



HAL
open science

Consultation personnalisée d'évaluation du risque de cancer du sein: premiers résultats

Catherine Uzan, Diaretou Ndiaye-Guèye, Marianne Nikpayam, Eva Oueldes Cheikh, Géraldine Lebègue, Geoffroy Canlorbe, Henri Azais, Clémentine Gonthier, Jérémie Belghiti, Patrick R Benusiglio, et al.

► To cite this version:

Catherine Uzan, Diaretou Ndiaye-Guèye, Marianne Nikpayam, Eva Oueldes Cheikh, Géraldine Lebègue, et al.. Consultation personnalisée d'évaluation du risque de cancer du sein: premiers résultats. *Bulletin du Cancer*, 2020, 107 (10), pp.972-981. 10.1016/j.bulcan.2020.08.003 . hal-02996466

HAL Id: hal-02996466

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02996466v1>

Submitted on 9 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Consultation personnalisée d'évaluation du risque de cancer du sein: premiers résultats.

Uzan C^{1, 2,3}, Ndiaye-Guèye D³, Nikpayam M^{1,3}, Oueld es cheikh E^{1,3}, Lebègue G^{1,3}, Canlorbe G^{1, 2,3}, Azais H¹, Gonthier C¹, Belghiti J^{1,3}, Benusiglio PR^{3,4}, Séroussi B^{3,5,6}, Gligorov J^{2,3,7}, Uzan S³

¹ Service de chirurgie et cancérologie gynécologique et mammaire, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP. Sorbonne Université, Sorbonne Université

²INSERM UMR S938 « Biologie et thérapeutique des cancers »,

³Institut Universitaire de Cancérologie AP-HP. Sorbonne Université (IUC AP-HP.SU), Paris, France

⁴UF d'Oncogénétique, Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP .Sorbonne Université⁵ Département de Santé Publique, Tenon,

⁶ Sorbonne Université, Université Sorbonne Paris Nord, INSERM, UMR S_1142, LIMICS, Paris

⁷ Oncologie Médicale AP-HP Tenon, AP-HP. Sorbonne Université, Paris, France.

Correspondance :

Pr Catherine Uzan

Hôpital Pitié Salpêtrière

47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris

catherine.uzan@aphp.fr

Remerciements

Les auteurs remercient pour leur aide précieuse dans la collecte des données Mme Natacha NOHILE et Mme Clémentine DRAIN.

Les auteurs remercient toutes les femmes qui ont participé à cette nouvelle consultation.

Les auteurs remercient l'association « Ruban Rose »/ Cancer Parlons-en pour leur soutien (« prix Ruban Rose Avenir » 2019)

Conflits d'intérêt:

C.Uzan: Roche (Honoraires)

Pr Benusiglio: AstraZeneca (honoraires), GENETICANCER (association de patients, comité scientifique).

Pr J.Gligorov: Roche-Genentech, Novartis, Dajichi Sankyo, MSD, Eisai, Genomic Health, Ipsen, Macrogenics, Pfizer, Mylan, Lilly, Immunomedic, Sandoz, Pierre Fabre (Honoraires)

D.Ndiaye Gueye; E.Oueld Es Cheikh, G.Lebègue, G.Canlorbe, M.Nikpayam, C.Gonthier, H.Azais, J.Belghiti, B.Seroussi, S.Uzan: Aucun

Résumé

Introduction

L'adhésion en France au programme de dépistage organisé du cancer du sein demeure insuffisante. Une approche personnalisée adaptée aux facteurs de risque de cancer du sein (RCS) permettrait une meilleure efficacité du dépistage. Une consultation d'évaluation du RCS permettrait donc de personnaliser ce dépistage. Nous rapportons ici notre expérience initiale.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective portant sur les femmes ayant été vues à la consultation d'évaluation du RCS et analysant : leur profil, leur risque évalué selon les modèles de Tyrer Cuzick (TC) +/- Mammorisk© (MMR), l'existence d'une indication de consultation d'oncogénétique (scores d'Eisinger et de Manchester), leur satisfaction et la surveillance préconisée.

Résultats

Parmi les femmes ayant eu une évaluation du RCS par le modèle TC et/ou MMR (n=153), 76 (50%) avaient un risque élevé (n=67) ou très élevé (n=9). Près de la moitié (47%) avait une indication possible (15%) ou certaine (32%) à une consultation d'oncogénétique. Concernant cette consultation, 98% des femmes étaient satisfaites ou très satisfaites. Au total, 60% des femmes ont eu un changement des modalités de surveillance.

Conclusion

Cette consultation d'évaluation du RCS satisfait les femmes et pour une majorité d'entre elles, modifie les modalités de leur surveillance mammaire.

Mots clé : dépistage, modèle de Tyrer Cuzick , Mammorisk®, modèles d'évaluation des risques, cancer du sein

Summary

Introduction

In France, participation in the organized breast cancer screening program remains insufficient. A personalized approach adapted to the risk factors for breast cancer (RBC) should make screening more efficient. A RBC evaluation consultation would therefore make it possible to personalize this screening. Here we report our initial experience.

Material and method

This is a prospective study on women who were seen at the RBC evaluation consultation and analyzing: their profile, their risk assessed according to Tyrer Cuzick model (TC) +/- Mammorisk © (MMR), the existence of an indication of oncogenetic consultation (Eisinger and Manchester score), their satisfaction and the recommended monitoring.

Results

Among the women who had had a TCS and / or MMR evaluation of SCR (n = 153), 76 (50%) had a high risk (n = 67) or a very high risk (n = 9). Almost half (47%) had a possible (15%) or certain (32%) indication to an oncogenetic consultation. Regarding this consultation, 98% of women were satisfied or very satisfied. In total, 60% of women had a change in screening methods.

Conclusion

This RBC evaluation consultation satisfies women and for a majority of them, modifies their methods of breast cancer screening.

Keywords: screening, Tyrer Cuzick model, risk assessment model, breast cancer

Introduction

S'il est clair qu'un diagnostic précoce des cancers du sein va réduire la morbidité liée à leur prise en charge (traitements locorégionaux moins lourds, réduction du nombre de mastectomies, de curages ou hypo fractionnement de la radiothérapie et réduction des traitements systémiques par la baisse d'indication de chimiothérapie ou réduction de la durée des traitements anti-hormonaux), la diminution de la mortalité par cancers du sein liée au dépistage reste contestée (1). L'autre critique faite au dépistage organisé est l'existence de sur-traitements, conséquence de sur-diagnostic. Les chiffres, qui ont conduit à cette inquiétude de la part des femmes, varient de 5 à 19 % pour le sur-diagnostic, selon les publications et les pays (1-3). Ces deux paramètres expliquent la baisse progressive de la participation au dépistage organisé en France qui est passée sous la barre symbolique des 50% de participation de la population ciblée entre 50 et 74 ans en 2017 (4).

Toutefois, la mortalité par cancer du sein diminue en Europe, et cette diminution est la plus importante justement dans cette population ciblée par le dépistage organisé (16,4% chez les femmes âgées de 50 à 69 ans) (5). Comparé au pic de mortalité atteint en 1988, on estime que 440 000 décès par cancer du sein ont été évités entre 1989 et 2019 (5). La réduction de la mortalité par cancer du sein entre les femmes participant au dépistage organisé et celles n'y participant pas varie de 33 à 43% en Europe du Nord, 43% à 45% en Europe du Sud et 12% à 58% en Europe de l'Ouest (données actualisées en 2020) (6).

Si en France deux tiers des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 74 ans (33 805 cas en 2018), un tiers des cancers du sein surviennent soit avant 50 ans (9170 entre 40 et 49 ans en 2018), soit après 75 ans (7880 entre 75 et 84 ans en 2018) (7). La politique de dépistage pourrait donc être adaptée et optimisée en fonction de l'évaluation des facteurs de risque individuels des femmes.

Afin d'optimiser le dépistage en France, certaines mesures ont été proposées pour mieux expliciter ses avantages et inconvénients et en mettant en œuvre des mesures permettant aux femmes de prendre une part plus active dans le processus décisionnel. L'une des pistes d'amélioration est un dépistage personnalisé selon le risque individuel en utilisant des modèles d'évaluation du risque prenant en compte

certaines caractéristiques telles que les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque connus et la densité mammaire.

C'est dans ce contexte qu'a été mise en place en juin 2018 une consultation d'évaluation du risque en sénologie à la Pitié-Salpêtrière sous l'égide de l'Institut Universitaire en Cancérologie AP-HP, Sorbonne Université et de Sorbonne Université (IUC) (8). Cette consultation, qui est l'un des projets de la Plateforme Hospitalo-Universitaire de Gestion des Risques en Cancérologie (PGRC), est accessible pour toute femme souhaitant s'informer sur son risque de cancer de sein dès l'âge de 18 ans (venant d'elle-même ou adressée par leur médecin).

On utilise pour évaluer le risque de survenue d'un cancer du sein le modèle de Tyrer-Cuzick (TC) intégrant la densité mammaire (9, 10) et le modèle Mammorisk© (MMR, 11, 12). Pour évaluer la nécessité d'une consultation d'oncogénétique, nous utilisons les scores d'Eisinger (13) et de Manchester (14, 15).

L'utilisation de ces modèles est adaptée à l'âge des femmes lors de la consultation. En fin de consultation, la femme se voit proposer un plan personnel de surveillance (Figure 1) et des mesures de prévention pour les facteurs de risque « actionnables » (activité physique, poids, etc...).

Après près de deux années d'existence, nous rapportons notre expérience de cette consultation d'évaluation du risque de cancers du sein.

Matériel et méthode

1. Population étudiée

Pouvaient avoir accès à la consultation les femmes d'âge supérieur ou égal à 18 ans, sans antécédents personnels de cancer du sein en cours de traitement, adressées par un médecin ou venant consulter de leur propre initiative (mode de découverte de la consultation relevé). Une page internet dédiée et une information sur le site internet de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière avait été mise en place pour pouvoir informer les patientes du principe et des modalités de cette consultation.

Pour cette étude, ont été rapportées les données de 05/2018 à 03/2020.

2. Organisation de la plateforme

La consultation a lieu dans des locaux dédiés au sein du service de Chirurgie et Cancérologie gynécologique et mammaire de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, et la consultation est réalisée par des médecins du service (gynécologues seniors).

L'organisation de la plateforme en dehors de la consultation était assurée par une cellule de coordination au sein de l'IUC chargée de la production des outils de recueil et de suivi des données, des démarches réglementaires et de la veille bibliographique. Les données ont été collectées prospectivement par une attachée de recherche clinique.

La consultation est centrée sur un questionnaire visant à recueillir les principaux paramètres d'évaluation du risque qui viennent compléter les données de l'examen clinique. Ce questionnaire a été validé par le comité scientifique et stratégique (CSS, composition détaillée plus loin), de la plateforme de gestion des risques en cancérologie de l'IUC mis en place lors de la création de la consultation. Il a été élaboré sur la base de données de la littérature concernant les facteurs de risques et protecteurs du cancer du sein tout en intégrant des données personnelles telles que le mode de venue, la catégorie professionnelle (Tableau 1).

3. Procédure mise en place

Les patientes prennent leur rendez-vous en ligne ou par téléphone et ont accès dès lors à un document d'information leur permettant de préparer les éléments nécessaires à la consultation.

Au début de la consultation, un formulaire d'information et de non-opposition au recueil et au traitement des données était remis aux femmes par le médecin qui leur expliquait le déroulement de la consultation et l'utilisation de logiciels validés de calcul du risque pour l'évaluation de leur score de risque. Le formulaire (Duplicata) était signé et daté par la femme et le médecin. La femme pouvait s'opposer à tout moment à l'utilisation de ses données via un formulaire type qui lui était remis.

Le principe était de proposer aux femmes une consultation d'évaluation et de prévention du risque de cancer du sein avec un examen clinique et l'utilisation de deux modèles de calcul de risque de cancer du sein : Tyrer Cuzick (TC) et Mammorisk© (MMR), avec un logiciel générant une proposition de plan personnalisé de surveillance, adaptable par le praticien.

Les données personnelles (âge, indice de masse corporelle (IMC), mode de découverte de la consultation, facteurs de risque personnels et familiaux de cancer du sein) sont collectées dans un cahier de recueil des données.

En support de la consultation, le cahier de recueil de données permet d'enregistrer les éléments nécessaires au calcul de risque. A partir du logiciel Mammorisk© (Predilife), deux évaluations du risque selon les modèles TC et MMR sont calculées en précisant l'âge et les antécédents familiaux propres à chaque modèle. MMR intègre quatre facteurs de risque, l'âge, la densité mammaire, le nombre d'apparentées au 1er degré atteintes d'un cancer du sein et l'existence d'un antécédent de biopsie mammaire et donne un risque personnalisé à 5 ans en 3 catégories (modéré, intermédiaire et élevé). Le modèle TC (version V_8) utilise ces mêmes informations et d'autres facteurs personnels et familiaux et donne un risque personnalisé à 10 ans en 4 catégories (modéré, intermédiaire, élevé, très élevé).

Par ailleurs étaient aussi réalisés les scores d'Eisinger et de Manchester pour évaluer l'indication d'une consultation d'oncogénétique. Le score d'Eisinger (7 facteurs, score de 0 à 5), est un score prenant en compte l'ensemble des antécédents familiaux de cancer du sein et de l'ovaire **permettant** d'évaluer l'indication d'une consultation d'oncogénétique (Score = 5 ou plus : excellente indication ; Score = 3 ou 4 : indication possible ; Score = 1 ou 2 : pas d'indication). Le

score de Manchester (13 facteurs, score de 0 à 83), rajoute à ces mêmes éléments les antécédents de cancers du pancréas et de la prostate, ainsi que les caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein et de l'ovaire. Nous l'avons adapté au contexte d'une consultation d'évaluation de risque. Nous avons notamment abaissé le seuil validant l'indication à une prise en charge génétique par rapport aux publications princeps, ceci afin de garantir une sensibilité suffisante et de ne pas récuser prématurément des femmes avec antécédents familiaux modérément évocateurs (Score ≥ 12 : Indication validée ; Score entre 9 et 11 : Demander avis ; Score < 9 : Pas d'indication, vs. seuil unique de 15 dans la publication princeps) (15).

Le seuil de 15 points correspond à un taux de détection de variants pathogènes (mutations) de 10% dans les gènes de prédisposition *BRCA1/BRCA2* dans une population de patientes anglaises (15). Au seuil de 12 points, le taux correspondant est de 5% (Fiona Laloo, communication personnelle), ce qui correspond à l'objectif de sensibilité de notre circuit.

A l'issue de la consultation, l'évaluation du risque et la stratégie de surveillance étaient expliquées à la patiente. On identifiait avec elle ses facteurs de risque « actionnables » en lui proposant des aides personnalisées (consultation diététique, consultation tabacologie, remise de documents d'information notamment sur l'activité physique). Les facteurs de risque des autres cancers étaient aussi abordés. En cas de risque plus élevé que la moyenne de sa catégorie d'âge, une consultation avec la psychologue était systématiquement proposée.

En cas d'indication d'une consultation oncogénétique selon les scores de Manchester et Eisinger, une demande d'avis était adressée au service d'oncogénétique. Il faut noter que pour les deux types de scores utilisés, TC versus MMR ou Eisinger versus Manchester, lorsqu'il y avait une divergence entre les deux scores, le score le plus élevé des deux était retenu pour les propositions de suivi.

Au final, le praticien remettait un plan personnalisé de prévention incluant suivi clinique, calendrier des examens complémentaires +/- proposition de consultation oncogénétique et conseils hygiéno-diététiques avec remise de documentation voire une orientation vers une consultation spécialisée.

Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée a été mise en place dès le premier mois de fonctionnement. Cette RCP permet de revoir tous les dossiers

des femmes afin d'avoir *in fine* une décision collégiale de surveillance validée pour chacune d'elles. Cette RCP était composée des praticiens ayant vu les femmes, du chef de service, de deux membres de l'Institut Universitaire de Cancérologie (IUC) et d'un responsable en oncogénétique selon les besoins

A la fin de la consultation, la femme remplissait un questionnaire de satisfaction (satisfaction globale en 4 catégories : très satisfaite, satisfaite, plutôt satisfaite, pas satisfaite, qualité de l'information reçue selon les mêmes catégories, et commentaires libres).

4. Comité scientifique et de surveillance

Le projet a été approuvé par le Comité d'Orientation Stratégique de l'IUC (COS) et par le Comité Scientifique et Stratégique (CSS) mis en place dès l'initiation du projet et regroupant des gynécologues et chirurgiens sénologues, des onco-généticiens, des radiologues, des oncologues, des médecins généralistes et de santé publique, un représentant de l'Ordre des Médecins, un représentant des patients et des personnalités qualifiées extérieures.

Dans le cadre des procédures de la commission nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), la base de données de la plateforme a été déclarée conforme par le bureau de la protection des données de l'AP-HP sous le numéro BPD2018DIA008.

5. Les méthodes statistiques utilisées

Les proportions des femmes avec une densité mammaire C ou D ajustées sur l'âge ont été comparées par un test exact de Fisher.

Les résultats des tests TC et MMR ont été comparés sur l'ensemble de la population de l'étude et chez les patientes de moins et de plus de 50 ans. De même, les scores de Manchester et d'Eisinger ont été comparés en calculant un coefficient de corrélation k de Cohen. Un coefficient de corrélation $< 0,40$ était considéré comme une concordance faible; un coefficient de corrélation de $0,40$ à $0,80$ était considéré comme une concordance bonne; et un coefficient de corrélation $> 0,80$ était considéré comme une concordance excellente.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata 11 (StataCorp, College Station, TX).

Résultats

De mai 2018 à mars 2020, 175 femmes ont pris rendez-vous sur la plateforme de gestion des risques en sénologie. Cent soixante-quatre femmes ont effectivement consulté avec des données exploitables. Pour les 11 données non exploitables, 8 femmes étaient venues pour une consultation de sénologie et non de prévention dont deux patientes avec un diagnostic déjà posé de cancer du sein, et trois femmes ont été vues mais avaient déclaré une opposition à l'utilisation de leurs données personnelles. La population de l'étude concerne donc 164 femmes dont, pour deux d'entre elles, une suspicion de cancer du sein confirmée par biopsie mammaire a été posée à l'issue de la consultation. Les caractéristiques des femmes sont rapportées dans le *Tableau 2*.

Les trois principaux modes de venue à la consultation étaient d'avoir été adressée par un professionnel de santé (102/164, 60%), à la suite d'une information lue dans les médias (internet, presse, réseaux sociaux 45/164, 28%), ou d'avoir été adressée par un proche (17/164 10%). Les professionnels de santé ayant adressé les patientes étaient : des gynécologues (85/164, 52%), des médecins généralistes (10/164, 6%), des sages-femmes (2/164, 1%) et des radiologues (2/164, 1%).

L'âge médian des femmes était de 41 ans [18-88 ans]. On observe que 77 % des femmes avait moins de 50 ans (et 46% moins de 40 ans), 75 % (123/164) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein au premier et/ou second degré, ce qui constituait la principale raison ayant fait consulter les femmes.

Soixante-treize femmes ont pu avoir les 2 tests (MMR + TC) (âge entre 40 et 74 ans avec moins de 2 antécédents familiaux), 81 femmes ont eu TC seulement (66 entre 25 et 40 ans, 1 femme entre 74 et 85 ans et 14 femmes de 40 à 74 ans mais exclues de MMR du fait de deux ou plus antécédents familiaux de cancer du sein au 1^{er} degré) et 10 femmes n'ont pu avoir aucun des 2 tests (9 femmes de moins de 25 ans et 1 de plus de 85 ans). Une majorité de femmes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein au premier et/ou second degré (123/164, 75%). Avant 25 ans, toutes les patientes sauf une venaient du fait d'antécédents familiaux (8/9).

Nous disposons de l'information sur la densité mammaire chez 103 femmes : 60 femmes avaient moins de 50 ans et n'avaient pas encore eu de mammographie, 1 femme de 51 ans n'avait pas encore eu de mammographie (prescrite et en attente).

Parmi les patientes avec une densité mammaire disponible, 70 avaient une densité mammaire C ou D (70/103 68%). La proportion de densité mammaire C ou D entre 40 et 49 ans et 50 et 74 ans était la même (64% vs 63% $p=0,7$, NS).

Les données d'IMC ont pu être recueillies pour 155 femmes, 14% des femmes avaient un IMC >30.

Du fait de cette consultation, 99 femmes (99/164, 60%) ont un changement de surveillance par rapport à la surveillance standard recommandée (c'est-à-dire mammographie de dépistage organisée à partir de 50 ans). En effet, 23 femmes de moins de 40 ans avaient un risque intermédiaire avec le modèle TC ce qui implique la surveillance par mammographie et échographie tous les 2 ans dès 40 ans (sans attendre 50 ans, recommandations de l'HAS (16)) et 76 femmes avaient un risque élevé ($n=67$) ou très élevé ($n=9$) ce qui implique une surveillance annuelle avec Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

La comparaison des résultats selon les scores MMR et TC (quand ils ont tous les 2 été réalisés, $n=73$) est rapportée dans la figure 2A en global et selon l'âge dans la figure 2B. Le niveau de risque évalué est concordant avec les 2 scores pour seulement 39% des femmes, plus élevé avec le TC dans 51% des cas et plus élevé avec le MMR pour 10% ($k=0.2$). La concordance est un peu plus élevée chez les femmes de 50 ans et plus (50% de concordance, $k=0.2$) que chez les femmes de moins de 50 ans (33% de concordance, $k=0.1$) avec toujours plus de femmes classées à un niveau de risque plus élevé avec le modèle TC que par le modèle MMR.

En réalisant les scores de Manchester et d'Eisinger (avec les seuils adaptés comme indiqué dans le matériel et méthode), 78 femmes (48%) avaient une indication « possible » ($n=25$ avec l'un et/ou l'autre score ; 15%) ou « certaine » ($n=53$ avec l'un et/ou l'autre score ; 32%) à une consultation d'oncogénétique.

Pour 121 femmes (74%), la conclusion en termes d'indication de consultation d'oncogénétique était la même (48% pas d'indication, 9% indication possible, 17% indication certaine) ($K=0.8$). La répartition des indications n'était pas la même avec les 2 tests (Tableau 3). Plus de femmes relevaient d'une indication de consultation d'oncogénétique avec le score d'Eisinger (47%). On observait plus d'indications « possible » que « certaine ». Pour le score de Manchester en revanche, quand une

indication était recommandée (42%), elle était certaine dans 32% des cas et possible dans 10% des cas.

Le questionnaire de satisfaction a été complété par 156 femmes sur les 164 consultations de la population d'analyse. Quatre-vingt-dix-huit pourcent d'entre elles se sont déclarées satisfaites ou très satisfaites par cette consultation de façon globale et 95% l'ont été spécifiquement sur la qualité de l'information délivrée (Figure 3).

Discussion

L'un des problèmes actuellement en termes d'efficacité du dépistage organisé est le « désamour » de certaines françaises avec des taux de participation passant sous les 50%. En effet, il est clair que, tout comme un taux de couverture vaccinale insuffisant, un dépistage peu suivi ne peut pas éviter les décès par cancer du sein à la hauteur attendue. La participation au dépistage organisé doit être améliorée. Nous pensons qu'elle peut l'être si les objectifs et les modalités du dépistage sont expliqués et accompagnés dans une véritable démarche de démocratie sanitaire.

Dans notre étude, les femmes qui ont souhaité consulter se sont révélées en majorité satisfaites par la consultation, ce qui montre que cette consultation correspond à une demande en termes d'offre de soin. Il est important que l'annonce d'un « risque » puisse être éclairée, que la patiente soit accompagnée et que l'on puisse proposer des actions pour diminuer le risque quand cela est possible (risques « actionnables » en particulier par le changement de certains comportements). Cette satisfaction concerne les suites immédiates de cette consultation et nous avons prévu de recontacter les patientes pour évaluer sur le plus long terme l'impact de cette consultation notamment sur l'observance des modalités préconisées de surveillance et sur les facteurs de risque personnels « actionnables ».

Ainsi cette annonce n'est pas uniquement vécue comme une menace mais aussi comme une opportunité pour comprendre comment réduire son risque de cancer au décours de la consultation. En effet, nous abordons les facteurs de risque d'autres cancers et nous pouvons si nécessaire proposer une consultation nutritionnelle, de tabacologie, une activité physique adaptée ou une orientation vers d'autres prises en charge adaptées.

Dans l'avenir, même si le questionnaire pourra être pré-rempli prochainement avec le développement d'applications dédiées sécurisées, il nous paraît essentiel que l'annonce du risque puisse toujours être accompagnée et personnalisée de vive voix. Nous proposons ainsi, si la femme le désire, une consultation avec une psychologue en cas d'annonce d'un risque plus élevé que dans la population générale.

Dans notre étude, 48% des femmes ayant consulté sur la plateforme de gestion des risques avait une indication possible (15%) ou certaine (32%) de consultation d'oncogénétique. Ainsi, l'une des conséquences de cette consultation est

l'augmentation des indications potentielles de consultation d'oncogénétique chez des sujets indemnes de cancer (ce qui représente un défi auquel l'oncogénétique actuelle aura du mal à répondre d'où l'importance de partenariats permettant à des médecins référents de prescrire des tests génétiques sous la supervision des oncogénéticiens). Dans l'expérience de la plateforme, cette consultation d'oncogénétique est bien vécue par les patientes. Elle permet en effet de faire un point détaillé des antécédents familiaux, de fournir des explications sur les prédispositions génétiques au cancer, et d'identifier si cela est pertinent le meilleur membre de la famille chez qui initier des analyses génétiques.

Il est à noter qu'afin de garantir une sensibilité suffisante et ne pas récuser prématurément des femmes pour une consultation d'oncogénétique, en concertation avec le service d'oncogénétique, le seuil a été abaissé dans le contexte de cette consultation d'évaluation des risques, ce qui peut être discuté.

La majorité des femmes ayant consulté a eu un changement de surveillance par rapport à la surveillance classique standard ne prenant pas en compte leurs spécificités (60%). Il y a évidemment un biais de sélection puisque les femmes qui se sentent concernées sont celles qui ont des facteurs de risque (75% des patientes ayant consulté avaient des antécédents familiaux au premier ou second degré mais pour la plupart, ces antécédents isolément ne les mettaient pas dans un groupe à haut risque selon les recommandations de l'HAS). Cependant cela permet de dire que cette consultation a été pertinente en termes d'orientation puisque manifestement certaines femmes n'avait pas accès à une consultation permettant de répondre à une demande d'accompagnement de l'évaluation et de la prise en charge d'un éventuel risque familial augmenté de cancers du sein. Cette consultation permet d'ailleurs de mieux appliquer le référentiel HAS en vigueur et souligne les besoins en formation dans le domaine.

Concernant le choix du score d'évaluation du risque à utiliser, le tableau 1 résume les données prises en compte. Ces modèles cliniques sont différents mais tous validés. Ils ont été construits avec des populations différentes. Notre étude montre que les modèles TC et MMR ne classent pas toujours de la même façon les femmes de l'étude, avec un risque retrouvé comme plus élevé pour le modèle TC (52% des femmes). Cela ne permet pas de préjuger d'une meilleure performance d'un test puisque nous ne disposons pas du recul pour savoir l'incidence des cancers du sein

chez ces femmes. Par pragmatisme clinique et précaution, nous avons choisi de considérer le risque le plus élevé des deux modèles (quand les deux étaient utilisés, c'est-à-dire chez les femmes de plus de 40 ans sans antécédents familiaux importants) pour définir la proposition de plan personnalisé de surveillance. Cependant ne pouvant savoir lequel est le plus pertinent dans notre population, cela peut être critiquable car plus de femmes sont classées à risque élevé relevant d'une surveillance plus lourde. D'où l'importance d'une évolution vers une prédictivité «plus fine» des combinaisons de tests (17).

L'une des pistes d'amélioration est un dépistage personnalisé selon le risque individuel ce qui est le but de l'étude MyPebS (18). Cette étude clinique internationale qui doit recruter 85 000 femmes vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un dépistage personnalisé du cancer du sein, basé sur le risque individuel de chaque femme de développer un cancer du sein. Elle compare le dépistage standard actuel du cancer du sein (selon les recommandations de chaque pays) à une stratégie d'imagerie personnalisée. Le risque est évalué grâce à un algorithme basé sur des critères cliniques, la densité mammaire et un test salivaire pour génotypage (analyse de 313 variants fréquents de l'ADN intégrés dans un score de risque, détaillé plus loin). Nous participons à l'étude MyPebS que nous proposons largement aux femmes consultant dans le service en l'absence de prise en charge d'un cancer.

Toutefois, si cette étude est concluante permettant un rythme d'examen de surveillance adapté, le cancer du sein étant un cancer essentiellement sporadique, en dehors des femmes présentant un risque élevé ou assez élevé, il est probable qu'une majorité de femmes devra continuer à suivre un dépistage organisé et idéalement être accompagnées pour réduire les facteurs de risques extrinsèques de cancers.

D'autres pistes d'amélioration sont en cours allant de la biologie avec les nouvelles techniques de dépistage (ADN tumoral circulant par exemple) à d'autres biomarqueurs permettant d'estimer de façon plus précise le risque individuel et d'accentuer la désescalade thérapeutique et la réduction des sur-traitements (17).

Avec l'avènement des études d'association couvrant l'ensemble du génome (genome-wide association studies (GWAS)), ont été identifiés des variants fréquents (common variants), aussi appelés SNP (Single Nucleotide Polymorphism), associés au risque de cancer du sein. Il s'agit de variations d'une seule paire de base,

chacune étant présente chez >0.5% des individus d'une population. Un variant seul est peu prédictif puisqu'il est associé à un risque relatif de cancer du sein < 1.2, souvent < 1.1. L'on peut en revanche utiliser dans le cadre de la recherche des scores combinant plusieurs centaines de variants pour estimer le risque (19, 20). Le nombre de variants utilisables (associés à des modèles de critères cliniques et de densité mammaire) a très rapidement augmenté : 18 pour l'étude PROCAS associée au Tyrer Cuzick (21), 72 pour le Collaborative Oncological Gene environment Study (COGS) (22) ou 313 pour le modèle iCARE (23-25). Avec les avancées techniques, les coûts de ces méthodes ont rapidement diminué. Les premières études montraient un apport modeste des variants dans la pertinence du calcul du risque (26, 27), les études plus récentes suggèrent une meilleure stratification (22-25). Cependant des études cliniques de pertinence et de validation indépendante sont nécessaires et c'est notamment le cas de l'étude MyPEBS (18).

Une optimisation du dépistage des cancers du sein basé sur l'évaluation du risque et l'accompagnement personnalisé des femmes passe également par une accessibilité et une évaluation des consultations dédiées. La consultation que nous avons mis en place est totalement prise en charge ce qui a pour objet de réduire le risque d'inégalité d'accès pour motifs économiques. De plus, cette consultation a été initiée en milieu universitaire pour être adaptée et évaluée lors de sa mise en place (tous les dossiers sont systématiquement revus lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour vérifier la pertinence et la praticité des arbres décisionnels). Nous organisons par ailleurs des sessions de formation autour de l'évaluation du risque et de l'utilisation des logiciels pour les médecins de ville. Enfin l'implication du gynécologue de la patiente et de son médecin traitant sont des éléments essentiels pour l'application du suivi et des mesures de prévention (28).

Cette consultation vise à évoluer pour pouvoir se généraliser et, peut-être, à terme être en partie réalisée aussi par des personnels non médicaux formés. D'autres consultations de ce type s'ouvrent en France comme à l'hôpital Tenon ou à Gustave Roussy. Des discussions sont en cours avec l'INCa (Institut National du Cancer) pour voir si ce type de consultation pourrait être diffusé par l'intermédiaire du site AMELI pour pouvoir s'adresser au plus grand nombre.

Conclusion

Une majorité de femmes ayant consulté sur la plateforme d'évaluation des risques en sénologie ont eu un changement de surveillance par rapport à la surveillance standard ne prenant pas en compte ses spécificités. Près de la moitié des femmes avait une indication possible ou certaine à une consultation d'oncogénétique. Quarante pourcents des femmes étaient satisfaites ou très satisfaites de cette consultation. Cette consultation permet d'identifier, de conseiller, d'orienter les femmes et est vécu favorablement par celles-ci.

Références

1. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
2. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1438-1447.
3. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, Davidson B, Montgomery RC, Crowley MJ, McCrory DC, Kendrick A, Sanders GD. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615-34.
4. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-2017-20182>
5. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(5):781-787.
6. Zielonke N et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:191–206
7. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. <http://www.santepubliquefrance.fr/>
8. <https://pgrc.sorbonne-universite.fr/>
9. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23:1111–1130.

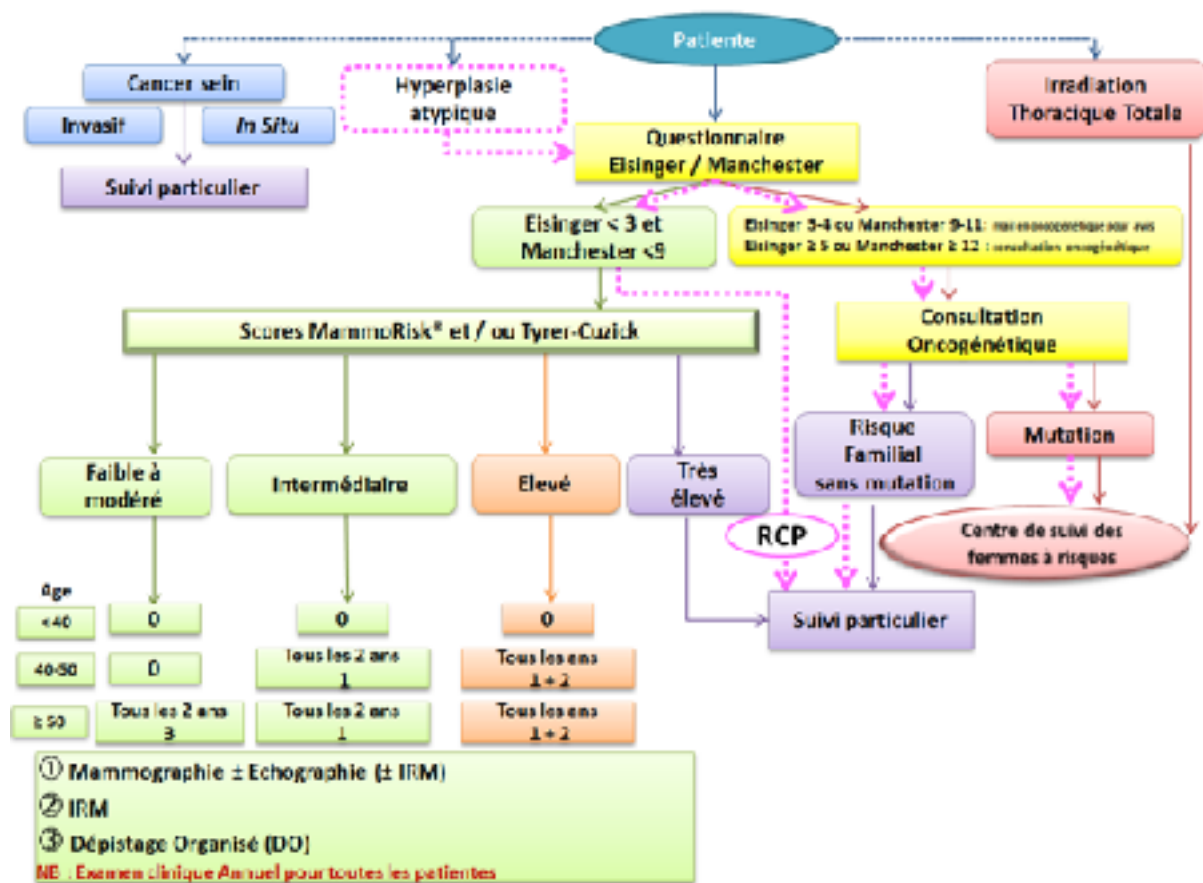
10. Brentnall AR, Cuzick J, Buist DSM, Bowles EJA. Long-term Accuracy of Breast Cancer Risk Assessment Combining Classic Risk Factors and Breast Density. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):e180174.
11. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Boyer B, Gauthier E, Helin V, Loshkajian A, Ragusa S, Delaloge S. A new automated method to evaluate 2D mammographic breast density according to BI-RADS® Atlas Fifth Edition recommendations. *Eur Radiol.* 2019 Jul;29(7):3830-3838.
12. Dartois L, Gauthier É, Heitzmann J, Baglietto L, Michiels S, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Delaloge S, Ragusa S, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G. A comparison between different prediction models for invasive breast cancer occurrence in the French E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):415-26.
13. Eisinger F., Julian-Reynier C., Chabal F., et al. Acceptable strategies for dealing with hereditary breast/ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 89 (1997), p. 731
14. Evans DGR, Eccles DM, Rahman N, Young K, Bulman M, Amir E, Shenton A, Howell A, Lalloo F. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet* 2004;41(6):474–480
15. Evans DG, Harkness EF, Plaskocinska I, Wallace AJ, Clancy T, Woodward ER, Howell TA, Tischkowitz M, Lalloo F. Pathology update to the Manchester Scoring System based on testing in over 4000 families. *J Med Genet.* 2017 Oct;54(10):674-681.
16. Recommandations de santé publique Haute Autorité de Santé 03/2015 « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage » https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014_05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_synthese_vf.pdf

17. Delaloge S, Bachelot T, Bidard FC, Espie M, Brain E, Bonnefoi H, Gligorov J et al [Breast cancer screening: On our way to the future]. *Bull Cancer*. 2016 Sep;103(9):753-63.
18. <https://mypebs.eu/fr/>
19. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5):dju036.
20. Garcia-Closas M, Gunsoy NB, Chatterjee N. Combined associations of genetic and environmental risk factors: implications for prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(11):dju305
21. Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, van Veen EM, et al. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jul;176(1):141-148
22. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, Auer PL, Gaudet MM, Milne RL, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1295-1302.
23. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet*. 2019 Jan 3;104(1):21-34.
24. Pal Choudhury P, Wilcox AN, Brook MN, Zhang Y, Ahearn T, et al. Comparative Validation of Breast Cancer Risk Prediction Models and Projections for Future Risk Stratification. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(3):278-285.
25. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med*. 2019 Aug;21(8):1708-1718.
26. Wacholder S, Hartge P, Prentice R, et al. Performance of common genetic variants in breast-cancer risk models. *N Engl J Med*. 2010;362(11):986–993.

27. Gail MH. Discriminatory accuracy from single-nucleotide polymorphisms in models to predict breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(14):1037–1041.
28. Puzhko S, Gagnon J, Simard J, Knoppers BM, Siedlikowski S, Bartlett G. Health professionals' perspectives on breast cancer risk stratification: understanding evaluation of risk versus screening for disease. *Public Health Rev.* 2019 Feb 28;40:2.

Figures

Figure 1 Proposition d'arbre décisionnel de stratégie de surveillance selon chaque profil de patiente (RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire, IRM : Imagerie par résonance magnétique)



**Figure 2 : Comparaison des scores Mammorisk (MMR) (coté de 1 à 3) et Tyrer Cuzick (TC) (coté de 1 à 4) sur les 73 femmes ayant eu les 2 tests
 (A : tous âges confondus (n= 73) ; B : < 50 ans (n=45) et >50 ans (n=28))**

Figure 2A :

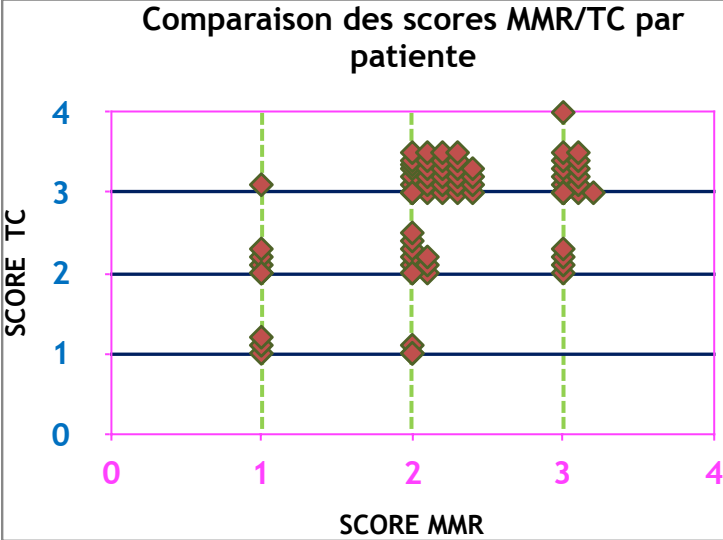
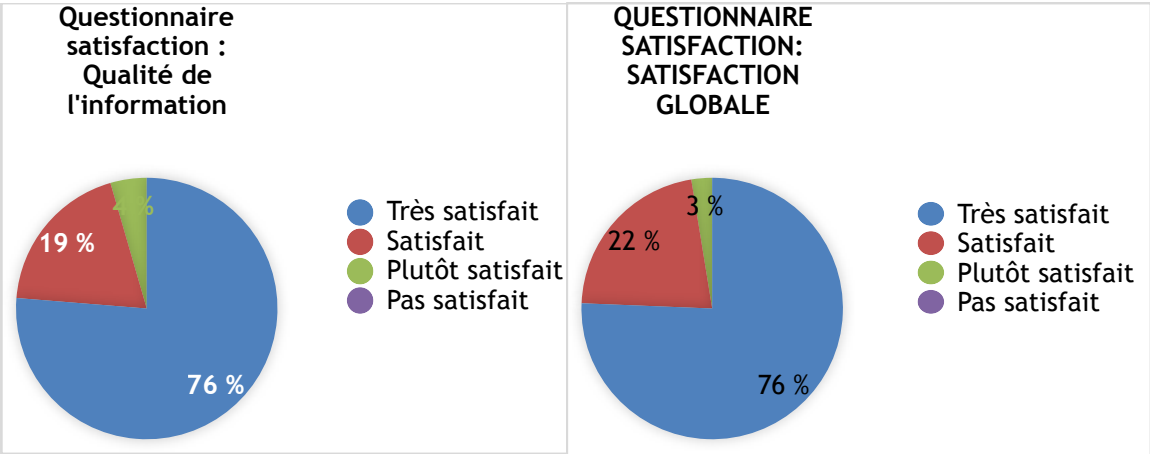


Figure 2B :

--	--

Figure 3 : Satisfaction des femmes à la suite de cette consultation (n=156)



Tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différents scores (ayant abouti aux choix des scores utilisés en consultation) (* version la plus récente)

	GAIL-BRCAT	MMR	BODICEA (latest)	IBIS (latest)
AGE	OUI	OUI	OUI (année de naissance)	OUI
Questionnaire sur les FDR de cancer du sein	N/1^{er} degré	N/1^{er} degré , si 2 ^{ème} degré → changer d'algorithme	Pedigree+++ (N → 3 ^{ème} degré + âge au diagnostic)	Pedigree++ (N → 3 ^{ème} degré + âge au diagnostic)
Densité mammaire++ mode de vie, IMC...	NON	OUI	OUI	OUI
Antécédent de biopsie mammaire	binaire	binaire	NON	binaire
Age à la ménopause	OUI	NON	OUI	OUI
Age à la naissance du 1^{er} enfant	OUI	NON	OUI	OUI
Facteurs génétiques incluant BRCA1-2	NON	NON	OUI (5) optionnel	OUI (5) optionnel
Score de Risque Polygénique (PRS)	NON	OUI en cours (76 SNP) optionnel	OUI (313 SNP) optionnel	OUI optionnel
Race ou Ethnie (Ashkenaze)	POSSIBLE	NON	POSSIBLE	POSSIBLE
Autres	NON	NON	++ mode de vie, IMC...	++ mode de vie, IMC...

(IMC : Indice de masse corporelle, SNP : single-nucleotide polymorphism)

Tableau 2 : Caractéristiques des patientes

Age médian, années [min-max] n=164	18 [18-43]
Mode de découverte de la consultation n=164	Professionnel de santé 102 (62,2%) (Dont 47 en ville et 55 hospitaliers) Médias 45 (27,4%) Proche 17 (10,4%)
Antécédents familiaux 1 ^{er} degré et/ ou 2 ^{ème} degré n=164	Oui 123 (75%) Non 41 (25%)
Densité mammaire n=103 (60 femmes <50 ans et mammographie non faite, 1 femme non disponible et 51 ans)	A 8 (7,8%) B 25 (24,3%) C 60 (58,2%) D 10 (9,7%)
IMC médian [min-max] n=155	22,7 kg/m ² [15,8 ; 43,8]
IMC > 30 n=155	Oui 22 (14,2%) Non 133 (85,8%)

(IMC : indice de masse corporelle)

Tableau 3 : Résultats des scores d'Eisinger et de Manchester

N = 164	Eisinger		Manchester		Même NIVEAU D'INDICATION pour les 2 SCORES	
	Nombre de patientes	% patientes	Nombre de patientes	% patientes	Nombre de patientes	% patientes
P A S d'indication	87	53%	96	58%	79	48,2%
Indication POSSIBLE	46	28%	16	10%	15	9%
Indication CERTAINE	31	18%	52	31,7%	27	16,5%
Total	164	100%	164	100%	121	74%