

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 74

THESE

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
D.E.S. DE SANTE PUBLIQUE ET MEDECINE SOCIALE**

Par

Anne-Maëlle FONTENOY

Née le 26/04/1983 à Meaux

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2010

**ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN
EN LOIRE-ATLANTIQUE DE 1991 A 2007**

Président : Monsieur le Professeur Pierre LOMBRIL

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Florence MOLINIÉ

Table des matières

INDEX DES TABLES	3
INDEX DES ILLUSTRATIONS	4
ABREVIATIONS.....	5
I. INTRODUCTION.....	6
II. CONTEXTE	8
1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN.....	8
2. LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN	9
a. <i>L'âge.....</i>	<i>10</i>
b. <i>Les facteurs génétiques</i>	<i>11</i>
c. <i>Les facteurs hormonaux endogènes</i>	<i>12</i>
d. <i>Les facteurs liés à la reproduction.....</i>	<i>12</i>
e. <i>Les contraceptifs oraux.....</i>	<i>13</i>
f. <i>Le mode de vie.....</i>	<i>13</i>
g. <i>Les antécédents personnels</i>	<i>13</i>
3. LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE (THM).....	14
a. <i>Historique.....</i>	<i>14</i>
b. <i>Le THM en France</i>	<i>15</i>
c. <i>Caractéristiques des tumeurs associées à la prise de THM.....</i>	<i>16</i>
4. LES MODES DE DECOUVERTE DU CANCER DU SEIN	17
a. <i>Le dépistage organisé.....</i>	<i>17</i>
b. <i>Le dépistage individuel.....</i>	<i>18</i>
c. <i>Les signes cliniques.....</i>	<i>18</i>
5. OBJECTIF DE L'ETUDE	19
III. METHODOLOGIE	20
1. DONNEES	20
2. ANALYSES.....	22
a. <i>Calcul des taux d'incidence standardisés</i>	<i>22</i>
b. <i>Estimation des pourcentages annuels de changement</i>	<i>22</i>
c. <i>Modèle.....</i>	<i>22</i>

d.	<i>Analyses stratifiées</i>	23
e.	<i>Analyse de l'incidence des cancers du sein in situ</i>	23
f.	<i>Logiciel</i>	23
IV.	RESULTATS	24
1.	ANALYSES DESCRIPTIVES DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN.....	24
2.	ANALYSES DE L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN.....	26
3.	ANALYSES STRATIFIEES DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN SELON L'AGE.....	27
4.	ANALYSES STRATIFIEES DE L'INCIDENCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES DE 50 A 64 ANS SELON LE MODE DE DECOUVERTE, LE TYPE HISTOLOGIQUE, LE STATUT DES RECEPTEURS HORMONAUX ET LE GRADE DE LA TUMEUR.....	29
a.	<i>Analyses stratifiées selon le mode de découverte</i>	29
b.	<i>Analyses stratifiées selon le type histologique</i>	31
c.	<i>Analyses stratifiées selon le statut des récepteurs hormonaux</i>	32
d.	<i>Analyses stratifiées selon le grade SBR</i>	34
5.	ANALYSE DE L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN IN SITU.....	35
V.	DISCUSSION	37
1.	PRINCIPAUX RESULTATS.....	37
a.	<i>Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 1991 et 2003</i>	37
b.	<i>Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 2003 et 2006</i>	38
c.	<i>Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 2006 et 2007</i>	41
2.	AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	42
3.	PERSPECTIVES.....	43
a.	<i>Quelle place pour les THM ?</i>	43
b.	<i>Perspectives d'études</i>	46
VI.	CONCLUSION	47
	BIBLIOGRAPHIE	48
	ANNEXES	63

Index des tables

Tableau 1 Nombre et pourcentage de cas de cancers du sein invasifs selon le mode de découverte, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique et le grade	25
Tableau 2 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein estimés à partir de régressions de Poisson	26
Tableau 3 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein par classe d'âge, estimés à partir de régressions de Poisson	28
Tableau 4 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du mode de découverte, estimés à partir de régressions de Poisson.....	30
Tableau 5 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du type histologique, estimés à partir de régressions de Poisson	31
Tableau 6 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du statut des récepteurs hormonaux, estimés à partir de régressions de Poisson	33
Tableau 7 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du grade SBR, estimés à partir de régressions de Poisson	35
Tableau 8 Recommandations de l'AFSSAPS concernant le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique.....	45

Index des illustrations

Graphique 1 Tendance chronologique d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France entre 1980 et 2005 (<i>source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM</i>)	9
Graphique 2 Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France en 2005, selon l'âge (<i>source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM</i>)	10
Graphique 3 Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France, selon l'âge, pour la cohorte de naissance 1930, échelle log log (<i>source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM</i>)	11
Graphique 4 Taux d'incidence standardisés annuels du cancer du sein de 1991 à 2007	24
Graphique 5 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés par classe d'âge.....	27
Graphique 6 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le mode de découverte.....	30
Graphique 7 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le statut des récepteurs hormonaux	32
Graphique 8 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le grade SBR.....	34
Graphique 9 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein in situ	36
Figure 1 Répartition des registres des cancers en France	66

Abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
EPIC-PL	Epidémiologie des Cancers en Pays de la Loire
FRANCIM	France Cancer Incidence et Mortalité
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalle de confiance
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire
MWS	Million Women Study
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAC	Pourcentage annuel de changement
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RO	Récepteurs aux œstrogènes
RP	Récepteurs à la progestérone
RR	Risque relatif
SBR	Scarff-Bloom-Richardson
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
THM	Traitement hormonal de la ménopause
WHI	Women's Health Initiative

I. Introduction

Dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence du cancer du sein a augmenté au cours des dernières décennies. Des travaux publiés en 2007 ont décrit une baisse importante de l'incidence du cancer du sein aux Etats-Unis. Cette baisse était observée à partir de 2003 chez les femmes âgées de plus de 50 ans [1-3]. Par la suite, des diminutions de l'incidence du cancer du sein ont également été observées en Nouvelle-Zélande, en Australie, au Canada et en Europe [4-13]. De nombreux auteurs ont mis en relation ces diminutions d'incidence avec la baisse de consommation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) [1-2, 4-5, 9-15]. Les prescriptions de THM ont diminué au début du 21^e siècle suite à plusieurs études montrant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un THM [16-19]. D'autres auteurs ont suggéré un effet plateau lié au dépistage plusieurs années après sa mise en place [7-8, 20].

En France, l'incidence du cancer du sein a augmenté continuellement depuis la fin des années 70 [21]. Deux études publiées en 2008 et 2009, réalisées à partir des données de l'Assurance maladie, ont pour la première fois montré une baisse du nombre de mises en Affections de Longue Durée (ALD) attribuées aux patients du régime général pour cancer du sein [22, 23]. Cependant les caractéristiques des cancers n'étaient pas précisées dans ces études. Le rôle potentiel du dépistage et de l'utilisation des THM dans l'évolution de l'incidence n'est pas clair, ces deux facteurs ayant connu des changements récents en France.

Le dépistage organisé du cancer du sein s'est mis progressivement en place dans les années 90 dans plusieurs départements français. Il s'est d'abord adressé aux femmes de 50 à 69 ans avec un intervalle de trois ans entre deux mammographies. Puis, un nouveau cahier des charges national a été publié en 2001: le programme de dépistage s'est adressé aux femmes jusqu'à 74 ans et le délai entre deux mammographies est passé à deux ans [24]. Enfin, le dépistage organisé a été étendu à l'ensemble du territoire français en 2004.

Avant 2000, le THM était très utilisé en France. Son utilisation a baissé au début du 21e siècle suite à la publication de plusieurs études mettant en évidence une association entre la consommation de THM et le risque de cancer du sein [16-19]. Cependant, les associations oestro-progestatives utilisées en France semblent différentes de celles utilisées aux Etats-Unis et pourraient être associées à un risque moindre de cancer du sein [25].

Pour mieux comprendre l'évolution de l'incidence du cancer du sein, il est intéressant de détailler les évolutions d'incidence selon les caractéristiques des cancers. En France, les registres des cancers enregistrent en population générale tous les nouveaux cas de cancers survenant dans les départements couverts. Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée recueille depuis 1991 des informations détaillées sur tous les nouveaux cas de cancer du sein survenant chez les femmes résidants en Loire-Atlantique. Pour chaque nouveau cas, le mode de découverte, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique et le grade sont notamment recherchés.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'évolution de l'incidence du cancer du sein en Loire-Atlantique selon le mode de découverte et les caractéristiques des tumeurs.

Dans une première partie, le contexte de cette étude est développé. Puis la méthode utilisée est détaillée. Les résultats sont ensuite présentés. Enfin, ces résultats sont discutés.

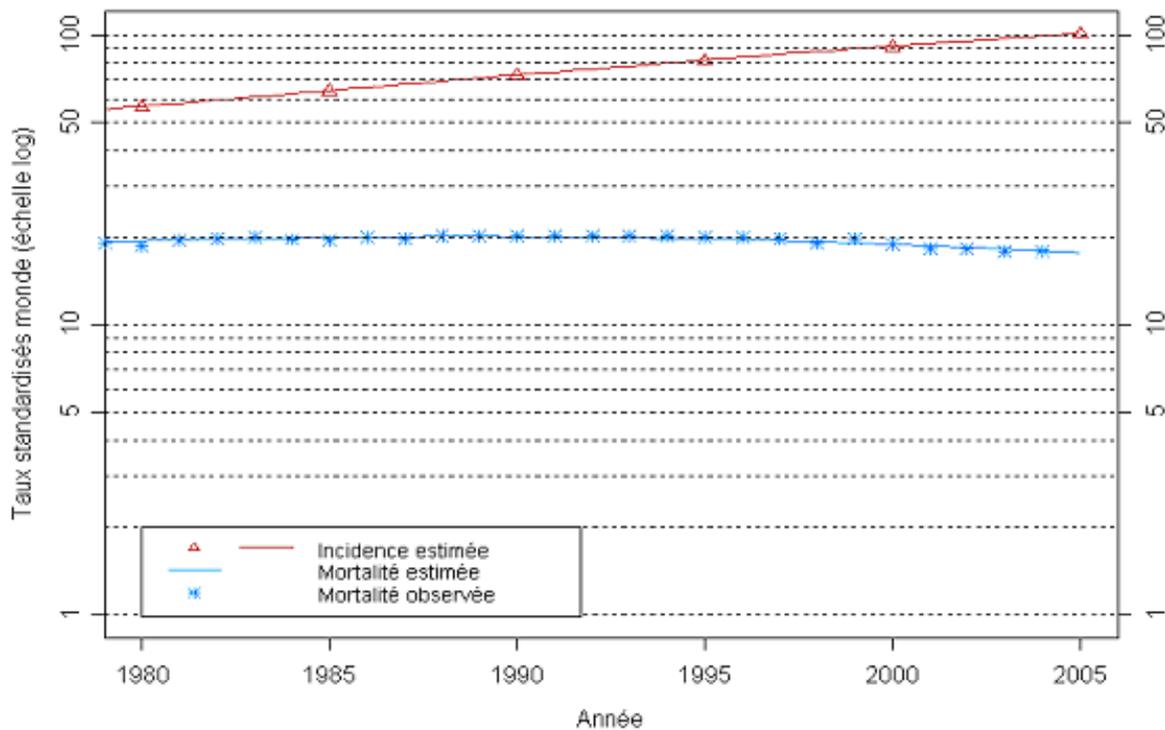
II. Contexte

1. *Epidémiologie du cancer du sein*

Le cancer du sein est la localisation cancéreuse la plus fréquente chez la femme dans le monde avec plus d'un million de nouveaux cas en 2002 [26]. Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés dans les pays à haut niveau de vie. Concernant la mortalité, on estime à 410 000 le nombre de femmes décédées d'un cancer du sein en 2002 [26].

Le cancer du sein est presque exclusivement féminin (moins d'un pour cent des cas surviennent chez un homme).

En France, avec près de 50 000 nouveaux cas et plus de 10 000 décès en 2005, le cancer du sein est chez la femme au premier rang de l'ensemble des cancers (36,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers) et la première cause de mortalité par cancer [27]. Entre 1980 et 2005, le taux d'incidence standardisé du cancer du sein a presque doublé (de 56,8 à 101,5 pour 100 000), soit un taux annuel d'augmentation de 2,4% (Graphique 1). La mortalité, qui était restée stable depuis 1980, amorce une décroissance depuis la fin des années 1990 (- 1,3% sur la période 2000-2005). Les évolutions inverses de la mortalité et de l'incidence du cancer du sein peuvent s'expliquer en partie par l'amélioration des thérapeutiques et le diagnostic plus précoce lié au développement du dépistage en France, sans que leurs parts respectives puissent être précisées [28].



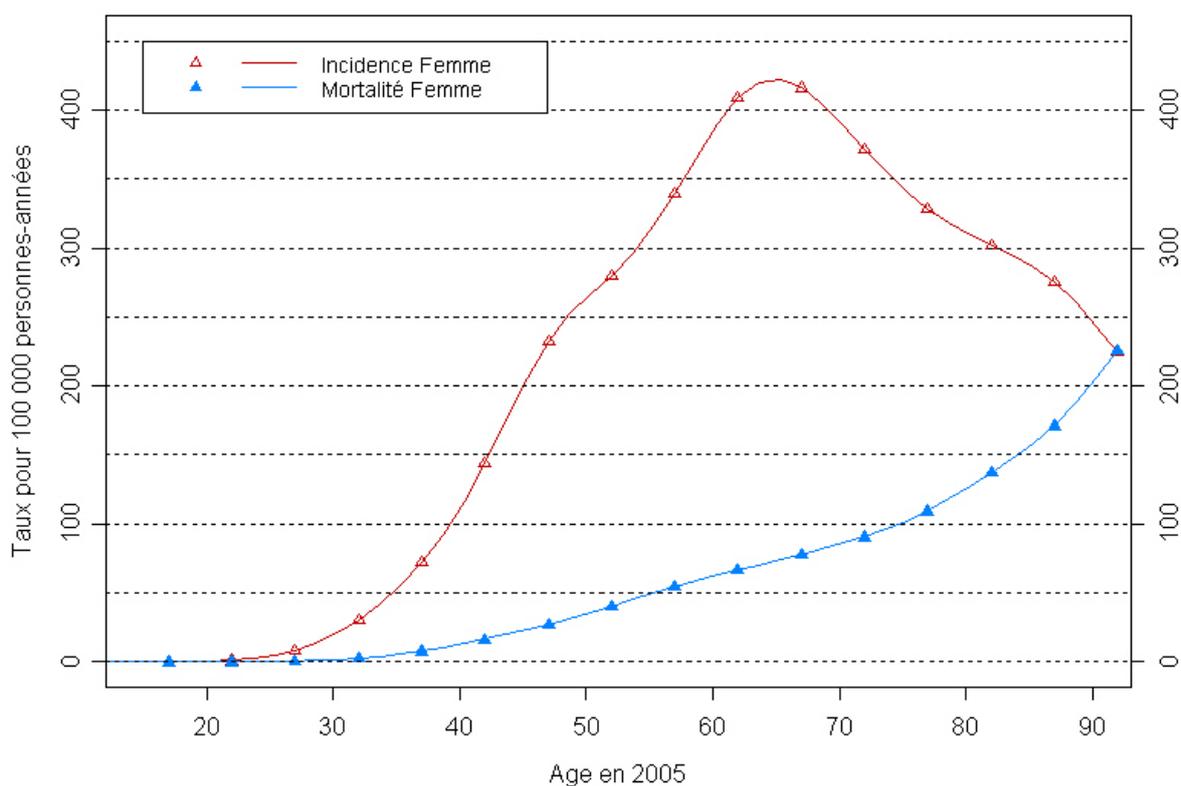
Graphique 1 Tendance chronologique d'incidence et de mortalité du cancer du sein en France entre 1980 et 2005 (source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM)

2. Les facteurs de risque du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie multi-factorielle. La plupart des facteurs de risque de cette maladie sont peu accessibles à la prévention primaire. Nous en citons les principaux sans les détailler [29-31]. Un paragraphe spécifique présente les connaissances sur les traitements hormonaux de la ménopause.

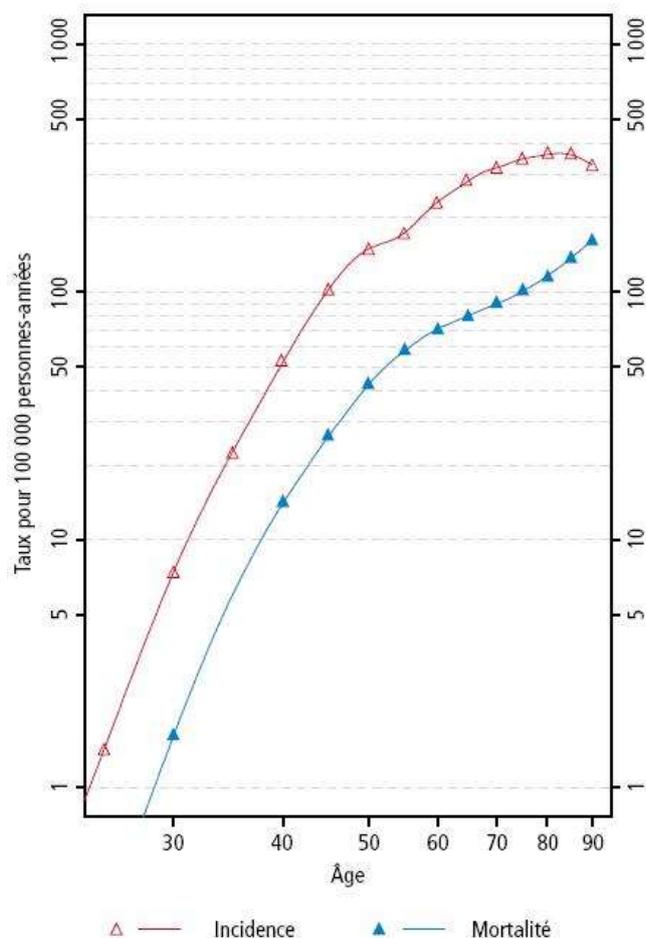
a. L'âge

En 2005, plus de 69% des nouveaux cas de cancers du sein en France sont survenus chez des femmes de 45 à 74 ans. L'âge médian au diagnostic était d'environ 60 ans. Rare avant 30 ans, l'incidence du cancer du sein augmente jusque l'âge de 60 ans puis diminue progressivement (Graphique 2) [27].



Graphique 2 Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France en 2005, selon l'âge (source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM)

Cependant, pour une cohorte de naissance donnée, en éliminant l'effet période, l'incidence du cancer du sein augmente rapidement jusque l'âge de 50 ans, continue d'augmenter plus lentement jusque 80 ans puis se stabilise (graphique 3) [27].



Graphique 3 Incidence et mortalité estimées du cancer du sein en France, selon l'âge, pour la cohorte de naissance 1930, échelle log log (source : InVS, FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, INSERM)

b. Les facteurs génétiques

Ils sont suspectés devant plusieurs cas de cancers du sein dans une famille, devant des cancers bilatéraux ou devant certaines associations de cancers (ovaire, côlon).

L'histoire familiale est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif (RR) pour toute forme de parenté est d'environ 1,9. L'excès de risque est plus marqué chez les femmes de moins de 40 ans et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans [32].

Certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 présentent un risque accru de cancer du sein. Le risque associé aux mutations de ces gènes est estimé à 28% à l'âge de 50 ans et dépasse 80% à l'âge de 70 ans [33].

c. Les facteurs hormonaux endogènes

La puberté précoce est un facteur de risque reconnu de cancer du sein. Une étude basée sur des données de 322 647 femmes en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest a comparé les cas de cancers du sein chez les femmes ayant une puberté à l'âge 15 ans ou plus par rapport aux femmes ayant une puberté avant l'âge de 12 ans et a montré une réduction du risque de cancer du sein de 25% pour les femmes ayant une puberté plus tardive [34].

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement [16].

d. Les facteurs liés à la reproduction

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares [35].

L'allaitement naturel semble réduire le risque de cancer du sein. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [36].

e. Les contraceptifs oraux

Concernant la prise de contraceptifs oraux, une méta-analyse publiée en 2006 a conclu que l'utilisation d'une contraception orale était liée à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause (Odds Ratio = 1,19 [1,09-1,29]) [37]. Cette association était plus forte quand les contraceptifs oraux étaient utilisés avant la première grossesse (Odds Ratio = 1,44 [1,28-1,62]) par rapport à après la première grossesse (Odds Ratio = 1,15 [1,06-1,26]).

f. Le mode de vie

L'alcool augmente le risque de cancer du sein d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [38].

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées [30].

g. Les antécédents personnels

Un antécédent de lésion précancéreuse (hyperplasie atypique, néoplasie lobulaire in situ) augmente le risque de survenue de cancer du sein [30].

Des antécédents d'irradiation thérapeutique du thorax avant l'âge de 40 ans sont également un facteur de risque de cancer du sein [39].

3. *Le traitement hormonal de la ménopause (THM)*

a. Historique

Le traitement hormonal de la ménopause a été commercialisé aux Etats-Unis à partir de 1943 pour traiter les symptômes de la ménopause. Le THM a été principalement prescrit sous forme d'oestrogènes seuls. Suite à la description d'une association entre le traitement par œstrogène et le cancer de l'endomètre dans deux études en 1975 [40-41], des progestatifs ont été associés aux oestrogènes pour les femmes non hystérectomisées. A partir de 1980, les THM ont été de plus en plus utilisés, à la fois pour prévenir l'ostéoporose [42-43], mais également pour prévenir la survenue des maladies cardio-vasculaires [44-45] et la démence [46].

Les THM ont été remis en cause à la fin des années 90. En 1997, la méta-analyse d'Oxford portant sur 51 études a mis en évidence une association avec le cancer du sein [16]. Les résultats de l'étude contrôlée randomisée HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) publiés en 1998 et 2002 n'ont pas montré de bénéfice des THM en terme de prévention cardio-vasculaire secondaire, mais un risque thrombo-embolique augmenté et un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes prenant un THM [17-18]. En 2002, l'étude contrôlée randomisée Women's Health Initiative (WHI) a montré l'absence de bénéfice cardio-vasculaire en prévention primaire et l'augmentation du risque de cancer du sein [19]. Cette large étude en double aveugle avait inclus 27 347 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans et fut arrêtée prématurément en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein retrouvé lors d'une analyse intermédiaire de sécurité. En 2003, une étude de cohorte incluant plus d'un million de femmes âgées de 50 à 64 ans en Grande-Bretagne (Million Women Study) a montré une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes prenant un THM par rapport à celles qui n'en avaient jamais utilisé, avec un risque relatif de 2,00 [1,91 ; 2,09] [47]. Malgré des limites soulevées sur les résultats des études [48-49], les indications de

prescriptions des THM ont été revues et leur utilisation a diminué dans la plupart des pays utilisant ces traitements.

b. Le THM en France

En France, selon un rapport de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), 20 à 40% des femmes utilisaient un THM entre 2000 et 2002 [50]. Suite aux études sur les risques du THM, l'AFSSAPS a publié en mai 2004 de nouvelles recommandations : limitation de l'indication du THM aux femmes présentant des symptômes climatériques invalidants, durée de prescription la plus courte possible et doses minimales [51].

Les prescriptions de THM peuvent différer selon :

- ✓ les molécules utilisées : 17 β -estradiol, estrogènes conjugués équins, progestérone, progestatifs de synthèse
- ✓ la voie d'administration : orale ou percutanée
- ✓ le schéma d'administration : combiné ou séquentiel, continu ou discontinu
- ✓ la posologie
- ✓ la durée de traitement

Les types de THM prescrits en France différaient de ceux prescrits aux Etats-Unis [52]. La progestérone micronisée et la dydrogestérone ont été plus utilisées qu'aux Etats-Unis alors que les progestatifs de synthèse l'ont été moins. En 2003, une étude sur une cohorte française a étudié les risques de cancer du sein pour les traitements utilisés en France et a rapporté un risque différent selon le progestatif utilisé. Le risque relatif de cancer du sein était de 1,0 [0,8 - 1,2] pour l'association œstrogène-progestérone, de 1,2 [0,9 -1,4] pour l'association œstrogène-dydrogestérone et de 1,7 [1,5 - 1,9] pour les autres progestatifs. Aucune différence n'était mise en évidence selon la voie d'administration [53].

c. Caractéristiques des tumeurs associées à la prise de THM

Plusieurs études ont suggéré que les femmes utilisant un THM ont plus souvent un cancer de type récepteur aux oestrogènes (RO) + et/ou récepteur à la progestérone (RP) + que celles ne prenant pas de THM [54-57]. Ces résultats sont en faveur d'un effet hormonal des THM sur les tumeurs du sein hormono-sensibles.

Concernant le type histologique, les études épidémiologiques ont mis en évidence un risque plus élevé de cancer lobulaire ou ducto-lobulaire que de cancer canalaire chez les femmes prenant un THM. Ces études suggèrent que les carcinomes lobulaires invasifs sont plus hormono-dépendants que les carcinomes canaux invasifs [56, 58-60].

Peu d'études ont été publiées concernant le grade SBR. L'étude d'une cohorte suédoise de 2 660 patientes ménopausées avec un cancer du sein a montré que les femmes utilisant les THM avaient plus souvent des tumeurs de bas grade SBR [61]. Sener et al. ont analysé les caractéristiques des cancers du sein chez 1 055 femmes et ont observé que les femmes prenant des THM avaient plus souvent des tumeurs de grade 1 [62].

Enfin, concernant les cancers du sein in situ, aucune influence des THM sur ces cancers n'a été retrouvée dans l'étude de la WHI [19].

Au niveau biologique, les THM semblent avoir un effet promoteur sur des tumeurs pré-existantes en accélérant la croissance tumorale [63-64]. Dans l'étude de la Million Women Study (MWS), l'augmentation du risque de cancer du sein est apparue dès les premières années après le début du traitement, en faveur d'un effet promoteur des THM. L'arrêt des THM pourrait arrêter totalement la croissance des tumeurs ou bien les tumeurs pourraient apparaître plus tard.

4. Les modes de découverte du cancer du sein

En France, il existe trois modes de découvertes du cancer du sein. Il est important de bien les distinguer pour pouvoir analyser l'impact de modification du mode de découverte sur l'incidence des cancers du sein.

a. Le dépistage organisé

Le dépistage organisé du cancer du sein a été progressivement expérimenté dans dix départements pilotes entre 1989 et 1991. Le dépistage s'est ensuite mis en place dans plusieurs autres départements puis a été généralisé à tout le territoire français en 2004.

Le programme de dépistage invitait initialement les femmes de 50 à 69 ans à réaliser une mammographie de dépistage tous les trois ans. Ce programme a été étendu aux femmes de 50 à 74 ans en 2001 et le délai entre deux mammographies a été réduit de trois à deux ans [24]. Pour chaque femme, un examen clinique est réalisé par le médecin radiologue et deux clichés par sein (de face et oblique externe). Le bilan complémentaire est déclenché immédiatement en cas d'anomalie ainsi qu'une deuxième lecture systématique en cas d'examen normal. Le tout est pris en charge dans le cadre du tiers payant (sans avance de frais). Le programme garantit un égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire et fait bénéficier chaque femme de la même garantie de qualité et de prise en charge.

Le programme français fait appel aux structures médicales existantes : les mammographies sont effectuées dans les cabinets de radiologie publics et privés. La personne qui accepte le dépistage organisé choisit son radiologue dans la liste des radiologues participant au programme. Les radiologues s'engagent à se former, à effectuer un contrôle de qualité de la chaîne de lecture des mammographies de leur cabinet et à transmettre les fiches d'interprétation des mammographies à la structure de gestion, ainsi que les clichés des mammographies qu'ils jugent normaux pour deuxième lecture.

Le taux de participation au programme de dépistage du cancer du sein en France sur la période 2007-2008 a atteint 51,7% de la population cible (femmes de 50 à 74 ans) [65]. Le dépistage organisé a été mis en place en 1996 en Loire-Atlantique et la proportion de cancers découverts dans ce cadre est passé de 13% en 1997-1999 à 36% en 2007. Dans la classe d'âge 50-74 ans, 58% des cancers enregistrés en 2007 ont été découverts dans le cadre du dépistage organisé.

b. Le dépistage individuel

La mammographie de dépistage individuel du cancer du sein est réalisée à l'initiative de la femme ou de son médecin (généraliste, gynécologue ou radiologue). A l'inverse du dépistage organisé, il n'est pas réalisé dans un cadre prédéfini, n'est pas restreint à une population cible, n'inclut pas de double lecture et ne fait pas l'objet d'une évaluation. Le nombre de femmes concernées et le rythme des examens effectués ne sont pas donc connus.

En 2007, 19% des cancers du sein enregistrés dans la base de données du registre ont été découverts par dépistage individuel en Loire-Atlantique et 16% dans la classe d'âge 50-74 ans.

c. Les signes cliniques

Un symptôme ou signe clinique lié au cancer du sein peut également être découvert par la femme ou par le médecin lors d'un examen systématique. En 2007, 45% des cancers du sein diagnostiqués en Loire-Atlantique ont été découverts cliniquement et 26% dans la classe d'âge 50-74 ans.

5. Objectif de l'étude

Plusieurs pays ont rapporté une baisse de l'incidence du cancer du sein depuis le début des années 2000. Cette baisse a été mise en relation avec la diminution des THM pour certains auteurs, avec un effet de saturation du dépistage organisé pour d'autres.

L'objectif principal de cette étude était dans ce contexte d'étudier l'évolution de l'incidence du cancer du sein en Loire-Atlantique de 1991 à 2007.

L'objectif secondaire était de décrire l'évolution de l'incidence du cancer du sein en fonction des caractéristiques du cancer pouvant orienter vers une des hypothèses étiologiques rapportées dans les études.

III. Méthodologie

1. Données

Le registre des cancers de Loire-Atlantique enregistre en continu depuis 1991 tous les nouveaux cas de cancers du sein diagnostiqués chez les femmes résidant dans le département.

Dans un but d'exhaustivité plusieurs sources de données sont utilisées : les comptes-rendus d'anatomie et cytologie pathologique fournies par les laboratoires, les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) fournies par les établissements de soin, les dossiers médicaux, les médecins généralistes et spécialistes. Le cancer du sein est une maladie entrant dans la liste des Affections Longue Durée (ALD30) prises en charge à 100%. La liste des personnes exonérées des frais dans le cadre de ces ALD fournit par les trois principaux régime d'Assurance Maladie est également une source de données pour le registre des cancers. Toutes les données recueillies sont enregistrées dans la base du registre et les différentes sources sont croisées. Le codage des données est standardisé selon des recommandations internationales [66]. Un retour au dossier médical est systématiquement réalisé à la recherche d'informations complémentaires auprès des établissements de soins et des médecins libéraux pour valider les cas. Les données concernant le mode de découverte des cancers du sein sont régulièrement comparées avec les données des structures de gestion du dépistage. Enfin, des contrôles de qualité sont régulièrement effectués comprenant la recherche de doublons, ou des contrôles de cohérence grâce à un logiciel fourni par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) [67].

Pour cette étude, les cas de carcinome du sein invasifs et in situ diagnostiqués chez les femmes domiciliées dans le département au moment du diagnostic ont été inclus. Les lymphomes et les sarcomes ont été exclus. Les récurrences de cancers et les cancers contralatéraux n'ont pas été inclus. Les cancers in situ suivis d'un cancer invasif ont été comptés seulement comme cancer in situ.

Les variables étudiées sont :

- ✓ l'année de diagnostic,
- ✓ l'âge au moment du diagnostic,
- ✓ le mode de découverte,
- ✓ le comportement (invasif / in situ),
- ✓ le type histologique,
- ✓ le statut des récepteurs aux oestrogènes (RO),
- ✓ le statut des récepteurs à la progestérone (RP),
- ✓ le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)

Le mode de découverte des tumeurs n'a pas été recueilli pour l'année 2000, les données de 2000 ont été imputées par la moyenne des données recueillies en 1999 et 2001 pour distinguer les différents mode de découverte.

Les types histologiques ont été codés selon la Classification Internationale des maladies pour l'oncologie 2e édition (ICD-O-2) jusque 2002 puis la 3e édition (ICD-O-3). Trois groupes ont été définis : carcinomes canaux, carcinomes lobulaires ou ducto-lobulaires, autres.

Le statut des récepteurs hormonaux n'étant pas systématiquement reporté dans les comptes-rendus avant 2003, les analyses sur les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone ont été réalisées sur les données à partir de 2003.

Le nombre de femmes à risque dans chaque groupe d'âge a été calculé en utilisant les données de l'INSEE.

2. Analyses

a. Calcul des taux d'incidence standardisés

Dans un premier temps, l'incidence standardisée annuelle du cancer du sein invasif a été estimée par la méthode de standardisation directe. Les taux d'incidence ont été standardisés sur l'âge, par classe de 5 ans, en prenant la population mondiale type « OMS » comme population de référence (Annexe 3).

Les taux d'incidence ont été exprimés pour 100 000 femmes-années.

b. Estimation des pourcentages annuels de changement

Pour apprécier l'évolution annuelle des taux d'incidence, des pourcentages annuels de changement ont été calculés. Ceux-ci ont été déterminés à partir de régressions de Poisson ajustées sur la classe d'âge et sur l'année.

c. Modèle

Le modèle de Poisson utilisé est le suivant :

$$Cas = b_0 + b_1 Age + b_2 Période + offset (population)$$

L'absence de surdispersion a été vérifiée.

Puis le pourcentage annuel de changement (PAC) se calcule par la formule :

$$PAC = 100 * (e^{b_2} - 1)$$

Malgré l'absence d'échantillonnage dans cette étude, nous avons calculé des intervalles de confiance à 95% pour apprécier la précision des pourcentages annuels de changement.

d. Analyses stratifiées

Des analyses stratifiées ont été réalisées dans trois classes d'âge (moins de 50 ans, 50 à 64 ans, 65 ans et plus).

Etant donné que les THM sont principalement prescrits chez les femmes âgées entre 50 et 64 ans et que les baisses d'incidence décrites dans la littérature concernent cette classe d'âge, les analyses plus détaillées ont été centrées sur ce groupe. Ainsi, des analyses stratifiées selon le mode de découverte (dépistage organisé, dépistage individuel, clinique, autre), la présence de récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone (RO+RP+, RO-RP-, RO+RP-, RO-RP+, inconnu), le type histologique (carcinome canalaire, carcinome lobulaire, autre) et le grade SBR ont été réalisées dans la classe d'âge 50-64 ans.

e. Analyse de l'incidence des cancers du sein in situ

Enfin, l'incidence des cancers du sein in situ a été étudiée en calculant les pourcentages annuels de changement selon les mêmes méthodes.

f. Logiciel

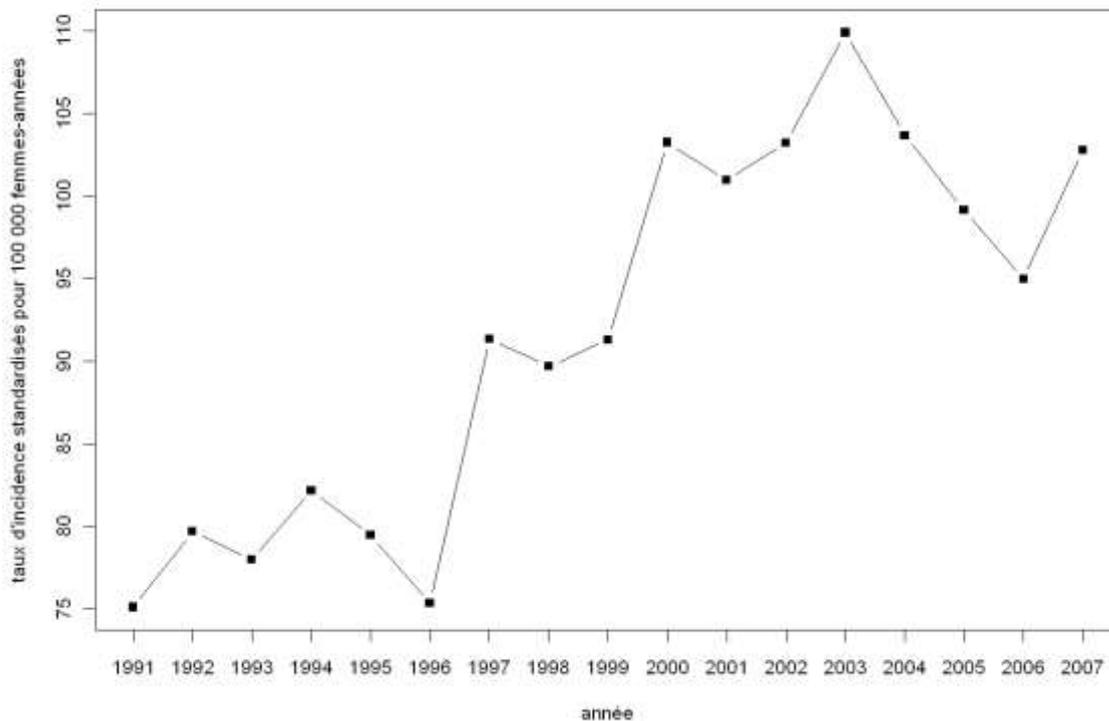
Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R dans sa version 2.8.0 [68].

IV. Résultats

1. Analyses descriptives de l'incidence du cancer du sein

Entre 1991 et 2007, 13 390 cancers primitifs invasifs ont été diagnostiqués. La répartition de ces cancers selon le mode de découverte, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique et le grade est présentée dans le tableau 1. Sur les 13 390 cas, 3 237 (24%) avaient été diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, 4 910 (37%) chez des femmes de 50 à 64 ans, 5 243 (39%) chez des femmes de 65 ans ou plus.

Le nombre de cas de cancers du sein a varié de 552 en 1991 à 1 026 en 2007. Le taux d'incidence standardisé du cancer du sein a augmenté de 75,1 en 1991 à 109,9 en 2003, a baissé jusqu'en 2006 (95,0) et enfin a remonté en 2007 à 102,8 (Graphique 4).



Graphique 4 Taux d'incidence standardisés annuels du cancer du sein de 1991 à 2007

Tableau 1 Nombre et pourcentage de cas de cancers du sein invasifs selon le mode de découverte, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique et le grade

	Classes d'âge		
	< 50 ans N = 3237	50-64 ans N = 4910	≥ 65 ans N = 5243
Mode de découverte			
dépistage organisé	0	1247 (25)	962 (18)
dépistage individuel	720 (22)	1191 (24)	913 (17)
diagnostic clinique	2019 (62)	1879 (38)	2649 (50)
inconnu	498 (15)	593 (12)	719 (14)
Statut des récepteurs hormonaux**			
RO+RP+*	532 (63)	886 (60)	950 (64)
RO-RP-*	159 (19)	224 (15)	167 (11)
RO+RP-*	69 (8)	244 (17)	242 (16)
RO-RP+*	42 (5)	22 (1)	18 (1)
inconnu	38 (4)	89 (6)	110 (7)
Type histologique			
carcinome canalaire	2687 (83)	3943 (80)	4007 (76)
carcinome lobulaire	343 (11)	635 (13)	598 (11)
autre	207 (6)	332 (7)	638 (12)
Grade SBR*			
grade 1	532 (16)	1181 (24)	1109 (21)
grade 2	1442 (45)	2197 (45)	2415 (46)
grade 3	809 (25)	907 (18)	895 (17)
inconnu	454 (14)	625 (13)	824 (16)

* RO: récepteurs aux oestrogènes ; RP: récepteurs à la progestérone ; SBR: Scarff-Bloom-Richardson

** depuis 2003

2. Analyses de l'évolution de l'incidence du cancer du sein

Les pourcentages annuels de changement sont présentés dans le tableau 2. Entre 1991 et 2003, l'incidence du cancer du sein a augmenté de 3,5% par an en moyenne. Puis, de 2003 à 2006, l'incidence a baissé de 4,3% par an. Enfin, l'incidence a remonté entre 2006 et 2007 de 9,1%.

Tableau 2 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein estimés à partir de régressions de Poisson

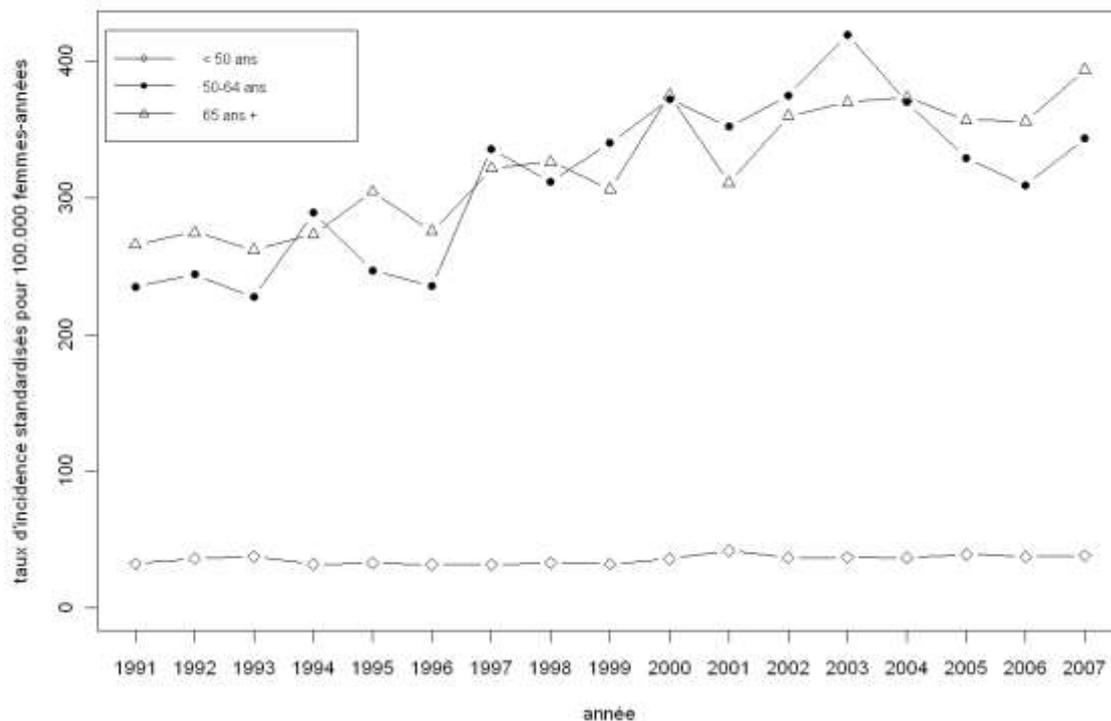
Période	Effectif	PAC**	IC95%**	p
1991-2003	9553	+ 3,5%	[3,0 ; 4,1]	< 0,0001*
2003-2006	3792	- 4,3%	[- 7,0 ; -1,5]	0,002*
2006-2007	1940	+ 9,1%	[- 0,2 ; 19,3]	0,05

*p < 0,05

** PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

3. Analyses stratifiées de l'incidence du cancer du sein selon l'âge

L'incidence du cancer du sein a été étudiée distinctement dans trois grandes classes d'âge : <50, 50-64 et ≥ 65 ans (Graphique 5).



Graphique 5 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés par classe d'âge

La baisse de l'incidence du cancer du sein entre 2003 et 2006 a été particulièrement marquée dans la classe d'âge 50-64 ans (Tableau 3). Dans ce groupe d'âge, l'incidence a augmenté de 5,2% par an entre 1991 et 2003 puis a baissé de 10,3% par an jusqu'en 2006 et a remonté en 2007 de 14%. Chez les femmes de 65 ans ou plus, l'incidence du cancer du sein a légèrement augmenté entre 1991 et 2003 de 2,7% par an, puis a baissé de 2,1% par an et a remonté de

7,3% en 2007. Chez les femmes de moins de 50 ans, l'incidence du cancer du sein a augmenté entre 1991 et 2007.

Tableau 3 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein par classe d'âge, estimés à partir de régressions de Poisson

Période	Effectif	PAC**	IC95%**	p
1991-2003				
<50 ans	2383	+ 2,0%	[0,9 ; 3,1]	0,0003*
50-64 ans	3464	+ 5,2%	[4,3 ; 6,2]	< 0,0001*
≥ 65 ans	3706	+ 2,7%	[1,8 ; 3,6]	< 0,0001*
2003-2006				
<50 ans	840	+ 1,6%	[- 4,3 ; 8,0]	0,60
50-64 ans	1465	- 10,3%	[- 14,3 ; - 6,1]	< 0,0001*
≥ 65 ans	1487	- 2,1%	[- 6,4; 2,5]	0,37
2006-2007				
<50 ans	429	+ 2,0%	[- 15,5 ; 23,3]	0,83
50-64 ans	726	+ 14,0%	[- 1,5 ; 31,9]	0,08
≥ 65 ans	785	+ 7,3%	[- 6,7 ; 23,4]	0,33

*p < 0,05

** PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

4. Analyses stratifiées de l'incidence du cancer du sein chez les femmes de 50 à 64 ans selon le mode de découverte, le type histologique, le statut des récepteurs hormonaux et le grade de la tumeur

Entre 1991 et 2007, 4 910 cancers du sein ont été diagnostiqués chez les femmes de 50 à 64 ans (Tableau 1).

a. Analyses stratifiées selon le mode de découverte

Parmi les femmes de 50 à 64 ans, 2 438 (49%) cancers du sein ont été diagnostiqués par dépistage (organisé ou individuel) (Tableau 1). Entre 2003 et 2006, le taux d'incidence des cancers découverts par dépistage organisé a augmenté (Graphique 6).

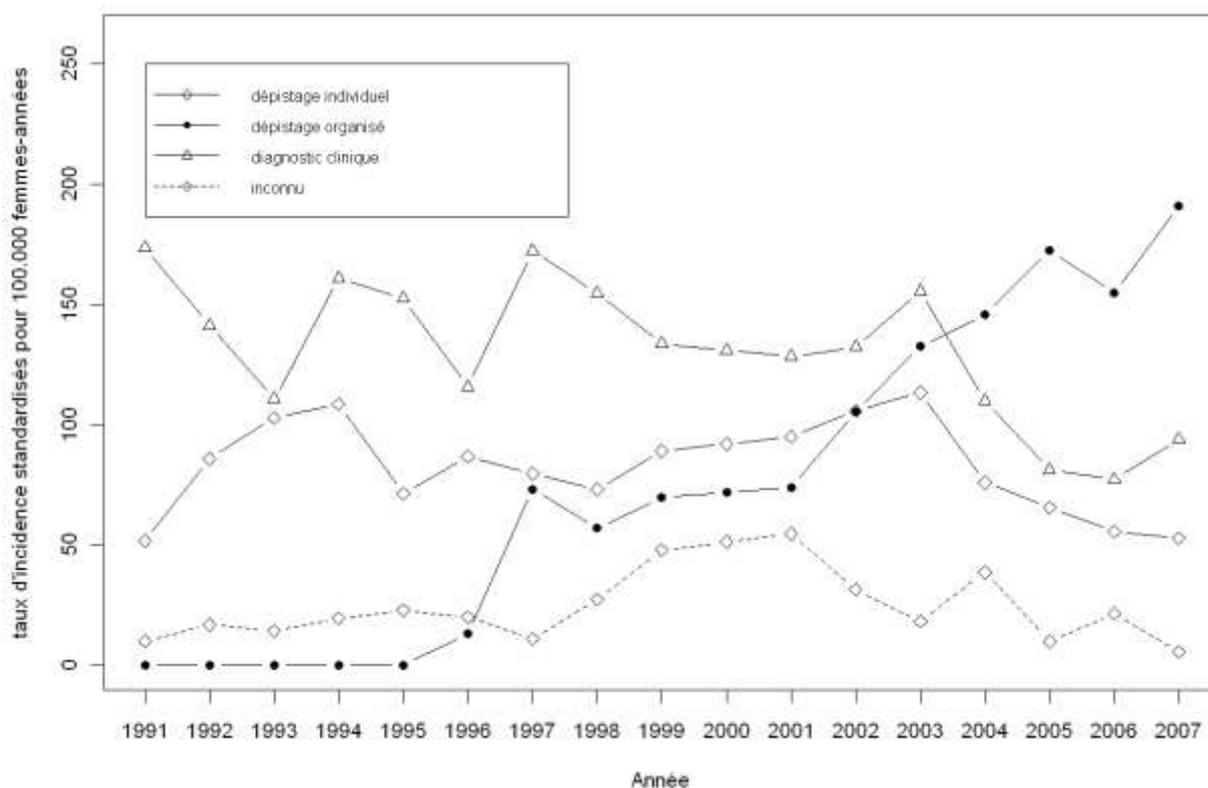
Le taux d'incidence des cancers du sein découverts par dépistage organisé a augmenté de 18,6% par an entre 1996 et 2003 (le dépistage organisé du cancer du sein a commencé en 1996 en Loire-Atlantique) et de 6,7% par an entre 2003 et 2006. Les taux d'incidence des cancers découverts par dépistage individuel et cliniquement sont restés relativement stables entre 1991 et 2003 (1,5% par an et - 1,8% par an respectivement) et ont fortement chuté entre 2003 et 2006 (- 22,7% par an et - 22,8% par an respectivement) (Tableau 4).

Tableau 4 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du mode de découverte, estimés à partir de régressions de Poisson

Période	Mode de découverte	Effectif	PAC**	IC 95%**	p
1991-2003***	Dépistage individuel	924	+ 1,5%	[- 0,2 ; 3,3]	0,08
	Dépistage organisé	537	+ 18,6%	[14,0 ; 23,4]	< 0,0001*
	Clinique	1489	- 1,8%	[- 3,1 ; - 0,5]	0,007*
2003-2006	Dépistage individuel	319	- 22,7%	[- 30,0 ; - 14,5]	< 0,0001*
	Dépistage organisé	619	+ 6,7%	[- 0,6 ; 14,5]	0,07
	Clinique	437	- 22,8%	[- 29,2 ; - 15,9]	< 0,0001*

*p < 0,05 , ** PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

*** 1996-2003 pour le dépistage organisé



Graphique 6 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le mode de découverte

b. Analyses stratifiées selon le type histologique

Entre 1991 et 2007, 635 (13%) des cas étaient des carcinomes lobulaires. L'augmentation des taux d'incidence entre 1991 à 2003 puis la baisse de 2003 à 2006 ont été plus marquées pour les carcinomes lobulaires que pour les autres types histologiques. Durant ces deux périodes, l'incidence des carcinomes lobulaires a augmenté de 9,4% par an puis baissé de -13,9% par an, l'incidence des carcinomes canauxaires a augmenté de 4,7% par an puis baissé de -8,8% par an, enfin l'incidence des cancers ayant un autre type histologique a augmenté de 4,4% par an puis baissé de 8,9% par an (Tableau 5).

Tableau 5 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du type histologique, estimés à partir de régressions de Poisson

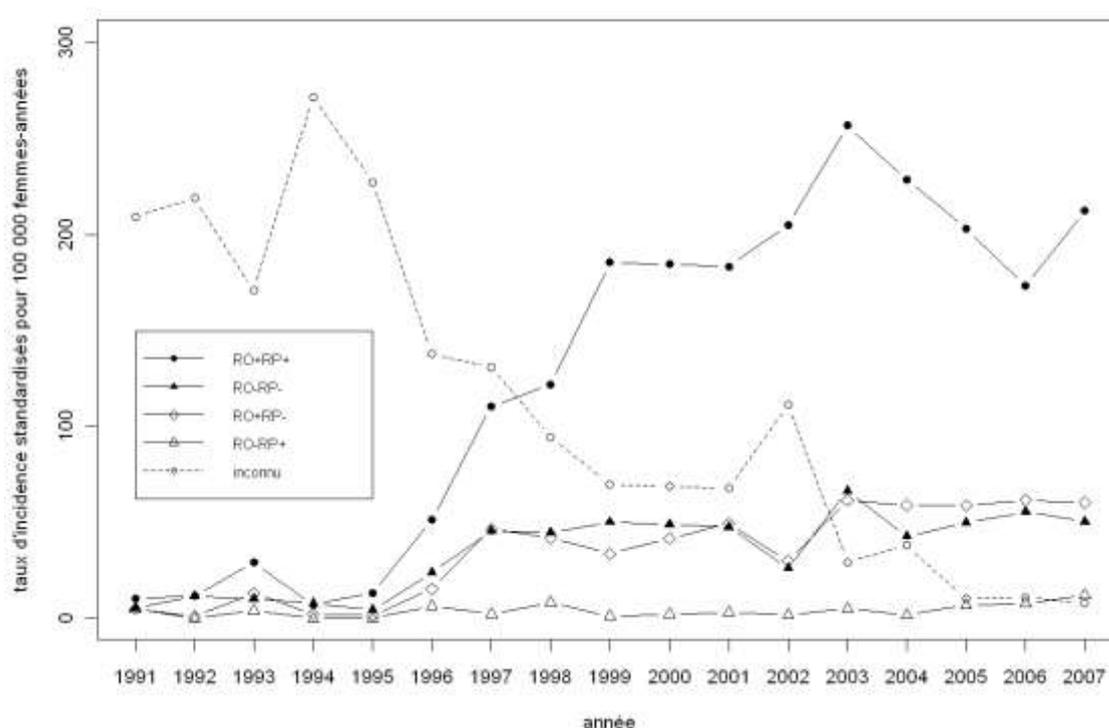
Période	Type histologique	Effectif	PAC**	IC95%**	p
1991-2003	Carcinome lobulaire	419	+ 9,4%	[6,5 ; 12,4]	< 0,0001*
	Carcinome canalaire	2816	+ 4,7%	[3,7 ; 5,8]	< 0,0001*
	Autre	229	+ 4,4%	[0,8 ; 8,1]	0,02*
2003-2006	Carcinome lobulaire	229	- 13,9%	[- 23,5 ; - 3,2]	0,01*
	Carcinome canalaire	1125	- 8,8%	[- 13,5 ; - 3,9]	0,0006*
	Autre	111	- 8,9%	[- 23,0 ; 7,7]	0,28

*p < 0,05

** PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

c. Analyses stratifiées selon le statut des récepteurs hormonaux

Entre 2003 et 2006, seulement 6% des données sur le statut des récepteurs hormonaux étaient manquantes chez les femmes de 50 à 64 ans (Tableau 1). La baisse de l'incidence du cancer du sein a principalement concerné les cancers ayant des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone (Graphique 7).



Graphique 7 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le statut des récepteurs hormonaux

L'incidence du cancer du sein selon le statut des récepteurs hormonaux a été analysée à partir de 2003.

Entre 2003 et 2006, la baisse de l'incidence du cancer du sein a été plus marquée de pour les cancers RO+RP+, avec un PAC de -12,2%. Dans le même

temps, l'incidence des cancers RO-RP- a baissé de -6,9% par an alors que l'incidence des cancers RO+RP- est restée stable (+ 0,1% par an) et que l'incidence des cancers RO-RP+ a augmenté de 25,5% par an (Tableau 6).

Tableau 6 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du statut des récepteurs hormonaux, estimés à partir de régressions de Poisson

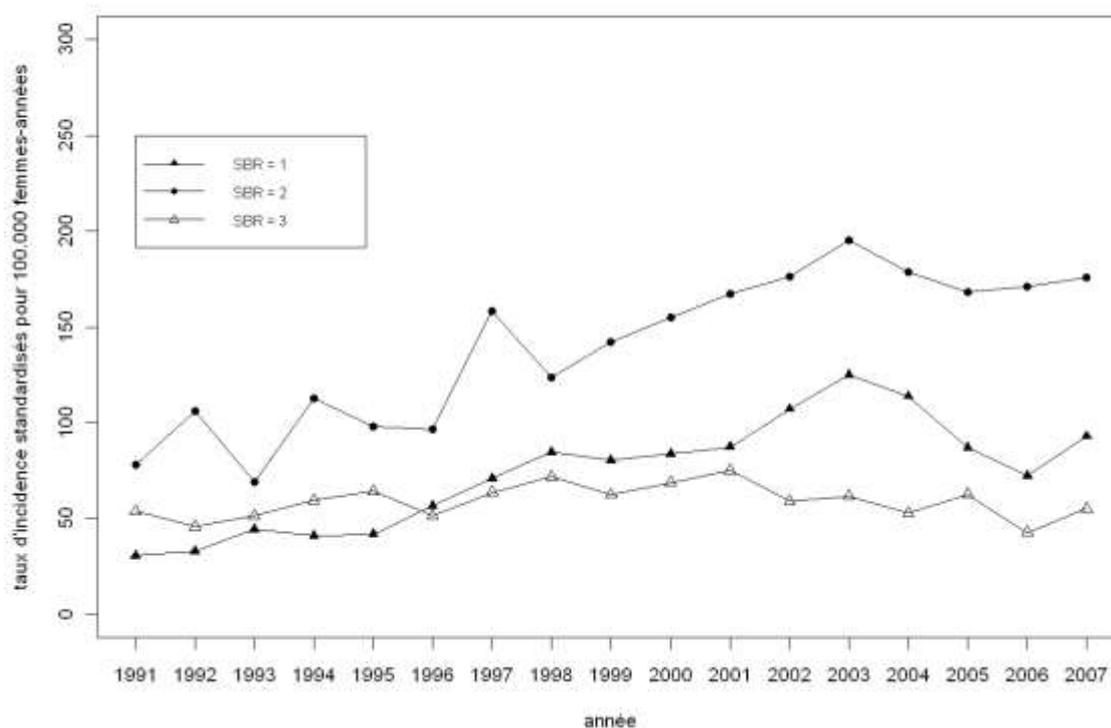
Statut des récepteurs hormonaux	Effectif	PAC**	IC95%**	p
RO+PR+**	886	- 12,2%	[- 17,2 ; - 6,8]	< 0,0001*
RO-RP-**	224	- 6,9%	[- 17,2 ; 4,7]	0,23
RO+RP-**	244	+ 0,1%	[- 10,5 ; 12,0]	0,99
RO-RP+**	22	+ 25,5%	[- 14,5 ; 84,3]	0,25

*p < 0,05

** RO : récepteurs aux oestrogènes, RP : récepteurs à la progestérone ; PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

d. Analyses stratifiées selon le grade SBR

Nous pouvons remarquer que l'augmentation puis la baisse de l'incidence du cancer du sein ont plus concerné les tumeurs de grade 1 que celles de grade 2 ou 3 (Graphique 8).



Graphique 8 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein stratifiés selon le grade SBR

Ainsi, l'incidence des cancers de grade SBR1 a augmenté de 12,1% par an entre 1991 et 2003 et baissé de -16,6% par an entre 2003 et 2006. Les taux d'incidence des cancers de grade SBR 2 et 3 ont augmenté de 7,6% et 2,2% respectivement et baissé de -4,7% et -7,6% respectivement (Tableau 7).

Tableau 7 Pourcentages annuels de changement des taux d'incidence du cancer du sein en fonction du grade SBR, estimés à partir de régressions de Poisson

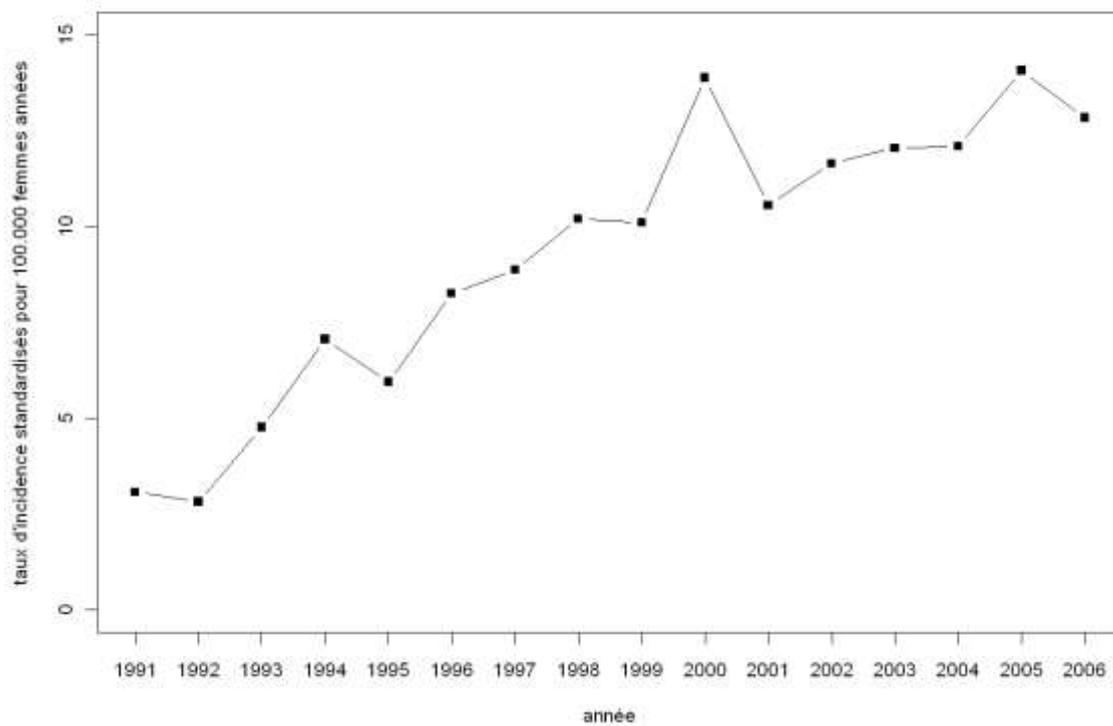
période	Grade SBR**	Effectif	PAC**	IC95%**	p
1991-2003	SBR1	789	+ 12,1%	[9,8 ; 14,3]	< 0,0001*
	SBR2	1456	+ 7,6%	[6,0 ; 9,1]	< 0,0001*
	SBR3	677	+ 2,2%	[0,2 ; 4,3]	0,15
2003-2006	SBR1	408	- 16,6%	[- 23,7 ; - 8,9]	< 0,0001*
	SBR2	732	- 4,7%	[- 10,7 ; 1,73]	0,15
	SBR3	229	- 7,6%	[- 17,8 ; 3,9]	0,19

*p < 0,05

** SBR : Scarff-Bloom-Richardson ; PAC = pourcentage annuel de changement ; IC = Intervalle de confiance

5. Analyse de l'évolution de l'incidence des cancers du sein in situ

Les données sur les cancers in situ n'ont pas encore été validées pour l'année 2007. L'analyse a été réalisée sur les cancers du sein in situ diagnostiqués entre 1991 et 2006. Aucune baisse de l'incidence n'a été observée concernant l'incidence du cancer du sein in situ pendant cette période (Graphique 9). L'incidence des cancers du sein in situ a augmenté de 8,1% par an [IC95% = 6,7-9,5] entre 1991 et 2006.



Graphique 9 Taux d'incidence standardisés du cancer du sein in situ

V. Discussion

1. Principaux résultats

En Loire-Atlantique, l'incidence du cancer du sein a augmenté de 1991 à 2003, diminué de 2003 à 2006 puis a remonté en 2007. Entre 2003 et 2006, la baisse observée de l'incidence du cancer du sein a principalement concerné les femmes de 50 à 64 ans alors que dans le même temps, le taux d'incidence des cancers découverts par dépistage organisé a augmenté. La baisse de l'incidence était plus importante pour les tumeurs ayant des récepteurs hormonaux positifs, les tumeurs de type lobulaire et les tumeurs de bas grade.

a. Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 1991 et 2003

Entre 1991 et 2003, l'incidence du cancer du sein a augmenté de 3,5% par an. Cette tendance était comparable à celle décrite à partir des estimations nationales [28]. Entre 1980 et 2005, l'incidence du cancer du sein a augmenté de 2,4% en France. Cette augmentation peut être mise en relation avec le développement du dépistage organisé et individuel, des changements de mode de vie et l'utilisation de THM, sans pouvoir distinguer la part relative de chaque facteur [28, 69-70]. L'impact du dépistage organisé sur l'incidence du cancer du sein en Loire-Atlantique peut expliquer les deux augmentations majeures de l'incidence observées entre 1996 et 1997 puis entre 1999 et 2000 (Graphique 4). En effet, le programme de dépistage organisé du cancer du sein par mammographie a été mis en place en Loire-Atlantique en 1996 pour les femmes de 50 à 64 ans entraînant une forte augmentation du nombre de cancers dépistés. En 2000, le dépistage organisé a été étendu aux femmes jusqu'à 74 ans et l'intervalle entre deux mammographies est passé de 3 ans à 2 ans.

b. Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 2003 et 2006

En 2003, l'incidence du cancer du sein a brutalement chuté. Cette baisse était de 4,3% par an entre 2003 et 2006, comparable avec celle décrite à partir des données de l'Assurance Maladie en France (- 4,3% entre 2004 et 2005 et - 3% entre 2005 et 2006) [22]. L'analyse stratifiée par classe d'âge met en évidence une diminution plus importante chez les femmes de 50 à 64 ans (- 10,3% par an) que chez celles de plus de 65 ans (- 2,4% par an), alors que l'incidence chez les femmes de moins de 50 ans augmente légèrement pendant cette période (2,1% par an). Ces résultats sont en accord avec les analyses par classe de 5 ans réalisées en France à partir des nombres de mises en ALD pour cancer du sein, montrant que les baisses d'incidence étaient les plus fortes chez les femmes de 55-59 ans et 60-64 ans (- 12,9 et - 7,7% respectivement) [23].

Des résultats similaires ont été décrits dans plusieurs pays industrialisés. Aux Etats-Unis, une baisse de l'incidence standardisée de 8,6% par an a été observée entre 2001 et 2004, seulement chez les femmes de plus de 50 ans [1]. En Allemagne, une baisse de 6,7% par an a été observée entre 2002 et 2005, principalement chez les femmes de plus de 50 ans [11]. De même, en Nouvelle-Zélande, en Australie, au Canada, en Suède, au Royaume-Uni, en Italie, en Belgique, en Suisse et en Espagne, des baisses de l'incidence du cancer du sein ont été observées [4-10, 12-13]. Cependant, aucune diminution n'a été observée aux Pays-Bas [71]. En Norvège, les résultats sont controversés [72-73].

Un des facteurs évoqués pour expliquer cette soudaine baisse a été le dépistage du cancer du sein. En effet, lors de la mise en place du dépistage, les cancers incidents et prévalents sont diagnostiqués et l'incidence du cancer du sein augmente. Puis, lorsque la plupart de la population cible a été dépistée, le nombre de cancers prévalents diminue et l'incidence du cancer du sein n'augmente plus (effet de saturation du dépistage). En Italie, une baisse de l'incidence du cancer du sein a été rapportée dès 1999 et attribuée à un effet de saturation du dépistage [7]. Aux Etats-Unis, une diminution du taux de participation au dépistage du cancer du sein a été observée entre 2000 et 2005 [74-75]. Cette diminution a été suggérée

pour expliquer une partie de la baisse de l'incidence [20]. En Espagne, une baisse de l'incidence du cancer du sein de 3% par an a été observée entre 2001 et 2004 et expliquée par un effet de saturation du dépistage [8].

En France, deux méthodes de dépistage coexistent : le dépistage organisé et le dépistage individuel du cancer du sein. Le programme de dépistage organisé du cancer du sein par mammographie est basé sur des invitations systématiques de la population cible, alors que le dépistage individuel par mammographie est réalisé à l'initiative de la patiente ou du médecin. En Loire-Atlantique, la proportion de femmes ayant participé au dépistage organisé a augmenté de 53% en 2001 à 58% en 2007 [65]. Le taux d'incidence du cancer du sein découvert par dépistage organisé chez les femmes de 50 à 64 ans est passé de 151/100 000 femmes-années en 2003 à 170/100 000 en 2006. Ainsi, il ne semble pas y avoir de baisse du nombre de mammographies en Loire-Atlantique ni d'effet de saturation du dépistage organisé.

Le dépistage individuel du cancer du sein ne fait pas l'objet d'une évaluation, nous n'avons donc pas de chiffres sur le nombre de mammographies réalisées dans ce cadre. Les analyses stratifiées par mode de découverte dans cette étude mettent en évidence que la baisse observée depuis 2003 concerne à la fois les taux d'incidence du cancer du sein découvert par dépistage individuel et cliniquement.

La baisse récente de l'incidence du cancer du sein a été attribuée par la plupart des auteurs à la baisse de l'utilisation du THM [1-2, 4-5, 9-15]. En Juillet 2002, les résultats de l'étude WHI montraient une augmentation du risque de cancer du sein dans le groupe prenant un traitement oestro-progestatif [19]. Ces résultats ont été suivis par une baisse de l'utilisation des THM de 38% environ entre 2001 et 2003 aux Etats-Unis [76]. La baisse de l'incidence du cancer du sein observée a alors été mis en relation avec la chute de la prise des THM. Un lien entre ces deux évènements a également été décrit en Allemagne, en Australie, en Belgique, en Grande-Bretagne et en Suisse.

Les baisses d'incidence du cancer du sein ont été observées dès les premières années suivant la diminution d'utilisation des THM. La rapidité des

baisses d'incidences décrites sont compatibles avec un effet promoteur des THM. Si les THM avaient un effet uniquement initiateur, le développement des tumeurs jusqu'à une taille cliniquement détectable serait de plusieurs années [63-64].

En France, les recommandations sur le THM ont changé en 2003, les indications ont été restreintes et la durée de traitement a été réduite [51]. Le pourcentage de femmes prenant un THM a également chuté. Entre 2000 et 2002, 20 et 40% des femmes de 50 à 69 ans prenaient un THM, entre 2000 et 2006 une chute des prescriptions de THM de 60% a été observée en France [22].

Cependant, les progestatifs de synthèse étaient moins prescrits en France qu'aux Etats-Unis alors que la progestérone micronisée était davantage prescrite [25]. Dans l'étude de cohorte E3N, l'augmentation du risque de cancer du sein était différente selon le progestatif utilisé. Une augmentation significative du risque de cancer du sein était observée chez les femmes prenant un THM contenant des progestatifs de synthèse par rapport aux femmes ne prenant pas de THM. Cette augmentation n'était pas retrouvée pour les THM contenant de la progestérone micronisée [53].

Les femmes prenant un THM ont plus souvent un cancer de type RO+ et/ou RP+ que celles n'en prenant pas. Dans notre étude, les analyses stratifiées selon les caractéristiques des tumeurs ont montré que la baisse de l'incidence du cancer du sein était plus marquée pour les cancers RO+RP+. Aux Etats-Unis, Hausaueur et al. ont trouvé qu'une baisse de l'incidence du cancer du sein pour les cancers RO+RP+ mais pas pour les cancers RO-RP- [77]. Jemal et al. ont observé à partir des données des registres du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) que la baisse entre 2002 et 2003 chez les femmes de 50 à 69 ans était plus évidente pour les tumeurs RO+RP+ [2].

Des études ont montré que la prise de THM était associée à des tumeurs de type lobulaire ou ducto-lobulaire. Comme retrouvé dans l'étude de Vankrunkelsven et al, la baisse d'incidence était plus marquée pour les carcinomes lobulaires que pour les autres types [10].

Concernant le grade SBR, la baisse de l'incidence était plus marquée pour les tumeurs de grade 1. Ces résultats sont en accord avec deux autres études montrant que les femmes prenant un THM avaient plus souvent des tumeurs de bas grade [61-62].

Aucune baisse d'incidence n'a été observée pour les cancers in situ. Aux Etats-Unis, deux études avaient également retrouvé une absence de baisse des cancers in situ [2, 77]. Le fait que l'incidence des cancers in situ ne baisse pas rend improbable un changement de l'utilisation du dépistage pour expliquer la baisse d'incidence [15].

c. Evolution de l'incidence du cancer du sein entre 2006 et 2007

Enfin, nous avons observé une augmentation de l'incidence entre 2006 et 2007. Des changements similaires ont été décrits dans une étude en Belgique, qui a observé une baisse de l'incidence du cancer du sein de 9,5% par an entre 2002 et 2004 puis une augmentation de 15% entre 2004 et 2005 [10]. Comme suggéré par les auteurs, ces tendances peuvent s'expliquer par un ralentissement temporaire de la croissance des tumeurs après arrêt du THM. Ces tumeurs seraient diagnostiquées plus tardivement. Toutefois, les augmentations observées dans ces études ne concernent qu'une seule année et doivent donc être interprétées avec prudence. En France, une augmentation du nombre de mise en ALD pour cancer du sein a été observée entre 2006 et 2007, pour les classes d'âge 50-54 ans et 65-69 ans [78]. Cependant, le taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein a fortement augmenté en Loire-Atlantique entre 2006 et 2007 (57,8 à 62,6%) et pourrait aussi expliquer l'augmentation de l'incidence dans le département [65]. Cette augmentation de la participation au dépistage se reflète d'ailleurs sur le graphique de l'incidence du cancer du sein par mode de découverte (Graphique 6).

Jusqu'à présent la diminution du THM reste l'explication la plus plausible de la baisse de l'incidence du cancer du sein observée en France. Aucun autre mécanisme (changement de mode de vie ou de facteurs de risque environnementaux) ne semble être compatible avec cette baisse soudaine et importante de l'incidence du cancer du sein [63].

2. Avantages et limites de l'étude

Les données de cette étude proviennent du registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée. Depuis 1991, tous les nouveaux cas de cancers du sein diagnostiqués en Loire-Atlantique sont recherchés et codés de manière rigoureuse par l'équipe pluridisciplinaire. Les données codées sont régulièrement contrôlées pour en assurer la qualité.

Le mode de découverte et les caractéristiques des tumeurs sont recherchés pour chaque nouveau cas de cancer du sein. Ces données, rarement disponibles dans les autres études, sont très importantes pour comprendre l'impact des THM et du dépistage organisé sur l'évolution de l'incidence du cancer du sein.

Cette étude comporte également des limites. Aucune donnée individuelle sur les THM n'a été incluse dans l'étude, une relation causale entre la baisse de l'utilisation du THM et la baisse de l'incidence ne peut donc pas être prouvée. Cette étude a été réalisée à partir de la population de Loire-Atlantique et les résultats ne sont peut-être pas extrapolables à l'ensemble des départements français.

3. Perspectives

a. Quelle place pour les THM ?

L'efficacité des THM dans le traitement des troubles du climatère a été largement démontrée [79]. Les THM ont également une place dans la prévention de l'ostéoporose. Ils permettent de prévenir la perte osseuse et les fractures ostéoporotiques [80-82]. L'étude de la WHI rapporte également un effet protecteur des THM sur la survenue de cancer colo-rectal.

En terme de risques, plusieurs études ont montré un risque plus élevé de cancer du sein chez les femmes prenant un THM que chez celles n'en prenant pas. La prise de THM augmente également le risque thrombo-embolique veineux [19]. Une étude française cas-témoin montre une augmentation du risque d'accidents veineux thrombo-emboliques (RR = 3,5 [1,8-6,8]) avec l'administration orale d'oestrogènes mais pas avec leur administration percutanée (RR = 0,9 [0,5-1,6]) [83]. Les données de WHI ont montré que le THM oestroprogestatif ne protège pas du risque d'accident coronaire et entraînerait même une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral au cours de la première année de traitement chez les femmes sans antécédents cardiovasculaires. Une méta-analyse regroupant 28 essais contrôlés randomisés, soit 39769 sujets, confirme l'augmentation du risque de survenue d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de THM [84].

Les recommandations concernant les prescriptions de THM ont changé. L'AFSSAPS préconise dans ses recommandations de Juin 2006 de prescrire le THM seulement chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Le THM doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications. Le THM reste également indiqué en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements de l'ostéoporose post-ménopausique. Par ailleurs, l'activité physique, l'arrêt du tabac, les régimes riches

en calcium et un apport suffisant en vitamine D participent également à la prévention de l'ostéoporose. Dans tous les cas, l'AFSSAPS rappelle que toutes les femmes traitées par THM doivent bénéficier d'une ré-évaluation régulière de leur traitement, au moins une fois par an [85].

Des alternatives aux THM ont été étudiées, les principales sont détaillées ci-dessous.

Concernant la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, plusieurs traitements peuvent être prescrits :

- ✓ Les biphosphonates (alendronate, risedronate) sont efficaces en prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose post-ménopausique [86-93]. Cependant des cas d'oesophagites ou de gastrites ont été décrits à la suite de leur utilisation.
- ✓ Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) ont un effet agoniste des oestrogènes sur certains tissus comme l'os. Plusieurs études ont montré l'efficacité du raloxifène en prévention primaire et en prévention secondaire [94-95]. Dans l'essai MORE (Multiple Outcomes of raloxifène Evaluation) mené dans 25 pays sur plus de 7 000 femmes ménopausées ostéoporotiques, une diminution du risque de fracture vertébrale par rapport au groupe placebo a été montrée mais aucun effet sur le risque de fracture non vertébrale et le risque thrombotique veineux et d'embolie pulmonaire était augmenté (RR = 3,1 [1,5-6,2]) [96].
- ✓ Le téraparatide est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée [97].
- ✓ Plusieurs études ont également montré l'efficacité du ranélate de strontium en prévention primaire et secondaire de l'ostéoporose [98-100].

Les recommandations de l'AFSSAPS concernant le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sont synthétisées dans le Tableau 8 [101].

Tableau 8 Recommandations de l'AFSSAPS concernant le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

<i>En cas de fracture</i>				
	Raloxifène	Alendronate Risédronate	Ranélate de strontium	Tériparatide
Une fracture vertébrale et risque faible de fracture périphérique	OUI	OUI	OUI	OUI
Une fracture vertébrale et risque de fracture périphérique (notamment du fémur) important	-	OUI	OUI	OUI
Maladie sévère (deux fractures vertébrales ou plus)	OUI	OUI	OUI	OUI
<i>En l'absence de fracture</i>				
< 60 ans	OUI	OUI	OUI	-
De 60 à 80 ans :				
- dans tous les cas	-	OUI	OUI	-
- ostéoporose à prédominance vertébrale	OUI	-	-	-
> 80 ans	-	OUI	OUI	-

Concernant les troubles du climatère, des études ont mis en évidence un effet de la tibolone sur les troubles vasomoteurs. Cependant, l'étude de la MWS avait montré un effet délétère sur le cancer du sein et une étude de 2008 a été interrompue prématurément en raison d'une augmentation significative du nombre d'accidents vasculaires cérébraux sous tibolone [47, 102-103]. Concernant les phytoestrogènes, leur efficacité sur les troubles vasomoteurs est discutée [104]. Plusieurs études ont été publiées sur les traitements non hormonaux des bouffées

de chaleur. La gabapentine, la venlafaxine et la paroxétine semblent entre autres être efficaces pour traiter ces symptômes [105-106].

Le choix du traitement des symptômes de la ménopause chez une patiente reste un choix individuel, basé sur le rapport bénéfice/risque de la patiente.

b. Perspectives d'études

Les associations oestro-progestatives utilisées en France ont peu été évaluées. L'étude de cohorte E3N a montré un risque de cancer du sein différent selon le type de progestatif utilisé. Les résultats de cette étude ont besoin d'être confirmés par d'autres études.

Concernant les oestrogènes utilisés dans les THM, les Etats-Unis et la Grande-Bretagne utilisaient principalement des oestrogènes équins alors que la France utilisait le 17-beta Oestradiol. Aucune étude n'a étudié la différence de risque selon ces oestrogènes.

L'incidence du cancer du sein a augmenté en Loire-Atlantique en 2007. Une augmentation du nombre de mises en ALD pour cancer du sein entre 2006 et 2007 a également été rapportée au niveau national pour les groupes d'âge 50-54 ans et 65-69 ans. Il sera intéressant de comparer ces résultats avec ceux des autres départements français et d'autres pays. Cette augmentation pourrait confirmer le rôle promoteur des THM : la croissance des tumeurs est accélérée par le traitement puis ralentie lors de la baisse d'utilisation, le diagnostic de ces tumeurs se faisant alors quelques années plus tard. Cette augmentation pourrait correspondre avec la reprise de l'évolution de l'incidence antérieure à la baisse des prescriptions des THM, à un effet de surdiagnostic des cancers lié au dépistage ou à une augmentation de l'exposition à des facteurs de risque du cancer du sein. Le suivi de l'évolution de l'incidence dans les prochaines années sera primordial pour déterminer si cette augmentation se confirme et l'impact du dépistage sur cette évolution.

VI. Conclusion

Nous avons observé une diminution de l'incidence du cancer du sein en Loire-Atlantique entre 2003 et 2006 chez les femmes de 50 à 64 ans. Les caractéristiques de cette baisse (plus marquée pour les tumeurs hormono-dépendantes, les tumeurs de type lobulaire, les tumeurs de bas grade) et la remontée de l'incidence en 2007 sont concordantes avec l'hypothèse d'un impact de la diminution récente de l'utilisation des THM. Cette étude montre également le rôle important des registres du cancer pour suivre l'évolution de l'incidence des cancers en population générale, et l'intérêt de disposer de ces données pour mesurer l'impact des actions de santé.

Bibliographie

1. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007, 356(16):1670-1674.
2. Jemal A, Ward E, Thun MJ: Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res* 2007, 9(3):R28.
3. Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99(15):1152-1161.
4. Johnston M. Breast cancer drop linked to fall in use of HRT. http://www.nzherald.co.nz/nz/news/article.cfm?c_id=1&objectid=10416198
5. Canfell K, Banks E, Moa AM, Beral V: Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia. *Med J Aust* 2008, 188(11):641-644.
6. Kliever EV, Demers A, Nugent ZJ: A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2007, 357: 509-10.
7. Zanetti R, Ponti A, Rosso S, Ricceri F, Pitarella S, Segnan N: The beginning of a decline in breast cancer incidence in Italy? *Tumori* 2008, 94(3):293-296.
8. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov, 101(22):1584-91.

9. Bouchardy C, Usel M, Verkooijen HM, Fioretta G, Benhamou S, Neyroud-Caspar I, Schaffar R, Vlastos G, Wespi Y, Schafer P et al: Changing pattern of age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva. *Breast Cancer Res Treat* 2009, 120(2):519-23.
10. Vankrunkelsven P, Kellen E, Lousbergh D, Cloes E, Op de Beeck L, Faes C, Bruckers L, Mertens R, Coebergh JW, Van Leeuwen FE et al: Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg. *Breast Cancer Res Treat* 2009, 118(2):425-32.
11. Katalinic A, Rawal R: Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 107(3):427-430.
12. Parkin DM: Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer*. 2009 Jun, 45(9):1649-53.
13. Lambe M, Wigertz A, Holmqvist M, Adolfsson J, Bardage C, Fornander T, Karlsson P, Od lind V, Persson I, Ahlgren J, Bergkvist L: Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun, 121(3):679-83
14. Clarke CA, Glaser SL: Declines in breast cancer after the WHI: apparent impact of hormone therapy. *Cancer Causes Control* 2007, 18(8):847-852.
15. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, Walker R, Carney PA: Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99(17):1335-1339.

16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997): Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 350(9084): 1047-1059.

17. Hulley S, Grady, D, Bush, T, Furberg, C, Herrington, D, Riggs, B., Vittinghoff, E. (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *J. Am. med. Assoc.*, 280, 605-613

18. Hulley, S., Furberg, C., Barrett-Connor, E., Cauley, J., Grady, D., Haskell, W., Knopp, R., Lowery, M., Satterfield, S., Schrott, H., Vittinghoff, E. & Hunninghake, D. for the HERS Research Group (2002): Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *J. Am. med Assoc*, 288, 58-66

19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002, 288(3):321-333.

20. Li CI, Daling JR: Changes in breast cancer incidence rates in the United States by histologic subtype and race/ethnicity, 1995 to 2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16(12):2773-2780.

21. Réseau français des registres du cancer, Francim, Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.

22. Allemand H, Seradour B, Weill A, Ricordeau P: Decline in breast cancer incidence in 2005 and 2006 in France: a paradoxical trend. Bull Cancer 2008, 95(1):11-15.

23. Seradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P: Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006. Bull Cancer 2009, 96(4):E1-E6.

24. Arrêté du 27 septembre 2001, JO 3 octobre 2001. Cahier des charges relatif à l'organisation du dépistage des cancers, aux structures de gestion, aux radiologues, annexés à la convention-type entre les organismes d'assurance maladie et les professionnels de santé. Bulletin officiel 2001-43 du 22 au 28 octobre 2001.

25. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F: Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005, 96(2):95-108.

26. <http://www-dep.iarc.fr/>

27. Réseau français des registres du cancer, Francim, Hôpitaux de Lyon, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, Institut de veille sanitaire, InVS, Institut National du Cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005

28. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S et al: Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56(3):159-175.
29. National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Breast cancer risk factors a review of the evidence July 2009.
30. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 133-40.
31. Andre Nkondjock, Parviz Ghadirian: Facteurs de risque du cancer du sein *MEDECINE/SCIENCES* 2005, 21 : 175-80.
32. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997, 71 :800-9.
33. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998, 62 : 676-89.
34. Hunter DJ, Spiegelman D, Adam HO, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, Miller AB, Speizer FE, Willett W, Wolk A, Yaun SS: Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control* 1997, 8 : 49-56.
35. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al : The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989, 42 : 963-73.

36. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002, 360: 187-195
37. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB: Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006, 81:1290-302.
38. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer: Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002, 87: 1234-45.
39. Boice JD: Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996, 1 (suppl) : 29-34.
40. Smith, D.C., Prentice, R., Thompson, D.J. & Herrmann, W.L; Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *New Engl. J. Med* 1975, 293: 1164-1167
41. Ziel HK, Finkle WD : Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *New Engl J Med* 1975, 293: 1167-1170
42. Aitken JM, Hart DM, Lindsay R: Oestrogen replacement therapy for prevention of osteoporosis after oophorectomy. *Br med J* 1973, 3: 515-518
43. Lindsay R, Hart, DM, Forrest C, Baird C: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980:1151-1154

44. Ross RK, Paganini-Hill A, Mack TM, Arthur M, Henderson, BE: Menopausal oestrogen therapy and protection from death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1981 Apr 18, 1(8225):858-860
45. Greendale GA, Lee NP, Arriola, ER: The menopause. *Lancet* 1999, 353: 571-580
46. Campbell S, Whitehead M: Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1977, 4; 31-47
47. Beral V. and the Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362: 419-427
48. Shapiro S: Risks of estrogen plus progestin therapy: A sensitivity analysis of findings in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Climacteric* 2003, 6: 302-310
49. Strickler RC: Women's Health Initiative results: A glass more empty than full. *Fertil. Steril.* 2003, 80 : 488-490
50. AFSSAPS (2005). Traitement hormonal substitutif de la ménopause. Caractéristiques de l'utilisation en France.
51. AFSSAPS (2004). Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Orientations générales, conclusions et recommandations.

52. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F: Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005, 96:95-108
53. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F: Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008, 107(1):103-111.
54. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005;11:545-60.
55. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260-8.
56. Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254-63.
57. Lee S, Kolonel L, Wilkens L, Wan P, Henderson B, Pike M. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Int J Cancer* 2006;118:1285-91.
58. Daling JR, Malone KE, Doody DR, et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal, and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002, 95:2455-64.
59. Chen CL, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002, 287:734-41.

60. Newcomer LM, Newcomb PA, Potter JD, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of breast cancer by histologic type (United States). *Cancer Causes Control* 2003, 14:225-33.
61. Rosenberg LU, Granath F, Dickman PW, et al. Menopausal hormone therapy in relation to breast cancer characteristics and prognosis: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2008, 10:R78.
62. Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009, 197:403-7.
63. Ringa V, Fournier A: Did the decrease in use of menopausal hormone therapy induce a decrease in the incidence of breast cancer in France (and elsewhere)? *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008, 56(5):297-301.
64. Dietel M, Lewis MA, Shapiro S: Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod* 2005, 20(8):2052-2060.
65. Cap santé plus. Rapport d'activité de l'année 2008. Mai 2009.
66. IARC. Standards and guidelines for cancer registration in Europe the ENCR recommendations, vol. 1. Lyon: IARC, 2008.
67. Ferlay J, Burkhard C, Whelan S, Parkin DM. Check and conversion programs for cancer registries (IARC/IACR Tools for Cancer Registries). IARC Technical Report No. 42, Lyon, 2005.

68. R Development Core Team (2008). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0.
69. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008, 44:1345-89.
70. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Changes in breast cancer incidence and mortality in middle-aged and elderly women in 28 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol* 2008, 19:1009-18
71. Soerjomataram I, Coebergh JW, Louwman MW, Visser O, van Leeuwen FE: Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands? *J Clin Oncol* 2007, 25(31):5038-5039
72. Kumle M: Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet* 2008, 372(9639):608-610.
73. Zahl PH, Maehlen J: A decline in breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 2007, 357(5):510-511
74. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmeeen S, Anderson G; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5, 360(6):573-87.

75. Miller JW, King JB, Ryerson AB, Eheman CR, White MC. Mammography use from 2000 to 2006: state-level trends with corresponding breast cancer incidence rates. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Feb, 192(2):352-60.
76. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004 Jan 7, 291(1):47-53.
77. Hausauer AK, Keegan TH, Chang ET, Clarke CA: Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African-American women in the US: changes by tumor subtype. *Breast Cancer Res* 2007, 9(6):R90.
78. Séradour B, Allemand H, Weill A, Ricordeau P. Sustained lower rates of breast cancer incidence in France in 2007. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun; 121(3):799-800.
79. Mac Lennan et al. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric*;2001 Mar;4(1):58-74).
80. Torgerson DJ, Bell-Syer. Hormone Replacement Therapy and Prevention of Nonvertebral Fractures: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2001; 285, 2891-97
81. Expertise collective de l'INSERM. Ostéoporose: stratégie, prévention et traitement.(1996)
82. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-333

83. Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G. EStrogen and Thrombo Embolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*, 2003; 362: 428-32.
84. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005 Feb 12 ; 330(7487) : 342
85. AFSSAPS (2006). Le traitement hormonal de la ménopause. Mise au point.
86. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 485-92.
87. Mc Clung M, Clemmesen B, Daifotis A et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 253-61.
88. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
89. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996 ; 348 : 1535-41.
90. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, et al. A 2-year phase II study with 1-year of follow-up of risedronate (NE-58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7(5):488-95.

91. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, DiGennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:396-402.
92. Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mc Keever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effect of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*, October 13, 1999 ; 282: 1344-52
93. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000 ; 11 : 83-91.
94. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux A, Shah A, Huster W, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647.
95. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, Wu MH, Cheng WC, Hsu SH, Yen BL, Huang KE 2001 Raloxifene versus continuous combined estrogen/progestin therapy: densitometric and biochemical effects in healthy postmenopausal Taiwanese women. *Osteoporosis Int* 12:1020-1025 .
96. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results of a 3-year randomised clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-45.
97. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid

hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441.

98. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomised, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 925-931.

99. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, de Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis. A 2 year randomised placebo controlled (STRATOS) trial. *JCEM* 2002; 87: 2060-2066.

100. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.

101. AFSSAPS. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Actualisations 2006.

102. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.

103. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

104. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor systems. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4

105. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T: Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. Archives of gynecology and obstetrics 2007, 276: 463-469

106. Stearns V, Beebe KL, Lyengar M, Dube E: Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. A randomized controlled trial. JAMA 2003, 289:2827-34.

Annexes

Annexe 1 : Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée

Présentation du registre

Le registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée est le registre général couvrant la plus importante population en France. Selon le Comité National des Registres, un registre est une structure qui réalise un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. L'association d'Epidémiologie des Cancers en Pays de la Loire (EPIC-PL), issue de la fusion du registre des cancers du sein et du colon de Loire-Atlantique et du registre général des cancers de Vendée, recense depuis 1998 tous les nouveaux cancers chez les personnes domiciliées en Loire-Atlantique ou en Vendée (1,8 millions d'habitants).

L'association est labellisée scientifiquement Le Comité National des Registres lui attribue une qualification renouvelable tous les quatre ans, avec l'expertise de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) et de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire). L'évaluation et le financement se font sur l'intérêt du registre en terme de santé publique, la qualité du fonctionnement pour construire la base de données et la pertinence des travaux scientifiques.

Les missions sont doubles :

- ✓ Le registre des cancers a une mission de santé publique. Il contribue à la veille sanitaire et à la planification du système de soins par la production d'indicateurs descriptifs : fréquence des nouveaux cancers, évolution au cours du temps, répartition géographique.

- ✓ Le registre des cancers a également un objectif de recherche. Il participe ou réalise des études de sa propre initiative ou sur commande ou sollicitation de partenaires (notamment dans le cadre du réseau Francim). Les principaux thèmes de recherche concernent l'évaluation des programmes de dépistage organisé, l'étude des pratiques de prise en charge et des facteurs d'inégalité, la recherche sur les facteurs de risque et les facteurs professionnels. Le registre développe un intérêt particulier pour les études sur le cancer du sein et le cancer du poumon.

Le registre Loire-Atlantique Vendée appartient au réseau FRANCIM (France Cancer Incidence et Mortalité) qui regroupe l'ensemble des Registres français de cancers généraux et spécialisés qualifiés par le CNR.

De nombreux partenariats scientifiques sont développés localement (avec l'ORS des Pays de la Loire, le CHU et le CRLC de Nantes ...) nationalement (avec le Réseau FRANCIM, l'InVS, l'INSERM) et internationalement (avec l'ENCR : European Network of Cancer Registries, le CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, le GRELL : Groupe des REgistres de Langue Latine).

Fonctionnement du registre en routine

Le registre des cancers recense depuis 1998, tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués chez les personnes résidant en Loire-Atlantique depuis 1991 pour les cancers du sein ou du côlon, depuis 1998 pour tous les cancers en Loire-Atlantique, depuis 1997 pour tous les cancers en Vendée.

Le recueil ne concerne pas les tumeurs malignes diagnostiquées chez des patients non domiciliés dans ces départements, ni les métastases, les extensions, les récives de tumeurs malignes déjà enregistrées.

Afin d'atteindre un recueil le plus exhaustif possible, le registre des cancers a mis en place un réseau de déclarants dès 1991. Les sources de notification des cas incidents de cancer sont ainsi multiples : laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques, médecins libéraux, généralistes et spécialistes, praticiens des établissements de santé publics ou privés, Départements d'Information Médicale des établissements de santé, les déclarations d'Affection de Longue Durée (ALD) du Régime Général de l'Assurance Maladie, du Régime des Salariés Agricoles (MSA) et du Régime Social des Indépendants (RSI). Les médecins déclarants notifient les cas rencontrés soit spontanément, soit sur sollicitation du registre pour complément d'information, confirmation ou information de cas déjà notifiés. Le croisement des données obtenues à partir de sources multiples permet de conforter leur qualité et leur validité. Le support du recueil des informations est une fiche de déclaration standardisée (Annexe 2) organisée en trois parties :

- ✓ le premier volet concerne l'identité et l'adresse du patient, indispensables pour le croisement des informations de sources différentes et l'élimination des doublons
- ✓ le second volet contient les items médicaux utilisés pour l'analyse, la vérification et le suivi des cas
- ✓ le dernier volet permet d'identifier les sources d'information : le médecin déclarant et les éventuelles sources médicales complémentaires

Les premières sources de données arrivant au registre sont les données anatomopathologiques avec un délai de 3 à 6 mois par rapport à la date d'examen. Les autres sources de données ne sont disponibles que 12 à 18 mois plus tard. L'ensemble des déclarations pour un même cancer fait l'objet d'une synthèse. En cas de discordance entre les sources de données ou si certains items obligatoires ne peuvent être remplis de façon satisfaisante à partir des déclarations, des compléments d'information sont recherchés. Afin de confirmer ou infirmer un diagnostic, des enquêteurs du registre se déplacent, avec l'accord des médecins, dans les établissements de soins afin de consulter les dossiers cliniques ou ils sollicitent directement les médecins des patients.

Pour permettre leur exploitation et assurer la comparabilité avec les autres registres des cancers, les informations collectées pour un nouveau diagnostic de cancer sont synthétisées et codées en suivant les recommandations internationales édictées par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'European Network of Cancer Registries (ENCR) et le réseau FRANCIM.

La topographie et l'histologie des cancers sont codées à l'aide de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O).

Des recherches de doublons sont réalisées systématiquement à la saisie et périodiquement sur l'ensemble de la base. Des contrôles de cohérence sont réalisés à la saisie et périodiquement notamment grâce au logiciel développé à cet effet par le CIRC (IARCTools). Enfin, des contrôles d'exhaustivité sont effectués par un ensemble de méthodes indirectes.



Figure 1 Répartition des registres des cancers en France

De nombreuses études sont développées au sein du registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée, notamment en réponse à des appels d'offre nationaux.

Le Conseil d'Administration, le Bureau et l'équipe du registre, ainsi que l'activité, les résultats statistiques descriptifs et les études en cours sont consultables sur le site :

http://www.sante-pays-de-la-loire.com/Registre_des_cancers.161.0.html

Annexe 2 Fiche de recueil du registre des cancers

REGISTRE DES TUMEURS DE LOIRE-ATLANTIQUE ET DE VENDEE - Pirmas des écoles, 30 rue St Sébastien, 44093 Nantes Cedex 1 - Tél : 02 40 84 69 81 - Fax : 02 40 84 69 82 Date d'impression : 23/09/2009

Identifiants : N° Patient : N° Cancer :

PATIENT

NOMS :

Prénom :

Lieu nais :

Adresse/CP :

Insee res :

Date dern nouv :

ANTCD autres cancers

N°

Date diag

Topo

Lat

Morpho

HI

TUMEUR

Date diag :

Base diag :

Circ diee :

Mammographies de dépistage du cancer du sein :

Date :

Date :

Lat. : D - G - bilat - nsp

CIMO C

CIMO M

Sein :

Mélanome :

Prostate :

Foie :

Autre grade :

Hémato :

Ti ant :

RO :

Breslow :

AFP :

IP :

CG :

OR :

ulcér :

PSA :

BM :

Canvo :

Epp :

Lympho (mm³) :

RP :

RB2 :

Blas med % :

T :	N :	M :	Stade :
Taille (mm) :	Nb gg ex :	PM :	Facteur C :
PT :	Nb gg + :	PN :	Facteur R :
Multifocal : O - N - nsp	pn(sm) :	□ IHC	□ IHC

TRAITEMENT	Ordre :	Tt / type :	Lieu :
Date 1 ^{er} traitement :			
□ th neo	□ refus th ini		
□ pas th	□ palliatif		

EVOLUTION	Métastase :	Topo méta :	Récidive :	Acquisition :	CIMO M acut :
/ / /					

SOURCES DE DECLARATION			
Date de déclaration ou d'enquête :	/ /	Enquêteur :	
Labo	N° examen	Type	Turnover

Sources potentielles : Nom prénom médecin	Specialité	Décla O/N/A/R

Sources de notification ou d'information	Année	Enq	Consult	Info

COMMENTAIRES :

Annexe 3 : Effectif par classe d'âge de la population de référence pour le calcul des taux d'incidence standardisés

Classes d'âge	Monde
0-4 ans	12 000
5-9 ans	10 000
10-14 ans	9 000
15-19 ans	9 000
20-24 ans	8 000
25-29 ans	8 000
30-34 ans	6 000
35-39 ans	6 000
40-44 ans	6 000
45-49 ans	6 000
50-54 ans	5 000
55-59 ans	4 000
60-64 ans	4 000
65-69 ans	3 000
70-74 ans	2 000
75-79 ans	1 000
80-84 ans	500
85 ans et plus	500
total	100 000

Annexe 4 : Nombre de cas et taux d'incidence standardisés du cancer du sein par année de 1991 à 2007

Année	Nombre de cas	Taux d'incidence standardisé*
1991	552	75,1
1992	590	79,7
1993	597	78,0
1994	633	82,1
1995	633	79,4
1996	609	75,3
1997	729	91,4
1998	757	89,7
1999	768	91,3
2000	899	103,2
2001	872	101,0
2002	933	103,2
2003	981	109,9
2004	956	103,7
2005	941	99,1
2006	914	95,0
2007	1026	102,8

* taux d'incidence standardisés pour 100 000 personnes-années

Annexe 5 : Revue des publications

Date Pays Auteur Revue	Article	Données Période étudiée	Méthode d'analyse Variables étudiées	Baisse de l'incidence : - période - évolution - classe d'âge	Résultats Hypothèses	Commentaire
Avril-2007 Etats-Unis P.Ravdin <i>New England Journal of Medicine</i>	The Decrease in Breast Cancer Incidence in 2003 in the United States	Registre SEER 1975-2004	Joinpoint regression Age (< 50, 50-69, ≥ 70), RO (+/-)	2001-2004 -11,8%/an 50-69 ans	Baisse significative chez les femmes ≥ 50 ans et pour les cancers RO+ Effet de la baisse de l'utilisation des THM	Pas de données sur le dépistage du cancer du sein
Avril-2007 Allemagne A.Katalinic <i>Breast cancer research and treatment</i>	Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy	Registre 2001-2005	PAC, pourcentage d'utilisation du THM, régressions linéaires, corrélation Age (ensemble, < 50, 50-69, >70)	2003-2004 -14% 50-69 ans	Forte corrélation entre la baisse de l'incidence chez les femmes > 50 ans et la baisse du THM Effet de la baisse de l'utilisation des THM	
Mai-2007 Etats-Unis A.Jemal <i>Breast cancer research</i>	Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among US women	Registre SEER 1975-2003	Joinpoint regression Comportement (invasif/ in situ), âge (classe de 5 ans à partir 40 ans), stade (local, régional, distant), taille (<2,2-3,>3 cm), RO(+/-), RP(+/-)	2002-2003 -11,3% 55-59 ans	Baisse dès 1999 : femmes > 45 ans, cancers < 2cm, localisés, in situ, baisse en 2003 : femmes 50-69 ans, cancers RO+ Baisse dès 1998-1999 : effet de saturation du dépistage, baisse en 2002-2003 : effet de la baisse de l'utilisation des THM	

<p>Août-2007 Etats-Unis A.Glass <i>Journal of the National Cancer Institute</i></p>	<p>Breast Cancer Incidence, 1980-2006 : Combined Roles of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status</p>	<p>KPNW 1980-2006</p>	<p>Joinpoint regression Age (< 45, 45-59, 60+), RO(+/-), stade (localisé, régional, distant)</p>	<p>2001-2006 -4,3%/an</p>	<p>Baisse chez les femmes de plus de 45 ans, cancers locaux et régionaux, baisse cancers RO+ et RO- mais surtout le RO- Effet de la baisse de l'utilisation des THM, effet de saturation du dépistage</p>	<p>Baisse des cancers RO-inexpliquée</p>
<p>Septembre-2007 Etats-Unis K.Kerlikowske <i>Journal of the National Cancer Institute</i></p>	<p>Declines in Invasive Breast Cancer and Use of Postmenopausal Hormone Therapy in a Screening Mammography Population</p>	<p>BCSC 1997-2003</p>	<p>Régression logistique Age, registre, temps entre 2 mammographies</p>	<p>2000-2003 -5%/an</p>	<p>Baisse de l'incidence, baisse RO+ Etude faite chez les femmes dépistées régulièrement, temps entre 2 dépistages inchangé Effet de la baisse de l'utilisation des THM</p>	
<p>Septembre-2007 Etats-Unis T.Keegan <i>Breast cancer research</i></p>	<p>Recent changes in breast cancer incidence and risk factor prevalence in San Francisco area and California women : 1988 to 2004</p>	<p>Registre des cancers de Californie 1988-2004</p>	<p>Joinpoint regression Type histologique (lobulaire, autre), stade (local, régional, distant), taille (< 2cm, > 2cm), RO(+/-), RP(+/-)</p>	<p>1999-2004 -3,6%/an</p>	<p>Baisse > 40 ans, tout type, toute taille, quelque soit RO, RP Baisse dès 1999 après l'étude HERS puis baisse plus marquée en 2003</p>	
<p>Décembre-2007 Etats-Unis C.Li <i>Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention</i></p>	<p>Changes in Breast Cancer Incidence Rates in the United States by Histologic Subtype and Race/Ethnicity</p>	<p>Registres SEER 1995-2004</p>	<p>Joinpoint regression Type histologique, ethnique</p>	<p>1998-2004 -3,1%/an femmes > 30 ans</p>	<p>Baisse en 1999: cancers localisés, petits, pas les in situ baisse en 2002 : n'a pas touché plus les lobulaires, baisse des cancers RO+ Baisse en 1999: effet de saturation du dépistage baisse en 2002 : données manquantes sur les RO, imputation induit biais, baisse trop rapide pour être due au THM, baisse que chez les femmes blanches non hispaniques</p>	

Décembre-2007 Etats-Unis A.Hausauer <i>Breast cancer research</i>	Recent breast cancer trends among Asian/Pacific Islander, Hispanic, and African-American Women in the US : changes by tumor subtype	Registres SEER 1992-2004	Joinpoint regression Ethnie, type histologique, RO, RP, taille (<2 cm, >2 cm)		Baisse différente selon l'ethnie baisse chez les femmes blanches, pas de baisse chez les femmes afro-américains Baisse de l'utilisation des THM	
Janvier-2008 France H.Allemand <i>Bulletin du cancer</i>	Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006 en France : un phénomène paradoxal	ALD 2004-2006	Incidence du cancer du sein, pourcentage d'utilisation des THM, DO Age	2004-2006 -6% puis - 5,3% femmes > 50 ans	Baisse > 50 ans, augmentation DO, baisse utilisation des THM Effet de la baisse de l'utilisation des THM	Données à partir des déclarations ALD
Janvier-2008 Italie R.Zanetti <i>Tumori</i>	The beginning of a decline in breast cancer incidence in Italy?	Registre 1985- 2003	Joinpoint regression Age	1999-2003 -2,6%/an > 50 ans	Baisse commence avant la publication de la WHI, baisse surtout chez les 60-69 ans : augmentation et baisse DO plus importante chez 60-69, et taux de carcinome canalaire in situ plus important chez les 60-69 ans Effet de saturation du dépistage	
Février 2008 Suisse H.Verkooyen <i>Breast cancer research and treatment</i>	Hormone replacement therapy, mammography screening and changing age specific incidence rates of breast cancer : an ecological study comparing two European populations	Registre 1989-1991 et 2001-2003	Régression linéaire Age (classe d'âge 5ans), période (1989-1991, 2001-2003)		En Suisse : incidence du cancer du sein plus haute chez les 60-64 ans en 2001-2003 et plus de cancers lobulaires Dépistage dans les 2 pays identique En Suisse : plus d'utilisation de THM Effet de la baisse de l'utilisation des THM	

Février-2009 Etats-Unis RT Chlebowski <i>New England Journal of Medicine</i>	Breast cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women	Etude WHI 1997-2005	Modèle de Cox, spline Groupe (THM / non THM), temps, interaction temps*groupe		Baisse du risque de cancer du sein peu après l'arrêt des THM, fréquence de mammographies comparables dans l'étude clinique Effet de la baisse de l'utilisation des THM	Etude clinique + étude observationnelle
Février-2009 Australie K.Canfell <i>Medical journal of Australia</i>	Decrease in breast cancer incidence following a rapid fall in use of hormone replacement therapy in Australia	Registre 1996-2003	Régression de Poisson, Age, Année (2003//2001)	2003//2001 -6,7% > 50 ans	Déclin prescription THM et baisse incidence cancer du sein, baisse participation au DO trop faible pour expliquer chute Effet de la baisse de l'utilisation des THM	Pas de données sur le statut des récepteurs hormonaux
Février-2009 Grande-Bretagne D.Parkin <i>European journal of cancer</i>	Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy?	Registre 1975-2005	Estimation de l'excès de risque relatif dû au THM	1999-2006 -0,8%/an 50-59 ans	Excès de risque de 14% Effet de la baisse de l'utilisation des THM	
Février-2009 Belgique P.Vankrukelsven <i>Breast cancer research and treatment</i>	Reduction in hormone replacement therapy use and declining breast cancer incidence in the Belgian province of Limburg.	1996 - 2005	Régression linéaire pour étudier relation entre THM et incidence analyse "breakpoint" pour étudier changement incidence	2004//2002 Odds 0.98 50-69 ans	Relation temporelle WHI, baisse THM, baisse incidence Baisse chez les femmes de 50-69 ans, plus importante pour les lobulaires, baisse utilisation THM Effet de la baisse de l'utilisation des THM Remontée de l'incidence en 2005 : ralentissement de la croissance tumorale seulement temporaire	

<p>Avril-2009 B.Séradour France <i>Bulletin du Cancer</i></p>	<p>Changes by age in breast cancer incidence, mammography screening and hormone therapy use in France from 2000 to 2006</p>	<p>ALD 2000-2006</p>	<p>Incidence standardisée et prescription THM Age</p>	<p>2003-2006 -12,9%/an 55-59 ans</p>	<p>Femmes de 55-59 ans : plus forte baisse d'incidence et plus forte prévalence utilisation THM, baisse utilisation THM, nombre mammographies augmentent Effet de la baisse de l'utilisation des THM</p>	<p>Données à partir des déclarations ALD</p>
<p>Avril-2009 A.Katalinic Allemagne <i>Pathobiology</i></p>	<p>Trends in Hormone Therapy and Breast Cancer Incidence – Results from the German Network of Cancer Registries</p>	<p>Registres 1991-2006</p>	<p>Joinpoint regression Age</p>	<p>2002-2006 -12,8% 50-69 ans</p>	<p>Baisse de l'incidence 2 ans après la baisse des prescriptions de THM Effet de la baisse de l'utilisation des THM</p>	
<p>Juillet-2009 C.Bouchardy Suisse <i>Breast Cancer Research and Treatment</i></p>	<p>Changing pattern of age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva</p>	<p>Registre 1975-2006</p>	<p>Joinpoint regression Age</p>	<p>2002-2006 -6% 50-69 ans</p>	<p>Baisse de l'incidence du cancer du sein et des prescriptions de THM Distribution de l'âge : 60-64 ans durant le pic puis tend vers les femmes plus âgées Effet de la baisse de l'utilisation des THM</p>	
<p>Oct-2009 M. Lambe <i>Breast Cancer Research and Treatment</i></p>	<p>Reductions in use of hormone replacement therapy: effects on Swedish breast cancer incidence trends only seen after several years</p>	<p>Registres 1997-2007</p>	<p>Incidence standardisée, utilisation THM Age, RO, RP, type histologique</p>	<p>2003-2007 -4,5%/an 50-59 ans</p>	<p>Baisse de l'incidence du cancer du sein dans le groupe 50-59 ans Effet de la baisse de l'utilisation des THM</p>	

Nov-2009 M. Pollan Espagne <i>Journal of the National Cancer Institute</i>	Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980 – 2004	Registres 1980-2004	Régression de Poisson Age, registre	2001-2004 - 2,4%/an 45-64 ans	Baisse de l'incidence dans le groupe 50-64 ans, baisse plus importante dans les départements où fort taux de participation au DO Effet de saturation du dépistage	
---	--	------------------------	--	-------------------------------------	---	--

* ALD: *Affection de Longue Durée* ; BCSC: Breast Cancer Surveillance Consortium ; HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study; KPNW : Kaiser Permanente Northwest Region ; RO: récepteurs aux oestrogènes ; RP: récepteurs à la progestérone ; PAC: pourcentage annuel de changement ; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results, THM: traitement hormonal de la *ménopause* ; WHI: Women's Health Initiative

NOM : FONTENOY

PRENOM : Anne-Maëlle

Evolution de l'incidence du cancer du sein en Loire-Atlantique de 1991 à 2007

RESUME

Une baisse des taux d'incidence du cancer du sein a été observée récemment aux Etats-Unis, en Australie et en Europe. Cette baisse a été en partie attribuée à la diminution de l'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM). Une diminution des prescriptions de THM a été observée en France. Notre objectif était de décrire l'évolution de l'incidence des cancers du sein en Loire-Atlantique en fonction des caractéristiques du cancer recueillies au niveau individuel.

Tous les cancers du sein incidents entre 1991 et 2007 ont été recensés par le registre des cancers de Loire-Atlantique et Vendée. L'évolution des taux d'incidence du cancer du sein a été étudiée selon l'âge, le mode de découverte, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique et le grade de la tumeur. Les taux d'incidence ont été standardisés sur la population mondiale. Les pourcentages annuels de changement des taux d'incidence ont été estimés par des régressions de Poisson.

Le taux d'incidence du cancer du sein a augmenté de 3,5% par an entre 1991 et 2003, a diminué de 4,3% par an entre 2003 et 2006 et a augmenté de 9,1% en 2007. La baisse observée entre 2003 et 2006 concernait principalement les femmes âgées de 50 à 64 ans. Dans cette classe d'âge, l'incidence des cancers du sein découverts par dépistage organisé a augmenté pendant la même période. La diminution a concerné particulièrement les tumeurs ayant des récepteurs hormonaux positifs, de type lobulaire et de bas grade.

Les caractéristiques des femmes (tranche d'âge de prescription importante du THM) et des cancers pour lesquels une diminution récente de l'incidence a été observée, semblent en faveur d'un impact de la baisse d'utilisation du THM.

MOTS-CLES

Cancer du sein, Incidence, Traitement hormonal de la ménopause, Mammographie, Epidémiologie