



# La densité mammaire est-elle héréditaire ? Est-elle un facteur de risque ?

Is breast tissue density hereditary? Is it a risk factor?

**Mots clés :** Types morphologiques, Seins denses, BRCA1, Génétique, Facteurs de risque, Cancer du sein, Mammographie, Échographie mammaire, THS.

**Keywords :** Breast patterns, Dense breast, BRCA1, Genetics, Risk factors, Breast neoplasms, Mammography, Breast ultrasonography, HRT.

H. Tristant, J. Bokobsa, L. Lévy, M. Suissa <sup>(1)</sup>

**B**ien que la corrélation entre la densité des seins en mammographie et le risque d'y développer un cancer soit connue depuis près de 30 ans, ce facteur de risque majeur n'est encore pris en compte qu'avec réticence dans le dépistage, tant il ébranle de certitudes et d'idées reçues. Paradoxalement, la forte densité mammaire est même l'argument principal des opposants au dépistage chez les femmes de 40-49 ans. Tout aussi paradoxalement, à partir de 50 ans, elle n'était pas considérée comme un obstacle au dépistage. La systématisation de l'examen clinique et l'adjonction de l'échographie à la mammographie pour les femmes aux seins denses est très récente. Il est donc enfin admis qu'un protocole spécifique est justifié par ce facteur de risque.

## La densité mammaire est-elle génétiquement dépendante ?

L'apparence du sein féminin vu en mammographie varie considérablement d'un sujet à l'autre, en raison des proportions relatives différentes en graisse, tissu conjonctif et épithélium glandulaire, se combinant pour créer un type morphologique caractéristique de la densité mammaire.

### *Mutations génétiques BRCA1/2 et densité mammaire génétiquement dépendante*

Les principaux gènes de susceptibilité, BRCA1 et BRCA 2, n'expliquent que 20 % ou

1. Institut de radiologie de Paris, 31, avenue Hoche, 75008 Paris.

moins des agrégations familiales de cancers du sein. Dix pour cent des cancers familiaux seraient liés à des facteurs environnementaux, aussi est-il plausible que d'autres gènes de susceptibilité aient un effet modéré ou fort sur le niveau de risque. Ainsi, les gènes responsables de la corrélation familiale dans la densité mammographique pourraient influencer la susceptibilité au cancer du sein dans une large fraction de la population et être en cause dans 5 à 8 % des agrégations familiales de cancers du sein [1].

Plusieurs séries font suspecter l'existence d'une composante génétique aux variations individuelles de la densité des seins.

*Pankow* [2] a testé l'hypothèse d'une transmission de gènes dominants influençant la densité du sein. Les mammographies de 1 370 femmes ayant une parente atteinte d'un cancer du sein ont été analysées. La corrélation sœur-sœur de la densité mammaire a été significative quels que soient les critères non ajustés et ajustés en fonction de l'âge, de l'index de masse corporelle (IMC), du statut ménopausique, du traitement hormonal substitutif (THS), du rapport tour de taille-tour de hanche, de la parité, de la consommation d'alcool, du degré de tabagisme. La transmission mendélienne d'un gène dominant est la mieux adaptée aux données recueillies ; cependant, les hypothèses d'un gène récessif ou codominant ne peuvent pas être écartées. L'étude suggère en tout cas, chez les femmes à risque de cancer du sein, que la densité mammographique pourrait être génétiquement dépendante.

Les études comparant des jumeaux monozygotes et dizygotes permettent de savoir si un trait est en partie héréditaire. On recherche le taux de concordance ou la fréquence d'apparition simultanée du trait dans chaque paire. Si le taux de concordance est plus élevé chez les monozygotes que chez les dizygotes, cela suggère que des facteurs héréditaires soient en partie responsables du trait. *Boyd* et al. [1] ont étudié 353 paires de jumelles monozygotes et 246 paires de jumelles dizygotes australiennes et 218 paires de jumelles monozygotes et 134 paires de jumelles dizygotes canadiennes et américaines, âgées de 40 à 70 ans. Après ajustement selon l'âge et les covariables, les coefficients de corrélation pour le pourcentage de tissu dense des Australiennes et des Américaines ont été respectivement de 0,61 et de 0,67 chez les monozygotes et de 0,25 et 0,27 chez les dizygotes, ce qui prouve que la densité mammaire est hautement héréditaire.

L'analyse quantitative informatisée des mammographies numériques de femmes porteuses des mutations de BRCA1/2 a démontré qu'elles ont tendance à avoir des seins denses et faiblement contrastés, avec une texture grossière, ces deux facteurs contribuant indépendamment aux faux négatifs [3]. Dans une série de *Huo* [4], deux tiers des 30 femmes BRCA1/2 au lieu de la moitié des femmes à faible risque avaient des seins denses hétérogènes et peu contrastés, où le pourcentage de tissus transparents était inférieur à 30 %. Ces particularités pourraient donc constituer des marqueurs radiographiques des femmes à haut risque de cancer du sein.

Une étude publiée en 1989 par *Saftlas* et *Wolfe* [5] portant sur 266 cancers du sein et 301 cas témoins a montré que le risque de cancer était nettement plus fort dans les seins radio-transparents (type N1 de Wolfe), en l'absence de cancer du sein familial, que dans les seins denses (types P2-DY), avec un cancer chez une parente de premier degré : rapport de vraisemblance (odds ratio [OR]) de 5,5 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 % : 2,6-11,8).

Qui plus est, il semble que le risque lié à l'addition des deux variables excède leur effet individuel. Par ailleurs, les femmes dont la densité mammaire est élevée ont plus de chances d'avoir des parentes de premier degré atteintes d'un cancer du sein que celles de densité mammaire BIRADS 1 (BIRADS 2, OR : 1,37, IC 95 % : 0,96-1,89 ; BIRADS 3, OR : 1,70, IC 95 % : 1,19-2,40 ; BIRADS 4, OR : 1,70, IC 95 % : 1,05-2,71). Ainsi, les facteurs génétiques qui conditionnent la densité du sein peuvent y déterminer le risque de cancer [6].

### ***Quels sont les déterminants génétiques de la densité mammaire ?***

Plusieurs études, visant à évaluer dans quelle proportion des différences interindividuelles dans la densité des seins sont dues à une variation génétique, sont en cours. Les modifications de la densité des seins sont fortement corrélées à l'exposition aux hormones stéroïdes. Il n'a pas été formellement démontré que des polymorphismes dans les gènes impliqués dans la biosynthèse et le métabolisme de ces hormones pouvaient constituer des facteurs prédictifs de cancer du sein, mais les femmes ménopausées ayant le génotype 7/7 UGT1A1 ont des seins plus denses que celles qui ont le génotype 6/6 (densité + 6,2 %,  $p = 0,05$ ), surtout chez les utilisatrices habituelles du THS. Dans les analyses, limitées aux femmes ménopausées, la densité des seins est également plus forte parmi les femmes porteuses des allèles A1B1 courts ( $\leq 26$  répétitions de glutamine ; densité + 4,1 %,  $p = 0,04$ ) [7].

Par ailleurs, *Alowami* [8] a montré que le lien existant entre la densité mammaire et les protéines du stroma, pourrait fournir un éclairage utile sur la densité mammographique. La comparaison des coupes de tissus correspondant aux régions de haute et de faible densités radiologiques a montré une densité du collagène et un développement de la fibrose sensiblement plus élevés dans les seins denses, sans qu'il y ait de différence de densité significative des unités lobulaires et canaliculaires pour des seins de densités mammographiques différentes. Parmi le petit nombre de protéoglycanes riches en leucine, abondants dans le stroma du sein et dont l'expression est modifiée par la genèse des tumeurs mammaires, l'expression du lumican et du decorin a été sensiblement augmentée.

## **Autres facteurs influençant la densité mammaire**

### ***La densité mammaire est-elle corrélée à l'âge et à la parité ?***

La nulliparité semble avoir une influence sur le type mammographique. *Kaufman* [9] a trouvé un nombre significativement plus élevé de types P2-DY chez les nullipares que chez les multipares dans toutes les tranches d'âges (71 au lieu de 52 % pour l'ensemble). Par ailleurs, la proportion de femmes ayant des types à haut risque diminue avec le nombre d'enfants : 59 % avec 1 ou 2 enfants au lieu de 41 % avec 3 ou 4 enfants ( $p < 0,001$ ).

De même, dans une étude portant sur 426 familles américaines, la nulliparité, l'âge tardif à la première naissance, le jeune âge et un faible IMC ont été associés à un fort pourcentage de tissu dense chez les femmes non ménopausées et ménopausées et chez les femmes sous THS [10].

### ***Y a-t-il des différences raciales de densité mammaire ?***

De même qu'en Europe ou aux États-Unis, au Japon, les femmes dont la densité mammo-

graphique est forte ont un risque de cancer du sein sensiblement plus élevé que celles dont la densité mammographique est basse (RR : 2,83, IC 95 % : 1,33-5,98) [11]. Par ailleurs, aux États-Unis, les taux d'incidence du cancer du sein des femmes d'origine asiatique sont sensiblement inférieurs à ceux des femmes blanches ou d'origine africaine.

On peut donc se demander si les femmes des groupes ethniques à haut risque de cancer du sein ont plus tendance à avoir des niveaux élevés de densité mammaire que les femmes des groupes ethniques à faible risque. En raison de l'assez petit nombre de cas étudiés, de la tendance à avoir des cancers plus évolués au moment du diagnostic chez les afro-américaines et de résultats parfois contradictoires, la réponse à cette question reste incertaine.

*Dans une étude* de cohorte portant sur 514 femmes et après ajustement en fonction de l'âge, de l'IMC [12], des facteurs hormonaux, de la parité et des antécédents familiaux, la densité mammaire absolue des Américaines d'origine asiatique a été statistiquement inférieure à celle d'origine africaine ( $p < 0,005$ ), mais pas à celle des Blanches. La différence en valeur absolue est particulièrement évidente chez les femmes de plus de 50 ans. L'ajustement en fonction du volume mammaire réduit les différences ethniques et suggère que la valeur absolue, *c'est-à-dire la quantité totale et non le pourcentage de tissus denses*, reflète le plus faible taux de cancers du sein chez les Américaines d'origine asiatique que chez les Afro-Américaines et les Blanches. Ce résultat est confirmé par une étude qui compare des femmes blanches et japonaises vivant à Hawaï et des femmes japonaises vivant au Japon. L'incidence du cancer du sein augmente considérablement chez les femmes qui émigrent du Japon vers les États-Unis et le pourcentage de tissus denses est sensiblement plus élevé chez les femmes japonaises vivant à Hawaï que chez celles vivant au Japon. En comparant les groupes ethniques aux proportions physiques distinctes, la taille absolue des secteurs denses semble être une meilleure mesure du risque de cancer de sein que la densité relative [13].

Les résultats d'une étude de cohorte menée à Singapour chez 172 femmes atteintes d'un cancer du sein et chez 338 témoins d'âge comparable ont mis en évidence des interactions significatives entre la densité mammaire, le groupe ethnique ( $p = 0,046$ ), et la parité ( $p = 0,04$ ). Le risque de cancer du sein était inférieur chez les femmes aux seins de faible densité non chinoises que chez les Chinoises, avec un OR : 0,47 (IC 95 % : 0,24-0,88), tandis que chez les femmes qui avaient les types denses le risque était considérablement plus élevé pour les non-Chinoises (OR : 5,34, IC 95 % : 0,54-52,51). Autrement dit, un risque accru avec les seins denses n'a été observé que chez les non Chinoises [14].

### ***Risque plus élevé de cancer du sein et seins moins denses chez les femmes obèses : est-ce paradoxal ?***

Chez les femmes ménopausées, le RR de cancer de sein augmente avec le poids corporel : OR : 1,3 ; IC 95 % : 1,1-1,6 ;  $p < 0,05$  pour le quintile le plus lourd [15]. La diminution de la densité mammaire résulte de la surcharge graisseuse. Le paradoxe de l'association d'une faible densité mammaire et d'un plus haut risque de cancer chez les obèses n'est qu'apparent car le risque corrélé au poids ou à l'IMC et le risque corrélé à la densité mammaire sont indépendants. Le facteur de risque est la quantité absolue et non le pourcentage de tissu dense. Les modèles statistiques tenant compte des variables anthropométriques devraient donc consi-

dérer les tissus denses et non denses séparément [16, 17].

## La densité mammaire est-elle un facteur de risque indépendant ?

La densité mammographique est identifiée comme un biomarqueur phénotypique utile du risque de cancer du sein. Ce risque est plus élevé que celui associé à quasiment tous les autres facteurs. La ménopause, le poids et la parité ne représentent que 20 à 30 % de la variation du pourcentage de tissu dense ajustée à l'âge [1].

Le risque de cancer du sein augmente régulièrement avec la densité mammaire (le test pour une tendance linéaire est significatif :  $p < 0,0001$ ). Ces résultats suggèrent que le pourcentage de la surface mammaire recouverte de tissus denses puisse aider à évaluer le risque de cancer de façon plus précise que les autres caractères mammographiques.

Selon *Boyd*, le RR entre les densités extrêmes est de 6,05 (IC 95 % : 2,82-12,87) quand la densité est classée par les radiologistes et de 4,04 (IC 95 % : 2,12-7,69) pour la lecture automatisée [18]. Il semble que ce risque puisse, au moins en partie, être attribuable aux processus biologiques responsables dans les seins denses d'une plus grande fréquence de caractères histologiques mammaires connus pour être liés au risque de cancer du sein, tel que l'hyperplasie atypique et/ou le carcinome in situ [19].

Une analyse par régression logistique multivariée a montré que les effets du poids, de l'IMC et de la densité des tissus du sein pour les femmes non ménopausées et ménopausées étaient indépendamment associés au risque de cancer du sein. Puisque la densité du sein et le poids ou l'IMC sont inversement reliés, on devrait évaluer leurs effets indépendamment quand on évalue le risque d'une femme d'être atteinte d'un cancer du sein [17].

## La forte densité mammaire contre-indique-t-elle le THS ?

Une augmentation globale de la densité mammaire, des zones d'hyperdensité focale et la formation de kystes peuvent s'observer chez certaines femmes sous THS. Rien ne prouve que ces modifications inconstantes accroissent plus fortement le risque de cancer dans les seins intrinsèquement denses que dans ceux de faible densité. La forte densité mammaire n'est donc pas une contre-indication théorique du THS. En revanche, la mammographie peut aider à isoler une sous-population de femmes aux seins denses à haut risque, en particulier parmi celles sous THS, pour lesquelles une mammographie bilatérale annuelle et une échographie mammaire seraient indiquées [20]. Il semble logique par ailleurs de privilégier les traitements de la ménopause dont l'effet sur la densité mammaire est nul ou modéré, c'est-à-dire en règle générale les produits cliniquement les mieux supportés.

## Doit-on tenir compte de la densité mammaire dans la stratégie du dépistage ?

### *Mesure de la densité*

Si l'on doit tenir compte de la densité mammaire dans la stratégie du dépistage, il faut une

méthode fiable de classement des densités mammographiques. Cette classification peut être faite subjectivement, en lecture directe par un radiologue, par exemple sur l'incidence crano-caudale d'une mammographie argentique ou numérique, celle-ci donnant des résultats plus précis, ou en lecture automatisée sur une image numérique [21]. En lecture automatisée, la mesure de la densité de l'image s'effectue d'après l'histogramme des niveaux de gris ; la texture de l'image est caractérisée par sa dimension fractale, qui est d'autant plus faible que l'image est plus homogène.

Le pourcentage complet des secteurs denses dans l'image mammographique donne une meilleure information sur la densité mammaire et le risque de cancer du sein que la classification de Wolfe : le RR de cancer du sein augmente progressivement avec la densité mammaire jusqu'à atteindre 5 à 6 (RR) pour 85 % ou plus de la fraction dense du sein recouverte de tissu dense, alors que ce RR n'est que de 2 à 3 entre les types N1 et P2-DY de Wolfe [22]. La nouvelle classification de la densité mammaire du BIRADS tient compte à la fois du pourcentage de tissus denses et de l'hétérogénéité des seins.

En mammographie numérique plein champ, l'estimation volumétrique de la densité mammaire est possible. On s'attend à ce qu'elle ait une corrélation plus forte avec le risque que le pourcentage de surface dense calculé par les méthodes actuelles [23].

Plusieurs études montrent que des méthodes automatisées ayant une bonne corrélation avec les estimations subjectives de la composition tissulaire du sein par les radiologistes peuvent être développées [24, 25]. Selon Zhou [26], la corrélation entre le pourcentage de secteurs denses estimé par l'ordinateur et par les radiologistes, faite d'après la moyenne de plus de cinq d'entre eux, a été de 0,94 et la corrélation entre l'ordinateur et l'évaluation visuelle moyenne des radiologistes a été de 0,87.

Ces résultats démontrent une corrélation satisfaisante entre la mesure subjective et la mesure automatisée de la densité des seins. Le développement d'une technique automatisée est faisable et réduit les variabilités inter- et intra-observateurs.

## ***Seins denses et échographie mammaire***

Le sujet étant traité par ailleurs, nous nous contenterons de rappeler quelques données fondamentales. L'étude prospective de Kolb [27], dans laquelle la mammographie, l'examen clinique et l'échographie ont été utilisés chez 27 825 femmes asymptomatiques, confirme que la sensibilité de la mammographie baisse significativement avec l'augmentation de la densité mammaire. Cette même étude analyse l'influence de l'âge, du statut hormonal et de la densité mammaire, compare la taille et le stade des tumeurs détectées avec chaque modalité, détermine enfin quelle modalité ou combinaison de modalités optimise la détection des cancers. Il apparaît clairement que les dépistages mammographique et clinique n'apportent pas une sécurité diagnostique suffisante pour les seins denses. L'échographie complémentaire augmente significativement la détection des petits cancers. Sur l'ensemble de la population étudiée, 15 % des cancers ont été détectés uniquement par les ultrasons. Parmi ceux-ci, 70 % mesuraient moins de 1 cm et 89 % étaient N0.

Dans une étude rétrospective de 4 236 patientes âgées de plus de 30 ans, ayant eu un examen clinique, une mammographie et une échographie mammaire, 32 % des cancers (n = 16)

ont été détectés par l'échographie seule, dont 11 (69 %) dans des seins denses (latence radiologique confirmée par une révision secondaire des mammographies) ; leurs dimensions moyennes étaient de 7 mm (4 à 17 mm) en échographie et de 10,9 mm (2 à 30 mm) à l'histologie. Les sensibilités respectives de la mammographie et de l'échographie complémentaire pour la détection des cancers du sein non palpables ont été de 56 et 88 % dans les catégories de densité BIRADS 3 et 4. La probabilité de détecter un cancer du sein non palpable à l'échographie a été statistiquement et significativement supérieure à celle d'en détecter un par la mammographie seule dans les catégories de seins 3 et 4 (RR : 1,57 ;  $p = 0,013$ ), mais pas dans les catégories 1 et 2 (RR : 1,1 ;  $p = 0,445$ ). La concordance inter-observateurs pour le classement des seins par densité, évaluée par les statistiques de Kappa, a été excellente ( $k = 0,91$ ) [28].

Dans une autre série de 327 tumeurs malignes, la mammographie a décelé 41 cancers latents en échographie et celle-ci a obtenu 11 vrais diagnostics positifs parmi les faux négatifs de la mammographie ( $p < 0,001$ ). L'échographie a correctement diagnostiqué 10 % ( $n = 31$ ) des tumeurs malignes classées bénignes ou indéterminées par la mammographie et reclassées malignes 42 % ( $n = 20$ ) des 48 faux négatifs palpables et 44 % ( $n = 10$ ) des 23 faux négatifs non palpables de la mammographie. Selon l'auteur, la valeur additionnelle de l'échographie concerne surtout les tumeurs dans les seins denses et les tumeurs malignes non calcifiées rondes, ovales ou lobulées [29].

L'utilité de l'échographie mammaire, en complément de la mammographie dans le dépistage du cancer chez les femmes aux seins denses, a été confirmée par plusieurs autres auteurs [30-33].

Comme l'écrit Gordon : *“Le dépistage échographique du cancer du sein est terriblement prometteur pour l'évaluation tumorale et il doit être pris en considération pour tous les cancers du sein des femmes ayant des seins denses, chez lesquelles la découverte de localisations supplémentaires peut modifier la stratégie thérapeutique”* [34]. Le prix à payer obligatoirement pour ce complément échographique du dépistage est, bien entendu, un certain nombre de prélèvements à l'aiguille supplémentaires faussement positifs. Ce nombre peut-être réduit par l'utilisation judicieuse de la catégorie BIRADS 3 des anomalies échographiques. Quand l'échographie est ciblée sur les seins denses, les faux positifs supplémentaires sont compensés par une forte amélioration du taux de dépistage des cancers. De plus, les prélèvements échoguidés sont peu agressifs et simples à réaliser.

### ***La méthodologie du dépistage doit-elle être adaptée à la densité mammaire ?***

Outre la corrélation entre la densité des seins et le risque de cancer, la forte densité est responsable d'un plus grand nombre de diagnostics tardifs.

Pour les cancers infiltrants, la sensibilité de la mammographie serait de 73 %, tous types de seins confondus, et seulement de 44% pour les seins les plus denses [27].

Une étude cas-témoins rétrospective de 149 cancers de l'intervalle a montré que la densité mammographique est corrélée au **risque de cancer d'intervalle**. Le rapport de vraisemblance pour un cancer de l'intervalle pour les seins extrêmement denses comparé à celui des seins

presque entièrement graisseux a été de 6,14 (IC 95 % : 1,95-19,4) après un ajustement pour les autres facteurs. La sensibilité de la mammographie a été de 80% pour les seins surtout graisseux (densité BIRADS 1 et 2), mais seulement de 30% pour les seins extrêmement denses [35]. Quoi qu'il en soit, les dimensions moyennes des cancers détectés par la mammographie sont plus faibles que celles des cancers détectés par l'examen clinique, quel que soit l'âge [36].

Chez les femmes dont l'examen clinique et la mammographie de dépistage étaient négatifs dans les 17 mois qui ont précédé le diagnostic d'un cancer du sein, des différences significatives ( $p < 0,05$ ) ont été observées entre les seins de densités mammographiques différentes : les cancers diagnostiqués tendent à être RH négatif, de plus haut grade histologique et de plus grande taille dans les seins denses que dans les seins graisseux [37].

De plus, certaines études suggèrent que l'augmentation du risque pour les tumeurs de grade 3 soit due à leur plus grande fréquence innée dans les seins denses [38]. Les résultats sont même compatibles avec un modèle où le cancer du sein serait une maladie progressive, dont le développement peut être arrêté par le dépistage, le moment où la progression de la tumeur est arrêtée par ce dernier se révélant crucial pour le pronostic, non seulement en termes de stade de la maladie, mais aussi de grade histologique tumoral [39].

Il apparaît donc clairement qu'il faut améliorer la sensibilité du dépistage du cancer dans les seins denses. L'échographie mammaire en donne la possibilité. Avec une périodicité de un an au lieu de deux entre les mammographies, la sensibilité de celles-ci s'améliore de 14% chez les femmes de 40-49 ans et de 7 % après 50 ans, tous types de seins confondus [40]. Grâce aux progrès de l'informatique, il est parfaitement loisible d'organiser le dépistage en adaptant sa périodicité (12, 18 ou 24 mois) à la densité mammaire et aux autres facteurs de risque.

## Conclusion

Une forte densité mammaire est un facteur de risque majeur de cancer du sein. De plus, elle réduit la sensibilité du dépistage et augmente le nombre des cancers d'intervalle.

La mesure de la densité mammographique est suffisamment fiable et reproductible pour isoler un groupe à haut risque de cancer du sein. Dans ce groupe, l'efficacité du dépistage mammographique biennal est insuffisante, les cancers étant plus fréquents et leur diagnostic plus tardif dans les seins denses, quel que soit l'âge, avec ou sans THS. De multiples publications ont prouvé que, dans les seins denses, les mammographies annuelles et l'échographie mammaire font détecter des cancers de dimensions et de grades inférieurs à ceux détectés par la mammographie biennale. L'intérêt médical est indéniable. Les coûts induits le sont également. Le vrai problème est de savoir si l'on accepte ou non d'y faire face.

L'examen clinique et l'échographie mammaire pour les femmes à seins denses ont été récemment intégrés au cahier des charges du dépistage mammographique national. On peut en conclure que la nécessité d'adapter le dépistage à la densité mammaire, suggérée depuis une quinzaine d'années [41], est enfin admise en France. Dans la mesure où l'on considère qu'une prise en charge et un protocole de dépistage du cancer du sein spécifiques, avec des mammographies annuelles, sont justifiés en cas de haut risque dû à une mutation génétique

BRCA1/2, on voit mal sur quels arguments on pourrait les refuser en cas de haut risque de cancer du sein résultant d'une forte densité mammaire. Ce haut risque, évoqué par Wolfe il y a près de 30 ans, a longtemps été sous-estimé, sinon nié pour des raisons obscures. On peut espérer qu'il faudra moins longtemps pour qu'il soit enfin pris en compte.

## Références bibliographiques

- [1] Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE et al. Heritability of Mammographic Density, a Risk Factor for Breast Cancer. *New Engl J Med* 2002;347(12):886-94.
- [2] Pankow JS, Vachon CM, Kuni CC, King RA, Arnett DK, Grabrick DM et al. Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of the gene effect. *J Natl Cancer Institute* 1997;89:549-56.
- [3] Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn I, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002;102(1):91-5.
- [4] Huo Z, Giger ML, Olopade OI, Wolverton DE, Weber BL, Metz CE et al. Computerized Analysis of Digitized Mammograms of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. *Radiology* 2002;225(november):519-26.
- [5] Saftlas AF, Wolfe JN, Hoover RN, Brinton LA, Schairer C, Salane M et al. Mammographic parenchymal patterns as indicators of breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1989;129:518-26.
- [6] Ziv E, Shepherd J, Smith-Bindman R, Kerlikowske K. Mammographic Breast Density and Family History of Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2003;95(7):556-8.
- [7] Haiman CA, Hankinson SE, De Vivo I, Guillemette C, Ishibe N, Hunter DJ et al. Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(1):27-36.
- [8] Alowami S, Troup S, Al-Haddad S, Kirkpatrick I, Watson P. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Res* 2003;5(5):R129-35.
- [9] Kaufman Z, Garstin WI, Hayes R, Michell MJ, Baum M. The mammographic parenchymal patterns of nulliparous women and women with a family history of breast cancer. *Clin Radiol* 1991;43(6):385-8.
- [10] Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2000;11(7):653-62.
- [11] Nagao Y, Kawaguchi Y, Sugiyama Y, Saji S, Kashiki Y. Relationship between mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women: a case-control study. *Breast Cancer* 2003;10(3):228-33.
- [12] Chen Z, Wu A, Gauderman W, Bernstein L, Ma H, Pike M et al. Does mammographic density reflect ethnic differences in breast cancer incidence rates? *Am J Epidemiol* 2004;159(2):140-7.
- [13] Maskarinec G, Nagata C, Shimizu H, Kashiki Y. Comparison of mammographic densities and their determinants in women from Japan and Hawaii. *Int J Cancer* 2002;102(1):29-33.
- [14] Duffy S, Jakes R, Ng F, Gao F. Interaction of dense breast patterns with other breast cancer risk factors in a case-control study [In Process Citation]. *Br J Cancer* 2004;91(2):233-6.
- [15] Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, Schairer C. Prospective study of relative weight and risk of breast cancer: the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up study, 1979 to 1987-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143(10):985-95.
- [16] Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Little LE, Yaffe MJ, Tritchler DL. The relationship of anthropometric measures to radiological features of the breast in premenopausal women. *Br J Cancer* 1998;78(9):1233-8.
- [17] Lam P, Vacek P, Geller B, Muss H. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000;89(2):369-75.
- [18] Boyd NF, Byng JW, Jong RA, Fishell EK, Little LE, Miller AB et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:670-5.
- [19] Boyd N, Jensen H, Cooke G, Han H, Lockwood G, Miller A. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. *Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. Eur J Cancer Prev* 2000;9(1):15-24.

- [20] Tristant H, Lesur A. *Le THS modifie t'il la stratégie du dépistage du cancer du sein ? Médecine au Féminin* 2002;3(3):18-22.
- [21] Jeffreys M, Warren R, Smith G, Gunnell D. *Breast density: agreement of measures from film and digital image.* *Br J Radiol* 2003;76(908):561-3.
- [22] Brisson J, Diorio C, Masse B. *Wolfe's parenchymal pattern and percentage of the breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications?* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(8):728-32.
- [23] Yang J, Rico D, Mawdsley GE, J YM. *Volumetric breast density estimation method for full-field digital mammo - graphy (RSNA2001-392BR-p).* *Radiology* 2001;221(P):192.
- [24] Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. *Automated analysis of mammographic densities.* *Phys Med Biol* 1996:909-23.
- [25] Chang Y, Wang X, Hardesty L, Chang T, Poller W, Good W, et al. *Computerized assessment of tissue composi - tion on digitized mammograms.* *Acad Radiol* 2002;9(8):899-905.
- [26] Zhou C, Chan H, Helvie MA, Petrick NA, Goodsitt MM, Sahiner B. *Computer-aided estimation of mamma gra - phic breast density (RSNA2000, communication n° 962, nov 29).* *Radiology* 2000;217(P):435.
- [27] Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. *Comparison of the Performance of Screening Mammography, Physical Examination, and Breast US and Evaluation of Factors that Influence Them: An Analysis of 27,825 Patient Evaluations.* *Radiology* 2002;225(1):165-75.
- [28] Leconte I, Feger C, Galant C, Berliere M, Berg BV, D'Hoore W et al. *Mammography and Subsequent Whole-Breast Sonography of Nonpalpable Breast Cancers: The Importance of Radiologic Breast Density.* *Am J Roentgenol* 2003;180(6):1675-9.
- [29] Skaane P. *The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study.* *Acta Radiol* 1999;40(5):486-90.
- [30] Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. *Using Sonography to Screen Women with Mammographically Dense Breasts.* *Am J Roentgenol* 2003;181(1):177-82.
- [31] Hou MF, Chuang HY, Ou-Yang F, Wang CY, Huang CL, Fan HM et al. *Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in taiwan.* *Ultrasound Med Biol* 2002;28(4):415-20.
- [32] Kaplan S. *Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue.* *Radiology* 2001;221(3):641-9.
- [33] Housami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. *Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative Sensitivity and Specificity of Mammography and Sonography in Young Women with Symptoms.* *Am J Roentgenol* 2003;180(4):935-40.
- [34] Gordon P. *Ultrasound for breast cancer screening and staging.* *Radiol Clin North Am* 2002;40(3):431-41.
- [35] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, et al. *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers.* *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1081-7.
- [36] Heimann R, Bradley J, Hellman S. *The benefits of mammography screening are not limited to women of ages older than 50 years.* *Cancer* 1998;82:2221-6.
- [37] Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. *Invasive Cancers Detected after Breast Cancer Screening Yielded a Negative Result: Relationship of Mammographic Density to Tumor Prognostic Factors.* *Radiology* 2004;230(1):42-8.
- [38] Harrison D, Duffy S, Sala E, Warren R, Couto E, Day N. *Deterministic models for breast cancer progression: application to the association between mammographic parenchymal pattern and histologic grade of breast cancers.* *J Clin Epidemiol* 2002;55(11):1113-8.
- [39] Sala E, Warren R, McCann J, Duffy S, Luben R, Day N. *Mammographic parenchymal patterns and breast can - cer natural history--a case-control study.* *Acta Oncol* 2001;40(4):461-5.
- [40] Sickles EA. *Breast cancer screening outcomes in women ages 40-49: clinical experience with service screening using modern mammography.* *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:99-104.