

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Santé publique et médecine sociale

par

Brice Leclère
né le 6 février 1983 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2013

EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE
DANS SEPT PAYS D'EUROPE

Président : Monsieur le Professeur Henri-Jean Philippe

Directeur de thèse : Madame le Docteur Florence Molinié

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	7
A. CONTEXTE	7
LE CANCER DU SEIN, UN EXEMPLE DE LUTTE EN SANTE PUBLIQUE	7
SURVEILLANCE DE L'INCIDENCE DES CANCERS DU SEIN	8
B. CARACTERISTIQUES DES CANCERS DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE	9
DES FACTEURS DE RISQUES NON SUPERPOSABLES	9
UN PRONOSTIC PLUS SOMBRE	9
C. EVOLUTION DE L'INCIDENCE CHEZ LA FEMME JEUNE	10
DES RESULTATS HETEROGENES	10
EVOLUTION DES FACTEURS DE RISQUE DANS LES PAYS DU SUD DE L'EUROPE	11
OBJECTIFS DE L'ETUDE	13
II. MATERIEL ET METHODES	14
A. DONNEES D'INCIDENCE	14
SOURCES DES DONNEES	14
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	15
VARIABLES RECUEILLIES	15
B. METHODES D'ANALYSE	16
ANALYSE GRAPHIQUE EXPLORATOIRE	16
MODELISATION DE POISSON	17
ANALYSE AGE-PERIODE-COHORTE	17
III. RESULTATS	21
A. DESCRIPTION DES CAS	21
B. EVOLUTION DE L'INCIDENCE DANS LE TEMPS (EFFET PERIODE)	24
TAUX D'INCIDENCE STANDARDISES	24
EVOLUTION EN FONCTION DES PAYS	25
EVOLUTION EN FONCTION DE L'AGE	27
EVOLUTION EN FONCTION DU TYPE HISTOLOGIQUE	28
C. EFFET AGE, EFFET COHORTE	29
D. ETUDE AGE-PERIODE-COHORTE EN ITALIE	31
IV. DISCUSSION	34
A. UNE REELLE AUGMENTATION DE L'INCIDENCE	34
UNE HAUSSE PLUS MARQUEE CHEZ LES FEMMES LES PLUS JEUNES...	34
... ET POUR LES CARCINOMES CANALAIRES	34
B. DES CAUSES QUI RESTENT A IDENTIFIER	35
CHANGEMENTS DES PRATIQUES DE DIAGNOSTIC	35
CHANGEMENT D'EXPOSITION AUX FACTEURS DE RISQUE	36
C. HETEROGENEITE GEOGRAPHIQUE	37
UNE INCIDENCE PRESQUE DEUX FOIS PLUS ELEVEE EN BELGIQUE QU'EN BULGARIE	37
UNE TENDANCE A LA HAUSSE LINEAIRE DANS LA PLUPART DES PAYS	38
LE CAS DE L'ITALIE	39
D. CONCLUSION	40
REMERCIEMENTS	41
BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXES	46

I. Introduction

A. Contexte

Le cancer du sein, un exemple de lutte en santé publique

Un simple coup d'œil à la fiche technique (1) du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) à propos du cancer du sein permet d'avoir un bon aperçu du fardeau que représente cette maladie en termes de santé publique : avec 1,38 millions de nouveaux cas estimés en 2008, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde (23 % des cancers). Si sa survenue semble clairement influencée par le mode de vie occidental, avec une incidence jusqu'à 5 fois plus élevée dans les pays développés — hormis au Japon —, le cancer du sein est également le cancer de la femme le plus fréquent dans les pays en voie de développement. Quelle que soit la région du monde, le cancer du sein est la plus fréquente cause de décès par cancer chez la femme (près de 458 000 décès estimés au niveau mondial pour l'année 2008).

Au vu de ces chiffres et étant donné l'impact psychologique, affectif et social de cette maladie pour les patientes et leurs proches, on comprend aisément comment le cancer du sein est devenu un sujet d'intérêt pour les soignants, les chercheurs, et plus généralement pour le grand public. Cette maladie bénéficie en effet d'une couverture médiatique importante et fait l'objet de nombreuses initiatives caritatives. Parmi elles, la plus importante et la plus connue est sans doute celle du Ruban Rose, qui organise chaque année le *Breast Cancer Awareness Month*, une campagne internationale de sensibilisation à cette maladie.

L'un des buts de cette campagne est d'inciter les femmes à participer au dépistage du cancer du sein. En effet, de nombreux pays en Europe et en Amérique du Nord ont mis en place aux cours des années 1980 et 1990 des campagnes de dépistage organisé (2). La plupart de ces programmes proposent un dépistage gratuit aux femmes à partir de ce 50 ans, l'incidence spécifique la plus élevée dans ces pays étant observée entre 50 et 74 ans. L'objectif principal du dépistage est de diagnostiquer la maladie au plus tôt au cours de son histoire naturelle, lorsque la taille et l'extension de la tumeur sont suffisamment faible pour permettre une prise en charge thérapeutique efficace et ainsi réduire la mortalité spécifique de cette maladie. Si ce dernier point est aujourd'hui débattu, les

progrès thérapeutiques et l'amélioration des techniques diagnostiques ont certainement contribué à la baisse significative et continue de la mortalité par cancer du sein observée dans la plupart des pays développés depuis les années 1990 (Figure 1).

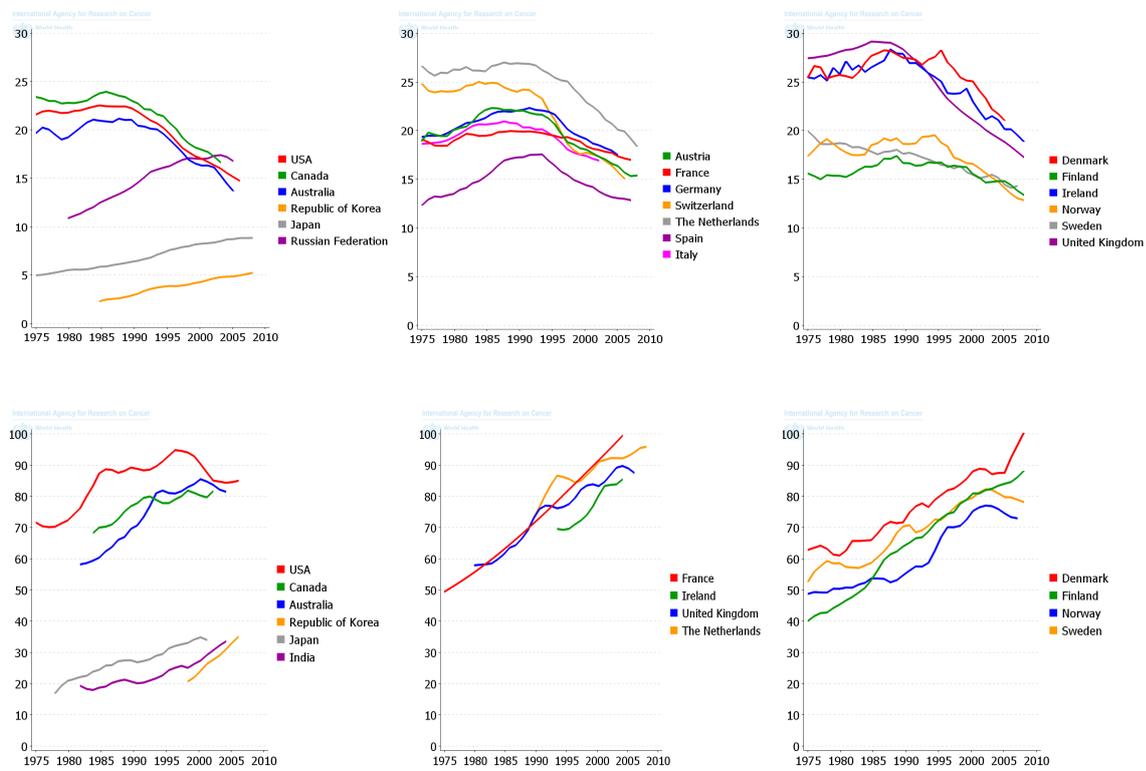


Figure 1. Evolution du taux de mortalité (haut) et d'incidence (bas) du cancer du sein dans plusieurs pays du globe, tous âges confondus. Taux pour 100 000 standardisés sur l'âge. Globocan 2008, IARC

Surveillance de l'incidence des cancers du sein

L'évolution de l'incidence a également fait l'objet de maintes études détaillées, grâce aux données de surveillance épidémiologique des registres des cancers disponibles à travers le monde. Après une hausse constante depuis les années 1990 et la mise en place des campagnes de dépistage, une diminution significative a été observée au début des années 2000 dans plusieurs pays développés (Figure 1). Cette baisse soudaine de l'incidence a été attribuée par de nombreux auteurs à la diminution de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause (3-7).

Globalement, étant donné la distribution de l'âge des cas de cancer du sein, l'évolution de l'incidence des cancers du sein chez les femmes de 40 et plus est donc bien connue. Cependant, 5 à 10% des cancers du sein sont diagnostiqués chez des femmes de moins

de 40 ans (8). Parmi cette population spécifique, les cancers présentent généralement des caractéristiques particulières, tant du point de vue épidémiologique qu'au niveau thérapeutique.

B. Caractéristiques des cancers du sein chez la femme jeune

Des facteurs de risques non superposables

Tout d'abord, les facteurs de risque du cancer du sein ne sont pas tout à fait identiques en fonction de l'âge des femmes. La plupart sont communs aux femmes jeunes et plus âgées, tels qu'une ménarche précoce, un âge élevé au premier enfant, un niveau d'éducation élevé, une exposition aux rayonnements ionisants et certains facteurs nutritionnels (p. ex. une consommation élevée de viande rouge, faible de fruits et légumes) (9–11). Cependant, certains de ces facteurs communs semblent provoquer une augmentation du risque de cancer plus importante chez la femme jeune ; c'est le cas notamment des antécédents familiaux de cancers du sein (9–12), d'une consommation importante d'alcool (10–12) et de l'exposition hormonale in utero (12). L'utilisation récente d'un contraceptif oral est quant à elle un facteur de risque spécifique de la femme avant la ménopause (11,13).

Mais, fait plus étonnant, d'autres facteurs pourraient jouer un rôle opposé en fonction de l'âge. Ainsi, l'obésité est un facteur de risque connu du cancer du sein chez la femme ménopausée mais serait un facteur protecteur avant la ménopause (9,10). A l'inverse, la parité est classiquement reconnue comme un facteur protecteur du cancer du sein, mais peut être considérée chez la femme jeune comme un facteur de risque, du fait de l'augmentation de risque observée pendant et au décours d'une grossesse (9,10).

Un pronostic plus sombre

L'autre caractéristique principale du cancer du sein chez la femme jeune est malheureusement son pronostic plus sombre : la survie spécifique est moindre tandis que le risque de récurrence augmente (10,11,14). Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer cette différence. Tout d'abord, il semble que la maladie au moment du diagnostic soit plus avancée chez les femmes jeunes, avec notamment une lésion de taille plus importante, un envahissement lymphatique et vasculaire plus fréquent et

globalement un stade plus élevé (10–12,14,15). L’histologie des lésions chez ces femmes semblent également plus agressives, moins bien différenciées, et de prolifération plus rapide (12,15,16). La réponse à la chimiothérapie est aussi moins importante chez la femme jeune et les lésions sont moins hormonosensibles (10,12,16). Un papier de Anders et al. de 2009 (10) fournit une synthèse saisissante de la complexité et des conséquences importantes de la prise en charge thérapeutique de ces jeunes patientes : mastectomie, infertilité secondaire au traitement, les représentations de leurs corps et de leur féminité sont mises à rude épreuve et les conséquences émotionnelles et psychiques semblent d’autant plus importantes que l’âge au diagnostic est jeune. Il existe d’ailleurs des recommandations de prise en charge spécifiques pour les femmes jeunes de moins de 35 ans. Au vu de ces caractéristiques péjoratives, on comprend aisément que le cancer du sein chez la femme jeune soit devenu un sujet particulier de préoccupation des soignants.

C. Evolution de l’incidence chez la femme jeune

Des résultats hétérogènes

Malgré l’intérêt que soulève cette maladie, il existe à ce jour peu d’études permettant d’évaluer l’évolution de l’incidence des cancers du sein chez la femme jeune et les conclusions formulées ne sont pas consensuelles. Ceci est sans doute en partie lié à des définitions différentes en fonction des études pour catégoriser les femmes « jeunes » – moins de 50 ans, 45 ans ou 40 ans. Certaines études ont décrit l’évolution du cancer du sein chez l’ensemble des femmes, en utilisant des classes d’âge relativement larges. Aucune de ces études n’a mis en évidence d’évolution significative de l’incidence chez les femmes de moins de 50 ans au Canada, en Italie, en Norvège, en Belgique et en Australie (17–22).

Aux Etats-Unis, les résultats sont contrastés. Certaines études indiquaient une stabilité de l’incidence chez la femme de moins de 50 ans (3,23). Une autre étude montrait un effet cohorte important, responsable d’une diminution du risque de développer un cancer du sein chez les femmes de 30-39 ans nées après 1945 (- 0,24 % par an) entre 1990 et 2002 (24). Une dernière étude a mis en évidence une augmentation des taux d’incidence de cancer du sein chez les femmes de race blanche de moins de 40 ans (+ 1,47 % par an) entre 1992 et 2004 (25).

En Europe, plusieurs études ont observé une augmentation significative de l'incidence des cancers du sein au cours des dernières décennies. Ainsi, l'analyse des registres des cancers espagnols a montré une augmentation de 1,7 % par an entre 1980 et 2004 chez les femmes de 25 à 44 ans (26). Une étude menée chez les femmes résidant dans le canton de Genève a révélé une hausse significative de l'incidence de 0,9 % entre 1975 et 2006 chez les femmes âgées de 25 à 39 ans (27), alors que l'étude des données de deux autres cantons suisses francophones n'a pas permis de mettre en évidence de hausse significative dans cette population entre 1995 et 2005 (28). En France, l'analyse des données du réseau Francim a révélé une augmentation modérée mais constante (+ 0,65 % par an) de l'incidence des cancers invasifs du sein chez les femmes de 15-39 ans entre la période 1983-1987 et la période 1998-2002 (29). Enfin, une étude récente, regroupant les données de 17 registres européens, a mis en évidence une augmentation moyenne de 3,2 % par an chez les 20-29 ans et de 1,4 % chez les 30-39 ans de 1995 à 2006 (30). Les résultats n'étaient cependant significatifs que pour les données agrégées et les évolutions par registres étaient variables : elles s'étendaient notamment pour les 20-29 ans de - 5,5 % par an en Slovaquie à +14,1 % par an dans le canton de Genève.

Evolution des facteurs de risque dans les pays du sud de l'Europe

Dans cette dernière étude, la grande variabilité des tendances observées entre les différents pays européens pourrait s'expliquer par des évolutions différentes des facteurs de risque du cancer du sein de la femme jeune. Concernant la consommation d'alcool, par exemple, il a été observé ces dernières années une homogénéisation européenne, résultant en une baisse de la consommation totale d'alcool dans les pays du Sud de l'Europe, de culture viticole, et une augmentation dans les pays d'Europe du Nord et de l'Est (31). D'autres déterminants du cancer du sein ont connus une évolution parallèle dans les pays du Sud de l'Europe : augmentation de la prévalence de l'obésité (31), diminution de l'âge à la ménarche (32), baisse de la fécondité (Figure 2) et augmentation de l'âge à la première grossesse (Figure 3). Ceci peut laisser supposer une évolution également parallèle de l'incidence dans ces pays.

Ces constatations ont conduit le Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement des cancers dans les pays de langues latines (GRELL, www.grell-network.org) à conduire une étude sur l'évolution de l'incidence et des caractéristiques histopronostiques des

cancers du sein chez la femme jeune dans les pays du sud de l'Europe. L'agrégation des données de plusieurs pays devait en effet permettre d'atteindre une puissance statistique suffisante pour l'étude des caractéristiques histopronostiques. Le travail exposé dans la présente thèse s'inscrit dans cette étude et en constitue la première partie, portant essentiellement sur l'évolution de l'incidence.

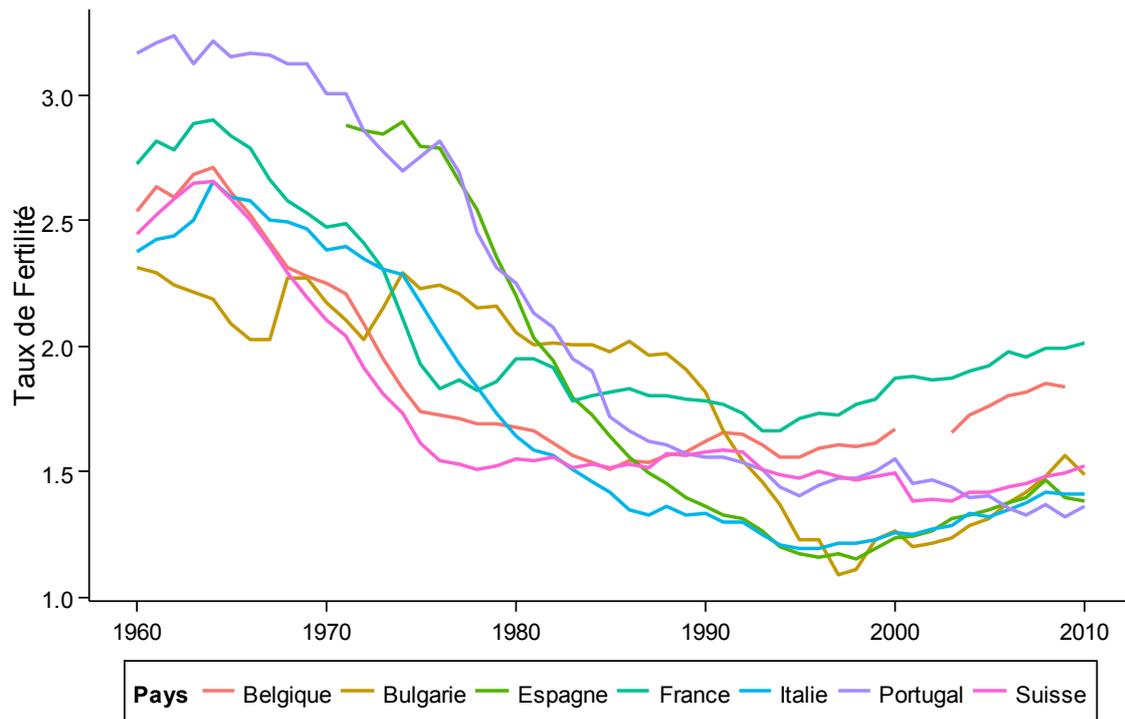


Figure 2. Evolution de l'indicateur conjonctuel de fécondité dans les différents pays participant à l'étude.

© Données Eurostat

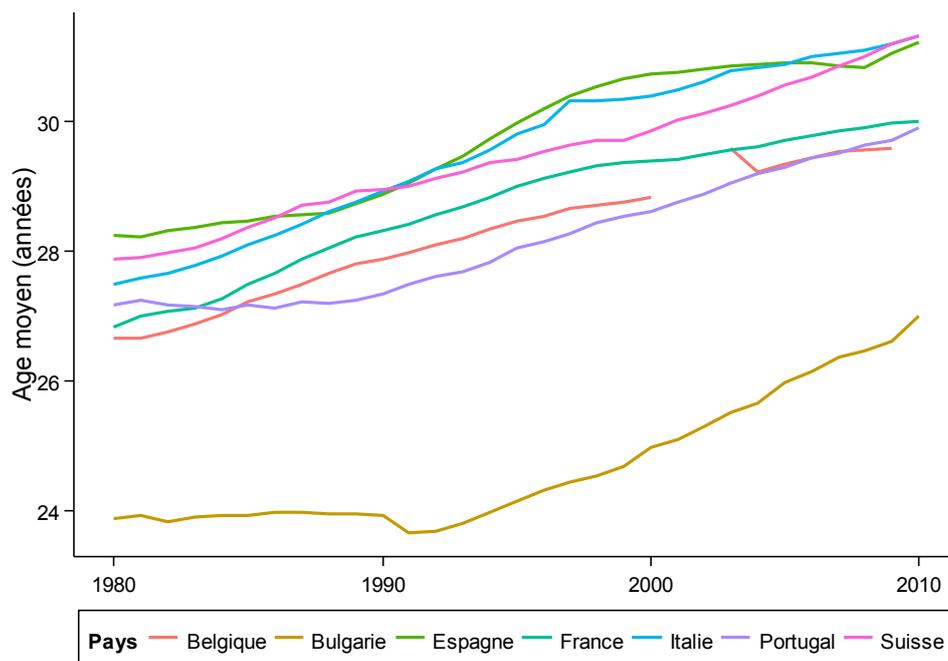


Figure 3. Evolution de l'âge moyen à la première grossesse dans les pays participant à l'étude.

© Données Eurostat

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de la présente étude était de confirmer ou d'infirmer une récente augmentation de l'incidence des cancers du sein chez la femme jeune dans les pays du sud de l'Europe.

L'objectif secondaire était de décrire au mieux l'évolution de l'incidence, notamment en fonction de l'âge, du type histologique et des entités spatiales.

II. Matériel et méthodes

A. Données d'incidence

Sources des données

Les données étaient issues pour la plupart de registres des cancers en population européens membres du GRELL (Belgique, Espagne, France, Italie, Portugal et Suisse), mais également du registre national de Bulgarie. Au total, 40 registres issus de ces sept pays ont accepté de participer à cette étude. La plupart des registres couvraient les populations de zones administratives infra nationale, mais des données pour l'ensemble du pays étaient disponibles pour la Belgique et la Bulgarie.

Cependant, en raison d'une durée d'observation inférieure ou égale à 5 ans, les données des registres italiens de Brescia et de Catanzaro, ainsi que celles des régions belges de Wallonie et de Bruxelles Capitale n'ont pas été retenues pour l'analyse. La collecte des données dans la région flamande ayant commencé plus tôt que celles des autres régions, cette dernière a en revanche été retenue. Au final, avec les 37 registres retenus (Figure 4), les couvertures des populations cibles nationales des pays participant variaient pour l'année 2000 de 9,5 % en Espagne à 100 % en Bulgarie – 13,9 % en Suisse, 14,4 % en France, 17,3 % en Italie, 57,1 % en Belgique, 74,9 % au Portugal.¹ En fonction des registres, les périodes pour lesquelles les données étaient disponibles variaient de 8 à 19 ans avec une première année d'enregistrement comprise entre 1990 et 1999. Les caractéristiques des données des registres retenus sont disponibles en annexes.

¹ Données démographiques © Eurostat (33)

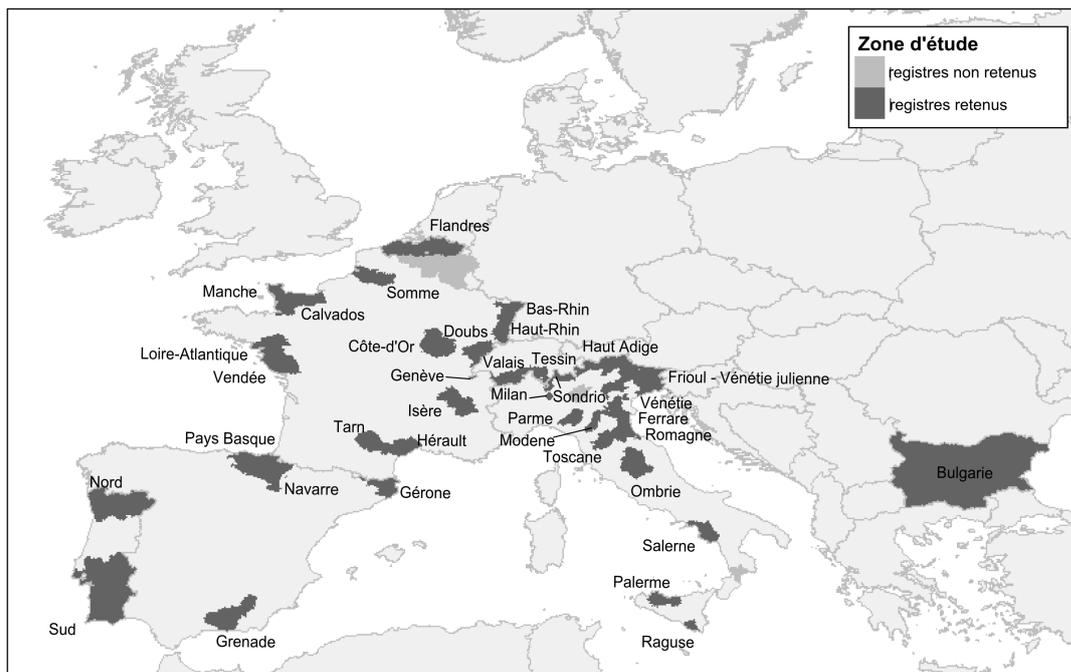


Figure 4. Zones couvertes par les registres participant à l'étude

Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les primo-carcinomes invasifs du sein diagnostiqués chez une femme de moins de 40 ans résidant dans un territoire couvert par un registre participant et considérés comme incidents selon les règles internationales communes de l'European Network of Cancer Registries (ENCR)² ont été inclus dans l'analyse. La date de diagnostic, également définie selon les règles ENCR, devait être comprise entre le 01/01/1990 et le 31/12/2008.

Les carcinomes canauxiers *in situ* du sein homo ou controlatéral étaient exclus, tout comme les sarcomes et les lymphomes du sein. Les autres critères d'exclusion étaient l'existence d'un antécédent d'un cancer du sein invasif contro ou homolatéral et le sexe masculin.

Variables recueillies

Les données utiles pour la sélection des cas ainsi que pour l'analyse de l'évolution de l'incidence ont été recueillies :

- identification du registre,
- date de naissance,

² Les principales règles de codage des cancers incidents selon l'ENCR sont disponibles en annexes

- date de diagnostic,
- base de diagnostic (selon les règles ENCR),
- codes topographique et histologique selon la 3^{ème} version de la classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O-3) de l'Organisation mondiale pour la santé.

Le type histologique des cancers a été réparti en trois catégories selon le code CIM-O : carcinomes canaux (code 8500), carcinomes lobulaires ou mixtes (8520 et 8522), néoplasies et carcinomes sans autre indication (SAI, 8000 à 8010 et 8140) et autres. Les cancers SAI correspondaient à des lésions dont le code CIM-O était considéré peu précis.

B. Méthodes d'analyse

Analyse graphique exploratoire

Après description des cas, l'analyse de l'évolution de l'incidence des cancers du sein chez les femmes âgées de 15 à 39 ans s'est tout d'abord appuyée sur la représentation graphique de l'évolution des taux annuels d'incidence standardisés (TIS). Pour assurer une comparaison au niveau international, ces taux d'incidence étaient standardisés par rapport une population-type mondiale tronquée.

Afin de différencier une évolution constante d'une évolution plus complexe présentant des points de rupture, la linéarité de l'évolution des TIS a été testée. En effet, le cancer du sein chez la femme jeune étant une maladie relativement rare, le taux d'incidence peut connaître de grandes variations en fonction du temps du fait d'une fluctuation aléatoire. Plusieurs outils ont été développés afin de mettre en évidence des changements dans l'évolution temporelle d'un taux d'incidence. L'un des plus couramment utilisés fait appel au logiciel Joinpoint (34), diffusé par le National Cancer Institute des Etats-Unis et dont le principe repose sur l'utilisation de régressions linéaires par morceaux, après identification de points de rupture (35). Bien que très utilisé, ce logiciel repose sur des choix a priori dont les modifications peuvent entraîner de grandes différences dans les résultats (36). Pour ces raisons, nous avons préféré utiliser une méthode de lissage basée sur un modèle additif généralisé, appelée spline de lissage, qui apparaît plus souple d'utilisation que la régression Joinpoint. Afin de déterminer la valeur optimale du paramètre de lissage du spline, différents modèles ont

été comparés selon le critère d'Akaike corrigé. Cela a permis de sélectionner le lissage présentant le meilleur compromis entre adéquation aux données et parcimonie des coefficients. La même méthode a par la suite été utilisée afin d'étudier l'évolution des taux d'incidence en fonction des groupes d'âge et des cohortes.

Modélisation de Poisson

Cette première analyse a été ensuite complétée par un modèle de Poisson sur les données agrégées par pays. Ceci a permis de déterminer des taux de variation annuels moyens (TVAM) global et spécifiques par pays et tranches d'âge – après introduction d'une interaction temps-pays puis temps-âge. La prise en compte simultanée des variations par classe d'âge et pays n'a pas été réalisée par manque de puissance statistique.

Afin de considérer la variabilité des taux d'incidence entre chaque pays, un effet aléatoire a été introduit à la fois sur l'intercept et sur la pente (c'est-à-dire l'effet temps) en considérant le pays comme variable de groupement. Cette méthode a permis de considérer les pays comme faisant partie d'un échantillon aléatoire d'un groupe plus vaste de pays. Cela avait l'avantage de permettre une généralisation plus large de nos résultats. Au sein de chacun des pays possédant plusieurs registres, la variabilité de l'incidence a été prise en compte de la même manière.

Analyse âge-période-cohorte

Nous avons souhaité compléter cette analyse par une étude de type âge-période-cohorte (voir encadré 1 pour un rappel méthodologique). En effet, au-delà de l'analyse des effets de l'âge et du temps (ou période), une analyse complète de l'évolution de l'incidence d'une maladie doit également prendre en compte l'effet cohorte, ou génération. La cohorte « c » peut être définie mathématiquement à l'aide de l'âge « a » et de la période « p » de la manière suivante : $c = p - a$. Afin d'obtenir le nombre de personnes à risque pour chaque cohorte, les intervalles de périodes et d'âge doivent être identiques (37). Dans notre étude, le nombre de personnes-années étant disponible par âge quinquennal, les périodes ont été définies par intervalles de 5 ans. Cette méthode amène à la construction de cohortes relativement larges, dont les intervalles se superposent en partie (38). Ainsi, les femmes âgées de 20 à 24 ans à la période 2004-2008 pouvaient

être nées entre 1979 et 1988. Sur la même période, les femmes âgées de 25 à 29 ans appartenaient à la cohorte 1974-1983.

Encadré 1 : rappel méthodologique

La problématique âge-période-cohorte est un écueil bien connu des épidémiologistes, mais également des démographes et des sociologues. Elle est inhérente à l'analyse des tendances temporelles d'un objet d'étude, qu'elles soient entreprises de manière longitudinale ou basée sur la répétition d'études transversales. Elle traduit le lien étroit entre trois dimensions ayant chacune potentiellement un effet sur l'évolution temporelle du phénomène étudié : l'âge, la période et la cohorte.

Effet âge :

Concernant le cancer du sein, l'effet de l'âge a été souvent décrit : l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge jusqu'à 45-50 ans, âge à partir duquel l'augmentation commence à ralentir. Ce phénomène, appelé le *crochet de Clemmesen* (*Clemmesen's hook*)(39), a été attribué à la ménopause. L'incidence spécifique continue d'augmenter plus lentement, excepté chez les femmes les plus âgées pour lesquelles l'incidence chute, probablement en raison de diagnostics non réalisés.

Effet période :

Un effet période correspond à un changement au cours du temps ayant un impact transversal (**Figure 5**) sur l'ensemble des classes d'âges, quelle que soit la génération de naissance. Pour le cancer du sein, par exemple, une amélioration des techniques diagnostiques d'imagerie pourrait conduire à un tel effet, à condition que l'amélioration soit équivalente quelque soit l'âge.

Effet cohorte :

L'effet cohorte est également appelé effet génération, la cohorte correspondant ici à la cohorte de naissance. Contrairement à la période, le changement s'opère ici de façon longitudinale, touchant toutes les femmes d'une même génération quel que soit leur âge. Concernant le cancer du sein, de nombreux facteurs de risque sont susceptibles de

varier de cette manière, telle que la consommation d'alcool ou l'âge des premières règles.

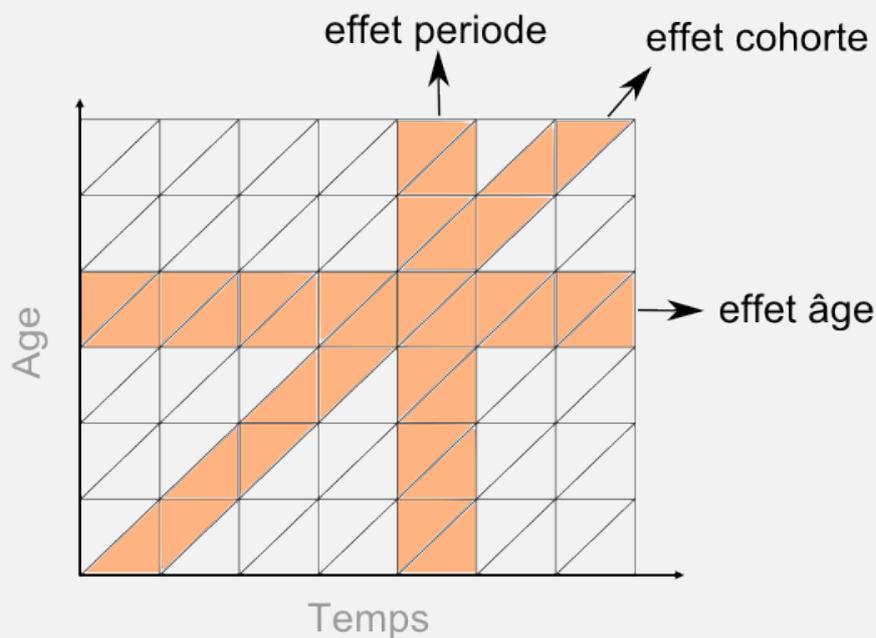


Figure 5. Diagramme de Lexis : représentation des effets âge, période et cohorte

La linéarité liant les trois effets doit être prise en compte lors d'une analyse âge-période-cohorte, car elle entraîne des effets notables. Premièrement, un changement continu de l'incidence au cours des périodes amènerait automatiquement un changement continu de l'incidence au fil des cohortes, et inversement. Dans de tels cas, il est donc impossible de faire la part de l'effet cohorte et de l'effet période. On parle alors de dérive temporelle, ou *drift* en anglais (37,40). Cet effet peut être considéré comme une quatrième composante de l'analyse, représentant l'effet linéaire conjugué de l'âge et de la cohorte.

Deuxièmement, la colinéarité parfaite entre ces trois effets interdit l'identification des coefficients du modèle âge-période-cohorte (APC) à moins d'imposer certaines contraintes arbitraires (38,40,41). Sans ces contraintes, en effet, une infinité de coefficients pourraient tout aussi bien correspondre aux données observées. Avec ou sans contrainte, le calcul de la vraisemblance du modèle reste cependant possible et permet de tester si les différents effets améliorent ou non significativement le modèle par le test du rapport de vraisemblance. La méthode employée dans cette étude était

celle proposée par Carstensen (41) : après une étude graphique des différents effets, la significativité de ces derniers était estimée par la comparaison des différents modèles emboîtés (Figure 6).

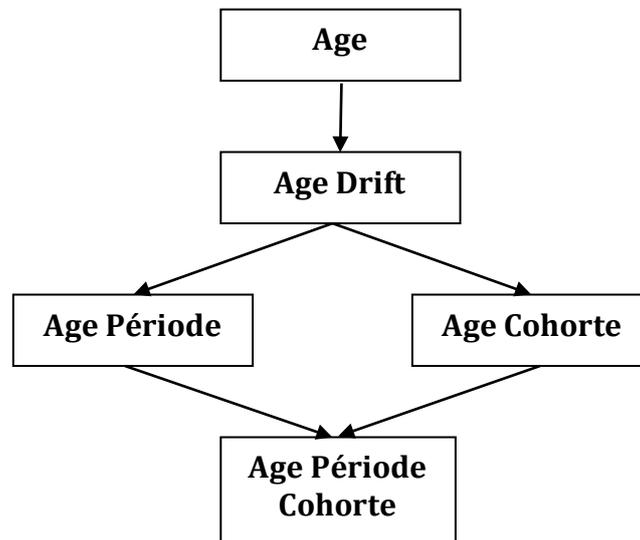


Figure 6. Effets des différents modèles emboîtés de l'analyse âge-période-cohorte

Il est à noter que seuls les modèles âge-période et âge-cohorte ne sont pas emboîtés et donc non directement comparables par le test du rapport de vraisemblance ; notons également que l'effet drift est intégré dans ces deux modèles respectivement à l'effet période et à l'effet cohorte. Dans le modèle complet APC, le drift est intégré soit à l'effet période, soit à l'effet cohorte, tandis que la pente de l'autre effet est contrainte à zéro par projection orthogonale (38,41). Cet effet libéré de la tendance linéaire peut alors s'interpréter comme une courbure, un écart à la tendance linéaire. C'est cette contrainte supplémentaire qui permet l'identification des estimations des coefficients du modèle.

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 2.15.0 (42). Le modèle mixte a été mis en œuvre à l'aide du paquet lme4 (43) et la méthode de Carstensen pour la modélisation APC a été réalisée grâce au paquet Epi (44).

III. Résultats

A. Description des cas

Sur l'ensemble de la zone et de la période d'étude, 23 925 cancers invasifs du sein ont été enregistrés chez des femmes de moins de 40 ans. Pour la grande majorité de ces cancers, le diagnostic a été réalisé à l'aide d'un examen microscopique (98,6 %), c'est-à-dire au moyen d'un examen histologique de la tumeur principale (96,6 %), d'une cytologie (1,7 %) ou d'un examen histologique d'une métastase (0,3 %). La proportion de cas diagnostiqués à partir d'examen microscopiques variait en fonction des pays, de 94,5 % en Bulgarie à 100 % en Suisse ($p < 0,001$) ; elle augmentait également avec le temps : 97,7 % entre 1990 et 1999, 99,2 % sur la période 2000-2008, ($p < 0,001$).

L'âge médian des femmes au moment du diagnostic était de 36 ans, avec un minimum à 15 ans. La majorité des cancers (63,5 %) ont été diagnostiqués chez des femmes âgées de 35 à 39 ans, 27,4 % chez des femmes de 30 à 34 ans et 9,1 % chez des femmes de moins de 30 ans. Ces proportions étaient variables en fonction du pays ($p < 0,001$) : le pourcentage de cancers survenant chez des femmes de 35 à 39 ans s'étendait ainsi de 60,9 % au Portugal à 65,6 % en Italie (figure 7).

Au sein d'un même pays, en revanche, ces résultats ne variaient pas significativement en fonction des registres, excepté en France ($p = 0,008$). La proportion de cancers survenant chez des femmes âgées de 35 à 39 ans variait en effet de 54,8 % dans le Doubs à 69,2 % dans le Calvados. Il n'a pas été mis en évidence de variation significative de la répartition de ces classes d'âges en fonction du temps, ni au niveau global, ni au sein de chaque pays.

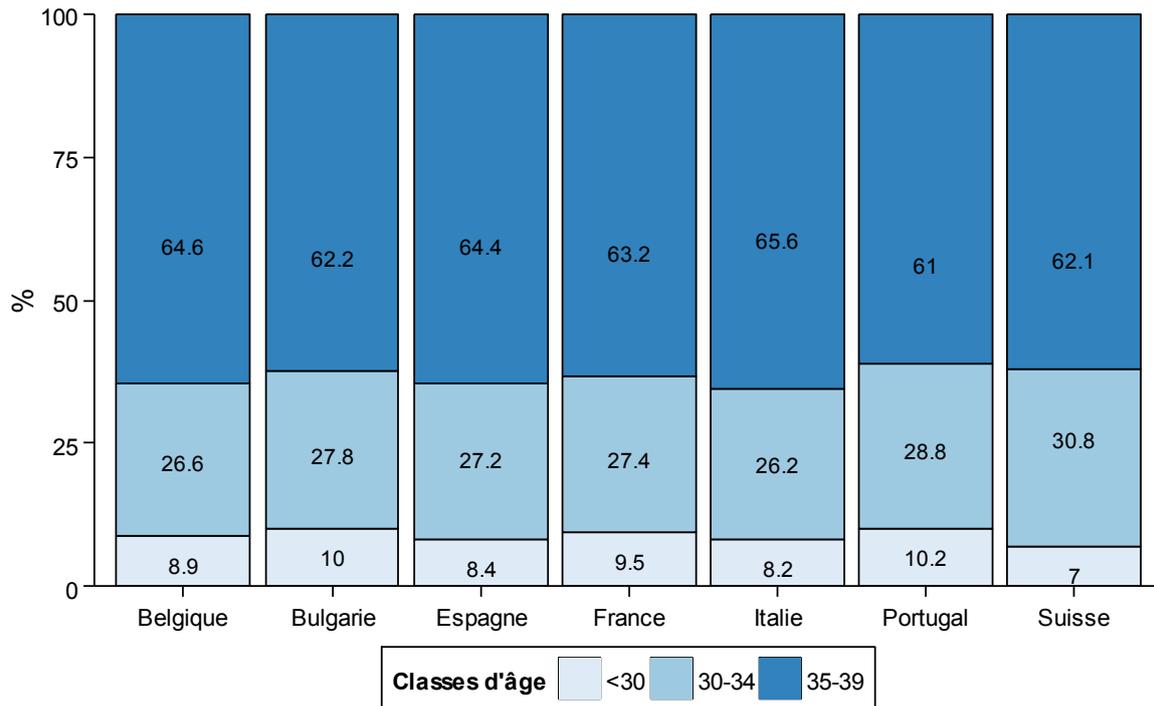


Figure 7. Répartition des cas en classes d'âge en fonction des pays

Près des trois quarts des tumeurs recensées correspondaient à des carcinomes canalaux (74,3 %) ; la fréquence des carcinomes lobulaires était de 9,2 % et les autres lésions correspondaient à d'autres types histologiques (10,3 %) ou à des cancers SAI (6,2 %).

Les fréquences des différents types histologiques étaient significativement différentes en fonction des pays ($p < 0,001$) (figure 8) mais également au sein de chaque pays en fonction des registres.

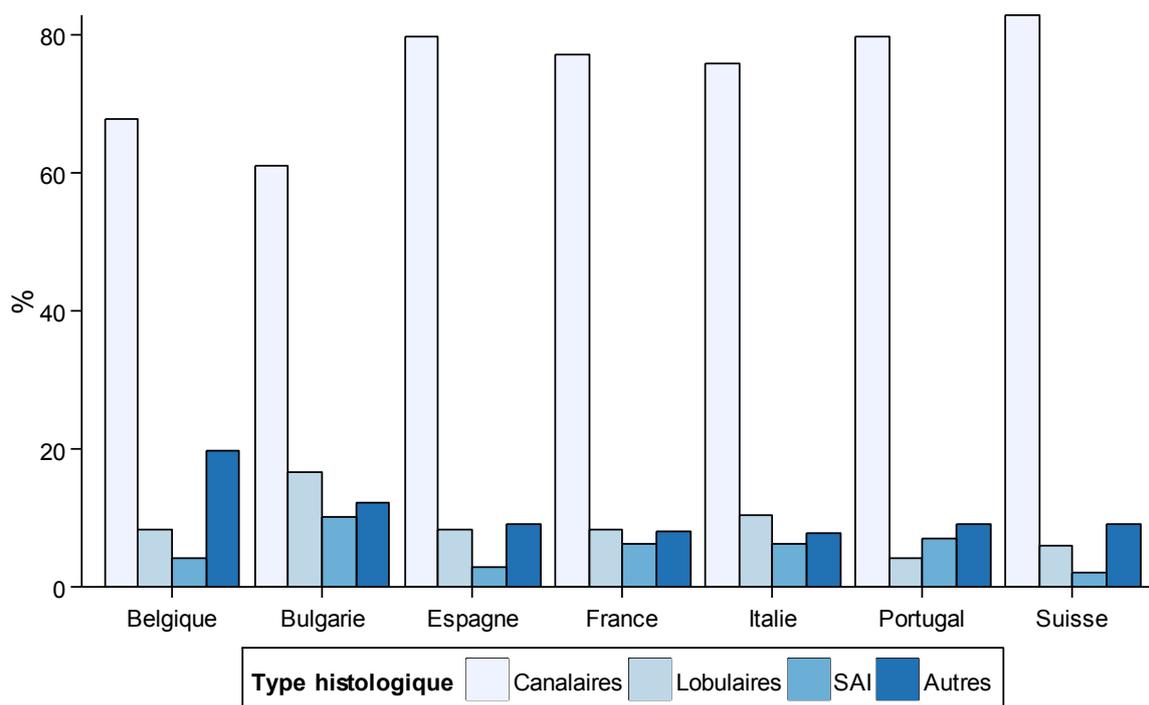


Figure 8. Proportions des différents types histologiques des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans (Europe)

Les types histologiques variaient également de façon significative en fonction de l'âge ($p < 0,001$). En effet, de 7,9 % chez les femmes de moins de 35 ans, la proportion de cancers lobulaires augmentait à 10,0 % pour la tranche d'âge 35-39 ans, tandis que la proportion des cancers catégorisés « autres » diminuait (respectivement 11,5 % chez les moins de 35 ans contre 9,6 % chez les 35-39 ans). Les fréquences des cancers canaux et SAI restaient en revanche stable en fonction des classes d'âge (figure 9).

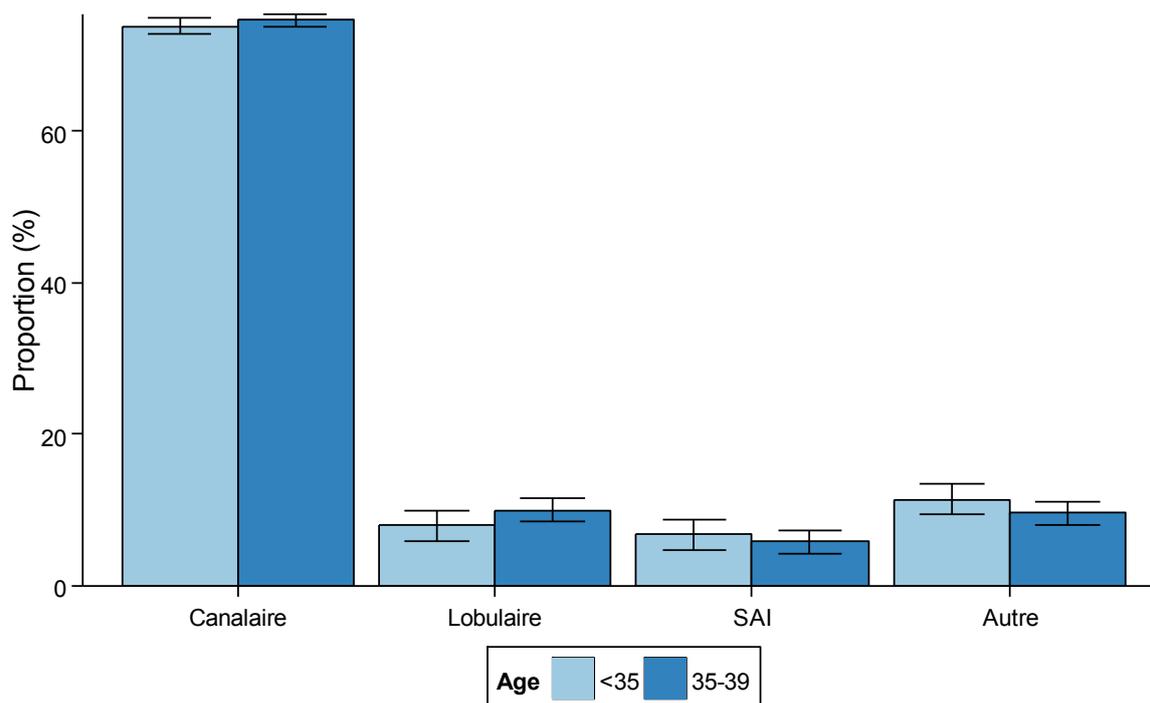


Figure 9. Fréquence des types histologiques selon la classe d'âge et intervalles de confiance à 95 %

B. Evolution de l'incidence dans le temps (effet période)

Taux d'incidence standardisés

Sur l'ensemble de la période de recueil, les taux d'incidence standardisés étaient significativement différents entre les différents pays (Tableau I), variant de plus de 12 cancers pour 100 000 personne-années en Bulgarie à plus de 21 pour 100 000 en Belgique.

	TIS	IC ₉₅
Belgique	21,60	21,59 - 21,60
Bulgarie	12,57	12,56 – 12,57
Espagne	14,45	14,44 – 14,45
France	17,99	17,99 – 17,99
Italie	16,44	16,44 – 16,44
Portugal	14,54	14,54 – 14,54
Suisse	14,47	14,47 – 14,47
Ensemble	15,95	15,95 – 15,95

Tableau I. Taux d'incidence standardisé pour 100 000 personne-années sur l'ensemble de la période d'étude (TIS) et intervalle de confiance à 95 % (IC₉₅) par pays

Evolution en fonction des pays

D'après les estimations du modèle mixte, l'augmentation moyenne du taux d'incidence était de 1,2 % [0,6 ; 1,7]³ par an sur l'ensemble de la période et de la zone couverte. Les effets aléatoires étaient significatifs à la fois sur l'ordonnée à l'origine et la pente ($p < 0,001$), signifiant une hétérogénéité respectivement des niveaux d'incidence et des évolutions entre les pays. Ces constatations étaient cohérentes avec les résultats de l'analyse graphique et peut être observée sur la Figure 10. Dans la plupart des pays, l'évolution semblait linéairement croissante, avec une augmentation significative du taux d'incidence au Portugal, en France et en Italie. Cependant, En Italie et en Bulgarie, l'évolution n'apparaissait pas linéaire avec des points d'inflexions constatés au début des années 2000. Des régressions de Poisson ont donc été réalisées séparément sur les périodes 1990-2001 et 2001-2008. Ces analyses complémentaires ont permis de mettre en évidence en Italie une hausse constante de 2,3 % [1,1 ; 3,5] suivie d'une baisse significative de -2,3 % [-4,1 ; -0,5] dès 2001. En Bulgarie, le taux d'incidence est resté stable jusqu'à la dernière période où elle a entamé une hausse significative de +2,4 % [0,2 ; 4,6] par an.

Les modèles mixtes réalisés par pays n'ont en revanche pas mis en évidence de variation entre les registres d'un même pays, que ce soit concernant le niveau de l'incidence ou de son évolution.

³ les nombres entre crochets correspondent aux intervalles de confiance à 95 %

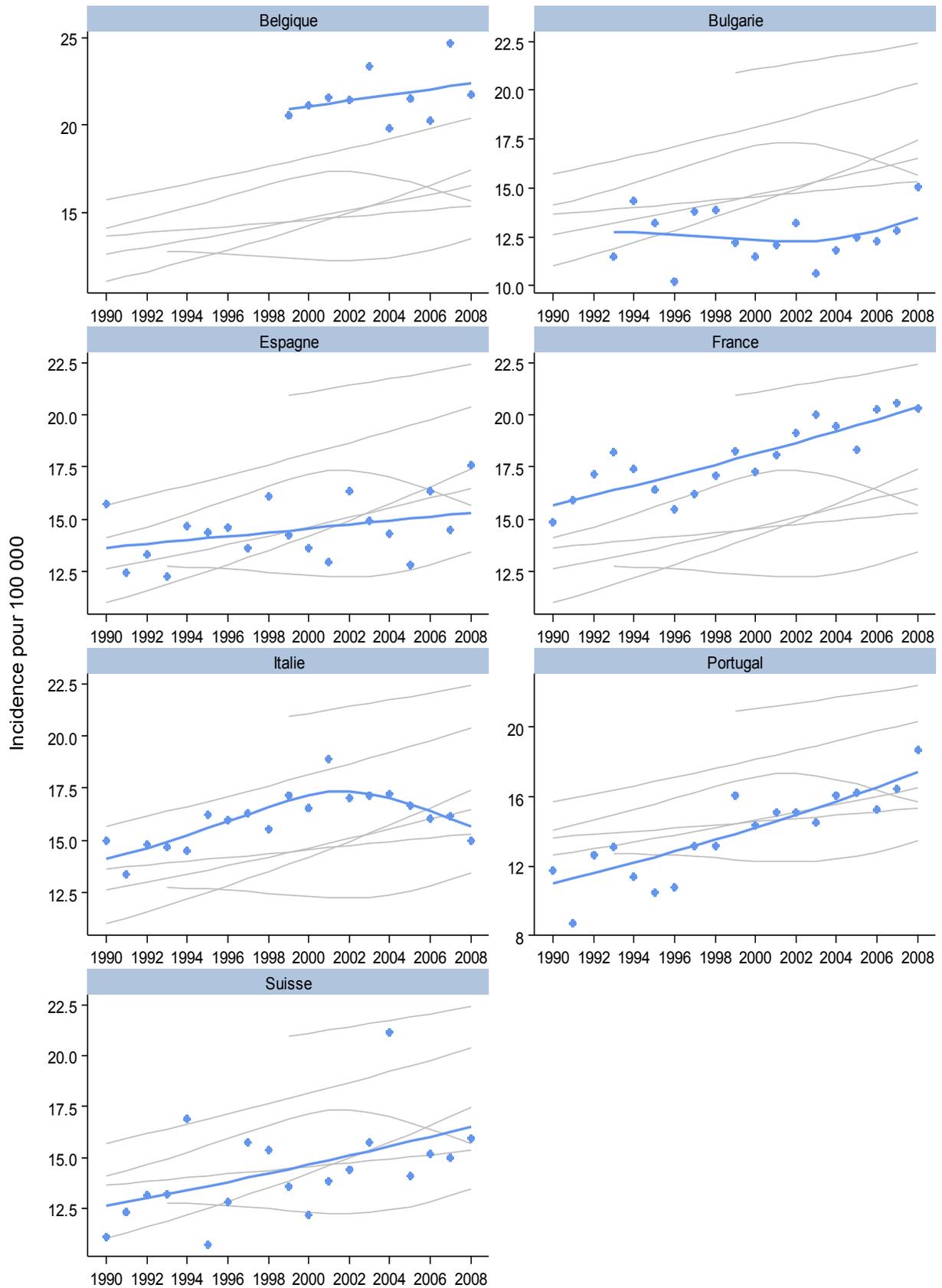


Figure 10. Taux d'incidence standardisés annuels (symboles) et spline de lissage (lignes) du cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans par pays. Afin d'assurer la comparaison, les splines de lissage des autres pays sont présents en gris dans chaque sous-figure.

Pays	TVAM (%)	IC₉₅
Belgique	0,6	-0,7 ; 1,9
Bulgarie	0,2	-0,5 ; 0,9
Espagne	0,7	-0,1 ; 1,4
France	1,5	1,0 ; 1,9
Italie	0,7	0,1 ; 1,4
Portugal	2,7	2,0 ; 3,4
Suisse	0,7	-0,1 ; 1,4

Tableau II : Taux de variation annuel moyen (TVAM) et intervalles de confiance à 95 % par pays sur l'ensemble de la période d'étude

Evolution en fonction de l'âge

Outre le pays, l'évolution de l'incidence dans le temps était également différente en fonction des classes d'âge (Figure 11). Les TVAM respectifs étaient en effet significativement différents : +2,0 % [1,5 ; 2,4] en moyenne par an chez les 15-34 ans contre +1,1 % [0,8 ; 1,4] chez les femmes âgées de 35 à 39 ans.

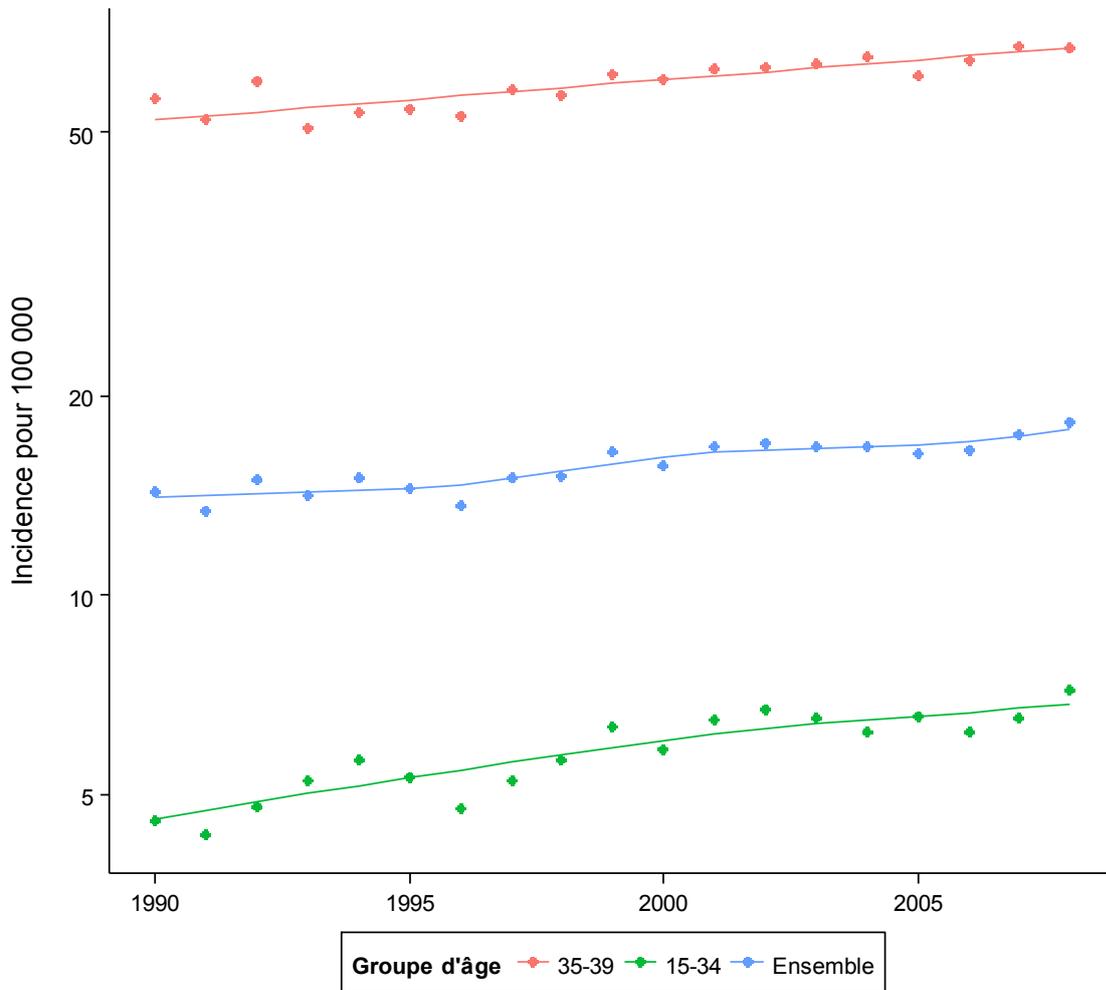


Figure 11. Taux d'incidence (symboles) et splines de lissage (lignes) du cancer du sein chez la femme de moins de 40 ans par classe d'âge. Ensemble des données agrégées

Evolution en fonction du type histologique

L'évolution de l'incidence différait également en fonction des types histologiques (Figure 12). L'augmentation de l'incidence était plus importante pour les carcinomes canaux (3,7 % [3,5 ; 3,8]) que pour les carcinomes lobulaires (+0,8 % [0,5 ; 1,2]).

Les cancers de catégorisation peu précise (SAI) étaient de moins en moins fréquents avec le temps, leur incidence diminuant en moyenne de près de 4,9 % [5,3 ; 4,5] par an. L'incidence des autres formes histologique est quant à elle restée stable au cours de la période d'étude (TVAM -0,2 % [-0,6 ; 0,1]).

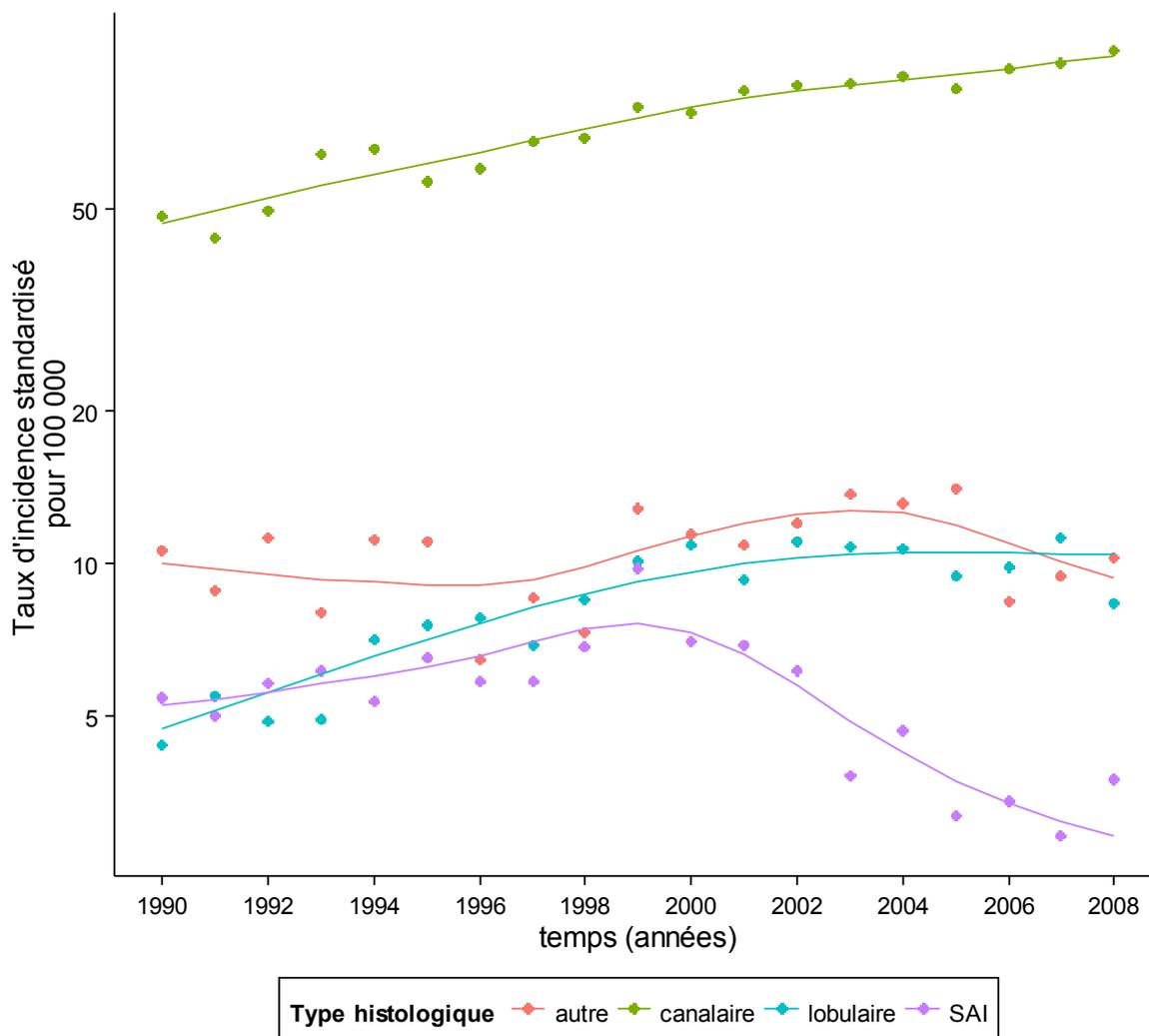


Figure 12. Taux d'incidence standardisé pour 100 000 personne-années (symboles) et spline de lissage (lignes) en fonction du temps pour chaque classes histologiques (échelle loglineaire)

C. Effet âge, effet cohorte

Selon l'âge quinquennal au diagnostic, le taux d'incidence spécifique s'étendait de 0,13 [0,08 ; 0,18] pour 100 000 chez les femmes de 15-19 ans à 60,27 [59,31 ; 61,23] pour 100 000 chez les femmes de 35-39 ans. L'augmentation de l'incidence avec l'âge n'était cependant pas log-linéaire et présentait un ralentissement progressif pour les deux classes d'âge les plus élevées (Figure 13). L'évolution de l'incidence selon l'âge apparaissait similaire dans l'ensemble des pays.

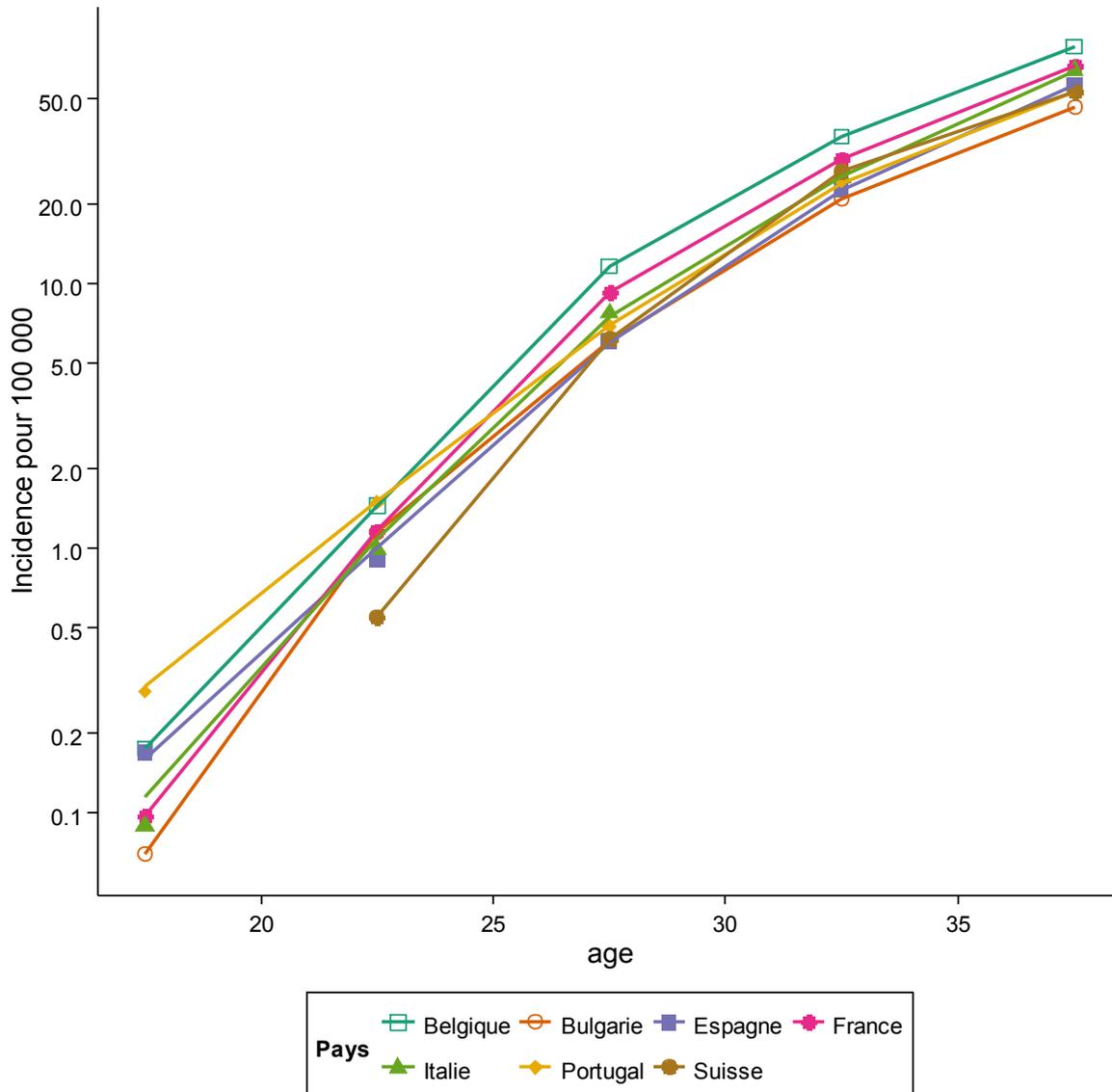


Figure 13. Taux d'incidence spécifiques par âge quinquennal (symboles) et splines de lissage (lignes) en fonction des pays

Le taux d'incidence décroissait progressivement au fil des cohortes de naissance, variant de 0,34 cas [-0,13 ; 0,80] pour 100 000 pour la cohorte 1984-1993 à 55,36 cas [54,97 ; 55,76] pour 100 000 pour la cohorte 1954-1963 (Figure 14). Cette décroissance reflétait l'évolution de l'incidence en fonction des classes d'âge décrite plus haut, sans montrer de un point de rupture concernant une ou plusieurs cohortes particulières. Exceptés pour

les cohortes extrêmes, les évolutions d'incidences en fonction des cohortes dans les différents pays étaient superposables.⁴

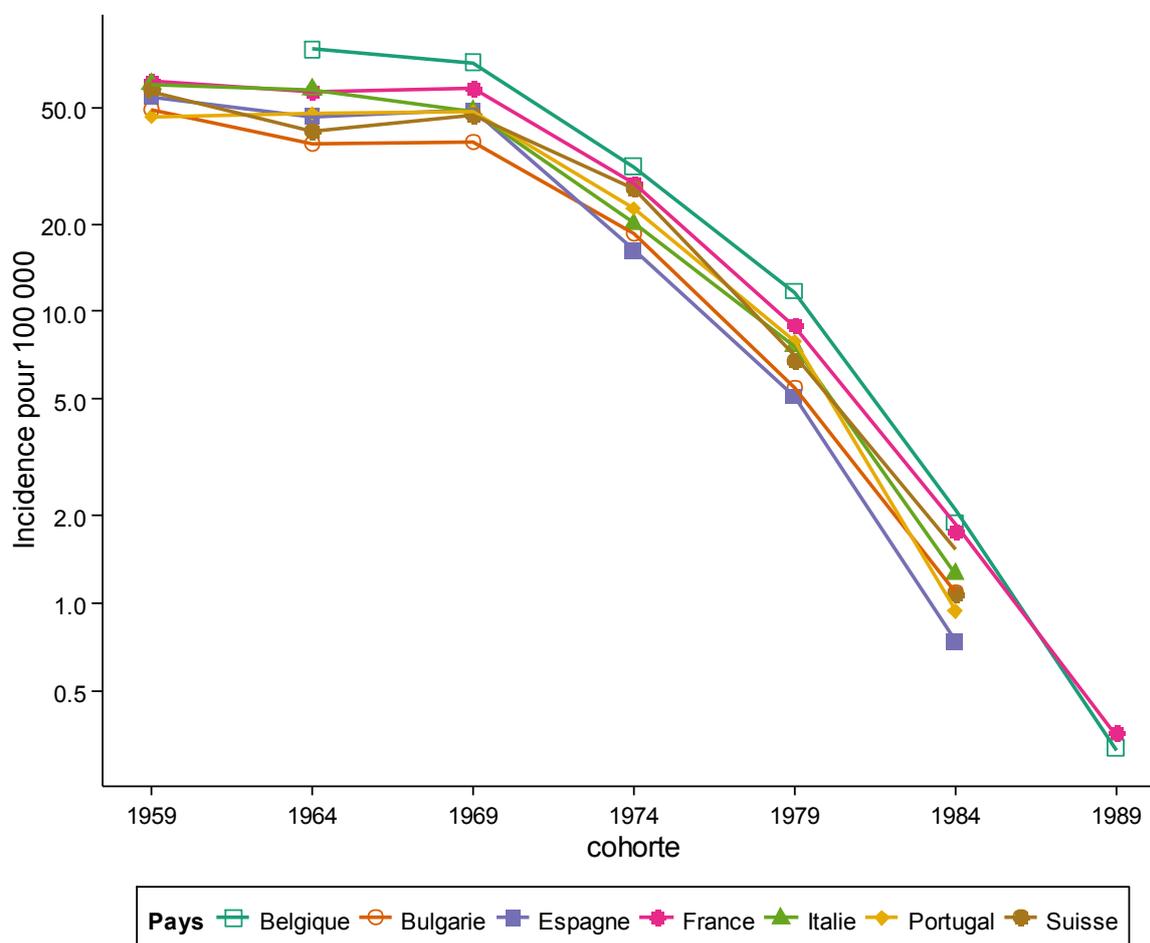


Figure 14. Taux d'incidence du cancer du sein chez la femme jeune dans les cohortes reconstruites (symboles) et splines de lissage (lignes) en fonction des pays

D. Etude Age-Période-Cohorte en Italie

Au vu de l'augmentation linéaire de l'incidence en fonction du temps dans la plupart des pays et de l'absence d'effet lié à un cohorte particulière lors de l'analyse graphique, une analyse APC globale n'était pas pertinente : l'essentiel de l'évolution aurait en effet inévitablement été expliqué par la dérive temporelle. En revanche, l'existence d'un point

⁴ Des figures supplémentaires âge-période et âge-cohorte sont disponibles en annexes

de rupture en Italie en 2001 a conduit à la mise en œuvre d'une analyse APC pour ce pays.

Les quatre figures classiques de l'étude APC sont présentées dans la figure 15. Une augmentation des taux d'incidence spécifiques par classe d'âge a été observée pour la période 1999-2003 (figure 15.c); en revanche, il n'existait pas d'augmentation synchrone concernant une cohorte particulière (figure 15.d).

En accord avec cette analyse graphique, la comparaison des différents modèles de l'analyse APC était à la faveur du modèle Age-Période (Tableau III). Seul l'ajout d'un effet période améliorerait en effet de façon significative la qualité de l'ajustement du modèle.

Modèles comparés	Degrés de liberté	Déviance	p
Age / Age Drift	1	0,34	0,59
Age Drift / Age Période	1	6,30	0,01
Age Période / Age Période Cohorte	5	4,26	0,51
Age Cohorte / Age Période Cohorte	1	3,18	0,08
Age Cohorte / Age Drift	5	7,40	0,19

Tableau III. Comparaisons des différents modèles de l'analyse age-période-cohorte par rapport de vraisemblance, Données italiennes. Tous les modèles comportent également un ajustement sur le registre.

La modélisation Age-Période a permis de mettre en évidence une augmentation significative du taux d'incidence entre les périodes 1994-1998 et 1999-2003 (rate ratio 1,10 [1,18 ; 1,02]), suivie d'une baisse non significative lors de la période suivante (rate ratio 0,94 [0,88 ; 1,01]).

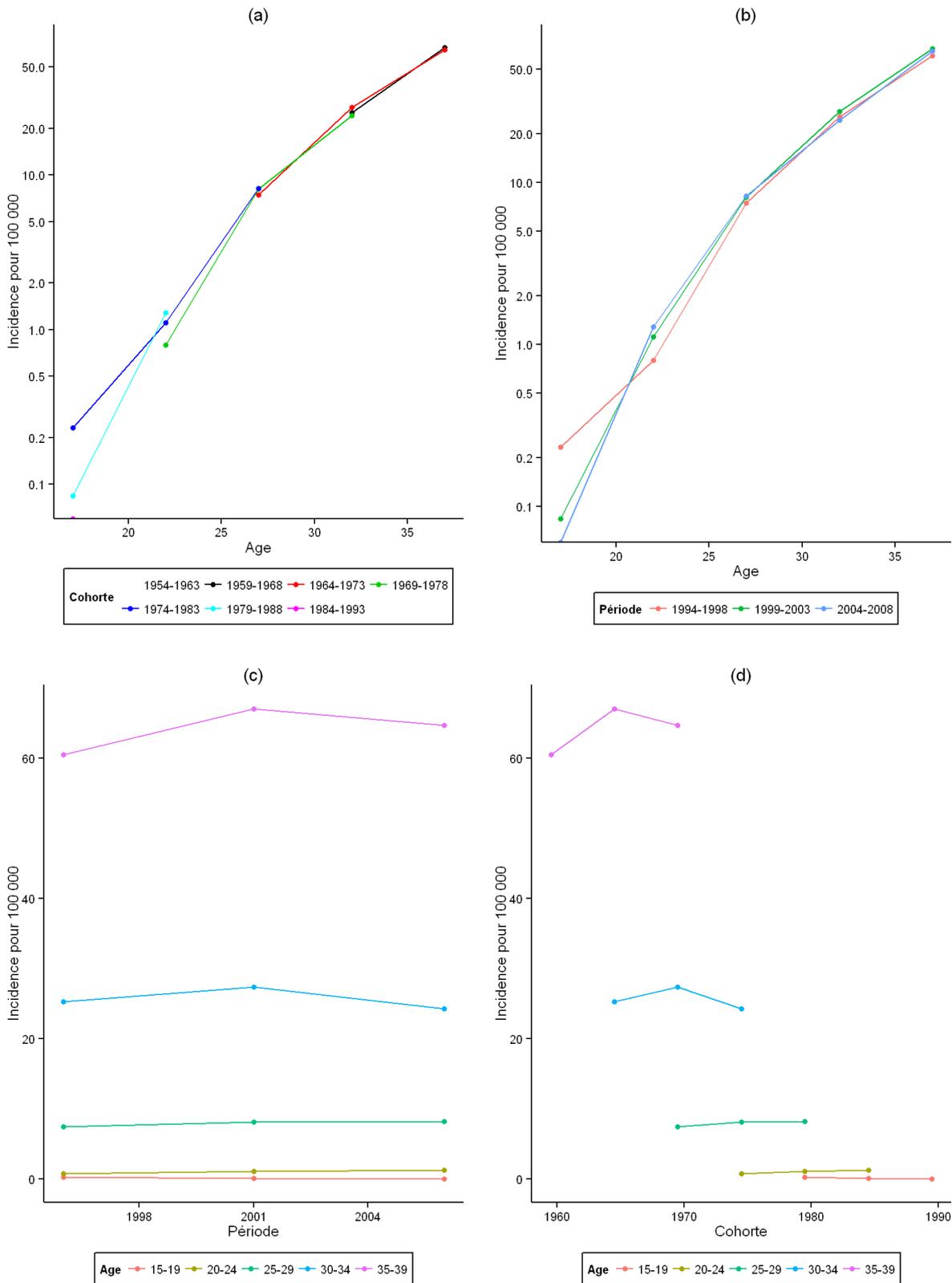


Figure 15. Analyse Age-Période-Cohorte graphique. La figure supérieure gauche (a) présente le taux d'incidence par âge en fonction de la cohorte ; la figure supérieure droite (b) présente le taux d'incidence par âge en fonction de la période ; la figure inférieure gauche (c) présente le taux d'incidence par période en fonction de l'âge et la figure inférieure droite (d) présente le taux d'incidence par cohorte en fonction de l'âge.

IV. Discussion

A. Une réelle augmentation de l'incidence

Une hausse plus marquée chez les femmes les plus jeunes...

Notre étude, menée auprès de 37 registres de cancers du sud de l'Europe, a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des cancers du sein de la femme jeune dans cette aire géographique de 1,2 % par an au cours de la période 1990-2008. Cette augmentation était deux fois plus importante chez les femmes de 15 à 34 ans que chez les femmes âgées de 35 à 39 ans. Malgré des classes d'âge différentes, ces résultats sont cohérents avec ceux récemment publiés par Merlo *et al.* à partir de données de registres européens. Dans cette étude, en effet, l'incidence avait augmenté de 3,2 % chez les 20-29 ans et 1,4 % chez les 30-39 ans en moyenne dans 17 registres entre 1995 et 2006 (30). Seules les données de la région belge des Flandres, du canton de Genève et de trois registres italiens étaient communes aux deux études.

Outre la concordance de ces résultats, d'autres arguments rendent peu probable la possibilité d'une augmentation artificielle de l'incidence dans la zone d'étude. La période d'observation de 19 ans ainsi que la prise en compte des données de 37 registres permettent tout d'abord d'écarter l'hypothèse d'une fluctuation temporaire du taux d'incidence ou d'une instabilité liée à un faible nombre de cas. Un autre biais pouvant expliquer en partie l'augmentation relative des cas de cancers du sein chez la femme jeune serait l'amélioration de la complétude des données des différents registres participant. Ce biais est cependant limité par le fait que seuls les cancers invasifs, moins susceptibles d'être sous-déclarés, ont été pris en compte dans notre étude. De plus, l'ensemble des registres participant suivent les recommandations du CIRC et de l'ENCR pour l'enregistrement des cancers et l'exhaustivité des données. Ceci réduit également le risque de biais de classement différentiel entre les registres.

... et pour les carcinomes canalaire

Nos résultats indiquaient une évolution d'incidence différente en fonction des sous-types histologiques : l'augmentation était deux fois plus marquée pour les carcinomes

canalaires que pour les carcinomes lobulaires et mixtes, quant à l'incidence des autres types histologiques, elle semble être restée stable au cours des dernières décennies. La qualité du diagnostic histologique paraissait s'être améliorée au cours de la période d'étude : les cancers de définition peu précise (SAI) étaient significativement moins nombreux, et la proportion de cancers diagnostiqués à partir d'examen microscopiques a augmenté. La différence d'évolution entre les cancers canaux et lobulaires ne pouvait cependant pas s'expliquer uniquement par un report des cancers SAI vers les cancers canaux, l'incidence des cancers SAI étant trop basse pour expliquer un tel écart. Plusieurs études ont montré des différences d'influence des facteurs de risque en fonction des sous-types histologiques : les cancers lobulaires seraient ainsi plus influencés que les cancers canaux par l'âge à la ménarche, l'âge au premier enfant, la thérapie hormonale substitutive de la ménopause et la nulliparité (45,46), tandis qu'aucun facteur de risque spécifique des cancers canaux n'a été mis en évidence. Cependant, étant donnée l'évolution de l'âge à la ménarche et de la nulliparité en Europe, ces hypothèses seraient en faveur d'une augmentation plus marquée pour les cancers lobulaires, à l'inverse de nos résultats.

B. Des causes qui restent à identifier

Changements des pratiques de diagnostic

Deux hypothèses, non exclusives, peuvent être principalement avancées afin d'expliquer l'augmentation de l'incidence des cancers du sein chez la femme jeune observée en Europe : un changement des modalités de prise en charge diagnostique et de surveillance ou une augmentation de l'exposition aux facteurs de risque. Pour certains auteurs, cette hausse est principalement explicable par une meilleure détection des cancers du sein, consécutive à une utilisation accrue des mammographies suite à la mise en place de campagnes de dépistage (28). Mais comme l'ont noté Merlo et al. cette explication semble insuffisante : l'augmentation de l'incidence était en effet plus marquée chez les femmes les plus jeunes, chez qui une telle surveillance avait moins de chance d'être réalisée, du fait d'une sensibilité médiocre de la mammographie. Il s'agit là d'une des difficultés diagnostiques rencontrées chez la femme jeune, notamment due à une densité plus importante de la glande mammaire chez ces femmes. Cependant, de nouvelles techniques d'imagerie ont été développées ces dernières années et ont montré

une plus grande sensibilité que la mammographie chez la femme jeune, telles que l'IRM et l'échographie mammaire (47-49). L'utilisation progressive de ces nouvelles techniques pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence chez la femme jeune et une amélioration de la sensibilité et/ou une utilisation accrue de ces techniques chez les plus jeunes pourrait expliquer cette différence d'évolution entre les classes d'âge.

Changement d'exposition aux facteurs de risque

L'étude de l'évolution des principaux facteurs de risque du cancer du sein chez la femme jeune n'apporte pas non plus d'explication satisfaisante. Certes, l'augmentation de l'âge moyen au premier enfant au cours de ces dernières décennies dans l'ensemble des pays participants (annexe 2) ainsi que la diminution de l'âge des premières règles observée dans de nombreux pays d'Europe – dont la France, l'Italie et l'Espagne (32,50) – peuvent contribuer à expliquer cette hausse de l'incidence. L'évolution d'autres facteurs de risque allait dans le sens d'une diminution du risque du cancer du sein chez les femmes jeunes. Ainsi, la baisse de la fécondité depuis les années 1970 dans les pays inclus (annexe 1) pouvait se traduire par un nombre moins élevé de grossesse par femme, et donc un risque de cancer dans le peripartum diminué. De même, la prévalence de l'obésité, facteur protecteur chez la femme jeune, semble avoir augmenté dans l'ensemble des pays d'Europe au cours des dernières décennies (31). La consommation d'alcool a semble-t-il diminué dans les pays d'Europe du Sud (31) cette évolution pourrait être différentes en fonction de l'âge du fait du développement en Europe de comportements d'alcoolisation massive chez les adolescents et les jeunes adultes (*binge drinking*) ; il semble cependant que cette pratique soit plutôt développées dans les pays d'Europe du Nord et de l'Est (51). L'utilisation des contraceptifs oraux a quant à elle augmenté depuis leur introduction dans les années 1960, cependant leur composition a grandement évolué au cours des années (13), ce qui rend difficile le calcul de l'exposition réelle aux œstro-progestatifs. L'interprétation de l'évolution de ces facteurs reste malgré tout limitée par leur prise en compte d'un point de vue écologique et non individuel. De plus, même si ces facteurs de risque bien connus semblent expliquer une grande partie des cancers du sein (52,53), il n'est pas impossible que d'autres facteurs importants restent encore à découvrir.

C. Hétérogénéité géographique

Une incidence presque deux fois plus élevée en Belgique qu'en Bulgarie

Les taux d'incidence standardisés moyens sur la période d'étude présentaient des différences significatives entre les pays, variant de 12,6 cas pour 100 000 en Bulgarie à 21,6 cas pour 100 000 en Belgique. Les principales hypothèses pouvant expliquer cette hétérogénéité rejoignent celles avancées précédemment pour l'augmentation de l'incidence : variations dans les méthodes de surveillance épidémiologique des cancers, différence d'exposition aux facteurs de risque et hétérogénéité dans les pratiques de dépistage et diagnostic.

D'une part, le degré d'exposition aux différents facteurs de risque a pu être différent en fonction des pays. C'est en effet ce que semblait montrer la comparaison des indicateurs conjoncturels de fécondité nationaux (Figure 2) et de l'âge moyen au premier enfant (Figure 3). Notons notamment que l'âge moyen au premier enfant en Bulgarie paraissait nettement inférieur à celui observé dans les autres pays, ce qui semblait cohérent avec un taux d'incidence plus bas.

Cependant, la comparaison de ces deux déterminants n'a pas suffi à expliquer complètement les disparités entre les pays. Ainsi, malgré un taux d'incidence du cancer très élevé en Belgique, l'ICF et l'âge moyen au premier enfant dans ce pays n'apparaissent pas différents de ceux des autres pays concernés par l'étude. Cette incidence élevée en Belgique a déjà été décrite et semblait concerner toutes les tranches d'âges. La création du registre belge étant récente, il est possible que ce taux d'incidence élevé – il est le plus important d'Europe, tous âges confondus – soit dû en partie à un biais d'enregistrement : un certain nombre de cas de cancers prévalents, donc déjà diagnostiqués, pourraient être considérés à tort comme des nouveaux cas de cancers, dits cas incidents. Ce risque a cependant été anticipé par l'équipe du registre ce qui a semble-t-il permis de minimiser le sur-enregistrement des cancers (54).

Enfin, ces différences entre pays pourraient être liées à des différences de pratiques en termes de diagnostic et de dépistage. Peu de données existent malheureusement pour décrire les différences entre les pays concernant les politiques de diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune. Un programme de dépistage est en œuvre dans la plupart des pays à partir de l'âge de 50 ans (55), excepté en Bulgarie et dans le canton du Tessin en Suisse, où un dépistage individuel est préconisé. Dans l'hypothèse d'une augmentation

des dépistages chez les femmes jeunes favorisée par la mise en place d'un programme de dépistage organisé chez les femmes plus âgées, ceci pourrait également en partie expliquer le taux d'incidence relativement bas en Bulgarie.

Globalement cependant, l'analyse approfondie de l'ensemble de ces déterminants nécessiterait de disposer de données valides et comparables pour les différents territoires couverts par les registres participants.

Une tendance à la hausse linéaire dans la plupart des pays

Une variabilité significative a été mise en évidence entre les pays lors de l'analyse, avec des taux d'incidence différents et des évolutions variées. Une hausse linéaire a été retrouvée dans la plupart des pays, mais les pentes des évolutions spécifiques à chaque pays étaient différentes. Cet aspect linéaire traduit une augmentation relativement constante dans le temps de l'incidence des cancers du sein chez la femme jeune. Du point de vue de l'analyse âge-période-cohorte, cette augmentation constante caractérise l'effet drift, ou dérive temporelle. Il n'y avait donc pas lieu ici d'identifier un effet période plutôt qu'un effet cohorte, ou inversement : quelles que soient les raisons pour lesquelles l'incidence des cancers du sein des femmes jeunes augmentait, celles-ci étaient responsables d'un changement de risque continu au fil des périodes et des cohortes.

L'augmentation de l'incidence des cancers en Suisse, Espagne et Belgique n'apparaissait pas significative, mais il est probable que cela soit dû à un manque de puissance statistique, le nombre de personnes-années disponibles pour ces pays étant plus réduit. Il est également à noter que nos résultats sont basés sur des données agrégées par pays, et que, de fait, la variabilité entre les régions d'un même pays n'est pas prise en compte. Cela pourrait avoir comme effet de minimiser la variance des estimations du modèle et de conclure à tort à des évolutions significatives pour le Portugal, la France et l'Italie. Cependant, les analyses menées au sein des pays pour lesquels plusieurs registres étaient disponibles n'ont pas permis de mettre en évidence une hétérogénéité significative entre les différentes régions. Notons toutefois que cette absence de différence pourrait être due à un manque de puissance statistique, le nombre de personnes-années suivis étant moins important à cette échelle.

Le cas de l'Italie

Dans deux pays cependant, l'évolution du taux d'incidence présentait un point d'inflexion au début des années 2000 : en Bulgarie, l'incidence semblait augmenter à partir de cette période, alors que le taux paraissait stable lors des années précédentes ; en Italie, au contraire, l'incidence était significativement croissante jusqu'en 2001 où elle a commencé à décroître. Cette baisse n'est probablement pas due à une fluctuation aléatoire, puisqu'elle a été retrouvée dans plusieurs registres participant et dans d'autres analyses menées en Italie, sans restriction d'âge, cette fois (53). Ces deux changements de tendance devraient faire l'objet d'investigations plus poussées afin de formuler des hypothèses explicatives.

En Italie, nous disposons d'un recul suffisant pour réaliser une analyse âge-période-cohorte, qui a mis en évidence un effet période significatif. Quelle que soit la raison du changement de tendance en Italie, elle semblait donc affecter l'ensemble des femmes à partir de 2001, sans distinction en fonction de l'âge ou de la cohorte de naissance. Cependant, la restriction de l'étude à des femmes de moins de 40 ans et les données démographiques par d'âge quinquennal ont limité l'étude APC à des périodes et des cohortes relativement larges. Une étude plus précise, prenant en compte notamment des classes d'âges plus réduites et/ou un suivi plus important devrait être réalisée pour présenter des résultats plus précis.

Plusieurs hypothèses ont cependant été formulées par les membres du groupe de travail du GRELL. Selon l'une d'elle, une diminution de l'utilisation des pilules contraceptives en Italie au cours des dernières années pourrait être en cause. Cependant, nous n'avons pas retrouvée d'études publiées permettant de soutenir cette hypothèse. De plus, une baisse de la consommation de la contraception orale depuis le début des années 2000 a récemment été mise en évidence en France, sans que cela ne se traduise par une baisse de l'incidence des cancers du sein (57). La plupart du temps, en effet, la contraception orale était remplacée par les nouvelles méthodes hormonales de contraception (implant, anneau vaginal, patch), présentant le même risque cancérigène a priori.

Une autre hypothèse impliquerait la récente augmentation de l'immigration de populations à faible risque de cancer du sein. Là encore, cependant, l'explication ne semblait pas totalement satisfaisante, car aucune baisse de l'incidence n'a été notée en Espagne, qui a également accueilli un grand nombre d'immigrés depuis le début des

années 2000 (Figure 16). Ces possibles explications devraient néanmoins être prises en compte dans les investigations futures.

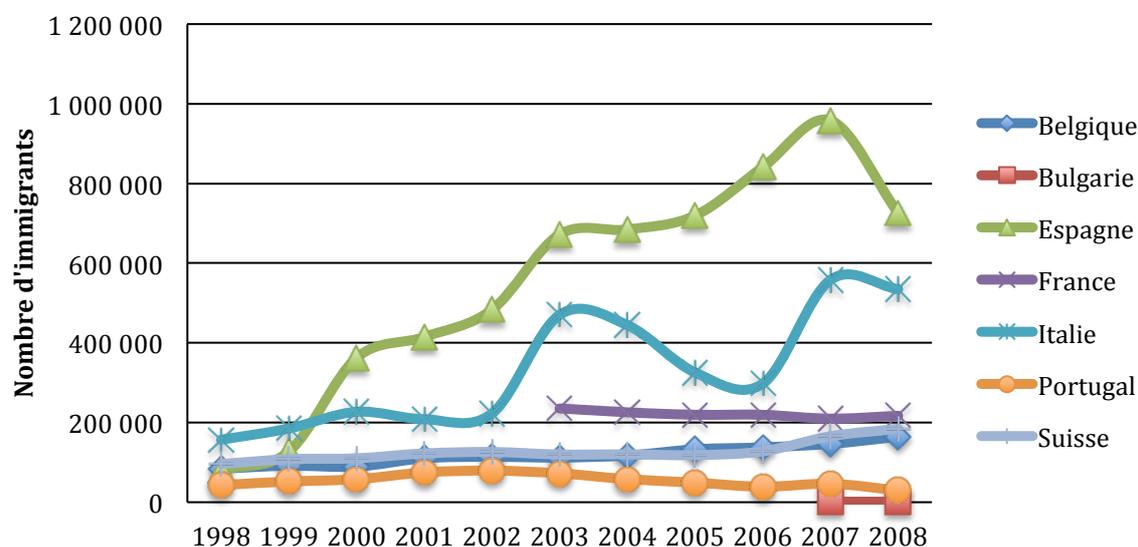


Figure 16. Nombre annuel d'immigrants dans les pays participant à l'étude (Eurostat)

D. Conclusion

L'incidence des cancers du sein chez la femme jeune est en augmentation dans les pays du Sud de l'Europe. Cependant, aucune hypothèse concluante n'a pour le moment pu être formulée et de nombreuses pistes devraient être éclaircies. De plus, certaines données médicales pouvant apporter des informations sur les causes de l'augmentation des cancers de la femme jeune seront étudiés dans la deuxième phase de cette étude. En cas d'amélioration des techniques de diagnostic, par exemple, une diminution significative du stade au moment du diagnostic est attendue. On sait, d'autre part, que certains types de tumeurs sont plus fréquemment associés à certains facteurs de risque, comme les cancers triple négatifs et la contraception orale (58).

Ces investigations supplémentaires semblent essentielles pour mieux décrire une hausse qui pourrait avoir des conséquences dramatiques de santé publique si elle devait se poursuivre et toucher des populations plus âgées.

Remerciements

Nous tenons grandement à remercier :

- Marc Colonna, directeur du registre des cancers de l'Isère pour son encadrement méthodologique ;
- l'ensemble des membres du groupe de travail GRELL pour leur avis éclairé⁵ ;
- la Ligue Nationale Contre le Cancer pour son soutien financier.

⁵ La liste des membres du groupe de travail GRELL est disponible en annexe 6.

Bibliographie

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr>
2. Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, Codd M, Koning H de, Fracheboud J, et al. Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. *Int. J. Epidemiol.* 10 janv 1998;27(5):735-742.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N. Engl. J. Med.* 19 avr 2007;356(16):1670-1674.
4. Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *European Journal of Cancer.* août 2003;39(12):1718-1729.
5. Bouchardy C, Morabia A, Verkooijen HM, Fioretta G, Wespi Y, Schäfer P. Remarkable change in age-specific breast cancer incidence in the Swiss canton of Geneva and its possible relation with the use of hormone replacement therapy. *BMC Cancer.* 22 mars 2006;6:78.
6. Fontenoy AM, Leux C, Delacour-Billon S, Allioux C, Frenel JS, Campone M, et al. Recent trends in breast cancer incidence rates in the Loire-Atlantique, France: a decline since 2003. *Cancer Epidemiol.* juin 2010;34(3):238-243.
7. Verkooijen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E, Hartman M. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: a review of the evidence. *Maturitas.* 20 oct 2009;64(2):80-85.
8. Curado MP, Edwards BK, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications. Lyon: IARC; 2007.
9. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Negri E, Montella M, Dal Maso L, et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur. J. Cancer.* sept 1999;35(9):1361-1367.
10. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol.* juin 2009;36(3):237-249.
11. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes and Control.* 2003;14(2):151-160.
12. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res. Treat.* sept 2010;123 Suppl 1:3-6.
13. Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer.* 13 janv 2003;88(1):50-57.
14. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer.* 15 oct 1996;78(8):1838-1843.
15. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast.* août 2004;13(4):297-306.
16. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer.* déc 1996;74(11):1796-1800.
17. Kliever EV, Demers AA, Nugent ZJ. A decline in breast-cancer incidence. *N. Engl. J.*

- Med. 2 août 2007;357(5):509-510; author reply 513.
18. Ponti A, Rosso S, Zanetti R, Ricceri F, Tomatis M, Segnan N. Re: Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J. Natl. Cancer Inst.* 5 déc 2007;99(23):1817-1818; author reply 1819.
 19. Katalinic A, Rawal R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* févr 2008;107(3):427-430.
 20. Kumle M. Declining breast cancer incidence and decreased HRT use. *Lancet.* 23 août 2008;372(9639):608-610.
 21. Renard F, Vankrunkelsven P, Eycken LV, Henau K, Boniol M, Autier P. Decline in breast cancer incidence in the Flemish region of Belgium after a decline in hormonal replacement therapy. *Ann Oncol.* 12 janv 2010;21(12):2356-2360.
 22. 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.* [Internet]. 2008 [cité 19 juill 2012];188(11). Disponible sur: <https://www.mja.com.au/journal/2008/188/11/decrease-breast-cancer-incidence-following-rapid-fall-use-hormone-replacement>
 23. 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. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 août 2007;99(15):1152-1161.
 24. Tarone RE. Breast cancer trends among young women in the United States. *Epidemiology.* sept 2006;17(5):588-590.
 25. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent Trends in Breast Cancer Among Younger Women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 19 nov 2008;100(22):1643-1648.
 26. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980–2004. *J Natl Cancer Inst.* 18 nov 2009;101(22):1584-1591.
 27. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye J-F, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer.* 4 juin 2007;96(11):1743-1746.
 28. Levi F, Te V-C, Maspoli M, Randimbison L, Bulliard J-L, Vecchia CL. Trends in breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer.* 8 oct 2007;97(7):1013-1014.
 29. Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast.* juin 2008;17(3):289-292.
 30. Merlo D, Ceppi M, Filiberti R, Bocchini V, Znaor A, Gamulin M, et al. Breast cancer incidence trends in European women aged 20–39 years at diagnosis. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012;134(1):363-370.
 31. Van der Wilk EA, Jansen J. Lifestyle-related risks: are trends in Europe converging? *Public Health.* janv 2005;119(1):55-66.
 32. Onland-Moret NC, Peeters PHM, Gils CH van, Clavel-Chapelon F, Key T, Tjønneland A, et al. Age at Menarche in Relation to Adult Height The EPIC Study. *Am. J. Epidemiol.* 10 janv 2005;162(7):623-632.
 33. Eurostat. Online Database [Internet]. [cité 24 août 2012]. Disponible sur: <http://europa.eu.int/comm/eurostat/>
 34. Statistical Methodology and Applications Branch, Data Modeling Branch.

- Joinpoint Regression Program. National Cancer Institute; 2011.
35. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 15 févr 2000;19(3):335-351.
 36. Colonna M. [Descriptive analysis of trend of epidemiological observational data using JoinPoint: a user-friendly tool, seemingly]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* avr 2011;59(2):123-133.
 37. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med.* juin 1987;6(4):449-467.
 38. Holford TR. The estimation of age, period and cohort effects for vital rates. *Biometrics.* juin 1983;39(2):311-324.
 39. CLEMMESSEN J. Carcinoma of the breast; results from statistical research. *Br J Radiol.* déc 1948;21(252):583-590.
 40. Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med.* juin 1987;6(4):469-481.
 41. Carstensen B. Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med.* 10 juill 2007;26(15):3018-3045.
 42. Team RDC. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria; 2011. Disponible sur: <http://www.R-project.org>
 43. Bates D, Maechler M, Bolker B. lme4: Linear mixed-effects models using Eigen and Eigenfaces [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>
 44. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://CRAN.R-project.org/package=Epi>
 45. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Warren Andersen S, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer.* 1 mai 2011;117(9):1946-1956.
 46. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R106.
 47. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *AJR Am J Roentgenol.* avr 2003;180(4):935-940.
 48. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, et al. A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *European Journal of Cancer.* sept 2007;43(13):1905-1917.
 49. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *The Lancet.* 2011;378(9805):1804-1811.
 50. Cabanes A, Ascunce N, Vidal E, Ederra M, Barcos A, Erdozain N, et al. Decline in age at menarche among Spanish women born from 1925 to 1962. *BMC Public Health.* 4 déc 2009;9(1):449.
 51. Kuntsche E, Rehm J, Gmel G. Characteristics of binge drinkers in Europe. *Social Science & Medicine.* juill 2004;59(1):113-127.
 52. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Russo A, Franceschi S. Attributable risks for breast cancer in Italy: Education, family history and reproductive and hormonal factors. *International Journal of Cancer.* 1997;70(2):159-63.
 53. Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of Breast Cancer Cases in the United States Explained by Well-Established Risk Factors. *JNCI J Natl*

Cancer Inst. 15 nov 1995;87(22):1681-1685.

54. Renard F, Van Eycken L, Arbyn M. High burden of breast cancer in Belgium: recent trends in incidence (1999-2006) and historical trends in mortality (1954-2006). Arch Public Health. 24 oct 2011;69(1):2.

55. Karsa L von, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. European Commission; 2008.

56. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, Cortesi L, De Lisi V, Ferretti S, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer incidence trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. Breast J. août 2010;16(4):350-355.

57. Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C, équipe de l'enquête Fecond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? Population et Société. INED. sept 2012;

58. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. avr 2009;18(4):1157-1166.

Annexes

Annexe 1 : Présentation et histoire du GRELL

Le GRELL est un groupe de travail réunissant des professionnels des registres du cancer et en épidémiologie du cancer des pays de langue latine, la plupart originaires d'Europe.

Ce groupe de professionnels a pour objectif de vérifier et de créer les conditions pour le bon développement de ces deux disciplines, jugées essentielles pour lutter efficacement contre le cancer, l'un des plus grands problèmes de santé du monde actuel.

Ces professionnels se réunissent afin de discuter de projets communs d'étude et de recherche. Le GRELL crée ainsi un environnement propice aux rencontres et au partage d'expériences entre les différents pays représentés.

Avec des professionnels de diverses disciplines, le GRELL est la première organisation à travers le monde dans le domaine de l'enregistrement du cancer et de l'épidémiologie dans les pays de langue latine.

Histoire

En 1975, a eu lieu au Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon, un cours d'épidémiologie et d'enregistrement du cancer.

Ce cours était ouvert à toute personne intéressée par ce sujet, non seulement les épidémiologistes, mais aussi les cliniciens, les anatomo-pathologistes, statisticiens, etc.

C'est pendant ce cours, auquel ont participé des représentants de presque tous les pays européens, que s'est formé le Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine (GRELL).

L'idée de ce groupe a été suggérée par Luc Raymond du Registre du cancer de Genève et par l'épidémiologiste belge Albert Tuyns, ayant tous deux une vaste expérience de travail au CIRC.

L'objectif du groupe était de créer et de développer de nouveaux registres dans les pays européens de culture latine. A cette époque, les registres du cancer étaient particulièrement développés dans les pays d'Europe du Nord, où la « tradition épidémiologique » était ancrée depuis longtemps.

Le premier président du groupe a été le professeur Enrico Anglesio, un oncologue responsable du Registre du cancer du Piémont, en Italie. Le premier secrétaire a été Luc Raymond.

Albert Tuyns et Jacques Estève, tous deux issus du CIRC, ont fortement soutenu la création d'un groupe qui avait pour membres des représentants de la plupart des pays européens de langue latine: France, Italie, Suisse, Roumanie, Espagne et Portugal.

La première réunion du GRELL a eu lieu à Genève en 1976, le jour de l'Ascension, au Registre du cancer de Genève.

Professeur Edward Limbert
(Membre fondateur de GRELL)

source : <http://www.grell-network.org>

	période d'observation	cas	personne-années	couverture nationale (%)
Flandres	1999-2008	2787	14 601 783	57,14
Total Belgique	1999-2008	2787	14 601 783	57,14
Total Bulgarie	1993-2008	3292	31 980 447	100,00
Pays Basque	1990-2008	1401	10 021 367	4,77
Géronne	1990-2008	369	2 840 425	1,32
Grenade	1990-2007	417	4 227 244	2,14
Navarre	1990-2006	332	2 377 722	1,30
Total Espagne	-	2519	19 466 758	9,54
Calvados	1990-2008	491	3 345 590,23	1,13
Côte d'Or	1990-2008	323	2 606 750,28	0,88
Doubs	1990-2008	314	2 609 125,24	0,87
Hérault	1990-2008	768	4 521 742,9	1,51
Isère	1990-2008	729	5 751 466,78	1,93
Loire-Atlantique	1991-2008	853	5 588 109,8	1,97
Manche	1994-2008	254	1 761 029,91	0,76
Bas-Rhin	1990-2008	818	5 395 393,01	1,82
Haut-Rhin	1990-2008	521	3 594 514,23	1,21
Somme	1990-2008	425	2 861 741,93	0,96
Tarn	1990-2008	228	1 506 012,75	0,50
Vendée	1997-2008	260	1 596 282,28	0,84
Total France	-	5984	41 137 759,3	14,38

Annexe 2. Caractéristiques principales des données des registres retenus pour l'analyse : période d'observation, nombre de cas de cancer du sein satisfaisant les critères de sélection et personnes-années sur l'ensemble de cette période. La couverture nationale correspond à la proportion de la population nationale des femmes de moins de 40 résidant dans la zone couverte par le registre en 2000, d'après les données Eurostat.

	période d'observation	cas	personne-années	couverture nationale (%)
Haut Adige	1995-2005	179	1 338 048	0,88
Ferrare	1991-2007	238	1 201 462	0,49
Frioul - Vénétie julienne	1995-2007	586	3 295 923	1,83
Milan	1999-2006	429	2 141 965	1,95
Modène	1990-2008	510	2 728 582	1,03
Parme	1990-2008	304	1 632 225	0,62
Palerme	1999-2007	441	2 966 929	2,47
Raguse	1990-2007	166	1 424 317	0,57
Romagne	1990-2008	633	3 987 598	1,56
Salerne	1996-2005	394	2 879 922	2,08
Sondrio	1998-2008	82	465 751	0,32
Toscane	1990-2005	694	4 134 239	1,83
Ombrie	1994-2008	406	2 748 568	1,31
Vénétie	1990-2006	115	809 315	0,34
Total Italie	-	5346	32 670 510	19,75
Portugal Nord	1990-2007	1806	16 465 300	33,36
Portugal Sud	1998-2008	1750	12 359 117	41,56
Total Portugal	-	3556	28 824 417	74,91
Genève	1990-2008	294	2 064 597	5,85
Tessin	1996-2008	153	972 015	4,05
Valais	1990-2008	163	1 410 262	3,99
Total Suisse	-	610	4 446 874	13,89

Annexe 2. Suite

Annexe 3 : Recommandation de l'ENCR pour l'enregistrement des cancers incidents

Date d'incidence

La date du premier événement survenu parmi les six énumérés ci-après, devra être choisie comme date d'incidence. Si un événement prioritaire survient dans les trois mois après la date initialement choisie, la date de cet événement fera loi.

Ordre décroissant de priorité:

1. Date de la première confirmation histologique ou cytologique de malignité (exception faite de l'histologie obtenue au cours d'une autopsie). Cette date sera, dans l'ordre suivant:

- (a) date de prélèvement du specimen (biopsie)
- (b) date de réception de l'examen par le pathologiste
- (c) date du rapport pathologique.

2. Date de la première admission dans un établissement de soin pour la pathologie maligne.

3. Si la prise en charge est uniquement ambulatoire : date de la première consultation dans le service de soins externes pour la pathologie maligne.

4. Date de diagnostic autre que les situations 1, 2 ou 3.

5. Date du décès, s'il n'existe aucune autre information que celle qui notifie que le patient est décédé d'une pathologie cancéreuse.

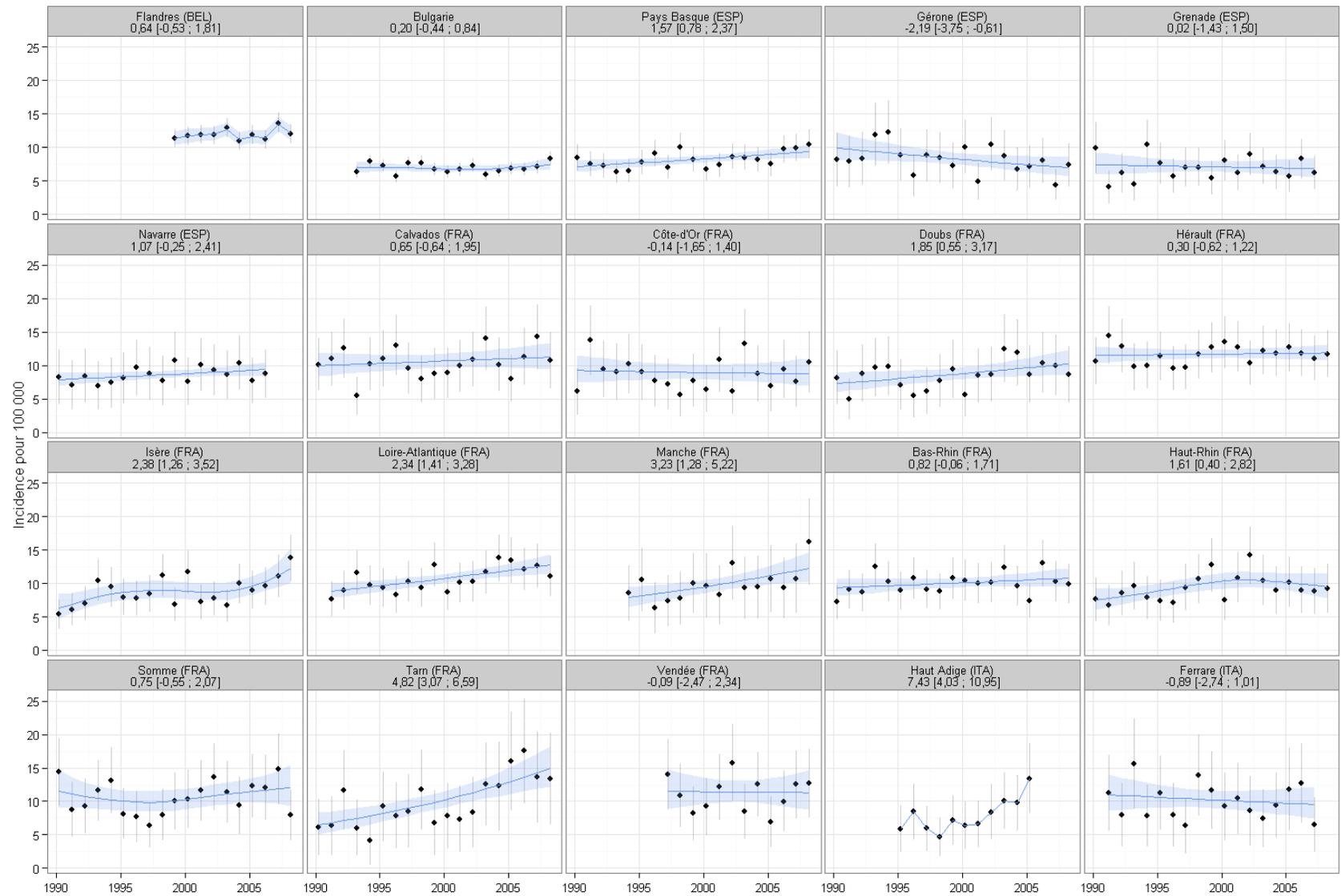
6. Date du décès, si la pathologie cancéreuse est découverte lors d'une autopsie. Quelle que soit la date retenue, la date d'incidence ne doit pas être postérieure à la date du début du traitement, ou à la date où la décision est prise de ne pas traiter, ou à la date du décès.

Le choix de la date d'incidence ne détermine en aucun cas le codage de l'item "base de diagnostic".

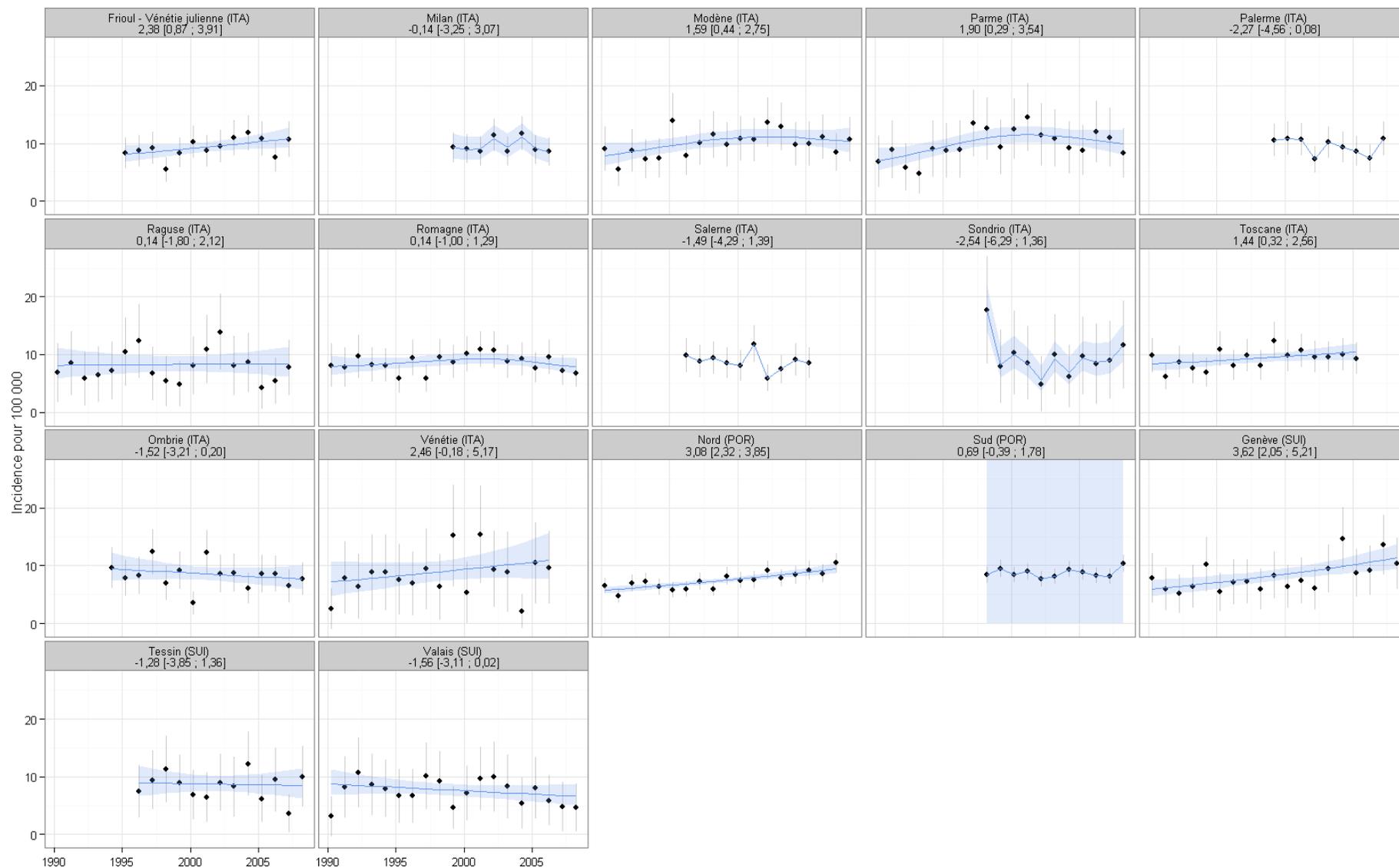
Sites primitifs multiples

Aux fins de comparaison, il convient de suivre les règles du CIRC et de l'International Association of Cancer Registries (IACR). En interne, les registres peuvent appliquer des pratiques qui permettent d'enregistrer davantage de tumeurs primitives multiples, mais il faudra dans ce cas signaler celles qui ne sont pas conformes à la définition CIRC/IACR (par exemple: 'tumeurs multiples'). Chaque tumeur doit être enregistrée séparément, mais doit être liée aux autres, de façon à permettre de construire le dossier du patient.

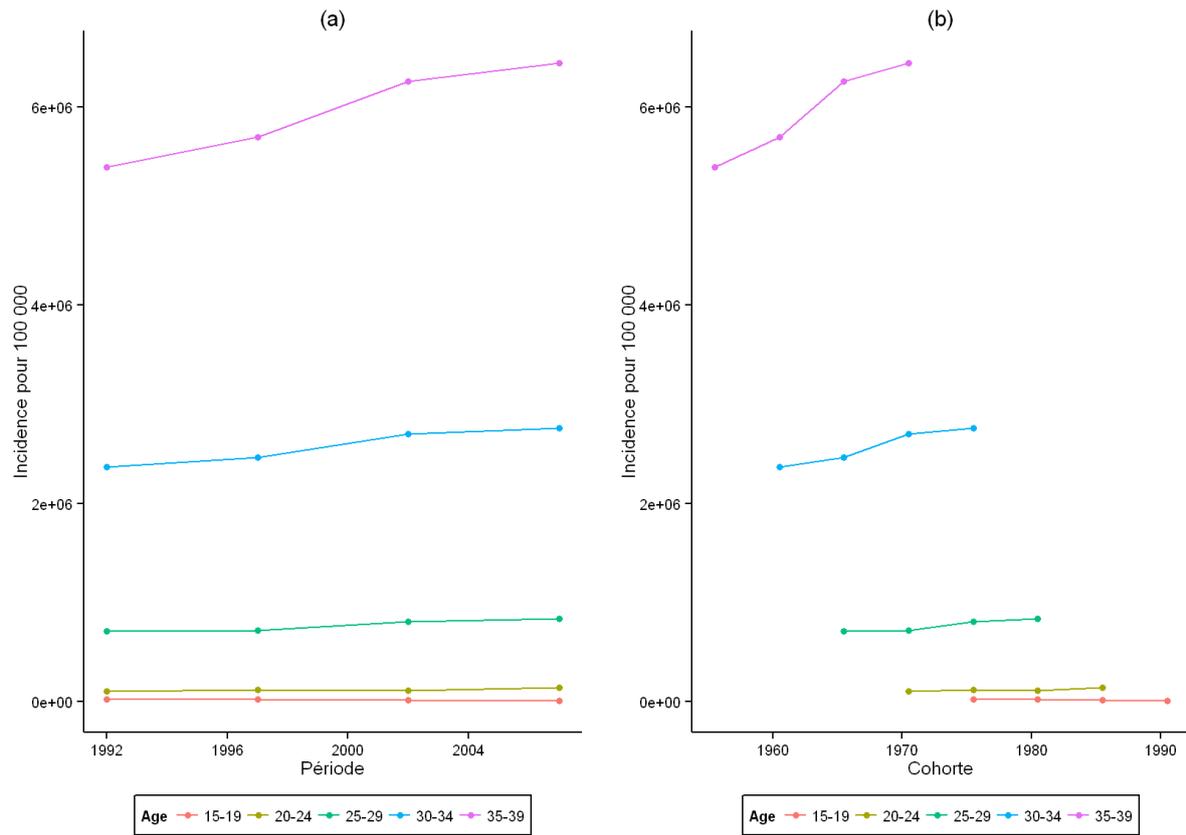
Toute publication de données d'incidence par les registres doit indiquer la définition des tumeurs multiples utilisée.



Annexe 4. TIS, spline de lissage et TVAM par registre. Les échelles sont identiques pour chaque sous-figures afin de faciliter les comparaisons. BEL : Belgique, BUL : Bulgarie, ESP : Espagne, FRA : France, ITA : Italie.



Annexe 4. Suite ; ITA : Italie, POR : Portugal, SUI : Suisse.



Annexe 5. Taux d'incidence spécifique par âge quinquennal en fonction de la période (a) et de la cohorte (b)

Annexe 6. Groupe de travail du GRELL

Cindy De Gendt, Julie Francart (Belgian Cancer Registry Foundation), Nadya Dimitrova (Bulgarian National Cancer Registry), Ruth Martinez Cobo (Basque Country Cancer Registry) Montserrat Puig-Vives, Carla Camprubí-Font, Rafael Marcos-Gragera (Girona Cancer Registry), Maria Jose Sanchez Perez (Granada Cancer Registry), Eva Ardanaz (Navarra Cancer Registry), Michel Velten, Florence Binder-Foucard (Bas-Rhin Cancer Registry), Anne-Valérie Guizard (Calvados Cancer Registry), Anne-Sophie Woronoff (Doubs Cancer Registry), Antoine Buemi (Haut-Rhin Cancer Registry), Brigitte Tretarre (Hérault Cancer Registry), Marc Colonna, Patricia Delafosse (Isère Cancer Registry), Florence Molinié (Loire-Atlantique & Vendée Cancer Registry), Simona Bara (Manche Cancer Registry), Pascale Grosclaude (Tarn Cancer Registry), Bénédicte Lapotre-Ledoux (Somme Cancer Registry), Patrick Arveux (Côte-d'Or Cancer Registry), Frabrizio Stracci (Umbria Cancer Registry), Fabio Falcini, Elisa Rinaldi (Romagna Cancer Registry), Emanuele Crocetti, Adele Caldarella (Tuscany Cancer Registry), Maria Michiara, Paolo Sgargi (Parma Cancer Registry), Paola Zambo, Sandro Tognazzo (Veneto Cancer Registry), Rosario Tumino (Ragusa Cancer Registry), Anna Clara Fanetti, Maria Eugenia Sanoja Ganzalez (Sondrio Cancer Registry), Maria José Bento (North Region Cancer Registry of Portugal), Claudia Patricia Cavadas Brito (South Region Cancer Registry of Portugal), Alessandra Spitale, Andrea Bordoni (Ticino Cancer Registry), Isabelle Konzelmann (Valais Cancer Registry), Massimo Usel, Elisabetta Rapiti (Geneva Cancer Registry).

NOM : Leclère

PRENOM : Brice

Titre de Thèse : Evolution de l'incidence des cancers du sein chez la femme jeune dans sept pays d'Europe

RESUME (10 lignes)

Les femmes jeunes étant rarement concernées par une surveillance spécifique, l'évolution de l'incidence du cancer du sein (CS) dans cette population pourrait être un bon reflet de l'évolution des facteurs de risque. Cependant, les études menées sur ce sujet sont rares et hétérogènes. Notre objectif était de décrire l'évolution de l'incidence du CS chez la femme de moins de 40 ans entre 1990 et 2008 à partir de données européennes agrégées (37 registres du cancer en population). L'incidence globale du CS dans la zone couverte a augmenté de façon linéaire sur la période d'étude de 1,19 % (0,93 ; 1,46) par an. La hausse était plus marquée pour les femmes de moins de 35 ans, ainsi que pour les carcinomes canaux. Cette hausse peut être due à une augmentation des facteurs de risques et/ou à une modification des pratiques de surveillance et de diagnostic.

MOTS-CLES

Incidence – cancer du sein – adulte jeune – registres – épidémiologie