



EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

Dr Loïc BOULANGER, Pr Denis VINATIER
Service de chirurgie gynécologique et mammaire
Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille

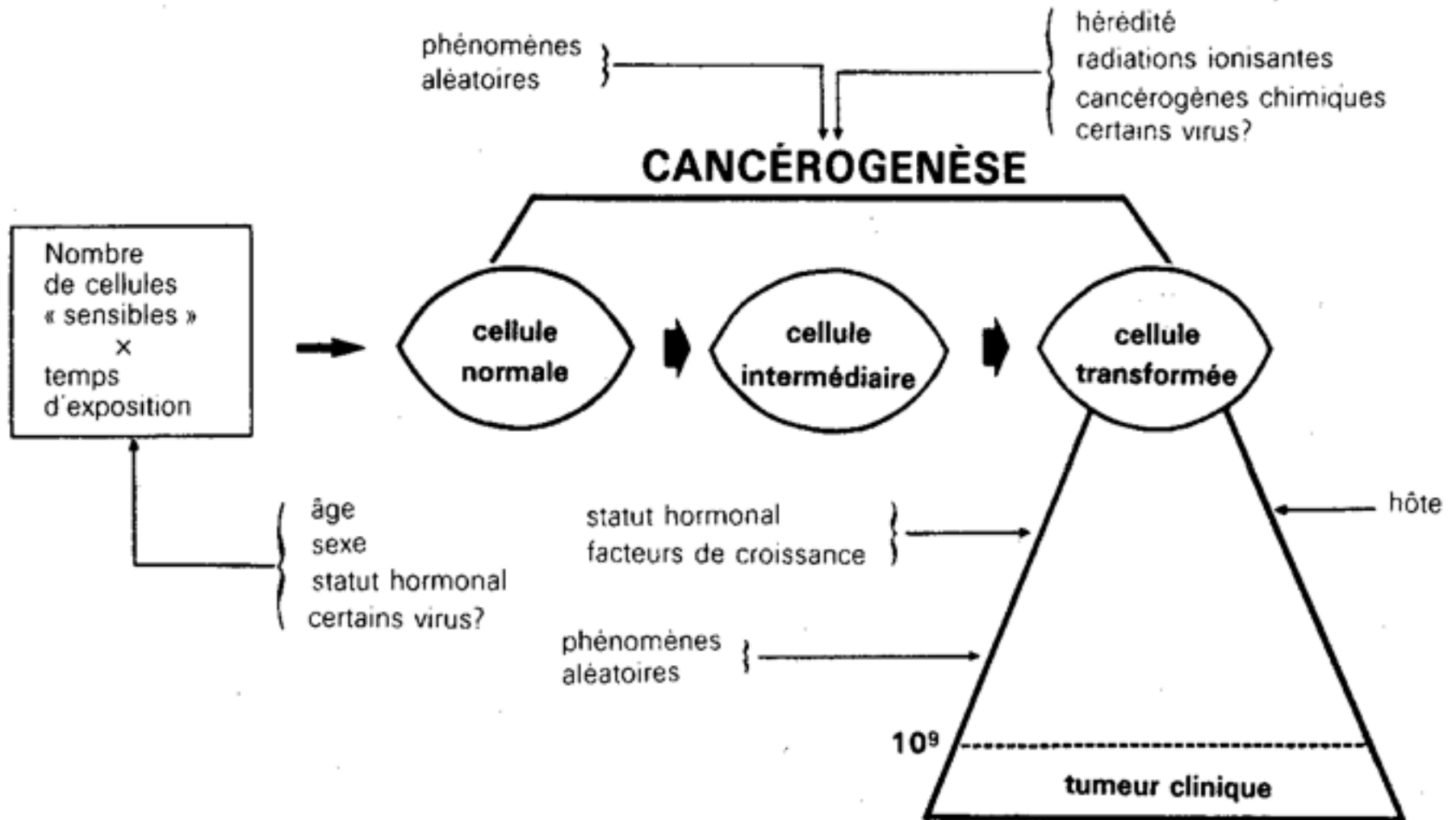


**Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille**

INTRODUCTION

- PATHOLOGIE MULTIFACTORIELLE
- MULTIPLES « FACTEURS » NON INDEPENDANTS
- PAS DE FACTEUR EXOGENE DETERMINANT
- PATHOLOGIE HETEROGENE

Pathologie multifactorielle



EPIDEMIOLOGIE

- ETUDES OBSERVATIONNELLES
- RECHERCHE DE FACTEURS DE RISQUE

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

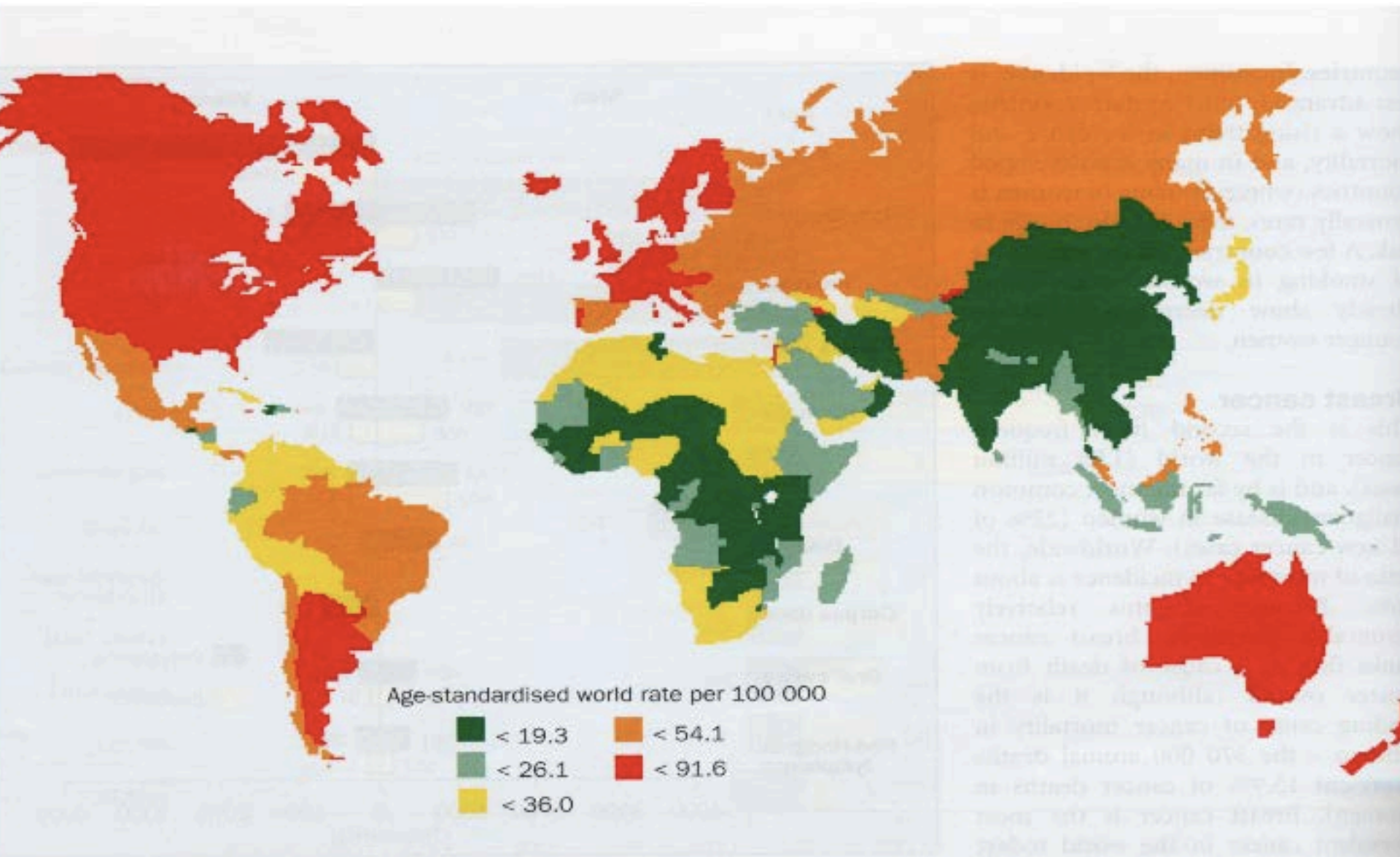


Figure 5. Estimated age standardised by world standard incidence rates, by country: breast cancer.

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

- L'augmentation de l'incidence du cancer du sein dans les 20 dernières années du 20^e siècle est observée dans tous les pays du monde
- La France apparaît comme l'un des pays où la croissance a été la plus rapide
- Même en Asie où on observait une incidence très basse, avant qu'ils n'adoptent progressivement un mode de vie plus « occidental »

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

- Ces changements montrent que l'augmentation du risque est liée à « l'environnement » et non à une « immunité » supposée des femmes asiatiques
- Confirmation par l'observation des femmes migrantes : lorsque les femmes asiatiques viennent vivre dans les pays occidentaux elles acquièrent en quelques générations le taux d'incidence du pays d'adoption

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

- La fréquence du cancer du sein reste toutefois extrêmement variable
- Elevée aux Etats Unis et dans certains pays d'Europe occidentale: 100 / 100 000
- Reste assez basse dans la plupart des pays asiatiques, même dans ceux qui sont économiquement développés comme le Japon ou Singapour, et relativement modérée dans certains pays du Sud et de l'Est de l'Europe (10/ 100 000 dans certaines provinces chinoises)

En France

- La plus fréquente des tumeurs malignes de la femme
- Presque 50 000 cas par an en France en 2005
- Plus de 11 000 décès par an par cancer du sein
- 1 femme sur 8-10 aura au cours de sa vie un cancer du sein
- On estime donc que dans la population française actuelle, un million de femmes seront touchées par un cancer du sein
- Risque cumulatif pour la vie entière 10-12%

FACTEURS DE RISQUE

- 3 facteurs de risque principaux:
 - Le risque génétique
 - Le risque histologique
 - La densité mammaire (« risque radiologique »)

FACTEURS DE RISQUE

- Mais relativiser le risque relatif (c'est-à-dire par rapport à la population générale)
 - Le risque relatif lié à un THS : 1.3 à 1.5 en cas d'utilisation prolongée (Foidart 2007). On estime que moins de un pour cent des femmes traitées par THS développe un cancer du sein imputable à ce facteur de risque
 - A l'opposé le risque cumulé de près de 90% de cancer du sein à 80 ans chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1

FACTEURS DE RISQUE

- Etudions les facteurs de risque induisant un RR supérieur à un seuil arbitraire de 2 à 70 ans
- A cet âge, un RR de 2 correspond à un risque absolu de près de 20 % de cancer du sein, proche de l'estimation sur laquelle se basent les essais de prévention et les recommandations de prise en charge anglo-saxonnes (NICE 2004, NCCN 2007, Saslow 2007) et françaises (RPC 2007)
- C'est à partir de ce seuil que des modifications de stratégies de dépistage ou de prévention spécifiques sont discutées

Facteurs de risque

- **Clairement identifiés**
 - Antécédent premier degré ↑↑
 - Affection bénigne du sein ↑↑
 - Densité en mammographie ↑↑
 - Parité ↓
 - Age à la première grossesse ↑↑
 - Allaitement prolongé ↓
 - Ménopause tardive ↑↑
 - Concentrations élevées estrogènes endogènes ↑↑
 - Traitement hormonal de la ménopause ↑
 - Exposition radiations ionisantes de l'enfance ↑↑
 - Premières règles précoces ↑
 - Indice corporel élevé après la ménopause ↑
 - Indice corporel élevé avant la ménopause ↓
 - Alcool ↑
- **Probables**
 - Contraception orale en cours ↑
 - Activité physique ↓
- **Incertain**
 - Niveaux élevé de prolactine circulante ↑↑
 - Niveau élevé de IGF I circulant ↑↑
 - Exposition stéroïdes in utero ↑
 - Exposition AINS ↑
- **Peu probables**
 - Facteurs psychologiques
 - Tabac

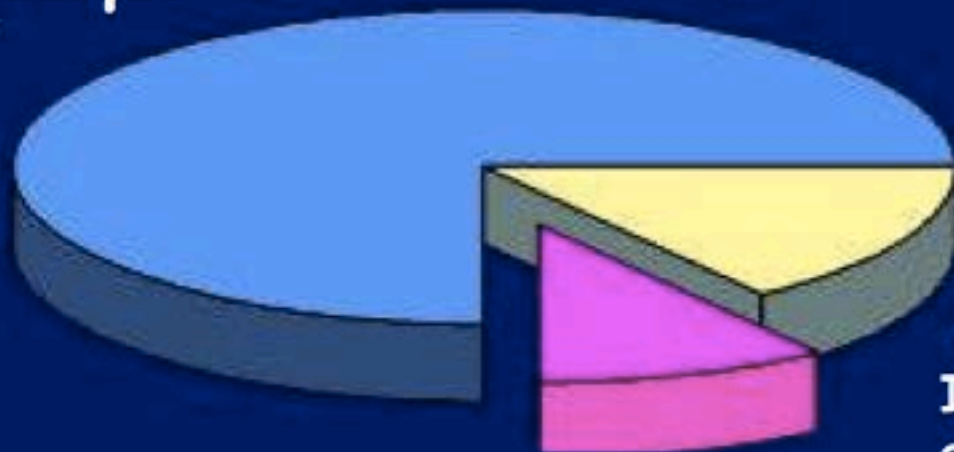
FACTEURS DE RISQUE

- Il existe des situations à risque intermédiaire (risque relatif de 1 à 2)
 - les facteurs de risque liés aux modes de vie (surpoids, alcool, alimentation)
 - à la vie génitale (âge des premières règles, de la première grossesse, de la ménopause, allaitement)
 - la contraception orale
 - l'hormonothérapie à la ménopause

Cancer du sein

La part de l'hérédité

Sporadique



Familial 15-20 %

Interaction probable entre les gènes et l'environnement

Hérédité (autosomique dominante) 5 %

BRCA1 et BRCA2

Autres (Li-Fraumeni, Cowden, ATM)

Femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

- L'analyse d'Antoniou (2003) regroupant 22 études donne un risque cumulé à 70 ans d'environ 70% pour BRCA1 et 60 % pour BRCA2

Femmes dont l'histoire évoque une prédisposition héréditaire mais dont l'analyse BRCA1 et 2 est négative

- Situation la plus fréquente rencontrée dans les consultations d'oncogénétique
- En France, près de 20 000 tests BRCA1 ou 2 ont été réalisés entre 2003 et 2007 (source : INCa)
 - 5123 mutations ont été détectées
 - Donc 15000 femmes non porteuses ainsi que les femmes de leur famille qui gardent un risque élevé de cancer du sein. Chez elles les modèles d'évaluation du risque peuvent avoir un intérêt pour proposer une stratégie de dépistage ou de prévention

Les lésions histologiques bénignes à risque

- Les lésions sans atypies, prolifératives ou non, n'entraînent pas ou peu de majoration du RR de cancer
- Ainsi, le risque absolu de faire un cancer en 15 ans passe de 2 % en l'absence de lésions prolifératives à 8 % en cas d'atypies
- Absence de sur-risque de cancer chez les femmes sans antécédents familiaux qui présentent des lésions non prolifératives (kystes, fibroadénomes)

Les lésions histologiques bénignes à risque

- Toutes populations confondues
 - RR de 1,27 pour des lésions non prolifératives
 - RR de 1,88 pour des lésions prolifératives sans atypies (hyperplasie canalaire simple, papillome, cicatrice radiaire ou adénose sclérosante)
 - RR de 4,24 en présence d'atypies

Femmes présentant une forte densité mammaire

- La densité mammaire est un facteur significatif du risque de cancer du sein
- La densité mammaire reflète le rapport entre le tissu fibro-glandulaire radio-opaque et le tissu graisseux radio-transparent
- Elle est influencée par des facteurs physiologiques et exogènes, notamment hormonaux

Femmes présentant une forte densité mammaire

- Responsable d'une diminution de la sensibilité de la mammographie (risque de faux négatifs, augmentation des cancers d'intervalle), et de la spécificité (risque de faux positifs, augmentation des explorations complémentaires)
- Mais la densité mammaire reste un facteur indépendant du risque de cancer du sein dans de nombreuses études

Quantification de la densité mammaire en mammographie

- La densité optique est fonction de la densité du tissu mammaire mais également des conditions d'acquisitions et de lecture
- Classification BI-Rads
 - BI-Rads 1 (moins de 25% de tissu fibroglandulaire) seins presque entièrement graisseux
 - BI-Rads 2 (entre 25% et 50 %) : structures fibroglandulaires denses dispersées
 - BI-Rads 3 (entre 50 et 75%) : seins denses et hétérogènes
 - BI-Rads 4 (plus de 75% de tissu fibroglandulaire) : seins extrêmement denses

Densité mammaire et risque de cancer du sein

- Une méta-analyse de huit études de cohortes a retrouvé un RR de cancer du sein de 5.19 (95% IC, 3.6 - 7.48) pour les femmes avec des densités extrêmes (Warner 1992)
- De nombreux auteurs retrouvent un risque de cancer du sein lié à la densité qui augmente avec l'âge
- La densité mammaire influe aussi sur la sensibilité et la spécificité du dépistage

Outils d'estimation du risque

- Ces modèles intègrent différents facteurs de risque
- Les antécédents familiaux sont pris en compte de façon constante
- De nombreux autres facteurs, variables suivant le modèle, sont également pris en compte (âge des premières règles, âge de la première grossesse, antécédents de biopsies...)
- Ces calculs pourraient être très utiles pour la pratique clinique, car ils peuvent permettre de définir des seuils de risques pour lesquels des stratégies de dépistage et/ou de prévention adaptées devraient être mises en place.

Outils d'estimation du risque

- Le modèle de Gail
- Le modèle de Claus
- BRCAPRO
- BOADICEA
- Tyrer-Cuzick (IBIS)
- ...

Conclusion: évolution de l'incidence et de la mortalité

- Les facteurs qui modifient cette évolution:
 - le dépistage
 - le progrès des thérapeutiques
 - la variation de la prévalence de facteurs de risque lié au style de vie des femmes