

Évaluation de la performance et de la place de la tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein - Volet-1

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation.

Commission évaluation économique et santé publique : 13 mars 2018

Collège d'orientation et d'information : 19 avril 2018

Demandeur : INCa

Objectif : Évaluer la performance et la place de la tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein

1. Saisine

En réponse à une saisine de la Direction générale de la Santé, en date du 21 janvier 2014, et portant sur l'« indication de la tomosynthèse et la place de cette technique d'investigation dans une stratégie de détection des cancers du sein », l'Institut National du Cancer (INCa) a publié en 2014 une note de position sur la place de la tomosynthèse dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein.

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

2. Contexte

Le programme national de dépistage organisé du cancer du sein

Le cancer du sein est, en France, le plus fréquent des cancers chez la femme et la première cause de décès par cancer. Les données épidémiologiques récentes estimaient en 2017 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme à 58 968 (taux standardisés monde [TSM] 100,5 %) et le nombre de décès annuel à 11 883 (TSM de 13,9 %)¹.

Le programme de dépistage organisé (DO) du cancer du sein a été initié en France par la Direction générale de la santé (DGS) en 1994, et généralisé à l'ensemble du territoire en 2004. Il a été largement modifié en 2001 puis 2006, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Il a pour cible les femmes âgées de 50 à 74 ans, qui bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans ainsi qu'une double lecture systématique en cas de cliché normal ou bénin. Les mo-

¹ Données de projections réalisées à partir des données d'incidence/mortalité observées jusqu'en 2013, en France métropolitaine.

alités techniques de réalisation du dépistage sont présentées dans un cahier des charges élaboré par la DGS et à destination des radiologues et des structures de gestion (version actuelle datant de 2006). En 2015, 2,5 millions de femmes sont dépistées dans le cadre du programme de dépistage organisé (avec un taux de participation de 51,8%). Le taux de cancers détectés par dépistage organisé est de 7,4‰ femmes dépistées (36 889 femmes) en 2014, représentant 60% des cas incidents annuels de cancer de sein.

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

3. La tomosynthèse

Bien que la tomosynthèse ne soit pas autorisée en France dans le programme organisé de dépistage du cancer du sein (aucune inscription à la classification commune des actes médicaux et aucune prise en charge par l'assurance maladie) et que son intérêt dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer du sein reste à évaluer, une pratique de dépistage du cancer du sein par tomosynthèse s'est développée dans le cadre de démarches individuelles (données chiffrées méconnues).

Le principe de la tomosynthèse (ou mammographie en 3D) est de reconstituer de manière tridimensionnelle l'image du sein à partir de plusieurs radiographies à faible dose acquises sous différents angles de projection. En diminuant l'effet de superposition des tissus mammaires environnants, cette technique d'imagerie vise à pallier un des inconvénients de la mammographie conventionnelle lié à la superposition des tissus mammaires sur l'image projetée (ce phénomène étant d'autant plus important et gênant pour l'interprétation des images que les seins ont une texture radiologique dense).

Les images de base sont acquises sur un mammographe numérique ayant une configuration adaptée à l'acquisition des images de projection et permettant de réaliser des mammographies et des tomosynthèses.

- L'acquisition de ces images de projection est permise par le déplacement du tube à rayons X dans le cadre d'une incidence cranio-caudale, en oblique ou en profil. Le déplacement du tube au-dessus du sein peut se faire soit par pas successifs, soit de façon continue et les détecteurs placés en dessous du sein peuvent être fixes ou mobiles.
- Pour accéder à une information 3D de l'objet imagé, les différentes projections acquises sont les données brutes qui servent à la reconstruction de coupes fines dans le même plan que les images de projection (le nombre de projections varie généralement entre 9 et 45 sur une ouverture angulaire variant de 30 à 90 degrés).
- Un algorithme mathématique de reconstruction fournit une série de coupes parallèles au détecteur à différentes hauteurs par rapport à ce dernier qui représentent l'atténuation radiologique des structures qui composent le sein (une coupe est reconstruite pour chaque millimètre).
La dose allouée à chaque projection est telle que la dose totale délivrée à la patiente est comprise entre une et deux fois la dose d'une mammographie standard.

Les techniques d'acquisition (rotation continue du tube et expositions durant cette rotation, step and shoot ou arrêt du tube pour chaque angle d'exposition) et les algorithmes de traitement des images varient selon les fabricants (Hologic, Siemens, IMS Giotto, General Electric, Fuji).

Selon le rapport du comité d'orientation sur la concertation citoyenne et scientifique sur le dépistage du cancer du sein publié en 2016, il existait en France en 2014 sur un parc français de près de 2 300 mammographes (dont 5% installations analogiques, 68% numériques DR (plein champ) et 27% numériques CR (systèmes à plaques)) et environ 200 machines de tomosynthèse utilisées en dépistage individuel ou en diagnostic, sans que cette technologie ne fasse l'objet d'un encadrement particulier et malgré le non remboursement de cet acte en France. L'INCa² rapportait en novembre 2017 un parc français d'environ 300 appareils dont une majorité du constructeur Hologic (la Fédération National des Médecins Radiologues a proposé de réaliser un état des lieux du parc actuel d'appareils de tomosynthèse et d'évaluer le volume d'activité des centres disposant d'un appareil de mammographie avec l'option tomosynthèse via Senolog).

² Atelier « Prospective et innovations » du Comité Technique et de prospective sur le dépistage des cancers du sein – Tomosynthèse, INCa, novembre 2017

4. Étude de faisabilité

Une première analyse de la littérature, non systématique et non exhaustive, a permis d'identifier les points à discuter en réunion de cadrage. Cette réunion a été organisée le 20 février 2018 en présence du demandeur (INCa), des représentants d'institutions publiques concernées (CNAM-TS) et des représentants de parties prenantes (membres du Comité Technique et de prospective sur le dépistage des cancers du sein). Elle a permis de recueillir l'avis des parties prenantes invitées sur le périmètre de l'évaluation HAS et les questions d'évaluation qui seront traitées dans le cadre de ces travaux.

La note de position publiée par l'INCa en 2014 précisait qu'aucune étude prenant la mortalité comme critère d'évaluation n'avait été identifiée et que les études publiées portaient sur des critères intermédiaires de performance et n'intégraient qu'une marque d'appareil de tomosynthèse (Hologic). L'INCa posait comme prérequis à l'intégration de la tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein les éléments suivants :

- la production de données par l'ensemble des constructeurs ;
- la mise en place en conditions réelles d'une étude multicentrique comparative sur la performance de la tomosynthèse, en population et en situation de dépistage, tenant compte des spécificités françaises ;
- la réalisation de modélisations visant à produire des éléments nécessaires à l'évaluation qui ne pourront être acquis ou disponibles à court terme ;
- l'expérimentation de la faisabilité de l'intégration de la tomosynthèse et de la dématérialisation dans le dépistage organisé du cancer du sein ;
- la définition d'un protocole de contrôle qualité de la tomosynthèse (un protocole européen de contrôle qualité de la tomosynthèse existe, il doit être intégré dans la réglementation française par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en vue de sa mise en œuvre sur le territoire français) ;
- l'évaluation et la valorisation de l'acte et la réalisation d'une étude médico-économique ;
- la mise en place d'une formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie à la tomosynthèse ;
- l'intégration de la tomosynthèse en première lecture (2D et 3D, 2Dsynth et 3D), tout en sachant qu'en 2016, la tomosynthèse n'est pas dématérialisable, ce qui remettrait en question la modalité actuelle de seconde lecture en France.

Une revue de la littérature publiée en 2015 par l'INCa rapportait que les données de la littérature portaient uniquement sur une marque d'appareil de tomosynthèse et convergeaient globalement en faveur d'une performance supérieure de la tomosynthèse de marque Hologic en mode Combo par comparaison à la mammographie 2D standard (DR), tant au niveau des taux de détection (de l'ordre de +2%) que de la spécificité. La dose délivrée en « 2D+3D » était environ deux fois plus élevée que celle délivrée dans le cadre d'une mammographie numérique seule (2D), au-delà du seuil acceptable, pour une incidence 2D, tel que défini dans le protocole européen de contrôle qualité. Les études analysées ne permettaient pas de renseigner l'impact de l'introduction de la tomosynthèse sur le taux de cancers de l'intervalle et la sensibilité du programme organisé de dépistage en situation réelle et en population générale.

En 2016 l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) a publié des recommandations à l'attention des professionnels de santé et des autorités dans le cadre de sa mission d'évaluation de l'impact dosimétrique de techniques innovantes à partir d'une étude bibliographique sur l'état de l'art en tomosynthèse. Ces recommandations portaient sur la caractérisation des doses délivrées à la glande mammaire (l'IRSN a lancé en 2016 une campagne de mesures de dose à la glande mammaire et d'évaluation de la qualité de l'image obtenue par tomosynthèse) et sur la mise en place, par l'ANSM, d'un contrôle de qualité réglementaire des installations.

En 2016, le NHS Breast Screening Programme³ estimait qu'il existait suffisamment de preuves pour justifier l'utilisation de la tomosynthèse (Hologic, SenoClaire) dans le programme de dépistage du cancer du sein du NHS ; la dose délivrée pour la tomosynthèse étant supérieure à celle de la mammographie 2D, mais inférieure au niveau de référence diagnostique national de 3,5mGy. Le NHS estimait en revanche qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour recommander l'utilisation la mammographie synthétique en 2D faisant suite à une acquisition de tomosynthèse en remplacement de la mammographie numérique.

La revue systématique de littérature la plus récente sur le sujet a été publiée par le Norwegian Institute of Public Health en 2017. Il s'agit d'une revue critique de la littérature très complète qui concluait que les études ont un faible niveau de preuve concernant la supériorité de l'association tomosynthèse Hologic + mammographie numérique sur la mammographie numérique seule en ce qui concerne les taux de rappel et de détection du cancer, les taux de cancers d'intervalle, les taux de faux positifs et faux négatifs, la sensibilité et spécificité, l'impact sur la mortalité et la qualité de vie, même si toutes les études concordent sur l'augmentation du taux de détection des cancers lors d'un premier cycle de mise en œuvre de l'association tomosynthèse + mammographie versus mammographie seule. En effet, aucune étude n'a évalué la pertinence de la tomosynthèse au cours des cycles suivants. L'utilisation concomitante de la tomosynthèse avec la mammographie standard (double acquisition) entraîne une augmentation de la dose d'irradiation.

La recherche documentaire, sur les dix dernières années, initiée par la HAS a identifié :

- 38 revues de la littérature sur la tomosynthèse, dont 12 revues systématiques de la littérature de bonne qualité méthodologique, le reste étant des mini-revues de la littérature ;
- deux méta-analyses : l'une sur la performance comparative de la tomosynthèse en association ou non à la mammographie digitale dans le diagnostic du cancer du sein et l'autre dans le dépistage et le diagnostic du cancer du sein ;
- 37 études observationnelles prospectives ou rétrospectives comparant la performance de la tomosynthèse en association ou non à la mammographie digitale dans le dépistage et/ou le diagnostic du cancer du sein (10 de bonne qualité méthodologique) ou comparant la variabilité inter-lecteurs ;
- 24 publications (rapports de synthèses ou études expérimentales) sur les caractéristiques et problèmes techniques associés à la tomosynthèse (3 de bonne qualité méthodologique).

La majorité des études identifiées dans la littérature concerne un seul système de tomosynthèse (Hologic), est relativement hétérogène en termes d'examen d'imagerie comparés (en majorité : mammographie digitale + tomosynthèse versus mammographie digitale), de populations incluses (femmes âgées de 25 à 84 ans, femmes participant à un dépistage, femmes ayant une lésion suspecte, femmes suivies pour un cancer du sein) et de modalités (nombre d'incidences, degré de compression).

Il en résulte que l'évaluation de la performance de la tomosynthèse devra prendre en compte ces hétérogénéités. Par ailleurs il faut souligner que la performance, dans les études publiées, a été évaluée sur une population ne correspondant pas strictement à la tranche d'âge des femmes concernées par le programme français de dépistage organisé du cancer du sein.

5. Problématique émergente de l'étude de faisabilité

Les premières études suggèrent que la tomosynthèse pourrait améliorer la performance clinique du dépistage pour permettre une détection plus précoce du cancer du sein :

- diminution du taux de rappel pour des examens complémentaires subséquents (ou faux positifs) ;
- amélioration du taux de détection, notamment pour les seins denses, et les cancers invasifs (surdiagnostic) ;
- amélioration de la performance diagnostique pour caractériser les anomalies (précision du caractère malin ou bénin d'une lésion suspecte du sein, et de sa morphologie, taille, distinction de différentes lésions) ;

³ NHS Breast Screening Programme: current position on use of tomosynthesis, mars 2016.

- amélioration de la valeur prédictive positive comparativement à la mammographie seule.

De grandes différences sont à noter selon les types d'appareils commercialisés, notamment en termes d'angle d'acquisition choisi ($\pm 7,5^\circ$ à $\pm 25^\circ$), de nombre de projections (9 à 25), de dose de rayons X délivrée, de type de détecteur (à conversion directe au sélénium amorphe [aSe] ou à conversion indirecte avec scintillateur à iodure de césium [CsI]), de mouvement du tube (continu ou non) ou encore de taille des pixels reconstruits.

Or, les facteurs influençant la qualité de l'image et la dose d'irradiation sont les suivants :

- la répartition des projections ;
- le nombre de projections (nombre important d'expositions) ;
- la couverture angulaire (grand angle, petit angle) ;
- la rotation du tube (rotation continue du tube et exposition durant cette rotation ou « Step and shoot » : arrêt du tube pour chaque angle d'exposition) ;
- le type de détecteur ;
- l'algorithme de reconstruction.

Les autres limites de la tomosynthèse sont les suivantes :

- un temps de lecture plus long pour les radiologues ;
- une prise d'images 3D qui émet plus de radiations qu'une mammographie digitale conventionnelle sans toutefois dépasser les normes recommandées ;
- une absence de normes de qualité professionnelles pour ce type d'appareil.
- la dématérialisation et le volume d'information à stocker et transmettre qui ne permettent pas une double lecture dans un centre différent de celui où l'examen a été effectué.

Compte tenu des variations importantes sur le plan technique, en termes de qualité et, potentiellement en termes de performance clinique, des matériels selon les marques, l'INCa préconise de limiter la possibilité d'utiliser un appareil de tomosynthèse dans le programme national de dépistage du cancer du sein aux marques qui ont démontré spécifiquement la performance de leur installation par la publication d'études en situation réelle de dépistage en population générale et sur un nombre de personnes suffisant.

L'intégration de la tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein devra tenir compte des capacités de déploiement de cette technologie et de la potentielle remise en question des appareils d'imagerie les moins performants, compte tenu du coût des installations, de l'évolution potentielle de cette technologie et du problème de transfert des données lié à l'impossibilité de dématérialiser des films pour la deuxième lecture. D'autre part, l'ANSM avait souligné l'importance d'éviter le monopole de fantômes⁴ et de logiciels d'analyse.

En conclusion, la place de la tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein (en remplacement et/ou complément des techniques d'imagerie du sein en cours) devra être définie. La mise en œuvre d'un contrôle de qualité⁵ devra accompagner l'intégration de la tomosynthèse prenant en compte les éléments influant sur la qualité de l'image : angle de balayage, nature du détecteur, dose délivrée, traitement reconstruction des images.

6. Méthode proposée pour traiter la demande

Il est proposé de conduire l'évaluation en deux volets :

- Un volet 1 portant sur l'évaluation de la performance de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein (à l'exclusion des femmes à haut risque) sur la base des données de la littérature disponible avec analyse du bénéfice/risque et sécurité de la tomosynthèse, analyse des caractéristiques techniques influençant la qualité et la performance de la tomosynthèse, mise en perspective avec les li-

⁴ Un fantôme de test est un objet utilisé en radiologie qui reproduit les propriétés des tissus biologiques humains et qui permet de simuler des examens d'imagerie médicale. Il est utilisé lors des procédures de contrôle qualité et de calibrage ou étalonnage des machines d'imagerie pour effectuer diverses mesures notamment sur la qualité de l'image, l'irradiation, etc.

⁵ La société française de physique médicale (SFPM) doit mettre en œuvre, en collaboration avec l'ANSM, des travaux sur le contrôle de qualité en tomosynthèse.

mites des techniques d'imagerie utilisées en 2017 dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein ainsi qu'une analyse de la place donnée à la tomosynthèse dans les recommandations internationales ;

- Un volet 2 portant sur la place de la tomosynthèse dans la stratégie de dépistage (selon le guide HAS de l'évaluation a priori des dépistages) avec prise en compte des dimensions économiques, éthiques et organisationnelles.

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

7. Actions envisagées en pratique pour la conduite de l'évaluation

Volet 1 :

- Revue critique de la littérature sur la performance de la tomosynthèse permettant d'évaluer la sensibilité et la spécificité de cette technologie et la dose d'irradiation ;
- Evaluation du parc des appareils de tomosynthèse sur la base des données de l'INCa et de la SFR ;
- Revue des recommandations internationales sur la place de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein ;
- Collaboration d'un ingénieur biomédical pour l'élaboration de la partie technique présentant les différents appareils de tomosynthèse (descriptif, avantages, limites) en comparaison à la mammographie digitale ;
- Participation d'un groupe de lecture après sollicitation des collèges professionnels et sociétés savantes suivants : association des épidémiologistes de langue française , centre international de recherche sur le cancer (CIRC), collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), conseil professionnel de la radiologie française (CNP G4), fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), fédération nationale des médecins radiologues (FNMR), société d'Imagerie de la FEMme (SIFEM), société de physique médicale (SFPM), société française de physique médicale (SFPM), société française de radiologie (SFR), société française de santé publique (SFSP), société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM). Seront également associés l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Santé Publique France et l'IRSN, ainsi que par des membres de l'atelier « Prospective et innovations » du Comité technique et de prospective sur le dépistage des cancers du sein mis en place initialement par l'INCa.
- Questions hors champ :
 - la pertinence du dépistage du cancer du sein ;
 - la place de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à haut risque ;
 - la place de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein avant 50 ans ;
 - la place de la tomosynthèse dans le dépistage du cancer du sein après 74 ans ;
 - la place de l'échographie ou de l'IRM en examens complémentaires dans le dépistage du cancer du sein.

Volet 2 :

- Évaluation de l'impact de la tomosynthèse selon sa place dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein sur la mortalité par cancer du sein, la morbidité, l'incidence des cancers d'intervalle, les cancers radio-induits et éventuellement en fonction des situations cliniques (statut hormonal et âge de la patiente, densité/épaisseur du sein) ;
- Identification des enjeux organisationnels et en termes d'équité d'accès (inégalités territoriales), notamment les prérequis pour un déploiement de cette nouvelle technologie au sein du programme na-

tional de DO, et des conditions de mise en œuvre (par exemple problématique du transfert et du stockage des données issues des logiciels d'analyse d'images de tomosynthèse formation des radiologues et des manipulateurs en radiologie, durée d'interprétation) ;

- Évaluation de l'efficacité de la tomosynthèse selon sa place dans le programme de dépistage organisé du cancer du sein (en association ou non à la mammographie digitale, en association ou non à l'échographie, pérennité de la double lecture).

La démarche méthodologique qui sera mise en œuvre dans le cadre du volet 2 sera détaillée ultérieurement (ce volet-2 associera probablement un groupe de travail et un groupe de lecture).

8. Calendrier prévisionnel :

- Mars-septembre 2018 : rédaction du volet 1
 - Examen de la feuille de route par la CEESP : mars 2018
 - Validation de la feuille de route par le Collège : mars-avril 2018
 - Examen du rapport final par la CEESP : septembre 2018
 - Validation du rapport final par le Collège : septembre-octobre 2018
- Septembre-octobre 2018 : cadrage du volet 2