



HAL
open science

Évaluation et communication du risque individuel de cancer du sein en population générale: étude prospective multicentrique RIVIERA

Lucie Veron

► **To cite this version:**

Lucie Veron. Évaluation et communication du risque individuel de cancer du sein en population générale: étude prospective multicentrique RIVIERA. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03199497

HAL Id: dumas-03199497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03199497>

Submitted on 15 Apr 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°189

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation et communication du risque individuel de cancer du sein
en population générale : étude prospective multicentrique RIVIERA

Présentée et soutenue publiquement
Le 10 octobre 2019

Par

Lucie VERON

Née le 12 septembre 1990 à Munich (Allemagne)

Dirigée par Mme le Docteur Suzette Delaloge

Jury :

Mme Le Professeur Geneviève Plu-Bureau, PU-PH Présidente

Mme Le Professeur Catherine Uzan, PU-PH

M. Le Professeur Jean-François Morere, PU-PH

Mme Sandrine De Montgolfier, MCU

Remerciements

Au Dr Suzette Delalogue,

Merci de m'avoir proposée ce sujet de thèse et d'avoir accepté de me guider, en étant ma directrice de thèse. Tu es mon mentor, et je suis honorée de travailler avec toi très prochainement. J'espère que je ne te décevrai pas !

Au Pr Geneviève Plu-Bureau,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse. C'est en passant dans votre service en étant externe que j'ai décidé de devenir gynécologue médicale et je vous en remercie, car je ne l'ai jamais regretté.

Au Pr Catherine Uzan et au Pr Jean-François Morère,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Le dépistage du cancer du sein est un sujet qui touche à la fois les gynécologues et les oncologues. Il était donc important que les 2 professions soient représentées dans le jury.

A Sandrine de Montgolfier,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Le dépistage personnalisé du cancer du sein ouvre la voie à une réflexion morale, éthique et sociale extrêmement riche. Votre présence permet d'élargir le débat. J'espère avoir l'occasion de travailler avec vous dans l'avenir.

A Valérie Hélin, Emilien Gauthier et Lionel Tritschler de Prédilife,

Merci pour votre aide dans l'installation du logiciel Mammorisk® chez les médecins dans le cadre de la collaboration avec l'étude RIVIERA et pour votre sympathie.

Aux médecins investigateurs,

Merci d'avoir accepté de participer à l'étude RIVIERA et d'avoir pris le temps d'inclure des femmes dans cette étude.

A la Fondation ARC,

Merci d'avoir financé cette étude.

Aux femmes,

Merci d'avoir participé à l'étude RIVIERA et de rendre passionnant le métier de gynécologue médical. Merci également pour votre soutien inconditionnel pour promouvoir la gynécologie médicale.

A Arnaud Gbennou et au Dr Ines Vaz-Duarte-Luis,

Merci pour votre contribution à la partie statistique de cette thèse.

Et bien sûr, un énorme MERCI :

A mes parents et toute ma famille, pour leur soutien et leur amour,

A Elisabeth Stachler, ma belle-mère, pour la relecture de la thèse et les corrections orthographiques,

Aux girls, Aude, Jo, MB, Philine et Marine, pour leur amitié fidèle, le soutien moral, les encouragements, sans oublier la déconne,

A Elisa, ma « workaholic » préférée, pour les conseils et les restaurants italiens,

Aux amis et aux proches que je n'ai pas cités,

A tous mes cointernes, qui ont rendu l'internat bien plus sympa,

Et à Mathieu, mon mari, l'homme de ma vie, pour son soutien, sa patience et son amour depuis bientôt 10 ans. C'est grâce à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue et encouragée dans les choix importants.

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
1^{ERE} PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE RIVIERA	21
CHAPITRE 1 : DONNEES GENERALES SUR L'ETUDE RIVIERA	21
CHAPITRE 2 : DESCRIPTION DES QUESTIONNAIRES	29
CHAPITRE 3 : EVALUATION DU RISQUE INDIVIDUEL DE CANCER DU SEIN.....	31
CHAPITRE 4 : MON ROLE DANS L'ETUDE RIVIERA.....	39
2^{EME} PARTIE : RESULTATS DE L'ETUDE RIVIERA.....	40
CHAPITRE 1 : ANALYSE DE L'OBJECTIF PRINCIPAL (TAUX DE PARTICIPATION)	40
CHAPITRE 2 : CARACTERISTIQUES DES FEMMES QUI ONT PARTICIPE A L'ETUDE RIVIERA.....	41
CHAPITRE 3 : TAUX DE REPONSES AUX QUESTIONNAIRES	44
CHAPITRE 4 : ESTIMATION PAR LES FEMMES DE LA QUALITE DES INFORMATIONS TRANSMISES	45
CHAPITRE 5 : RISQUE PERSONNALISE DE CANCER DU SEIN ET ANXIETE	46
CHAPITRE 6 : CONNAISSANCES DU RISQUE DE CANCER DU SEIN	51
CHAPITRE 7 : CONNAISSANCES DU PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI ET ADHESION AU SUIVI PERSONNALISE	54
3^{EME} PARTIE : DISCUSSION, CONCLUSION.....	57
BIBLIOGRAPHIE	67
ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRES.....	78
ANNEXE 2 : CARACTERISTIQUES ET MODALITES DE DEPISTAGE DES FEMMES INCLUSES DANS L'ETUDE RIVIERA	88
ANNEXE 3 : SATISFACTION CONCERNANT LES INFORMATIONS DONNEES AUX PARTICIPANTES	90
ANNEXE 4 : ANXIETE.....	91
ANNEXE 5 : EVALUATION DES CONNAISSANCES	95
ANNEXE 6 : MODALITES HABITUELLES DE DEPISTAGE SELON LA CATEGORIE DE RISQUE	99
ANNEXE 7 : CONNAISSANCES DU PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI	100

Table des illustrations

FIGURE 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine.....	7
FIGURE 2 : Taux brut de participation au dépistage du cancer du sein en France de 2003 à 2017	9
FIGURE 3 : Taux bruts de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein en France en 2016.....	10
FIGURE 4 : Recours à la mammographie selon l'âge des femmes selon les données 2008-2009 de l'EGB	13
FIGURE 5 : Déroulé de la consultation d'inclusion dans l'étude RIVIERA	26
FIGURE 6 : Les différentes étapes pour estimer le risque de cancer du sein	32
FIGURE 7 : Aperçu de l'interface du logiciel sur l'ordinateur du médecin investigateur.....	34
FIGURE 8 : Exemple d'un compte-rendu des résultats comprenant l'estimation du risque et le programme personnalisé de dépistage et de prévention.....	36
FIGURE 9 : Taux de participation à l'étude RIVIERA.....	40
FIGURE 10 : Répartition des âges des femmes dans les 3 cohortes	41
FIGURE 11 : Répartition des catégories de risque de cancer du sein dans les 3 cohortes	42
FIGURE 12 : Taux de réponse aux 3 questionnaires.....	44
FIGURE 13 : Taux de satisfaction des femmes concernant les informations données sur leur risque de cancer du sein.....	45
FIGURE 14 : Mesure de l'anxiété-état à 48 heures selon les 3 cohortes	46
FIGURE 15 : Evolution de la mesure de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an selon les 3 cohortes ..	47
FIGURE 16 : Anxiété-trait à 48 heures selon les différentes catégories de risque	48
FIGURE 17 : Anxiété-état à 48 heures selon les différentes catégories de risque.....	48
FIGURE 18 : Evolution de la mesure de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an selon les catégories de risque.....	49
FIGURE 19 : Auto-estimation du risque de cancer du sein à l'inclusion	51
FIGURE 20 : Evolution de l'auto-estimation du risque de cancer du sein	52
FIGURE 21 : Evolution de la comparaison du risque de cancer du sein par rapport aux femmes du même âge (toutes les femmes).....	53
TABLEAU 1 : Caractéristiques des 3 modèles de risque de cancer du sein les plus utilisés en population générale	17
TABLEAU 2 : Grille de cotation pour le score d'Eisinger	31
TABLEAU 3 : Programmes personnalisés de suivi adapté au risque de cancer du sein.....	38

Introduction

Situation du cancer du sein en France

Le cancer du sein est un enjeu de santé publique majeur dans les pays occidentaux et en particulier en France. En effet, il s'agit du premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité, avec près de 59000 nouveaux cas estimés et 12000 décès en 2017 en France (1). L'incidence du cancer du sein a augmenté fortement au cours des dernières décennies, surtout entre 1980 et 2000 (en moyenne +2,7% par an) puis a diminué entre 2005 et 2012 (-1,5% par an) avant de ré-augmenter. La mortalité par cancer du sein a, quant à elle, diminué régulièrement depuis 2005 (-1,5% par an) mais reste élevée (Figure 1).

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein de 1980 à 2012 en France métropolitaine



Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa, INCa 2016

Actuellement, la survie nette standardisée sur l'âge est en France de 87% à 5 ans et 76% à 10 ans (1). Malheureusement, le cancer du sein métastatique reste à ce jour incurable et la survie médiane après diagnostic des métastases varie de 13 mois pour les cancers triple négatifs à 56 mois pour les cancers HER2 positifs (2). Bien qu'on assiste à une désescalade thérapeutique

dans les cancers du sein localisés, notamment concernant la chirurgie et la chimiothérapie (3,4), les traitements adjuvants du cancer du sein restent lourds et peuvent provoquer des séquelles importantes à long terme (5).

Le pronostic et, avec lui, la lourdeur des traitements, sont liés à la biologie du cancer (en particulier les différents sous-types histologiques) mais également de façon majeure, au stade au diagnostic (3,4). Il est donc important de pouvoir diagnostiquer le cancer du sein le plus tôt possible afin que les patientes reçoivent les thérapeutiques les moins délétères possibles tout en ayant les meilleures chances de guérison.

Dépistage du cancer du sein

Le dépistage du cancer du sein en population générale a été généralisé dans de très nombreux pays occidentaux sur la base de données d'études randomisées obtenues dans les années 1990 (6–8). Ces études ont montré une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein d'environ 20% sur la population globale (30% chez les femmes qui faisaient réellement les mammographies de dépistage). Plusieurs réactualisations des résultats et des bénéfices du dépistage ont été publiées depuis, mais avec des interprétations variables de ces nouvelles données, dues à des méthodologies hétérogènes et des incidences et prises en charge médicales différentes (9–14). Néanmoins, le panel indépendant du Royaume-Uni conduit par Sir Marmot en 2013 a estimé qu'avec un dépistage mammographique débutant à 50 ans, un décès par cancer du sein était évité pour 250 femmes invitées au dépistage (15).

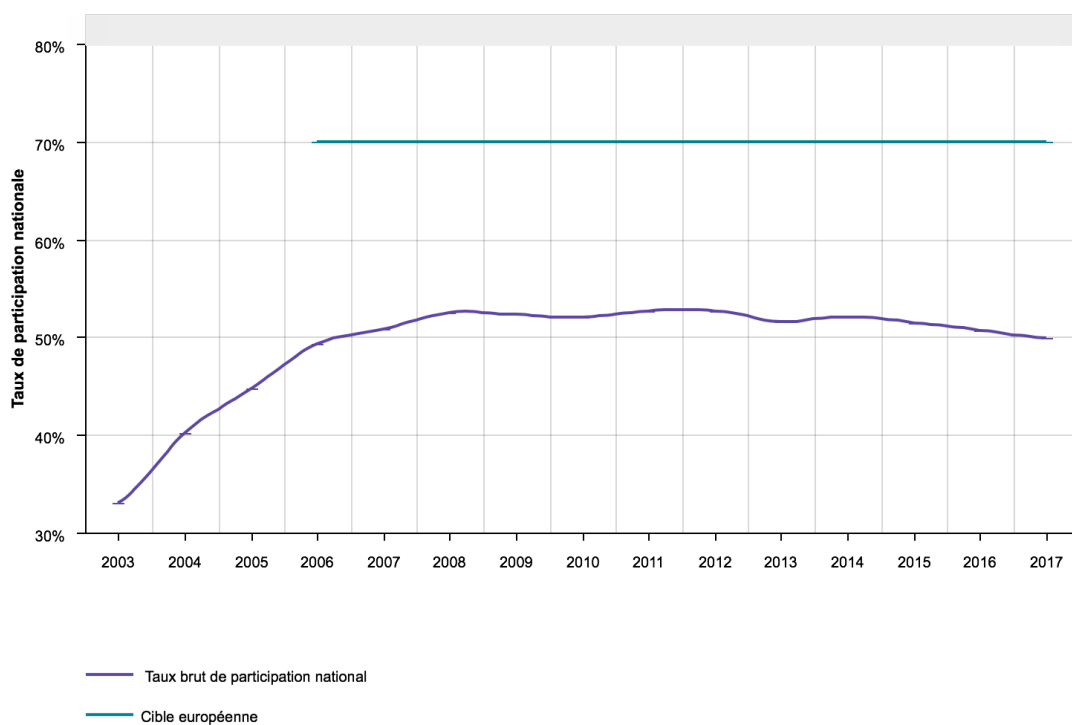
La plupart des dépistages organisés du cancer du sein s'adressent aux femmes de 50 à 74 ans, mais certains pays incluent des tranches d'âges différentes (50-69 ans, 45-70 ans, ou 40-74 ans). La commission Européenne recommande absolument un dépistage mammographique à partir de 50 ans mais suggère un bénéfice entre 45 et 50 ans, à considérer au cas par cas.

Le dépistage organisé des pays occidentaux comporte la plupart du temps une mammographie à réaliser tous les 2 ans avec échographie si besoin, ou tous les ans (comme dans quelques états américains) ou tous les 3 ans (Royaume-Uni). En France, le dépistage organisé du cancer du sein, généralisé depuis 2004, s'adresse aux femmes entre 50 et 74 ans, et comporte une mammographie numérique double incidence (face et oblique externe) bilatérale tous les 2 ans avec double lecture (16). Sur la période 2015-2016, 38905 cancers de sein (*in situ* et invasifs,

hormis les carcinomes lobulaires *in situ*) ont été diagnostiqués dans le cadre du dépistage organisé, soit 7,5 cancers pour 1000 femmes dépistées (16).

Malgré la bonne performance du dépistage et les bénéfices indéniables du dépistage sur la mortalité et la détection précoce des cancers du sein, le taux de participation reste faible en France, aux alentours de 50% (49,9% en 2017) alors que l'objectif est de 70% pour que le dépistage soit efficient. Ce taux reste stable depuis quelques années, après une nette augmentation au début de sa généralisation (Figure 2).

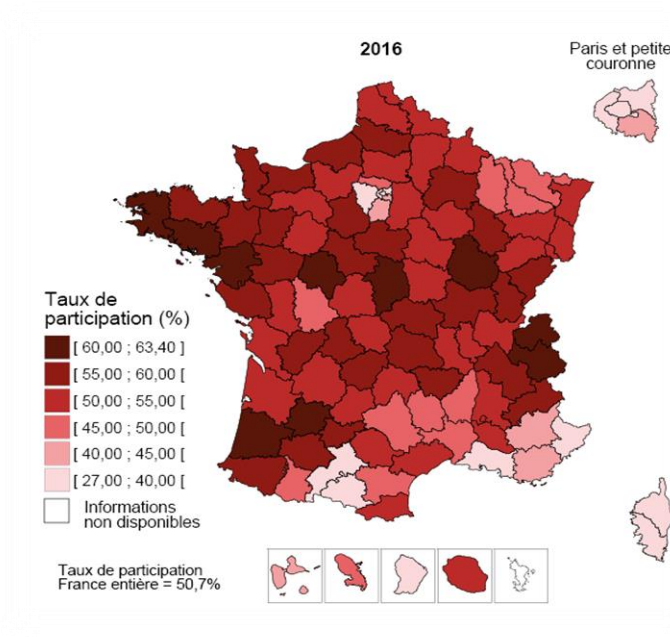
Figure 2 : Taux brut de participation au dépistage du cancer du sein en France de 2003 à 2017



Source : Santé publique France – Données issues des structures départementales du dépistage organisé du cancer du sein. Dernière mise à jour 21/09/18

Cependant, ce chiffre varie selon les régions, de 27% à Paris jusqu'à 63,4% en Loire-Atlantique en 2016 (Figure 3). A ce dépistage organisé s'ajoute une particularité française : le dépistage individuel, à la demande de la patiente ou du médecin. Entre 10 et 15% des femmes entre 50 et 74 ans ont une prescription de mammographie, hors cadre du dépistage organisé.

Figure 3 : Taux bruts de participation au programme de dépistage organisé de cancer du sein en France en 2016



Source : e-cancer.fr

Critiques du dépistage actuel du cancer du sein

Des critiques s'élèvent à l'encontre des programmes de dépistage organisés du cancer du sein existants, au sein de la communauté médicale et de la population. Les interprétations des études randomisées et des méta-analyses sont très hétérogènes avec des écarts allant de 40 à 700 décès évités pour 100000 femmes dépistées. La diminution attendue des stades avancés reste modeste (17–19). Des études ont tenté d'évaluer les bénéfices du dépistage organisé en vie réelle (réduction de la mortalité, baisse de l'incidence des stades avancés de cancer du sein) (20). Les bénéfices attendus (1 décès sur 5 évité) ou réels (très difficiles à évaluer, mais la baisse des stades au diagnostic semble moindre qu'attendue) paraissent faibles à certains, face aux risques du dépistage, comme le « surdiagnostic », les faux positifs, les cancers de l'intervalle et le risque de cancer radio-induit.

L'hétérogénéité des bénéfices observés est en partie due à des variations méthodologiques, mais sans doute également aux améliorations des techniques de dépistage, des thérapeutiques et aux changements comportementaux vis-à-vis de certains facteurs de risque (diminution de la prescription du traitement hormonal de la ménopause, recul de l'âge à la première

grossesse) (13). De plus, l'impact réel du dépistage sur la lourdeur des traitements et la morbidité a été peu étudié et est difficilement évaluable, étant donné les modifications parallèles des thérapeutiques vers une désescalade.

En France, une concertation citoyenne a eu lieu en 2016 avec rédaction d'un rapport exposant les principales inquiétudes des femmes face au dépistage, tel qu'il est proposé actuellement (20). Les principaux points critiqués étaient : « le surdiagnostic », le risque de faux positifs, l'existence de cancers de l'intervalle malgré le dépistage (cancer survenu entre 2 mammographies de dépistage) et le risque de cancers du sein radio-induits.

Le « surdiagnostic » est le diagnostic de cancers du sein qui n'auraient jamais eu de conséquences sur la santé et l'espérance de vie s'ils n'avaient pas été dépistés. Ces cancers « surdiagnostiqués » entraînent des traitements non nécessaires qui altèrent la qualité de vie. Le taux de « surdiagnostic » ne peut être réellement mesuré qu'en comparant deux populations, l'une avec dépistage et l'autre sans dépistage, avec un recul à très long terme. La plupart des publications concernent donc des estimations et sont potentiellement caduques au vu des améliorations des techniques d'imagerie depuis les 20 dernières années. Le taux de cancer du sein « surdiagnostiqués » est estimé entre 1 et 15% (21–24) de tous les cancers identifiés, selon le type d'études et la méthode d'estimation. Il est impossible après diagnostic d'identifier si un cancer était un « surdiagnostic » ou pas. Ce taux semble beaucoup plus haut si on ne considère que les carcinomes intracanalaires : probablement autour de 40 à 50% (25).

Les faux positifs sont des résultats considérés positifs au dépistage conduisant à des examens complémentaires et dont le résultat final est une lésion bénigne. En principe, seuls les examens conduisant à une biopsie qui s'avère bénigne devraient être considérés comme faux positifs, mais certaines études considèrent comme faux positifs les mammographies conduisant à une échographie complémentaire. Le taux cumulé de faux positifs peut atteindre 20% chez une femme qui a effectué un dépistage tous les 2 ans entre 50 et 70 ans (26), et peut être responsable de tests supplémentaires (complément d'imagerie, voire biopsie) générant des surcoûts et surtout une anxiété importante pour la femme (27,28).

La mammographie possède des performances diagnostiques imparfaites, en particulier en terme de sensibilité, évaluée à 82,5%, avec un taux de 17% de cancers de l'intervalle en France actuellement (29).

Enfin, la mammographie entraîne une irradiation mammaire qui peut être responsable de cancers radio-induits dans 10 cas pour 100000 femmes dépistées tous les 2 ans entre 50 et 69

ans (30). Mais ce risque demeure faible, et le bénéfice en termes de décès par cancer du sein évité est bien supérieur.

La concertation citoyenne a aussi fait ressortir le besoin des femmes d'avoir une information complète sur les bénéfices et les risques du dépistage, afin de pouvoir prendre une décision en connaissance de cause et favoriser l'adhésion au dépistage sur le long terme, sans générer d'anxiété (20).

Place d'un dépistage personnalisé en fonction du risque personnel de cancer du sein

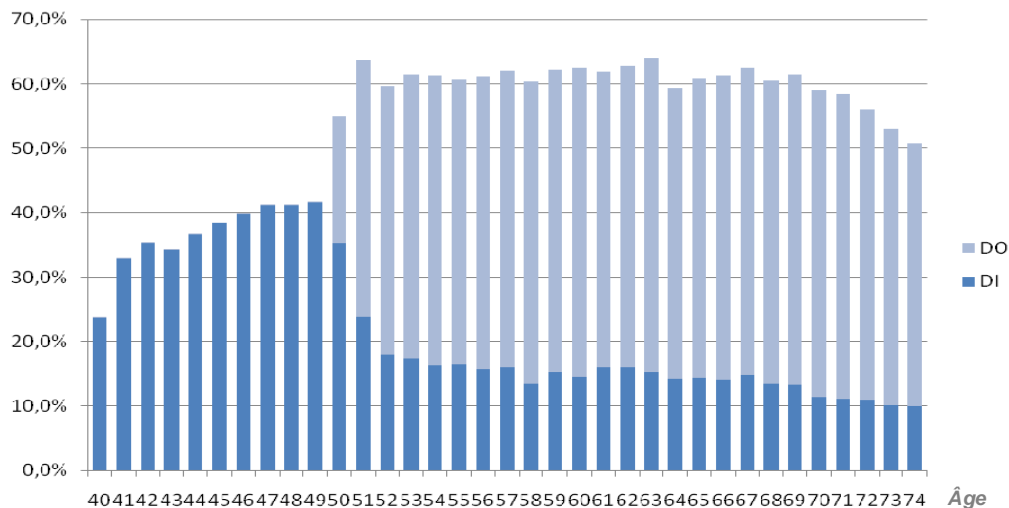
Parmi les possibilités d'amélioration du dépistage, le dépistage personnalisé du cancer du sein, adapté au niveau de risque individuel à un temps donné, est une piste majeure de recherche (31–33). Cette approche émerge comme une médecine « 4P » (prédictive, préventive, personnalisée, participative) (34,35). Les clés de la mise en place du dépistage personnalisé du cancer du sein sont l'identification de différents niveaux de risque de cancer du sein, une perception adéquate de leur risque par les femmes et une modification adaptée de leurs comportements de santé (dépistage, prévention), afin d'aboutir à une réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein.

Des programmes de dépistage personnalisé existent déjà, notamment chez les femmes à haut risque génétique de cancer du sein, en particulier pour les mutations germinales des gènes BRCA1/2, TP53, PALB2, CDH1, PTEN ainsi que chez les femmes à très haut risque non génétique (antécédent d'irradiation thoracique, de lésion atypique du sein ou de cancer du sein) (36). L'objectif d'un dépistage personnalisé en population générale, donc chez des femmes sans risque particulier, serait de pouvoir alléger ou au contraire alourdir les modalités de dépistage chez ces femmes, en fonction de leur niveau de risque. Cela nécessite des outils fiables, reproductibles, simples, utilisables en pratique courante, permettant de calculer un risque de cancer du sein et de distinguer plusieurs niveaux de risque au sein d'une population a priori à risque non élevé.

Actuellement en France, les femmes de 40 à 50 ans ne sont pas éligibles au dépistage organisé du cancer du sein. Il n'existe pas de recommandations officielles de suivi. Ainsi, le dépistage du cancer du sein chez ces femmes n'est réalisé que de façon individuelle, sur prescription du médecin. Ce dépistage individuel est fréquent : en 2005, selon un baromètre santé Inpes basé

sur la déclaration des femmes, 77,6% des femmes entre 40 et 49 ans interrogées ont rapporté avoir eu recours à la mammographie au moins une fois dans leur vie et pour 46,9%, la mammographie avait été réalisée dans les 2 années précédant l'enquête. Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie qui inclut uniquement les bénéficiaires du régime général, le recours à la mammographie en dépistage individuel était modéré à 40 ans (23,7%) et augmentait nettement dès 41 ans (33%) pour dépasser 40% entre 47 et 49 ans. Parmi ces femmes, 62,4% avaient eu une échographie en même temps que la mammographie (37).

Figure 4 : Recours à la mammographie selon l'âge des femmes selon les données 2008-2009 de l'EGB (DO : dépistage organisé, DI : dépistage individuel)



Source : Haute Autorité de Santé (HAS) (2011)

Après une évaluation détaillée de la littérature concernant le dépistage chez les femmes entre 40 et 49 ans, la conclusion du rapport de l'HAS en 2013 était en défaveur d'un dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes âgées de 40 à 49 ans et recommandait un dépistage fondé sur l'évaluation individuelle du risque et les préférences de la femme. Cependant, un suivi annuel par examen clinique des seins était recommandé.

La recherche en termes de dépistage personnalisé du cancer du sein doit donc cibler les femmes qui n'ont pas de facteurs de risque identifiables majeurs de cancer du sein et qui participent au dépistage organisé (les femmes de la population générale entre 50 et 74 ans),

ainsi que celles qui ne sont pas incluses dans la population cible du dépistage organisé mais pour qui la question d'un dépistage se pose (les femmes entre 40 et 50 ans).

Facteurs de risque de cancer du sein

Afin de pouvoir construire des modèles mathématiques permettant d'estimer un risque de cancer du sein, il est nécessaire d'identifier les différents facteurs de risque de cancer du sein et leur degré d'importance.

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Le premier facteur de risque est le genre : plus de 99% des cancers du sein concernent les femmes. Le deuxième facteur de risque le plus important est l'âge : le risque relatif de cancer du sein augmente régulièrement avec l'âge.

Certains antécédents personnels sont associés à un haut risque de cancer du sein : c'est le cas des antécédents personnels de cancer du sein ou de l'ovaire, de lésions bénignes atypiques du sein (38) ou d'irradiation thoracique dans l'enfance (39).

Environ 15 à 20% des cancers du sein surviennent dans un contexte d'antécédents familiaux de cancer du sein. Plus il existe de cas de cancers du sein chez des apparentés au 1^{er} et au 2^{ème} degré, plus le risque de cancer du sein augmente. Il dépend également de l'âge auxquels les apparentés ont développé leur cancer du sein (40,41). Environ 5 à 10% des cancers du sein sont clairement « héréditaires ». Les mutations prédisposant au cancer du sein les plus fréquentes sont les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (environ 5% des femmes atteintes de cancer du sein) ; elles prédisposent également au cancer de l'ovaire. La transmission de ces anomalies génétiques est autosomique dominante, avec une pénétrance très élevée. Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ont un risque cumulé de cancer du sein à 80 ans de 72%, il est de 69% pour les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA2 (42). D'autres mutations, plus rares, exposent aussi à une « prédisposition » autosomique dominante avec un risque élevé de cancer du sein et concernent les gènes PALB2, PTEN, CDH1, TP53, etc (43,44).

D'autres facteurs en particulier hormonaux ou concernant le mode de vie ont un impact modéré sur le risque de cancer du sein. Prendre un traitement hormonal de la ménopause augmente le risque de cancer du sein. Cet excès de risque dépend de la composition du traitement hormonal, de sa posologie et de la durée de prise (notamment au-delà de 5 ans) (45). Cinq ans de traitement hormonal substitutif combiné augmenteraient en moyenne le

risque à 1 cancer pour 50 utilisatrices selon cette méta-analyse publiée en 2019 (45). L'utilisation d'une contraception hormonale est associée à une augmentation de risque de cancer du sein modérée, estimée à 1 cancer du sein pour 7690 femmes utilisant une contraception hormonale (quel que soit le type) pendant 1 an (46). Certains facteurs hormonaux intrinsèques comme l'âge à la ménarche, l'âge à la première grossesse, la parité, l'allaitement et l'âge à la ménopause peuvent aussi avoir un impact sur le risque de cancer du sein (47). Le mode de vie influe également sur le risque de développer un cancer du sein. La consommation d'alcool est le facteur le plus clairement associé au risque de cancer du sein, avec une reconnaissance par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de l'association. Par ailleurs le surpoids, le manque d'activité physique et la diminution de consommation de fruits et légumes sont associés à un surcroît de risque de cancer du sein (48–50). Tous ces facteurs de risque hormonaux et liés au mode de vie ont un impact modéré sur le risque de cancer du sein, avec un risque relatif compris entre 1,1 et 3.

Depuis une vingtaine d'années, la densité mammaire en mammographie, a été étudiée et validée comme étant un facteur de risque de cancer du sein (51–53). Cette « densité mammographique » joue un double rôle, avec un rôle masquant qui augmente le risque de cancer d'intervalle, mais aussi avec une association réelle au risque de cancer du sein à long terme. La densité mammographique représente en fait un « biomarqueur », comportant plusieurs composants, résumant à la fois l'histoire génétique et hormonale de chaque femme à un temps donné (54,55).

Peut-on estimer le risque individuel de cancer du sein ?

Comme déjà mentionné plus haut, certaines femmes en situations à risque de cancer du sein bénéficient déjà de recommandations spécifiques de suivi : en cas d'antécédent personnel de cancer du sein, d'irradiation thoracique ou d'hyperplasie atypique du sein et en cas de mutation génétique prédisposante.

Comme les facteurs individuels, hormis les antécédents familiaux, ont un impact limité quand ils sont pris indépendamment les uns des autres, plusieurs modèles mathématiques multivariés ont été développés dans les 25 dernières années pour estimer le risque de cancer du sein en population générale. Tous ces modèles utilisent des variables cliniques

basées sur les antécédents familiaux, les antécédents personnels de lésions atypiques du sein ainsi que des variables qui résument en partie l'exposition hormonale endogène et exogène.

Ces modèles de risque de cancer du sein peuvent être séparés entre ceux qui utilisent principalement des facteurs de risque hormonaux et environnementaux et ceux qui se concentrent ou sont basés sur les facteurs de risque héréditaires (56). En effet, des modèles spécifiques ont été développés pour les populations à haut risque familial pour prédire le risque de mutation génétique (principalement les mutations BRCA1 et BRCA2) ainsi que le risque individuel de cancer du sein dans ce contexte : c'est le cas du modèle Claus (57), et plus récemment des modèles BRCAPRO (58,59) et BOADICEA (60–62). Le modèle BOADICEA a été récemment modifié pour introduire d'autres variables et permettre l'évaluation du risque individuel hors contexte familial.

Un modèle peut être utilisé s'il présente une bonne discrimination (AUC ou c-stat) et une bonne calibration (O/E) dans la population d'intérêt, mais aussi s'il a été validé dans des cohortes les plus larges, les plus prospectives et les plus indépendantes possibles. Les modèles correspondant le mieux à ces attentes en population générale sont les modèles BCRAT/Gail, IBIS (ou de Tyrer-Cuzick) et du Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC).

Le modèle de Gail (ou modèle BRCAT Breast Risk Cancer Tool) modifié est un modèle américain, développé à partir des facteurs de risque de cancer du sein suivants : l'âge, l'âge à la ménarche, le nombre de biopsies mammaires, la présence d'hyperplasie atypique sur les biopsies, l'âge au premier enfant, la densité mammaire et le nombre d'apparentés au premier degré ayant eu un cancer du sein (63). Il permet d'estimer un risque de cancer du sein à 5 ans. Dans les dernières études, ses performances sont un peu inférieures aux modèles plus récents.

Le modèle de risque de Tyrer-Cuzick (ou modèle IBIS, International Breast Cancer Intervention Study), est un modèle anglo-saxon, qui prend en compte : l'âge, l'indice de masse corporelle, la densité mammaire, des facteurs hormonaux (âge de la ménarche, âge à la première grossesse, âge de la ménopause, utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause), les antécédents personnels de cancer ovarien et leur âge de survenue, la présence d'une mutation BRCA1/2 identifiée, les antécédents de biopsie mammaire avec le diagnostic histologique et les antécédents familiaux de cancer du sein avec les âges de survenue. Il donne une estimation du risque de cancer du sein à 10 ans (64,65). Ce modèle est particulièrement intéressant pour les femmes à haut risque familial (il a été développé initialement dans ce contexte) : ses performances discriminantes sont élevées avec un AUC autour de 0,70 alors

qu'elles sont dans la moyenne des autres modèles de risque pour la population générale (AUC 0,57-0,60).

Le modèle de risque BCSC (Breast Cancer Surveillance Consortium) est un modèle américain développé dans des populations de dépistage (1 million de femmes) et comportant 5 facteurs de risque : l'âge, la race/ethnie, les antécédents familiaux de cancer du sein au 1^{er} degré, les antécédents de biopsie mammaire et la densité mammaire. Il donne une estimation du risque de cancer du sein à 5 et 10 ans (66).

Ces 3 modèles de risque de cancer du sein ont été validés internationalement. Ils permettent une catégorisation du risque de cancer du sein.

Tableau 1 : Caractéristiques des 3 modèles de risque de cancer du sein les plus utilisés en population générale

	Modèle de Gail ou BRCAT	Modèle de Tyrer- Cuzick ou IBIS	Modèle BCSC
Âge	X	X	X
Indice de masse corporelle		X	
Facteurs hormonaux	X	X	
Antécédents familiaux de cancer du sein	X	X	X
Lésions bénignes du sein	X	X	X
Densité mammaire	X	X	X
Antécédent personnel de cancer de l'ovaire		X	
Mutation BRCA1/BRCA2		X	
Race/ethnie			X

Ces modèles de risque ont été récemment modifiés en incluant des polymorphismes de nucléotides (SNP « single-nucleotid polymorphism »). Cet aspect sera discuté à la fin de la thèse.

Modèle de risque de cancer du sein utilisé dans l'étude RIVIERA

Le modèle de risque de cancer du sein utilisé dans l'étude RIVIERA, Mammorisk®, est un modèle dérivé du modèle américain BCSC présenté ci-dessus. Il permet d'estimer un risque de cancer du sein à 5 ans en utilisant 4 facteurs de risque de cancer du sein : âge, densité mammaire, antécédent de biopsie mammaire et antécédents familiaux de cancer du sein. Il a

été validé en population française en démontrant des performances discriminatoires similaires aux autres scores préexistants et équivalentes au BCSC, avec une AUC à 0,61 (67,68) et une bonne calibration sur deux populations de dépistage (Ile de France et Côte d'Or). Une estimation du risque de cancer du sein à 5 ans permet de diviser la population générale en 4 catégories de risque : risque modéré, intermédiaire, élevé et très élevé dont les définitions seront discutées plus loin. A chaque risque correspond un programme personnalisé de suivi (PPS) avec des recommandations sur la fréquence de dépistage, le type d'imagerie à utiliser, l'âge de début du dépistage, ainsi que des informations concernant la contraception, le traitement hormonal de la ménopause et l'utilité d'une consultation génétique. Ces recommandations s'appuient sur les recommandations françaises et internationales (69–71).

Ce modèle de risque de cancer du sein utilisé dans l'étude ainsi que les différentes catégories de risque de cancer du sein et les programmes personnalisés de suivi sont détaillés dans le chapitre 3 de la première partie.

Impact de l'évaluation individuelle du risque de cancer du sein

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont évalué l'impact potentiel d'une telle approche, sur le plan cognitif, comportemental et émotionnel. Ces études ont été conduites avant tout dans des populations à haut risque génétique.

Un des bénéfices attendu d'une évaluation individuelle de risque de cancer du sein serait d'accroître les connaissances des femmes à propos de leur risque individuel de cancer du sein, leur permettant de faire des choix informés concernant le dépistage (72) et les moyens de prévention, comme le changement du mode de vie (73,74). En effet, les études montrent que les femmes n'ont pas conscience de leur risque individuel de cancer du sein (75,76) avec une tendance à le surestimer (77). Cependant, après une intervention adaptée, les femmes pourraient avoir une meilleure estimation de risque de cancer du sein et améliorer leurs connaissances concernant la mammographie, ce qui pourrait les aider à faire un choix informé concernant le dépistage (77). Cependant, dans les études conduites jusqu'alors, le fait de recevoir une information personnalisée sur le risque de cancer du sein ne semble ni entraîner de changement vers un mode de vie plus sain (78,72) sauf chez les femmes à très haut risque de cancer du sein, porteuses de mutation BRCA1/BRCA2 (79), ni changer la fréquence de dépistage (80).

Un des risques d'une telle intervention serait, par contre, de créer un sentiment d'anxiété. Cela a été initialement évalué chez des femmes à haut risque de cancer du sein. Dans la méta-analyse de Hamilton et al de 2009 (81), le sentiment de détresse émotionnelle augmentait après que les résultats concernant la présence d'une mutation BRCA1/2 avaient été donnés, mais redescendait à son niveau pré-test avec le temps. Récemment, l'équipe de French et al (82) a publié des résultats de l'impact d'une évaluation du risque individuel de cancer du sein en population générale. Dans cette étude, les femmes ayant reçu une estimation de leur risque individuel avaient des niveaux d'anxiété inférieurs à ceux des femmes qui n'avaient pas reçu d'information sur leur risque individuel de cancer du sein. Cependant, les femmes à haut risque de cancer du sein étaient significativement plus anxieuses que celles présentant un risque plus modéré.

Etude européenne MyPeBS

Le dépistage personnalisé du cancer du sein est une voie de recherche majeure qui fait l'objet de nombreux travaux récents. La validation réelle d'une approche de stratification des risques pour le dépistage et la prévention ne peut être obtenue avec un niveau de preuve irréfutable, que par des études prospectives randomisées de grande ampleur. Une étude américaine Wisdom est en cours en Californie sur 100 000 femmes (dont 60 000 doivent être randomisées) pour valider une telle approche. Deux grandes études de cohortes débutent, Perspective au cCanada et Procas 2 au Royaume Uni, qui évaluent l'impact d'une approche de dépistage stratifié sur le risque individuel de cancer du sein dans les années à venir.

L'étude européenne MyPeBS (principal investigateur : Dr Suzette Delaloge, NCT 03672331) est une étude multicentrique randomisée financée par l'Union Européenne dont le sponsor est Unicancer. MyPeBS vise à prouver la non-infériorité d'un dépistage adapté au risque individuel des femmes par rapport au dépistage standard, en termes d'incidence des cancers du sein stade 2 ou plus à 4 ans. En effet, les cancers du sein stade 2 ou plus sont des cancers du sein définis comme étant de stade avancé, et ayant un moins bon pronostic les cancers du sein de stade précoce (stade 1) (83). Il y a donc tout intérêt à essayer de diminuer leur incidence. L'étude MyPeBS inclut des femmes âgées entre 40 et 74 ans sans antécédent personnel de cancer du sein ou situation déjà identifiée de très haut risque. L'étude a ouvert en 2019 dans 5 pays : la France, la Belgique, Israël, l'Italie et la Grande-Bretagne. L'étude doit

inclure 85000 femmes, qui seront randomisées entre la poursuite d'un dépistage standard selon leur pays et leur âge, et un dépistage stratifié en fonction de leur risque individuel de cancer du sein. Les femmes seront suivies pendant 4 ans. Cette étude permettra aussi d'évaluer différents aspects liés au dépistage personnalisé : taux de faux positifs et recours aux biopsies, impact socio-psychologique, évaluation des coûts, estimation du taux de cancers « surdiagnostiqués » et « surtraités », taux de faux négatifs de la mammographie et de cancers de l'intervalle, incidence stade-spécifique des cancers du sein (stade 1 à 4), évaluation de la mortalité à 10 et 15 ans, taux de cancers stade 2 ou plus dans la tranche d'âge 40-50 ans.

Conclusion

Le dépistage personnalisé du cancer du sein constitue un axe de recherche majeur en santé publique.

Un enjeu majeur est d'évaluer la faisabilité par les médecins et l'acceptabilité par les femmes, d'une consultation dédiée à l'information des femmes sur leur risque de cancer du sein. Cette consultation dispenserait également des conseils sur le schéma de dépistage et ses modalités.

Un autre enjeu est d'évaluer notre capacité à mettre en place à l'échelle d'une population, une telle évaluation du risque individuel. Les acteurs d'une telle prise en charge doivent être identifiés, les circuits préparés et évalués, les outils développés, etc.

Un troisième enjeu est d'en évaluer l'impact sur les connaissances de la personne, sur son attitude concernant le dépistage, mais aussi l'impact socio-psychologique potentiel de cette « catégorisation » du risque personnel.

L'étude RIVIERA a pour objectif d'apporter des réponses préliminaires à ces trois questions, qui seront ensuite évaluées à grande échelle dans l'étude européenne MyPeBS. RIVIERA est une pré-étude de « faisabilité » d'une délivrance de l'information individuelle sur le risque de cancer en médecine de ville, par des médecins généralistes, gynécologues et radiologues.

Première partie : Présentation de l'étude RIVIERA

Chapitre 1 : Données générales sur l'étude RIVIERA

Le titre de l'étude est : « Evaluation du niveau de **RI**sque de cancer du sein chez des femmes de la population générale par leur médecin de **VIII**E: faisabilité, **R**essenti, **A**ceptabilité, satisfaction, adhésion aux programmes de suivi », titre abrégé : RIVIERA.

Aspects réglementaires, financiers et éthiques

1) Réglementation

L'étude RIVIERA est une étude de catégorie 1 selon la loi Jardé (recherche interventionnelle qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle) portant sur les soins courants avec dispositif médical. Elle est enregistrée à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) sous le numéro ID-RCB 2016-A01082-49 et sur clinicaltrials.gov sous le numéro NCT02997384. Cette recherche de soins courants a été conduite conformément :

-à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative aux recherches biomédicales

-à la loi n°2006-450 du 18 avril 2006 relative à la recherche

-à la loi Informatique et Libertés (n°78-17) du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel,

-à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé aux dispositions législatives en vigueur.

L'étude RIVIERA a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) d'Ile de France le 03 octobre 2016 (2016-A1082-49) et l'accord du Comité Scientifique des Essais Thérapeutiques de l'Institut Gustave Roussy, identifié sous le numéro 2016/2422. Elle a été également déclarée à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL).

2) Promoteur et investigateurs

Le promoteur est l'Institut Gustave Roussy avec comme principal investigateur, le Dr Suzette Delalogue. Les autres investigateurs sont 10 radiologues, 10 médecins généralistes et 10 gynécologues installés en ville et qui ont accepté d'inclure des femmes dans l'étude RIVIERA.

3) Financement

L'étude a été financée par la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.

4) Information et non-opposition des participantes

Le médecin, lors d'une consultation de routine, proposait à la patiente de participer à cette recherche de soins courants et l'informait :

- de l'objectif et du déroulement de l'étude et de ce qui lui sera demandé pendant l'étude,
- du traitement informatisé des données la concernant et de son droit d'accès, d'opposition et de rectification à ses données.

Une note d'information était remise aux participantes au moment de la consultation. Après en avoir pris connaissance, la patiente, si elle acceptait de participer, devait dater et signer le formulaire de non-opposition (triplicata). Ce formulaire de non-opposition devait également être signé par le médecin. Deux exemplaires étaient conservés par le médecin et une copie était remise à la participante.

La participante pouvait, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données dans le cadre de l'étude. La participante pouvait à tout moment décider de mettre un terme à sa participation à l'étude.

5) Protection des données

Les données des femmes incluses dans l'étude étaient anonymisées avec désignation par un numéro d'inclusion sans aucune autre donnée transmise informatiquement. Les femmes étaient informées et l'étude conduite conformément aux règles en vigueur de protection des données. La base de données anonyme complète destinée aux analyses statistiques est

hébergée par le promoteur dans le département de Biostatistiques et Epidémiologie de Gustave Roussy.

Méthodologie de l'étude RIVIERA

1) Type d'étude

L'étude RIVIERA est une étude prospective multicentrique (30 médecins investigateurs comportant 10 radiologues, 10 médecins généralistes et 10 gynécologues) française, suivant 3 cohortes parallèles : femmes recrutées par les 10 radiologues, femmes recrutées par les 10 médecins généralistes et femmes recrutées par les 10 gynécologues.

2) Dates et durée d'inclusion

La durée d'inclusion prévue était de 6 mois avec une durée maximale de suivi après inclusion de 1 an. Les femmes ont été incluses entre décembre 2016 et juillet 2017. La date de fin de suivi de l'étude était le 01 septembre 2018, date de réception du dernier questionnaire analysé.

3) Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer l'acceptabilité lors de consultations de ville (chez 3 groupes parallèles de médecins : médecin généraliste, gynécologue ou radiologue), d'une information et sensibilisation au risque individuel de cancer du sein et à des mesures de prévention personnalisée, chez des femmes de 40 à 74 ans, avec pour support le logiciel Mammorisk®.

4) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- à 48 heures la connaissance par la patiente, de son risque personnel de cancer du sein et des recommandations personnalisées (ensemble de la population incluse) et les facteurs prédictifs d'une connaissance adéquate,
- à 1 an la connaissance par la patiente, de son risque personnel de cancer du sein et des recommandations personnalisées (ensemble de la population incluse) et les facteurs prédictifs

d'une connaissance adéquate,

- l'adhésion au programme proposé à 1 an (ensemble de la population incluse),
- l'impact psychologique (anxiété) à 48 heures et à 1 an (ensemble de la population incluse) et les facteurs prédictifs d'anxiété,
- la capacité de la consultation à inciter au dépistage les femmes qui n'en faisaient pas mais relèvent d'un dépistage.

5) Sélection des participantes

Les patientes étaient sélectionnées par les médecins investigateurs lors de consultations standard de routine non dédiées. Trois cohortes de femmes étaient sélectionnées par des médecins exerçant en libéral ou en centre de santé en ville : médecins généralistes, gynécologues et radiologues.

Les critères d'inclusion étaient les femmes de 40 à 74 ans comprenant la langue française. Les femmes n'étaient pas éligibles pour l'étude si elles avaient un cancer actif ou en cours de traitement de type chirurgie, chimiothérapie, ou radiothérapie, qu'il soit mammaire ou d'un autre organe, si elles avaient eu un diagnostic récent de moins d'un an de lésions suspectes ou cancéreuses, si elles avaient une pathologie psychiatrique non compatible avec l'étude ou si elles avaient une mauvaise compréhension de la langue française.

6) Evaluation de l'objectif principal

Le critère de jugement principal était le pourcentage de femmes acceptant la mesure de leur risque de cancer du sein associée à des recommandations personnalisées de surveillance et dépistage, lors de la consultation avec le médecin de ville, dans chacune des 3 cohortes.

7) Evaluation des objectifs secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la connaissance du risque et des recommandations personnalisées par questionnaire à 48 heures et à 1 an (ensemble de la population incluse) et facteurs prédictifs d'une connaissance adéquate,

- le taux de suivi à 1 an des mesures proposées (mammographie, examen clinique, autres examens, selon les cas),
- les niveaux d'anxiété évalués par le questionnaire STAI de Spielberger (ensemble de la population incluse) à 48 heures et 1 an, et facteurs prédictifs d'anxiété,
- le taux de dépistage chez les femmes qui n'en faisaient pas antérieurement et chez lesquelles un examen a été conseillé.

8) Méthodologie statistique

Des radiologues, des gynécologues et des médecins généralistes installés en ville ont inclus les femmes, constituant ainsi 3 cohortes : une cohorte de femmes recrutées par des radiologues (appelée par la suite cohorte « radiologues »), une cohorte de femmes recrutées par des gynécologues (cohorte « gynécologues ») et une cohorte de femmes recrutées par des médecins généralistes (cohorte « généralistes »).

Pour que l'étude soit considérée comme positive, il était nécessaire d'avoir un taux d'acceptation d'au moins 70% dans chaque cohorte, avec 137 femmes par cohorte pour obtenir une puissance de 85%.

Pour les analyses univariées, le test de Fisher a été utilisé pour comparer les variables catégorielles et le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues.

Le test de symétrie a été utilisé pour comparer des variables catégorielles appariées et le test de Wilcoxon pour les variables continues appariées.

Des analyses multivariées avec des modèles de régression logistique ont été utilisées afin d'évaluer les facteurs prédictifs d'anxiété, de la satisfaction concernant les informations données et des connaissances du risque de cancer du sein.

Enfin, l'anxiété a été également modélisée comme variable continue et analysée par régression linéaire multivariée.

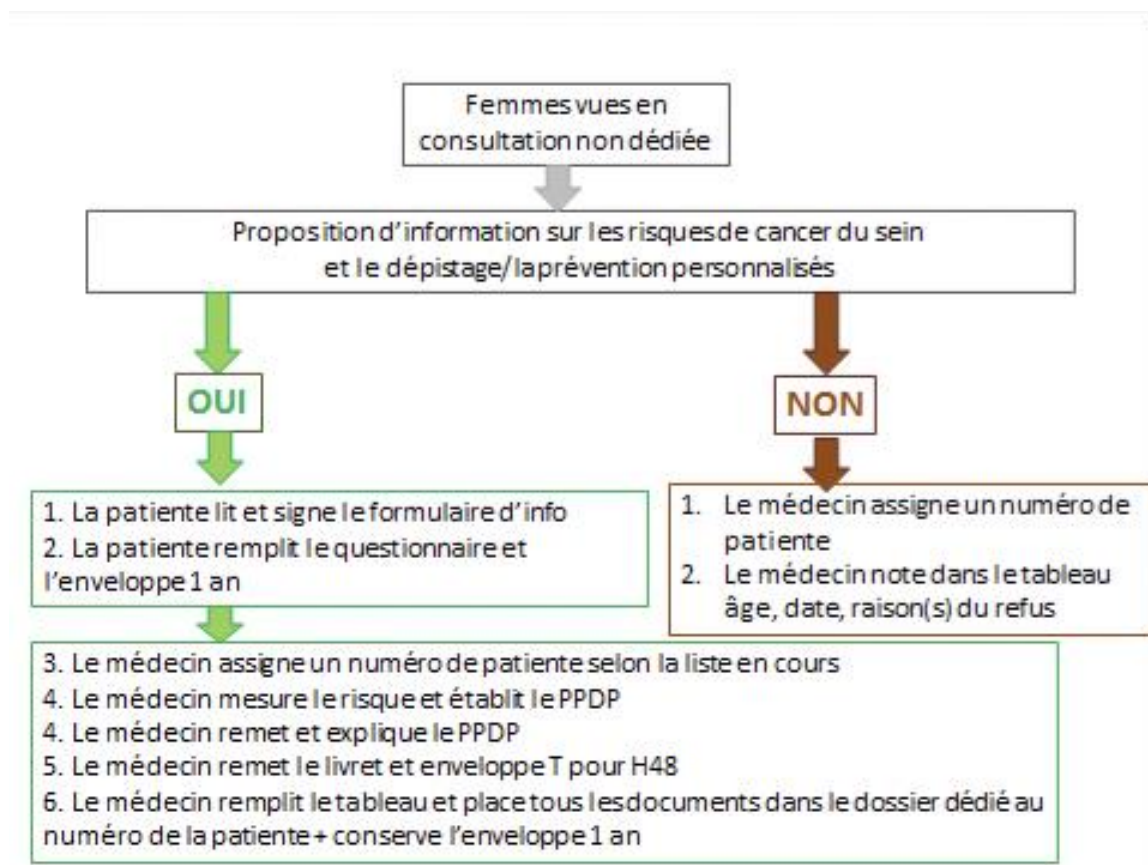
Tous les tests ont été effectués de manière bilatérale avec une significativité pour $p < 0,05$. Les valeurs manquantes n'ont pas été imputées. Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Le plan d'analyse statistique et les analyses ont été réalisées par Arnaud Gbennou, statisticien de l'équipe du Dr Inez Vas Duarte à l'Institut Gustave Roussy.

Plan de l'étude et déroulement pratique de l'étude

1) Plan de l'étude RIVIERA

Il s'agit d'une étude sur 3 cohortes parallèles de femmes se voyant proposer l'évaluation de leur risque individuel de cancer du sein et l'établissement d'un programme personnalisé de suivi, lors d'une consultation de routine. Les 3 cohortes étaient des femmes sélectionnées par des médecins généralistes, gynécologues et radiologues respectivement. Les femmes étaient incluses par ces médecins de ville qui proposaient chacun à 20 femmes de participer à l'étude et notaient leur acceptation de l'évaluation de leur risque de cancer du sein et de la remise d'un PPDP (programme personnalisé de dépistage et prévention), puis en cas d'acceptation, déroulaient le procédé ci-dessous.

Figure 5 : Déroulé de la consultation d'inclusion dans l'étude RIVIERA



Abréviation : PPDP = programme personnalisé de dépistage et prévention

2) Prérequis pour les médecins investigateurs

Les médecins investigateurs devaient disposer d'un ordinateur, d'une connexion internet et d'une imprimante dans leur cabinet. Ils avaient été formés au préalable au logiciel d'évaluation personnalisée du risque de cancer du sein Mammorisk® et à l'information des patientes concernant leur risque et le dépistage stratifié. Le logiciel était installé sur leur ordinateur professionnel disponible en consultation. Chaque médecin se voyait remettre un listing à remplir et un kit de 30 dossiers comportant la note d'information et le formulaire de non-opposition, les différents questionnaires, les enveloppes T, etc.

3) Déroulé de la consultation d'inclusion

Chaque médecin investigateur proposait oralement lors d'une consultation de routine, à 20 femmes (ou plus), l'évaluation personnalisée de leur risque de cancer du sein et la remise d'un programme personnalisé de surveillance. Les femmes qui refusaient l'évaluation de leur risque et la remise d'un programme personnalisé étaient notées et comptées comme un refus, avec la date, leur âge et la raison du refus, sans aucune autre donnée associée.

Les femmes acceptant de participer à l'étude étaient déclarées incluses et signaient un formulaire de non-opposition attestant leur accord de participation (triplicata dont 1 copie était conservée par la patiente). Elles remplissaient ensuite un questionnaire papier comportant leurs données minimales (épidémiologiques et données permettant la mesure du risque de cancer du sein) qu'elles remettaient immédiatement au médecin. Elles notaient également leur adresse personnelle sur une enveloppe qui servirait à leur renvoyer un questionnaire à 1 an (cette enveloppe restait dans le cabinet du médecin jusqu'au moment où le médecin recevait un rappel pour envoyer ce questionnaire à 1 an).

Le médecin évaluait alors leur risque de cancer du sein en ligne via le logiciel Mammorisk® de façon anonyme (un numéro était généré par le logiciel) et le communiquait à la patiente selon les modalités de son choix. Le médecin notait pour chaque patiente la/les modalités de rendu du risque sur le tableau (risque chiffré à 5 ans, catégorie de risque, visualisation de la courbe de risque). Le logiciel générait également un programme personnalisé de dépistage et prévention. Le médecin imprimait ce programme personnalisé de suivi qu'il remettait à sa patiente (en notant le nom de cette dernière). Les données pouvaient être conservées par le médecin dans son ordinateur personnel dans le dossier de sa patiente, sous forme d'un fichier au format pdf. Le médecin expliquait à la patiente son risque personnel de cancer du sein et

les mesures préconisées, en particulier en matière de dépistage. Il lui remettait également un questionnaire à remplir à 48 heures et à renvoyer par courrier au centre coordonnateur (Institut Gustave Roussy). Le questionnaire était anonyme, et ne comportait que le numéro d'inclusion généré par le logiciel lors de l'évaluation du risque de cancer du sein de la patiente.

Le médecin notait sur une liste spécifique les initiales et le numéro d'inclusion de la patiente ayant participé et les données minimales (date d'inclusion, âge de la patiente, remise du PPDP, modalités de verbalisation du risque, remise du questionnaire à 48 heures).

4) Recueil des données

Après que chaque médecin a inclus au moins 20 femmes dans l'étude RIVIERA, le promoteur récupérait les dossiers anonymisés des patientes incluses : liste des femmes à qui il a été proposé de participer, désignées par les numéros d'anonymisation, original du formulaire de non-opposition sous enveloppe cachetée avec une copie restant chez le médecin, questionnaire rempli à l'inclusion. Le résultat de l'évaluation du risque et le PPDP inhérent étaient disponibles sur le logiciel en ligne centralisé, avec le numéro anonyme correspondant à chaque patiente. Aucune donnée de la patiente n'a été transmise par internet à aucun moment. Toutes les données circulantes étaient anonymes et ne comportaient qu'un numéro dans l'étude, non identifiable et impossible à relier avec la patiente.

5) Suivi

A 48 heures, les patientes remplissaient un questionnaire (cf annexe 1) qu'elles adressaient directement au centre par voie postale (enveloppe T). Ce questionnaire était anonyme avec uniquement leur numéro d'inclusion.

A 1 an, le médecin envoyait à toutes les femmes incluses les enveloppes pré-timbrées et pré-remplies comportant l'adresse des femmes incluses et contenant les questionnaires à 1 an. Il lui suffisait de poster le groupe d'enveloppes. Les participantes remplissaient le questionnaire et l'adressaient directement ce questionnaire au centre coordonnateur par voie postale (enveloppe T). Ce questionnaire était anonyme avec uniquement leur numéro de participante.

Chapitre 2 : Description des questionnaires

Il était demandé aux femmes de remplir plusieurs questionnaires : avant l'inclusion, à 48 heures et à 1 an. Les 3 questionnaires se trouvent dans l'annexe 1.

Le questionnaire épidémiologique et social initial, remplis avant l'évaluation du risque et après signature du consentement éclairé, recueillait des informations concernant les situations familiale et professionnelle actuelles, le niveau d'étude, l'âge, le poids, la taille, les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents de lésions bénignes du sein, le suivi habituel pour les seins (différents types d'examen, leur fréquence et l'âge de début). Les femmes devaient estimer leur risque absolu de cancer du sein au cours de leur vie en utilisant une échelle visuelle analogique gradée de 0 à 100% et évaluer leur risque relatif par rapport au risque des autres femmes du même âge, à l'aide d'une échelle catégorielle à 5 niveaux (« risque bien inférieur », « risque inférieur », « risque identique », « risque supérieur » et « risque bien supérieur ») (84).

Le questionnaire à 48 heures évaluait la clarté des informations transmises lors de la consultation d'évaluation du risque de cancer du sein concernant le risque individuel de développer un cancer du sein et les mesures de dépistage personnalisé. Les femmes devaient également remplir le questionnaire d'anxiété de Spielberger (décrit ci-dessous). Elles devaient une nouvelle fois auto-évaluer leur risque de cancer du sein et comparer leur risque à celui des femmes de leur âge. Enfin, elles devaient dire si elles pensaient qu'un examen mammaire était nécessaire dans l'année.

A 1 an, les femmes recevaient un troisième et dernier questionnaire concernant leur suivi actuel pour les seins (type d'imagerie, fréquence, date du dernier examen), leur niveau d'anxiété avec le questionnaire de Spielberger et leur auto-évaluation de leur risque de cancer du sein (et sa comparaison à celui des femmes du même âge). Enfin, de même qu'au 2ème questionnaire, elles devaient dire si elles pensaient qu'un examen mammaire était nécessaire dans l'année.

L'échelle d'anxiété utilisée dans l'étude RIVIERA est l'échelle STAI de Spielberger, qui évalue les traits d'anxiété (anxiété-trait) et l'état actuel d'anxiété (anxiété-état) (85). L'échelle STAI est employée régulièrement dans le contexte de la cancérologie mammaire (86–89). L'anxiété-trait et l'anxiété-état sont mesurés par 20 questions chacun, dont les réponses sont sommées pour obtenir une valeur comprise entre 20 et 80. Il n'existe pas de définition consensuelle d'un « niveau » à partir duquel on peut dire qu'une personne est anxieuse, mais

plus le score est élevé, plus les symptômes d'anxiété sont présents. Dans l'étude RIVIERA, le seuil d'anxiété-état retenu pour définir une femme comme étant anxieuse a été choisi à 39, car c'est le seuil généralement retenu dans les études (90), mais l'anxiété a également été considérée comme une valeur continue et non pas dichotomique. Les traits d'anxiété font partie des traits de caractère de chaque individu et ne sont donc mesurés qu'une seule fois (à 48 heures). L'état actuel d'anxiété est, par définition, fluctuant et est donc mesuré à chaque questionnaire (48 heures et 1 an).

Chapitre 3 : Estimation du risque individuel de cancer du sein

Modèle de risque de cancer du sein utilisé dans l'étude

Le risque individuel de cancer du sein invasif à 5 ans était évalué par le modèle de risque de cancer du sein utilisé dans l'étude, Mammorisk®.

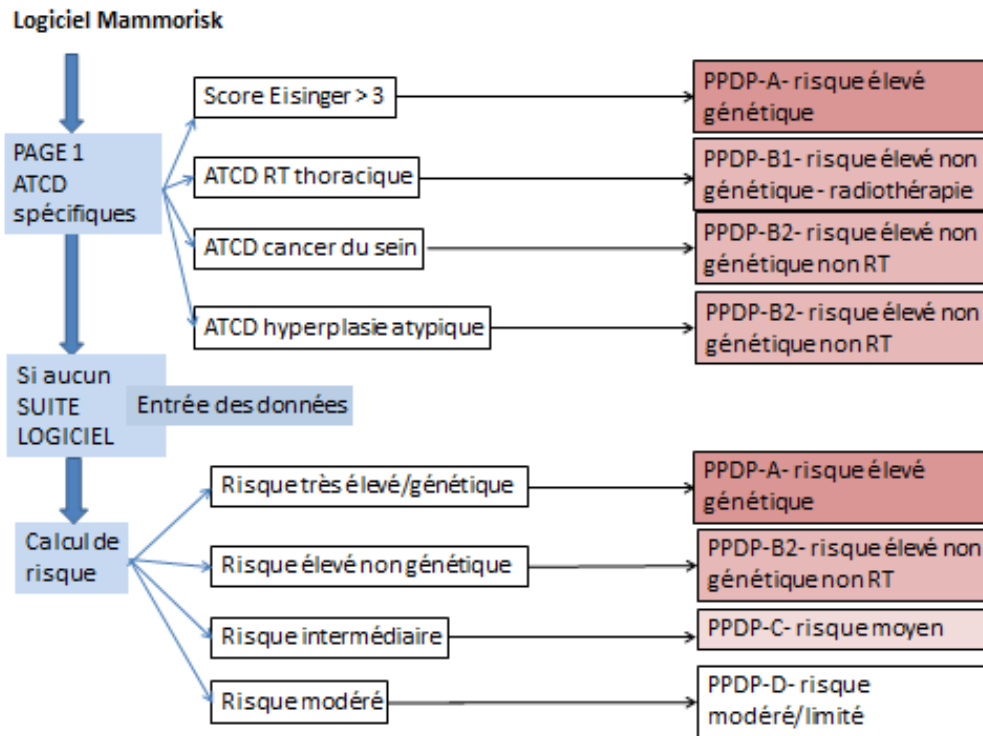
Celui-ci permet d'identifier d'emblée, avant toute estimation du risque, des situations à haut risque : antécédent personnel de cancer du sein ou de lésion atypique, antécédent personnel de radiothérapie sur la paroi thoracique, antécédents familiaux importants nécessitant une consultation d'oncogénétique (en utilisant le score d'Eisinger dans chaque branche familiale). En cas de situation spécifique à haut risque, le médecin avait directement accès à la page de résultats avec un risque élevé ou très élevé de cancer du sein, et le programme personnalisé de suivi adapté, qui correspondait aux recommandations internationales pour le suivi des femmes à haut risque de cancer du sein.

Tableau 2 : Grille de cotation pour le score d'Eisinger (consultation de génétique indiquée si la somme est supérieure ou égale à 3 dans chaque branche familiale)

	Cotation
Mutation BRCA1/2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans	4

En l'absence de situation spécifique à haut risque, le médecin entrait les données permettant l'estimation du risque individuel selon l'âge, la densité mammaire, les antécédents de biopsie mammaire et les antécédents familiaux).

Figure 6 : Les différentes étapes pour estimer le risque de cancer du sein



Abréviations : ATCD = antécédent, PPDP = programme personnalisé de dépistage et prévention, RT = radiothérapie

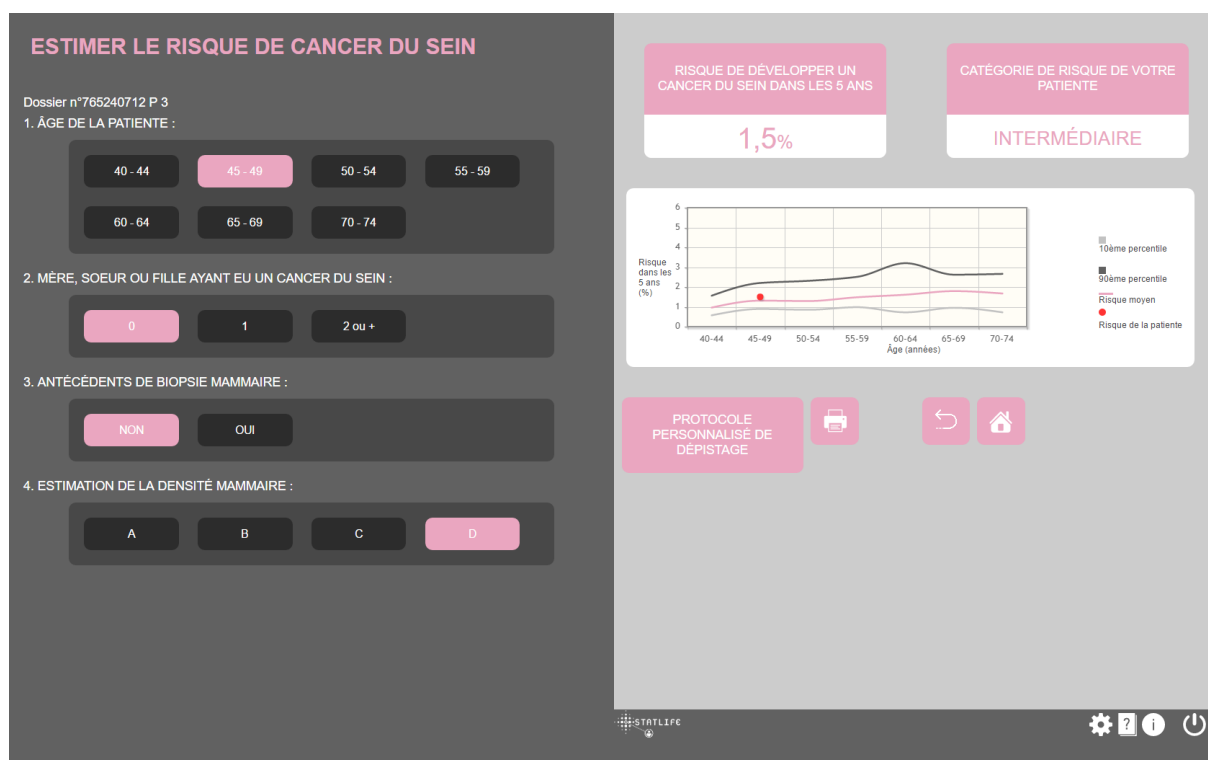
Le modèle d'estimation du cancer du sein de l'étude est un modèle développé en intelligence artificielle sur une population américaine de femmes des dépistages organisés et validé sur une large population française de dépistage. Il a été développé dans le cadre du projet « Clinique du risque » de l'Institut Gustave Roussy, financé par la fondation ARC, en collaboration avec l'Unité INSERM Epidémiologie du Dr Françoise Clavel, les structures de gestion du dépistage organisé de plusieurs départements français et la société Prédilife. Après plusieurs tests, le modèle le plus pertinent en population française générale (meilleure discrimination, meilleure calibration avec cohortes d'apprentissage et de validation, permutations) est un modèle développé sur le modèle BCSC (66) (N=600000 femmes), grâce à la méthode des plus proches voisins (kNN – nearest neighbours) (91). Il a été transposé à la population française des dépistages organisés d'Ile de France et de Côte d'Or (N= 346 747)

après ajustement à l'incidence française par tranche d'âge (68). Ce modèle mathématique qui ne nécessite que 4 variables (âge, antécédents familiaux, antécédent de biopsie mammaire et densité mammaire), a une performance acceptable en France sur populations de dépistage avec une AUC autour de 0.61, et une bonne calibration. Il permet d'estimer un risque de cancer du sein invasif à 5 ans.

On notera trois particularités. Premièrement, le score de risque comportait l'évaluation de la densité mammaire, possible seulement chez les femmes qui ont déjà eu une mammographie. Les femmes n'ayant pas eu de mammographie pouvaient également avoir une mesure de leur risque, la densité absente étant remplacée par un chiffre moyen par défaut, le plus fréquent, la discrimination du test étant un peu moindre mais néanmoins satisfaisante. Deuxièmement, ce score de prédiction ne comportait pas de variables hormonales : les divers scores paramétriques testés en population française incluant ces variables ont une calibration moins bonne et une discrimination souvent très médiocre (91). Ceci est probablement dû, entre autres, à l'âge tardif actuel de toutes les grossesses et aux modifications profondes de mode de vie dans l'ensemble de la société, mais aussi au fait que la densité mammaire et les antécédents de biopsie résument en partie, à l'échelle individuelle, la génétique et l'exposition endogène et exogène à un nombre de facteurs, dont hormonaux (92). Enfin, le logiciel avait la particularité de permettre le calcul de risque dans une population générale grâce au modèle des proches voisins mais également l'identification de sous-populations rares à risque plus élevé (histoire familiale très importante, antécédent personnel de cancer du sein, antécédent d'irradiation du sein, antécédent personnel de pathologie bénigne du sein à type d'hyperplasie atypique).

Le logiciel, ainsi que l'approche globale de calcul et communication du risque de cancer du sein, avait été évalué dans le cadre de focus groupes de médecins, de psychologues et de femmes de la population générale menés avec un sociologue, Lionel Pourtau. L'interface avait été modifiée en fonction des suggestions des divers groupes et des analyses inhérentes par le sociologue en charge.

Figure 7 : Aperçu de l'interface du logiciel sur l'ordinateur du médecin investigateur



Les différentes catégories de risque

L'estimation de risque de cancer du sein dans cette étude permettait de séparer la population de femmes testées en 4 catégories de risque : modéré, intermédiaire, élevé et très élevé. Les catégories de risque choisies, extrapolées en l'absence de définition validée absolue, étaient le plus proches possible de recommandations existantes en équivalence de risque, selon les différentes sociétés savantes françaises et internationale (69–71). Dans la cohorte française de validation du score, 73% des femmes étaient considérées comme ayant un risque de cancer du sein suffisant pour être éligible à un dépistage (sensibilité) et 48% des femmes âgées de 50 à 74 ans, donc éligibles au dépistage organisé, ont été re-classifiées (27% vers un risque modéré, 21% vers un risque élevé).

Les catégories de risque avec le pourcentage de risque de cancer du sein invasif à 5 ans sont décrites ci-dessous avec leur justification :

- Risque modéré : moins de 1,1% de risque de cancer du sein invasif à 5 ans (ce qui est sous le seuil du risque moyen d'une femme de 50 ans en France, donc sous le seuil théorique de bénéfice d'une mammographie annuelle)

- Risque intermédiaire : entre 1,1% et 1,66% de risque de cancer du sein invasif à 5 ans (1.1% est le risque moyen de cancer du sein à 5 ans d'une femme de 50 ans de la population générale française)
- Risque élevé : entre 1,67% et 3% de risque de cancer du sein invasif à 5 ans. Ce niveau de risque est équivalent à celui associé à la présence d'un antécédent personnel de cancer du sein, d'hyperplasie atypique du sein, ou d'irradiation thoracique. Au-delà de ce seuil, il a par ailleurs été démontré un bénéfice de diverses approches de chimio-prévention.
- Risque très élevé : plus de 3% de risque de cancer du sein invasif à 5 ans ou plus de 20% au cours de la vie, évoquant une anomalie génétique prédisposante ou équivalent. Le programme personnalisé de suivi spécifie si une consultation d'oncogénétique est indiquée.

Verbalisation du risque

Le médecin estimait le risque individuel de cancer du sein de la femme participante lors de la consultation avec l'aide du logiciel, et lui donnait le résultat obtenu. Le médecin avait le choix de la façon dont il verbalisait ce risque : il pouvait être verbalisé selon une catégorie de risque comme décrite ci-dessus, ou en donnant le pourcentage de risque à 5 ans, ou encore en s'aidant d'un graphique qui représentait le risque de la patiente en fonction du risque moyen au même âge et des 10^{ème} et 90^{ème} percentiles de risque. Toutes les explications souhaitées par la patiente étaient données. En cas de nécessité d'une consultation d'oncogénétique, le médecin avait accès via le logiciel à la liste des centres médicaux où une consultation d'oncogénétique était disponible. Un programme personnalisé de suivi était décrit oralement et remis sous forme papier. Le suivi était programmé par le médecin, en fonction des résultats.

Figure 8 : Exemple d'un compte-rendu des résultats comprenant l'estimation du risque et le programme personnalisé de dépistage et de prévention

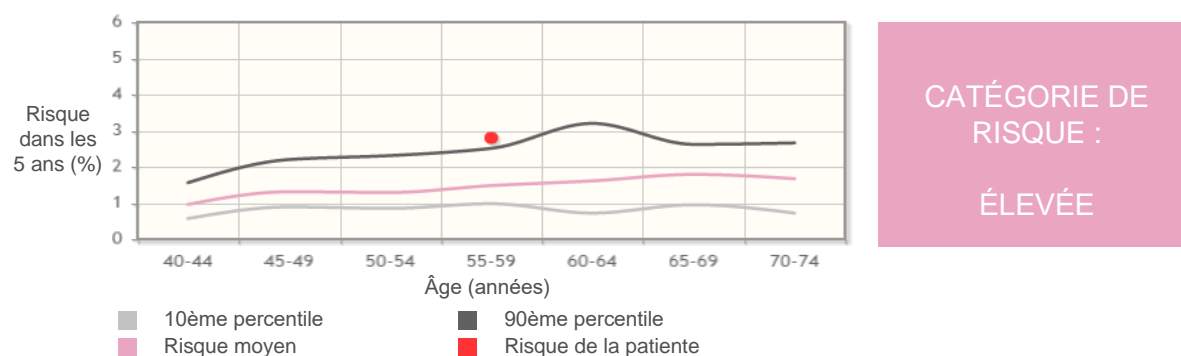
Patiente : 765240712 Âge : 55-59 ans
 P 3 Mère, soeur ou fille ayant un cancer du sein : 1
 25-01-1968 Antécédent de biopsie : non

RÉSULTATS PERSONNALISÉS MAMMORISK 1.1 (29/09/2016)

Estimation de la densité mammaire :

D

Estimation du risque de cancer du sein



Programme de dépistage personnalisé

SUIVI	FRÉQUENCE	2017	2018	2019
Examen clinique	Annuelle	✓	✓	✓
Mammographie	Annuelle	✓	✓	✓
Échographie	Annuelle (si besoin en +)	✓ (si besoin en +)	✓ (si besoin en +)	✓ (si besoin en +)

Un examen clinique annuel et une mammographie annuelle (+/- échographie selon la densité mammaire) sont recommandés selon les recommandations internationales (dès ce niveau de risque atteint ou dès l'âge de 40 ans)

Remis par :

Les programmes personnalisés de suivi

A chaque catégorie de risque correspondait un programme personnalisé de dépistage et de prévention, comme exposé dans le tableau ci-dessous (Tableau 1). Les recommandations de suivi portaient sur la fréquence de dépistage, le type d'imagerie à utiliser, l'âge de début du dépistage, ainsi que des informations concernant la contraception, le traitement hormonal de la ménopause et l'utilité d'une consultation génétique. Ces recommandations s'appuient sur les recommandations françaises et internationales en vigueur (69–71).

Tableau 3 : Programmes personnalisés de suivi adapté au risque de cancer du sein

	Risque modéré	Risque intermédiaire	Risque élevé non génétique, non en rapport avec une radiothérapie	Risque élevé non génétique, en rapport avec une radiothérapie	Risque très élevé, génétique
Examen clinique	Tous les 2 ans, à vie	Annuel, à vie	Annuel, à vie	Annuel, à vie	Tous les 6 mois, à vie
Mammographie bilatérale	Tous les 2 ans, à partir de 50 ans, jusqu'à 74 ans	Tous les 2 ans	Annuelle, dès 40 ans	Annuelle, dès 40 ans	Annuelle, dès 30 ans (une seule incidence entre 30 et 35 ans)
Echographie mammaire		Si besoin, en plus de la mammographie	Si besoin, en plus de la mammographie dès 40 ans	Si besoin, en plus de la mammographie dès 40 ans	Si besoin, en plus de la mammographie dès 30 ans
IRM mammaire				Annuelle, dès 30 ans	Annuelle, dès 30 ans
Consultation d'oncogénétique	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Oui, si possible chez une personne de la famille qui a été atteinte de cancer en premier lieu
Contraception oestro-progestative	Pas de contre-indication	Pas de contre-indication	Pas de contre-indication, discuter une limitation de durée	Pas de contre-indication, discuter une limitation de durée	Pas de contre-indication a priori concernant le risque de cancer mais il existe peu de données
Traitement hormonal de la ménopause	Pas de contre-indication si indication justifiée et prescription limitée à 10 ans	Pas de contre-indication si indication justifiée et prescription limitée à 10 ans	Bien évaluer le rapport bénéfices-risques, à éviter si possible	Bien évaluer le rapport bénéfices-risques, à éviter si possible	A discuter si indiqué, à éviter si possible

Chapitre 4 : Mon rôle dans l'étude RIVIERA

Sous la direction du Dr Suzette Delaloge, j'ai pu participer à diverses étapes de l'étude RIVIERA, de sa conception à sa présentation finale :

- participation à la conception, au design de l'étude et à l'écriture du protocole,
- participation à la mise en place de certains centres investigateurs et leur formation au logiciel avec l'aide Valérie Hélin de Prédilife,
- rôle d'interface entre l'Institut Gustave Roussy, les différents investigateurs et Prédilife,
- rédaction des lettres d'information aux investigateurs concernant l'avancement des inclusions, les premiers résultats et la période où envoyer le questionnaire à 1 an aux patientes,
- aide à l'organisation de réunions avec les investigateurs,
- rédaction du plan d'analyses statistiques avec le statisticien de l'étude, Arnaud Gbennou,
- analyse, interprétation et discussion des données avec les différents acteurs de l'étude,
- mise en forme des résultats,
- présentation des résultats initiaux (poster European Breast Cancer Consortium 2018),
- rédaction de la publication anglophone.

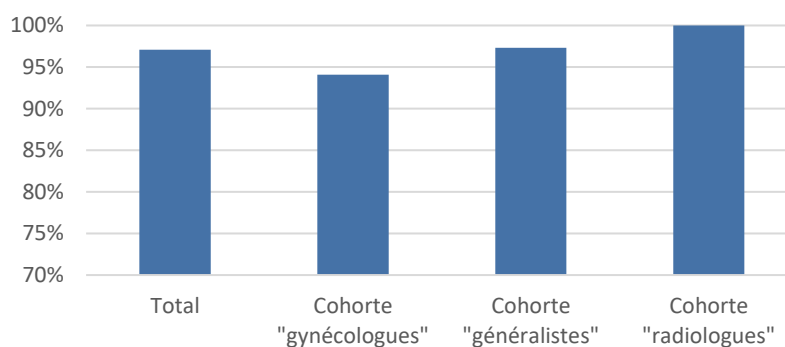
2^{ème} partie : Résultats de l'étude RIVIERA

Chapitre 1 : Analyse de l'objectif principal (taux de participation)

Entre décembre 2016 et juin 2017, 474 femmes ont été recrutées par 10 radiologues, 7 gynécologues et 8 médecins généralistes. Après exclusion des questionnaires non identifiés (n=26) et des femmes ne remplissant pas les critères d'inclusion (4 femmes âgées de moins de 40 ans), 444 femmes ont été analysées pour le critère de jugement principal qui était le taux de participation à l'étude. Au total, les 3 cohortes étaient composées de : 183 femmes recrutées par leur gynécologue, 74 par leur médecin généraliste et 187 par leur radiologue.

Parmi ces 444 femmes, 431 ont accepté de participer à l'étude soit 97,1%. Le taux de participation était significativement supérieur à 70% dans chaque cohorte : 94,1% (n=172) chez les femmes recrutées par leur gynécologue ($p < 10^{-8}$), 97,3% (n=72) chez les femmes recrutées par leur médecin généraliste ($p < 10^{-5}$) et 100% chez les femmes recrutées par leur radiologue ($p < 10^{-18}$). Ce taux différait significativement parmi les 3 cohortes ($p = 0,0007$). Les raisons de refus de participation ne sont pas connues.

Figure 9 : Taux de participation à l'étude RIVIERA



Conclusion : l'objectif principal de cette étude a été largement atteint puisque le taux de participation était très supérieur à 70% dans chaque cohorte. Même si moins de femmes que prévu ont été incluses dans la cohorte « généralistes », la puissance est suffisante pour que l'étude ait atteint son objectif même dans cette cohorte.

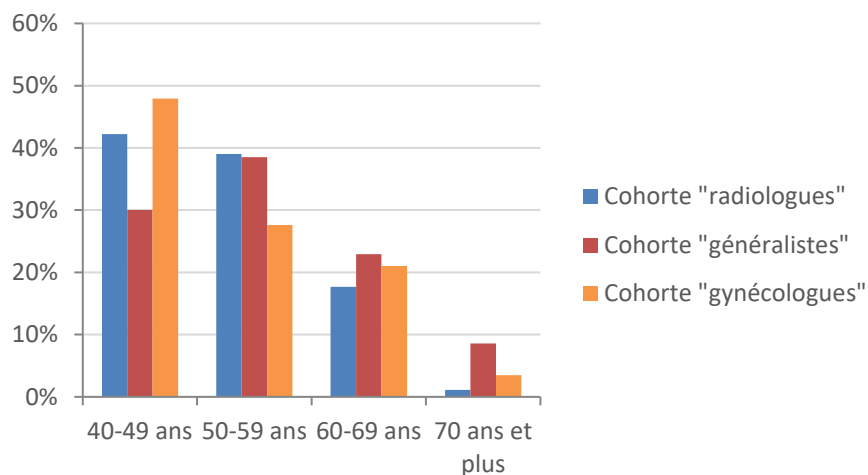
Chapitre 2 : Caractéristiques des femmes qui ont participé à l'étude RIVIERA

Au total, 431 femmes ont accepté de participer à l'étude RIVIERA. Les données détaillées concernant les caractéristiques des participantes se trouvent dans l'annexe 2.

Caractéristiques générales

L'âge médian était de 51 ans (IQR 45,5-59,0) avec des femmes légèrement plus âgées parmi la cohorte des médecins généralistes (médiane 55 ans versus 50 ans pour la cohorte « gynécologues » et 51 ans pour la cohorte « radiologues », $p=0,003$). Plus de 40% des femmes avaient entre 40 et 49 ans. Des différences significatives existaient entre les 3 cohortes, comme illustrées sur la figure 6 ci-dessous ($p=0,008$). Par exemple, les femmes recrutées par les gynécologues étaient âgées majoritairement de 40 à 49 ans (48%) contre seulement 30% chez les femmes recrutées par les médecins généralistes.

Figure 10 : Répartition des âges des femmes dans les 3 cohortes



En ce qui concerne l'indice de masse corporelle (IMC), la médiane était à 23,2 kg/m² (IQR 21,0-26,2). Les femmes recrutées par leur médecin généraliste avaient un IMC un peu plus élevé à 24,9 kg/m² que les autres femmes ($p=0,001$).

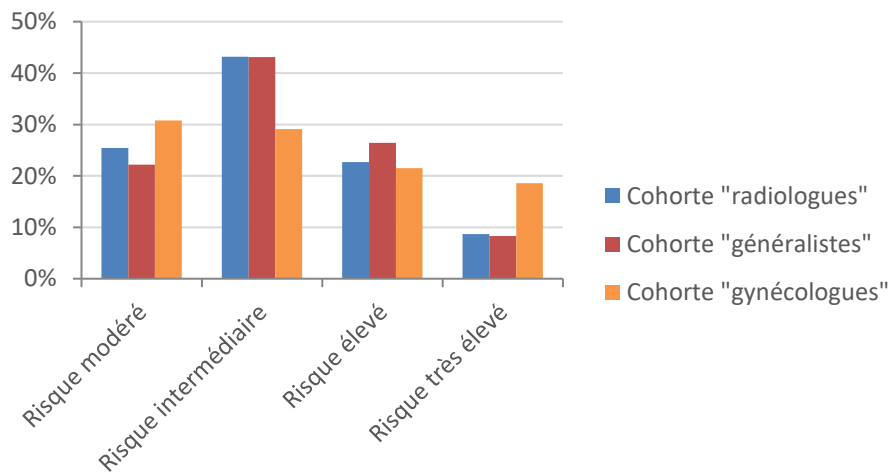
Plus de 70% des femmes étaient en couple, sauf chez les femmes recrutées par leur médecin généraliste où la proportion de femmes en couple était de 60% (p=0,05).

La grande majorité des femmes (environ 70%) travaillaient mais la proportion de femmes ayant fait des études supérieures variait de 38,5% chez les femmes de la cohorte « généralistes » à 64% chez les femmes de la cohorte « gynécologues » (p=0,009) avec un taux global de 58%.

Risque individuel de cancer du sein évalué dans le cadre de l'étude

Environ 65% des femmes avaient un risque modéré ou intermédiaire de cancer du sein. La répartition des catégories de risque variait significativement selon les cohortes (p=0,02), comme illustré sur la figure 7 ci-dessous, principalement en raison de la répartition des femmes à risques spécifiques de cancer du sein (cf paragraphe suivant).

Figure 11 : Répartition des catégories de risque de cancer du sein dans les 3 cohortes



Risques spécifiques de cancer du sein

Cinquante-huit femmes présentaient des risques spécifiques de cancer du sein dont 54 avec une histoire familiale de cancer du sein (32 parmi les femmes recrutées par leur gynécologue).

Une femme avait un antécédent d'irradiation thoracique, une autre avait un antécédent de lésions atypiques du sein et 2 femmes avaient déjà eu un cancer du sein.

Modalités de dépistage du cancer du sein

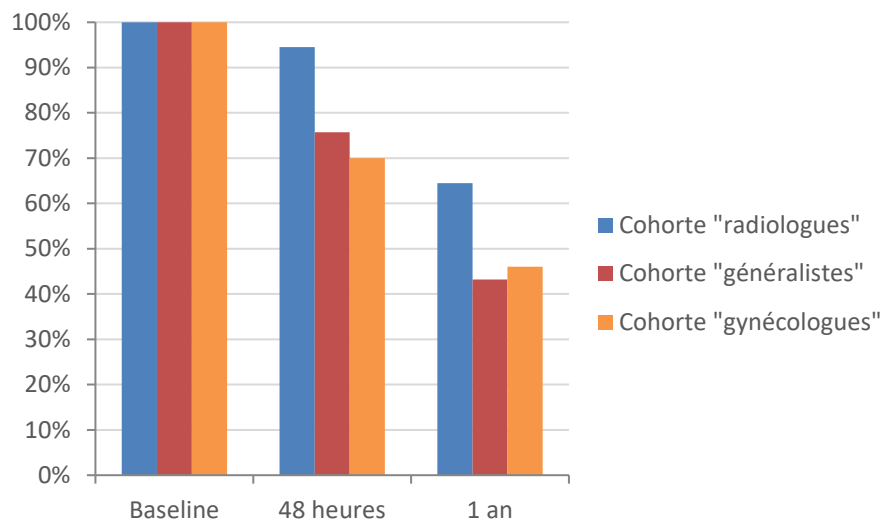
Environ 95% des femmes qui ont participé à l'étude RIVIERA avaient déjà eu une mammographie et 90% avaient un suivi mammaire comprenant un examen clinique. Seulement la moitié des femmes s'auto-palpaient les seins.

Conclusion : la majorité des femmes faisaient partie de la population générale, sans facteur de risque majeur de cancer du sein ; elles faisaient donc partie du public ciblé par l'étude RIVIERA. Il est intéressant de noter que 75% des femmes étaient jeunes (moins de 60 ans) avec 40% de femmes de moins de 50 ans et donc non concernées par le dépistage organisé du cancer du sein, tel que proposé actuellement en France.

Chapitre 3 : Taux de réponses aux questionnaires

A 48h, 349 femmes ont répondu au questionnaire (81%). A 1 an, 236 femmes ont répondu au questionnaire (54,7%).

Figure 12 : Taux de réponse aux 3 questionnaires



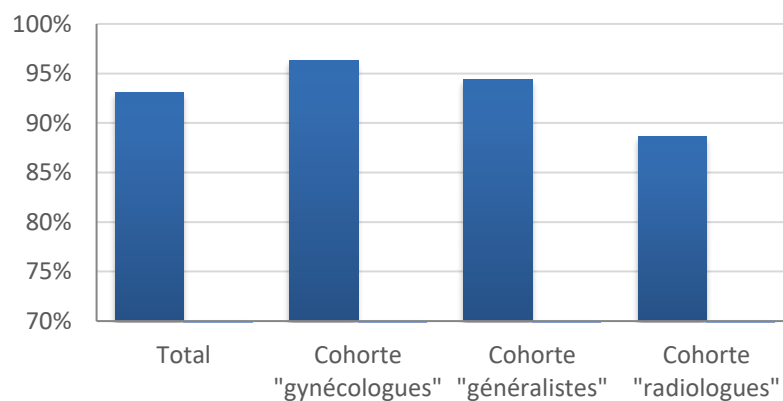
Conclusion : Le taux de réponse aux questionnaires était relativement bon, avec moins de 50% de perdues de vue à 1 an. Néanmoins étant donné le faible nombre de femmes incluses dans la cohorte « généralistes » (n=72), l'interprétation des données de cette cohorte reste limitée par un manque de puissance, particulièrement lors des analyses effectuées à 48 heures et 1 an.

Chapitre 4 : Estimation par les femmes de la qualité des informations transmises

Durant l'étude RIVIERA, les femmes étaient invitées à évaluer à 48 heures la qualité des informations que leur médecin leur avait fournies concernant leur risque de cancer du sein et le programme personnalisé de suivi, via un questionnaire de satisfaction (cf annexe 1).

A 48h, les informations reçues par les femmes concernant leur risque de cancer du sein et leur programme personnalisé de suivi étaient évaluées comme « claires » à 93,1% et 96,2% respectivement. Il existait une minime différence entre les 3 cohortes de femmes néanmoins significative ($p < 0,05$) (cf annexe 3).

Figure 13 : Taux de satisfaction des femmes concernant les informations données sur leur risque de cancer du sein



Le degré de satisfaction concernant les informations données, globalement élevé, était uniquement associé au médecin qui les donnait : une femme informée par un gynécologue avait plus de chances d'être satisfaite des informations données par rapport à une femme informée par un radiologue (OR 4.41) ; et ce, indépendamment du niveau de risque de cancer du sein, du statut familial, du statut professionnel, du niveau d'éducation et de l'anxiété-trait (cf annexe 3).

Conclusion : les femmes ont été globalement très satisfaites des explications données concernant leur risque de cancer du sein et leur programme personnalisé de soins, avec des informations considérées comme « claires » dans environ 90% des cas, bien qu'il existe quelques différences selon les professions des médecins qui les ont informées.

Chapitre 5 : Risque personnalisé de cancer du sein et anxiété

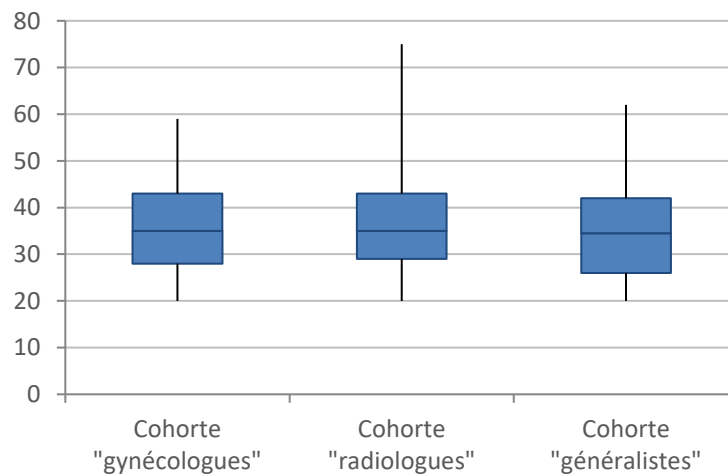
Un des objectifs secondaires de l'étude RIVIERA était d'évaluer le niveau d'anxiété des femmes, associé à l'annonce d'un risque de cancer du sein et des mesures personnalisées de dépistage.

L'anxiété était évaluée à 48 heures et 1 an après la consultation avec calcul du risque. Les données sont détaillées dans l'annexe 4.

Evolution de l'anxiété dans chaque cohorte

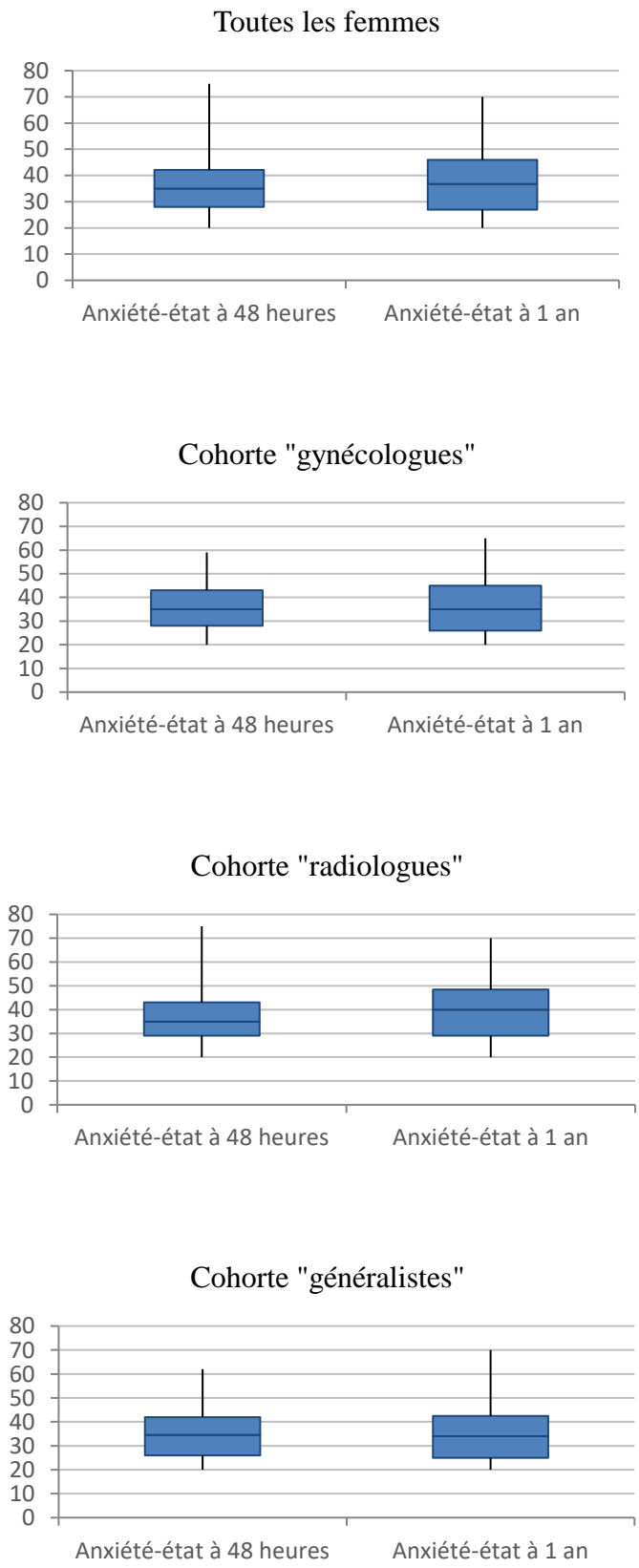
A 48 heures, les traits d'anxiété (anxiété-trait) et les niveaux médians d'anxiété actuelle (anxiété-état) étaient répartis de façon homogène entre les 3 cohortes, aux alentours de 35 pour l'anxiété-état.

Figure 14 : Mesure de l'anxiété-état à 48 heures selon les 3 cohortes



Entre 48 heures et 1 an, le niveau d'anxiété a augmenté significativement, principalement dans la cohorte « radiologues », passant de 35 à 40 ($p=0,03$). Cependant, on peut observer que le niveau d'anxiété absolu médian de l'ensemble de la population reste peu élevé.

Figure 15 : Evolution de la mesure de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an selon les 3 cohortes



Evolution de l'anxiété en fonction du risque de cancer du sein évalué dans l'étude

A 48 heures, la répartition de l'anxiété-trait était semblable dans les 4 catégories de risque ($p=0,93$). Il en était de même pour l'anxiété-état avec une médiane aux alentours de 35 dans chaque catégorie ($p=0,99$).

Figure 16 : Anxiété-trait à 48 heures selon les différentes catégories de risque

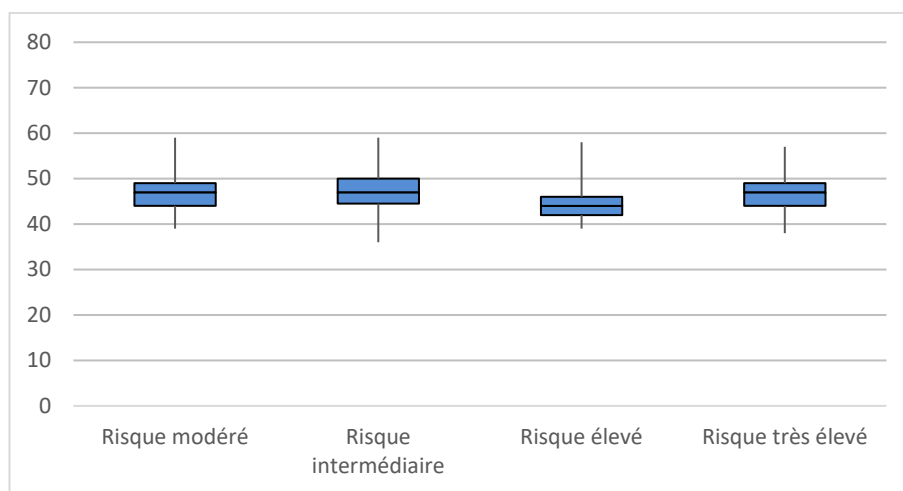
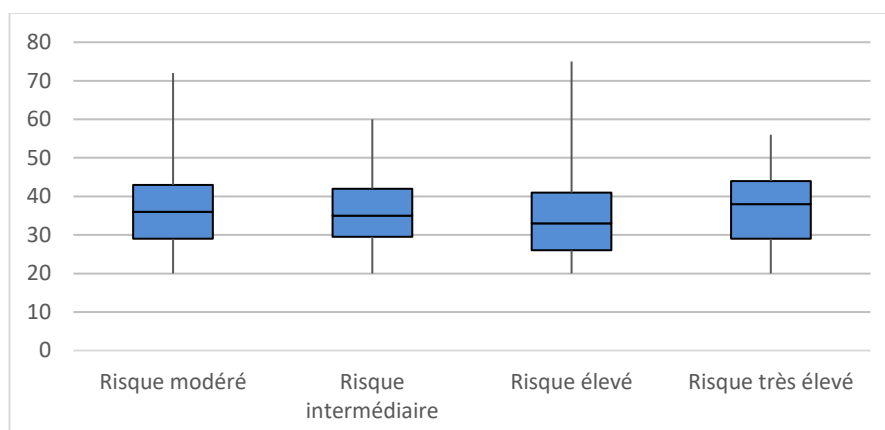


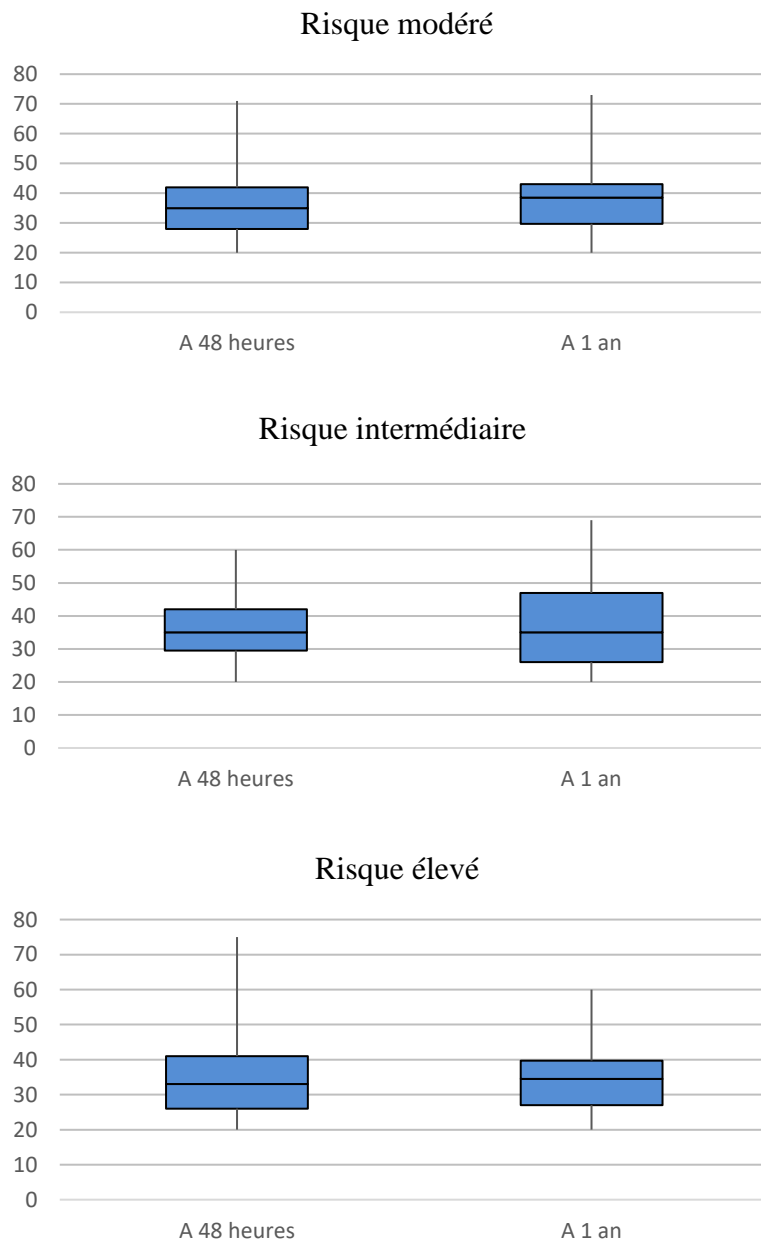
Figure 17 : Anxiété-état à 48 heures selon les différentes catégories de risque

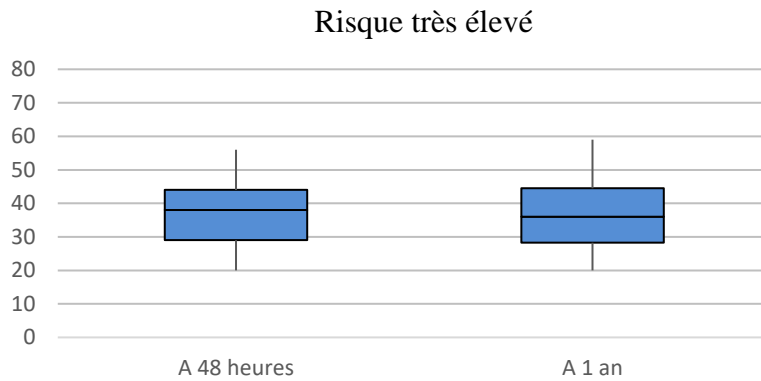


L'anxiété-état n'a pas varié significativement entre 48 heures et 1 an, quelle que soit la catégorie de risque ($p=0,053$ pour les femmes à risque modéré, $p=0,1$ pour les femmes à

risque intermédiaire, $p=0,22$ pour les femmes à risque élevé et $p=0,75$ pour les femmes à risque très élevé).

Figure 18 : Evolution de la mesure de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an selon les catégories de risque





Facteurs de risque d'anxiété

En régression logistique multiple, avoir un niveau d'anxiété ≥ 39 à 48 heures était associé au fait d'avoir un risque estimé très élevé de cancer du sein et aux traits de caractères anxieux et inversement associé à la clarté des informations reçues. A 1 an, avoir un niveau d'anxiété ≥ 39 était associé au fait d'avoir des traits de caractère anxieux et inversement associé au fait d'avoir été informée par son médecin généraliste.

Quand la variable anxiété à 48 heures était modélisée en variable continue lors d'une régression linéaire multiple, le niveau d'anxiété augmentait avec l'anxiété-trait et diminuait avec l'âge de la femme et la clarté des informations données (cf annexe 4).

Conclusion : l'annonce d'un risque de cancer du sein à des femmes de la population générale, associée à des mesures de dépistage personnalisées, ne semble pas générer d'anxiété particulière. L'anxiété-état reste très liée aux traits de caractère anxieux. Le niveau de risque de cancer du sein ne semble pas influencer de façon majeure l'anxiété-état. Les personnes avec un caractère anxieux sont souvent moins satisfaites des informations données.

Chapitre 6 : Connaissances du risque de cancer du sein

Un autre objectif de RIVIERA était d'évaluer la connaissance du risque à 48 heures et à 1 an. Les femmes étaient invitées dans les 3 questionnaires (à l'inclusion, à 48 heures et à 1 an) à évaluer leur risque personnel de cancer du sein au cours de la vie sur une échelle de 0 à 100% (84) et à le comparer par rapport au risque des femmes du même âge sur une échelle allant de « beaucoup moins élevé » à « beaucoup plus élevé ». Les données détaillées se trouvent dans l'annexe 5.

Connaissance du risque : estimation par les femmes de leur risque de cancer du sein

A l'inclusion, avant la consultation d'évaluation du risque, les femmes estimaient en médiane leur risque de cancer du sein, à 60% (IQR 20-100) au cours de la vie, avec une différence significative entre chaque cohorte ($p=0,01$), comme illustré ci-dessous.

A 48 heures, la médiane a diminué à 50% (IQR 20-100) ($p<0,0001$), avec une perte plus importante pour la cohorte des radiologues (71% puis 50%, $p<0,0001$) et pour les gynécologues (50% puis 40%, $p=0,0006$) et aucun changement pour la cohorte des médecins généralistes.

A 1 an, les évaluations restent globalement stables, mais avec une moindre dispersion des évaluations. A noter que la médiane augmente de 40% à 45% dans la cohorte « gynécologues », avec une majoration statistiquement significative ($p=0,007$).

Figure 19 : Auto-estimation du risque de cancer du sein à l'inclusion

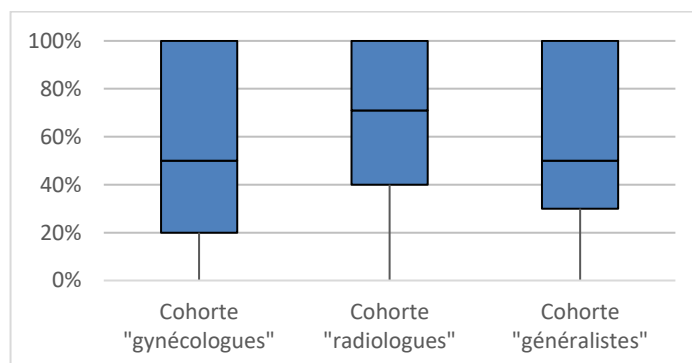
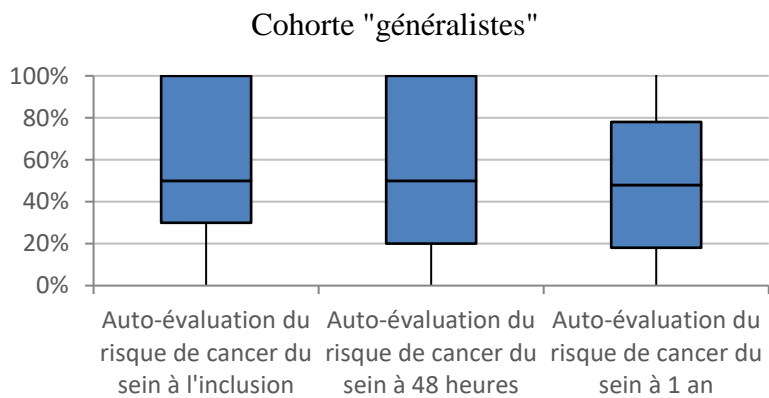
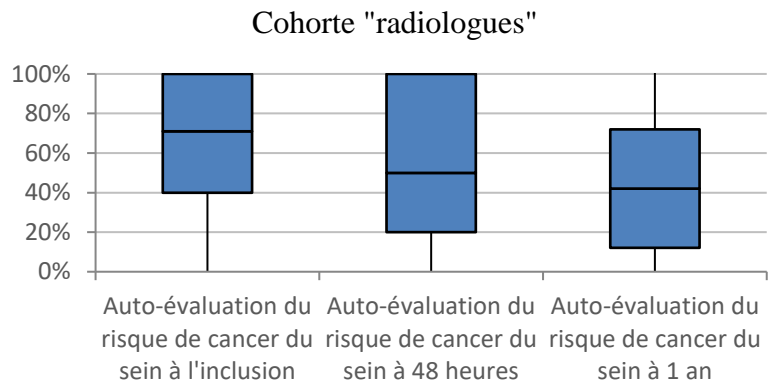
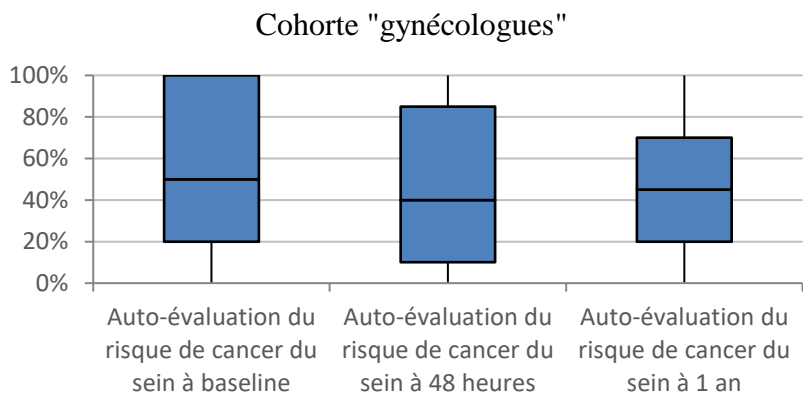
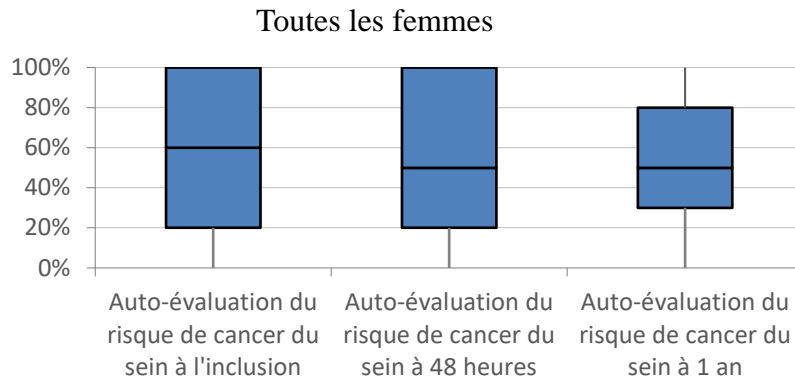


Figure 20 : Evolution de l'auto-estimation du risque de cancer du sein

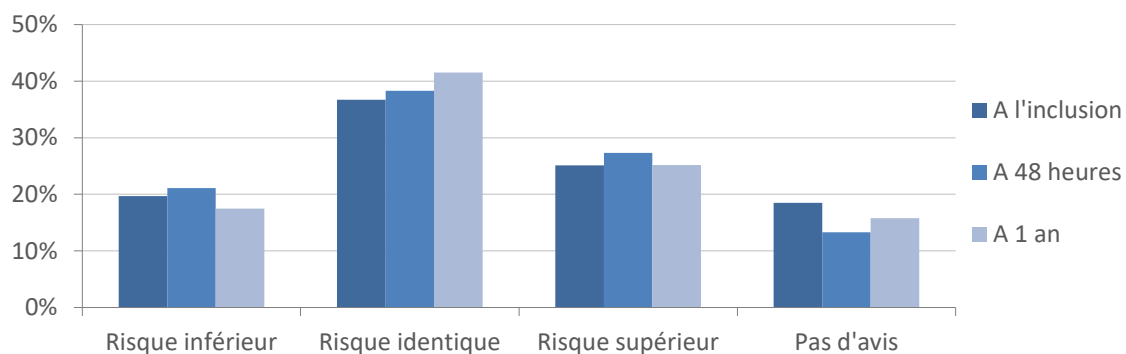


Connaissance du risque : comparaison par les participantes de leur risque de cancer du sein par rapport aux femmes du même âge

A l'inclusion, 25% des femmes pensaient qu'elles avaient un risque supérieur à celui des femmes de leur âge, environ un tiers pensaient qu'elles avaient un risque identique, 20% pensaient que leur risque était inférieur, et environ 20% ne se prononçaient pas. Il n'y avait pas de différence entre chaque cohorte ($p=0,06$).

A 48 heures et 1 an, les pourcentages étaient semblables, avec une légère baisse des femmes qui ne se prononçaient pas (environ 15%), sans différence significative (test de symétrie entre inclusion et 48 heures $p=0,17$; entre 48 heures et 1 an $p=0,92$). Il n'y avait pas de différence entre chaque cohorte ($p=0,41$ à 48 heures et $0,75$ à 1 an).

Figure 21 : Evolution de la comparaison du risque de cancer du sein par rapport aux femmes du même âge (toutes les femmes)



Le seul facteur associé à une bonne évaluation de leur risque par rapport aux autres femmes était leur niveau de risque estimé dans le cadre de l'étude : en effet, que ce soit à l'inclusion, à 48 heures ou à 1 an, les femmes qui avaient un risque intermédiaire (donc équivalent à celui d'une femme 50 ans de la population générale) ou un risque très élevé de cancer du sein (ou risque génétique), avaient une meilleure évaluation de leur risque (cf annexe 5).

Conclusion : les femmes ont une perception erronée de leur risque de cancer du sein, avec une surestimation importante de leur risque, qui persiste dans le temps malgré une consultation d'évaluation de risque, et malgré des informations jugées satisfaisantes. Cependant, les femmes à risque génétique sont plus conscientes de leur niveau relatif de risque par rapport à celui des autres femmes du même âge.

Chapitre 7 : Connaissances du programme personnalisé de suivi et adhésion au suivi personnalisé

Les connaissances des femmes concernant leur programme personnalisé de suivi proposé lors de la consultation de l'étude et l'adhésion à ce suivi personnalisé étaient évaluées à 48 heures et à 1 an. Les modalités habituelles de dépistage des femmes à l'inclusion selon leur catégorie de risque sont détaillées dans l'annexe 6. Les réponses aux questionnaires concernant les connaissances portant sur le programme personnalisé de suivi se trouvent dans l'annexe 7.

1) Concernant les femmes à risque modéré et intermédiaire

L'interprétation des données est difficile, car le suivi dépend de la date de la dernière mammographie, que nous n'avons pas nécessairement. Cependant, on peut noter que moins de 10% considèrent devoir faire un autre examen qu'une mammographie, ce qui est une réponse adéquate.

2) Concernant les femmes à risque élevé

Le programme personnalisé de suivi des femmes à risque élevé incluait un examen clinique annuel et une mammographie annuelle à partir de 40 ans.

Parmi les 98 femmes incluses avec un risque élevé, seulement une femme n'avait jamais eu de mammographie et 8 femmes avaient déjà passé une IRM mammaire. A 48 heures et 1 an, 80% des femmes ont répondu qu'elles devaient passer une mammographie l'année suivante, ce qui est une réponse adéquate. Seulement 5% à 48 heures et 2% à 1 an pensaient qu'il fallait qu'elles passent un autre examen, ce qui est adéquat. Environ 50% des femmes ont répondu devoir se faire examiner les seins.

Concernant l'adhésion réelle au programme personnalisé de suivi, 45 femmes (80,3%) ont effectué une mammographie dans l'année suivant l'inclusion. Trois femmes ont également passé une IRM mammaire alors qu'elle n'était pas indiquée a priori. A noter que nous n'avons pas d'information concernant les indications des examens (dépistage versus diagnostic).

3) Concernant les femmes à risque très élevé

Le programme personnalisé de suivi proposé pour les femmes à risque très élevé incluait un examen clinique tous les 6 mois, une mammographie annuelle à partir de 30 ans et une IRM mammaire annuelle à partir de 30 ans.

Parmi les 55 femmes incluses avec un risque très élevé, seulement une femme n'avait jamais eu de mammographie. Par contre, 35 n'avaient jamais eu d'IRM mammaire (85,3%). A 48 heures, 84% ont répondu qu'il fallait qu'elles fassent une mammographie dans l'année et 97% à 1 an, ce qui est une réponse adéquate.

Par contre, seulement 14% à 48 heures et 10% à 1 an pensaient qu'il fallait qu'elles passent un autre examen dans l'année.

Concernant l'examen clinique des seins, 65% et 83% ont répondu qu'il fallait qu'elles aient un examen clinique dans l'année.

Concernant l'adhésion réelle au programme proposé de dépistage, 4 femmes sur 30 ayant répondu au questionnaire à 1 an (soit 13,3%) ont réalisé une IRM mammaire dans l'année suivant l'inclusion ; parmi elles, 2 n'avaient jamais fait d'IRM mammaire auparavant. Vingt-cinq femmes (83,3%) ont passé une mammographie dans l'année.

4) Concernant les femmes n'ayant jamais fait de mammographie avant l'inclusion

Lors de l'inclusion dans l'étude, 17 femmes n'avaient jamais de mammographie auparavant, âgées de 40 à 69 ans.

Parmi elles, 3 femmes avaient plus de 50 ans et donc une indication théorique à une mammographie tous les 2 ans jusqu'à 74 ans. Deux de ces femmes avaient un risque intermédiaire de cancer du sein et une femme avait un risque élevé. Ces 3 femmes avaient indiqué qu'elles pensaient devoir faire une mammographie dans l'année qui suivait l'inclusion. Une seule a répondu au questionnaire à 1 an et a bien passé une mammographie.

Parmi les 14 autres femmes, une femme avait un risque très élevé et avait indiqué qu'elle pensait devoir faire une mammographie dans l'année, mais elle n'a pas répondu au questionnaire à 1 an. Les autres femmes avaient un risque modéré ou intermédiaire. Quatre d'entre elles ont répondu au questionnaire à 1 an : deux avaient passé une mammographie.

Conclusion : La connaissance du programme personnalisé de suivi proposé est bonne chez les femmes à risque élevé. Elle est difficile à interpréter dans les catégories modérées et intermédiaires.

Par contre, la grande majorité des femmes à très haut risque de cancer du sein ne semblent pas avoir identifié l'importance de l'IRM mammaire annuelle.

Pour ce qui est de l'adhésion réelle au programme proposé, évaluée après 1 an, il ne semble pas avoir d'impact important de la consultation d'estimation du risque sur les modalités du dépistage ultérieur. Cependant, les données recueillies sont déclaratives et partielles avec un taux de réponse au questionnaire de 50% environ.

3ème partie : Discussion, conclusion

Les résultats de l'étude prospective RIVIERA indiquent que les femmes acceptent dans la très grande majorité de recevoir une estimation de leur risque individuel de cancer du sein et des conseils personnalisés de surveillance. Une consultation dédiée en ville est donc tout à fait faisable. Néanmoins, les connaissances des femmes restent souvent inadéquates, avec une surestimation de leur risque, bien qu'elles aient été satisfaites des informations données sur leur risque et leur suivi personnalisé. L'adhérence ultérieure au programme proposé ne semble pas très bonne, après une seule consultation d'évaluation et d'information, sans autre mesure. Il est intéressant de noter que ce type d'approche ne génère pas de surcroît d'anxiété.

Le taux de participation à l'étude RIVIERA est élevé (plus de 90% des femmes ont souhaité avoir l'évaluation de leur risque et la transmission d'un programme personnalisé de surveillance) : ces résultats concordent avec ceux d'autres études (82,93,94). Cependant, ces résultats pourraient en partie être influencés par des biais d'inclusion : les médecins investigateurs ont pu avoir tendance à proposer l'étude aux femmes qui étaient plus susceptibles d'accepter de participer. Les femmes ont pu être « captives » de cette demande faite lors d'une consultation. L'estimation du risque individuel de cancer du sein semble correspondre cependant à une demande forte de la part des femmes, avec un taux d'acceptation aussi élevé. Mais la motivation qui pousse les femmes à participer à ce genre d'étude peut être celle de vouloir se rassurer (95) sur leur état de santé et non pas un réel intérêt de connaître leur risque individuel de cancer du sein.

La plupart des femmes incluses dans l'étude RIVIERA ne présentaient pas de facteurs de risque spécifiques majeurs de cancer du sein et près de 40% des femmes avaient entre 40 et 50 ans. Elles faisaient donc partie des femmes de la population générale qui était la cible de cette étude. Cependant les caractéristiques des femmes variaient significativement selon les cohortes. En effet, les femmes incluses par les médecins généralistes avaient un plus faible niveau social (moins d'études supérieures, plus de femmes sans emploi et célibataires). Cela aurait pu avoir un impact en particulier sur la compréhension et l'intégration des informations données. Néanmoins, l'analyse multivariée des facteurs prédictifs de bonne estimation du risque par rapport à celui des femmes du même âge n'a pas retrouvé d'influence du statut

familial, professionnel ni du niveau d'études. Les gynécologues avaient inclus une proportion plus importante de femmes à risque élevé et très élevé de cancer du sein, ce qui aurait pu impacter certains résultats, en particulier l'analyse de l'anxiété. Cependant, l'anxiété ne variait pas selon les catégories de risque et l'analyse des facteurs prédictifs de l'anxiété (anxiété-état ≥ 39) a pris en compte les différentes catégories de risque. Un risque très élevé de cancer était associé à un sentiment d'anxiété mais uniquement à 48 heures.

Les femmes étaient globalement satisfaites des informations données par leur médecin concernant leur risque individuel de cancer du sein et le programme personnalisé de suivi adapté à ce risque, avec des informations jugées « claires » dans plus de 90% des cas. Cependant, le taux variait selon les cohortes : par exemple, les femmes informées par leur gynécologue avaient un taux de satisfaction plus élevé, alors que la proportion de femmes à haut risque de cancer du sein était plus grande. Ce résultat ne doit pas engendrer de polémique entre les professions de médecins. Les gynécologues ont potentiellement un peu plus de temps pour ce type de discussion, connaissent mieux le sujet, et le temps dédié à l'étude RIVIERA se situait alors dans une consultation déjà dédiée à la santé et à la prévention féminine. Cependant il apparaît important que les médecins de soins primaires puissent apporter des éléments de réponse aux interrogations des femmes concernant les risques de cancer et les moyens de dépistage et prévention de ceux-ci, surtout dans un contexte grandissant de recours aux tests génétiques (96,97). Une étude aux Etats-Unis a montré que la plupart des médecins interprétaient de manière erronée les résultats des études portant sur le dépistage du cancer (98). La sensibilisation des médecins et leur information adéquate sont donc des éléments essentiels pour permettre une information des femmes, mais il est également important d'avoir un temps dédié à cela. L'établissement du dépistage personnalisé du cancer du sein au sein de la population générale passe donc à la fois par l'éducation des femmes à leur risque mais aussi par la formation des médecins à ce type de dépistage ainsi qu'à la communication du risque et à la mise en place de temps de consultation dédiés à la prévention.

La méthode de communication du risque n'a pas été directement évaluée dans l'étude RIVIERA. Les médecins investigateurs donnaient oralement les résultats de l'estimation du risque de cancer du sein et avaient à leur disposition un support écrit avec une représentation graphique du pourcentage de risque de cancer du sein à 5 ans et la catégorie de risque à laquelle la femme appartenait (cf « Verbalisation du risque » du chapitre 2 de la première partie). S'il était encouragé de communiquer une catégorie, le reste de la verbalisation était laissée « ouverte », selon le choix du médecin et de la participante. Dans la littérature sur le sujet, la verbalisation chiffrée d'un risque influence la compréhension : il semble préférable

selon certains auteurs de transmettre des fréquences naturelles plutôt que des pourcentages (« parmi 100 femmes dans cette catégorie, une développera un cancer et 99 n'en développeront pas ») plutôt que « 1% des femmes développeront un cancer ») (99). Une enquête auprès de femmes à très haut risque de cancer du sein, porteuses d'une mutation de BRCA1 OU BRCA1, a montré qu'elles préféraient une estimation quantitative de leur risque sous la forme d'une proportion ou d'un pourcentage par rapport à un intervalle de risque ou à une catégorie de risque (100). La manière de communiquer le risque dans l'étude RIVIERA a donc pu varier selon les médecins et les femmes et impacter sur la compréhension des femmes concernant leur risque individuel estimé de cancer du sein.

Dans l'étude RIVIERA, l'impact émotionnel de la consultation avec évaluation du risque individuel de cancer du sein et délivrance d'un programme personnalisé de suivi était faible. En effet, le niveau d'anxiété médian a peu varié entre 48 heures et 1 an, quelle que soit la cohorte et le niveau de risque de cancer du sein. L'anxiété à 48 heures ou à 1 an était principalement associée aux traits de caractères anxieux, mais aussi à un risque très élevé de cancer du sein et à un manque de satisfaction concernant les informations reçues. En effet, les femmes à risque très élevé de cancer du sein avaient plus de risque d'être anxieuses, bien que le niveau médian dans cette catégorie reste faible. Ces résultats concordent avec d'autres études, comme l'étude PROCAS (82), dans laquelle les femmes à haut risque de cancer du sein avaient un niveau d'anxiété supérieur à celles qui avaient un risque faible mais néanmoins inférieur à celui des femmes qui n'avaient pas eu d'estimation de leur risque individuel de cancer du sein. Les femmes anxieuses étaient également moins satisfaites des informations données par leur médecin. Il semble exister une relation duale entre anxiété et satisfaction concernant les informations reçues : informer les patientes permettrait de réduire l'anxiété, et réduire l'anxiété permettrait d'améliorer la satisfaction (101). Cependant, dans cette étude, l'impact réel reste difficile à mesurer en l'absence de données concernant l'anxiété à l'inclusion. Il est donc impossible de savoir si la consultation dédiée à l'évaluation du risque individuel de cancer du sein a augmenté le niveau d'anxiété des femmes entre l'inclusion et 48 heures.

Dans cette étude, les femmes devaient estimer leur risque absolu de cancer du sein au cours de leur vie. La grande majorité des femmes surestimaient leur risque, avec un risque médian estimé de cancer du sein au cours de la vie aux alentours de 60% à l'inclusion et 50% à 48 heures et à 1 an. Bien que la médiane du risque de cancer du sein estimé par les femmes ait diminué après la consultation dédiée à l'évaluation de leur risque individuel, les femmes continuaient à surestimer leur risque de cancer du sein. Une des explications pourrait être que

les résultats de leur estimation de risque individuel de cancer du sein ont été exprimés sous forme de risque à 5 ans. Or, la mesure des connaissances concernant le risque a été réalisée grâce à une échelle visuelle analogique de risque absolu de cancer du sein sur toute la vie. Il existe donc une inadéquation entre l'expression des résultats donnés et les connaissances demandées aux femmes. De plus, on peut discuter de l'intérêt d'évaluer un risque de cancer du sein sur toute la vie, alors que les modèles de risque ne donnent que des résultats de risque à 5 ou 10 ans et que le risque d'une femme peut évoluer dans le temps avec la modification de ses facteurs de risque (augmentation de l'âge, changement dans les antécédents familiaux, prise d'un traitement interférant avec le risque de cancer du sein, etc). Cependant, ce type de mesure de perception du risque a déjà été utilisé et validé dans ce contexte de risque de cancer du sein (84) et a donc été choisi dans l'étude RIVIERA. A l'inclusion, le risque médian évalué était de 71% chez les femmes incluses par les radiologues, puis ce risque a baissé à environ 50% à 48 heures et à 1 an. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes consultant un radiologue se trouvent dans des conditions de stress dues à la réalisation de la mammographie.

Les femmes étaient également invitées à évaluer leur risque par rapport à celui d'une femme du même âge en utilisant une échelle catégorielle variant de « risque beaucoup moins élevé » à « risque beaucoup plus élevé ». Bien que la majorité des femmes n'évaluaient pas de manière adéquate leur risque par rapport à celui des femmes du même âge, les femmes à risque très élevé de cancer du sein avaient plus de chance de bien l'évaluer par rapport aux femmes à risque modéré, que ce soit à l'inclusion, à 48 heures ou à 1 an. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études, notamment l'étude PROCAS (75).

L'étude RIVIERA évaluait également les connaissances des femmes concernant leur programme personnalisé de suivi. Les données étaient difficilement interprétables pour les femmes ayant un risque modéré ou intermédiaire de cancer du sein, car la fréquence des examens dépend de la date du dernier examen. Or, nous ne disposions pas de la date de la dernière mammographie ni du dernier examen clinique des seins, et nous n'avions pas accès aux bases de données de la sécurité sociale. Cependant, les patientes semblaient avoir compris que, dans leur cas, le dépistage par imagerie ne se faisait que par la mammographie car seulement 10% des femmes pensaient de voir passer un autre examen (en dehors de la mammographie). Concernant les femmes à risque élevé et très élevé de cancer du sein, la grande majorité (plus de 80%) savaient qu'une mammographie annuelle était indiquée. Moins de 15% des femmes à risque très élevé considéraient qu'il était nécessaire de passer une IRM mammaire, alors qu'elle est indiquée annuellement dans cette catégorie de risque et seulement

13% des femmes ayant répondu au questionnaire à 1 an (soit 4 femmes) ont passé une IRM mammaire un an après l'inclusion. Hormis le manque de données liés au mode déclaratif de recueil des informations, une des explications possibles pourrait être l'inégalité de l'accès à l'IRM mammaire. En effet, l'étude RIVIERA ne prenait pas en charge les examens complémentaires liés au dépistage personnalisé du cancer du sein. L'IRM mammaire est rarement prise en charge à 100% et une partie du coût de l'examen peut rester à la charge du patient, selon sa mutuelle. L'examen clinique des seins doit être réalisé annuellement dès un risque intermédiaire de cancer du sein et deux fois par an en cas de risque très élevé. Seules les femmes à risque très élevé considéraient qu'il était nécessaire (entre 65% et 83%), probablement parce qu'elles voient plus fréquemment leur médecin dans le cadre de leur suivi. L'adhésion au programme personnalisé de suivi était également difficilement évaluable : les données étaient exclusivement déclaratives et nous n'avions pas accès aux bases de données de la sécurité sociale pour s'assurer que les femmes avaient bien réalisé les examens indiqués dans leur cas.

Forces et limites de l'étude RIVIERA

L'étude RIVIERA a l'avantage d'être une étude prospective, multicentrique, ayant permis de suivre 3 cohortes de femmes françaises, avec un total de plus de 400 femmes à l'inclusion. C'est la première étude en France évaluant l'impact d'une consultation dédiée à l'évaluation d'un risque personnalisé de cancer du sein. Elle a été conduite en situation réelle de médecine de ville et non dans un contexte hospitalier qui aurait pu conduire à des biais. Elle inclut des femmes de la population générale, sans facteurs de risque spécifiques de cancer du sein, pour qui se pose la question d'un dépistage adapté à leur niveau de risque par rapport à un dépistage organisé. Elle inclut des femmes de niveaux socio-économiques variables, permettant une représentativité assez large de la population, avec cependant une sur-représentation des classes socio-économiques élevées. Elle inclut également des femmes de la population générale âgées de 40 à 50 ans, qui ne sont donc pas invitées à participer au dépistage organisé, et pour qui les médecins prescrivent fréquemment des mammographies, dans le cadre d'un dépistage individuel laissé à l'appréciation du médecin et de la femme. Une autre de ses forces est de permettre d'identifier facilement des femmes à risque élevé et très élevé de cancer du sein, par la recherche systématique de facteurs de risque spécifiques de cancer du sein : antécédent de cancer du sein, antécédent de lésions atypiques du sein,

antécédent d'irradiation thoracique, histoire familiale faisant suspecter une mutation génétique. En effet ces situations spécifiques bien identifiées par l'HAS ne sont pas toujours connues des médecins et une telle approche permet une bonne sensibilisation des médecins à l'identification de ces situations.

Une des limites de l'étude RIVIERA est son manque de puissance dans certaines analyses secondaires. En revanche, ceci n'a pas impacté l'évaluation de l'objectif principal. Peu de femmes ont été incluses par les médecins généralistes (n=72) alors qu'il était prévu d'en avoir quasiment le double (nombre de femmes à inclure dans chaque cohorte = 137). De plus, il y a eu environ 50% de non-réponse au questionnaire à 1 an, ce qui a conduit à une réduction importante du nombre de femmes dans chaque cohorte, aggravant le manque de puissance des tests. Les résultats notamment à 1 an sont donc à interpréter avec précaution. Cependant, on notera que ce niveau de participation à un an, uniquement par courrier, sans relance effectuée, est plutôt assez élevé, témoignant de l'intérêt d'un nombre de femmes pour cette étude.

Une autre limite est l'incertitude de représentativité de l'ensemble de la population, parmi les femmes incluses dans l'étude. Il existe une certaine hétérogénéité entre les 3 cohortes, avec une probable sur-représentation de classes socio-économiques élevées, en particulier pour les femmes recrutées par les gynécologues. La répartition des risques évalués dans le cadre de l'étude était très déséquilibrée, avec notamment plus de la moitié des femmes à très haut risque de cancer du sein dans la cohorte « gynécologues ». Cela peut être expliqué par : l'absence de randomisation inhérente au design de l'étude, la diversité de la patientèle selon la profession du médecin mais également à un biais de sélection par les médecins investigateurs, qui pourraient avoir eu tendance à inclure les femmes les plus à même de participer à l'étude (haut niveau socio-économique) ou celles qui en retireraient le plus de bénéfices (femmes avec beaucoup de facteurs de risque de cancer du sein, pouvant faire suspecter un risque de cancer du sein élevé ou très élevé, par exemple). Néanmoins, ces disparités ont été prises en compte dans certaines analyses multivariées.

Le réel impact émotionnel d'une consultation dédiée à l'estimation du risque individuel de cancer du sein, est difficilement analysable en l'absence de données sur le niveau d'anxiété des femmes à l'inclusion. De plus, d'autres dimensions de l'impact psychologique auraient pu être prises en compte comme l'angoisse de développer un cancer ou « cancer worry », comme cela a été fait dans d'autres études (82,102). Cependant, cette étude a été conçue pour limiter le nombre de questionnaires, permettant une meilleure faisabilité en pratique de ville sans contrainte lourde pour les femmes participantes et les investigateurs.

Enfin, il est difficile d'évaluer l'impact comportemental de cette étude sur les femmes. En effet, l'analyse de l'adhésion des femmes au programme personnalisé de suivi est tributaire du taux de réponse au questionnaire à 1 an et de la qualité des réponses (données complètes / incomplètes). Or, seulement 50% des femmes ont répondu au questionnaire à 1 an et les informations données par les participantes étaient souvent partielles. Comme nous ne pouvions pas croiser les données déclarées avec les données du SNDS (service national des données de santé), la qualité des informations à 1 an est médiocre. De plus, il peut exister un biais de réponse : les patientes ayant répondu au questionnaire sont celles qui ont bien effectué les examens comme indiqués (biais de désirabilité sociale).

Impact des résultats

L'étude RIVIERA apporte des données importantes, notamment sur l'acceptabilité d'une consultation d'évaluation de risque individuel de cancer des femmes, la faisabilité de cette consultation par les médecins de ville avec un logiciel disponible dans leur cabinet et l'impact psychologique, cognitif et comportemental d'une telle consultation. Avec plus de 90% d'acceptabilité et un nombre important de femmes incluses par les médecins investigateurs, il est possible d'affirmer que la mise en place d'une consultation dédiée à l'évaluation du risque individuel de cancer du sein est tout à fait faisable en France. L'impact psychologique semble faible. L'impact cognitif et comportemental est modéré. Les résultats de cette étude s'ajoutent à ceux des études portant sur le même sujet et justifient encore plus la mise en place d'un essai randomisé européen de grande ampleur, l'étude MyPeBS, décrite dans l'introduction, qui vise à évaluer à grande échelle et pour toutes ses composantes, l'efficacité d'un dépistage personnalisé du cancer du sein sur l'incidence des cancers du sein avancés (stade 2 ou plus) mais aussi son impact global en santé publique.

Plusieurs challenges dans le futur

Le premier challenge est celui de l'amélioration des scores de risque de dépistage grâce à la génomique. Depuis plusieurs années, les principaux scores de calcul de risque de cancer du sein ont intégré un autre facteur dans leur algorithme : un Polygenic Risk Score (PRS), qui combine les scores de tous les polymorphismes des nucléotides (SNP « single-nucleotide polymorphism »), inclus et validés à grande échelle comme influençant le risque individuel de

cancer du sein. Les SNPs sont les variations les plus fréquentes du génome avec une variation de nucléotides tous les 1000 nucléotides environ (soit 4 à 5 millions de SNPs chez chaque individu). Il existe 100 millions de SNPs connus, dont certains sont spécifiquement associés au risque de cancer du sein, soit en l'augmentant soit en le diminuant. Chaque polymorphisme est associé à une variation faible du risque, au maximum de 1,4 environ. Ces variations fréquentes du génome, qu'elles soient dans ou en dehors des exons, sont différentes des mutations prédisposantes de certains gènes de type BRCA1/2, PALB2, TP53, PTEN ou CDH1, mutations rares délétères de transmission autosomique dominante qui confèrent un très haut risque de cancer du sein. L'effet combiné de tous les SNPs d'un individu, exprimé via le PRS, influence le risque de cancer du sein (103–105). L'ajout du PRS dans l'algorithme des scores de calcul a permis d'augmenter la discrimination de ces scores (106–109) et semble permettre également de prédire le risque des différents sous-types histologiques de cancers du sein (triple négatif, luminal A, luminal B, HER2 positif) (103).

Un second challenge est celui de l'élaboration d'une prévention efficace des cancers du sein, en particulier chez les femmes à risque élevé (110). Une douzaine d'essais cliniques en 20 ans ont démontré la capacité de modulateurs de l'action du récepteur aux œstrogènes (SERM) tels que le tamoxifène (111) ou le raloxifène (112,113), ou d'anti-aromatases comme le letrozole, l'anastrozole (114) ou l'exemestane, ou encore des antagonistes des récepteurs à la progestérone (mifépristone (115)), à diminuer l'incidence des cancers du sein. Aux Etats-Unis, les recommandations nationales du NCCN proposent l'utilisation préventive de SERM ou d'anti-aromatase chez les femmes indemnes de cancer et ayant un risque élevé de cancer du sein. Ces agents n'ont pas été approuvés par l'ANSM. En effet, leur rapport bénéfices-risques reste discutable, et aucun impact sur la mortalité par cancer du sein n'a jamais été démontré ou même suggéré. L'existence de ces traitements potentiels soulèvent plusieurs questions : à partir de quel niveau de risque doit-on discuter de ces thérapies ? combien de temps les femmes devront-elles les prendre ? comment évaluer leur efficacité ? comment réduire les effets secondaires ? Une question centrale est également l'adhésion et la compliance à ces traitements (116,117).

Enfin, l'un des challenges les plus importants est sociétal. L'arrivée du dépistage « sur mesure » offre des changements de paradigmes des rapports des individus à leur santé et à la prévention du cancer. Tout d'abord, cela impose une re-conceptualisation de la maladie, d'un état « non malade / malade » à un état « non malade / pré-malade / malade », donnant une notion de progressivité dans le temps. Ce changement d'état pourrait avoir un impact sur chaque individu, générant stress, anxiété ou incompréhension et sur la société, provoquant

discrimination ou surmédicalisation. De plus, un dépistage personnalisé signifie la fin du dépistage organisé : on passerait d'une recommandation de santé publique pour la population générale à un dépistage individualisé, personnalisé. Il s'agit d'un changement radical à l'échelle de la santé publique. Les bénéfices et risques d'un tel dépistage changent par rapport à ceux du dépistage organisé. L'utilisation de données génomiques comme le PRS pour individualiser le risque pose des questions éthiques (comme toute utilisation de données génétiques en santé en général) et la question du stockage des données. Au lieu d'une démarche où la femme est invitée à se faire dépister, le dépistage personnalisé devient une démarche participative, consécutive d'une décision et d'un choix informés. Le challenge devient donc aussi celui de l'information, afin de s'assurer que chaque femme comprenne les bénéfices et les risques de ce dépistage, quelles que soient son éducation et ses conditions socio-économiques. Enfin, la question de la responsabilité de chaque femme, de chaque médecin et du libre arbitre se pose également. Que faire si des femmes à haut risque choisissent de ne pas se faire dépister ? On comprend bien toute la réflexion éthique, sociale et morale qui se profile derrière un dépistage personnalisé du cancer du sein. Elle varie également selon chaque système de santé.

Toutes ces problématiques s'étendent bien au-delà de la seule thématique « cancer du sein ».

Conclusion

La perspective d'un dépistage et d'une prévention stratifiés en fonction du risque individuel de cancer du sein de chaque femme est un enjeu majeur pour les années à venir.

Notre étude RIVIERA a montré qu'une consultation pour évaluer le risque individuel de cancer du sein chez des femmes de la population générale par des médecins de ville (généralistes, gynécologues, radiologues) est faisable en France, avec un taux d'acceptation très élevé. Elle ne semble pas augmenter l'anxiété des participantes.

Une telle consultation pourrait permettre que les femmes améliorent leurs connaissances de leur risque de cancer du sein, avec grâce à ce gain de connaissances, la possibilité d'un choix informé de dépistage. Cependant, dans notre étude, les connaissances des femmes concernant leur risque de cancer du sein et leur programme personnalisé de suivi restent modérées, après une seule consultation dédiée qui semble probablement insuffisante.

Nous avons pu décrire les facteurs associés à une meilleure satisfaction concernant cette consultation, mais aussi à un meilleur niveau de connaissance après celle-ci. Notre étude est utile pour la construction en cours, d'un potentiel dépistage du cancer du sein stratifié sur le risque individuel.

Sommes-nous prêts à ce changement du dépistage organisé vers un dépistage personnalisé du cancer du sein (31) ? Selon notre étude, l'intérêt des femmes pour une telle évaluation et un tel programme semble élevé. Les étapes suivantes sont maintenant la démonstration prospective de l'efficacité et de l'impact d'une telle approche, c'est l'objet de l'étude européenne MyPeBS.

Bibliographie

1. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
2. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018 Jun;96:17–24.
3. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717–29.
4. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 12;379(2):111–21.
5. Azim HA, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, M. J. Piccart. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Sep;22(9):1939–47.
6. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Sep;16(9):1123–32.
7. Tabar L, Chen TH-H, Hsu C-Y, Wu WY-Y, Yen AM-F, Chen SL-S, et al. Evaluation issues in the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: An historical review. *J Med Screen*. 2017;24(1):27–33.
8. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2002 Mar 16;359(9310):909–19.
9. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Effect of organised mammography screening on stage-specific incidence in Norway: population study. *Br J Cancer*. 2016 Mar 1;114(5):590–6.
10. Brennan M, Houssami N. Discussing the benefits and harms of screening mammography. *Maturitas*. 2016 Oct;92:150–3.
11. Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Assessing the impact of screening mammography:

Breast cancer incidence and mortality rates in Connecticut (1943-2002). *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Oct;99(3):333–40.

12. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):1998–2005.

13. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Observed and Predicted Risk of Breast Cancer Death in Randomized Trials on Breast Cancer Screening. *PloS One.* 2016;11(4):e0154113.

14. Broeders M, Paci E. The Balance Sheet of Benefits and Harms of Breast Cancer Population-Based Screening in Europe: Outcome Research, Practice and Future Challenges. *Womens Health.* 2015 Nov 1;11(6):883–90.

15. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer.* 2013 Jun 11;108(11):2205–40.

16. Le programme de dépistage organisé - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>

17. Lousdal ML, Kristiansen IS, Møller B, Støvring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health.* 2014 Dec;24(6):1017–22.

18. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW. Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res BCR.* 2012 Jan 9;14(1):R10.

19. Molinié F, Delacour-Billon S, Tretarre B, Delafosse P, Seradour B, Colonna M. Breast cancer incidence: Decreasing trend in large tumours in women aged 50-74. *J Med Screen.* 2017;24(4):189–94.

20. Améliorons le dépistage du cancer du sein [Internet]. Institut National du Cancer. [cited 2019 Jul 20]. Available from: <http://www.concertation-depistage.fr/>

21. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Ghatge S, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1615–34.

22. Mandelblatt JS, Stout NK, Schechter CB, van den Broek JJ, Miglioretti DL, Krapcho M, et al. Collaborative Modeling of the Benefits and Harms Associated With Different U.S. Breast Cancer Screening Strategies. *Ann Intern Med.* 2016 Feb 16;164(4):215–25.

23. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, Manjer J, Garne JP. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ*. 2006 Mar 25;332(7543):689–92.
24. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42–56.
25. de Koning HJ, Draisma G, Fracheboud J, de Bruijn A. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: Microsimulation modelling estimates based on observed screen and clinical data. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):202.
26. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:57–66.
27. von Euler-Chelpin M, Bæksted C, Vejborg I, Lynge E. Consequences of a false-positive mammography result: drug consumption before and after screening. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2016 May;55(5):572–6.
28. Brodersen J, Siersma VD. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *Ann Fam Med*. 2013 Apr;11(2):106–15.
29. Les réponses à vos questions - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-reponses-a-vos-questions>
30. Hauge IHR, Pedersen K, Olerud HM, Hole EO, Hofvind S. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 years is minimal. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2014 Dec;55(10):1174–9.
31. Rainey L, van der Waal D, Jervaeus A, Wengström Y, Evans DG, Donnelly LS, et al. Are we ready for the challenge of implementing risk-based breast cancer screening and primary prevention? *Breast Edinb Scotl*. 2018 Jun;39:24–32.
32. Rainey L, van der Waal D, Donnelly LS, Evans DG, Wengström Y, Broeders M. Women’s decision-making regarding risk-stratified breast cancer screening and prevention from the perspective of international healthcare professionals. *PloS One*. 2018;13(6):e0197772.
33. Hall AE, Chowdhury S, Hallowell N, Pashayan N, Dent T, Pharoah P, et al. Implementing risk-stratified screening for common cancers: a review of potential ethical, legal and social issues. *J Public Health Oxf Engl*. 2014 Jun;36(2):285–91.
34. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer

medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(3):184–7.

35. Golubnitschaja O, Kinkorova J, Costigliola V. Predictive, Preventive and Personalised Medicine as the hardcore of ‘Horizon 2020’: EPMA position paper. *EPMA J*. 2014 Apr 7;5(1):6.

36. Dépistage du cancer du sein : orienter vos patientes en fonction de leur niveau de risque - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cited 2019 Jul 21]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Orienter-vos-patientes>

37. Dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans et de 70 à 79 ans en France - Note de cadrage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Sep 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1650212/fr/depistage-du-cancer-du-sein-chez-les-femmes-de-40-a-49-ans-et-de-70-a-79-ans-en-france-note-de-cadrage

38. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229–37.

39. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2217–23.

40. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet Lond Engl*. 2001 Oct 27;358(9291):1389–99.

41. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Aug;165(1):193–200.

42. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 20;317(23):2402–16.

43. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet*. 2016;53(12):800–11.

44. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jan 1;41(1):1–8.

45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of

- the worldwide epidemiological evidence. *Lancet Lond Engl*. 2019 Aug 29;
46. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017 07;377(23):2228–39.
 47. Clavel-Chapelon F, E3N-EPIC Group. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer*. 2002 Mar 4;86(5):723–7.
 48. Dartois L, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Association between five lifestyle habits and cancer risk: results from the E3N cohort. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 2014 May;7(5):516–25.
 49. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res BCR*. 2017 Nov 22;19(1):118.
 50. Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, Boutron-Ruault M-C, Delaloue S, Mesrine S, et al. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2016 May 15;138(10):2415–27.
 51. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Jun;15(6):1159–69.
 52. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 10;106(5).
 53. Wang C, Brentnall AR, Cuzick J, Harkness EF, Evans DG, Astley S. Exploring the prediction performance for breast cancer risk based on volumetric mammographic density at different thresholds. *Breast Cancer Res BCR*. 2018 08;20(1):49.
 54. Alexeeff SE, Odo NU, Lipson JA, Achacoso N, Rothstein JH, Yaffe MJ, et al. Age at Menarche and Late Adolescent Adiposity Associated with Mammographic Density on Processed Digital Mammograms in 24,840 Women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2017;26(9):1450–8.
 55. Alexeeff SE, Odo NU, McBride R, McGuire V, Achacoso N, Rothstein JH, et al. Reproductive Factors and Mammographic Density: Associations Among 24,840 Women and Comparison of Studies Using Digitized Film-Screen Mammography and Full-Field Digital Mammography. *Am J Epidemiol*. 2019 Jun 1;188(6):1144–54.
 56. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al.

Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;164(2):263–84.

57. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1993 Nov;28(2):115–20.

58. Berry DA, Iversen ES, Gudbjartsson DF, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Jun 1;20(11):2701–12.

59. Mazzola E, Blackford A, Parmigiani G, Biswas S. Recent Enhancements to the Genetic Risk Prediction Model BRCAPRO. *Cancer Inform.* 2015;14(Suppl 2):147–57.

60. Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2004 Oct 18;91(8):1580–90.

61. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer.* 2008 Apr 22;98(8):1457–66.

62. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, et al. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer.* 2014 Jan 21;110(2):535–45.

63. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Nov;94(2):115–22.

64. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med.* 2004 Apr 15;23(7):1111–30.

65. Amir E, Evans DG, Shenton A, Lalloo F, Moran A, Boggis C, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet.* 2003 Nov;40(11):807–14.

66. Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, Haeberle L, Ziv E, Jensen MR, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2015 May;107(5).

67. Dartois L, Gauthier É, Heitzmann J, Baglietto L, Michiels S, Mesrine S, et al. A comparison between different prediction models for invasive breast cancer occurrence in the French E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(2):415–26.

68. Ragusa S, Gauthier É, Tice JA, Dancourt V, Arveux P, Brixi Z, et al. A new density-

based breast cancer risk score built on US Breast cancer screening consortium data and validated on a French screening population. submitted for publication.

69. Dépistage du cancer du sein - Dépistage et détection précoce [Internet]. [cited 2019 Jun 10]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein>
70. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Nov 1;16(11):1362–89.
71. Breast screening: professional guidance [Internet]. GOV.UK. [cited 2019 Jul 21]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/breast-screening-professional-guidance>
72. French DP, Cameron E, Benton JS, Deaton C, Harvie M. Can Communicating Personalised Disease Risk Promote Healthy Behaviour Change? A Systematic Review of Systematic Reviews. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med*. 2017 Oct;51(5):718–29.
73. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1130–41.
74. Veron L, Gelot A, Gusto G, Arveux P, Delalogue S, Boutron-Ruault M-C. Modifiable risk factors for advanced vs. early breast cancer in the French E3N cohort. *Int J Cancer*. 2019 Apr 19;
75. Evans DGR, Donnelly LS, Harkness EF, Astley SM, Stavrinou P, Dawe S, et al. Breast cancer risk feedback to women in the UK NHS breast screening population. *Br J Cancer*. 2016 26;114(9):1045–52.
76. Abittan B, Pachtman S, Herman S, Indelicato J, Herman J. Perception of Breast Cancer Risk in Over 11,000 Patients During Routine Mammography Exam. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. 2019 May 6;
77. Wegwarth O, Widschwendter M, Cibula D, Sundström K, Portuesi R, Lein I, et al. What do European women know about their female cancer risks and cancer screening? A cross-sectional online intervention survey in five European countries. *BMJ Open*. 2018 28;8(12):e023789.
78. Hollands GJ, French DP, Griffin SJ, Prevost AT, Sutton S, King S, et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i1102.
79. Foster C, Watson M, Eeles R, Eccles D, Ashley S, Davidson R, et al. Predictive

genetic testing for BRCA1/2 in a UK clinical cohort: three-year follow-up. *Br J Cancer*. 2007 Mar 12;96(5):718–24.

80. Usher-Smith JA, Silarova B, Sharp SJ, Mills K, Griffin SJ. Effect of interventions incorporating personalised cancer risk information on intentions and behaviour: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018 23;8(1):e017717.

81. Hamilton JG, Lobel M, Moyer A. Emotional distress following genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: a meta-analytic review. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 2009 Jul;28(4):510–8.

82. French DP, Southworth J, Howell A, Harvie M, Stavrinou P, Watterson D, et al. Psychological impact of providing women with personalised 10-year breast cancer risk estimates. *Br J Cancer*. 2018 Jun;118(12):1648–57.

83. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliusen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005–2015). *The Breast*. 2018 Jun 1;39:131–8.

84. Brédart A, Kop JL, DePauw A, Caron O, Sultan S, Leblond D, et al. Short-term psychological impact of the BRCA1/2 test result in women with breast cancer according to their perceived probability of genetic predisposition to cancer. *Br J Cancer*. 2013 Mar 19;108(5):1012–20.

85. Elwood LS, Wolitzky-Taylor K, Olatunji BO. Measurement of anxious traits: a contemporary review and synthesis. *Anxiety Stress Coping*. 2012 Nov;25(6):647–66.

86. Eskelinen M, Ollonen P. Assessment of general anxiety in patients with breast disease and breast cancer using the Spielberger STAI self evaluation test: a prospective case-control study in Finland. *Anticancer Res*. 2011 May;31(5):1801–6.

87. Brédart A, Kop J-L, Fall M, Pelissier S, Simondi C, Dolbeault S, et al. Anxiety and specific distress in women at intermediate and high risk of breast cancer before and after surveillance by magnetic resonance imaging and mammography versus standard mammography. *Psychooncology*. 2012 Nov;21(11):1185–94.

88. Miller LS, Shelby RA, Balmadrid MH, Yoon S, Baker JA, Wildermann L, et al. Patient Anxiety Before and Immediately After Imaging-Guided Breast Biopsy Procedures: Impact of Radiologist-Patient Communication. *J Am Coll Radiol JACR*. 2016 Nov;13(11S):e62–71.

89. Chad-Friedman E, Coleman S, Traeger LN, Pirl WF, Goldman R, Atlas SJ, et al. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review. *Cancer*. 2017 Oct 15;123(20):3882–94.

90. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S467-472.
91. Dartois L, Gauthier É, Heitzmann J, Baglietto L, Michiels S, Mesrine S, et al. A comparison between different prediction models for invasive breast cancer occurrence in the French E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(2):415–26.
92. Yaghjian L, Pettersson A, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Beck AH, et al. Postmenopausal mammographic breast density and subsequent breast cancer risk according to selected tissue markers. *Br J Cancer.* 2015 Sep;113(7):1104–13.
93. Koitsalu M, Sprangers MAG, Eklund M, Czene K, Hall P, Grönberg H, et al. Public interest in and acceptability of the prospect of risk-stratified screening for breast and prostate cancer. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2016;55(1):45–51.
94. Evans DG, Astley S, Stavrinou P, Harkness E, Donnelly LS, Dawe S, et al. Improvement in risk prediction, early detection and prevention of breast cancer in the NHS Breast Screening Programme and family history clinics: a dual cohort study [Internet]. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016. (Programme Grants for Applied Research). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379488/>
95. Saidi G, Sutton S, Bickler G. A predictive study of reasons for attendance and non-attendance at a breast screening programme. *Psychol Health.* 1998 Jan 1;13(1):23–33.
96. Julian-Reynier C, Bouhnik A-D, Evans DG, Harris H, van Asperen CJ, Tibben A, et al. General Practitioners and Breast Surgeons in France, Germany, Netherlands and the UK show variable breast cancer risk communication profiles. *BMC Cancer.* 2015 Apr 9;15:243.
97. Esteban-Vasallo MD, Aerny-Perreten N, García-Riolobos C, López Rubio A, Domínguez-Berjón F. Influence of primary care professionals on early detection of breast cancer: different perception between family physicians and nursing professionals. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2017;26(1):48–54.
98. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care physicians in the United States. *Ann Intern Med.* 2012 Mar 6;156(5):340–9.
99. Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, et al. Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 [cited 2019 Aug 18];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006776.pub2/full>
100. Hovick SR, Tan N, Morr L, Senter L, Kinnamon DD, Pyatt RE, et al. Understanding

BRCA Mutation Carriers' Preferences for Communication of Genetic Modifiers of Breast Cancer Risk. *J Health Commun.* 2019;24(4):377–84.

101. Faller H, Strahl A, Richard M, Niehues C, Meng K. The prospective relationship between satisfaction with information and symptoms of depression and anxiety in breast cancer: A structural equation modeling analysis. *Psychooncology.* 2017 Nov;26(11):1741–8.

102. Rondanina G, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Marra D, Bonanni B, DeCensi A. Worry and risk perception of breast cancer in a prevention trial of low dose tamoxifen in midlife postmenopausal hormone users. *Breast Edinb Scotl.* 2017 Aug;34:108–14.

103. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, 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.

104. Mavaddat N, Pharoah PDP, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* 2015 May;107(5).

105. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017 02;551(7678):92–4.

106. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, Byers H, Reuter C, Detre S, et al. Impact of a Panel of 88 Single Nucleotide Polymorphisms on the Risk of Breast Cancer in High-Risk Women: Results From Two Randomized Tamoxifen Prevention Trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Mar;35(7):743–50.

107. Evans DG, Brentnall A, Byers H, Harkness E, Stavrinou P, Howell A, et al. The impact of a panel of 18 SNPs on breast cancer risk in women attending a UK familial screening clinic: a case-control study. *J Med Genet.* 2017;54(2):111–3.

108. Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, Haeblerle L, Ziv E, Jensen MR, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2015 May;107(5).

109. van Veen EM, Brentnall AR, Byers H, Harkness EF, Astley SM, Sampson S, et al. Use of Single-Nucleotide Polymorphisms and Mammographic Density Plus Classic Risk Factors for Breast Cancer Risk Prediction. *JAMA Oncol.* 2018 Jan 18;

110. Thorat MA, Cuzick J. Preventing invasive breast cancer using endocrine therapy. *Breast Edinb Scotl.* 2017 Aug;34 Suppl 1:S47–54.

111. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, Hamed H, Holli K, Howell A, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):67–75.

112. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006 Jun 21;295(23):2727–41.
113. Howell A, Ashcroft L, Fallowfield L, Eccles DM, Eeles RA, Ward A, et al. RAZOR: A Phase II Open Randomized Trial of Screening Plus Goserelin and Raloxifene Versus Screening Alone in Premenopausal Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2018 Jan;27(1):58–66.
114. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Mar 22;383(9922):1041–8.
115. Lee O, Choi M-R, Christov K, Ivancic D, Khan SA. Progesterone receptor antagonism inhibits progestogen-related carcinogenesis and suppresses tumor cell proliferation. *Cancer Lett*. 2016 01;376(2):310–7.
116. Smith SG, Sestak I, Forster A, Partridge A, Side L, Wolf MS, et al. Factors affecting uptake and adherence to breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Apr;27(4):575–90.
117. Crew KD, Albain KS, Hershman DL, Unger JM, Lo SS. How do we increase uptake of tamoxifen and other anti-estrogens for breast cancer prevention? *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:20.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaires

Questionnaire initial

Situation familiale actuelle (entourer la bonne réponse)

1. Célibataire
2. En couple
3. Mariée ou Pacsée
4. Séparée ou Divorcée
5. Veuve

Quel est votre niveau d'étude (entourer la bonne réponse)

1. Jamais scolarisée
2. Sans diplôme ou Certificat d'étude
3. BEPC, CAP, BEP ou Equivalent
4. Baccalauréat ou équivalent
5. 1^{er} cycle universitaire ou DUT-BTS (BAC +2)
6. 2^e et 3^e cycle universitaire ou Grandes Ecoles (BAC+ 3 et plus)
7. Autre (préciser) _____

Situation professionnelle actuelle (entourer la bonne réponse)

1. En activité
2. En arrêt de travail
3. A la recherche d'emploi
4. Sans activité
5. Femme au foyer
6. Etudiante
7. A la retraite
8. Invalidité
9. Autre (préciser)

Actuellement :

Votre âge:

Votre taille : **Votre poids :** kg

Dans la famille: Antécédents de cancer du sein chez votre mère, sœur, ou fille:

Aucun

1

2 2 ou plus

Avez vous déjà eu une biopsie ou chirurgie du sein pour une lésion bénigne:

Oui

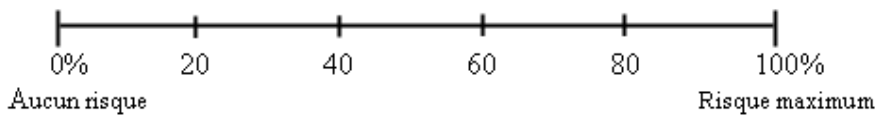
Non

Quel est votre suivi habituel au niveau des seins:

examen		fréquence	Depuis quel âge?
Mammographie	OUI NON		
Examen clinique	OUI NON		
Echographie	OUI NON		
IRM	OUI NON		
Autopalpation ?	OUI NON		

Quel est selon vous votre risque actuel de développer un cancer du sein au cours de votre vie?

Veuillez situer votre réponse sur cette échelle à l'aide d'une croix



Ne sait pas

Comparé aux femmes de votre âge, pensez-vous que votre risque de développer un cancer du sein est?

Cochez la réponse de votre choix

- Beaucoup moins élevé
- Moins élevé
- Identique
- Plus élevé
- Beaucoup plus élevé
- Je ne sais pas

Questionnaire à 48 heures

Nous nous intéressons à votre expérience et à votre avis sur la consultation d'évaluation de votre risque individuel de cancer du sein. Veuillez répondre personnellement à toutes les questions en encerclant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou « mauvaise » réponse. Ces informations resteront strictement confidentielles.

Pour répondre merci d'entourer le chiffre qui correspond à votre choix pour chaque item

Evaluation de la clarté des informations transmises lors de la consultation d'évaluation du risque de cancer du sein

1. En ce qui concerne **votre propre risque de développer un cancer du sein**, dans quelle mesure les informations transmises lors de cette consultation vous ont-elles semblé claires ?

Pour répondre merci d'entourer le chiffre qui correspond à votre choix

Pas du tout clair	Moyennement clair	Clair	Bien clair	Très clair
1	2	3	4	5

2. En ce qui concerne **les mesures de dépistage personnalisé**, dans quelle mesure les informations transmises lors de cette consultation vous ont-elles semblé claires ?

Pour répondre merci d'entourer le chiffre qui correspond à votre choix

Pas du tout clair	Moyennement clair	Clair	Bien clair	Très clair
1	2	3	4	5

3. Y-a-t-il d'autres informations que vous auriez souhaité recevoir ? Oui Non

Si oui lesquelles ?..... ;

Questionnaire d'anxiété-état

Consigne :

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous.

Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre cases à droite, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**.

Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses.

Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

		(1)	(2)	(3)	(4)
		Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1	Je me sens calme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Je suis tendue, crispée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Je me sens surmenée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Je me sens émue, bouleversée, contrariée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Je me sens contente.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Je me sens effrayée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Je me sens à mon aise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Je sens que j'ai confiance en moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Je me sens nerveuse, irritable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	J'ai la frousse, la trouille j'ai peur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Je me sens indécise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Je suis décontractée, détendue.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Je suis satisfaite.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Je suis inquiète, soucieuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcertée, déroutée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Je me sens solide, posée, pondérée, réfléchie.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Questionnaire d'anxiété-trait

Consigne :

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous.

Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre cases à droite, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **GENERALEMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses.

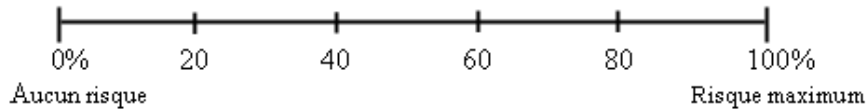
Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **habituels**.

	(1)	(2)	(3)	(4)
	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21 Je me sens de bonne humeur, aimable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Je me sens nerveuse et agitée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Je me sens contente de moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Je voudrais être aussi heureuse que les autres semblent l'être.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 J'ai un sentiment d'échec.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Je me sens reposée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 J'ai tout mon sang-froid.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Je m'inquiète à propos de choses sans importance.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Je suis heureuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 J'ai des pensées qui me perturbent.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Je manque de confiance en moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33 Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34 Je prends facilement des décisions.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35 Je me sens incompétente, pas à la hauteur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36 Je suis satisfaite.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38 Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39 Je suis une personne posée, solide, stable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40 Je deviens tendue et agitée quand je réfléchis à mes soucis.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluation du risque de développer un cancer du sein

Quel est selon vous votre risque actuel de développer un cancer du sein au cours de votre vie?

Veillez situer votre réponse sur cette échelle à l'aide d'une croix



Ne sait pas

Comparé aux femmes du même âge, issues de la population générale, pensez-vous que votre risque de développer un cancer du sein est?

Cochez la réponse de votre choix

- Beaucoup moins élevé
- Moins élevé
- Identique
- Plus élevé
- Beaucoup plus élevé
- Je ne sais pas

Pensez-vous qu'il est nécessaire pour vous de faire cette année:

- Un examen clinique des seins
- Une mammographie
- Une échographie
- Un autre examen

Commentaires libres :

.....

.....

.....

.....

Questionnaire à 1 an

Situation familiale actuelle :

1. Célibataire
2. En couple
3. Mariée ou Pacsée
4. Séparée ou Divorcée
5. Veuve

Quel est votre niveau d'étude :

1. Jamais scolarisée
2. Sans diplôme ou Certificat d'étude
3. BEPC, CAP, BEP ou Equivalent
4. Baccalauréat ou équivalent
5. 1^{er} cycle universitaire ou DUT-BTS (BAC +2)
6. 2^e et 3^e cycle universitaire ou Grandes Ecoles (BAC+ 3 et plus)
7. Autre (préciser) _____

Situation professionnelle actuelle :

1. En activité
2. En arrêt de travail
3. A la recherche d'emploi
4. Sans activité
5. Femme au foyer
6. Etudiante
7. A la retraite
8. Invalidité
9. Autre (préciser)

Actuellement : Votre taille : Votre poids : kg

Avez-vous eu dans l'année un problème de santé particulier notable?

.....
.....
.....

Quel est votre suivi actuel pour les seins?

examen		fréquence	Date dernier examen (approx)
Mammographie	OUI NON		
Examen clinique	OUI NON		
Echographie	OUI NON		
IRM	OUI NON		
Autopalpation ?	OUI NON		

Questionnaire d'anxiété-état

Consigne :

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous.

Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre cases à droite, celle qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**.

Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses.

Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

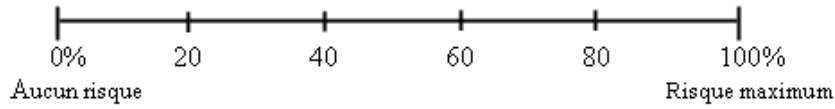
	(1)	(2)	(3)	(4)
	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1 Je me sens calme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Je suis tendue, crispée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Je me sens surmenée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Je me sens tranquille, bien dans ma peau.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Je me sens émue, bouleversée, contrariée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Je me sens contente.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Je me sens effrayée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10	Je me sens à mon aise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Je sens que j'ai confiance en moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Je me sens nerveuse, irritable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	J'ai la frousse, la trouille j'ai peur.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Je me sens indécise.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Je suis décontractée, détendue.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Je suis satisfaite.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Je suis inquiète, soucieuse.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcertée, déroutée.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Je me sens solide, posée, pondérée, réfléchie.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluation du risque de développer un cancer du sein

1. Quel est selon vous votre risque actuel de développer un cancer du sein au cours de votre vie?

Veillez situer votre réponse sur cette échelle à l'aide d'une croix



Ne sait pas

2. Comparé aux femmes du même âge, issues de la population générale, pensez-vous que votre risque de développer un cancer du sein est?

Cochez la réponse de votre choix

- Beaucoup moins élevé
- Moins élevé
- Identique
- Plus élevé
- Beaucoup plus élevé
- Ne sait pas

Pensez-vous qu'il est nécessaire pour vous de faire dans la prochaine année:

- Un examen clinique des seins
- Une mammographie
- Une échographie
- Un autre examen

Commentaires libres :

.....

.....

.....

.....

Annexe 2 : Caractéristiques et modalités de dépistage des femmes incluses dans l'étude RIVIERA (analyse univariée)

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
Caractéristiques					
<u>Age (médiane (IQR))</u>	51.0 (45.5-59.0)	50.0 (44.0-59.0)	55.0 (48.0-61.0)	51.0 (46.0-57.0)	0.003
Manquant	3	1	2	0	
<u>Age (années)</u>					
40-49	182 (42.5)	82 (47.9)	21 (30.0)	79 (42.2)	0.008
50-59	147 (34.3)	47 (27.6)	27 (38.5)	73 (39.0)	
60-69	85 (19.9)	36 (21.0)	16 (22.9)	33 (17.7)	
70 et plus	14 (3.3)	6 (3.5)	6 (8.6)	2 (1.1)	
Manquant	3	1	2	0	
<u>IMC (médiane (IQR))</u>	23.2 (21.0-26.2)	23.4 (21.0-26.0)	24.9 (22.3-29.8)	22.7 (20.7-25.8)	0.001
Manquant	10	2	7	1	
<u>Statut familial</u>					
En couple	304 (72.6)	129 (75.9)	39 (60.0)	136 (73.9)	0.05
Célibataire	115 (27.4)	41 (24.1)	26 (40.0)	48 (26.1)	
Manquant	12	2	7	3	
<u>Niveau d'éducation</u>					
Baccalauréat	150 (35.9)	51 (30.0)	34 (52.3)	65 (35.5)	0.009
Etudes supérieures	242 (57.9)	109 (64.1)	25 (38.5)	108 (59.0)	
Pas d'études / autres	26 (6.2)	10 (5.9)	6 (9.2)	10 (5.5)	
Manquant	13	2	7	4	
<u>Statut professionnel</u>					
Employée	302 (71.6)	122 (71.3)	43 (66.1)	137 (73.7)	0.49
Sans emploi	120 (28.4)	49 (28.7)	22 (33.9)	49 (26.3)	
Manquant	9	1	7	1	
<u>Femmes avec facteurs de risque spécifiques de cancer du sein</u>					
Antécédent de lésions atypiques	1 (1.7)	1 (3.0)	0	0	0.02
Antécédent personnel de cancer du sein	2 (3.5)	0	2 (25.0)	0	
Antécédent d'irradiation thoracique	1 (1.7)	0	0	1 (5.9)	
Antécédent familial de cancer du sein	54 (93.1)	32 (97.0)	6 (75.0)	16 (94.1)	
Manquant	373	139	64	170	
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>					
Risque modéré	117 (27.1)	53 (30.8)	16 (22.2)	47 (25.4)	0.02
Risque intermédiaire	161 (37.5)	50 (29.1)	31 (43.1)	80 (43.2)	
Risque élevé	98 (22.8)	37 (21.5)	19 (26.4)	42 (22.7)	
Risque très élevé	55 (12.6)	32 (18.6)	6 (8.3)	17 (8.7)	

Manquant	0	0	0	0	
Modalités de suivi mammaire					
<u>Suivi par mammographie</u>					
Pas de suivi	17 (4.1)	6 (3.5)	4 (6.1)	7 (3.9)	0.05
Tous les ans	0	0	0	0	
Tous les 2 ans	76 (18.2)	38 (22.2)	6 (9.2)	32 (17.6)	
Tous les 3 ans ou plus	259 (61.9)	95 (55.6)	46 (70.8)	118 (64.8)	
Pas de fréquence de suivi	66 (15.8)	32 (18.7)	9 (13.9)	25 (13.7)	
Manquant	13	1	7	5	
<u>Suivi par examen clinique</u>					
Pas de suivi	41 (12.8)	11 (7.3)	6 (10.0)	24 (21.6)	0.0004
Tous les ans	20 (6.1)	13 (8.7)	1 (1.7)	6 (5.4)	
Tous les 2 ans	145 (45.2)	83 (55.3)	23 (38.3)	39 (35.2)	
Tous les 3 ans ou plus	58 (18.1)	22 (14.7)	10 (16.7)	26 (23.4)	
Pas de fréquence de suivi	57 (17.8)	21 (14.0)	20 (33.3)	16 (14.4)	
Manquant	110	22	12	76	
<u>Suivi par IRM mammaire</u>					
N'a jamais passé d'IRM	270 (93.5)	130 (94.9)	53 (98.2)	87 (88.8)	0.12
A déjà eu une IRM	19 (6.5)	7 (5.1)	1 (1.8)	11 (11.2)	
Manquant	142	35	18	89	
<u>Suivi par autopalpation</u>					
Oui	171 (51.8)	77 (50.3)	25 (43.1)	69 (58.0)	
Non	159 (48.2)	76 (49.7)	33 (56.9)	50 (42.0)	0.02
Manquant	101	19	14	68	

Tests statistiques (analyse univariée) : test de Fisher pour les variables catégorielles, test de Kruskal-Wallis pour les variables continues

Abréviations : IQR = interquartile range ou écart interquartile, IMC = indice de masse corporelle, IRM = imagerie par résonance magnétique

Annexe 3 : Satisfaction concernant les informations données aux participantes

Annexe 3.1 : Taux de satisfaction dans chaque cohorte

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>					
Claires	323 (93.1%)	155 (96.3%)	51 (94.4%)	117 (88.6%)	0.03
Pas assez claires	24 (6.9%)	6 (3.7%)	3 (5.6%)	15 (11.4%)	
Manquant	84	11	18	55	
<u>Informations concernant le PSP</u>					
Claires	333 (96.2%)	158 (98.1%)	54 (100%)	121 (92.4%)	0.01
Pas assez claires	13 (3.8%)	3 (1.9%)	0	10 (7.6%)	
Manquant	85	11	18	56	

Test statistique : test de Fisher

Abréviations : PSP = programme personnalisé de suivi

Annexe 3.2 : Facteurs associés à un degré de satisfaction élevé chez les participantes

	OR	IC95	p
<u>Age</u>	1.01	0.93-1.09	0.80
<u>Médecins investigateurs</u>			0.03
Radiologues = référence	1		
Gynécologues	4.41	1.49-13.04	0.007
Médecins généralistes	1.72	0.45-6.52	0.42
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.50
Modéré = référence	1		
Intermédiaire	0.59	0.16-2.15	0.43
Elevé	0.52	0.11-2.35	0.39
Très élevé	0.32	0.07-1.38	0.13
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	0.67	0.23-1.99	0.48
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	0.24	0.04-1.35	0.11
<u>Niveau d'éducation</u>			0.61
Sans diplôme = référence	1		
Baccalauréat	2.45	0.40-15.06	0.33
Etudes supérieures	1.82	0.32-10.46	0.50
<u>Anxiété-trait</u>	0.79	0.32-1.94	0.60

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%

Annexe 4 : Anxiété

Annexe 4.1 : Répartition du score d'anxiété-trait et du score d'anxiété-état à 48 heures dans chaque cohorte

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
<u>Score d'anxiété-trait</u> (médiane, (IQR))	40 (34-47)	40 (34-47)	41 (35-49)	41 (34-47)	0.98
Manquant	80	9	18	53	
<u>Score d'anxiété-état</u> (médiane, (IQR))	35 (28-42)	35 (28-43)	34 (26-42)	35 (29-43)	0.76
Manquant	80	9	18	53	

Test statistique : test de Kruskal-Wallis

Abréviation : IQR = interquartile range ou écart interquartile

Annexe 4.2 : Evolution de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an dans chaque cohorte

	Anxiété-état à 48 heures (médiane, (IQR))	Anxiété-état à 1 an (médiane, (IQR))	p
<u>Toutes les femmes</u>	35 (28-42)	37 (27-46)	0.004
Manquant	80	195	
<u>Cohorte « gynécologues »</u>	35 (28-43)	35 (26-45)	0.08
Manquant	9	53	
<u>Cohorte « radiologues »</u>	35 (29-43)	40 (29-48)	0.03
Manquant	18	100	
<u>Cohorte « généralistes »</u>	34 (26-42)	34 (25-42)	0.31
Manquant	53	39	

Test statistique : test de Wilcoxon pour données appariées

Abréviation : IQR = interquartile range ou écart interquartile

Annexe 4.3 : Répartition du score d'anxiété-trait à 48 heures selon chaque catégorie de risque

	Risque modéré (n=117)	Risque intermédiaire (n=161)	Risque élevé (n=98)	Risque très élevé (n=55)	p
<u>Score d'anxiété-trait</u> (médiane, (IQR))	47 (44-49)	47 (36-50)	47 (44-49)	47 (44-49)	0.92
Manquant	28	34	14	4	

Test statistique : test de Kruskal-Wallis

Abréviation : IQR = interquartile range ou écart interquartile

Annexe 4.4 : Répartition du score d'anxiété-état à 48 heures selon chaque catégorie de risque

	Risque modéré (n=117)	Risque intermédiaire (n=161)	Risque élevé (n=98)	Risque très élevé (n=55)	p
<u>Score d'anxiété-état</u> <u>(médiane, (IQR))</u>	35 (28-42)	35 (29,5-42)	33 (26-41)	38 (29-44)	0.92
Manquant	28	34	14	4	

Test statistique : test de Kruskal-Wallis

Abréviation : IQR = interquartile range ou écart interquartile

Annexe 4.5 : Evolution de l'anxiété-état entre 48 heures et 1 an selon chaque catégorie de risque

	Anxiété-état à 48 heures (médiane, (IQR))	Anxiété-état à 1 an (médiane, (IQR))	p
<u>Risque modéré</u>	35 (28-42)	38.5 (29,75-43)	0.053
Manquant	28	53	
<u>Risque intermédiaire</u>	35 (29,5-42)	35 (26-47)	0.1
Manquant	34	82	
<u>Risque élevé</u>	33 (26-41)	34.5 (27-79,75)	0.22
Manquant	14	44	
<u>Risque très élevé</u>	38 (29-44)	36 (28.25-44.5)	0.75
Manquant	4	25	

Test statistique : test de Wilcoxon pour données appariées

Abréviation : IQR = interquartile range ou écart interquartile

Annexe 4.6 : Facteurs associés à l'anxiété (anxiété-état \geq 39)

A 48 heures	OR	IC95	p
<u>Age</u>	0.96	0.92-1.01	0.09
<u>Médecins investigateurs</u>			0.90
Radiologues = référence	1		
Gynécologues	0.86	0.46-1.63	0.65
Médecins généralistes	0.92	0.38-2.26	0.86
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.15
Modéré = référence	1		
Intermédiaire	1.38	0.63-3.03	0.41
Elevé	1.64	0.65-4.13	0.29
Très élevé	2.95	1.16-7.49	0.02
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	1.48	0.77-2.84	0.24
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	0.99	0.45-2.17	0.98
<u>Niveau d'éducation</u>			0.51
Sans diplôme = référence	1		

Baccalauréat	0.56	0.16-1.93	0.36
Etudes supérieures	0.48	0.14-1.69	0.25
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>			
Pas assez claires = référence	1		
Claires	2.53	0.62-10.43	0.20
<u>Informations concernant le PSP</u>			
Pas assez claires = référence	1		
Claires	0.13	0.02-0.77	0.02
<u>Anxiété-trait</u>	1.20	1.15-1.25	<0.0001

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

A 1 an	OR	IC95	p
<u>Age</u>	1.00	0.94-1.06	0.98
<u>Médecins investigateurs</u>			
Radiologues = référence	1		0.03
Gynécologues	0.51	0.23-1.13	0.10
Médecins généralistes	0.17	0.04-0.64	0.009
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			
Modéré = référence	1		0.63
Intermédiaire	0.73	0.28-1.87	0.51
Elevé	0.47	0.14-1.49	0.20
Très élevé	0.64	0.19-2.16	0.47
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	1.08	0.47-2.44	0.86
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	1.35	0.47-3.87	0.58
<u>Niveau d'éducation</u>			
Sans diplôme = référence	1		0.29
Baccalauréat	0.45	0.07-2.89	0.40
Etudes supérieures	0.27	0.04-1.88	0.18
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>			
Pas assez claires = référence	1		0.85
Claires	0.84	0.13-5.49	
<u>Informations concernant le PSP</u>			
Pas assez claires = référence	1		
Claires	1.83	0.16-20.45	0.62
<u>Anxiété-trait</u>	1.19	1.13-1.26	<0.0001

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

Annexe 4.7 : Facteurs associés à l'anxiété à 48 heures (variable continue)

	Beta	T test	p
<u>Age</u>	-0.19	-2.61	0.009
<u>Médecins investigateurs</u>			0.81
Radiologues = référence			
Gynécologues	-0.57	-0.59	0.55
Médecins généralistes	0.02	0.02	0.98
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.66
Modéré = référence			
Intermédiaire	-0.34	-0.29	0.77
Elevé	0.64	0.46	0.64
Très élevé	1.21	0.82	0.41
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence			
En couple	-0.03	-0.04	0.97
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence			
Employée	-0.39	-0.32	0.75
<u>Niveau d'éducation</u>			0.89
Sans diplôme = référence			
Baccalauréat	-0.51	-0.27	0.79
Etudes supérieures	-0.09	-0.05	0.96
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>			
Pas assez claires = référence	0.44	0.22	0.83
Claires			
<u>Informations concernant le PSP</u>			
Pas assez claires = référence			0.05
Claires	-5.28	-2.00	
<u>Anxiété-trait</u>	0.81	17.25	<0.0001

Modèle statistique : régression linéaire multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

Annexe 5 : Evaluation des connaissances

Annexe 5.1 : Auto-estimation du risque de cancer du sein par les participantes à l'inclusion

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
<u>Auto-estimation du risque de cancer du sein (médiane %, (IQR))</u>	60 (20-100)	50 (20-100)	50 (30-100)	71 (40-100)	0.01
Manquant	13	1	7	5	

Test statistique : test de Kruskal-Wallis

Annexe 5.2 : Evolution de l'auto-estimation du risque de cancer du sein entre l'inclusion, 48 heures et 1 an, selon les 3 cohortes

	Auto-évaluation du risqué à l'inclusion (%, médiane, IQR)	Auto-évaluation du risque à 48 heures (%, médiane, IQR)	Auto-évaluation du risque à 1 an (%, médiane, IQR)
<u>Toutes les femmes</u>	60 (20-100)	50 (20 -100)	50 (30-80)
Manquant	13	85	197
	<0.0001		0.008
<u>Cohorte « gynécologues »</u>	50 (20 -100)	40 (10-85)	45 (20-70)
Manquant	1	11	55
	0.0006		0.007
<u>Cohorte « radiologues »</u>	71 (40-100)	50 (20-100)	50 (20-80)
Manquant	5	56	101
	<0.0001		0.58
<u>Cohorte « généralistes »</u>	50 (30-100)	50 (30-100)	50 (20-80)
Manquant	7	18	41
	0.90		0.21

Test statistique : test de Wilcoxon pour données appariées

Annexe 5.3 : Comparaison du risque de cancer du sein par rapport aux femmes du même âge, par les participantes, à l'inclusion

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
<u>Comparaison du risque de cancer du sein (n, (%))</u>					0.06
Risque inférieur	82 (19.7)	40 (23.4)	16 (24.6)	26 (14.3)	
Risque identique	153 (36.7)	64 (37.4)	27 (41.6)	62 (34.3)	
Risque supérieur	105 (25.1)	42 (24.6)	11 (16.9)	52 (28.7)	
Pas d'avis	77(18.5)	25 (14.6)	11 (16.9)	41 (22.7)	
Manquant	14	1	7	6	

Test statistique : test de Fisher

Annexe 5.4 : Comparaison du risque du cancer du sein par rapport aux femmes du même âge, à 48 heures et à 1 an selon les 3 cohortes

	Total (n=431)	Cohorte « gynécologues » (n=172)	Cohorte « généralistes » (n=72)	Cohorte « radiologues » (n=187)	p
A 48 heures					
<u>Comparaison du risque de cancer du sein (n, (%))</u>					0.41
Risque inférieur	73 (21.1)	36 (22.2)	11 (20.4)	26 (19.8)	
Risque identique	133 (38.3)	62 (38.3)	26 (48.1)	45 (34.4)	
Risque supérieur	95 (27.3)	45 (27.8)	7 (13.0)	43 (32.8)	
Pas d'avis	46 (13.3)	19 (11.7)	10 (18.5)	17 (13.0)	
Manquant	84	10	18	56	
A 1 an					
<u>Comparaison du risque de cancer du sein (n, (%))</u>					0.75
Risque inférieur	41 (17.5)	24 (20.5)	5 (16.1)	12 (13.9)	
Risque identique	97 (41.5)	48 (41.0)	14 (45.2)	35 (40.7)	
Risque supérieur	59 (25.2)	27 (23.1)	5 (16.1)	27 (31.5)	
Pas d'avis	37 (15.8)	18 (15.4)	7 (22.6)	12 (13.9)	
Manquant	197	55	41	101	

Test statistique : test de Fisher

Annexe 5.5 : Facteurs associés à une bonne comparaison par les participantes de leur risque de cancer du sein par rapport aux autres femmes du même âge

A l'inclusion	OR	IC95	p
<u>Age</u>	0.98	0.94-1.02	0.3
<u>Médecins investigateurs</u>			0.13
Radiologues = référence	1		
Gynécologues	1.48	0.89-2.46	0.13
Médecins généralistes	1.88	0.94-3.76	0.07
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.0007
Modéré = référence	1		
Intermédiaire	2.30	1.23-4.33	0.009
Elevé	1.69	0.77-3.69	0.19
Très élevé	4.73	2.18-10.27	<0.0001
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	1.21	0.72-2.05	0.47
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	1.23	0.62-2.41	0.55
<u>Niveau d'éducation</u>			0.51
Sans diplôme = référence	1		
Baccalauréat	1.75	0.57-5.41	0.33
Etudes supérieures	1.93	0.63-5.89	0.25

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

A 48 heures	OR	IC95	p
<u>Age</u>	0.97	0.93-1.01	0.1
<u>Médecins investigateurs</u>			0.77
Radiologues = référence	1		
Gynécologues	0.82	0.47-1.41	0.47
Médecins généralistes	0.87	0.41-1.87	0.73
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.003
Modéré = référence	1		
Intermédiaire	2.09	1.07-4.08	0.03
Elevé	1.68	0.77-3.65	0.19
Très élevé	5.15	2.11-12.59	0.0003
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	0.90	0.52-1.57	0.72
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	1.12	0.56-2.24	0.74
<u>Niveau d'éducation</u>			0.61
Sans diplôme = référence	1		
Baccalauréat	0.73	0.22-2.40	0.61
Etudes supérieures	1.08	0.33-3.50	0.90
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>			
Pas assez claires = référence	1		
Claires	1.33	0.39-4.59	0.65
<u>Informations concernant le PSP</u>			
Pas assez claires = référence	1		
Claires	1.02	0.23-4.51	0.98
<u>Anxiété</u>			
Anxiété <30 = référence	1		
Anxiété ≥39	0.64	0.38-1.06	0.08

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

A 1 an	OR	IC95	p
<u>Age</u>	0.93	0.87-0.99	0.02
<u>Médecins investigateurs</u>			0.83
Radiologues = référence	1		
Gynécologues	0.78	0.35-1.75	0.55
Médecins généralistes	0.83	0.25-2.77	0.76
<u>Risque de cancer du sein évalué dans l'étude</u>			0.0001
Modéré = référence	1		
Intermédiaire	7.73	2.88-20.74	<.0001
Elevé	4.65	1.45-14.88	0.01
Très élevé	11.81	3.40-41.06	0.0001
<u>Statut familial</u>			
Seule = référence	1		
En couple	0.97	0.45-2.09	0.93
<u>Statut professionnel</u>			
Sans emploi = référence	1		
Employée	0.64	0.21-1.97	0.44

<u>Niveau d'éducation</u>				0.06
Sans diplôme = référence	1			
Baccalauréat	0.08	0.01-0.96		0.05
Etudes supérieures	0.15	0.01-1.84		0.14
<u>Informations concernant le risque de cancer du sein</u>				
Pas assez claires = référence	1			
Claires	0.35	0.05-2.34		0.28
<u>Informations concernant le PSP</u>				
Pas assez claires = référence	1			
Claires	7.17	0.62-83.5		0.11
<u>Anxiété</u>				
Anxiété <30 = référence	1			
Anxiété ≥39	0.65	0.31-1.36		0.25

Modèle statistique : régression logistique multivariée

Abréviations : OR = odds ratio, IC95 = intervalle de confiance à 95%, PSP = programme personnalisé de suivi

Annexe 6 : Modalités habituelles de dépistage selon la catégorie de risque

	Risque modéré (N=117)	Risque intermédiaire (N=161)	Risque élevé (N=98)	Risque très élevé (N=55)
N'a jamais eu de mammographie	11 (10.6%)	4 (2.6%)	1 (1.1%)	1 (1.8%)
A déjà eu une mammographie	93 (89.4%)	154 (97.4%)	91 (98.9%)	53 (98.2%)
Manquant	13	3	6	1
<u>Age de la première mammographie</u>				
Avant 40 ans	24 (25.8%)	43 (31.4%)	25 (31.7%)	25 (51.0%)
Entre 40 et 50 ans	64 (68.8%)	75 (54.7%)	37 (46.8%)	19 (38.8%)
Après 50 ans	5 (5.4%)	19 (13.9%)	17 (21.5%)	5 (10.2%)
Manquant	0	17	12	4
N'a jamais eu d'IRM mammaire	84 (98.8%)	101(96.2%)	51 (86.4%)	35 (85.3%)
A déjà eu une IRM mammaire	1 (1.2%)	4 (3.8%)	8 (13.6%)	6 (14.7%)
Manquant	32	56	39	14
<u>Age de la première IRM mammaire</u>				
Avant 40 ans	0	0	2 (40%)	0
Entre 40 et 50 ans	1 (100%)	2 (66.6%)	0	1 (33.7%)
Après 50 ans	0	1 (33.7%)	3 (60%)	2 (66.6%)
Manquant	0	1	3	3
<u>Pratique l'autopalpation des seins</u>				
Oui	45 (47.4%)	60 (51.3%)	42 (58.3%)	25 (53.2%)
Non	50 (52.6%)	57 (48.7%)	30 (41.7%)	22 (46.8%)
Manquant	22	44	26	8

Annexe 7 : Connaissances du programme personnalisé de suivi

	Risque modéré (N=117)	Risque intermédiaire (N=161)	Risque élevé (N=98)	Risque très élevé (N=55)
Questionnaire à 48 heures				
Réponses au questionnaire	87	127	86	49
<u>Pense devoir faire dans l'année :</u>				
Mammographie	29 (33.3%)	62 (48.8%)	67 (77.9%)	41 (83.7%)
Examen clinique	41 (47.1%)	39 (30.7%)	40 (46.5%)	32 (65.3%)
Autre examen	1 (1.1%)	12 (9.4%)	4 (4.6%)	7 (14.3%)
Questionnaire à 1 an				
Réponses au questionnaire	66	86	56	30
<u>Pense devoir faire dans l'année :</u>				
Mammographie	38 (57.6%)	66 (76.7%)	45 (80.3%)	29 (96.7%)
Examen clinique	35 (53.0%)	46 (36.2%)	29 (51.8%)	25 (83.3%)
Autre examen	2 (3.0%)	1 (0.6%)	1 (1.8%)	3 (10%)

Évaluation et communication du risque individuel de cancer du sein en population générale : étude prospective multicentrique RIVIERA

Résumé : L'étude RIVIERA est une étude de cohorte prospective visant à évaluer la faisabilité d'une consultation d'évaluation du risque individuel de cancer du sein et son impact sur l'anxiété et la connaissance de leur risque de cancer du sein, chez des femmes françaises de la population générale de 40 à 74 ans.

Le risque de cancer du sein invasif à 5 ans était évalué grâce à un modèle de risque, validé en population française et qui se base sur 4 facteurs de risque de cancer du sein : l'âge, les antécédents de biopsie mammaire, la densité mammaire et les antécédents familiaux de cancer du sein. A chaque catégorie de risque (modéré, intermédiaire, élevé ou très élevé) correspondait un programme personnalisé de suivi.

Au total, 474 femmes ont été recrutées par des médecins généralistes, des radiologues et des gynécologues. Le taux de participation était de 97,1%. Le niveau d'anxiété est resté faible. Malgré des informations jugées satisfaisantes par 93% des participantes, les femmes continuaient de surestimer leur risque de cancer du sein à 48 heures et à 1 an après la consultation. Leur comportement vis-à-vis du suivi mammaire n'a pas changé et leurs connaissances du dépistage adapté à leur risque individuel étaient modérées.

Une consultation d'évaluation de risque de cancer du sein en ville est donc tout à fait faisable. Néanmoins les connaissances des femmes concernant leur risque de cancer du sein restent inadéquates après une telle consultation et leur comportement vis-à-vis du dépistage ne varie pas. Ce type d'approche ne génère cependant pas de surcroît d'anxiété.

Mots clés : Evaluation du risque de cancer du sein ; cohorte ; perception du risque ; communication du risque

Feasibility of breast cancer risk assessment and personalized breast screening in community practices: a national prospective study

Abstract: The prospective cohort study RIVIERA aims to evaluate the feasibility of a dedicated consultation for breast cancer risk assessment in community practices and its impact on anxiety and breast cancer risk knowledge.

French women aged 40 to 74 were invited to participate by their radiologist, their gynecologists or their general practitioner. Breast cancer risk was assessed using breast cancer risk score Mammorisk®, a French validated BCSC-derived score using age, history of breast biopsy, breast density and family history of breast cancer to calculate an invasive breast cancer risk at 5 years. For each risk category (moderate, intermediary, high or very high), a personalized breast screening program was generated.

474 women have been recruited and participation rate was 97.1%. Anxiety was low and did not change after this consultation. Despite great level of satisfaction regarding given information, knowledge about self breast cancer risk and personalized screening was poor and women keep overestimate their own risk. Their attitude towards screening did not change.

Breast cancer risk assessment consultation is feasible in community practices. But knowledge of self breast cancer risk and personalized screening remain unchanged. Yet anxiety level does not raise.

Keywords: Breast cancer risk assessment ; cohort ; risk perception ; risk communication

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06

