

INTRODUCTION

Mypebs aborde la question cruciale et opportune de l'avenir du dépistage du cancer du sein en Europe. En effet, le dépistage mammographique standard actuel, avec une entrée stratifiée par âge seulement, a récemment été largement remis en question. Malgré une réduction moyenne de 20 % de la mortalité par cancer du sein, associée à une réduction de la maladie à un stade avancé chez les femmes de plus de 50 ans, le dépistage mammographique est associé à des préjudices potentiels, notamment des rappels faussement positifs et des surdiagnostic.

L'estimation du risque de cancer du sein individuel, grâce à des scores de risque combinés comprenant des variables cliniques, la densité mammaire mammographique et plus de 100 polymorphismes génétiques, a maintenant des bases cliniques et scientifiques substantielles. Des stratégies de dépistage personnalisées, basées sur les niveaux de risque individuels, pourraient potentiellement améliorer le ratio avantages/préjudices individuels du dépistage (détection précoce du cancer et traitements moins intensifs chez les femmes à haut risque, moins de faux positifs et surdiagnostics chez les femmes à faible risque), et augmenter la rentabilité des assurances santé [Hood 2011, Burton 2013, Cox 2014, Gagnon 2016, Lee 2017].

Mypebs mènera une étude randomisée internationale pour valider cette hypothèse. Elle évaluera principalement la capacité d'une stratégie de dépistage fondée sur le risque d'être non inférieure, et peut-être supérieure, au dépistage standard, en réduisant l'incidence cumulative des cancers du sein de stade 2 et plus. L'étude, menée dans 5 pays (France, Italie, Royaume-Uni, Belgique et Israël) inclura 85000 femmes européennes âgées de 40 à 70 ans, toutes suivies pendant 4 ans. Mypebs évaluera également si une stratégie de dépistage fondée sur le risque individuel, par rapport au dépistage standard, réduit les méfaits liés au dépistage, comme les biopsies inutiles, le surdiagnostic chez les femmes à faible risque, est globalement au moins aussi rentable et davantage accepté par les femmes, ce qui se traduit par une plus grande couverture du dépistage. Après des analyses de tous les composants, l'objectif final de Mypebs est de fournir les meilleures recommandations pour la meilleure future stratégie de dépistage du cancer du sein en Europe.

1.1 Justification et rationnel de l'étude

1.1.1 État actuel du cancer du sein dans les pays occidentaux

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes des pays occidentaux. Le cancer du sein est un grave problème mondial avec près de 1,7 million de nouveaux diagnostics et 521 900 décès estimés dans le monde entier en 2012

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376154> .

Le cancer du sein demeure une maladie potentiellement mortelle. En effet, 20 à 25 % des femmes atteintes de cancer du sein finiront par mourir en raison du développement de métastases. Le risque de métastases et le pronostic global sont liés à la biologie tumorale et au fardeau au moment du diagnostic (Cardoso, 2016). Bien qu'il soit parfois possible de survivre très longtemps, le cancer du sein métastatique demeure une maladie incurable. La survie médiane après le diagnostic

des métastases varie actuellement de 14 mois (cancer du sein triple négatif) à 56 mois (cancer du sein Her2 positif) (Gobbini, 2018).

Le cancer du sein localisé nécessite encore la plupart du temps des traitements agressifs et prolongés associés à des conséquences à long terme (Azim, 2011). L'intensité et la lourdeur du traitement sont clairement étroitement liées à la biologie du cancer, mais aussi à la charge tumorale au moment du diagnostic. La charge tumorale est le principal déterminant de l'étendue des thérapies locales, y compris la chirurgie (mastectomie partielle ou complète, chirurgie axillaire) et la radiothérapie. Les traitements médicaux adjuvants pour le cancer du sein, y compris la chimiothérapie, les traitements endocriniens et les traitements ciblés, demeurent difficiles pour les femmes; ils sont associés à des séquelles à long terme et représentent des coûts de gestion élevés (Azim, 2011).

Il y a donc un besoin majeur de prévention, y compris un diagnostic précoce (associé à un meilleur pronostic, moins de besoins en traitements, moins de morbidité des thérapies, et des coûts plus faibles) par la prévention secondaire, mais aussi, bien sûr, la prévention primaire.

1.1.2 Dépistage actuel du cancer du sein dans les pays occidentaux : avantages et inconvénients potentiels, évaluation, organisation

Politiques actuelles de dépistage du cancer du sein dans les pays occidentaux et bénéfices connus

Dans les pays occidentaux, le dépistage du cancer du sein fait partie de systèmes nationaux de dépistage organisés, avec surveillance de la qualité du dépistage et avec double lecture (sauf en Israël) des mammographies. Les radiologues et les radiographistes certifiés sont responsables de la qualité des performances diagnostiques.

Mis à part les patients très rares à très haut risque, l'âge est actuellement le seul critère pour commencer le dépistage. Selon les pays, les mammographies sont proposées tous les 1 à 3 ans, de l'âge de 40 à 50 ans jusqu'à 69 à 74 ans. Ces recommandations de dépistage sont fondées sur des études randomisées à grande échelle (New York, Malm1 et 2, Édimbourg, comté suédois 2, essais canadiens 1 et 2, Stockholm, Goteborg, essai sur l'âge au Royaume-Uni) qui ont démontré à l'échelle mondiale que le dépistage réduisait la mortalité spécifique au cancer du sein d'environ 20 % dans les populations ayant l'intention de traiter (femmes invitées), ou de 30 à 40 % dans les populations selon le protocole (femmes participantes).

Plusieurs réexamens de ces bénéfices liés au dépistage mammographique dans les essais randomisés ont été publiés au cours des 10 dernières années avec une interprétation variable des données. En effet, les méthodologies des essais sont en quelque sorte hétérogènes, la plupart des essais datent parfois d'un temps où l'incidence et les thérapies étaient très différentes. Le groupe d'experts indépendant du Royaume-Uni a estimé que les avantages du dépistage mammographique à partir de l'âge de 50 ans se situaient dans la fourchette d'un décès par cancer du sein évité pour 250 femmes invitées (Marmot et al, 2011).

Le bénéfice ainsi que le ratio bénéfices-risques du dépistage mammographique entre

40 et 50 ans est controversé et chaque pays a actuellement sa propre politique. Il a également été démontré que le dépistage par mammographie réduit le nombre de cancers de stade 2 et plus au moment du diagnostic chez les femmes de plus de 50 ans.

Dépistage actuel du cancer du sein par mammographie : méfaits et faiblesses

Le dépistage actuel par mammographie est associé à un certain nombre de préjudices ou de faiblesses qui ont été largement débattus dans la littérature médicale au cours des 10 dernières années :

1. La sensibilité de la mammographie deux fois par année et, en outre, trois fois par année n'est pas optimale : 1 à 2 (ou plus pour le Royaume-Uni) cancers du sein chez 1 000 femmes examinées sont des cancers d'intervalle (Blanch, Mandelson, Houssaimi, 2017). Cela fait de 16 à 35% des cancers étant des cancers d'intervalle selon l'intervalle de dépistage. De plus, environ un quart des cancers chez les femmes régulièrement dépistées sont encore diagnostiqués au stade 2 ou plus.
2. Un faible pourcentage de mammographies de dépistage mène à des examens ou des biopsies supplémentaires pour une image qui finit par être bénigne : ces résultats « faux positifs », selon la façon dont ils sont estimés concernent 3-14 % de toutes les mammographies de dépistage (3 % étant uniquement des cas où des biopsies sont recommandées, alors que des taux plus élevés sont observés si des échographies supplémentaires sont envisagées pour contrôle) (Gøtzsche et Nielsen, 2011; Pace et Keating, 2014; Anon, 2017), causant une anxiété inutile chez les patients (Brodersen et Siersma, 2013; Nelson et coll., 2016; von Euler-Chelpin et coll., 2016).
3. Une autre critique est le surdiagnostic (détection lors d'un dépistage d'un cancer qui ne serait pas apparu cliniquement sans dépistage), qui est estimée en moyenne à 10 % de tous les cancers détectés au dépistage (les estimations sont très variables; elles varient de 1 % à 30 %, selon la population et les méthodes d'estimation), ce qui entraîne un surtraitement inhérent.
4. Le dépistage par mammographie est associé à un risque de cancer du sein induit par radiographie. Ce risque semble extrêmement faible (environ 1 femme sur 1 000 ayant subi un dépistage pendant 30 ans) comparativement aux bénéfices d'un diagnostic précoce, et les doses de rayonnement administrées font maintenant l'objet d'une surveillance très étroite. L'évaluation la plus pessimiste de ce risque chez les femmes américaines qui subissent une mammographie annuelle depuis l'âge de 40 ans a conduit aux conclusions suivantes (Miglioretti 2016) :

En moyenne, le dépistage annuel de 100 000 femmes âgées de 40 à 74 ans devrait entraîner 125 cancers du sein (intervalle de confiance de 95 % [IC]=88–178) entraînant 16 décès (IC à 95 % =11–23) par rapport aux 968 décès par cancer du sein évités par un dépistage précoce. On prévoit que les femmes exposées au 95e percentile développeraient 246 cancers du sein induits par les rayonnements, entraînant 32 décès pour 100 000 femmes. Les femmes ayant de gros seins nécessitant des incidences supplémentaires pour l'examen complet du sein (8 % de la population) devraient présenter une incidence et une mortalité plus élevées du cancer du sein induit par les rayonnements (266 cancers, 35 décès pour 100 000 femmes), comparativement aux femmes ayant des seins petits ou moyens (113 cancers, 15 décès pour 100 000 femmes). Le dépistage bisannuel à partir de l'âge de 50 ans a réduit le risque de cancers induits par le rayonnement de 5 fois.

Taux de participation

A côté de ces éléments, un autre problème auquel sont confrontés les pays occidentaux est celui des taux de participation variables aux programmes nationaux de dépistage organisés : en effet, pour être efficace au niveau de la santé publique, ce type d'intervention nécessite un niveau élevé (70% ou plus) participation. Certains pays ou régions d'Europe occidentale sont actuellement confrontés à des taux de participation en baisse et assez faibles (25-30%).

Lignes directrices et protocoles de dépistage de routine dans les pays participants : Dans Mypebs, les activités de dépistage du cancer du sein et les évaluations de la densité mammaire suivent les lignes directrices européennes et nationales actualisées concernant les méthodes et les indications dans le groupe standard ainsi que dans le cadre de l'exploration du groupe basé sur le risque individuel, sauf en ce qui concerne les intervalles de dépistage pour ce dernier.

.....jusqu'à page 28

Recos spécifiques et exclusion de Mypebs pour femmes à risque spécifique (antécédent de cancer du sein, Hodgkin, hyperplasie atypique.) ; et les femmes BCRA1 et BCRA2

1.1.3 « médecine 4P" et application au dépistage du cancer du sein

L'approche personnalisée de prévention du cancer (c'est-à-dire l'évaluation personnalisée des risques concomitamment avec le dépistage individuel et la prévention primaire) est un défi de santé publique majeur. Cependant, cette approche nécessite l'identification des risques individuels, une perception et une sensibilisation adéquates conduisant à des changements de comportement envers la prévention du cancer. Il faut aussi atteindre une population adéquate et éviter les disparités dans l'accès aux soins de santé. Cela fait partie de ce qu'on appelle la médecine P4 (prédictive, personnalisée, préventive et participative) (Hood 2011).

La prévention fondée sur les risques est très efficace dans d'autres modèles de santé publique

Il existe plusieurs modèles de l'impact en santé publique de la prévention basée sur le risque, comme dans les maladies infectieuses ou en néonatalogie. Un modèle important de l'efficacité médicale, sociologique et économique de la prévention fondée sur les risques (y compris le dépistage et la prévention interventionnelle) est celui des maladies cardiovasculaires. Dans ce contexte, les approches informatisées ont permis de combiner l'information sur les facteurs de risque pour une meilleure prédiction individuelle et le développement précoce d'un modèle de risque cardiovasculaire absolu à 10 ans, me modèle « Framingham » conçu pour la pratique clinique de routine, en 1998. Ces progrès ont permis d'améliorer considérablement la survie spécifique et la survie mondiale des individus identifiés, ainsi que l'éviction d'interventions inutiles chez les personnes à faible risque. Les lignes directrices actuelles recommandent l'utilisation d'algorithmes pour l'évaluation des risques cardiovasculaires qui combinent l'information sur l'âge, le sexe et les facteurs de risque traditionnels (tension artérielle, lipides et tabagisme) avec d'autres facteurs biologiques émergents. Étant donné que les expositions environnementales

ont un rôle majeur à jouer, la génétique constitutionnelle n'est pas encore devenue un acteur majeur dans ce contexte en dehors de l'histoire de la famille.

Preuve du concept de dépistage du cancer du sein fondé sur le risque chez les femmes à risque très élevé

Jusqu'à présent, le dépistage personnalisé n'a été utilisé que comme dépistage plus intensif pour les personnes à très haut risque ayant des mutations de prédisposition germinale (principalement de BRCA1/2 jusqu'à récemment). Le dépistage intensif du cancer du sein, y compris la mammographie annuelle et l'IRM à partir d'un jeune âge (25-30 ans), se sont révélés efficaces chez ces femmes en termes de réduction drastique du stade du cancer au moment du diagnostic et de réduction prévue de la mortalité spécifique par cancer du sein. Il convient de noter que les stratégies de réduction des risques se sont également révélées efficaces pour ces personnes qui présentent un risque héréditaire très élevé de cancer du sein. En outre, les femmes ayant des antécédents de cancer du sein, de lésions atypiques ou de radiothérapie de la paroi thoracique présentent actuellement un risque plus élevé de cancer ultérieur du sein. Les lignes directrices nationales et internationales recommandent que ces femmes reçoivent davantage de dépistage et d'autres mesures de prévention, qui sont associées à certains bénéfices suggérés.

Modélisation des avantages potentiels du dépistage fondé sur le risque dans la population générale (Yen, Hall, Koitsatu, Onega, Morman)

La grande majorité des femmes ne présentent pas un risque accru de cancer du sein et il est recommandé de suivre les lignes directrices générales de dépistage. Seulement une femme sur neuf à risque moyen développera un cancer du sein. L'élaboration d'approches de dépistage plus efficaces et fondées sur les risques pour cette population générale nécessite des modèles d'estimation des risques validés et une évaluation de l'utilité clinique de ces modèles. Le dépistage fondé sur le risque a en effet été récemment reconnu par de nombreuses sociétés ou groupes comme une façon importante d'explorer sa capacité à mener à un meilleur dépistage, qui serait plus efficace, moins morbide et économiquement bénéfique pour la santé.

En l'absence d'essais contrôlés randomisés évaluant l'efficacité des protocoles de dépistage fondés sur les risques dans la population générale, des études de modélisation par simulation ont permis de donner une idée sur l'équilibre entre les risques et les avantages potentiels de différents protocoles de dépistage basés sur le risque. Ces études de modélisation suggèrent que les schémas de dépistage devraient être personnalisés en fonction de l'âge de la femme, de la densité mammaire et d'autres facteurs de risque. Une étude a utilisé plusieurs modèles de simulation CISNET (Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network, financé par le NCI), pour déterminer les stratégies de dépistage les plus efficaces en fonction du risque individuel de cancer du sein. Le dépistage biennal semble être la stratégie la plus efficace pour la plupart des femmes qui présentent un risque moyen de cancer du sein.

Toutefois, pour les femmes dont le risque a été multiplié par deux ou par quatre, le dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans présentait des risques et des avantages comparables à ceux des femmes à risque moyen qui subissent un dépistage biennal entre 50 et 74 ans. Une autre étude du CISNET a révélé que les femmes âgées de

40 à 49 ans présentant un risque deux fois plus élevé ont des ratios bénéfiques/risques semblables à ceux des femmes à risque moyen âgées de 50 à 74 ans qui subissent un dépistage biennal.

1.1.4 Facteurs de risque du cancer du sein

Bien que les décès dus au cancer du sein aient diminué dans de nombreux pays occidentaux, l'incidence du cancer du sein continue d'augmenter. En particulier, dans les pays où l'incidence est historiquement faible, les taux de cancer du sein augmentent rapidement, ce qui en fait le cancer le plus répandu au monde.

L'augmentation de l'incidence est presque certainement liée aux changements dans les habitudes alimentaires et de reproduction associés aux modes de vie occidentaux. Des études génétiques menées aux États-Unis, en Islande et au Royaume-Uni montrent que l'incidence a triplé au cours des 80 dernières années, non seulement dans la population générale, mais aussi dans les cas de mutations BRCA1 et BRCA2.

L'exploration et la description des risques associés au cancer du sein par de grandes cohortes rétrospectives et prospectives ont permis une quantité très élevée de données sur les facteurs de risque individuels potentiels du cancer du sein.

Un certain nombre de facteurs de risque de cancer du sein ont été identifiés, y compris les antécédents familiaux, l'exposition aux hormones, les antécédents reproductifs et le mode de vie.

Des antécédents familiaux de cancer du sein suggèrent la présence d'une variante génétique héréditaire comme celle des gènes BRCA1 et BRCA2, qui confèrent une sensibilité élevée (Couch et al. 2014). Récemment, d'autres facteurs de risque génétiques ont été identifiés, y compris des variantes rares de gènes comme PALB2, HEK2, ATM (Lee et al. 2016) associées à un risque modéré à élevé, et à des variantes communes de faible risque (Kurian et al. 2016).

Les facteurs de risque non génétiques du cancer du sein comprennent les facteurs hormonaux (p. ex., utilisation d'une hormonothérapie de substitution, contraception orale), les facteurs reproductifs (p. ex., âge de la première grossesse, allaitement, âge à la ménopause) et les facteurs liés au mode de vie (p. ex., obésité, activité physique, consommation d'alcool) (Dartois et al., 2014, 2015, 2016; Harvie et al. 2015).

Dans l'ensemble, sauf pour la prédisposition génétique réelle, chacun de ces facteurs à lui seul a un impact limité, avec des risques relatifs compris entre 1,1 (facteurs de reproduction) et 3.

À côté de cela, et au cours des 20 dernières années, la densité mammaire a été explorée et validée comme un important facteur de risque de cancer du sein, en même temps mais aussi indépendamment de son autre effet (effet de masquage) (Boyd 1995, 2011, Astely 2018). De nombreuses études ont maintenant reconnu cet effet de risque du cancer du sein, qui peut être considéré comme un substitut à la fois de l'origine génétique et de l'origine 'exposition hormonale / autres expositions' ; En effet, la densité est actuellement considérée comme un indicateur qui résume à la fois les antécédents génétiques d'une femme et les expositions exogènes aux hormones ou à d'autres modificateurs du risque (Alexeeff, 2017).

1.1.5 Modèles d'évaluation du risque de cancer du sein

Étant donné que les facteurs individuels, à l'exception des antécédents familiaux, ont une incidence limitée lorsqu'ils sont utilisés seuls, plusieurs modèles mathématiques à multivariés ont été élaborés au cours des 25 dernières années pour estimer le risque de cancer du sein dans la population générale. Tous ces modèles utilisent des variables cliniques fondées sur les antécédents familiaux, les antécédents de maladie bénigne du sein, ainsi que des variables qui résument une certaine quantité d'exposition aux hormones endogènes et exogènes provenant d'études épidémiologiques.

Ces modèles de risque de cancer du sein peuvent être séparés entre ceux qui utilisent principalement des facteurs hormonaux et environnementaux et ceux qui se concentrent davantage sur le risque héréditaire (Cintolo-Gonzalez 2017). En effet, des modèles spécifiques ont été développés dans des populations à risque familial élevé qui sont en mesure de prédire la probabilité d'une mutation germinale ainsi que pour le risque individuel de cancer du sein d'une femme dans ce contexte : ils incluent le Claus étendu (Claus et al) et plus récemment, les modèles BRCAPRO (Parmigiani et al) et Bodicea (Antoniou et al). Ces modèles ne sont toutefois pas adaptés à la population générale et ont été mis au point pour prévoir les mutations BRCA1/2, mais peuvent être moins pertinents pour d'autres altérations des lignées germinales [ref].

Ces modèles ne conviennent pas à la population générale, dans laquelle les modèles les plus précis sont les trois nouveaux modèles Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT/Gail), Tyrer-Cuzick (IBIS) et Breast Cancer Screening Consortium (BCSC).

Les modèles récents de risque de cancer du sein sont fondés sur des cohortes de dépistage et intègrent la densité mammaire mammographique comme facteur. Cet ajout a légèrement augmenté leur précision dans la discrimination des femmes qui ont ou n'ont pas le cancer du sein, avec des statistiques de concordance (c-statistiques) d'environ 0,65 comparativement à 0,58 pour les modèles qui n'incluent pas la densité.

Il est crucial d'utiliser des modèles validés à l'échelle internationale. Trois de ces scores/modèles sont actuellement validés en externe : le modèle BCRAT/Gail, le modèle Tyrer-Cuzick et le modèle BCSC (Cintolo-Gonzalez 2017 et erratum ultérieur). Les équipes impliquées dans Mypebs ont de l'expérience avec deux modèles d'évaluation des risques de cancer du sein récemment mis à jour et bien renouvelés. Le modèle américain BCSC a été validé dans la cohorte clinique Mayo et, plus récemment, dans les populations de dépistage général du cancer du sein en français (après ajustement de l'incidence nationale, statistique c 0,61, E/O 1,005) et peut être utilisé comme tel (Ragusa et al).

Le modèle Tyrer-Cuzick a été largement décrit dans des populations générales ainsi que dans des familles à risque clinique élevé ou dans des cliniques sur des populations à risque élevé (IBIS1). Il revêt une importance particulière pour les femmes ayant des antécédents familiaux : sa précision est moyenne dans la population générale (statistiques de c entre 0,57 et 0,60), tandis qu'elle est très élevée dans les populations à risque familial (statistiques de c jusqu'à 0,70).

Comme mentionné, il est également crucial que le modèle utilisé ait démontré son utilité clinique potentielle par une reclassification des risques pertinente, bien

calibrée, tel que défini par Steyerberg et al. Dans la validation française du modèle américain BCSC, au sein des cohortes américaines et françaises respectivement, 74 % et 73 % des femmes ayant développé un cancer du sein ont été considérées comme présentant un risque de base suffisant pour être admissibles au dépistage (sensibilité). L'utilisation du modèle BCSC permet de reclassifier 69 % des personnes âgées de 40 à 74 ans en catégories significatives au sein de la cohorte américaine (40 % sont reclassifiées à risque élevé, 40 % sont reclassifiées à faible risque, moins de 1 %). L'utilisation du même modèle pour la population française de 50 à 74 ans permet de reclassifier 48% des femmes (27% à faible risque, 21% à risque élevé) (Ragusa). Dans la cohorte américaine des femmes âgées de 40 à 74 ans, seulement 20 % des cancers du sein sont survenus chez 41 % des femmes présentant un faible risque à 5 ans, soit de 1 %.

Tableau page 31

1.1.6. Génotypage page 31

.....

1.1.8. Modèles de stratification du risque incluant le polymorphisme d'un seul nucléotide (*variation d'une seule paire de bases du génome*)

Page 33

1.1.9 Segmentation du risque en fonction du dépistage et de la prévention fondés sur le risque

Plusieurs publications récentes ont tenté de segmenter le risque individuel de cancer du sein en catégories significatives, c.-à-d. catégories dans lesquelles il existe des documents indiquant soit un avantage particulier, soit à l'opposé d'une absence d'avantage du dépistage par imagerie.

Sur la base de cette documentation, le consortium Mypebs a choisi des catégories significatives de risque, en référence à des situations déjà identifiées avec des avantages démontrés.

Le risque de référence est un risque estimé sur cinq ans de cancer du sein invasif. Ce délai semble pertinent et significatif puisque i.) les prévisions sont considérées comme exactes à 5 et 10 ans, mais à peine au-delà de ii.) le délai de 2 ans est trop court et n'est pas pertinent pour le moment, bien qu'on ait tenté de prévoir un tel risque à court terme (Eriksson, 2017) iii.)

Le délai de cinq ans semble le plus pertinent en ce qui a trait à la sensibilisation et aux préoccupations des personnes à l'égard des risques et des mesures de prévention particulières.

- Un risque inférieur à 1 % est moindre par rapport au risque moyen actuel d'une femme de 45 ans en Europe. Ce risque n'a jamais été associé à aucun bénéfice du dépistage mammographique, alors que les méfaits devraient être très élevés dans cette population, avec un rapport bénéfice-risque négatif. Par

conséquent, le dépistage sera réduit dans cette catégorie.

- Un risque de 5 ans entre 1,67 % et 6 % a déjà été identifié comme étant pertinent, avec les avantages démontrés de plusieurs interventions telles que le dépistage mammographique plus fréquent ou des stratégies de réduction des risques (Serms (selective estrogen receptor modulators) et inhibiteurs de l'aromatase). Il est équivalent au risque que courent les femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein, de lésion mammaire atypique ou de carcinomes mammaires in situ.

- Enfin, un risque à 5 ans au-delà de 6 % est équivalent à celui des femmes à très haut risque, comme celles porteuses de mutations germinales BRCA1 ou BRCA2. Il indique dans tous les pays participants les mesures spécifiques de dépistage et de prévention, qui sont clairement démontrées et documentées dans les recommandations.

Les seuils de tableau sélectionnés pour les différentes catégories de risque (risque faible, moyen, élevé et très élevé) dans l'essai Mypebs :

Tableau page 34

1.1.10 Effet du calendrier et des modalités de dépistage sur l'efficacité du dépistage du cancer du sein

Holm et al (Holm, 2015) ont décrit les facteurs de risque diversement associés au cancer du sein d'intervalle par rapport au cancer du sein détecté par dépistage, après ajustement en fonction de l'âge et de la densité mammographique. Ces facteurs de risque étaient les antécédents familiaux de cancer du sein (RC, 1,32; IC à 95 %, 1,02 à 1,70), l'utilisation habituelle de la thérapie hormonale de substitution (THS; RC, 1,84; IC à 95 %, 1,38 à 2,44) et l'indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m² (RC, 0,49; IC à 95 %, 0,29 à 0,82).

Données d'observation (Lauby-Secretan 2015, Kerlikowske JAMA Oncol 2015) et études de modélisation (Shousboe Ann Int Med 2011) suggèrent que le dépistage annuel pourrait être plus efficace que le dépistage bisannuel pour les femmes à risque élevé en raison de la densité mammaire et d'autres facteurs de risque; et que le dépistage triennal pourrait conserver la plus grande partie des avantages du dépistage biennal, mais qu'il soit moins nocif et plus rentable pour les femmes à faible risque/faible densité.

De plus, le Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) a collaboré avec le Breast Cancer Surveillance Consortium (BCSC) pour évaluer les intervalles de dépistage de la mammographie numérique selon l'âge chez les sous-groupes de femmes, risque et densité du sein.

Trentham-Dietz et ses collègues ont démontré que les femmes à risque moyen/faible densité mammaire subissant un dépistage triennal et les femmes à risque élevé/+ densité mammaire élevée qui subissent un dépistage annuel conserveront un balance semblable ou meilleure entre les bénéfices et les préjudices comparativement au dépistage biennal des femmes à risque moyen (Trentham-Dietz, 2016).

Enfin, dans un article récent, Pashayan et al ont évalué les avantages de la réduction des risques associés au dépistage basé sur le risque. Là encore, il semble évident que les femmes qui subiraient moins de dépistage dans une situation à faible risque

obtiendraient un bon rapport avantages-inconvénients (Pashayan 2018). Pour toutes ces raisons, on s'attend à ce que le dépistage fondé sur le risque soit non inférieur et potentiellement supérieur au dépistage fondé sur l'âge standard puisque :

- Chez les personnes à risque élevé, même si les méfaits du dépistage ne diminueront pas et peut même augmenter en raison d'une fréquence de dépistage plus élevée, ce dépistage a de grandes chances d'être plus efficace, comme le démontrent de nombreuses publications

- Chez les personnes à faible risque, le rapport bénéfice-inconvénients devrait être beaucoup moins nocif en termes de résultats faussement positifs, de surdiagnostics, de cancers radio-induits, alors que l'efficacité ne devrait pas être diminuée si un dépistage à plus faible fréquence est utilisé (mais pas de dépistage du tout)

1.1.11 SNP (polymorphisme d'un nucléotide)

1.1.12 Communication des risques de cancer du sein dans les Mypebs

Références : 3,13,14,40,55,90,130

Un enjeu majeur est de rendre les femmes plus informées et plus actives dans leurs décisions de dépistage, comme le reconnaissent clairement plusieurs études internationales. En effet, l'une des principales préoccupations des programmes nationaux de dépistage dans tous les pays participants est de promouvoir des choix éclairés quant aux décisions de participer au dépistage et aux options de traitement subséquentes. Les choix éclairés exigent que des renseignements pertinents de bonne qualité soient communiqués aux femmes, afin qu'elles puissent prendre des décisions conformes à leurs valeurs.

Cela est conforme au principe éthique de l'autonomie, qui exige que les médecins et les autres professionnels de la santé permettent aux femmes de participer à la prise de décisions éclairées concernant leurs choix de soins de santé, surtout pour les décisions de soins préventifs. De plus, un examen équilibré de tout programme de dépistage devrait tenir compte des préjudices de ce programme ainsi que des bénéfices (bénéfices et non maléfices). Parmi les méfaits potentiels du dépistage stratifié du risque, il y a une augmentation induite de l'anxiété générale ou de la détresse liée au cancer.

La communication des estimations du risque de cancer aux individus a été largement développée au cours des 20 dernières années pour être utilisée chez les patients présentant une prédisposition génétique à haut risque au cancer. La communication du risque de cancer comme moyen de cibler les interventions préventives a récemment été étendue à la population générale, avec des résultats positifs. Les outils sont prêts à permettre une communication efficace des évaluations des risques, ainsi que des propositions de prévention, aux individus de la communauté (Lerman, Martinez-Alonso, O'Donnell, Fox, Morman, Johannsson, Wardle). L'essai Mypebs a pour objectif général d'évaluer l'impact du dépistage stratifié du risque sur la compréhension, la sensibilisation et les réactions émotionnelles des femmes par rapport à la norme de soins. En effet, dans le contexte du dépistage du cancer du sein, l'impact psychologique de la communication des risques doit être

analysé davantage et toutes les réactions indésirables doivent être anticipées. Tout au long de l'essai clinique Mypebs, nous évaluerons la perception du risque, l'anxiété, la compréhension de l'information fournie, la satisfaction, la participation au processus décisionnel et la qualité de vie des femmes des deux groupes.

Il a été démontré que la fréquentation des programmes de dépistage est liée aux profils socioéconomiques des personnes. Il convient de noter que les populations mal desservies demeurent celles où le dépistage est plus faible et où le cancer du sein est découvert à des stades plus avancés et où la mortalité est plus élevée. Nous évaluerons la participation à l'essai clinique Mypebs en fonction des variables socio-économiques. Il sera également important d'interpréter les résultats concernant la compréhension et l'anxiété à l'égard de ces variables socioéconomiques. Les recommandations finales qui seront produites à partir des résultats de Mypebs porteront également sur des questions spécifiques concernant l'équité du programme et l'accès pour les femmes mal desservies.

Il convient de noter que les équipes impliquées dans Mypebs ont déjà eu une expérience de la communication des risques de cancer du sein dans la population générale :

L'équipe de Manchester a mené l'étude Predicting Risk Of Cancer At Screening (PROCAS NIHR Ref : RP-PG-0707- 10031), qui a recruté plus de 58 000 femmes du Greater Manchester NHS Breast Screening Program (NHSBSP), et a montré qu'il est possible d'estimer avec précision le risque individuel de cancer du sein chez une femme par des questions d'auto-évaluation et des informations sur la densité mammaire dérivées de la mammographie. Le PROCAS a validé un algorithme pour prédire le risque de cancer du sein chez les femmes individuelles et a fourni des estimations du risque sur 10 ans à plus de 54 000 femmes dans le cadre du PNSAASN. C'est la première fois que des estimations personnalisées du risque de cancer du sein sont mises à la disposition d'un grand nombre de femmes issues de la population générale de dépistage du cancer du sein.

L'étude PROCAS a révélé qu'au moins 3 % des femmes présentent un risque élevé (risque de 8 % sur 10 ans) lorsque tous les facteurs de risque, y compris la densité mammographique, sont évalués et que 10 % présentent un risque modéré (risque de 5 à 7,9 % sur 10 ans).

En France, l'étude RIVIERA (Veron et al) visait à évaluer la faisabilité de la diffusion d'informations sur les risques et de la planification personnalisée de la surveillance du cancer du sein par des praticiens (PSP) (radiologues, médecins généralistes, gynécologues). 452 femmes ont été incluses, 448 étaient évaluables. 434 ont accepté la consultation de prévention personnalisée (97% d'acceptation). 38 % des femmes au départ et 25 % au 48H00 n'avaient aucune idée de leur propre risque de cancer du sein. La plupart des femmes ont surestimé leur risque. À 48H00, bien que le risque estimatif médian au cours de la vie ait diminué de 40 [20-50] à 30 % [10-50], l'autoévaluation du risque lié au cancer du sein est demeurée plutôt inexacte. Bien que, les femmes étaient satisfaites de la clarté de l'information fournie concernant les risques et les programmes personnalisés. Les niveaux d'anxiété étaient limités. Le seul facteur prédictif de l'état d'anxiété à H48 était l'anxiété réactionnelle (p.0001). Aucun facteur indépendant n'a permis de prévoir une évaluation inadéquate des risques au départ, tandis que la clarté perçue de l'information reçue a permis de prévoir une auto-évaluation adéquate des risques à 48H00 (p=0,02). La catégorie de médecin et l'état d'anxiété prédisaient toutes deux

la satisfaction des patients ($p=0,02$ et $0,008$ respectivement). En conclusion, l'évaluation des risques et la prestation du PSP sont réalisables dans les pratiques communautaires ayant un taux d'acceptation élevé. L'utilisation d'un outil spécialisé peut permettre de repérer les situations à risque élevé sous-estimées dans jusqu'à un tiers de la population. La plupart des femmes estiment leur propre risque mammaire de façon inadéquate, même après une consultation éducative.

1.1.13. Stade tumoral II+ comme critère de remplacement à la survie spécifique au cancer du sein et autres

Le stade tumoral demeure un facteur pronostique important chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce, à court et à long terme. À titre d'exemple, dans le récent très important essai clinique européen sur le cancer du sein Mindact [78], auquel tous nos pays ont participé, le stade T est demeuré l'un des deux principaux facteurs de pronostic, avec un ratio de risque (HR) de 1,92 pour la survie à distance sans métastases à 5 ans (l'autre étant l'évaluation du risque génomique, HR 2.41). Le stade tumoral a un impact majeur à court terme pour le cancer du sein récepteurs négatifs (HR, dans lequel le risque métastatique est quasi limité aux 5-6 premières années du diagnostic. Toutefois, le stade tumoral est également associé à un important impact pronostique à long terme chez les patientes atteintes du cancer du sein récepteurs positifs (ER+). Dans l'analyse sur 20 ans des patientes atteintes d'un cancer du sein ER positif incluses dans les principaux essais randomisés (EBCTCG ASCO 2016 [79], sous presse 2017), le stade T demeure un facteur de pronostic majeur à long terme : les tumeurs T1 sont associées à un risque à long terme annuel autour de 1%, alors qu'il est autour de 1,5% pour T2, et beaucoup plus élevé pour T3 et 4. Le statut nodal conserve l'impact pronostique le plus important. Dans l'ensemble, le HR des métastases à distance pour le stade 1 par rapport à T2N0 est de 0,49 ans 0-5 contre 0,70 ans 5-20; mais les stades T1N1-3 à T2 N4-9 (toutes les stades II et plus) sont associées à un HR de risque de récurrence de plus longue durée entre 1,19 et 2,63 par rapport à T2N0.

Le stade tumoral plus élevé, en raison de son impact pronostique majeur, demeure associé à des bénéfices plus élevés de la chimiothérapie adjuvante, à des indications de radiothérapie plus larges et à des thérapies endocriniennes adjuvantes prolongées. Toutes les recommandations internationales et nationales utilisent actuellement le stade tumoral pour décider des indications thérapeutiques. À l'heure actuelle, les cancers du sein de stade II et plus sont donc associés à des traitements beaucoup plus forts : augmentation des indications de mastectomie par rapport à la conservation du sein, augmentation des indications de curage axillaire (bien que cette question soit actuellement réexaminée), indication accrue pour la chimiothérapie, indication accrue pour la radiothérapie, y compris la paroi thoracique et les ganglions lymphatiques, indication accrue pour une hormono-thérapie prolongée au-delà de 5 ans (NCCN, ASCO, ESMO, Saint Gallen breast treatment breast cancer clinical guidelines). Des données récentes de la cohorte multicentrique française de Canto illustrent la charge de traitement différentielle selon le stade tumoral au moment du diagnostic (Arveux/André, communication personnelle). Dans Canto, les femmes chez qui on a diagnostiqué un cancer du sein invasif aux stades II-III B par rapport au stade I ont reçu 37 mastectomies contre 14 %, 67 % contre

17 % de curages axillaires et 72 % contre 35 % de prescriptions de chimiothérapie adjuvante.

Enfin, le stade tumoral a été proposé comme critère de substitution pour la survie spécifique au cancer dans différents contextes de dépistage [81] et en particulier dans les essais de dépistage du cancer du sein, comme dans la publication de Tabar/Duffy et al en 2015 [80].

1.1.14 Justification de la conception et de l'organisation de l'essai, des biais potentiels et de leur prévention

La non-infériorité comme objectif principal

Nous avons choisi la non-infériorité comme objectif principal, car nous souhaitons avant tout ne pas causer de préjudice : c'est essentiel, dans une situation où le dépistage mammographique tel qu'il est effectué dans les programmes de dépistage actuels, a démontré une réduction de 20 % de la mortalité spécifique au cancer du sein, pour s'assurer que cet aspect est préservé.

Les essais de non infériorité sont actuellement largement utilisés dans le cas où une intervention donnée est reconnue efficace mais est associée à des toxicités importantes, et l'on veut démontrer qu'une nouvelle intervention alternative est au moins aussi efficace, mais généralement associé à une diminution des toxicités. De nombreux essais de changement de pratique sont publiés chaque année. C'est le cas de Mypebs, où la politique de dépistage actuelle s'est avérée efficace mais est aujourd'hui considérée comme associée à des dommages potentiels, tels que des résultats faussement positifs, des surdiagnostics, des surtraitements, des cancers radio-induits. Il est donc essentiel de démontrer que cette nouvelle méthode de dépistage est essentiellement non inférieure à la méthode actuelle.

La supériorité comme principal objectif secondaire

Mypebs va réduire le dépistage dans une partie de la population, mais l'augmenter dans une grande autre partie. Il y a de fortes chances que cette politique fondée sur le risque soit supérieure à la norme actuelle. Tester la supériorité du dépistage fondé sur le risque par rapport au dépistage standard est donc le principal objectif secondaire et Mypebs a été conçu pour permettre cette comparaison secondaire clé (seulement si la non-infériorité est atteinte).

Facteurs de stratification

Nous avons examiné attentivement tous les facteurs de stratification possibles, compte tenu de l'hétérogénéité potentielle des participants selon les pays, ainsi que d'une certaine hétérogénéité dans les pratiques de dépistage standard. Nous avons enfin identifié 3 facteurs de stratification qui devraient permettre un excellent équilibre entre les deux groupes : âge (femmes de plus de 50 ans versus 50 ans, étant donné que c'est le principal critère d'admission aux programmes de dépistage), mammographie antérieure (étant donné le taux élevé de cancers prévalents lors de la première mammographie), et le pays. La stratification n'est pas par région ou par centre étant donné l'homogénéité nationale relative dans les pratiques, avec le nombre important de centres.

Mammographies d'entrée à l'étude

Il n'y aura pas de mammographies d'entrée à l'étude.

Dès l'inscription à l'essai et la réception d'une recommandation de dépistage, la prochaine mammographie de chaque femme sera programmée. Elle sera datée de la date de sa plus récente mammographie au cours des deux années précédant l'inscription à l'essai. Par exemple, une femme qui a subi une mammographie trois mois avant le début de l'étude et qui a reçu une recommandation de dépistage annuel serait invitée à refaire le dépistage neuf mois après son inscription à l'étude. Une femme qui a subi une mammographie l'année précédant le début de l'étude et qui reçoit une recommandation de dépistage biennal serait invitée à se soumettre de nouveau à un dépistage un an après son inscription à l'étude.

Les femmes qui n'ont pas reçu de mammographie au cours des deux années précédant leur inscription peuvent recevoir une mammographie au début de l'étude si c'est la norme dans le groupe et le niveau de risque (pour le groupe à risque). Pour les femmes affectées au volet de dépistage fondé sur le risque qui ont moins de 50 ans et qui n'ont pas subi de mammographie antérieure, le score de risque sera évalué en fonction de la densité de D de BIRADS (extrêmement dense). Si cette hypothèse augmente son risque et aboutit à une recommandation de dépistage plus intensive par rapport à l'hypothèse de la plus faible densité de BIRADS, Elle recevra une mammographie d'entrée à l'étude pour évaluer avec précision son risque et fournir une recommandation de dépistage appropriée. Autrement, les femmes qui reçoivent une recommandation de dépistage « Pas de dépistage répété avant l'âge de 50 ans », ne recevront pas de mammographie d'entrée d'examen et ne seront pas programmés pour recevoir une mammographie d'examen avant leur sortie de mammographie, à moins que leur recommandation de dépistage ne change au cours de l'étude.

Mammographie de fin d'examen

Une mammographie de sortie d'examen sera planifiée UNIQUEMENT pour les femmes suivantes :

- les femmes du groupe de dépistage fondé sur le risque qui ont été classées comme présentant un **faible** risque (aucune mammographie planifiée au cours de l'étude)
- Les femmes du groupe de dépistage standard qui n'ont pas subi de mammographie de dépistage au cours de la période d'étude de quatre ans selon leur âge.

Toutes ces femmes auront une mammographie de fin d'étude obligatoire à 4 ans

Pour toutes les autres femmes, la dernière mammographie programmée au cours du suivi de 4 ans sera considérée comme la mammographie de fin d'étude.

Chapitre organisation.....

Puis, page 39

Les biais potentiels et leur prévention

La détermination des niveaux de risque dans le groupe fondé sur le risque peut induire des comportements de santé différents qui peuvent par eux-mêmes influencer le résultat de l'essai. Cependant, l'impact d'un changement du comportement en santé sur le risque de cancer du sein à 4 ans devrait être nul ou très faible. Cela pourrait avoir un impact à long terme. Par conséquent, la probabilité qu'il ait une incidence sur l'objectif primaire (non infériorité du dépistage fondé sur le risque) est très faible, mais il peut influencer légèrement certains des paramètres

secondaires.

Par conséquent, l'intervention de prévention de la santé sera présentée de la même façon à tous les participants.

En outre, un risque pourrait être que les femmes à faible risque sont moins vigilantes sur leurs seins. La vigilance au sein sera donc affichée dans tous les groupes de la même manière. Des rappels réguliers et une réévaluation annuelle des risques y contribueront. Ces mesures contribueront à éviter les biais et les risques liés à l'étude pour tous les participants.

1.1.15 Âge prévu et structure de risque de la population des mypebs

Pour que cet essai soit réalisable, le potentiel de dépistage de chaque région ou région participante a été soigneusement évalué. Les comptes de régularisation cibles ont été définis ensemble. Le recrutement sera concurrentiel.

La structure d'âge cible réaliste des femmes accumulées dans Mypebs est : 25% âgées de 40 à 49 ans, 45% âgées de 50 à 59 ans, 30% âgées de 60 à 69 ans.

Cette structure d'âge, ainsi que la structure de risques dans le volet axé sur les risques, seront examinées attentivement et régulièrement afin de permettre des adaptations possibles au recrutement. Des mises à jour mensuelles sur les essais et des réunions du comité directeur seront organisées à cette fin.

Si l'âge et la structure des risques diffèrent sensiblement de ceux du plan initial, le statisticien de l'étude, avec le Comité de pilotage des essais cliniques, ainsi que les conseils du Comité d'éthique et de suivi des données, modélisera les effets de ces changements sur les hypothèses statistiques initiales et pourrait proposer une modification de l'étude.

tableau page 39

1.1.16 Évaluation des méfaits potentiels du dépistage dans les mypebs

Plusieurs paramètres secondaires évalueront soigneusement les effets nocifs potentiels du dépistage (paramètre d'innocuité) chez Mypebs : ils comprennent des rappels faussement positifs, des effets négatifs sur les résultats déclarés chez les patients, ainsi qu'une estimation du surdiagnostic. Enfin, nous tenterons également d'évaluer les risques associés aux rayonnements dans les deux bras.

Certaines de ces évaluations utiliseront le modèle MISCAN, qui a été largement utilisé à cette fin et dans le contexte de l'évaluation de grands programmes européens de dépistage au-delà du cancer du sein (Van den Broek 2018; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de+koning+miscan>). Le modèle MISCAN étalonné permet de prévoir les effets, les risques et les coûts d'une période de dépistage de 30 ans. Les principales mesures de l'effet sont le nombre de décès par cancer du sein évités et les années de vie (ajustées en fonction de la qualité) gagnées par le dépistage. Nous allons également prédire le nombre d'examens de dépistage nécessaires pour prévenir 1 décès par cancer du sein et gagner 1 année de vie, et la réduction de la maladie avancée à la suite du dépistage. Les risques

prévus sont le nombre de cancers du sein sur-diagnostiqués et sur-traités et le nombre de tests de dépistage faussement négatifs.

Les tests de dépistage faux positifs seront également pris en compte. Les années de vie ajustées selon la qualité sont calculées en appliquant une valeur de qualité de vie à chaque phase de la maladie. Ces valeurs ont été calculées pour la participation au dépistage, la phase de diagnostic, le traitement initial, le traitement palliatif, la première année après le traitement, la période sans maladie >1 an après le traitement et la maladie terminale. En multipliant ces valeurs par la durée moyenne des différentes phases et le nombre de femmes à prévoir dans ces phases, on calcule des années de vie ajustées en fonction de la qualité. Les années de vie corrigées de la qualité sont ensuite calculées en comparant le nombre prévu d'années de vie corrigées de la qualité dans une situation de dépistage au nombre prévu d'années de vie corrigées de la qualité dans une situation sans dépistage. Dans ce projet, nous avons également l'intention d'utiliser les données empiriques de l'essai lui-même, en ajoutant 5Q-ED.

Nombre de cancers du sein sur-diagnostiqués et sur-traités :

Nombre prévu de cancers du sein sur-diagnostiqués

Le nombre prévu de cancers du sein surdiagnostiqués est calculé comme le nombre de cancers du sein qui sont diagnostiqués au cours de la vie de la population simulée en situation de dépistage moins le nombre de cancers du sein qui sont diagnostiqués au cours de la vie de la population dans une situation de non-dépistage.

Le surtraitement est le traitement du cancer du sein sur-diagnostiqué. Il est calculé comme le nombre de tumeurs sur-diagnostiquées multiplié par la probabilité qu'un certain traitement est utilisé pour cette tumeur. Une distinction est faite entre les stades de la tumeur. Les probabilités qu'un traitement particulier soit utilisé pour un certain stade tumoral détecté par dépistage sont fondées sur des estimations antérieures et sur les données empiriques de l'essai.

Risque d'irradiation :

Nous estimons l'incidence du cancer du sein induit par le rayonnement en utilisant le modèle de risque absolu excessif tiré de l'analyse combinée de quatre cohortes par Preston et ses collègues, le modèle préféré pour estimer l'incidence du cancer du sein induit par le rayonnement. Ce modèle suppose que le risque excessif de cancer du sein induit par le rayonnement augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose de rayonnement dans les plages d'exposition à partir de la mammographie. En outre, le risque diminue avec l'âge à l'exposition, surtout après 50 ans (un substitut pour la ménopause), et augmente avec l'âge atteint; l'incidence la plus élevée de cancer du sein induit par le rayonnement se produit tard dans la vie. Nous avons modélisé précédemment la période de latence pour le développement du cancer du sein radio-induit en utilisant une fonction logistique qui "phase" l'augmentation du risque de cancer du sein entre 4 et 11 ans après l'exposition. Nous avons estimé la mortalité due au cancer du sein induit par le rayonnement en multipliant l'incidence du cancer du sein induit par le rayonnement par les taux de mortalité liés au cancer du sein non induit par le rayonnement, calculés à partir de MISCAN-Fadia et en supposant une adhésion à 100 % au dépistage et au traitement disponible. Nous supposons que le cancer du sein induit

par les rayonnements est détecté au même rythme que le cancer non induit (Miglioretti, 2016).

1.1.25 Modélisation des mypebs pour quantifier les avantages à long terme, les préjudices et la rentabilité des scénarios de dépistage fondés sur les risques

À ce jour, les dommages supplémentaires (mammographies faussement positives, peut-être sur les cas diagnostiqués, biopsies rétrospectives inutiles, mammographies faussement négatives) et des avantages supplémentaires (décès par cancer du sein évités, années de vie corrigées de la qualité sauvées, réduction de la mortalité par cancer du sein) de l'utilisation de l'information sur les risques polygéniques pour adapter les stratégies de dépistage demeurent non testées et inconnues. L'objectif de cette étude est de personnaliser le dépistage systématique du cancer du sein en fonction du profil de risque individuel des femmes, y compris l'âge, la densité mammaire, les antécédents familiaux et le score de risque polygénique. Bien que l'essai produise des estimations à court terme pour certains, la modélisation est indispensable pour quantifier les méfaits et les avantages à long terme. L'objectif principal du WP4 est d'évaluer les effets, les coûts et la rentabilité des scénarios de dépistage fondés sur les risques et d'estimer les avantages et les inconvénients à long terme (à vie) de ces stratégies par rapport à la pratique actuelle. Afin d'extrapoler les résultats (relativement) à court terme de l'essai (comme l'incidence de la C.-B. avancée et le nombre de biopsies) à leurs résultats de santé à long terme attendus (comme la réduction de la mortalité par cancer du sein et les années de vie ajustées en fonction de la qualité), un modèle de l'histoire naturelle du cancer du sein est nécessaire.

L'université Erasmus a développé et largement validé le modèle d'histoire naturelle de microsimulation MISCAN pour l'évaluation des BCS. Le modèle a déjà été appliqué pour informer les programmes néerlandais de dépistage du cancer, a été largement utilisé dans d'autres pays européens et a été utilisé pour informer la Task Force des services préventifs américains. Un modèle de simulation est nécessaire pour traduire les résultats de l'essai en estimations du temps de vie. Le modèle d'analyse par micro-simulation « MISCAN » est utilisé à cette fin, car il comprend des hypothèses fondées sur la recherche au sujet de l'histoire naturelle du cancer du sein et de la survie au cancer du sein, et les avantages de survie liés au dépistage qui ont été initialement dérivés des essais de dépistage du cancer du sein, et plus récemment basés sur l'aperçu du CIRC. Nous adapterons le modèle MISCAN-sein existant pour représenter une situation spécifique à un pays en incluant des données nationales spécifiques à un pays, par ex. démographie, système de santé, dépistage et situation de traitement, et les coûts, et utilisera ensuite les modèles nationaux pour évaluer les rapports coût-efficacité et préjudice-avantage des stratégies de dépistage fondées sur le risque dans les Mypebs, compare ceux-ci à la pratique actuelle (propre au pays) (c.-à-d. le groupe de contrôle) et, enfin, à comparer les résultats entre les pays. Les coûts, les effets et la rentabilité seront estimés pour les groupes de risque et, à l'aide de données sur la taille de chaque groupe, les résultats peuvent être combinés pour fournir une estimation de la population totale. Le modèle MISCAN dispose également de la flexibilité nécessaire pour prendre en compte les évolutions futures prometteuses. Le modèle comprend déjà différents facteurs de

risque, comme la densité mammaire, ainsi que différents sous-types moléculaires de BC (par ER/HER2), et d'autres modalités de dépistage (p. ex., échographie). Ces caractéristiques permettent également de modéliser d'autres scénarios de dépistage fondés sur le risque afin de déterminer si une stratification différente, p. ex., en utilisant d'autres seuils pour le risque, et/ou l'utilisation de différentes modalités de dépistage, pourrait même accroître davantage la rentabilité du dépistage fondé sur le risque. En outre, les deux volets de l'essai WISDOM seront simulés et comparés à ceux estimés pour les stratégies européennes de dépistage fondées sur le risque.

Modélisation de l'efficacité (et du coût) du dépistage du cancer du sein fondé sur le risque par rapport aux dépistages de routine standard existants

La rentabilité du dépistage par mammographie est calculée en comparant les années de vie estimées et les coûts du cancer du sein dans une situation de dépistage fondée sur le risque, avec les années de vie et les coûts dans une situation sans une telle approche de dépistage. Nous supposons que le programme de dépistage actuel sera maintenu pour une période de 30 ans. La cohorte simulée aura la même distribution d'âge que celle observée dans l'essai. Pour tenir compte de tous les effets et coûts potentiels du dépistage, les résultats seront mesurés pendant la durée de vie restante de la population d'essai simulé

Page 52

1.2 Évaluation des avantages et des risques

Comme il a été démontré ci-dessus, le dépistage du cancer du sein fondé sur le risque est très prometteur, étant donné sa capacité potentielle à accroître l'efficacité du dépistage chez les personnes qui en tirent des avantages en raison d'un risque plus élevé de cancer du sein, de même que la diminution des méfaits chez les femmes qui pourraient ne pas tirer profit de la mammographie étant donné leur faible risque personnel de cancer du sein.

Toutefois, le risque zéro n'existe pas, et il est important de vérifier qu'un ratio avantages-inconvénients positif soit maintenu pour tous les participants tout au long de l'essai.

Tout au long de l'essai, les avantages et les préjudices potentiels individuels seront expliqués avec soin aux participants. Ils sont expliqués dans le consentement éclairé, pour permettre aux femmes de prendre leur propre décision concernant non seulement la participation à l'essai Mypebs, mais aussi d'une façon ou d'une autre au dépistage en général.

Les mesures de réduction des risques seront maintenues tout au long de l'essai : Des mesures de réduction des risques au niveau de l'essai seront toujours appliquées pour maximiser le ratio avantages-inconvénients pour tous (réévaluation annuelle du risque, rappels, mammographie de 4 ans pour tous, surveillance minutieuse de l'essai par le Comité d'éthique et de suivi des données, ...). La sensibilisation au cancer du sein sera constamment stimulée pour tous les participants tout au long de l'essai. Cette tendance est encore plus marquée chez les femmes du groupe à faible risque du groupe à risque, qui subiront leur prochaine mammographie après 4 ans.

1.2.1 Effets et risques du dépistage par mammographie dans le bras standard

Les avantages et les inconvénients/risques du dépistage mammographique standard ont été décrits en détail au point 1.1.2. Nous les résumons ci-dessous :

- Le dépistage mammographique a été associé à une réduction moyenne de 20 % de la mortalité spécifique au cancer du sein chez les femmes à risque moyen. Les données probantes disponibles proviennent de 11 essais randomisés et de leur méta-analyse après 13 ans de suivi. Les avantages sont démontrés pour les femmes de plus de 50 ans, tandis que deux études ont démontré des avantages pour les femmes de 40 à 49 ans, et d'autres étaient négatifs, ce qui a mené à des interprétations et des recommandations divergentes dans l'ensemble des pays. Il convient de noter que la réduction relative de la mortalité spécifique au cancer du sein semble plus élevée chez les femmes qui participent au dépistage. Les essais n'ont révélé **aucune réduction statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues avec le dépistage**. Le risque de cancer du sein à un stade plus avancé a été réduit chez les 50 ans et plus (RR 0,62 [IC à 95 %, 0,46 à 0,83]; 3 essais), mais pas chez les 39 à 49 ans (RR 0,98 [IC à 95 %, 0,74 à 1,37]; 4 essais).
- Comme il a été mentionné précédemment (1.1.2), ce n'est pas sans danger potentiel. Le dépistage peut mener à des rappels faussement positifs, dont on estime qu'ils se produisent chez plus de la moitié des femmes après 10 ans de dépistage annuel et de nombreuses biopsies inutiles. Un autre risque est la surdiagnostic, qui se produit actuellement dans environ 10 % des cancers du sein diagnostiqués grâce au dépistage, bien que les estimations varient de 1 % à 30 %, selon la population et les méthodes d'estimation. Enfin, le dépistage mammographique est également associé à un faible risque de cancer induit par les rayonnements au cours de la vie.

La **tomosynthèse** avec mammographie réduit les rappels (16/1 000), mais augmente les biopsies (1,3/1 000) et la détection du cancer (1,2/1 000). Même si les doses de rayonnement administrées sont préoccupantes, la tomosynthèse reste donc une option, mais pas une norme de dépistage mammographique.

1.2.2 Effets et risques du dépistage par mammographie dans le groupe à risque

Nous décrirons ici les avantages et les risques potentiels que doivent tirer les participants randomisés dans le bras dépistage fondé sur le risque.

1.2.2.1 Avantages potentiels

Comme il a été démontré précédemment, une augmentation de l'intensité du dépistage mammographique (jusqu'à une mammographie annuelle) a été clairement démontrée comme augmentant la sensibilité au dépistage. Ceci est actuellement utilisé dans des situations à risque élevé, comme chez les femmes précédemment traitées pour un cancer du sein, des lésions atypiques, ou une irradiation antérieure de la paroi thoracique, ainsi que des maladies génétiques à risque élevé, avec IRM. Il a été démontré que ces IRM sont très efficaces pour réduire le risque de cancer du sein avancé chez les personnes à risque élevé.

Diminution de l'incidence des cancers avancés du sein

Nous prévoyons une diminution de l'incidence des cancers du sein de stade 2 et plus, ce qui concernera les femmes identifiées à risque moyen et âgées de 40 à 50 ans, ou à risque élevé.

Selon nos hypothèses (tableau ci-dessous [page 53](#)- fondées sur « aucun dépistage » avant 50 ans et une mammographie tous les 2 ans), parmi 530 femmes dans l'ensemble attendues à développer un cancer du sein à 4 ans dans un bras (parmi 42 500 participants), une stratégie fondée sur le risque augmentera l'intensité du dépistage chez 329 des femmes qui devraient développer un cancer du sein (vert pâle).

Nous devrions donc éviter 50 cancers du sein de stade 2 ou plus chez les femmes qui obtiendront plus de dépistage que dans le groupe standard.

Diminution de l'incidence des rappels faussement positifs et du surdiagnostic chez les femmes classées à faible risque

Chez les femmes identifiées comme présentant un faible risque, nous prévoyons de réduire le risque de résultats faussement positifs (environ 300), ainsi que du surdiagnostic (environ 5), ainsi que les niveaux de stress/anxiété induits par les mammographies régulières. On ne prévoit pas d'impact à court terme sur les cancers radio-induits, mais cet avantage théorique existe.

Diminution du risque de cancer du sein grâce à des mesures de réduction du risque chez les femmes à risque élevé

Bien que cet effet ne soit pas directement mesurable, nous pouvons nous attendre à ce que les femmes à risque élevé envisagent des mesures de réduction des risques, qui peuvent contribuer à une réduction à long terme du risque de cancer du sein.

1.2.3 Risques potentiels liés à la participation pour le groupe dépistage fondé sur le risque

Légère augmentation des cancers du sein de stade 2 ou plus chez les femmes à faible risque

Ces femmes présentent un risque faible mais non nul de cancer du sein. 87 cancers du sein sont attendus chez les femmes pour lesquelles une mammographie quadriennale seulement sera planifiée (faible risque), mais pour 41 de ces femmes, la norme est l'absence de mammographie puisqu'elles ont 50 ans ou moins.

Seulement 46 cancers sont attendus chez les femmes à faible risque pour lesquelles la norme actuelle serait de faire une mammographie biennale et qui recevront plutôt une mammographie quadriennale (orange clair dans le tableau ci-dessus). Selon l'estimation la plus pessimiste, un excès de 5 cancers du sein de stade 2 ou plus peut donc être observé chez ces femmes à faible risque.

Cette augmentation potentielle doit être évitée par des mesures spécifiques, y compris l'information des participants de ce groupe, la sensibilisation répétée et minutieuse des seins et la réévaluation annuelle du risque.

Augmentation des rappels faussement positifs et du surdiagnostic chez les femmes à risque élevé et chez les femmes de moins de 50 ans qui subissent une mammographie de fin d'étude

Dans l'ensemble, nous devrions observer une augmentation des rappels faussement positifs chez ces patients. Le taux de tels événements est difficilement évaluable, car ces rappels sont proportionnellement moins fréquents chez les femmes qui subissent une mammographie annuelle que celles qui subissent un dépistage biennal. Il pourrait s'agir d'environ 500 résultats faussement positifs supplémentaires. De plus, il devrait y avoir une augmentation des cancers du sein potentiellement surdiagnostiqués, bien que ces événements semblent plus rares chez les personnes à risque élevé.

Augmentation de l'anxiété causée par l'identification des risques et par des images de dépistage supplémentaires chez les femmes à risque élevé

Il peut arriver, mais ce n'est pas certain, que l'identification d'une situation à risque élevé puisse causer de l'anxiété ou de la détresse. D'après les études précédentes, il semble que cette anxiété soit transitoire et faible. Cet aspect sera soigneusement examiné tout au long de l'étude, avec des analyses intérimaires de la sécurité psychologique.