

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Densité mammographique et dépistage du cancer du sein

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Densité mammographique et dépistage du cancer du sein

Rédaction

Mélanie Béland

Collaboration

Véronique Provost

Coordination scientifique

Jim Bélanger

Direction

Catherine Truchon

Élisabeth Pagé

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale

Mélanie Béland, Ph. D.

Collaboration interne

Véronique Provost, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., MBA

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Bin Chen, *tech. doc.*

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-90026-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Densité mammographique et dépistage du cancer du sein. État des connaissances rédigé par Mélanie Béland. Québec, Qc : INESSS; 2021. 49 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

D^{re} Sylvie Harvey, radiologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, Rivière-du-Loup

D^{re} Brigitte Poirier, chirurgie générale et oncologie, Hôpital du Saint-Sacrement, Centre hospitalier universitaire de Québec

D^{re} Isabelle Trop, radiologue diagnostique, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Présidence

D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

Vice-présidence

D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CIUSSS des Laurentides)

Membres

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CISSS du Bas-Saint-Laurent, secteur Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif (CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec – Université Laval)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CISSS de la Montérégie-Centre)

M^{me} Mélanie Simard, pharmacienne, Hôpital de l'Enfant-Jésus et nouveau complexe hospitalier (NCH) - CHU de Québec-Université Laval

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec)

Déclaration d'intérêts

Les auteurs du document déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôle relatif à l'objet de l'évaluation; aucun financement externe n'a été obtenu pour sa réalisation.

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré pour les lecteurs externes et le CEPO.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Ses conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	3
1.1. Questions d'évaluation.....	3
1.2. Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.3. Sélection des publications.....	3
1.4. Extraction des données et synthèse.....	4
1.5. Validation scientifique	4
1.6. Gestion des conflits d'intérêts.....	5
2. RÉSULTATS.....	6
2.1. Densité mammographique, risque de cancer et sensibilité de la mammographie.....	6
2.1.1. Association entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein.....	6
2.1.2. Sensibilité réduite de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses	11
2.2. Utilité de l'indice de densité mammographique dans le programme de dépistage du cancer du sein	16
2.2.1. Fréquence de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses.....	16
2.2.2. Examens complémentaires réalisés à la suite d'un résultat négatif à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme).....	21
2.3. Études cliniques en cours	29
2.4. Lignes directrices nationales et internationales.....	30
CONSTATS DE L'INESSS	36
RÉFÉRENCES.....	38
ANNEXE A.....	47
Stratégie de repérage d'information scientifique	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principales méthodes d'évaluation de la densité mammographique	2
Tableau 2	Principales données d'association entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein.....	9
Tableau 3	Densité mammographique et risque de cancer selon le mode de détection.....	14
Tableau 4	Performance du dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses selon la durée de l'intervalle entre les mammographies	19
Tableau 5	Efficacité de l'IRM chez les femmes aux seins extrêmement denses dont le résultat de la mammographie de dépistage était négatif.....	23
Tableau 6	Efficacité de la tomosynthèse chez les femmes aux seins extrêmement denses	25
Tableau 7	Études cliniques en cours chez les femmes aux seins denses	29
Tableau 8	Positions concernant l'impact de la densité mammographique et les stratégies optimales de dépistage du cancer du sein à privilégier dans la population ciblée	31

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente et la deuxième plus importante cause de décès par cancer chez les femmes. Dans le but de réduire le nombre de décès attribuables au cancer du sein, le [Programme québécois de dépistage du cancer du sein](#) (PQDCS) invite les Québécoises âgées de 50 à 69 ans à passer une mammographie de dépistage tous les deux ans.

De façon générale, une femme sur huit risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie. Plusieurs facteurs comme les antécédents personnels et familiaux de cancer, certaines mutations génétiques et l'exposition antérieure à des radiations ont la capacité de moduler ce risque. Un plan de dépistage personnalisé basé sur des examens plus fréquents, réalisés à un plus jeune âge ou au moyen de modalités d'imagerie complémentaires à la mammographie est habituellement proposé aux femmes qui présentent un risque de cancer supérieur à la moyenne.

La densité mammographique fait référence à la composante fibroglandulaire du sein qui prend une apparence radio-opaque à la mammographie. Parmi la population soumise au dépistage, 10 % des femmes ont les seins presque entièrement adipeux, 40 % présentent une densité fibroglandulaire éparse, 40 % présentent une densité hétérogène et 10 % ont les seins extrêmement denses.

Plusieurs études ont suggéré que la densité mammographique augmenterait, d'une part, le risque de développer un cancer du sein et réduirait, d'autre part, la sensibilité de la mammographie. Dans le but de déterminer si la densité mammographique représente un facteur de risque significatif et afin d'établir si celui-ci devrait justifier un dépistage personnalisé chez les femmes aux seins extrêmement denses, le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour réaliser un état des connaissances à ce sujet.

En se basant sur la documentation scientifique disponible au moment de la rédaction et sur les consultations menées, l'INESSS estime ce qui suit.

Densité mammographique et risque de cancer

- La densité mammographique est associée à un risque accru de cancer du sein;
- Le risque de cancer d'intervalle augmente avec la présence de tissu dense visible à la mammographie, en raison de l'effet masquant de la densité qui réduit la sensibilité de la mammographie;
- L'ampleur du risque varie, entre autres, selon l'ajustement pour les facteurs de confusion, la définition employée pour référer aux seins denses et la composition du groupe de référence dans les différentes études. Pour cette raison, l'ampleur du risque (celui de développer un cancer et celui qu'un cancer échappe au dépistage) est incertaine.

Fréquence de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses

- Les données concernant la performance de divers intervalles de dépistage par mammographie numérique chez les femmes aux seins extrêmement denses sont insuffisantes;
- La sensibilité réduite de la mammographie dans cette population suggère que le recours à des examens complémentaires plus sensibles pourrait s'avérer plus efficace comme stratégie de dépistage que de modifier la fréquence de la mammographie.

Examens complémentaires à la suite d'un résultat négatif à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses

- Aucune étude n'a examiné l'efficacité de l'échographie spécifiquement chez les femmes aux seins extrêmement denses et présentant un résultat négatif à la mammographie de dépistage. Par conséquent, l'efficacité de l'échographie mammaire dans la population ciblée n'est pas connue;
- Les données probantes disponibles concernant l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les femmes aux seins extrêmement denses qui présentent un résultat négatif à la mammographie de dépistage sont limitées;
- En comparaison avec la mammographie numérique, la tomosynthèse en mode combiné (3D + 2D) n'apporterait aucune amélioration du taux de détection des cancers et du taux de rappel chez les femmes aux seins extrêmement denses;
- Plusieurs études évaluant différentes approches de dépistage chez les femmes aux seins denses sont présentement en cours.

Lignes directrices

- La majorité des recommandations recensées ont été formulées à l'intention de l'ensemble des femmes aux seins à densité hétérogène et extrêmement denses.
- De façon générale, il n'y a pas de lignes directrices consensuelles fondées sur des données probantes pour guider le dépistage du cancer du sein chez les femmes dont la densité mammographique est le seul facteur de risque;
- La majorité des sources consultées ont néanmoins pris position en défaveur d'un dépistage personnalisé basé sur la densité, en raison de l'insuffisance des données disponibles pour juger de l'impact des modalités alternatives ou complémentaires à la mammographie de dépistage sur les résultats cliniques;

Mise en garde

Il est important de préciser que, malgré la sensibilité réduite de la mammographie chez les femmes aux seins extrêmement denses, cette méthode demeure la référence pour le dépistage du cancer du sein. Comme toutes les femmes, celles aux seins extrêmement denses devraient participer au programme de dépistage et rester attentives aux changements observés. Les femmes qui présentent des symptômes doivent consulter un médecin, même si le résultat de la dernière mammographie de dépistage était normal (Programme québécois de dépistage du cancer du sein).

Limites

La demande formulée par le MSSS concernait uniquement les femmes aux seins extrêmement denses. Des résultats et constats différents pourraient découler d'une analyse incluant les femmes aux seins à densité hétérogène. Cette exclusion et les implications associées ont d'ailleurs été soulignées par certains des experts consultés.

SUMMARY

Mammographic density and breast cancer screening

Breast cancer is the most common neoplasia and the second leading cause of cancer deaths in women. To reduce the number of breast cancer deaths, the [Québec Breast Cancer Screening Program](#) (PQDCS) invites Québec women aged 50 to 69 to have a screening mammogram every two years.

In general, 1 in 8 women will be diagnosed with breast cancer in her lifetime. Several factors, such as a personal or family history of cancer, certain genetic mutations, and previous radiation exposure, can influence this risk. An personalized screening plan involving more frequent examinations, performed at a younger age or using imaging modalities complementary to mammography is usually proposed to women at higher than average risk for cancer.

Mammographic density refers to the fibroglandular component of the breast, which appears radiopaque on mammography. In the screened population, 10% of women have breasts that are almost entirely fatty, 40% have scattered areas of fibroglandular density, 40% have heterogeneously dense breasts, and 10% have extremely dense breasts.

Several studies have suggested that mammographic density increases the risk of developing breast cancer and also reduces mammographic sensitivity. To determine whether mammographic density constitutes a significant risk factor and whether it should warrant personalized screening for women with extremely dense breasts, the Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to prepare a state-of-knowledge report on this subject.

Based on the scientific literature available at the time of writing and on the consultations conducted, INESSS is of the following view:

Mammographic density and cancer risk

- Mammographic density is associated with an increased risk of breast cancer;
- The risk of interval cancer increases with the presence of mammographically visible dense tissue because of the masking effect of density, which reduces mammographic sensitivity;
- Among other factors, the magnitude of the risk in the different studies varies according to the adjustment for confounding factors, the definition used for dense breasts, and the composition of the reference group. For this reason, the magnitude of the risk (of developing cancer and of cancer escaping detection by screening) is uncertain.

Frequency of screening mammography in women with extremely dense breasts

- There are insufficient data on the performance of various digital mammography screening intervals in women with extremely dense breasts;
- The reduced sensitivity of mammography in this population suggests that using more sensitive supplemental imaging modalities may be a more effective screening strategy than changing mammogram frequency.

Supplemental imaging following a negative screening mammogram in women with extremely dense breasts

- No study has examined the efficacy of ultrasound specifically in women with extremely dense breasts and a negative screening mammogram. Consequently, the efficacy of breast ultrasound in this population is not known;
- The available evidence concerning the use of magnetic resonance imaging (MRI) in women with extremely dense breasts who have a negative screening mammogram is limited;
- Compared to digital mammography, combo mode tomosynthesis (3D + 2D) would not improve the cancer detection rate or the recall rate in women with extremely dense breasts;
- Several studies evaluating different screening approaches for women with dense breasts are currently underway.

Guidelines

- Most of the recommendations found were made for the group of women with either heterogeneously dense or extremely dense breasts;
- In general, there are no evidence-based consensus guidelines for breast cancer screening in women for whom mammographic density is the only risk factor;
- Most of the sources consulted have nonetheless taken a position against personalized density-based screening because of the lack of available data to judge the impact of modalities that are alternatives or complementary to screening mammography on clinical outcomes.

Warning

It is important to note that, despite reduced mammographic sensitivity in women with extremely dense breasts, this modality is still the gold standard for breast cancer screening. Like all other women, those with extremely dense breasts should participate in the screening program and be attentive to observed changes. Women who experience symptoms must consult a physician, even if their last screening mammogram was normal ([Quebec Breast Cancer Screening Program](#)).

Limitations

The mandate from MSSS only concerned women with extremely dense breasts. An analysis that includes women with heterogeneously dense breasts could yield different findings. This exclusion and its associated implications were, in fact, highlighted by some of the experts consulted for the project.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAFP	American Academy of Family Physicians
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACP	American College of Physicians
ACR	American College of Radiology
ACS	American Cancer Society
BCSC	Breast Cancer Surveillance Consortium
BI-RADS	Breast Imaging-Reporting And Data System
BOADICEA	Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
CAR	Canadian Association of Radiologists/Association canadienne des radiologistes
CC	Cranio-caudal
CCO	Cancer Care Ontario
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CESM	Contrast-enhanced spectral mammography
ECIBC	European Commission Initiative on Breast Cancer
ECR	Essai clinique randomisé
EUSOBI	European Society of Breast Imaging
FP	Faux positif
HT	Hormonothérapie
IARC	International Agency for Research on Cancer
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JBCS	Japanese Breast Cancer Society
MBTST	Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial
MCBCS	Mayo Clinic Breast Cancer Study
MCMAM	Mayo Clinic Mammography study
MLO	Médio-latérale oblique
MMG	Mammographie
MMHS	Mayo Mammography Health Study
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSC	National Screening Committee
OTST	Oslo Tomosynthesis Screening Trial
PODCS	Programme ontarien de dépistage du cancer du sein

PQDCS	Programme québécois de dépistage du cancer du sein
RC	Rapport de cotes
RO	Récepteur œstrogénique
RR	Risque relatif
RRI	Rapport de risques instantanés
SCIM	Société canadienne de l'imagerie mammaire
TMN	Tomosynthèse mammaire numérique
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VDG	Volpara Density Grade
VPP	Valeur prédictive positive
2D/2Ds	Bidimensionnel / bidimensionnel synthétique
3D	Tridimensionnel

INTRODUCTION

Le cancer du sein est la néoplasie la plus fréquente et la deuxième plus importante cause de décès par cancer chez les femmes [Brenner *et al.*, 2020]. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2020, au Québec, 6 700 nouveaux cas de cancer du sein auront été diagnostiqués et que 1 300 décès auront été enregistrés. Dans le but de réduire le nombre de décès attribuables au cancer du sein, le [Programme québécois de dépistage du cancer du sein](#) (PQDCS) invite les Québécoises âgées de 50 à 69 ans à passer une mammographie de dépistage tous les deux ans.

Chaque femme présente un certain risque de développer un cancer du sein. De façon générale, une femme sur huit risque de recevoir un diagnostic de cancer du sein au cours de sa vie [Société canadienne du cancer, 2019]. Cette probabilité (risque absolu de 12,5 %) correspond à une moyenne pour l'ensemble de la population. Plusieurs facteurs (connus et inconnus) ont la capacité de moduler ce risque. Ils comprennent, entre autres, les antécédents personnels et familiaux de cancer, certaines mutations génétiques et l'exposition antérieure à des radiations, [Singletary, 2003]. Par exemple, le fait d'avoir une parente au premier degré atteinte d'un cancer du sein diagnostiqué après la ménopause augmente de 80 % le risque d'une femme de développer un cancer du sein (risque relatif de 1,8) en comparaison avec celles qui n'ont pas de parente dans cette situation. Ainsi, une femme qui présente ce facteur de risque verra sa probabilité à vie de développer un cancer du sein passer de 12,5 % à 22,5 % ($0,125 \times 1,8$). Un plan de dépistage personnalisé basé sur des examens plus fréquents, réalisés à un plus jeune âge ou au moyen de modalités d'imagerie complémentaires à la mammographie est habituellement proposé aux femmes qui présentent un risque de cancer supérieur à la moyenne [Monticciolo *et al.*, 2018].

La densité mammographique fait référence à la composante fibroglandulaire du sein qui prend une apparence radio-opaque à la mammographie. La présence de tissu dense n'est pas anormale en soi et elle peut varier dans le temps. Les approches employées pour mesurer et définir la densité sont nombreuses et varient selon le mode d'évaluation (visuel, semi-automatisé ou entièrement automatisé), le type de paramètre évalué (aire ou volume) et la nature de la méthode (qualitative ou quantitative) [Destounis *et al.*, 2017b]. Dans la pratique clinique actuelle, la densité mammographique est rapportée selon les critères de la 5^e édition du système de classification BI-RADS (A : seins presque entièrement adipeux; B : densité fibroglandulaire éparse; C : densité hétérogène; D : seins extrêmement denses) [D'Orsi *et al.*, 2013]. Cette édition remplace une version antérieure (4^e édition, 2003) dont les catégories, alors numérotées de 1 à 4, comprenaient un aspect quantitatif du contenu fibroglandulaire (< 25 %, 25-50 %, 50-75 % et > 75 %). La plupart des autres méthodes recensées ont un usage limité au domaine de la recherche.

Tableau 1 Principales méthodes d'évaluation de la densité mammographique

Mode de visualisation			Méthode	Classification	
Visuel	Aire	Profil du parenchyme	Wolfe Tabar	Catégorie (N1, P1, P2, DY) Catégorie (I-V)	
		Qualitatif	BI-RADS (5^e édition)	Catégorie (A-D)	
		Semi-quantitatif	Boyd Échelle visuelle analogue	Catégorie (%) Valeur continue (%)	
Semi-automatisé	Aire	Quantitatif	Cumulus Madena	Valeur continue (%) Valeur continue (%)	
Entièrement automatisé	Aire	Qualitatif	DenSeeMammo ^{MC}	Catégorie BI-RADS	
		Quantitatif	AutoDensity Densitas ImageJ iReveal ^{MC} STRATUS Libra MedDensity	Valeur continue (%) Valeur continue (%); catégorie BI-RADS Valeur continue (%) Valeur continue (%); catégorie BI-RADS Valeur continue (%); catégorie BI-RADS Valeur continue (%) Valeur continue (%)	
	Volume		Quantitatif	BD _{SXA} CumulusV Quantra Spectral Density VolparaDensity	Valeur continue (%) Valeur continue (%) Valeur continue (%); catégorie BI-RADS Valeur continue (%); catégorie BI-RADS Valeur continue (%); catégorie BI-RADS

Adaptation du tableau publié par Destounis et ses collaborateurs [2017b].

Il importe de préciser que les estimations subjectives, de même que les mesures planimétriques basées sur une représentation bidimensionnelle du sein, sont des indicateurs imprécis du volume de tissu dense [D'Orsi *et al.*, 2013]. De ce fait, une certaine variabilité intra et inter-observateurs a été rapportée quant à l'interprétation de la densité mammographique avec le système BI-RADS [Melnikow *et al.*, 2016; Sprague *et al.*, 2016].

La distribution de la densité mammographique dans la population soumise au dépistage suit généralement la tendance suivante : 10 % des femmes ont les seins presque entièrement adipeux; 40 % présentent une densité fibroglandulaire éparse; 40 % présentent une densité hétérogène; et 10 % ont les seins extrêmement denses [Sprague *et al.*, 2014; D'Orsi *et al.*, 2013; Price *et al.*, 2013]. Un déclin de la densité mammographique se produit habituellement avec l'avancement en âge et l'accroissement de l'indice de masse corporelle.

Plusieurs études ont suggéré que la densité mammographique augmenterait, d'une part, le risque de développer un cancer du sein et réduirait, d'autre part, la sensibilité de la mammographie. Dans le but de déterminer si la densité mammographique représente un facteur de risque significatif et afin d'établir si celui-ci devrait justifier un dépistage personnalisé chez les femmes aux seins extrêmement denses, le Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour réaliser un état des connaissances à ce sujet.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

- La densité mammographique représente-t-elle un facteur de risque significatif pour le cancer du sein chez la femme?
 - Risque de développer un cancer du sein;
 - Risque de cancer d'intervalle lié à la sensibilité réduite de la mammographie.
- La fréquence du dépistage par mammographie devrait-elle être modifiée chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme)?
- Des examens complémentaires devraient-ils être recommandés chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme) lorsque le résultat de la mammographie de dépistage est négatif?

La demande formulée par le MSSS concernait uniquement les femmes aux seins extrêmement denses. Les études incluant les femmes aux seins à densité hétérogène ont été exclues.

1.2. Stratégie de repérage de l'information scientifique

La stratégie de repérage de l'information scientifique a été élaborée en collaboration avec une bibliothécaire. Les mots clés sélectionnés et la stratégie adoptée pour répondre aux questions d'évaluation sont présentés à l'[annexe A](#).

La liste de références des publications retenues a aussi été consultée afin de permettre le repérage des études pertinentes que la stratégie de recherche de la littérature aurait pu omettre.

La position de divers groupes d'experts, associations médicales et agences d'évaluation gouvernementales a été captée en interrogeant les moteurs de recherche Google et Google Scholar avec différentes combinaisons des mots clés suivants : *mammographic, breast, dense/density, cancer, screening* et *guidelines*.

1.3. Sélection des publications

Les publications pertinentes et spécifiques à la densité mammographique ont été retenues.

La sélection des publications a été effectuée par la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB) selon les critères d'inclusion suivants.

Population :

- Q1 : femmes aux seins de toutes les catégories de densité mammographique;

- Q2 : femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme);
- Q3 : femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme) qui présentent un résultat négatif à la mammographie de dépistage.

Intervention :

- Q1 : mammographie;
- Q2 : mammographie (annuelle vs biennale vs triennale);
- Q3 : mammographie, tomosynthèse mammaire numérique, imagerie par résonance magnétique, échographie mammaire.

Contexte : dépistage du cancer du sein.

1.4. Extraction des données et synthèse

L'extraction des données a été effectuée par la professionnelle scientifique responsable du dossier (MB) et validée par une seconde professionnelle (VP).

Les recommandations ont été extraites telles que publiées et celles rédigées en anglais ont été traduites en français (traduction libre).

1.5. Validation scientifique

Un groupe d'experts a été sollicité pour la relecture du présent document. La version finale témoigne de ce processus consultatif, mais elle n'engage pas la responsabilité des personnes consultées.

Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), constitué d'héματο-oncologues, de radio-oncologues, de chirurgiens oncologues et de pharmaciens, a été convoqué afin de participer à une consultation virtuelle. Les principaux constats et les principales lignes directrices ont été présentés. Les membres se sont ensuite prononcés sur la synthèse des données recueillies par l'INESSS et ont partagé leurs connaissances et expertises tout en formulant des commentaires et en signalant des enjeux cliniques. Les membres du comité ont également été invités à participer à la révision du document.

La validation du contenu du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction des services de santé responsable de sa production.

NOTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature de cette réponse, les constats qui en découlent ne reposent pas sur une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré.

Le produit livré consiste en un état des connaissances. Aucune recommandation n'a été formulée par l'INESSS relativement aux constats énoncés.

1.6. Gestion des conflits d'intérêts

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles dans le présent dossier font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

Les experts qui ont collaboré aux travaux relatifs à cette production ont déclaré les intérêts personnels qui les placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres, en plus de déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui les placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles.

Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'INESSS. Les critères pris en considération sont notamment la nature du conflit, la personne concernée par le conflit, le statut temporel, les conséquences potentielles et la perception de l'évaluateur externe.

2. RÉSULTATS

2.1. Densité mammographique, risque de cancer et sensibilité de la mammographie

La densité mammographique a été associée à deux phénomènes distincts, soit un risque accru de développer un cancer du sein et une capacité restreinte à détecter les lésions cancéreuses par mammographie (sensibilité réduite).

2.1.1. Association entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein

Le risque de cancer du sein associé à la densité mammographique a d'abord été décrit par Wolfe en 1976 [Wolfe, 1976]. Depuis, plusieurs études à grande échelle ou menées auprès de populations soumises au dépistage ont permis de confirmer cette observation. Les données d'association en fonction du mode et de la méthode d'évaluation de la densité mammographique ont été rapportées par Destounis et ses collaborateurs [2017b]. Les principaux résultats des six méta-analyses retenues pour caractériser le lien entre la densité mammographique et le risque de développer un cancer du sein sont résumés ci-dessous et détaillés dans le [tableau 2](#).

McCormack et dos Santos Silva [2006]; Cummings et ses collaborateurs [2009]

La densité mammographique a été associée à un risque accru de cancer du sein, peu importe le type de classification employé pour caractériser la densité. En comparaison avec les femmes aux seins adipeux (N1, < 5 % ou BI-RADS 1), celles aux seins très denses (DY, ≥ 75 % ou BI-RADS 4) ont présenté un risque relatif environ quatre fois plus élevé.

L'effet masquant de la densité mammographique a eu un impact sur la valeur du risque relatif, car les estimations ont été généralement inférieures dans les études de prévalence, en comparaison avec les études d'incidence. Dans les études de prévalence (où l'évaluation de la densité est réalisée au moment du diagnostic de cancer; portrait instantané) le risque relatif est sous-estimé en raison de la sensibilité réduite de la mammographie chez les femmes aux seins denses. À l'opposé, le risque relatif basé sur le suivi d'une cohorte de femmes au résultat de dépistage négatif (étude d'incidence) est susceptible d'être surestimé, car il comprend aussi les cancers prévalents non détectés initialement (parce que masqués par la densité mammographique).

La persistance de l'association entre la densité et le risque de développer un cancer dans les études d'incidence après l'exclusion des cancers diagnostiqués au cours de la première année suivant la mammographie de dépistage confirme que l'association n'est pas un artéfact de l'effet masquant : le risque relatif a été de 4,64 (IC 95 % 3,64-5,91) pour l'ensemble des études d'incidence et de 4,52 (IC 95 % 3,54-5,78) pour celles qui ont exclu les cancers détectés durant la première année. Lorsque seules les études incluant les cancers détectés durant la première année ont été examinées, le risque

relatif des femmes aux seins extrêmement denses a été de 13,38 (IC 95 % 2,73-66,6) en comparaison avec celles aux seins adipeux.

Une mise à jour de la méta-analyse de McCormack et dos Santos Silva, comprenant cinq nouvelles études d'incidence (une se référant à la classification BI-RADS et quatre qui ont employé le pourcentage de densité) a été repérée [Cummings *et al.*, 2009]. Les valeurs actualisées du risque relatif de cancer du sein pour les femmes aux seins extrêmement denses, en comparaison avec celles aux seins adipeux, ont été de 4,03 (IC 95 % 3,10-5,26) selon la nomenclature BI-RADS et de 4,20 (IC 95 % 3,61-4,89) selon le pourcentage de densité.

Heine et ses collaborateurs [2012]

L'association entre la densité mammographique (pourcentage de densité estimé avec le logiciel Cumulus) et le risque de cancer du sein a été évaluée à partir des données de trois études épidémiologiques menées à la Clinique Mayo. Le risque relatif (ajusté pour l'âge, l'indice de masse corporelle et le statut ménopausique) a été de 2,3 (IC 95 % 1,9-2,9) pour les femmes aux seins de la catégorie de densité la plus élevée (quartile 4) en comparaison avec celles aux seins de faible densité (quartile 1).

Antoni et ses collaborateurs [2013]

Les auteurs ont voulu déterminer si l'association entre la densité mammographique et le cancer du sein variait en fonction des sous-types définis par le statut des récepteurs œstrogéniques (RO). Les résultats ont montré que le risque relatif de développer un cancer RO+ ou RO- en raison d'une densité élevée était similaire; en comparaison avec celles aux seins minimalement denses (selon le pourcentage de densité), les femmes aux seins à densité élevée ont présenté un risque relatif de 3,05 (IC 95 % 2,20-4,24) pour les cancers RO+ et de 3,15 (IC 95 % 1,68-5,93) pour les cancers RO-.

Des résultats similaires ont été obtenus par les études qui ont mesuré la densité mammographique selon la classification BI-RADS. Contrairement à la majorité des analyses qui ont habituellement recours à la catégorie de densité la moins élevée comme groupe de référence, l'évaluation a été menée en employant la catégorie BI-RADS 2 comme comparateur. Les auteurs ont justifié ce choix par la plus grande proportion de femmes associées à cette catégorie en comparaison avec les autres catégories. Les analyses ont révélé que le risque relatif de développer un cancer RO+ ou RO- en cas de seins extrêmement denses (BI-RADS 4 vs 2) a été de 1,90 (IC 95 % 1,58-2,29) et 1,87 (IC 95 % 1,30-2,71), respectivement. À noter que ces estimations sont inférieures à celles présentées dans le contexte où la référence est représentée par les femmes aux seins presque entièrement adipeux.

Pettersson et ses collaborateurs [2014]

Les études incluses dans la méta-analyse ont évalué la densité mammographique au moyen de techniques assistées par ordinateur (Cumulus ou Madena). Les analyses ont été menées en fonction du statut ménopausique au moment de la mammographie.

Le risque de cancer du sein (rapport de cotes [RC] multivarié) des femmes incluses dans la catégorie de densité mammographique la plus élevée (4^e quartile) a été de 3,11 (IC 95 % 2,49-3,88) et 2,85 (IC 95 % 2,48-3,28) pour les femmes pré- et postménopausées (respectivement) en comparaison avec celles incluses dans le 1^{er} quartile.

Les rapports de cotes ont aussi été exprimés de façon à représenter le risque de cancer du sein pour chaque incrément d'un écart-type dans les phénotypes de densité mammographique. Les résultats ont indiqué (après un ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et la parité) que le risque est augmenté de 1,52 (IC 95 % 1,39-1,66) et 1,53 (IC 95 % 1,44-1,64) chez les femmes pré- et postménopausées (respectivement), pour chaque incrément d'un écart-type du pourcentage de densité.

Bond-Smith et Stone [2019]

Les études considérées ont été publiées au cours de la période 2005-2016 suivant la méta-analyse de McCormack et dos Santos Silva.

Les résultats ont indiqué la présence d'un gradient de risque croissant associé à une augmentation de la densité mammographique. En comparaison avec celles aux seins presque entièrement adipeux (BI-RADS A ou < 10 % densité), le risque (RC) de développer un cancer chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % densité) a été de 2,00 (IC 95 % 1,12-3,42) et 3,84 (IC 95 % 2,19-7,22), respectivement. Il importe de préciser que l'hétérogénéité entre les études était considérable ($I^2 = 74\%$) avec le système BI-RADS.

L'évaluation de la densité mammographique, exprimée sous la forme de valeurs continues, a révélé un risque (RC) de 1,132 (IC 95 % 1,07-1,21) par augmentation de 10 % de la densité mammographique.

Tableau 2 Principales données d'association entre la densité mammographique et le risque de cancer du sein

Méta-analyse	Particularité	Classification Études, n Cas : CTRL	Groupe	RR ou RC (IC 95 %) ²	Hétérogénéité
McCormack et dos Santos Silva, 2006	Études d'incidence	Wolfe¹ 4 études 2 664 : 23 469	N1 (Réf.)	RR	-
			P1	1,76 (1,41-2,19)	p = 0,66; I ² = 0 %
			P2	3,05 (2,54-3,66)	p = 0,79; I ² = 0 %
			DY	3,98 (2,53-6,27)	p = 0,08; I² = 56 %
		Densité, % 9 études 4 508 : 8 342	< 5 (Réf.)	RR	-
			5-24	1,79 (1,48-2,16)	p = 0,22; I ² = 27 %
			25-49	2,11 (1,70-2,63)	p = 0,09; I ² = 46 %
			50-74	2,92 (2,49-3,42)	p = 0,63; I ² = 0 %
			≥ 75	4,64 (3,64-5,91)	p = 0,50; I² = 0 %
	Études de prévalence	Wolfe¹ 8 études 2 169 : 32 184	N1 (Réf.)	RR	-
			P1	1,25 (1,02-1,54)	p = 0,18; I ² = 32 %
			P2	1,97 (1,29-3,00)	p < 0,01; I ² = 82 %
			DY	2,42 (1,98-2,97)	p = 0,47; I² = 0 %
		Densité, % 5 études 2 219 : 4 063	< 5 (Réf.)	RR	-
			5-24	1,39 (1,10-1,76)	p = 0,90; I ² = 0 %
			25-49	2,22 (1,75-2,81)	p = 0,90; I ² = 0 %
			50-74	2,93 (2,27-3,79)	p = 0,91; I ² = 0 %
			≥ 75	3,67 (2,72-4,96)	p = 0,51; I² = 0 %
	Étude d'incidence et de prévalence	BI-RADS³ 2 études 1 572 : 62 200	1 (Réf.)	RR	-
			2	2,04 (1,56-2,67)	p = 0,34; I ² = 0 %
			3	2,81 (2,13-3,71)	p = 0,46; I ² = 0 %
			4	4,08 (2,96-5,63)	p = 0,81; I² = 0 %
Heine <i>et al.</i> , 2012	Clinique Mayo (MMHS, MCBCS, MCMAM)	Densité, % 3 études ⁴ 1 391 : 3 648	Quartile 1 (Réf.)	RR	-
			Quartile 2	1,3 (1,1-1,6)	p = 0,57
			Quartile 3	1,5 (1,3-1,8)	p = 0,93
			Quartile 4	2,3 (1,9-2,9)	p = 0,28
Antoni <i>et al.</i> , 2013	Cancers RO+	Densité, % 5 études 2 123 : 139 381	Minimale (Réf.)	RR	-
			Faible	1,38 (1,24-1,54)	p = 0,72; I ² = 0 %
			Intermédiaire	2,43 (2,12-2,78)	p = 0,55; I ² = 0 %
			Élevée	3,05 (2,20-4,24)	p = 0,27; I² = 23 %
		BI-RADS² 2 études 10 530 : 1 084 779	1	0,46 (0,33-0,65)	p = 0,03; I ² = 72 %
			2 (Réf.)	RR	-
			3	1,41 (1,19-1,68)	p = 0,006; I ² = 80 %
			4	1,90 (1,58-2,29)	p = 0,17; I² = 44 %
	Cancers RO-	Densité, % 5 études 528 : 139 381	Minimale (Réf.)	RR	-
			Faible	1,38 (0,90-2,13)	p = 0,10; I ² = 52 %
			Intermédiaire	1,96 (1,40-2,73)	p = 0,24; I ² = 29 %
			Élevée	3,15 (1,68-5,93)	p = 0,21; I² = 36 %

Méta-analyse	Particularité	Classification Études, n Cas : CTRL	Groupe	RR ou RC (IC 95 %) ²	Hétérogénéité
		BI-RADS³ 2 études 1 131 : 1 084 779	1 2 (Réf.) 3 4	0,48 (0,27-0,85) RR 1,22 (0,88-1,68) 1,87 (1,30-2,71)	p = 0,52; I ² = 0 % - p = 0,09; I ² = 51 % p = 0,33; I² = 13 %
Pettersson <i>et al.</i> , 2014	Femmes préménopausées	Densité, % 11 études 1 757 : 2 803	Quartile 1 (Réf.)	RC	-
			Quartile 2	1,94 (1,57-2,39)	p = 0,57; I ² = 0 %
			Quartile 3	2,22 (1,73-2,85)	p = 0,20; I ² = 25 %
			Quartile 4	3,11 (2,49-3,88)	p = 0,47; I² = 0 %
	Femmes postménopausées	Densité, % 11 études 6 008 : 9 307	Quartile 1 (Réf.)	RC	-
			Quartile 2	1,52 (1,35-1,71)	p = 0,30; I ² = 15 %
			Quartile 3	1,92 (1,72-2,14)	p = 0,43; I ² = 2 %
			Quartile 4	2,85 (2,48-3,28)	p = 0,15; I² = 31 %
Bond-Smith et Stone, 2019	Période post-McCormack 2005-2016	Densité, % 23 études n.s.	< 10 (Réf.)	RC	-
			10-25	1,44 (1,32-1,55)	τ = 0,07; I ² = 15 %
			25-50	1,98 (1,74-2,26)	τ = 0,18; I ² = 51 %
			50-75	2,51 (2,10-3,04)	τ = 0,29; I ² = 65 %
			> 75	3,84 (2,19-7,22)	τ = 0,27; I² = 41 %
		BI-RADS⁵ 10 études n.s.	A ou 1 (Réf.)	RC	-
			B ou 2	1,62 (1,30-2,13)	τ = 0,17; I ² = 37 %
			C ou 3	1,95 (1,22-2,98)	τ = 0,49; I ² = 81 %
			D ou 4	2,00 (1,12-3,42)	τ = 0,58; I² = 74 %

BIRADS : *Breast Imaging Reporting and Database System*; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; MCBSC : *Mayo Clinic Breast Cancer Study*; MCMAM : *Mayo Clinic Mammography study*; MMHS : *Mayo Mammography Health Study*; n.s. : non spécifié; RC : rapport de cotes; RO : récepteurs œstrogéniques; RR : risque relatif.

- Selon la classification de Wolfe, N1 : sein adipeux normal; P1 : canaux occupant < 25 % du sein; P2 : canaux occupant 25-75 % du sein; DY : sein dysplasique avec des couches de parenchyme dense.
- Ajustement variable pour divers facteurs de confusion, incluant l'âge et l'indice de masse corporelle.
- Dans la quatrième édition de la classification BI-RADS (ACR 2003), les catégories ont été définies sur la base du pourcentage perçu de tissu dense à la mammographie :
1) presque entièrement adipeux (< 25 % tissu glandulaire); 2) densité fibroglandulaire éparse (25-50 % de tissu glandulaire); 3) densité hétérogène (51-75 % de tissu glandulaire) et 4) tissu extrêmement dense (> 75 % de tissu glandulaire).
- Deux (MHSS et MCMAM) des trois études sont incluses dans la méta-analyse de Pettersson et ses collaborateurs [2014].
- Selon la version de la classification BI-RADS employée : 4^e édition (ACR 2003; BI-RADS 1-4) ou 5^e édition (ACR 2013; BI-RADS A-D).

De façon constante, les méta-analyses consultées ont toutes rapporté un risque accru de cancer du sein en présence de densité mammographique, et ce, indépendamment de la classification employée pour caractériser la densité. L'ampleur véritable de l'association demeure toutefois incertaine. La valeur du risque est tributaire, entre-autres, de l'ajustement pour les facteurs de confusion, de la définition employée pour se référer aux seins denses et de la composition du groupe de référence. Dans la plupart des études, le risque de cancer associé à la densité a été évalué en comparaison avec une minorité de femmes qui avaient les seins adipeux. Ainsi, pour les femmes aux seins extrêmement denses, la comparaison de catégories diamétralement opposées surestime la taille de l'effet et exclut la majorité de la population de dépistage (environ 80 %) constituée par les catégories intermédiaires de densité (BI-RADS B et C). Lorsque la comparaison a été réalisée avec celles qui représentaient la moyenne (ou la majorité) des femmes en termes de densité, l'effet observé a été moins important (risque relatif [RR] = 1,9). Selon certains auteurs, la densité mammographique serait un facteur de risque modeste et d'amplitude similaire à celui des femmes dont une parente au premier degré a été atteinte d'un cancer du sein diagnostiqué après la ménopause ou qui ont donné naissance après l'âge de 30 ans [Falcon *et al.*, 2017; Colin *et al.*, 2014; Price *et al.*, 2013; Singletary, 2003].

2.1.2. Sensibilité réduite de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses

La capacité de détecter un cancer à la mammographie dépend de la présence de tissu adipeux entourant la lésion. Chez les femmes aux seins denses, l'absence de différence de contraste entre la tumeur et le tissu fibroglandulaire normal réduit la sensibilité de la mammographie [Carney *et al.*, 2003]. L'effet de masquage radiologique des tumeurs mammaires par le tissu dense peut ainsi contribuer à retarder la détection d'un cancer ([tableau 3](#)).

Une augmentation du risque de cancer d'intervalle¹ a été observée chez les femmes aux seins denses évaluées par mammographie sur films [Boyd *et al.*, 2007]. En comparaison avec celles aux seins adipeux (< 10 %), les femmes aux seins extrêmement denses (≥ 75 %) ont présenté un risque de cancer d'intervalle (RC) égal à 17,8 (IC 95 % 4,8-65,9) durant la période de moins de 12 mois suivant un résultat négatif à la mammographie de dépistage. Dans le cas des cancers détectés 12 mois et plus après l'examen de dépistage, le risque des femmes aux seins extrêmement denses (vs celles aux seins adipeux) a été de 5,7 (IC 95 % 2,1-15,5), soit comparable au risque de recevoir un diagnostic de cancer peu importe la méthode de détection (RC = 4,7 [IC 95 % 3,0-7,4]). Étant donné que la hausse marquée du risque de cancer d'intervalle était limitée à la période de 12 mois suivant la mammographie de dépistage, les auteurs ont indiqué qu'il était peu probable que cette augmentation résulte d'une croissance tumorale rapide. Selon eux, l'effet masquant de la densité mammographique serait responsable du risque accru de cancer d'intervalle et constituerait un argument en

¹ Les cancers du sein détectés au dépistage sont ceux diagnostiqués après un résultat positif à la mammographie de dépistage alors que les cancers d'intervalle sont ceux détectés après un résultat négatif à la mammographie de dépistage (faux négatif) mais avant le prochain examen de dépistage.

défaveur d'un dépistage annuel par mammographie sur films chez ces femmes – approche peu susceptible d'augmenter la détection des cancers. Un effet similaire sur le risque de cancer d'intervalle, bien que de plus faible amplitude, a été observé dans les études menées par Pollan et Kavanagh et leurs collaborateurs respectifs [Pollan *et al.*, 2013; Kavanagh *et al.*, 2008]. La durée de l'intervalle après un résultat négatif à la mammographie de dépistage était cependant plus longue (24 mois vs 12 mois). L'ajustement pour l'indice de masse corporelle, un facteur de risque dont l'effet est inversement proportionnel à celui de la densité mammographique, n'a pas été réalisé dans ces études; cela pourrait avoir causé une sous-estimation du risque associé à la densité mammographique et expliquerait pourquoi les valeurs rapportées sont plus faibles que celles présentées par Boyd et ses collaborateurs.

En comparaison avec la mammographie sur films, l'approche numérique présente une performance améliorée chez les femmes aux seins denses [Prummel *et al.*, 2016; Kerlikowske *et al.*, 2011; Pisano *et al.*, 2005]. Par contre, la sensibilité de la mammographie numérique en cas de densité élevée demeure inférieure à celle observée pour l'ensemble des femmes âgées de 40 à 79 ans (70 % [IC 95 % 66-73] vs 84 % [IC 95 % 83-85]), et le taux de cancers d'intervalle sur 1 000 mammographies reste plus élevé chez les femmes aux seins extrêmement denses (1,57 [IC 95 % 1,38-1,80] vs 0,23 [IC 95 % 0,17-0,33] pour les seins presque entièrement adipeux, 0,49 [IC 95 % 0,44-0,55], pour une densité fibroglandulaire éparse et 1,03 [IC 95 % 0,93-1,14] pour une densité hétérogène) [Sprague *et al.*, 2020].

VolparaDensity est un logiciel d'évaluation de la densité mammographique entièrement automatisé qui estime le volume du tissu fibroglandulaire à partir de la mammographie numérique; les catégories VDGs (*Volpara Density Grade* 1-4) sont analogues à celles de la 4^e édition du système BI-RADS. Au moyen de cet outil, une étude de cohorte a révélé que le risque de cancer (rapport de risques instantanés [RRI]) durant les 24 mois suivant un résultat négatif à l'examen de dépistage par mammographie numérique était de 8,4 (IC 95 % 4,3-16,2) chez les femmes aux seins extrêmement denses (VDG4) en comparaison avec celles aux seins presque entièrement adipeux (VDG1) [Wanders *et al.*, 2017]. Une importante réduction de l'ampleur du risque a par ailleurs été observée lorsque le groupe VDG4 a été comparé au groupe VDG2 (RRI = 3,0 [IC 95 % 2,0-4,4]). L'ajustement des estimations du risque était limité à l'âge au moment de la mammographie.

Une autre étude a produit des résultats similaires avec le système BI-RADS. Le risque de cancer d'intervalle (< 12 mois après la mammographie de dépistage) a été de 5,1 (IC 95 % 3,1-8,4) chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou 4) en comparaison avec celles dont les seins avaient une densité de catégorie BI-RADS B ou 2 [Kerlikowske *et al.*, 2018].

En résumé, l'ensemble des études répertoriées ont montré que le risque de cancer d'intervalle augmente avec la densité mammographique. Chez les femmes aux seins extrêmement denses, le risque qu'un cancer du sein échappe au dépistage (cancer d'intervalle) par mammographie a été supérieur à celui de développer un cancer (détection au dépistage) en raison d'une densité mammographique élevée. À l'exemple du risque de développer un cancer en présence de tissu dense visible à la mammographie, le risque de cancer d'intervalle chez les femmes aux seins denses varie selon l'ajustement pour les facteurs de confusion, la définition employée pour faire référence aux seins denses et la composition du groupe de référence. Pour cette raison, l'ampleur véritable du risque de cancer d'intervalle est également incertaine.

Tableau 3 Densité mammographique et risque de cancer selon le mode de détection

Étude	Densité	Cancers détectés (dépistage et intervalle)		Détection au dépistage			Cancers d'intervalle	
Mammographie sur films								
Boyd <i>et al.</i> , 2007	%	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ¹	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ¹		Intervalle < 12 mois	
	< 10	230 : 362	référence	173 : 242	référence		Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ¹
	10-24	272 : 270	1,8 (1,4-2,2)	171 : 162	1,6 (1,2-2,2)		22 : 29	2,1 (0,9-5,2)
	25-49	336 : 290	2,1 (1,6-2,6)	219 : 196	1,8 (1,3-2,4)		33 : 29	3,6 (1,5-8,7)
	50-74	178 : 144	2,4 (1,8-3,3)	102 : 88	2,0 (1,3-2,9)		32 : 23	5,6 (2,1-15,3)
Cas-témoins	≥ 75	96 : 46	4,7 (3,0-7,4)	52 : 29	3,5 (2,0-6,2)		25 : 8	17,8 (4,8-65,9)
	tendance	-	p < 0,001	-	p < 0,001		-	p < 0,001
Kavanagh <i>et al.</i> , 2008	% ²	Cas : CTRL	RC (IC 95 %)	RC (IC 95 %) ³			Intervalle < 24 mois	
	Q1	-	n.s.	Cas ^{≤15mm; ≥15mm} : CTRL	≤ 15 mm	≥ 15 mm	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ³
	Q2	-	n.s.	140 : 26 : 1 030	référence	référence	30 : 1 030	référence
	Q3	-	n.s.	153 : 69 : 1 075	1,1 (0,9-1,5)	2,8 (1,7-4,4)	46 : 1 075	1,5 (0,9-2,3)
	Q4	-	n.s.	153 : 93 : 1 070	1,2 (1,0-1,6)	4,0 (2,6-6,4)	63 : 1 070	2,0 (1,3-3,1)
	D9	-	n.s.	141 : 91 : 1 076	1,2 (0,9-1,5)	4,2 (2,7-6,6)	96 : 1 076	2,9 (1,9-4,5)
	D10	-	n.s.	52 : 32 : 533	1,0 (0,7-1,5)	3,5 (2,0-6,1)	56 : 533	3,4 (2,1-5,4)
			44 : 31 : 532	1,0 (0,7-1,4)	3,7 (2,1-6,5)	78 : 532	4,7 (3,0-7,3)	
Pollan <i>et al.</i> , 2013	%	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ⁴	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ⁴		Intervalle < 24 mois	
	0-10	263 : 1 710	référence	220 : 1 710	référence		Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ⁴
	11-25	244 : 1 136	1,4 (1,2-1,7)	188 : 1 136	1,3 (1,1-1,6)		46 : 1 136	2,0 (1,2-3,2)
	26-50	375 : 1 157	2,2 (1,9-2,7)	273 : 1 157	2,0 (1,6-2,5)		87 : 1 157	3,5 (2,2-5,6)
	51-75	215 : 528	2,8 (2,2-3,5)	155 : 528	2,5 (1,9-3,2)		52 : 528	4,3 (2,5-7,1)
Cas-témoins	> 75	59 : 135	3,1 (2,1-4,4)	34 : 135	2,2 (1,4-3,4)		23 : 135	7,7 (4,0-14,8)
	tendance	-	p < 0,001	-	p < 0,001		-	p < 0,001
Mammographie numérique								
Wanders <i>et al.</i> , 2017	Volpara Density	Incidence ⁵	RRI (IC 95 %) ⁶	Incidence ⁵	RRI (IC 95 %) ⁶		Intervalle < 24 mois	
	VDG1	58 / 46 089	référence	46 / 46 089	référence		Incidence ⁵	RRI (IC 95 %) ⁶
	VDG2	215 / 99 086	1,8 (1,3-2,4)	143 / 99 086	1,5 (1,1-2,1)		12 / 46 089	référence
	VDG3	189 / 73 207	2,4 (1,8-3,2)	89 / 73 207	1,4 (1,0-2,1)		72 / 99 086	2,9 (1,6-5,3)
	VDG4	61 / 20 314	3,1 (2,2-4,6)	21 / 20 314	1,4 (0,8-2,4)		100 / 73 207	5,6 (3,1-10,3)
Cohorte	tendance	-	p < 0,001	-	p = 0,147		40 / 20 314	8,4 (4,3-16,2)
							-	p < 0,001

Étude	Densité	Cancers détectés (dépistage et intervalle)		Détection au dépistage		Cancers d'intervalle	
Kerlikowske <i>et al.</i> , 2018	BI-RADS ⁷	Cas : CTRL	RC (IC 95 %)	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ⁸	Intervalle < 12 mois	
	A ou 1	-	n.s.	207 : 691	0,6 (0,5–0,8)	Cas : CTRL	RC (IC 95 %) ⁸
	B ou 2	-	n.s.	650 : 1481	référence	19 : 110	0,7 (0,4–1,4)
	Cas-témoins	-	n.s.	578 : 1195	1,3 (1,1–1,5)	74 : 283	référence
	D ou 4	-	n.s.	174 : 283	1,8 (1,4–2,3)	160 : 274	2,5 (1,7–3,6)
						98 : 92	5,1 (3,1–8,4)

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; n.s. : non spécifié; RC : rapport de cotes; RRI : rapport de risques instantanés.

1. Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge, l'indice de masse corporelle, l'âge à la ménarche, la parité, le nombre de naissances vivantes, l'âge à la première naissance, l'état ménopausique, l'âge à la ménopause, le recours à l'hormonothérapie substitutive, les antécédents familiaux de cancer du sein, l'étude et la durée de l'observation.
2. La densité a été divisée en 6 catégories définies par les 4 quintiles inférieurs (Q1-4) et les 2 déciles supérieurs (D9-10).
3. Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge, le recours à l'hormonothérapie, les antécédents familiaux, l'état des symptômes, le cycle de dépistage et le statut de cas ou témoin.
4. Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge à la première naissance, l'âge à la ménopause, les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents de biopsie.
5. Nombre de cas rapportés par années-personnes.
6. Les rapports de risques instantanés ont été ajustés pour l'âge.
7. Selon la version de la classification BI-RADS employée : 4^e édition (ACR 2003; BI-RADS 1-4) ou 5^e édition (ACR 2013; BI-RADS A-D).
8. Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge, l'indice de masse corporelle, les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents de biopsie et la race/origine ethnique.

2.2. Utilité de l'indice de densité mammographique dans le programme de dépistage du cancer du sein

Le [Programme québécois de dépistage du cancer du sein](#) (PQDCS) invite les Québécoises âgées de 50 à 69 ans à passer une mammographie de dépistage tous les deux ans.

Les risques associés à une densité mammographique élevée suggèrent que les femmes qui présentent un tel profil pourraient bénéficier d'une stratégie de dépistage personnalisée, basée sur des évaluations plus fréquentes ou sur la sélection d'examen complémentaires plus sensibles que la mammographie. Une prise en charge adaptée au risque que présente la densité mammographique pourrait ainsi contribuer à améliorer la détection précoce de la maladie et réduire l'incidence des cancers d'intervalle dans cette population.

2.2.1. Fréquence de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses

Les avantages et les inconvénients associés aux divers intervalles de temps écoulé entre les mammographies de dépistage ont été évalués au moyen des données colligées dans les registres du Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) au cours de la période comprise entre 1994 et 2008 [Kerlikowske *et al.*, 2013]. Les groupes ont été définis en fonction de la durée entre les deux examens de dépistage les plus récents. Les raisons pour lesquelles certaines femmes ont bénéficié d'un dépistage annuel alors que d'autres ont attendu deux ou trois ans entre chaque examen n'ont pas été précisées. La distribution des caractéristiques des femmes aux seins extrêmement denses dans chaque groupe de dépistage n'a pas été rapportée, et cela limite la portée des résultats observés.

Parmi les femmes aux seins extrêmement denses âgées de 40 à 74 ans, 1 094 cas incidents de cancer ont été décelés (au dépistage ou dans l'intervalle entre deux examens). Chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS 4) âgées de 40 à 49 ans, le risque de présenter un cancer de stade avancé (RC = 1,89 [IC 95 % 1,06–3,39]) ou d'avoir une tumeur de plus de 20 mm (RC = 2,39 [IC 95 % 1,37–4,18]) a été significativement plus élevé chez celles soumises à un dépistage biennal en comparaison avec celles dépistées annuellement ([tableau 4](#)). Le risque de caractéristiques pronostiques défavorables pour les cancers invasifs selon l'intervalle de dépistage n'a pas été rapporté pour les femmes aux seins extrêmement denses âgées de 50 à 74 ans. Comme la prévalence du cancer du sein était limitée dans ce groupe, les auteurs ont réalisé une analyse combinée des données associées aux catégories de densité BI-RADS 3 et 4; dans cette population élargie (non ciblée par la présente évaluation), le dépistage biennal n'a pas entraîné une augmentation du risque de présenter des caractéristiques de mauvais pronostic, mais il a permis de réduire considérablement le risque cumulé de faux positifs en comparaison avec le dépistage annuel.

Parmi les femmes aux seins extrêmement denses chez qui aucun cancer n'a été décelé (n = 78 914), 35 432 étaient âgées de 50 à 74 ans. Un rappel ou une recommandation pour la biopsie ont été considérés comme faussement positifs en l'absence d'un diagnostic de cancer invasif ou de carcinome canalaire *in situ* durant l'année suivant un résultat positif à l'examen de dépistage ou avant le prochain examen de dépistage. La probabilité cumulée sur 10 ans qu'une femme de ce groupe d'âge (sans hormonothérapie) reçoive au moins un résultat de mammographie faussement positif a été de 58,5 % avec le dépistage annuel et de 37,5 % avec le dépistage biennal; la probabilité cumulée sur 10 ans qu'une femme de ce même groupe reçoive au moins une recommandation pour la biopsie sans que cela mène à un diagnostic de cancer a été de 11,2 % avec le dépistage annuel et de 6,3 % avec le dépistage biennal. Ces estimations ont été plus élevées encore chez les femmes de 50 à 74 ans qui ont reçu une hormonothérapie combinée. Dans la population de femmes aux seins extrêmement denses âgées de 40 à 49 ans, les avantages observés avec le dépistage annuel ont été tempérés par un plus grand risque de faux positifs (FP) cumulé sur une période de 10 ans en comparaison avec le dépistage biennal (taux de rappel-FP : 65,5 % vs 43,2 %; taux de biopsies recommandées-FP : 12,3 % vs 6,6 %).

Les auteurs précisent que la majorité des examens de dépistage ont été réalisés par mammographie sur films, que la sensibilité de la mammographie numérique est plus élevée chez les femmes aux seins extrêmement denses et que le recours à cette technologie pourrait réduire l'ampleur des différences observées entre le dépistage annuel et biennal.

Chiarelli et ses collaborateurs ont comparé la performance diagnostique du dépistage annuel en raison d'une densité mammographique élevée (≥ 75 %) à celle de la mammographie biennale destinée aux femmes dont le risque est comparable à celui de la population générale [Chiarelli *et al.*, 2020]. La comparaison était basée sur la recommandation de dépistage (biennal vs annuel), plutôt que sur le temps écoulé depuis le dernier examen de dépistage. Les femmes âgées de 50 à 74 ans ont été examinées par mammographie numérique (entre 2011 et 2014) dans le cadre du Programme ontarien de dépistage du cancer du sein (PODCS) et suivies jusqu'au diagnostic d'un cancer du sein ou la fin de l'année 2016. Les résultats de l'étude ont montré que le taux de rappel et le taux de biopsies non malignes ont été significativement plus élevés chez les femmes aux seins extrêmement denses dépistées annuellement en comparaison avec la population générale dépistée aux 2 ans ([tableau 4](#)). La valeur prédictive positive, le taux de détection des cancers et la sensibilité ont par ailleurs été comparables entre les deux groupes. La spécificité du dépistage annuel chez les femmes aux seins extrêmement denses a été statistiquement inférieure à celle du dépistage biennal chez les femmes de la population générale. Les auteurs concluent que l'avantage du dépistage annuel pour les femmes qui présentent une densité mammographique élevée doit être considéré en combinaison avec les inconvénients associés à une augmentation du nombre des résultats faussement positifs.

Dans cette étude, le profil de densité mammographique des femmes soumises au dépistage biennal n'a pas été spécifié par les auteurs, et rien n'indique que les femmes aux seins extrêmement denses ont toutes été orientées vers un dépistage annuel. L'évaluation parallèle de la performance du dépistage biennal chez les femmes aux seins extrêmement denses n'a pas été réalisée.

En résumé, les données disponibles concernant la performance de divers intervalles de dépistage par mammographie numérique chez les femmes aux seins extrêmement denses sont jugées insuffisantes. La sensibilité réduite de la mammographie dans cette population suggère que la réalisation d'examens complémentaires plus sensibles pourrait s'avérer plus efficace comme stratégie de dépistage que la modification de la fréquence de la mammographie.

Tableau 4 Performance du dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses selon la durée de l'intervalle entre les mammographies

Étude	Groupe d'âge	Paramètre évalué	Résultats		
Kerlikowske <i>et al.</i> , 2013 Étude rétrospective multicentrique BCSC (1994-2008)	40-49 ans BI-RADS 4	RC (IC 95 %)¹ Maladie de stade avancé ² Tumeur > 20 mm Atteinte ganglionnaire	2 ans vs 1 an 1,89 (1,06–3,39) 2,39 (1,37–4,18) 1,34 (0,77–2,31)	3 ans vs 2 ans 0,95 (0,43–2,10) 0,53 (0,24–1,18) 1,17 (0,54–2,50)	Cancers invasifs, n 317 313 316
		Probabilité cumulée à 10 ans Taux de rappel – faussement positif, % (IC 95 %) Taux de biopsies recommandées - faussement positives, % (IC 95 %)	Dépistage annuel 65,5 (64,0–66,9) 12,3 (10,9–13,8)	Dépistage biennal 43,2 (42,3–44,1) 6,6 (6,0–7,1)	Dépistage triennal 30,6 (29,8–31,4) 4,5 (4,1–4,9)
	50-74 ans BI-RADS 4 • Aucune HT • HT combinée • Œstrogènes seulement	RC (IC 95 %)¹ Maladie de stade avancé ² Tumeur > 20 mm Atteinte ganglionnaire	2 ans vs 1 an n.s. n.s. n.s.	3 ans vs 2 ans n.s. n.s. n.s.	Cancers invasifs, n n.s. n.s. n.s.
		Probabilité cumulée à 10 ans Taux de rappel – faussement positif, % (IC 95 %) Taux de biopsies recommandées - faussement positives, % (IC 95 %)	Dépistage annuel 58,5 (57,1–59,8) 11,2 (10,2–12,4)	Dépistage biennal 37,5 (36,6–38,4) 6,3 (5,8–6,9)	Dépistage triennal 27,1 (26,3–27,9) 4,8 (4,4–5,3)
		Probabilité cumulée à 10 ans Taux de rappel – faussement positif, % (IC 95 %) Taux de biopsies recommandées - faussement positives, % (IC 95 %)	Dépistage annuel 65,8 (64,2–67,4) 14,3 (12,7–16,2)	Dépistage biennal 43,2 (41,9–44,5) 7,4 (6,6–8,3)	Dépistage triennal 30,0 (28,8–31,2) 4,6 (4,0–5,3)
		Probabilité cumulée à 10 ans Taux de rappel – faussement positif, % (IC 95 %) Taux de biopsies recommandées - faussement positives, % (IC 95 %)	Dépistage annuel 56,7 (53,8–59,5) 8,2 (6,4–10,3)	Dépistage biennal 35,9 (34,0–37,9) 4,5 (3,7–5,5)	Dépistage triennal 25,5 (23,9–27,2) 3,4 (2,7–4,1)

Étude	Groupe d'âge	Paramètre évalué	Résultats
Chiarelli <i>et al.</i> , 2020 Étude rétrospective multicentrique PODCS (2011-2016)	50-74 ans ³		Dépistage biennal (réf.) n = 526 815 vs Dépistage annuel (DM ≥ 75 %) n = 51 956
		Taux de rappel pour anomalie, % (IC 95 %)	8,3 (7,6-9,1) vs 9,4 (8,4-10,6) RC = 1,14 (1,05-1,25) ⁵
		Taux de biopsies non malignes pour 1 000 examens (IC 95 %)	6,4 (5,4-7,7) vs 9,7 (7,9-11,9) RC = 1,51 (1,32-1,73) ⁵
		Valeur prédictive positive, % (IC 95 %) ⁴	7,8 (6,8-8,8) vs 7,5 (6,2-8,9) RC = 0,96 (0,81-1,13) ⁵
		Taux de détection des cancers pour 1 000 examens (IC 95 %)	6,5 (5,8-7,3) vs 7,0 (6,0-8,2) RC = 1,08 (0,93-1,24) ⁵
		Sensibilité, % (IC 95 %)	70,6 (65,5-75,2) vs 70,6 (65,0-75,7) RC = 1,00 (0,79-1,27) ⁵
		Spécificité, % (IC 95 %)	92,3 (91,6-93,1) vs 91,3 (90,2-92,3) RC = 0,87 (0,80-0,96) ⁵

BCSC : Breast Cancer Surveillance Consortium; DM : densité mammographique; HT : hormonothérapie; n.s. : non spécifié; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %;
PODCS : Programme ontarien de dépistage du cancer du sein; RC : rapport de cotes.

1. Les rapports de cotes ont été ajustés pour l'âge, le registre mammographique BCSC et la race/origine ethnique.
2. La maladie de stade avancé est celle de stade IIB, III ou IV.
3. La cohorte a été divisée selon la recommandation d'un dépistage biennal ou annuel. Les femmes chez qui le dépistage annuel a été recommandé avaient une densité mammographique élevée (≥ 75 %) alors que le profil de densité mammographique des femmes soumises au dépistage biennal n'a pas été spécifié.
4. La valeur prédictive positive correspond à la proportion des mammographies anormales qui ont mené au diagnostic d'un cancer du sein.
5. Les rapports de cotes sont ajustés en fonction de l'âge au dépistage, de l'année du dépistage, de l'état ménopausique, du recours à l'hormonothérapie lors du dernier dépistage, du type de communauté, du temps écoulé entre les mammographies de dépistage et du centre de dépistage fréquenté.

2.2.2. Examens complémentaires réalisés à la suite d'un résultat négatif à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D ou > 75 % parenchyme)

En raison des limites de la mammographie chez les femmes aux seins denses, d'autres études se sont penchées sur la performance de modalités d'imagerie additionnelles comme examens complémentaires dans le but d'améliorer la performance du dépistage dans cette population.

2.2.2.1. Échographie mammaire

Plusieurs études ont évalué la performance de l'échographie chez les femmes aux seins denses qui présentaient un résultat négatif à la mammographie de dépistage [Tutar *et al.*, 2020; Tagliafico *et al.*, 2018; Destounis *et al.*, 2017a; Klevos *et al.*, 2017; Weigert, 2017; Kim *et al.*, 2016; Hwang *et al.*, 2015; Moon *et al.*, 2015; Girardi *et al.*, 2013; Parris *et al.*, 2013; Hooley *et al.*, 2012; Leong *et al.*, 2012; Corsetti *et al.*, 2011; Youk *et al.*, 2011; De Felice *et al.*, 2007; Crystal *et al.*, 2003; Kaplan, 2001; Buchberger *et al.*, 2000]. Dans ces études, les données des femmes aux seins extrêmement denses ont été analysées en combinaison avec celles des femmes aux seins à densité hétérogène (et même à densité éparsée dans certains cas). Par conséquent, l'efficacité de l'échographie mammaire dans la population ciblée n'est pas connue.

2.2.2.2. Imagerie par résonance magnétique

Dans une étude portant sur 478 femmes (30-71 ans) aux seins extrêmement denses (sans antécédents familiaux de cancer du sein) qui présentaient un résultat négatif à la mammographie, le taux de détection supplémentaire observé avec l'IRM a été de 33,5 sur 1 000 examens réalisés [Chen *et al.*, 2017]. Des résultats semblables (23,4 cancers sur 1 000 examens par IRM) ont été rapportés par Kuhl et ses collaborateurs dans le sous-groupe de femmes aux seins extrêmement denses (n = 471) d'une étude menée auprès de femmes âgées de 40 à 70 ans (sans facteur de risque connu) dont l'examen de dépistage par mammographie était autrement normal [Kuhl *et al.*, 2017].

L'étude DENSE est un essai contrôlé à répartition aléatoire et multicentrique réalisé auprès de femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D selon VolparaDensity) qui participaient au programme régulier de dépistage biennal et dont le résultat de la mammographie numérique était négatif (BI-RADS 1 ou 2) [Bakker *et al.*, 2019]. Parmi celles-ci, 8 061 ont été affectées à un groupe invité à se soumettre à un examen d'imagerie par résonance magnétique, alors qu'on n'a proposé aux autres (n = 32 312) aucun examen supplémentaire ([tableau 5](#)). L'incidence des cancers d'intervalle au cours de la période de deux ans qui a suivi le dépistage constituait le paramètre d'évaluation principal de cette étude. Les caractéristiques de performance de l'IRM ont également été rapportées.

Dans le groupe de femmes qui ont accepté l'invitation (n = 4 783), le dépistage par IRM a permis de déceler 79 cancers (16,5 sur 1 000 examens) non détectés à la mammographie, dont 72 étaient de stade précoce (0-I). Ce résultat était accompagné d'un taux de faux positifs de 8,0 %; parmi les femmes chez qui une biopsie a été réalisée

sur la base du résultat de l'IRM, 26,3 % présentaient un cancer (VPP3). Selon l'analyse en intention de dépister, le taux de cancers d'intervalle a été inférieur dans le groupe qui avait reçu l'invitation en comparaison avec le groupe témoin (2,5 vs 5,0 sur 1 000 examens; $p < 0,001$). Parmi les femmes du groupe invité à se soumettre à l'IRM, le taux de cancers d'intervalle a été de 0,8 sur 1 000 examens chez celles qui se sont portées volontaires alors qu'il a été de 4,9 sur 1 000 chez celles qui ont refusé l'invitation (soit comparable au groupe témoin). Au début du cycle subséquent du programme de dépistage biennal, le taux de cancers détectés par mammographie numérique a été de 2,1 sur 1 000 examens dans le groupe soumis à l'IRM et de 6,0 sur 1 000 dans le groupe témoin.

Selon les auteurs, l'IRM en complément de la mammographie de dépistage biennal permettrait de devancer le moment du diagnostic d'un cancer chez les femmes aux seins extrêmement denses. Cependant, comme l'étude ne comprenait qu'un seul cycle de dépistage par IRM, les cancers détectés sont susceptibles d'avoir inclus plusieurs cas prévalents de cancer à faible croissance, non détectés à la mammographie et présents depuis plusieurs années.

Des données sur les cas incidents repérés lors du deuxième cycle de dépistage ont récemment été publiées [Veenhuizen *et al.*, 2021]. Les femmes admissibles devaient présenter un résultat négatif à la mammographie de dépistage réalisée deux ans après le premier examen d'IRM ($n = 3\,436$). Lors de ce deuxième cycle, le dépistage par IRM a permis de déceler 20 cancers non détectés à la mammographie (14 cancers invasifs et 6 carcinomes canalaire *in situ*). Tel qu'attendu, le taux de détection observé lors du second cycle a été inférieur à celui signalé pour le premier (5,8 vs 16,5 sur 1 000 examens, respectivement). Toutes les tumeurs décelées lors du deuxième cycle étaient de stade précoce (0-I) et sans atteinte ganglionnaire. Tous les cancers invasifs identifiés étaient positifs pour les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. La proportion de cancers invasifs de haut grade (grade III) était limitée et comparable entre le premier et le second cycle de dépistage (6,8 % et 6,7 %, respectivement). La proportion de carcinomes canalaire *in situ* était plus élevée lors du second cycle en comparaison avec le cycle précédent (30 % vs 19 %, $p = 0,36$), bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative. Lors du deuxième cycle, tous les cas de carcinome canalaire *in situ* étaient de grade intermédiaire ou élevé. Une réduction du taux de résultats faussement positifs a également été signalée lors du deuxième cycle (26,3 vs 79,8 sur 1 000 examens au premier cycle). Le taux de faux positifs rapporté pour le deuxième cycle a cependant été calculé sans inclure les cancers d'intervalle (collecte de données en cours). Les résultats en lien avec les cancers décelés à la suite du second cycle de même que ceux concernant le troisième cycle de dépistage seront rapportés ultérieurement.

Tableau 5 Efficacité de l'IRM chez les femmes aux seins extrêmement denses dont le résultat de la mammographie de dépistage était négatif

Étude	Paramètre évalué	1 ^{er} cycle de dépistage (prévalence)		2 ^e cycle de dépistage (incidence)	
		Dépistage MMG + IRM (invitation) (n = 8 061)	Dépistage MMG (n = 32 312)		
Veenhuizen <i>et al.</i> , 2021; Bakker <i>et al.</i> , 2019 ECR DENSE (2011-2016) Dépistage biennal mammographie numérique ± IRM Femmes 50-75 ans	Analyse en intention de dépister Cancers d'intervalle, n Taux de cancers d'intervalle sur 1 000 examens (IC 95 %)	20 2,5 (1,6-3,8)	161 5,0 (4,3-5,8)		
	Analyse selon le protocole Cancers d'intervalle, n Taux de cancers d'intervalle sur 1 000 examens (IC 95 %)	Participation (n = 4 783) 4 0,8	Non-participation (n = 3 278) 16 4,9	- -	Participation (n = 3 436) collecte de données en cours
	Mammographie de dépistage suivante Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %)	2,1 (1,1-3,9)	7,1 (5,0-11,8)	6,0 (5,2-7,0)	-
	Autres paramètres secondaires Taux de rappel sur 1 000 examens (IC 95 %)	94,9 (86,9-103,6)	-	-	32,0 (26,6-38,4)
	Taux de biopsies sur 1 000 examens (IC 95 %)	62,7 (56,2-70,0)	-	-	24,4 (19,8-30,2)
	Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %)	16,5 (13,3-20,5)	-	-	5,8 (3,8-9,0)
	Taux de faux positifs sur 1 000 examens (IC 95 %)	79,8 (72,4-87,9)	-	-	26,3 (21,5-32,3) ¹
	Sensibilité du programme ² , %	95,2 (88,1-98,7)	-	-	-
	Valeurs prédictives positives ³ VPP1, % (IC 95 %)	17,4 (14,2-21,2)	-	-	18,2 (12,1-26,4)
	VPP2, % (IC 95 %)	23,9 (19,6-28,8)	-	-	21,7 (14,5-31,2)
	VPP3, % (IC 95 %)	26,3 (21,7-31,6)	-	-	23,8 (16,0-33,9)

ECR : essai clinique *randomisé*; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRM : imagerie par résonance magnétique; MMG : mammographie.

1. Le taux de faux positifs pour le 2^e cycle de dépistage a été calculé sans inclure les cancers d'intervalle (collecte de données en cours).
2. La sensibilité du programme chez les femmes examinées par IRM correspond au nombre de participantes atteintes d'un cancer détecté au dépistage par IRM parmi toutes celles ayant reçu un diagnostic de cancer, incluant les cancers d'intervalle (79/83).
3. La valeur prédictive positive correspond à la proportion de participantes atteintes d'un cancer détecté au dépistage par IRM 1) parmi toutes celles ayant reçu un résultat d'IRM positif (BI-RADS 3, 4 ou 5), 2) parmi toutes celles qui avaient une indication pour la biopsie (BI-RADS 4 ou 5) ou 3) parmi toutes celles chez qui la biopsie a été réalisée (BI-RADS 4 ou 5).

D'autres études ont été repérées concernant la performance de l'IRM en complément à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses [Comstock *et al.*, 2020; Berg *et al.*, 2012]. Celles-ci n'ont toutefois pas été retenues en raison de la population évaluée : combinaison des catégories BI-RADS C et D avec ou sans sélection relative au résultat de la mammographie de dépistage.

2.2.2.3. Tomosynthèse mammaire numérique

La tomosynthèse est réalisée à l'aide d'une unité de mammographie numérique pour produire des images 3D et 2D, lesquelles sont acquises (2D) ou synthétiques (2Ds). Étant donné que les deux modalités d'imagerie sont disponibles simultanément, différentes approches peuvent être envisagées pour la sélection des femmes aux seins extrêmement denses. La première requiert un résultat négatif à la mammographie de dépistage conventionnelle (2D) pour guider l'utilisation de la tomosynthèse (3D+2D ou 3D+2Ds). À cet égard, l'étude ASTOUND-2 a comparé la performance de la tomosynthèse à celle de l'échographie chez les femmes aux seins denses qui présentaient un résultat négatif à la mammographie de dépistage [Tagliafico *et al.*, 2018]. Toutefois, la population examinée incluait, en plus des femmes aux seins extrêmement denses, celles aux seins à densité hétérogène. La majorité des études répertoriées ont plutôt évalué l'efficacité de la tomosynthèse (mode combiné) en l'absence d'une sélection préalable des participantes basée sur le résultat de la mammographie. Plusieurs d'entre elles ont cependant regroupé les données associées aux catégories BI-RADS C et D ou inclus un nombre limité de participantes aux seins extrêmement denses [Conant *et al.*, 2019; Caumo *et al.*, 2018; Giess *et al.*, 2017; Bernardi *et al.*, 2016; McDonald *et al.*, 2016; Starikov *et al.*, 2016; McCarthy *et al.*, 2014; Ciatto *et al.*, 2013; Haas *et al.*, 2013; Rose *et al.*, 2013]. Les études suivantes ont rapporté séparément les résultats d'analyse spécifiques aux seins extrêmement denses ([tableau 6](#)).

Les données de dépistage issues de 13 établissements américains ont été colligées afin de comparer la performance de la mammographie numérique couplée à la tomosynthèse à celle de la mammographie employée seule [Rafferty *et al.*, 2016]². Les groupes comparés étaient associés à deux périodes d'évaluation distinctes, soit celle précédant (groupe « mammographie numérique ») et suivant (groupe « mammographie couplée à la tomosynthèse ») l'introduction de la tomosynthèse (2011/2012) dans la pratique clinique. Une analyse exploratoire a été réalisée pour chaque catégorie de densité mammographique. Parmi les femmes aux seins extrêmement denses, le taux de rappel a été significativement plus élevé chez celles examinées sans tomosynthèse (114 vs 98 sur 1 000 examens; $p < 0,001$); par ailleurs, aucune différence significative n'a été décelée entre les deux groupes concernant le taux de détection des cancers ($p = 0,88$) et la valeur prédictive positive ($p = 0,38$).

Une étude rétrospective monocentrique réalisée auprès de femmes asymptomatiques qui se sont présentées pour un examen de dépistage entre 2011 et 2014 a comparé le

² Une étude récente a été publiée par le même groupe d'auteurs [Durand *et al.*, 2021]. Cette étude incluait un nombre inférieur de participantes aux seins extrêmement denses dont une proportion inconnue a été analysée dans la publication de 2016 [Rafferty *et al.*]. Pour cette raison, les résultats rapportés par Durand et ses collaborateurs n'ont pas été considérés pour la présente évaluation.

taux de rappel observé avec la tomosynthèse en mode combiné (3D + 2D) à celui consécutif à l'examen par mammographie numérique [Sharpe *et al.*, 2016]. La répartition des femmes dans chaque groupe était basée sur la période d'évaluation (avant/après l'introduction de la tomosynthèse en 2012) ainsi que sur la disponibilité de chaque appareil. L'analyse stratifiée selon la densité mammographique a révélé que, chez les femmes aux seins extrêmement denses, le taux de rappel était significativement inférieur avec la tomosynthèse en comparaison avec la mammographie numérique (4,74 % vs 6,54 %; $p = 0,0429$). Le taux de détection de cancers associé à chacune des deux modalités d'imagerie n'a toutefois pas été rapporté.

Tableau 6 Efficacité de la tomosynthèse chez les femmes aux seins extrêmement denses

Étude ¹	Paramètre évalué	Résultats
Rafferty <i>et al.</i> , 2016 Étude rétrospective multicentrique (2010-2012)	Taux de rappel sur 1 000 examens (IC 95 %) Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %) Valeur prédictive positive ¹ , % (IC 95 %)	« MMG numérique » vs « MMG numérique + TMN » (n = 18 706 vs 11 762) 114 (94-133) vs 98 (78-118); $p < 0,001$ 3,8 (2,6-4,9) vs 3,9 (2,6-5,2); $p = 0,88$ 3,7 (2,2-5,1) vs 4,3 (2,7-5,9); $p = 0,38$
Sharpe <i>et al.</i> , 2016 Étude rétrospective monocentrique (2011-2014)	Taux de rappel, %	« MMG numérique » vs « MMG numérique + TMN » (n = 6 728 vs 843) 6,54 vs 4,74; $p = 0,0429$
Osteras <i>et al.</i> , 2019 Étude prospective monocentrique OTST (2010-2012) Femmes 50-69 ans	Taux de rappel sur 1 000 examens (nombre/total) ² Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (nombre/total) ²	« MMG numérique » vs « MMG numérique + TMN » (n = 1 821 vs 1 821) 136 (247/1 821) vs 141 (257/1 821) 9,9 (18/1 821) vs 12,6 (23/1 821)
Moshina <i>et al.</i> , 2020 ECR <i>To-Be Trial</i> (2016-2017) Analyse secondaire Femmes 50-69 ans	Taux de rappel, % (IC 95 %) Taux de faux positifs, % (IC 95 %) Taux de détection des cancers, % (IC 95 %) Taux de biopsies, % (IC 95 %) Valeurs prédictives positives ³ VPP1, % (IC 95 %) VPP3, % (IC 95 %)	« MMG numérique » vs « MMG 2Ds + TMN » (n = 1 136 vs 962) 4,0 (2,9-5,2) vs 3,1 (2,0-4,2); $p = 0,26$ 3,4 (2,4-4,5) vs 2,5 (1,5-3,5); $p = 0,21$ 0,61 (0,16-1,07) vs 0,62 (0,13-1,12); $p = 0,98$ 2,2 (1,3-3,1) vs 2,0 (1,1-2,9); $p = 0,72$ 15,2 (4,8-25,6) vs 20,0 (5,7-34,3); $p = 0,59$ 28,0 (10,4-45,6) vs 31,6 (10,7-52,5); $p = 0,80$

Étude ¹	Paramètre évalué	Résultats
Lowry <i>et al.</i> , 2020 Étude rétrospective multicentrique BCSC (2010-2018)	40-49 ans	« MMG numérique » vs « MMG⁵ + TMN » (n = 84 299 vs 22 388)
	Taux de rappel sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	112 (103-120) vs 122 (113-131) RR = 1,09 (0,99-1,20)
	Taux de biopsies recommandées sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	17,9 (16,0-20,4) vs 19,7 (17,2-22,5) RR = 1,10 (0,92-1,29)
	Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	2,5 (2,2-2,9) vs 2,7 (2,0-3,5) RR = 1,07 (0,79-1,42)
	50-59 ans	
	Taux de rappel sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	91 (84-98) vs 93 (81-105) RR = 1,02 (0,89-1,15)
	Taux de biopsies recommandées sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	16,5 (14,6-18,8) vs 19,0 (16,0-22,6) RR = 1,15 (0,95-1,37)
	Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	3,7 (3,3-4,3) vs 4,4 (3,3-6,0) RR = 1,19 (0,89-1,61)
	60-79 ans	
	Taux de rappel sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	64 (57-71) vs 62 (51-74) RR = 0,96 (0,80-1,16)
Zackrisson <i>et al.</i> , 2018 Étude prospective monocentrique MBTST (2010-2015) Femmes 40-74 ans	Taux de biopsies recommandées sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	16,9 (15,4-18,9) vs 18,7 (15,9-21,6) RR = 1,10 (0,93-1,30)
	Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (IC 95 %) ⁴	5,9 (5,3-6,7) vs 6,9 (5,5-8,7) RR = 1,16 (0,91-1,49)
		MMG numérique (CC-MLO) vs TMN (MLO) (n = 1 253 vs 1 253)
	Taux de détection des cancers sur 1 000 examens (nombre/total) ⁶	9,6 (12/1 253) vs 16,8 (21/1 253)

BCSC : Breast Cancer Surveillance Consortium; CC : cranio-caudale; ECR : essai clinique *randomisé*; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; MBTST : *Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial*; MLO : médio-latérale oblique; MMG : mammographie; OTST : *Oslo Tomosynthesis Screening Trial*; RR : risque relatif; TMN : tomosynthèse mammaire numérique; 2Ds : image bidimensionnelle synthétique.

1. La valeur prédictive positive correspond à la proportion de rappels, après le dépistage, qui ont mené au diagnostic d'un cancer du sein.
2. Les résultats exprimés sur la base du nombre de participantes ont été déduits des données présentées sur la base du nombre de seins.
3. Les valeurs prédictives positives de rappel (VPP1) et de biopsie (VPP3) ont été définies par le nombre de femmes diagnostiquées avec un cancer du sein parmi celles rappelées et parmi celles qui ont fait l'objet d'une biopsie, respectivement.
4. Les taux et les risques relatifs sont ajustés selon la race/origine ethnique, les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents de biopsie, le risque de cancer du sein à 5 ans, le temps écoulé depuis la dernière mammographie et l'année de l'examen; la mammographie numérique a été employée comme référence pour le calcul du risque relatif.
5. La performance de la tomosynthèse en mode combiné a été évaluée sans distinction liée au fait que l'image 2D était acquise ou synthétique.
6. Les taux de détection des cancers ont été déduits des données disponibles.

Une autre étude rétrospective a comparé la performance de la tomosynthèse (mode combiné) à celle de la mammographie numérique à partir des données collectées (2010-2018) par les établissements participants à cinq registres d'imagerie du BCSC (*Breast Cancer Surveillance System*) [Lowry *et al.*, 2020]. L'analyse du dépistage des cas incidents chez les femmes aux seins extrêmement denses a été effectuée à la suite de l'exclusion des données concernant le premier examen d'imagerie réalisé. Dans tous les groupes d'âge évalués, aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes comparés quant au taux de détection, au taux de rappel et au taux de biopsies recommandées. De l'avis des auteurs, les femmes aux seins extrêmement denses ne bénéficieraient d'aucune amélioration de la performance du dépistage avec la tomosynthèse et pourraient possiblement profiter davantage d'un examen complémentaire avec l'IRM ou l'échographie.

Dans l'étude prospective menée par Osteras et ses collaborateurs, le recrutement a été effectué dans le cadre du programme *BreastScreen Norway* (2010-2012) qui invite les femmes âgées de 50 à 69 ans à se soumettre à un dépistage biennal [Osteras *et al.*, 2019]. Toutes les participantes ont été examinées par tomosynthèse et mammographie numérique à l'occasion d'une seule compression mammaire. Une lecture indépendante des modes « mammographie numérique » et « mammographie numérique combinée à la tomosynthèse » a ensuite été réalisée. La densité mammographique a été déterminée avec la méthode Quantra dont les catégories sont analogues à celles du système BI-RADS (4^e édition). Le suivi des participantes était limité à la période de deux ans avant le prochain examen de dépistage. Parmi les femmes aux seins extrêmement denses, l'ajout de la tomosynthèse a permis d'observer une amélioration du taux de détection des cancers (12,6 vs 9,9 sur 1 000 examens) sans toutefois conduire à une réduction du taux de rappel. Il importe cependant de préciser que, lorsque la période de dépistage est limitée au premier cycle, un plus grand nombre de cas prévalents peuvent être détectés, ce qui augmente le taux de détection et altère la véritable contribution de la tomosynthèse au dépistage.

La performance de la tomosynthèse couplée à la reconstitution d'images bidimensionnelles synthétiques (3D+2Ds) a été comparée à celle de la mammographie numérique (2D) dans une étude clinique *randomisée (To-Be Trial)* intégrée au programme de dépistage *BreastScreen Norway* (2016-2017) [Moshina *et al.*, 2020]. Une analyse secondaire, stratifiée selon la densité mammographique des participantes (VolparaDensity avec catégories analogues à celles du système BI-RADS-5^e édition) n'a révélé aucune différence entre les deux approches de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses; les taux de rappel ($p = 0,26$), de faux positifs ($p = 0,21$), de détection ($p = 0,98$), de biopsie ($p = 0,72$) ainsi que les valeurs prédictives positives VPP1 ($p = 0,59$) et VPP3 ($p = 0,80$) étaient comparables pour la tomosynthèse et la mammographie numérique. L'absence de différence significative entre les groupes comparés pourrait toutefois résulter du nombre limité de femmes dans ce sous-groupe.

L'étude Malmö a comparé l'efficacité de la tomosynthèse (cliché médio-latéral oblique) à celle de la mammographie numérique (2 clichés : vues cranio-caudale et médio-latérale oblique) chez les femmes qui participaient au programme suédois de dépistage de cancer du sein (intervalle 18 mois : 40-55 ans; 24 mois : 56-74 ans) [Zackrisson *et al.*, 2018]. Lors de la visite de dépistage, les clichés pour la mammographie numérique et la tomosynthèse ont été réalisés avec le même appareil. Le suivi était limité à la période de 18 ou 24 mois (selon l'âge) précédant le prochain examen de dépistage. Les auteurs précisent que l'étude n'a pas été conçue pour détecter les différences relatives à l'efficacité en fonction de la densité mammographique. Néanmoins, les données disponibles ont révélé que le taux de détection des cancers sur 1 000 examens réalisés chez les femmes aux seins extrêmement denses (BI-RADS D) était plus élevé avec la tomosynthèse en comparaison avec la mammographie numérique (16,8 vs 9,6). Contrairement aux autres études qui ont mesuré la performance de la tomosynthèse (2 clichés) en combinaison avec la mammographie numérique (2 clichés), l'étude Malmö évaluait la tomosynthèse comme modalité unique.

La nature bidimensionnelle de la mammographie augmente les risques de superposition entre une lésion et le tissu fibroglandulaire environnant. L'arrivée de la tomosynthèse a permis d'envisager la possibilité d'améliorer la performance du dépistage du cancer du sein en cas de densité élevée. L'ensemble des données disponibles à ce jour suggèrent toutefois que la tomosynthèse n'apporterait aucune amélioration quant au taux de détection des cancers et au taux de rappel chez les femmes aux seins extrêmement denses.

2.2.2.4. Limites de la littérature scientifique disponible

Plusieurs études qui ont évalué l'efficacité des modalités d'imagerie complémentaires ont été menées auprès de l'ensemble de la population de dépistage, sans sélection préalable des cas qui ont présenté un résultat négatif à la mammographie. De plus, la définition employée pour faire référence aux seins denses était généralement plus large que celle adoptée par les experts du Québec (BI-RADS C-D vs BI-RADS D). Considérant qu'environ 40 % des femmes dépistées ont une densité mammographique hétérogène (BI-RADS C), les différences de performance attribuables aux seins extrêmement denses (BI-RADS D) ne peuvent être appréciées en combinant ces deux catégories. Par conséquent, le nombre d'études retenues pour évaluer l'efficacité des modalités d'imagerie complémentaires chez les femmes aux seins extrêmement denses après un résultat négatif à la mammographie de dépistage était limité. Certains auteurs sont d'avis qu'il serait utile de mener de nouvelles études pour déterminer si les directives cliniques pourraient être adaptés plus précisément aux femmes dont les seins sont extrêmement denses, qui représentent moins de 10 % des femmes admissibles au dépistage [Lowry *et al.*, 2020].

2.3. Études cliniques en cours

Les études cliniques en cours évaluant différentes approches de dépistage chez les femmes aux seins denses ont été regroupées dans le [tableau 7](#). La définition de la population ciblée demeure un enjeu important, et il reste à voir si les études incluant plusieurs groupes de densité mammographique feront une analyse distincte des données associées aux femmes dont les seins sont extrêmement denses.

Tableau 7 Études cliniques en cours chez les femmes aux seins denses

Étude	Intervention	Statut du recrutement	Date de complétion primaire attendue
NCT02619123 TBST ¹	<i>Tailored Screening for Breast Cancer in Premenopausal Women. A Translational, Randomized Population-based Trial</i>		
	MMG annuelle vs intervalle adapté à la densité (BIRADS A-B : biennale/BIRADS C-D : annuelle)	En cours de recrutement	Janvier 2020
NCT03220893 MBI-DBT	<i>Comparison of Molecular Breast Imaging and Digital Breast Tomosynthesis for Screening in Women With Dense Breasts</i>		
	Imagerie moléculaire du sein + tomosynthèse	En cours de recrutement	Décembre 2020
NCT02980848 BCSC-ADVANCE	<i>Comparative Effectiveness of Breast Cancer Screening and Diagnostic Evaluation by Extent of Breast Density</i>		
	MMG numérique ± examen complémentaire (tomosynthèse ou IRM)	En cours de recrutement	Septembre 2021
NCT02643966 DBTUST	<i>Assessment of Periodic Screening of Women With Denser Breast Using WBUS and DBT</i>		
	Tomosynthèse + échographie	Actif, recrutement terminé	Décembre 2021
NCT04097366 BRAID	<i>Breast Screening – Risk Adaptive Imaging for Density</i>		
	MMG triennale ± examen complémentaire (IRM abrégée, échographie ou CESM)	En cours de recrutement	Septembre 2023
NCT04590560 MISS ¹	<i>What is the Best Interval to Screen Women 45-49 and 70-74 for Breast Cancer?</i>		
	Tomosynthèse (+2Ds) avec intervalle de dépistage annuel vs biennal vs adapté à la densité	En cours de recrutement	Février 2026
PERSPECTIVE	<i>PErsonalised Risk Stratification for Prevention and Early deteCTion of breast cancer</i>		
	Stratégie de dépistage selon le niveau de risque défini avec l'outil BOADICEA (v5)	En cours de recrutement	n.s.

BOADICEA : *Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm*; CESM : *contrast-enhanced spectral mammography*; IRM : imagerie par résonance magnétique; MMG : mammographie; n.s. : non spécifié; 2Ds : image bidimensionnelle synthétique.

1. La population ciblée par l'étude n'est pas admissible au Programme québécois de dépistage du cancer du sein (PQDCS).

2.4. Lignes directrices nationales et internationales

Les recommandations formulées par divers groupes d'experts, associations médicales et agences d'évaluation gouvernementales relativement aux effets de la densité mammographique et aux stratégies optimales de dépistage à privilégier dans la population ciblée sont présentées dans le [tableau 8](#).

Si l'ampleur du risque de cancer associé à une densité mammographique élevée fait encore l'objet de débats au sein de la communauté médicale et scientifique, la sensibilité réduite de la mammographie chez les femmes aux seins denses semble par ailleurs reconnue. L'ensemble des positions recensées fait état de l'absence de consensus pour guider le dépistage du cancer du sein chez les femmes dont la densité mammographique (généralement définie par les catégories BI-RADS C et D) est le seul facteur de risque. La majorité des sources consultées ont néanmoins pris position en défaveur d'un dépistage personnalisé basé sur la densité en raison de l'insuffisance des données disponibles pour juger de l'impact des modalités alternatives ou complémentaires à la mammographie de dépistage sur les résultats cliniques tels que l'incidence du cancer du sein, la mortalité et les taux de surdiagnostic.

Mise en garde

Il importe de préciser que, malgré la sensibilité réduite de la mammographie chez les femmes aux seins extrêmement denses, cette méthode demeure la référence pour le dépistage du cancer du sein. Comme toutes les femmes, celles aux seins extrêmement denses devraient participer au programme de dépistage et rester attentives aux changements observés. Les femmes qui présentent les symptômes suivants doivent consulter un médecin, même si le résultat de la dernière mammographie de dépistage était normal : une bosse apparaît dans le sein, la peau d'un sein présente un repli vers l'intérieur, la peau d'un sein prend l'apparence d'une peau d'orange, la peau d'un sein devient rouge et la rougeur couvre au moins le tiers du sein, du liquide s'écoule soudainement du mamelon, une rétraction du mamelon apparaît ou la peau du mamelon change d'aspect ou de texture ([Programme québécois de dépistage du cancer du sein](#)).

Tableau 8 Positions concernant l'impact de la densité mammographique et les stratégies optimales de dépistage du cancer du sein à privilégier dans la population ciblée

Source	Seins denses (définition)	Dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses
BreastScreen Australia [2020] [Nickson <i>et al.</i> , 2019]	n.s.	Une densité élevée est associée à un risque accru de cancer du sein, bien que ce risque soit moindre que celui associé au fait d'avoir une parente au premier degré chez qui un cancer du sein a été diagnostiqué avant la ménopause (ce qui double le risque). Il n'y a aucune méthode standard et fiable reconnue pour mesurer la densité ni de consensus sur la façon optimale de gérer la densité. Bien qu'il soit prouvé qu'une densité élevée puisse masquer un cancer du sein sur la mammographie, cette modalité demeure la plus efficace chez les femmes asymptomatiques âgées de 50 à 74 ans pour réduire les décès par le cancer du sein dans le cadre d'un programme de dépistage en population. Dans l'attente de nouvelles données sur la meilleure façon d'évaluer et de gérer la densité mammographique, cette information ne devrait pas être enregistrée systématiquement et des examens supplémentaires ne devraient pas être proposés aux femmes qui ont les seins denses.
European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC) [2020] [Schünemann <i>et al.</i> , 2020]	n.s.	Dans le cadre d'un programme de dépistage organisé pour les femmes asymptomatiques qui ont une densité mammographique élevée et un résultat négatif à la mammographie, le groupe d'élaboration des lignes directrices suggère de ne pas mettre en œuvre un dépistage personnalisé avec : • l'échographie automatisée (Recommandation conditionnelle¹ contre l'intervention; très faible certitude de la preuve²); • l'échographie conventionnelle, lorsque ce n'est pas déjà la pratique (Recommandation conditionnelle¹ contre l'intervention; faible certitude de la preuve²); • l'IRM (Recommandation conditionnelle¹ contre l'intervention; très faible certitude de la preuve²). Dans le cadre d'un programme de dépistage organisé pour les femmes asymptomatiques qui ont une densité mammographique élevée, le groupe de développement des lignes directrices suggère un dépistage par tomosynthèse mammaire numérique (y compris des images 2D synthétisées) ou par mammographie numérique (Recommandation conditionnelle¹ pour l'une ou l'autre intervention; très faible certitude de la preuve²). Un dépistage personnalisé combinant la tomosynthèse mammaire numérique et la mammographie numérique n'est pas suggéré (Recommandation conditionnelle¹ contre l'intervention; très faible certitude de la preuve²).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2020]	BI-RADS C et D	La densité mammographique est associée à un risque accru de cancer du sein et limite la sensibilité de la mammographie. Pour les femmes aux seins denses à la mammographie, une consultation sur les risques et les avantages d'un examen de dépistage complémentaire est recommandée. L'échographie (conventionnelle ou automatisée) peut augmenter le taux de détection de cancers chez les femmes aux seins denses, mais elle peut aussi augmenter le taux de rappel et de biopsies bénignes. L'usage systématique de l'échographie comme test de dépistage complémentaire chez les femmes qui présentent un risque comparable à celui de la population générale n'est pas recommandé pour le moment.

Source	Seins denses (définition)	Dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses
		Les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation en faveur ou contre le dépistage par IRM chez les femmes aux seins denses. Recommandations de catégorie 2A : faible niveau de preuve; le consensus est uniforme concernant le caractère approprié de l'intervention.
Japanese Breast Cancer Society (JBCS) [Uematsu <i>et al.</i> , 2020]	n.s.	L'utilisation de l'échographie conventionnelle comme complément à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses est déconseillée (Force de la recommandation : 3; force de la preuve : modérée). L'utilisation de l'échographie automatisée comme complément à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses est déconseillée (Force de la recommandation : 3; force de la preuve : très faible). L'utilisation de la tomosynthèse comme complément à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses est déconseillée (Force de la recommandation : 3; force de la preuve : très faible).
American Cancer Society (ACS) [2020] [Oeffinger <i>et al.</i> , 2015]	BI-RADS C et D	Les preuves sont insuffisantes pour formuler une recommandation en faveur ou contre le dépistage par IRM chez les femmes qui présentent un risque plus élevé en raison d'une densité mammographique élevée. Si l'IRM est réalisée, elle doit s'ajouter à la mammographie de dépistage, et non la remplacer.
American College of Physicians (ACP) [Qaseem <i>et al.</i> , 2019]	n.s.	Une densité mammographique élevée semble réduire la sensibilité et la spécificité de la mammographie pour la détection du cancer. Il est peu probable que l'effet de la densité mammographique sur le risque de cancer du sein entraîne plus qu'un petit risque supplémentaire absolu. Les preuves sont insuffisantes quant aux avantages et aux inconvénients des stratégies de dépistage primaires ou complémentaires chez les femmes pour qui la mammographie de dépistage révèle des seins denses.
BC Cancer [2019]	BI-RADS C et D	La densité mammographique est fournie pour faciliter la discussion entre les prestataires de soins de santé et les femmes sur le risque de cancer du sein et les limites de la mammographie, ainsi que sur l'évaluation globale du risque de cancer du sein. La stratégie de dépistage du cancer du sein chez les femmes aux seins denses est la même que celle réservée au reste de la population admissible; les femmes de 40 à 74 ans sans antécédents familiaux devraient avoir une mammographie de dépistage tous les deux ans. Le dépistage annuel n'est pas recommandé pour les femmes qui sont autrement exposées à un risque modéré. Les examens complémentaires (échographie ou IRM) ne sont pas recommandés chez les femmes aux seins denses qui présentent un risque modéré de développer un cancer du sein. Des données supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement les avantages et les inconvénients du dépistage complémentaire.

Source	Seins denses (définition)	Dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses
Association canadienne des radiologistes (CAR) et Société canadienne de l'imagerie mammaire (SCIM) [2019]	BI-RADS C et D	Le tissu mammaire dense est un facteur de risque indépendant de développement du cancer du sein, qui diminue la probabilité de détection du cancer du sein à la mammographie de dépistage. La densité mammaire est une donnée que le radiologiste doit inscrire sur tous les rapports de mammographie de dépistage et de diagnostic. Un dépistage complémentaire par échographie mammaire peut être envisagé chez les femmes à tissu mammaire dense (BI-RADS C-D). Lors de la prise de décision relative à la conduite d'un dépistage complémentaire par échographie mammaire, la densité mammaire doit être prise en considération en association avec les autres facteurs de risque et avec les stratégies de réduction des risques. La mammographie demeure la première méthode de dépistage chez la femme, toutes densités mammaires confondues. Le dépistage complémentaire par échographie mammaire ne doit pas remplacer le dépistage par IRM mammaire chez les femmes à haut risque de cancer du sein. La réalisation d'une mammographie annuelle peut être envisagée chez toutes les femmes à tissu mammaire très dense (BI-RADS D) qui participent à un dépistage.
UK National Screening Committee (UK NSC) [2019]	n.s.	Un examen supplémentaire par échographie après un résultat négatif à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses ne devrait pas être recommandé.
Cancer Care Ontario (CCO) [2019]	BI-RADS D	Dans le cadre du Programme ontarien de dépistage du cancer du sein, une mammographie annuelle est recommandée chez les femmes aux seins extrêmement denses. L'intervalle de dépistage est rétabli sur une base biennale lorsque la mammographie de dépistage révèle une réduction de la densité (< 75 % parenchyme).
American College of Radiology (ACR) [Monticciolo <i>et al.</i> , 2018]	BI-RADS C et D	Le risque relatif de développer un cancer du sein chez les femmes aux seins denses dépend des groupes comparés. Les femmes du groupe BI-RADS B représentent une référence adéquate. Lorsque cette comparaison est réalisée, le risque relatif de cancer associé aux seins denses est d'environ 1,45. Un dépistage annuel par mammographie est recommandé chez les femmes de 40 ans et plus qui présentent un risque modéré. Pour les femmes qui ont des antécédents personnels de cancer du sein et une densité mammographique élevée, une surveillance annuelle par IRM est recommandée. Pour les femmes dont le risque élevé se limite à une densité mammographique élevée, l'échographie peut être envisagée en complément du dépistage, après avoir pesé les avantages et les risques.

Source	Seins denses (définition)	Dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses
Canadian Task Force on Preventive Health Care [Klarenbach <i>et al.</i> , 2018; Tonelli <i>et al.</i> , 2011]	n.s.	Un intervalle de dépistage tous les deux ou trois ans chez les femmes de 50 à 74 ans est recommandé sur la base des données disponibles provenant d'essais contrôlés <i>randomisés</i> . Le concept d'individualisation de l'intervalle de dépistage par mammographie en fonction de la densité mammographique ou d'autres facteurs de risque nécessite des études plus approfondies. ³
European Society of Breast Imaging (EUSOBI) [Evans <i>et al.</i> , 2018; Sardanelli <i>et al.</i> , 2017]	n.s.	2017 : l'EUSOBI, et les 30 organismes nationaux de radiologie mammaire cités dans la publication, se disent conscients de l'effet masquant de la densité mammographique et de son rôle comme facteur de risque indépendant du cancer du sein, bien que ce facteur puisse être surestimé. L'adoption générale de la mammographie numérique (vs film-écran ou plaque de phosphore) est une priorité pour améliorer la sensibilité chez les femmes qui ont une densité mammographique élevée. 2018 : chez les femmes aux seins denses dont le risque est par ailleurs comparable à celui de la population générale, un dépistage complémentaire par échographie mammaire bilatérale (conventionnelle ou automatisée) peut être réalisé après un résultat négatif à la mammographie pour améliorer la détection de cancers, malgré un taux élevé de faux positifs. Les données disponibles sont insuffisantes pour recommander l'adoption d'un dépistage complémentaire par échographie comme politique générale.
American Academy of Family Physicians (AAFP) [2017]	n.s.	Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du dépistage complémentaire du cancer du sein par échographie mammaire, IRM, tomosynthèse ou d'autres méthodes chez les femmes aux seins denses dont le résultat à la mammographie de dépistage est négatif.
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [2017] [2015]	BI-RADS C et D	Les femmes aux seins denses ont un risque légèrement accru de cancer du sein. De plus, la mammographie a une sensibilité réduite dans cette population. À défaut de données de validation clinique indiquant une amélioration des résultats du dépistage, les preuves qui appuient le recours à des examens supplémentaires sont jugées insuffisantes. L'utilisation systématique de modalités alternatives ou complémentaires à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins denses qui sont asymptomatiques et ne présentent pas de facteurs de risque supplémentaires n'est pas recommandée. L'ACOG recommande aux prestataires de soins de santé de se conformer aux lois d'État qui peuvent exiger la divulgation aux femmes de leur densité mammographique telle que consignée dans le rapport de mammographie.
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) [Melnikow <i>et al.</i> , 2016; Siu et U.S. Preventive Services Task Force, 2016]	BI-RADS C et D	Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'équilibre entre les avantages et les inconvénients du dépistage complémentaire du cancer du sein par échographie mammaire, IRM, tomosynthèse ou d'autres méthodes chez les femmes aux seins denses dont le résultat à la mammographie de dépistage est négatif.

Source	Seins denses (définition)	Dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses
International Agency for Research on Cancer (IARC) [Lauby-Secretan <i>et al.</i> , 2015]	n.s.	Chez les femmes aux seins denses qui présentent un résultat négatif à la mammographie de dépistage, les données probantes disponibles concernant l'échographie comme examen complémentaire sont : • inadéquates pour appuyer une réduction de la mortalité par le cancer du sein; • limitées pour soutenir une augmentation du taux de détection de cancers; • inadéquates pour appuyer une diminution du taux de cancers d'intervalle; • suffisantes pour soutenir une augmentation de la proportion de résultats de dépistage faussement positifs.

IRM : imagerie par résonance magnétique; n.s. : non spécifié.

1. Lorsqu'une recommandation est forte, la plupart des femmes voudront la suivre. Lorsqu'une recommandation est conditionnelle, la majorité des femmes veulent la suivre, mais il se peut qu'elles doivent d'abord en discuter davantage avec leur professionnel de la santé.
2. La certitude des preuves indique la probabilité que les effets estimés à partir des preuves de la recherche correspondent aux effets réels. Elle peut être exprimée comme élevée, modérée, faible ou très faible.
3. Les recommandations élaborées en 2011 concernant le dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 74 ans ont été reconduites en 2018.

CONSTATS DE L'INESSS

En se basant sur la documentation scientifique disponible au moment de la rédaction et sur les consultations menées, l'INESSS estime ce qui suit.

Densité mammographique et risque de cancer

- La densité mammographique est associée à un risque accru de cancer du sein;
- Le risque de cancer d'intervalle augmente avec la présence de tissu dense visible à la mammographie, en raison de l'effet masquant de la densité qui réduit la sensibilité de la mammographie;
- L'ampleur du risque varie, entre autres, selon l'ajustement pour les facteurs de confusion, la définition employée pour référer aux seins denses et la composition du groupe de référence dans les différentes études. Pour cette raison, l'ampleur du risque (celui de développer un cancer et celui qu'un cancer échappe au dépistage) est incertaine.

Fréquence de la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses

- Les données concernant la performance de divers intervalles de dépistage par mammographie numérique chez les femmes aux seins extrêmement denses sont insuffisantes;
- La sensibilité réduite de la mammographie dans cette population suggère que le recours à des examens complémentaires plus sensibles pourrait s'avérer plus efficace comme stratégie de dépistage que de modifier la fréquence de la mammographie.

Examens complémentaires à la suite d'un résultat négatif à la mammographie de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses

- Aucune étude n'a examiné l'efficacité de l'échographie spécifiquement chez les femmes aux seins extrêmement denses et présentant un résultat négatif à la mammographie de dépistage. Par conséquent, l'efficacité de l'échographie mammaire dans la population ciblée n'est pas connue;
- Les données probantes disponibles concernant l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les femmes aux seins extrêmement denses qui présentent un résultat négatif à la mammographie de dépistage sont limitées;
- En comparaison avec la mammographie numérique, la tomosynthèse en mode combiné (3D + 2D) n'apporterait aucune amélioration du taux de détection des cancers et du taux de rappel chez les femmes aux seins extrêmement denses;
- Plusieurs études évaluant différentes approches de dépistage chez les femmes aux seins denses sont présentement en cours.

Lignes directrices

- La majorité des recommandations recensées ont été formulées à l'intention de l'ensemble des femmes aux seins à densité hétérogène et extrêmement denses;
- De façon générale, il n'y a pas de lignes directrices consensuelles fondées sur des données probantes pour guider le dépistage du cancer du sein chez les femmes dont la densité mammographique est le seul facteur de risque;
- La majorité des sources consultées ont néanmoins pris position en défaveur d'un dépistage personnalisé basé sur la densité, en raison de l'insuffisance des données disponibles pour juger de l'impact des modalités alternatives ou complémentaires à la mammographie de dépistage sur les résultats cliniques;

Mise en garde

Il est important de préciser que, malgré la sensibilité réduite de la mammographie chez les femmes aux seins extrêmement denses, cette méthode demeure la référence pour le dépistage du cancer du sein. Comme toutes les femmes, celles aux seins extrêmement denses devraient participer au programme de dépistage et rester attentives aux changements observés. Les femmes qui présentent des symptômes doivent consulter un médecin, même si le résultat de la dernière mammographie de dépistage était normal ([Programme québécois de dépistage du cancer du sein](#)).

Limites

La demande formulée par le MSSS concernait uniquement les femmes aux seins extrêmement denses. Des résultats et constats différents pourraient découler d'une analyse incluant les femmes aux seins à densité hétérogène. Cette exclusion et les implications associées ont d'ailleurs été soulignées par certains des experts consultés.

RÉFÉRENCES

- American Academy of Family Physicians (AAFP). Summary of recommendations for clinical preventive services. Leawood, KS : AAFP; 2017. Disponible à : https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/cps-recommendations.pdf.
- American Cancer Society (ACS). American Cancer Society recommendations for the early detection of breast cancer [site Web]. Atlanta, GA : ACS; 2020. Disponible à : <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer.html>.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice bulletin number 179: Breast cancer risk assessment and screening in average-risk women. Obstet Gynecol 2017;130(1):e1-e16.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee opinion no. 625: Management of women with dense breasts diagnosed by mammography. Obstet Gynecol 2015;125(3):750-1.
- Antoni S, Sasco AJ, dos Santos Silva I, McCormack V. Is mammographic density differentially associated with breast cancer according to receptor status? A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2013;137(2):337-47.
- Association canadienne des radiologistes (CAR) et Société canadienne de l'imagerie mammaire (SCIM). Énoncé d'opinion sur la densité mammaire à la mammographie et les tests de dépistage complémentaires [site Web]. Ottawa, ON : CAR; 2019. Disponible à : <https://car.ca/fr/nouvelles/enonce-dopinion-sur-la-densite-mammaire-a-la-mammographie-et-les-tests-de-depistage-complementaires/>.
- Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PH, Monninkhof EM, et al. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. N Engl J Med 2019;381(22):2091-102.
- BC Cancer. Breast density and screening mammograms: Information about BC's recent announcement to report breast density results. Vancouver, BC : Provincial Health Services Authority (PHSA); 2019. Disponible à : http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/Breast_20191104_BDProviderGuidance_V07_OPT.pdf.
- Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA 2012;307(13):1394-404.

- Bernardi D, Macaskill P, Pellegrini M, Valentini M, Fanto C, Ostillo L, et al. Breast cancer screening with tomosynthesis (3D mammography) with acquired or synthetic 2D mammography compared with 2D mammography alone (STORM-2): A population-based prospective study. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1105-13.
- Bond-Smith D et Stone J. Methodological challenges and updated findings from a meta-analysis of the association between mammographic density and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(1):22-31.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227-36.
- BreastScreen Australia. BreastScreen Australia Program – Breast density and screening: Position statement Canberra, Australie : Department of Health; 2020. Disponible à : <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/10/breastscreen-australia-position-statement-on-breast-density-and-screening-breastscreen-australia-2020-position-statement-on-breast-density-and-screening.pdf>.
- Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205.
- Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21(4):325-36.
- Cancer Care Ontario (CCO). Breast density seen on mammograms. Ontario Breast Screening Program. Toronto, ON : CCO; 2019. Disponible à : <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/OBSPBreastDensity.pdf>.
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med* 2003;138(3):168-75.
- Caumo F, Zorzi M, Brunelli S, Romanucci G, Rella R, Cugola L, et al. Digital breast tomosynthesis with synthesized two-dimensional images versus full-field digital mammography for population screening: Outcomes from the Verona Screening Program. *Radiology* 2018;287(1):37-46.
- Chen SQ, Huang M, Shen YY, Liu CL, Xu CX. Application of abbreviated protocol of magnetic resonance imaging for breast cancer screening in dense breast tissue. *Acad Radiol* 2017;24(3):316-20.
- Chiarelli AM, Blackmore KM, Mirea L, Done SJ, Majpruz V, Weerasinghe A, et al. Annual vs biennial screening: Diagnostic accuracy among concurrent cohorts within the Ontario Breast Screening Program. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(4):400-9.

- Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, Caumo F, Pellegrini M, Brunelli S, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): A prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):583-9.
- Colin C, Schott AM, Valette PJ. Mammographic density is not a worthwhile examination to distinguish high cancer risk women in screening. *Eur Radiol* 2014;24(10):2412-6.
- Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA* 2020;323(8):746-56.
- Conant EF, Barlow WE, Herschorn SD, Weaver DL, Beaber EF, Tosteson AN, et al. Association of digital breast tomosynthesis vs digital mammography with cancer detection and recall rates by age and breast density. *JAMA Oncol* 2019;5(5):635-42.
- Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, et al. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: Interval breast cancers at 1 year follow-up. *Eur J Cancer* 2011;47(7):1021-6.
- Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1):177-82.
- Cummings SR, Tice JA, Bauer S, Browner WS, Cuzick J, Ziv E, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: Approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(6):384-98.
- D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas: Breast imaging reporting and data system (II. Reporting System). 5^e éd. Reston, VA : American College of Radiology (ACR); 2013. Disponible à : <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/BI-RADS/Mammography-Reporting.pdf>.
- De Felice C, Savelli S, Angeletti M, Ballesio L, Manganaro L, Meggiorini ML, Porfiri LM. Diagnostic utility of combined ultrasonography and mammography in the evaluation of women with mammographically dense breasts. *J Ultrasound* 2007;10(3):143-51.
- Destounis S, Arieno A, Morgan R. New York State breast density mandate: Follow-up data with screening sonography. *J Ultrasound Med* 2017a;36(12):2511-7.
- Destounis S, Arieno A, Morgan R, Roberts C, Chan A. Qualitative versus quantitative mammographic breast density assessment: Applications for the US and abroad. *Diagnostics (Basel)* 2017b;7(2):30.
- Durand MA, Friedewald SM, Plecha DM, Copit DS, Barke LD, Rose SL, et al. False-negative rates of breast cancer screening with and without digital breast tomosynthesis. *Radiology* 2021;298(2):296-305.

- European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC). Women with high breast density [site Web]. Ispra, Italie : ECIBC; 2020. Disponible à : <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/dense-breast>.
- Evans A, Trimboli RM, Athanasiou A, Balleyguier C, Baltzer PA, Bick U, et al. Breast ultrasound: Recommendations for information to women and referring physicians by the European Society of Breast Imaging. *Insights Imaging* 2018;9(4):449-61.
- Falcon S, Williams A, Weinfurter J, Drukteinis JS. Imaging management of breast density, a controversial risk factor for breast cancer. *Cancer Control* 2017;24(2):125-36.
- Giess CS, Pourjabbar S, Ip IK, Lacson R, Alper E, Khorasani R. Comparing diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and full-field digital mammography in a hybrid screening environment. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(4):929-34.
- Girardi V, Tonegutti M, Ciatto S, Bonetti F. Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. *Breast* 2013;22(5):806-9.
- Haas BM, Kalra V, Geisel J, Raghu M, Durand M, Philpotts LE. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. *Radiology* 2013;269(3):694-700.
- Heine JJ, Scott CG, Sellers TA, Brandt KR, Serie DJ, Wu FF, et al. A novel automated mammographic density measure and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(13):1028-37.
- Hooley RJ, Greenberg KL, Stackhouse RM, Geisel JL, Butler RS, Philpotts LE. Screening US in patients with mammographically dense breasts: Initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 2012;265(1):59-69.
- Hwang JY, Han BK, Ko EY, Shin JH, Hahn SY, Nam MY. Screening ultrasound in women with negative mammography: Outcome analysis. *Yonsei Med J* 2015;56(5):1352-8.
- Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221(3):641-9.
- Kavanagh AM, Byrnes GB, Nickson C, Cawson JN, Giles GG, Hopper JL, et al. Using mammographic density to improve breast cancer screening outcomes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):2818-24.
- Kerlikowske K, Scott CG, Mahmoudzadeh AP, Ma L, Winham S, Jensen MR, et al. Automated and clinical breast imaging reporting and data system density measures predict risk for screen-detected and interval cancers: A case-control study. *Ann Intern Med* 2018;168(11):757-65.
- Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, Geller B, Dittus K, Braithwaite D, et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med* 2013;173(9):807-16.

- Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155(8):493-502.
- Kim SY, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH, Kim EK. Application of the downgrade criteria to supplemental screening ultrasound for women with negative mammography but dense breasts. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(44):e5279.
- Klarenbach S, Sims-Jones N, Lewin G, Singh H, Thériault G, Tonelli M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in women aged 40-74 years who are not at increased risk for breast cancer. *CMAJ* 2018;190(49):E1441-51.
- Klevos GA, Collado-Mesa F, Net JM, Yepes MM. Utility of supplemental screening with breast ultrasound in asymptomatic women with dense breast tissue who are not at high risk for breast cancer. *Indian J Radiol Imaging* 2017;27(1):52-8.
- Kuhl CK, Strobel K, Bieling H, Leutner C, Schild HH, Schrading S. Supplemental breast MR imaging screening of women with average risk of breast cancer. *Radiology* 2017;283(2):361-70.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, Straif K. Breast-cancer screening—Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24):2353-8.
- Leong LC, Gogna A, Pant R, Ng FC, Sim LS. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammograms—A pilot study. *Ann Acad Med Singap* 2012;41(10):432-9.
- Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, et al. Screening performance of digital breast tomosynthesis vs digital mammography in community practice by patient age, screening round, and breast density. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2011792.
- McCarthy AM, Kontos D, Synnestvedt M, Tan KS, Heitjan DF, Schnall M, Conant EF. Screening outcomes following implementation of digital breast tomosynthesis in a general-population screening program. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11):dju316.
- McCormack VA et dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159-69.
- McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestvedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of digital breast tomosynthesis compared with digital mammography: Outcomes analysis from 3 years of breast cancer screening. *JAMA Oncol* 2016;2(6):737-43.
- Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, Shah K. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164(4):268-78.

- Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: Recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15(3 Pt A):408-14.
- Moon HJ, Jung I, Park SJ, Kim MJ, Youk JH, Kim EK. Comparison of cancer yields and diagnostic performance of screening mammography vs. supplemental screening ultrasound in 4394 women with average risk for breast cancer. *Ultraschall Med* 2015;36(3):255-63.
- Moshina N, Aase HS, Danielsen AS, Haldorsen IS, Lee CI, Zackrisson S, Hofvind S. Comparing screening outcomes for digital breast tomosynthesis and digital mammography by automated breast density in a randomized controlled trial: Results from the To-Be trial. *Radiology* 2020;297(3):522-31.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2020. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA : NCCN; 2020. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Nickson C, Velentzis LS, Brennan P, Mann GB, Houssami N. Improving breast cancer screening in Australia: A public health perspective. *Public Health Res Pract* 2019;29(2):2921911.
- Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society. *JAMA* 2015;314(15):1599-614.
- Osteras BH, Martinsen AC, Gullien R, Skaane P. Digital mammography versus breast tomosynthesis: Impact of breast density on diagnostic performance in population-based screening. *Radiology* 2019;293(1):60-8.
- Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. *Breast J* 2013;19(1):64-70.
- Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju078.
- Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
- Pollan M, Asuncion N, Ederma M, Murillo A, Erdozain N, Alés-Martínez J, Pastor-Barriuso R. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: A Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R9.

- Price ER, Hargreaves J, Lipson JA, Sickles EA, Brenner RJ, Lindfors KK, et al. The California Breast Density Information Group: A collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. *Radiology* 2013;269(3):887-92.
- Prummel MV, Muradali D, Shumak R, Majpruz V, Brown P, Jiang H, et al. Digital compared with screen-film mammography: Measures of diagnostic accuracy among women screened in the Ontario Breast Screening Program. *Radiology* 2016;278(2):365-73.
- Qaseem A, Lin JS, Mustafa RA, Horwitch CA, Wilt TJ. Screening for breast cancer in average-risk women: A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019;170(8):547-60.
- Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, Miller DP. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA* 2016;315(16):1784-6.
- Rose SL, Tidwell AL, Bujnoch LJ, Kushwaha AC, Nordmann AS, Sexton R Jr. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: An observational study. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):1401-8.
- Sardanelli F, Aase HS, Alvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol* 2017;27(7):2737-43.
- Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med* 2020;172(1):46-56.
- Sharpe RE, Jr, Venkataraman S, Phillips J, Dialani V, Fein-Zachary VJ, Prakash S, et al. Increased cancer detection rate and variations in the recall rate resulting from implementation of 3d digital breast tomosynthesis into a population-based screening program. *Radiology* 2016;278(3):698-706.
- Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(4):474-82.
- Siu AL et U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164(4):279-96.
- Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2019. Toronto, ON : Société canadienne du cancer; 2019. Disponible à : <https://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2019-FR.pdf?la=fr-CA>.

- Sprague BL, Miglioretti DL, Lee CI, Perry H, Tosteson AA, Kerlikowske K. New mammography screening performance metrics based on the entire screening episode. *Cancer* 2020;126(14):3289-96.
- Sprague BL, Conant EF, Onega T, Garcia MP, Beaber EF, Herschorn SD, et al. Variation in mammographic breast density assessments among radiologists in clinical practice: A multicenter observational study. *Ann Intern Med* 2016;165(7):457-64.
- Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, et al. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10):dju255.
- Starikov A, Drotman M, Hentel K, Katzen J, Min RJ, Arleo EK. 2D mammography, digital breast tomosynthesis, and ultrasound: Which should be used for the different breast densities in breast cancer screening? *Clin Imaging* 2016;40(1):68-71.
- Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, Durando M, Nori J, La Forgia D, et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur J Cancer* 2018;104:39-46.
- Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, Dickinson J, Singh H, Lewin G, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183(17):1991-2001.
- Tutar B, Esen Icten G, Guldogan N, Kara H, Arikan AE, Tutar O, Uras C. Comparison of automated versus hand-held breast US in supplemental screening in asymptomatic women with dense breasts: Is there a difference regarding woman preference, lesion detection and lesion characterization? *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(5):1257-65.
- Uematsu T, Nakashima K, Kikuchi M, Kubota K, Suzuki A, Nakano S, et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2018 Edition. *Breast Cancer* 2020;27(1):17-24.
- UK National Screening Committee (UK NSC). Additional screening with ultrasound after negative mammography screening in women with dense breasts: A systematic review. Londres, Angleterre : UK NSC; 2019. Disponible à : <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/document/465/download>.
- Veenhuizen SG, de Lange SV, Bakker MF, Pijnappel RM, Mann RM, Monninkhof EM, et al. Supplemental breast MRI for women with extremely dense breasts: Results of the second screening round of the DENSE trial. *Radiology* 2021;299(2):278-86.
- Wanders JO, Holland K, Karssemeijer N, Peeters PH, Veldhuis WB, Mann RM, van Gils CH. The effect of volumetric breast density on the risk of screen-detected and interval breast cancers: A cohort study. *Breast Cancer Res* 2017;19(1):67.
- Weigert JM. The Connecticut experiment; The third installment: 4 years of screening women with dense breasts with bilateral ultrasound. *Breast J* 2017;23(1):34-9.

- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1976;126(6):1130-7.
- Youk JH, Kim EK, Kim MJ, Kwak JY, Son EJ. Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast. *Eur Radiol* 2011;21(4):667-75.
- Zackrisson S, Lang K, Rosso A, Johnson K, Dustler M, Förnvik D, et al. One-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in the Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial (MBTST): A prospective, population-based, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1493-503.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Question d'évaluation n° 1 : bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : novembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp Breast Density/
2	(exp Mammography/ OR exp Mammary Glands, Human/) AND dens*.tw
3	((mammogr* OR breast OR mammary) ADJ6 dens*).tw
4	1 OR 2 OR 3
5	Meta-Analysis.pt OR exp Meta-Analysis as Topic/ OR Systematic Review/ OR (meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta-review* OR metareview* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR ((quantitative OR methodologic* OR integrativ*) ADJ (review* OR overview* OR syntheses*))).ti,ab,kw
6	4 AND 5
7	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
8	6 NOT 7

Embase (Ovid)	
Date du repérage : novembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp Breast Density/
2	(exp Mammography/ OR exp Mammary Gland/) AND dens.tw
3	((mammogr* OR breast OR mammary) ADJ6 dens*).tw
4	1 OR 2 OR 3
5	Meta Analysis/ OR "Meta Analysis (topic)"/ OR Systematic Review/ OR "Systematic Review (topic)"/ OR (meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*))).ti,ab
6	4 AND 5
7	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
8	6 NOT 7
9	limit 8 to embase
10	limit 8 to exclude medline journals
11	9 OR 10

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database	
Date du repérage : novembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	((mammogr* OR breast OR mammary) ADJ6 dens*).tw

Question d'évaluation n° 2 : bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : décembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp Breast Density/
2	(exp Mammography/ OR exp Mammary Glands, Human/) AND dens*.tw
3	((mammogra* OR breast* OR mammary) ADJ6 dens*).tw
4	1 OR 2 OR 3
5	(annual* OR biennial* OR (frequenc* ADJ5 (screen* OR mammogra*))).tw
6	((short* OR personaliz* OR personalis* OR supplement* OR optimal) ADJ3 screening).tw
7	screening interval.tw
8	5 OR 6 OR 7
9	4 AND 8
10	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
11	9 NOT 10

Embase (Ovid)	
Date du repérage : décembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	exp Breast Density/
2	(exp Mammography/ OR exp Mammary Gland/) AND dens.tw
3	((mammogra* OR breast* OR mammary) ADJ6 dens*).tw
4	1 OR 2 OR 3
5	(annual* OR biennial* OR (frequenc* ADJ5 (screen* OR mammogra*))).tw
6	((short* OR personaliz* OR personalis* OR supplement* OR optimal) ADJ3 screening).tw
7	screening interval.tw
8	5 OR 6 OR 7
9	4 AND 8
10	(Case Reports OR Comment OR Editorial OR Letter).pt OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
11	9 NOT 10
12	limit 11 to embase
13	limit 11 to exclude medline journals
14	12 OR 13

CINAHL (EBSCO)	
Date du repérage : décembre 2020	
Limites : 2000- ; anglais, français	
S1	TI ((mammogra* OR breast* OR mammary) N6 dens*) OR AB ((mammogra* OR breast* OR mammary) N6 dens*)
S2	TI (annual* OR biennial* OR (frequenc* N5 (screen* OR mammogra*))) OR AB (annual* OR biennial* OR (frequenc* N5 (screen* OR mammogra*)))
S3	TI ((short* OR personaliz* OR personalis* OR supplement* OR optimal) N3 screening) OR ((short* OR personaliz* OR personalis* OR supplement* OR optimal) N3 screening)
S4	TI screening interval OR AB screening interval
S5	S1 AND (S2 OR S3 OR S4)
S6	TI (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*)
S7	S1 NOT S6

Question d'évaluation n° 3 : bases de données bibliographiques

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : janvier 2021	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	Mass Screening/ OR (screen* OR detect*).ti,ab,hw,kf,kw
2	Mammography/ OR mammograp*.ti,ab
3	((supplemental OR adjunct* OR complement*) ADJ3 screen*).ti,ab,hw,kf,kw
4	(supplemental OR adjunct* OR complement*).ti,ab,hw,kf,kw
5	Breast Density/ OR ((breast OR mammary) ADJ6 dens*).ti,ab,hw,kf,kw
6	1 AND 2 AND 4 AND 5
7	1 AND 3 AND 5
8	6 OR 7

Embase (Ovid)	
Date du repérage : janvier 2021	
Limites : 2000- ; anglais, français	
1	Medline Mass Screening/ OR (screen* OR detect*).ti,ab,hw,kw
2	exp Mammography/ OR mammograp*.ti,ab
3	((supplemental OR adjunct* OR complement*) ADJ3 screen*).ti,ab,hw,kw
4	(supplemental OR adjunct* OR complement*).ti,ab,hw,kw
5	Breast Density/ OR ((breast OR mammary) ADJ6 dens*).ti,ab,hw,kw
6	1 AND 2 AND 4 AND 5
7	1 AND 3 AND 5
8	6 OR 7

CINAHL (EBSCO)	
Date du repérage : janvier 2021	
Limites : 2000- ; anglais, français	
S1	TI (screen* OR detect*) OR (screen* OR detect*)
S2	TI mammograp* OR AB mammograp*
S3	TI ((supplemental OR adjunct* OR complement*) N3 screen*) OR AB ((supplemental OR adjunct* OR complement*) N3 screen
S4	TI (supplemental OR adjunct* OR complement*) OR AB (supplemental OR adjunct* OR complement*)
S5	TI ((breast OR mammary) N6 dens*) OR AB ((breast OR mammary) N6 dens*)
S6	S1 AND S2 AND 4 AND S5
S7	S1 AND S3 AND S5
S8	S6 OR S7

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

