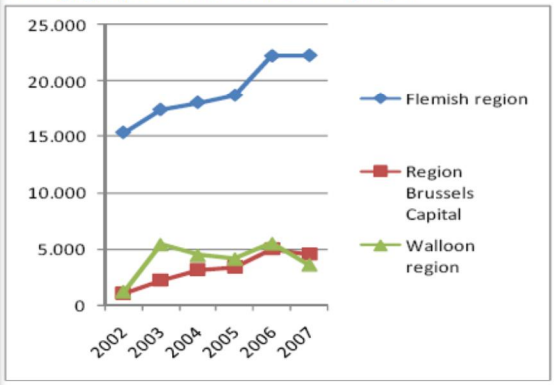


Figure 2 Evolution of diagnostic mammographies per 100 000 women in the age-group 70 – 74 from 2002 to 2007 by region

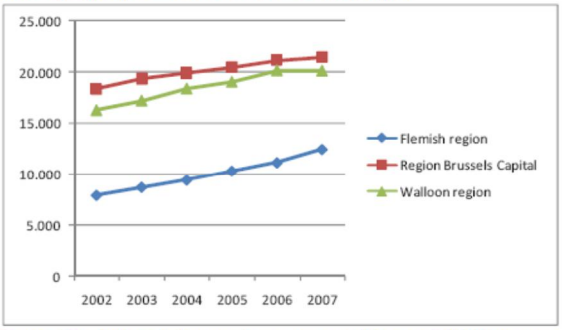
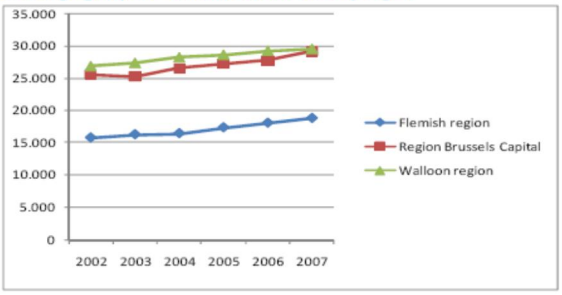


Figure 3 Evolution of diagnostic mammographies per 100 000 women in the age-group 40 – 49 from 2002 to 2007 by region



Note 63

- Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer, 2013. *https://www.nice.org.uk/Guidance/CG164*

Note 64

US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-26.

Tabár L, Faberberg G, Day NE, Holmberg L. What is the optimum interval between mammographic screening examinations? An analysis based on the latest results of the Swedish two-county breast cancer screening trial. *Br J Cancer* 1987;55:547-51.

Note 65

Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.

Note 66

Gelder R de, Heijnsdijk EAM, Fracheboud J, Draisma G, de Koning HJ. The effects of populationbased mammography screening starting between age 40 and 50 compared to the effects of adjuvant systematic therapy. In: de Gelder R, editor. Predicting the benefits and harms of breast cancer screening. Rotterdam: Thesis, Erasmus University; 2012:113-132.

Gelder R de , Bulliard JL, de Wolf C, et al. Cost-effectiveness of opportunistic versus organised mammography screening in Switzerland. *Eur J Cancer* 2009;45:127-38.

Note 67

Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Note 68

Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2014. KCE Reports 216. D/2014/10.273/03.

Note 69

Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Note 70

Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.

Note 71

Duffy SW, Tabár L, Vitak B, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25-30.

Note 72

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2014. Rapports KCE 216. D/2014/10.273/03.

Note 73

- Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19:57-66.

Note 74

- Barratt A, Howard K, Irwig L, Salkeld G, Houssami N. Model of outcomes of screening mammography: information to support informed choices. *BMJ* 2005;330:936.

Note 75

- Équipe d'évaluation nationale du dépistage organisé du cancer du sein. Évaluation nationale du dépistage organisé du cancer du sein. 11e rapport Rotterdam: Erasmus Medisch Centrum; 2005.

Note 76

- Biesheuvel C, Barratt A, Howard K, Houssami N, Irwig L. Effects of study methods and biases on estimates of invasive breast cancer overdetection with mammography screening: a systematic review. *Lancet Oncol* 2007;8:1129-38.

Note 77

- Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008;123:680-6.

Note 78

- Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.

Note 79

- Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013;158:831-8.

Note 80

- Heyes GJ, Mill AJ, Charles MW. Enhanced biological effectiveness of low energy X-rays and implications for the UK breast screening programme. *British Journal of Radiology* 2006;79:195-200.

Note 81

- Heleno B, Thomsen MF, Rodrigues DS, Jørgensen KJ, Brodersen J. Quantification of harms in cancer screening trials: literature review. *BMJ* 2013;347:f5334.

Note 82

- Wegwarth O, Gigerenzer G. Overdiagnosis and overtreatment - Evaluation of what physicians tell their patients about screening harms. *JAMA Intern Med Online*; 21 oktober 2013.

Note 83

- Rapport annuel 2012. Bruxelles: Inami; 2013.

Note 84

- Hofvind S, Thoresen S, Tretli S. The cumulative risk of a false-positive recall in the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* 2004;101:1501-7.

Note 85

- Njor SH, Olsen AH, Schwartz W, Vejborg I, Lynge E. Predicting the risk of a false-positive test for women following a mammography screening programme. *J Med Screen* 2007;14:94-7.

Note 86

- The Royal New Zealand college of General Practitioners (1999). Early detection of breast cancer. *http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/breast_cancer.pdf*

Note 87

- Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2014. Rapports KCE 216. D/2014/10.273/03.

Note 88

- Team d'évaluation nationale du dépistage organisé du cancer du sein. Rapport LETB 2012. Principaux résultats du programme de dépistage du cancer du sein 2010. Rotterdam: Erasmus MC, dpt. Santé publique, Radboud Université de Nijmegen, département d'épidémiologie, Biostatistique et HTA.; 2012.

Note 89

- Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007;146:502-10.
- Keyzer-Dekker CMG, De Vries J, Roukema JA, Van der Steeg AFW. Nadelige effecten van een afwijkend screeningsmammogram op kwaliteit van leven en angstbeleving. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011;155:1243-8.

Note 90

- Bond M, Pavey T, Welch K, Cooper C, Garside R, Dean S e.a. Psychological consequences of falsepositive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013;18:54-61.
- Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med* 2013;11:106-15.

Note 91

- Bond M, Pavey T, Welch K, et al. Psychological consequences of false positive screening mammograms in the UK. *Evid Based Med* 2013;18:54-61.

Note 92

- Drossaert CHC, Boekema AG, Boer H, Seydel ER. Psychosociale gevolgen van borstkankerscreening. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen* 1998;76:59-66.

Å Webster P, Austoker J. Women's knowledge about breast cancer risk and their views of the purpose and implications of breast screening ï a questionnaire survey. *J Public Health (Oxf)* 2006;28:197-202.

Note 93

Å Gelder R de, van As E, Tilanus-Linthorst MM, et al. Breast cancer screening: evidence for false reassurance? *Int J Cancer* 2008;123:680-6.

Note 94

Å *www.bevolkingsonderzoek.be/borstkanker/Publicaties*

Note 95

Å Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: a prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:921-4.

Note 96

Å Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2012;367:1998-2005.

Note 97

Å Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due tomammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012;156:491-9.

Note 98

Å Jörgensen KJ, Götzsche PC. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 2009;339:b2587.

Note 99

Å Duffy SW, Tabár L, Vitak B, et al. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010;17:25-30.
Å Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breastcancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Breast Cancer Res* 2006;8:R68.
Å Olsen AH, Agbaje OF, Myles JP, Lynge E, Duffy SW. Overdiagnosis, sojourn time, and sensitivity in the Copenhagen mammography screening program. *Breast J* 2006;12:338-42.
Å Seigneurin A, François O, Labarère J, Oudeville P, Monlong J, Colonna M. Overdiagnosis from nonprogressive cancer detected by screening mammography: stochastic simulation study with calibration to population based registry data. *BMJ* 2011;343:d7017.
Å Njor SH, Olsen AH, Blichert-Toft M, Schwartz W, Vejborg I, Lynge E. Overdiagnosis in screening mammography in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2013;346:f1064.

Note 100

Å Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands, 2014. Publication no. 2014/01.
Å Gelder R de, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, et al. Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 2011;53:134-140.

Note 101

Å Kohn L, Mambourg F, Robays J, et al. Informed choice on breast cancer screening: messages to support informed decision. Good Clinical Practice (GCP) Bruxelles : Centre fédéral dêexpertise des soins de santé (KCE); 2014. Rapports KCE 216. D/2014/10.273/03.

Note 102

Å Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. *BMJ* 2013;346:f385.
Å Götzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.
Å Jörgensen KJ, Keen JD, Götzsche PC. Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? *Radiology* 2011;260:621-7.

Note 103

Å Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer:expectations and developments. Den Haag: Health Council of the Netherlands; 2014. Publication no. 2014/01.

Note 104

Å Team dévaluation nationale du dépistage organisé du cancer du sein. Évaluation nationale du dépistage organisé du cancer du sein aux Pays-Bas de 1990 à 2007. Rotterdam: Erasmus MC, dépt. Santé publique; 2009. LETB XII.

Note 105

Å Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population-based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006;95:1265-8.

Note 106

Å Hayes BD, Fitzpatrick P, Quinn C. Mastectomy rates in the Irish national breast screening programme, 2000-2010. *BMJ* 2011. *www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/mastectomy-rates-irish-national-breast-screening-programme-2000-2010*

Note 107

Å Walsh PM, McCarron P, Middleton RJ, Comber H, Gavin AT, Murray L. Influence of mammographic screening on trends in breast-conserving surgery in Ireland. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:138-48.

Note 108

Å Suhrke P, Maehlen J, Schlichting E, Jörgensen KJ, Götzsche PC, Zahl PH. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 2011;343:d4692.

Note 109

Å Hofvind S, Lee CI, Elmore JG. Stage-specific breast cancer incidence rates among participants and non-participants of a population-based mammographic screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:291-9.

Note 110

Å Smans K, Bosmans H, Xiao M, Carton AK, Marchal G. Towards a proposition of a diagnostic (dose) reference level for mammographic acquisitions in breast screening measurements in Belgium. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;117:321-6.

Note 111

Chevalier P, De Sutter A, Dirven K, et al. Cadre général pour le développement de recommandations de bonne pratique. Berchem/ Bruxelles: Domus Medica/SSMG; 2007. *www.pallialine.be/accounts/129/docs/stramien_aanbevelingen_2007.pdf*

Note 112

ADAPTE est une méthode progressive et structurée qui permet dadapter les recommandations au contexte local. Cette méthode a été développée par *ADAPTE Collaboration*, un groupe international de chercheurs et de développeurs de directives au sein du GIN (*Guideline International Network*). The ADAPTE collaboration. The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation; 2009 Version 2.0. *www.g-i-n.net* (*dernière consultation le 18 octobre 2014)*

Note 113

Garmyn B, Govaerts F, Van de Vyver N, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Borstkankerscreening. *Huisarts Nu* 2008;37:2-27.

Note 114

AGREE II : La grille AGREE est un instrument général dévaluation de la qualité méthodologique des recommandations de bonne pratique destiné aux développeurs de recommandations et à leurs utilisateurs.

Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-42. DOI: 10.1503/090449. *www.agreetrust.org/* (laatst geraadpleegd op 18 oktober 2014)

Note 115

Van Royen P. Grade, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling aan te geven. *Huisarts Nu* 2008;37:505-9.

Note 116

GIN public toolkit. *www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/g-i-n-public/toolkit/toolkit-2015*