



**HAL**  
open science

# Épidémiologie des cancers du sein dans la Somme entre 2014 et 2018 : impact du lieu de résidence

Sophie Flodrops

► **To cite this version:**

Sophie Flodrops. Épidémiologie des cancers du sein dans la Somme entre 2014 et 2018 : impact du lieu de résidence. Gynécologie et obstétrique. 2021. dumas-03534673

**HAL Id: dumas-03534673**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03534673v1>**

Submitted on 19 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2021

N° 2021 - 187.

**EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN DANS LA SOMME  
ENTRE 2014 ET 2018  
IMPACT DU LIEU DE RESIDENCE**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Présentée et soutenue  
publiquement

Le 14 octobre 2021

Par

Sophie FLODROPS

Président du Jury : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Juges : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE  
Madame le Professeur Rosalie CABRY-GOUBET  
Madame le Docteur Bénédicte LAPÔTRE-LEDOUX

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Arthur FOULON



À mon Maître et Président de Jury

**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Gynécologie-Obstétrique)

*C'est un honneur de faire partie de votre équipe et d'enrichir mes connaissances à vos côtés  
Votre savoir et votre habileté chirurgicale constituent un véritable modèle pour chaque  
membre de votre équipe.*

*Merci d'avoir accepté de Présider ce jury.*

*Soyez assuré de mon profond respect.*

À mon Maître et Juge

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Adjoint au chef de l'Oncopôle

*Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail, je vous en suis sincèrement  
reconnaissante.*

À mon Maître et Juge

**Madame le Professeur Rosalie CABRY-GOUBET**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
Histologie et Embryologie  
Médecine et Biologie de la Reproduction et CECOS de Picardie  
CHU Amiens Picardie, Centre de Biologie Humaine

*Recevez mes remerciements sincères pour avoir accepté de juger ma thèse. Soyez assurée de  
ma profonde reconnaissance.*

À mon Juge

**Madame le Docteur Bénédicte LAPÔTRE-LEDOUX**

Praticien Hospitalier  
Registre du Cancer de la Somme  
Département d'Information Médicale

*Merci de me faire l'honneur et le plaisir de faire partie de ce jury. Merci pour votre soutien et votre disponibilité tout au long de ce travail.*

À mon directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Arthur FOULON**

Praticien Hospitalier  
(Gynécologie-Obstétrique)

*Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Ta disponibilité, ta rigueur et ton empathie m'ont permis de réaliser cet écrit dans les meilleures conditions qui soient. Merci pour ton enseignement et ton investissement lors de ces semestres à tes côtés.*

## Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN .....	11
LE DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN .....	12
LES SOUS-TYPES MOLECULAIRES DES CANCERS DU SEIN .....	14
LE GRADE TUMORAL .....	17
LES FACTEURS DE RISQUE .....	17
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	19
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>20</b>
LE REGISTRE DU CANCER.....	20
SCHEMA DE L'ETUDE.....	21
CRITERES D'INCLUSION.....	21
CRITERES D'EXCLUSION.....	21
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	22
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	22
DONNEES RECUEILLIES.....	22
ANALYSES STATISTIQUES.....	22
CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES .....	23
<b>RESULTATS.....</b>	<b>24</b>
ANALYSE DESCRIPTIVE DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES .....	24
ANALYSE DESCRIPTIVE DES CARACTERISTIQUES TUMORALES.....	26
ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA SURVIE .....	29
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES SELON LE LIEU DE RESIDENCE .....	31
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES TUMORALES SELON LE LIEU DE RESIDENCE .....	32
ANALYSE DE LA SURVIE SELON LE LIEU DE RESIDENCE .....	34
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>36</b>
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE NOTRE POPULATION ET COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE .....	36
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES TUMORALES DE NOTRE POPULATION ET COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE.....	36
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES SELON LE LIEU DE RESIDENCE ET COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE .....	37
ANALYSE DES CARACTERISTIQUES TUMORALES SELON LE LIEU DE RESIDENCE ET COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE .....	38
ANALYSE DE LA SURVIE DE NOTRE POPULATION.....	39
LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE .....	39
PERSPECTIVES.....	40
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>44</b>

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Sous types moléculaires des cancers du sein invasifs .....	16
<b>Tableau 2</b> : Effectifs et répartition des cancers du sein dans la Somme entre 2014 et 2018..	24
<b>Tableau 3</b> : Caractéristiques démographiques de notre population .....	26
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques carcinologiques .....	28
<b>Tableau 5</b> : Analyse bivariée des caractéristiques démographiques des patientes selon le lieu de résidence (urbain/rural) .....	32
<b>Tableau 6</b> : Analyse bivariée des caractéristiques carcinologiques selon le lieu de résidence (urbain/rural).....	33
<b>Tableau 7</b> : Analyse multivariée de la survie ajustée sur le lieu de résidence, la classe d'âge, le sous type moléculaire, le lieu de prise en charge et la taille chirurgicale .....	35

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissé par département de France métropolitaine.....	12
<b>Figure 2</b> : Participation au dépistage organisé du cancer du sein dans les Hauts de France - Programme 2018-2019.....	13
<b>Figure 3</b> : Taux d'incidence dans la Somme entre 2014 et 2018 .....	24
<b>Figure 4</b> : Répartition de l'âge au diagnostic .....	25
<b>Figure 5</b> : Âge moyen au diagnostic en fonction du grade SBR.....	29
<b>Figure 6</b> : Courbe de survie (Test de Kaplan-Meier).....	30
<b>Figure 7</b> : Comparaison des courbes de survie selon le sous type moléculaire (Test de Logrank).....	30
<b>Figure 8</b> : Répartition de l'âge au diagnostic en fonction du lieu de résidence.....	31
<b>Figure 9</b> : Comparaison des courbes de survie selon le lieu de résidence (Test de Logrank)	34

## ABRÉVIATIONS

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CER : Comité d'Evaluation des Registres

CIS : Carcinome In Situ

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CRCDC : Centres Régionaux de Coordination de Dépistage des Cancers

DI : Dépistage Individuel

DO : Dépistage Organisé

FRANCIM : Réseau Français des Registres des Cancers

IHC : Immunohistochimie

IMC : Indice de Masse Corporelle

INCa : Institut National du Cancer

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PERITOX : Périnatalité et Risques Toxiques

RC80 : Registre du Cancer de la Somme

RH : Récepteurs Hormonaux

RO : Récepteurs aux Œstrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

# Introduction

## Epidémiologie du cancer du sein

Selon les données de l’OMS, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde tous sexes confondus, avec en 2020, plus de 2,2 millions de cas recensés (1). Son taux d’incidence dans le monde est de 58,5 pour 100 000 habitants (1). Il est récemment passé devant le cancer du poumon, qui était le cancer le plus fréquent tous sexes confondus encore en 2018 (2). Fin 2020, on estimait que près d’une femme sur 12 dans le monde développerait un cancer du sein dans sa vie (3).

Il s’agit de la première cause de mortalité par cancer chez les femmes, avec environ 685 000 décès en 2020 dans le monde (3). La plupart des décès par cancer du sein sont recensés dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les disparités entre ces pays à revenu faible et intermédiaire et ceux à revenu élevé sont considérables. En effet, le taux de survie à cinq ans s’élève à plus de 90 % dans les pays à revenu élevé, mais n’atteint que 66 % en Inde et 40 % en Afrique du Sud (3).

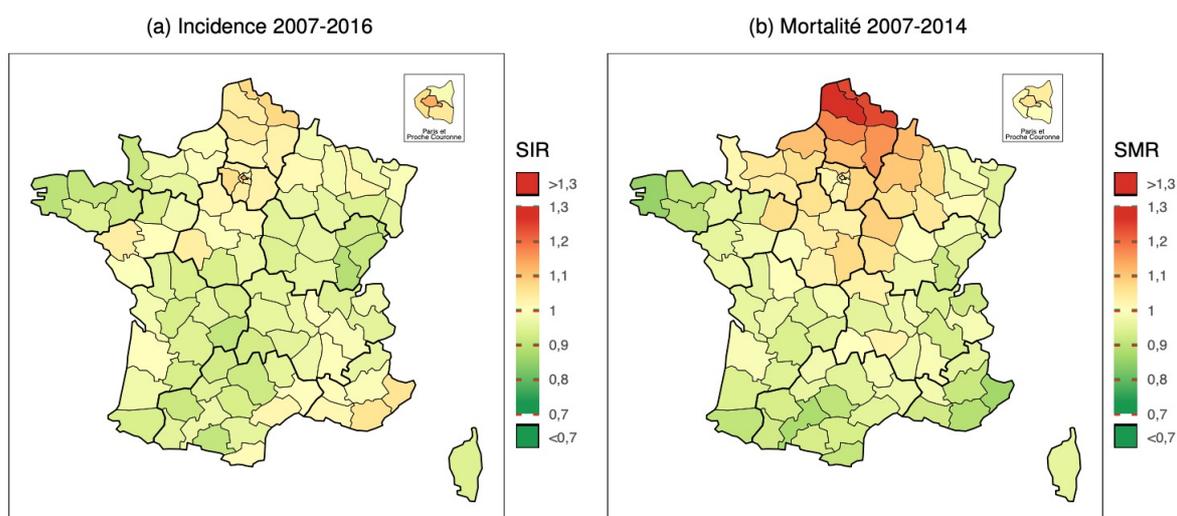
En France, on estime à environ 58 500 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en 2018 (4). Ce qui situe le cancer du sein au 1<sup>er</sup> rang des cancers les plus fréquents chez la femme devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Le cancer du sein représente le tiers des cancers chez la femme et touche près d’une femme sur 8 dans sa vie (4,5). Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme a presque doublé, passant de 30 000 à 58 500 cas annuels, soit +1,1 % par an en moyenne (4).

Par ailleurs, avec 12 146 décès en 2018, soit 14% des décès féminins par cancer, le cancer du sein représente la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme et 8% de l’ensemble des décès par cancer, tous sexes confondus. Le taux de mortalité standardisé monde est estimé à 14 pour 100 000 personnes-années. Ainsi le taux de mortalité suit une évolution inverse du taux d’incidence, avec une baisse moyenne de 1,3 % par an entre 1990 et 2018. On explique cela d’une part par l’amélioration des traitements et d’autre part grâce au dépistage du cancer du sein. Ce dépistage permet de diagnostiquer des cancers à un stade précoce et il est adapté au niveau de risque de chaque femme (6). Depuis plusieurs années, la survie nette à 5 ans standardisée sur l’âge s’améliore. Elle est passée de 80 % de survie à 5 ans pour les femmes

diagnostiquées d'un cancer du sein tous stades confondus entre 1989 et 1993 à 87 % pour celles diagnostiquées entre 2010 et 2015 (4,6).

Dans la Somme, sur la période 2007-2016, le nombre moyen de nouveaux cas de cancer du sein dans le département est estimé à 496 par an (7). Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale pour la période est ainsi estimé à 104,2 pour 100 000 personnes-années (taux d'incidence en France sur la même période de 97,7 pour 100 personnes-années.)

Sur la période 2007-2014, on estime à 122 le nombre moyen de décès par an (7). Le taux de mortalité standardisé monde est ainsi de 19 pour 100 personnes-années. Il n'y a pas de sur-incidence importante de cancer du sein chez les femmes dans la Somme. A l'inverse, le taux de mortalité de 20% est plus élevé dans le département de la Somme par rapport à la France métropolitaine (taux de mortalité en France sur la période de 15,5 pour 100 000 personnes-année).



**Figure 1** : Rapports standardisés d'incidence (SIR) et de mortalité (SMR) lissé par département de France métropolitaine

Note : La référence est la France métropolitaine (SIR et SMR=1)

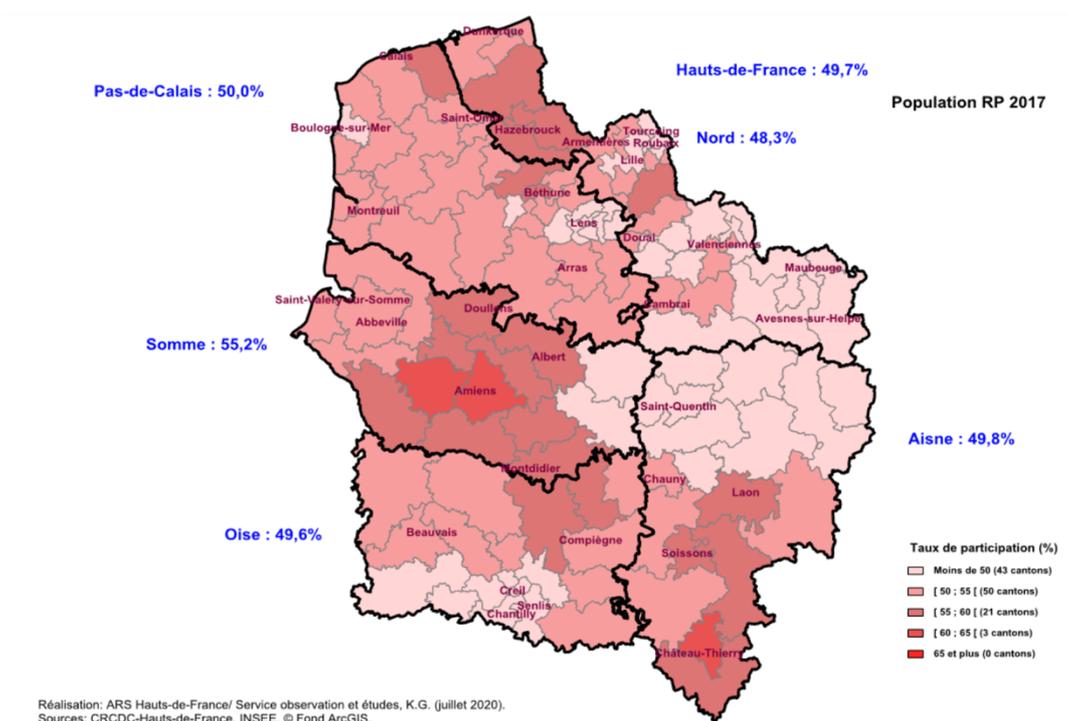
Source : Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancer en France, 2007-2016

## Le dépistage du cancer du sein

Le programme de dépistage organisé (DO) a été progressivement mis en place dans plusieurs départements pilotes (dont la Somme), pour être ensuite généralisé dans toute la France en 2004 (8). Il est coordonné au niveau régional par les Centres Régionaux de Coordination de Dépistage des Cancers (CRCDC). Il est pris en charge à 100 % par l'assurance maladie, sans

avance de frais (9). Il concerne toutes les femmes à risque « moyen » de développer un cancer du sein. C'est à dire les femmes de 50 à 74 ans qui n'ont ni antécédent personnel, ni antécédent familial de cancer du sein, ni symptôme clinique. Il s'effectue tous les 2 ans, après invitation personnalisée, envoyée par courrier par les CRCDC. Il comprend un examen clinique et une mammographie (deux incidences par sein, face et oblique) chez le radiologue agréé choisi par la patiente. Tous les clichés jugés normaux en 1<sup>ère</sup> lecture, font l'objet d'une seconde lecture systématique, faite par un deuxième radiologue expérimenté.

Les taux de participation au dépistage organisé du cancer du sein restent en dessous des objectifs européens fixés qui sont de 70% (8). En France, pour la période 2018-2019, le taux de participation au DO est de 49,3% avec des disparités territoriales importantes. Dans les Hauts de France pour cette même période le taux de participation était de 49,7%, avec un taux de 55,2% dans la Somme (9).



**Figure 2** : Participation au dépistage organisé du cancer du sein dans les Hauts de France - Programme 2018-2019

Une baisse importante de la participation au DO est observée en 2020 quelle que soit la tranche d'âge ou la région (taux de participation de 42,8%) très probablement en raison de la crise sanitaire de la Covid-19 (10).

En dehors du dépistage organisé, certaines femmes réalisent sur prescription une mammographie dite de dépistage « individuel » (DI) ou « opportuniste. » Cela concernerait environ 10% des femmes de 50 à 74 ans sans que l'on connaisse leur niveau de risque (11).

Certaines femmes, qui ont un niveau de risque « élevé » de développer un cancer du sein, bénéficient d'une surveillance spécifique (début de la surveillance à un âge plus jeune, intervalles plus rapprochées ou autres techniques de détection). Il s'agit des femmes ayant des antécédents de cancer du sein, de l'utérus et/ou de l'endomètre, de certaines affections du sein (hyperplasie atypique ou affection proliférative bénigne), où les femmes qui ont été exposées à une irradiation thoracique à haute dose (par exemple pour le traitement d'un lymphome de Hodgkin) (12).

Enfin certaines femmes ont un risque dit « très élevé » de développer un cancer du sein et bénéficient également d'une surveillance spécifique. Il s'agit des femmes présentant des prédispositions génétiques, notamment les mutations familiales BRCA 1 ou BRCA 2. La surveillance clinique commence dès 20 ans et celle radiologique dès 30 ans. Ces patientes ne sont alors pas concernées par le dépistage organisé même entre 50 et 74 ans (12).

Pour toutes les femmes, quel que soit le niveau de risque, il est recommandé à partir de 25 ans, de réaliser un examen clinique des seins une fois par an.

### Les sous-types moléculaires des cancers du sein

Il existe plusieurs niveaux de caractérisation des cancers du sein. Initialement décrits sur un plan histologique en tant que canaux, lobulaires ou autres types plus rares, les propriétés intrinsèques des cancers du sein ont par la suite été mieux caractérisées par l'immunohistochimie (IHC) permettant une adaptation des thérapeutiques. La recherche par IHC de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) dont les récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) ainsi que la surexpression du récepteur HER2 sont devenues systématiques.

En ce qui concerne la recherche de l'expression des RH, le résultat est exprimé en pourcentage de cellules exprimant les récepteurs. Le seuil de positivité retenu en Europe est de 10% de cellules marquées (13). Parmi l'ensemble des cancers du sein, 70 à 80% expriment les RE, 60 à 70% expriment les RP et environ 20% des cancers sont négatifs pour les deux

récepteurs (14,15). Ce marqueur est utilisé en tant que facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie et en tant que facteur pronostic (16,17). En effet il est établi que la co-expression de ces deux récepteurs est associée à un bon pronostic, et ce, d'autant plus que le pourcentage de cellules marquées est élevé (15,18). En revanche, la négativité de ces deux récepteurs est associée à un pronostic défavorable (19). De plus une expression dissociée des deux récepteurs (RE +/RP -) est de moins bon pronostic (18).

Les tumeurs présentant des RH positifs sont classées en sous type Luminal A et B. Le seuil de 20% de cellules tumorales RP positives s'est avéré significatif pour prédire les différences de survie dans les tumeurs lumineales (15).

Le Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) est une protéine située à la surface des cellules tumorales qui favorise leur croissance. La positivité de HER2 représente environ 15 à 20% des cancers du sein (20).

Son amplification au sein de la tumeur est un facteur prédictif significatif de la survie globale et du délai de rechute (21). En effet les tumeurs surexprimant HER2 sont associées à un âge plus jeune au diagnostic, à un grade plus élevé, une taille de tumeur plus importante et un envahissement ganglionnaire plus souvent positif et ainsi à une survie à 10 ans et une survie sans récurrence plus faibles (21). Il existe cependant une thérapie ciblée sur cette protéine HER 2, le Trastuzumab, qui, lorsqu'il est administré en adjuvant à un stade précoce de la maladie, entraîne une amélioration de la survie globale et de la survie sans maladie (22).

La recherche de son amplification se fait par IHC. Un résultat positif pour HER2 est une coloration IHC de 3+ (coloration membranaire complète et intense de > 10 % des cellules tumorales invasives), un résultat négatif est une coloration IHC de 0 ou 1+. Le résultat peut être équivoque et correspond à une coloration IHC 2+. Il est alors réalisé une analyse par hybridation in situ fluorescente (FISH), pour confirmer ou affirmer la surexpression (22).

Le degré de prolifération tumorale est évalué par le Ki67, mesurable également par IHC. Il s'agit d'un antigène présent sur une protéine nucléaire des cellules prolifératives des tumeurs. Un score est rendu sous forme d'un pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 allant de 0 à 100% qui rend compte de la prolifération tumorale. Il est devenu la méthode de choix pour mesurer la prolifération tumorale.

Le Ki67 a une valeur pronostic. En effet un Ki67 élevé est associé à un pronostic plus sombre avec une survie globale et une survie sans récurrence plus mauvaise (23). Il est également corrélé aux autres facteurs pronostiques et est utilisé pour la définition de sous groupes moléculaires avec les RH et HER2, permettant de distinguer les cancers de type Luminal A (de meilleur pronostic) du type Luminal B.

Le Ki67 a donc également une valeur prédictive de réponse à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie via cette classification en sous groupes moléculaires (23).

Pour aider à la décision thérapeutique, la détermination d'un seuil pertinent du Ki67 est essentielle pour la pratique clinique. Or le seuil de Ki67 a été discuté et modifié plusieurs fois ces dernières années. Finalement en 2015, il était recommandé de retenir le seuil de 20 % pour définir une tumeur comme étant hautement proliférante (21,23–25).

Ces quatre marqueurs permettent ainsi de classer les cancers en sous types moléculaires différents :

Sous type moléculaire	Marqueurs clinico-pathologiques
Luminal A	RO positifs RP $\geq$ 20% KI 67 < 20% HER2 non surexprimé
Luminal B HER 2 négatif	RO positifs HER2 non surexprimé Et $\geq$ 1 élément suivant - RP < 20% - Ki 67 > 20%
Luminal B HER 2 positif	RO positifs HER2 surexprimé Tout taux de Ki67 Tout taux de RP
HER 2 positif	RH négatifs HER2 surexprimé Tout taux de Ki 67
Triple négatif	RH négatif HER2 non surexprimé Tout niveau de Ki 67

**Tableau 1** : Sous types moléculaires des cancers du sein invasifs

Cette classification est retrouvée dans les conférences de consensus et publications (13,14,26–30). Elle permet d'établir des sous types moléculaires de cancer du sein de profils de risque différents et de stratégies de traitement distinctes (hormonothérapie, chimiothérapie, thérapie

ciblée). Il a été démontré que le sous type Luminal A présentait un meilleur pronostic que les autres sous types moléculaires (31), avec notamment une agressivité plus faible, et un risque de récurrence locale ou à distance après traitement chirurgical moindre (27,32). Les tumeurs surexprimant HER2 présentaient un pronostic plus péjoratif, étaient plus agressives que celles ne surexprimant pas HER2 mais présentaient une bonne réponse au traitement anti HER2 (30,32). Les tumeurs triples négatives présentaient le pronostic le plus péjoratif avec le risque de récurrence le plus élevé (27,30,32).

On remarque que l'indice de marquage Ki-67 est principalement important dans la distinction entre les sous-types « Luminal A » et « Luminal B (HER2 négatif) ». Si une évaluation fiable du Ki-67 n'est pas disponible, une autre mesure de la prolifération telle qu'un grade histologique peut être utilisée pour faire cette distinction (14).

### Le grade tumoral

Un autre facteur important dans le pronostic de la maladie est le grade histologique. Le plus largement utilisé à l'heure actuelle est celui de Scarff Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham) (33). Il est basé sur l'évaluation semi quantitative de trois caractéristiques morphologiques :

- la différenciation architecturale avec la proportion de structures tubulo glandulaires
- le pléomorphisme nucléaire avec la présence d'atypies nucléaires
- le nombre de mitoses

Il existe trois grades histopronostiques après addition de ces items. Ce grade constitue un facteur pronostique important pour la rechute métastatique et la survie liée au cancer. Les patientes avec des tumeurs de grade I ont une survie significativement meilleure que celles des tumeurs de grade II et grade III (19,33).

L'item le plus important dans le grade histologique est la détermination de l'activité mitotique, reflétant la prolifération tumorale. Sa reproductibilité est bonne.

### Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque du cancer du sein sont bien identifiés comme l'âge, les antécédents familiaux et personnels, les prédispositions génétiques comme la mutation BRCA 1 et 2 et l'exposition à des radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans (34–37). Des facteurs

hormonaux sont également retrouvés et correspondent à des facteurs qui augmentent l'exposition aux œstrogènes, comme les ménarches précoces, la ménopause tardive, la nulliparité, l'âge tardif d'une première grossesse, l'absence d'allaitement, la prise de contraceptifs oraux ou la prise d'un THM (34,35,37–39). L'utilisation de contraceptifs oraux est associée à une augmentation faible du risque de cancer du sein. Ce sur-risque semble disparaître 10 ans après l'arrêt du contraceptif (40). En ce qui concerne le THM, des variations pourraient exister en fonction du type de traitement et l'association d'œstrogènes à de la progestérone micronisée ou à la dydrogestérone ne serait pas associée à l'augmentation du risque de cancer du sein, au moins à court terme (41,42). Des facteurs de risque modifiables sont également retrouvés, comme l'alcool, le tabac, l'apport trop important de graisse, le manque d'activité physique (37,38,43), et leurs conséquences, l'obésité (notamment chez les femmes ménopausées) et le diabète de type 2 (44–46). Pour environ 1/3 des cas de cancer du sein chez la femme l'étiologie trouve une explication dans la présence de ces facteurs de risque. Pour les 2/3 restants, aucun de ces facteurs de risque n'est présent (47). L'impact de l'environnement est actuellement fortement suspecté.

L'environnement socio économique est connu pour représenter un déterminant de santé important, avec des taux d'incidence et de mortalité plus importants chez les femmes ayant un statut socio économique élevé mais des taux de létalité plus bas (48,49). Chez les femmes ayant un statut économique plus faible sont souvent retrouvées des présentations cliniques initiales plus péjoratives (50).

Concernant les facteurs environnementaux, des différences entre les zones rurales et urbaines ont été mises en évidence avec des diagnostics à des stades plus tardifs et une mortalité plus importante dans les zones rurales, expliqués par un taux de dépistage plus faible et une pauvreté plus importante (51–55). Ces différences se retrouvent également pour le cancer colorectal (52,56,57), du pancréas (58), du poumon (57) et du col de l'utérus (57,59) souvent associés à la pauvreté, au tabac, au délai de prise en charge plus long et au manque de dépistage.

Cependant plusieurs études s'intéressent à l'effet de la pollution et notamment des pesticides sur la survenue du cancer du sein. Les populations rurales sont potentiellement exposées aux pesticides du fait de la proximité de leur lieu de résidence vis à vis des lieux d'application de ces pesticides. Certaines études ont montré que l'exposition aux pesticides était corrélée au lieu d'habitation (47,60). O'Leary et al. ont rapporté une association significative entre le risque de cancer du sein et le lieu de résidence situé à proximité de sites de dépôts de pesticides (61). D'autres études ont été réalisées dans le milieu agricole/professionnel,

notamment L'Agricultural Health Study (AHS), qui retrouvait un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes d'agriculteurs applicatrices de pesticides aux Etats Unis (62,63). Un lien a également été recherché entre l'exposition aux pesticides et les types de cancer du sein, notamment par Girard et al. dans une revue de la littérature de 2019 qui retrouvaient des taux significativement plus élevés de résidus de pesticides dans le sang des patientes présentant un carcinome canalaire invasif, ainsi que dans les tumeurs œstrogéno-sensibles et les tumeurs de haut grade (47). Gearhart-Serna et al. retrouvaient dans les communautés plus rurales un risque significativement augmenté de cancer du sein métastatique par rapport aux cancers in situ, probablement en lien avec les applications de pesticides et les installations animales (64). Kass et al. ont retrouvé des effets des pesticides sur le modèle animal avec une augmentation significative de la transformation cellulaire mammaire maligne et des taux de concentrations différents selon les caractéristiques du carcinome primitif (65).

Il semble donc licite de s'interroger sur un lien entre l'exposition environnementale et la survenue de cancer du sein mais également sur le lien entre cette exposition et l'agressivité du cancer. Ce lien semblerait intéressant à étudier en Picardie, région française très agricole, où l'utilisation de pesticides entre autre est importante.

### Objectifs de l'étude

Analyser l'épidémiologie des cancers du sein des femmes vivant dans la Somme et diagnostiqués entre 2014 et 2018. Evaluer l'impact du lieu de résidence sur la survenue et l'agressivité du cancer.

## Matériels et méthodes

### Le registre du cancer

Un registre de santé a pour objectif d'assurer une collecte continue et exhaustive de données concernant un ou plusieurs événements de santé, dans une population géographiquement définie à des fins de recherche et de santé publique.

Pour ce qui est des registres du cancer, il en existe deux types en France, les registres du cancer généraux qui collectent les données de tous types de cancers et toutes les tranches d'âges et les registres spécialisés qui collectent uniquement les informations de certains types de cancers et/ou pour certains âges (par exemple le registre des hémopathies malignes de l'enfant ou les registres des tumeurs digestives).

Le registre du cancer de la Somme (RC80) a été créé en 1982 et il s'agit d'un registre général. Il a pour mission principale de recenser de manière exhaustive tous les cas de cancer diagnostiqués dans la population qui réside dans la Somme au moment du diagnostic. L'autorisation d'enregistrer ces données est encadrée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), l'autorisation CNIL du RC80 est le n°998066. Cette autorisation CNIL signifie que la gestion des données est conforme à la loi « informatique et liberté ». A cette LIL, s'ajoute aujourd'hui pour le registre la mise en conformité face aux exigences du règlement général sur la protection des données (RGPD). En particulier, les personnes dont la maladie est enregistrée sont informées de l'existence du registre par les médecins traitants, elles ont différents droits sur leurs données, droit d'accès, de rectification, d'opposition, de limitation du traitement (66).

Les registres des cancers français se sont regroupés et appartiennent au réseau FRANCIM (Réseau Français des Registres des Cancers). FRANCIM a pour objectif d'harmoniser les méthodes d'enregistrement des données et de coordonner les travaux réalisés par les registres et ainsi fournir des indicateurs épidémiologiques utiles à la connaissance et à la prise en charge des cancers (67). Les registres des cancers du réseau FRANCIM sont engagés dans un programme de travail partenarial avec l'Institut National du Cancer, l'agence Santé publique France et le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon.

Chaque registre est évalué au minimum tous les 4 ans par le comité d'évaluation des registres (CER) afin de s'assurer que les processus de collecte, la qualité des informations recueillies, mais aussi que les modalités d'exploitation des données sont bien conformes aux

recommandations faites aux registres. Ceci permet d'évaluer la qualité des registres, comprenant leurs missions de santé publique et de recherche.

Le RC80, comme tous les registres des cancers, a deux missions principales :

- La veille sanitaire et santé publique grâce à la production et la mise à disposition de données et d'indicateurs. Notamment les estimations d'incidence à divers échelons géographiques, et, grâce au suivi du statut vital des personnes, les études de survie (survie observée, survie nette et taux de mortalité en excès),
- La recherche épidémiologique, en menant des études en population générale à visée descriptive ou évaluative.

Notre travail s'inscrit donc dans le cadre de la recherche épidémiologique. Nos données ont ainsi été récoltées au sein du RC80.

### Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique.

Dans un premier temps, l'ensemble de la population des femmes atteintes d'un cancer du sein vivant dans le département de la Somme et diagnostiqué entre 2014 et 2018 était décrit grâce aux données disponibles via le registre. Dans un second temps nous avons analysé les caractéristiques de notre population selon le lieu de résidence classé en rural ou urbain, et particulièrement le sous type moléculaire du cancer, ainsi que l'âge au diagnostic, le grade SBR, le lieu de prise en charge et la survie à 5 ans.

### Critères d'inclusion

La base de données est constituée par l'ensemble des cas de cancers du sein collectés dans la Somme par le RC80 entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018.

### Critères d'exclusion

Pour la première partie de ce travail, toutes les femmes étaient incluses, aucun critère d'exclusion n'a été retenu.

Pour l'analyse en fonction du lieu de résidence, 364 cas ont été exclus devant le sous type moléculaire indéterminé par manque d'informations nécessaires.

Pour les analyses de survie à 5 ans nous avons exclus les cancers diagnostiqués à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2016 car la date des dernières nouvelles remontait au 31 décembre 2020.

### Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était évalué par l'intermédiaire d'un critère composite sur le taux de sous types moléculaires dans les différentes populations (Rural/Urban).

### Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient composés de l'âge au diagnostic, du grade histopronostique SBR et de la survie à 5 ans.

### Données recueillies

Les données ont été obtenues via la base de données du RC80. 20 variables ont été recueillies. Dans un premier temps les caractéristiques concernant les patientes, avec l'âge au diagnostic, l'antécédent de cancer du sein, l'antécédent d'autre cancer, l'IMC, la consommation de tabac, le mode de découverte de la tumeur, le lieu d'habitation et le lieu de prise en charge. Dans un second temps les caractéristiques de la tumeur avec l'histologie, le grade SBR, la localisation de la tumeur, sa latéralité et multifocalité, la surexpression de HER2, des RH, le ki67 et le sous type moléculaire.

Le lieu de résidence a été classé via un tableau de l'observatoire de territoire ANCT, qui associe à chaque code INSEE disponible dans la base de données du RC80, une mention urbaine ou rurale, sans considération pour la durée d'habitation.

### Analyses statistiques

Les données ont été extraites de la base du registre et importées dans Microsoft Excel 2010. Toutes les analyses de données statistiques ont pu être réalisées grâce au logiciel libre de droit R© version 3.6.2. Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de fréquences et pourcentages, les variables quantitatives ont été décrites moyennant des moyennes, déviation standards, médiane, quartiles et valeurs minimales et maximales. L'association entre variables qualitatives a été testée en utilisant le test du Chi 2, et quand ses conditions d'applications

n'étaient pas satisfaites le test de Fisher. L'association entre les variables qualitatives et quantitatives a été testée avec le test de student ou ANOVA.

Les analyses de survie univariées ont été faites avec la méthode Kaplan-Meier. Les analyses de survie bivariées avec la méthode Logrank. La survie nette a été analysée avec la méthode de Pohar Perme. L'analyse de survie multivariée a été faite avec la régression de Cox. Le seuil de significativité des tests statistiques était fixé à 5%.

### Considérations éthiques et légales

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'utilisation des données du registre du cancer de la Somme. Toutes les autorisations nécessaires ont été recueillies dans le cadre de l'activité de ce registre. La base de données du RC80 se trouve sur des postes informatiques non reliés au réseau du CHU et donc à Internet. Une clause de confidentialité doit être signée avant d'avoir accès aux données. Les données nominatives ou indirectement nominatives restent au sein du registre pour l'analyse statistique.

## Résultats

### Analyse descriptive des caractéristiques démographiques

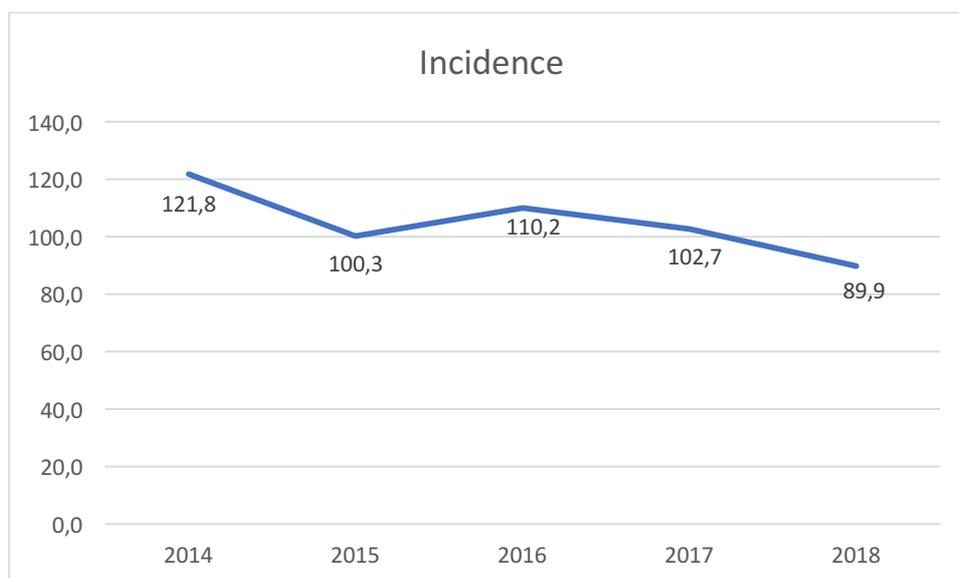
Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2014 et le 31 décembre 2018, 2997 cancers du sein (invasifs et in situ) ont été diagnostiqués chez les femmes vivant dans le département de la Somme.

Le nombre de diagnostic par année est résumé dans le tableau 2.

Années	2014	2015	2016	2017	2018
Effectifs	696	573	629	586	513
Pourcentage	23,2	19,1	21	19,6	17,1

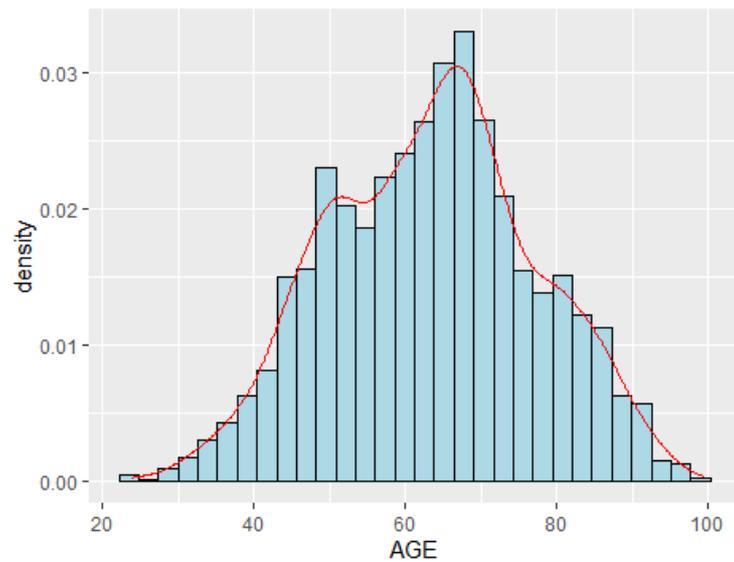
**Tableau 2** : Effectifs et répartition des cancers du sein dans la Somme entre 2014 et 2018

Le taux d'incidence dans la Somme entre 2014 et 2018 a été calculé grâce aux données Insee sur la population dans la Somme (figure 3).



**Figure 3** : Taux d'incidence dans la Somme entre 2014 et 2018

L'âge moyen au diagnostic dans notre population était de 63,4 ans  $\pm$  13,6 (tableau 2). Les caractéristiques démographiques de notre population sont répertoriées dans le tableau 3.



**Figure 4 :** Répartition de l'âge au diagnostic

29,1% (871/2997) des cas de cancer du sein étaient diagnostiqués entre 60 et 70 ans, et 22,1% (661/2997) entre 50 et 60 ans (figure 4).

Les lieux de prise en charge étaient classés en CHU (Amiens), Clinique (Clinique d'Amiens et Polyclinique d'Abbeville), Périphérie (CH d'Abbeville) et Hors Somme (Aisne, Oise, hors Picardie). 31% de notre cohorte étaient pris en charge au CHU d'Amiens et 60,7% dans une des cliniques de la Somme.

<b>Caractéristiques de la population</b>	n = 2997 n,(%)
Âge moyen	63,4 ±13,6
Antécédent de cancer du sein	
<i>Oui</i>	273 (9,1)
<i>Non</i>	2723 (90,9)
Antécédent de cancer (autre)	
<i>Oui</i>	225 (7,5)
<i>Non</i>	2772 (92,5)
IMC	27,4 ± 6,2
Tabac	
<i>Oui</i>	194 (34,5)
<i>Non</i>	364 (65,2)
Type de découverte	
<i>Dépistage individuel</i>	525 (17,5)
<i>Dépistage organisé</i>	849 (28,3)
<i>Signes cliniques</i>	947 (31,6)
<i>Fortuite</i>	77 (2,6)
<i>Autopsie</i>	1 (0,03)
<i>Autres</i>	2 (0,07)
<i>NR</i>	596 (19,9)
Lieu d'habitation	
<i>Urbain</i>	1388 (46,3)
<i>Rural</i>	1609 (53,7)
Lieu de prise en charge	
<i>CHU</i>	929 (31)
<i>Clinique</i>	1820 (60,7)
<i>Périphérie</i>	178 (5,9)
<i>Hors Somme</i>	318 (10,6)
<i>NR</i>	74 (2,5)

**Tableau 3** : Caractéristiques démographiques de notre population

### Analyse descriptive des caractéristiques tumorales

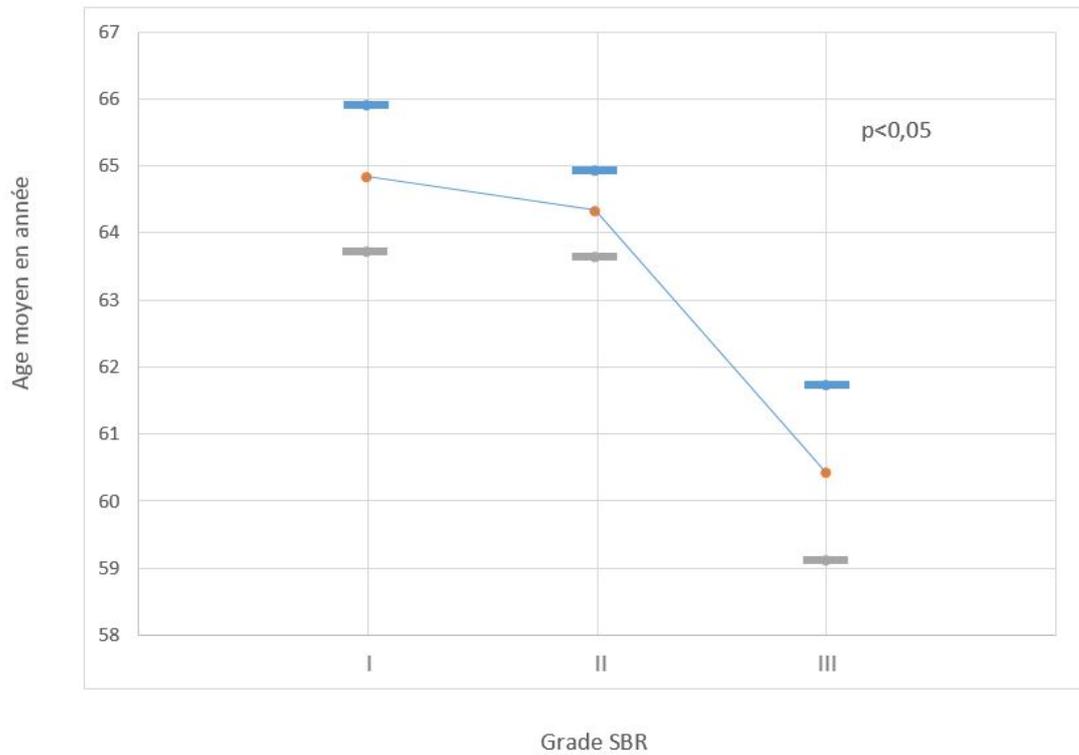
On retrouve 72% de carcinomes canaux infiltrants dans notre population (tableau 2). Dans les cancers classés dans la catégorie « autres » on retrouve essentiellement des carcinomes mucineux, papillaires, tubulaires, métaplasiques, apocrines ou neuro endocrines. L'ensemble des données carcinologiques sont répertoriées dans le tableau 4.

Caractéristiques de la tumeur	n = 2997 n,(%)
Histologie	
<i>CCI</i>	2158 (72)
<i>CLI</i>	325 (10,9)
<i>Carcinome mixte</i>	55 (1,8)
<i>CIS</i>	329 (11)
<i>Autres</i>	130 (4,3)
Grade SBR	
<i>I</i>	491 (16,4)
<i>II</i>	1589 (53)
<i>III</i>	496 (16,5)
<i>NR</i>	382 (12,7)
Localisation de la tumeur	
<i>QSE</i>	1199 (40)
<i>QSI</i>	632 (21,2)
<i>QII</i>	295 (9,8)
<i>QIE</i>	220 (7,3)
<i>Central</i>	257 (8,6)
<i>Localisation contigue</i>	136 (4,5)
<i>Sans autre indication</i>	258 (8,6)
Latéralité	
<i>Droit</i>	1441 (48,2)
<i>Gauche</i>	1476 (49,4)
<i>Bilatéral</i>	71 (2,4)
Multifocalité	
<i>Oui</i>	491 (16,4)
<i>Non</i>	2122 (70,8)
<i>NR</i>	421 (14)
Surexpression HER 2	
<i>Oui</i>	333 (11,1)
<i>Non</i>	2245 (74,9)
<i>NR</i>	418 (13,9)
RO +	
<i>Oui</i>	2280 (76,1)
<i>Non</i>	439 (14,6)
<i>NR</i>	278 (9,3)
RP +	
<i>Oui</i>	1873 (62,5)
<i>Non</i>	844 (28,2)
<i>NR</i>	280 (9,3)
Ki 67	22,5 ± 22,8
Ki 67 ≥ 20	
<i>oui</i>	909 (30,3)
<i>non</i>	1268 (42,3)

	<i>NR</i>	820 (27,4)
Sous type moléculaire		
	<i>CIS</i>	242 (8,1)
	<i>Luminal A</i>	916 (30,6)
	<i>Luminal B HER2 -</i>	840 (28)
	<i>Luminal B HER2+</i>	243 (10,2)
	<i>HER2 +</i>	85 (2,8)
	<i>Triple négatif</i>	307 (10,2)
	<i>Non classable</i>	364 (12,1)
Sous type moléculaire invasifs (n=2391)		
	<i>Luminal A</i>	916 (38,3)
	<i>Luminal B HER2 -</i>	840 (35,1)
	<i>Luminal B HER2+</i>	243 (10,2)
	<i>HER2 +</i>	85 (3,6)
	<i>Triple négatif</i>	307 (12,8)
pN+		
	<i>oui</i>	632 (21,4)
	<i>non</i>	1470 (49)
	<i>X</i>	118 (3,9)
	<i>NR</i>	767 (15,1)
M+		
	<i>oui</i>	134 (4,5)
	<i>non</i>	1509 ( 50,4)
	<i>X</i>	902 (30,1)
	<i>NR</i>	452 (15,1)
Taille chirurgicale		20,1±16,6

**Tableau 4** : Caractéristiques carcinologiques

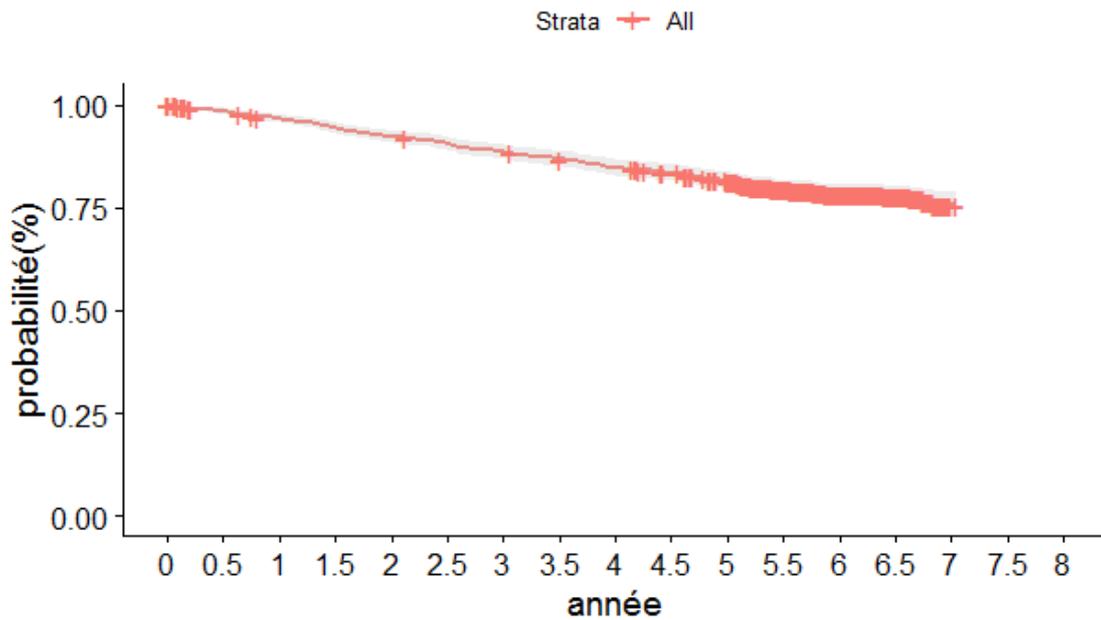
Le grade SBR a été comparé à l'âge moyen au diagnostic (Figure 5). On remarque que les patientes présentant une tumeur de grade 3 étaient significativement plus jeunes au diagnostic que les patientes présentant des tumeurs de grade I et II ( $p < 0,05$ ).



**Figure 5** : Âge moyen au diagnostic en fonction du grade SBR

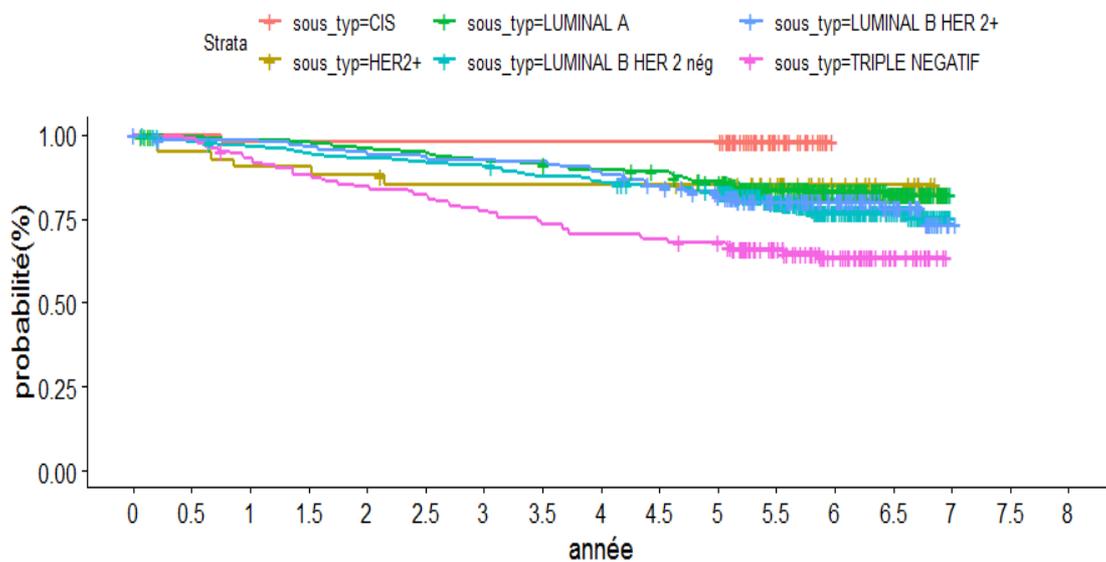
### Analyse descriptive de la survie

La survie globale de notre population a été analysée pour les années 2014 et 2015 (figure 6). Elle était de 88,5% à 3 ans, et de 81,5% à 5 ans.



**Figure 6 :** Courbe de survie (Test de Kaplan-Meier)

Nous nous sommes ensuite intéressés à la survie selon le sous type moléculaire du sein (Figure 7).



**Figure 7 :** Comparaison des courbes de survie selon le sous type moléculaire (Test de Logrank)

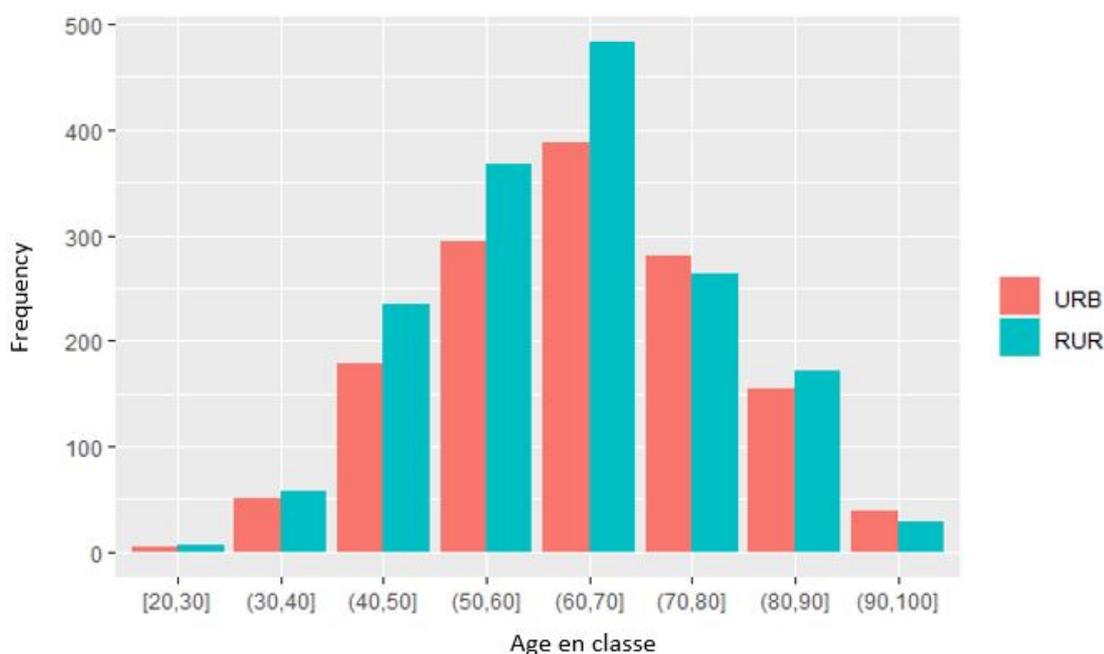
Dans notre population, les cancers du sein triple négatifs présentent un mauvais pronostic avec la moins bonne survie à 5 ans. Cette différence de survie à 5 ans est significative entre les triple négatifs et tous les autres sous types moléculaires ( $p < 0,01$ ).

Il existe également une différence de survie à 5 ans pour les CIS qui est supérieure à tous les autres types moléculaires ( $p < 0,01$ ).

## Analyse des caractéristiques démographiques selon le lieu de résidence

1609 patientes vivaient en milieu rural, soit 53,7% et 1388 en milieu Urbain, soit 46,3% (tableau 3).

Il n'y avait pas de différence sur la classe d'âge au diagnostic selon le lieu de résidence ( $p=0,07$ ) (Figure 3). En revanche la moyenne d'âge au diagnostic était significativement plus élevée en milieu urbain (64 ans  $\pm$  13,8 ans vs. 62,9 ans  $\pm$  13,4 ans ;  $p=0,02$ ) (tableau 3).



**Figure 8** : Répartition de l'âge au diagnostic en fonction du lieu de résidence

Les différentes caractéristiques démographiques ont été comparées selon le lieu de résidence urbain ou rural (tableau 5).

L'antécédent de cancer du sein était plus souvent retrouvé dans le milieu urbain (10,2%) que dans le milieu rural (8,2%). Cette différence était à la limite de la significativité ( $p=0,07$ ).

Pour le lieu de prise en charge, on retrouvait significativement plus de prise en charge en hôpital périphérique pour les patientes vivant en milieu rural (7,1% vs. 4,9% ;  $p=0,01$ ) et plus de prise en charge dans une structure hors de la Somme (12,4% vs. 8,5% ;  $p<0,01$ ).

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur le mode de découverte, l'antécédent d'autre cancer, l'IMC et le tabac.

Caractéristiques de la population	URBAIN n = 1388 n,(%)	RURAL n = 1609 n,(%)	p	RR IC95% (RUR/URB)
Âge moyen (années)	64 ±13,8	62,9 ±13,4	0,02	
Antécédent de cancer du sein	141 (10,2)	132 (8,2)	0,07	0,81 [0.64; 1.0]
	1247 (89,8)	1476 (91,8)		
Antécédent de cancer (autre)	107 (7,7)	118 (7,3)	0,7	0.95 [0.74; 1.22]
	1281 (92,3)	1491 (92,7)		
IMC	27,4 ± 7,2	28,2 ± 7,5	0,2	
Tabac				
<i>Oui</i>	92 (33,8)	102 (35,7)	0,7	
<i>Non</i>	180 (66,2)	184 (64,3)		
Type de découverte				
<i>Dépistage individuel</i>	228 (16,4)	297 (18,6)	0,1	
<i>Dépistage organisé</i>	400 (28,8)	449 (27,9)		
<i>Signes cliniques</i>	443 (31,9)	504 (31,3)		
<i>Fortuite</i>	44 (3,2)	33 (2)		
<i>Autopsie</i>	1 (0,1)	0 (0)		
<i>Autres</i>	1 (0,1)	1 (0)		
<i>NR</i>	271 (19,5)	325 (20,2)		
Lieu de prise en charge				
<i>CHU</i>	447 (32,2)	482 (30)	0,1	
<i>Clinique</i>	861 (62)	959 (59,6)	0,1	
<i>Périphérie</i>	68 (4,9)	114 (7,1)	0,01	
<i>Hors Somme</i>	118 (8,5)	200 (12,4)	0,0006	
<i>NR</i>	28 (2)	46 (2,9)	0,1	

**Tableau 5 :** Analyse bivariée des caractéristiques démographiques des patientes selon le lieu de résidence (urbain/rural).

### Analyse des caractéristiques tumorales selon le lieu de résidence

Les caractéristiques carcinologiques ont ensuite été comparées selon le lieu de résidence (tableau 6).

La proportion de carcinomes in situ était significativement plus élevée dans le milieu urbain et celle de carcinomes infiltrants dans le milieu rural (p=0,03). Au sein des carcinomes invasifs, on ne retrouvait pas de différence significative entre les sous types moléculaires selon le lieu de résidence.

Une différence à la limite de la significativité était mise en évidence sur le taux de cancer du sein de grade I qui est plus important en milieu urbain (21% vs. 17,5%,  $p = 0,07$ ). A l'inverse les taux de cancer du sein de grade II et III sont plus élevés en milieu rural (respectivement 62,8 et 19,7% vs. 60,3 et 18,7%  $p=0,07$ ).

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur la surexpression d'HER2, le ki67, l'atteinte axillaire ou métastatique au diagnostic et la taille chirurgicale.

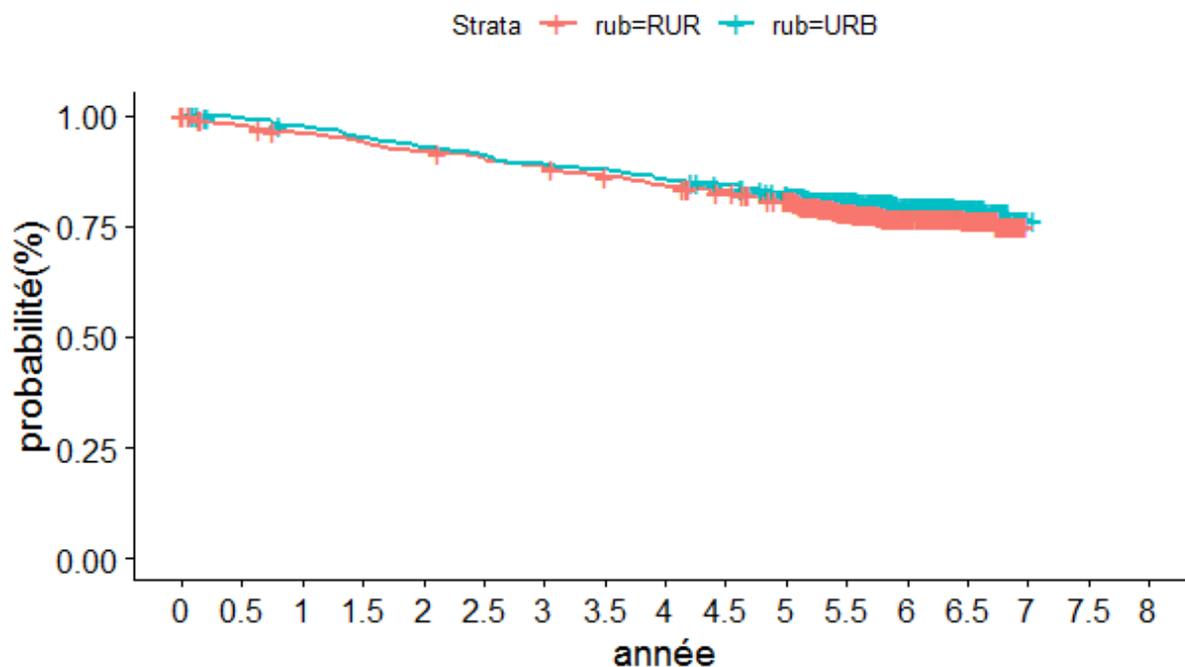
Caractéristiques de la tumeur	URBAIN n = 1388 n,(%)	RURAL n= 1609 n,(%)	p	RR IC95% (RUR/URB)
Grade SBR				
I	245 (21)	246 (17,5)	0,07	
II	704 (60,3)	885 (62,8)		
III	218 (18,7)	278 (19,7)		
Surexpression HER 2				
Oui	149 (12,7)	184 (13,1)	0,8	1,03 [0,84 ; 1,25]
Non	1023 (87,3)	1222 (86,9)		
Ki 67	22,1 ± 23,4	22,8 ± 22,4	0,4	
Proportion In Situ / Infiltrant				
In Situ	174 (12,6)	155 (9,6)	0,03	
Infiltrant	1212 (87,4)	1451 (90,4)		
Sous type moléculaire				
CIS	128 (10,6)	114 (8)	0,02	
Luminal A	430 (35,6)	486 (34,1)	0,5	
Luminal B HER2 -	371 (30,7)	469 (32,9)	0,4	
Luminal B HER2+	108 (8,9)	135 (9,5)	0,2	
HER2 +	36 (3)	49 (3,5)	0,6	
Triple négatif	136 (11,2)	171 (12)	0,5	
pN+				
oui	286 (28,4)	356 (29,1)	0,3	
non	674 (67)	796 (65)		
X	46 (4,6)	72 (5,9)		
M+				
oui	69 (5,9)	65 (4,7)	0,1	
non	702 (60,4)	807 (58,4)		
X	392 (33,7)	510 (36,9)		
Taille chirurgicale	20 ± 17	20,1 ± 19,6	0,9	

**Tableau 6 :** Analyse bivariée des caractéristiques carcinologiques selon le lieu de résidence (urbain/rural)

## Analyse de la survie selon le lieu de résidence

Une courbe de survie globale en fonction du lieu d'habitation a ensuite été réalisée et il n'a pas été démontré de différence de survie ( $p=0,3$ ) (figure 8).

On remarque qu'à partir de deux ans les deux courbes se croisent mais ne s'inversent pas, le test statistique de comparaison perd sa puissance mais reste valide.



**Figure 9 :** Comparaison des courbes de survie selon le lieu de résidence (Test de Logrank)

Après analyse multivariée, après ajustement sur le lieu de résidence, la taille clinique, la classe d'âge au diagnostic, le sous type de cancer et le lieu de prise en charge, on met en évidence une survie moins bonne en milieu rural qu'en milieu urbain de manière significative ( $OR=1,5$ ,  $p=0,02$ , IC [1,1 ; 2,1]). La survie des sous types Luminal A et B HER2- était meilleure que la survie des cancers triple négatifs (respectivement  $OR=0,3$ ,  $p<0,001$ , IC [0,2 ; 0,5] et  $OR=0,4$ ,  $p=0,001$ , IC [0,3;0,7]). Les patientes de classes d'âge élevées (80-90 ans et 90-100 ans) présentaient une survie plus faible que les patientes entre 30 et 40 ans (respectivement  $OR=6,2$ ,  $p<0,001$ , IC [2,4 ; 15,8] et  $OR=10,1$ ,  $p<0,001$ , IC [0,3;0,7]).

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Rural	1,5	[1,1 ; 2,1]	0,02
âge 80 - 90 ans	6,2	[2,4 ; 15,8]	0,0001
âge 90-100 ans	10,1	[2,6 ; 25,8]	0,0001
Luminal A	0,3	[0,2 ; 0,5]	0,0001
Luminal B HER2-	0,4	[0,3;0,7]	0,001

*Lieu de référence : Urbain, classe d'âge de référence : 30-40 ans, sous type de référence : triple négatif  
 Nous n'avons présenté dans ce tableau que les résultats significatifs ( $p < 0,05$ )*

**Tableau 7** : Analyse multivariée de la survie ajustée sur le lieu de résidence, la classe d'âge, le sous type moléculaire, le lieu de prise en charge et la taille chirurgicale

## Discussion

### Analyse des caractéristiques démographiques de notre population et comparaison aux données de la littérature

Dans notre étude, nous montrons un taux d'incidence élevé dans le département de la Somme avec une moyenne de 105 nouveaux cas pour 100 000 habitants sur les 5 ans de l'étude. En 2018, en France, le taux d'incidence était de 99,9/100 000 habitants et n'a cessé d'augmenter de 0,6% par an depuis 2014 (4). Dans la Somme, pour les 5 années étudiées, on retrouve une variation du taux d'incidence, avec une tendance à la baisse depuis 2017. L'incidence retrouvée en 2018 présente un taux bien inférieur aux autres années étudiées, et on remarque plus de 10% de différence avec l'année 2017. Cela pourrait refléter une baisse de l'incidence en 2018 qui s'ajoute à des cas manquants. Un défaut d'exhaustivité de 5% est possible sur la dernière année d'incidence validée. Les cas sont habituellement récupérés lors de la collecte et validation de l'année d'incidence suivante.

L'âge moyen au diagnostic dans notre cohorte était de 63 ans  $\pm$  13,6. Nos patientes atteintes d'un cancer du Sein dans la Somme ne présentaient donc pas de différence d'âge au diagnostic par rapport à la population française chez qui est retrouvé un âge moyen de 63 ans en 2018 (6).

Le mode de découverte du cancer faisait suite au dépistage organisé pour 28,3% des femmes, 31,6% suite à des signes cliniques et 17,5% suite au dépistage individuel. Les données étaient manquantes pour 566 femmes soit 19,9%. En France on retrouvait pour la période de 2015 et 2016 un taux plus élevé avec 33% des cancers diagnostiqués suite au dépistage organisé (8).

### Analyse des caractéristiques tumorales de notre population et comparaison aux données de la littérature

Nous retrouvons dans notre cohorte un taux de 72% de CCI et 10,9% de CLI parmi tous les cancers du sein diagnostiqués et 80,9% de CCI et 12,2% de CLI parmi tous les cancers du sein infiltrants. Sur les 2997 cancers diagnostiqués, 11% étaient des CIS (87,5% des carcinomes intra canaux et 3% des intra lobulaires). En 2020, Tsang et al. dans une revue de la littérature rapportaient 20 types histologiques avec 70 à 80% de CCI dans tous les cancers invasifs et 10% de CLI (30). L'InCa en 2009 rapportait un taux plus élevé de CIS de

15 à 20% parmi tous les cancers du sein avec 85 à 90% de carcinomes intra canauxaires et 10 à 15% de carcinomes intra lobulaires (68).

Pour ce qui est de l'expression des récepteurs hormonaux, nous retrouvions des données concordantes avec la littérature qui rapportent, parmi l'ensemble des cancers du sein, 70 à 80% de tumeurs exprimant les RO (71,6% pour notre population), 60 à 70% exprimant les RP (62,5% pour notre population), et environ 20% des cancers négatifs pour les deux récepteurs (16,4% pour notre population) (14,15). Notre taux de 12,9% de cancers surexprimant HER2 est légèrement plus faible que les données de la littérature qui rapportent 15 à 20% de surexpression des cancers du sein pour HER2 (20,30).

Concernant la répartition des sous-types moléculaires au sein de notre population, nous retrouvions également des données similaires à celles décrites dans la littérature. Dans leur étude portant sur 3 registres en France entre 2007 et 2012, Cortet et al. retrouvaient 77,6% de sous types « Luminal A et B HER2 négatifs » (58,6% pour notre population), 12% de triple négatifs (10,3% dans notre population), 10% de sous types « Luminal B HER2+ » (8% dans notre population) et 5% de HER2+ (3% dans notre population) (69). Les études retrouvaient une disparité de la proportion des sous types moléculaires selon l'ethnie, l'âge et autres facteurs environnementaux (69).

### Analyse des caractéristiques démographiques selon le lieu de résidence et comparaison aux données de la littérature

En ce qui concerne l'analyse des caractéristiques en fonction du lieu de résidence, nous mettons en évidence une différence d'âge significative entre les deux populations avec un âge au diagnostic plus jeune en milieu rural par rapport au milieu urbain (64 ans  $\pm$  13,8 ans vs. 62,9 ans  $\pm$  13,4 ans ;  $p=0,02$ ). Cette différence d'âge au diagnostic du cancer du sein selon le lieu de résidence n'a pas été retrouvée dans la littérature. Cependant il est admis que le cancer du sein chez les femmes jeunes tend à être plus agressif avec des tumeurs de plus haut grade (70,71). Il n'y a en revanche pas de différence significative sur la classe d'âge au diagnostic entre nos deux populations ( $p=0,07$ ).

Dans leur étude portant sur plus de 13 000 femmes éligibles au dépistage organisé, Ouédraogo et al. ont montré que la participation au dépistage du cancer du sein était diminué

de 13% dans les zones rurales (OR 95%CI=0,87 [0,80-0,95]) (72). Il n'y avait pas de différence significative entre les milieux urbains et ruraux pour le dépistage organisé dans notre cohorte (28,8% vs. 27,9% respectivement ;  $p=0,1$ ).

### Analyse des caractéristiques tumorales selon le lieu de résidence et comparaison aux données de la littérature

La répartition des grades SBR retrouvait une majorité de grade II (53%) puis de grade III (16,5%) et de grade I (16,4%). Dans notre population rurale, on retrouve un taux plus important à la limite de la significativité ( $p=0,07$ ) de cancers du sein de grade II ou III considérés plus agressifs. Il n'est pas retrouvé dans la littérature de différence de grade histologique en fonction du lieu d'habitation. Les patientes présentant une tumeur de grade III étaient significativement plus jeunes ( $p<0,05$ ). Cela concorde avec les données de la littérature où on retrouve des tumeurs souvent plus agressives chez les femmes jeunes avec des grades histologiques plus élevés (70,73).

Dans le cadre d'une thèse non publiée réalisée à Grenoble sur environ 860 patientes, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre l'exposition à des perturbateurs endocriniens provenant d'engrais ou de pesticides et un ki67 élevé (74). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas non plus de différence significative concernant le Ki67 entre nos populations rurales et urbaines.

Nous retrouvons un taux de carcinomes infiltrants significativement supérieur en milieu rural qu'en milieu urbain avec à l'inverse un taux plus faible de carcinomes in situ (respectivement 90,4% vs. 87,4% pour l'infiltrant et 12,6% vs. 9,6% pour les CIS,  $p=0,03$ ). Ces données ne sont pas retrouvées dans la littérature. Cependant Girard et al. rapportaient dans leur revue de la littérature des taux significativement plus élevés de résidus de pesticides dans le sang des patientes présentant un carcinome canalaire invasif en comparaison aux maladies bénignes du sein ou sans aucune pathologie mammaire (47). Cela peut être associé au lieu de résidence rural. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur le type moléculaire du cancer selon le lieu de résidence (urbain ou rural) ( $p=0,2$ ). Plusieurs études rapportent cependant des taux plus élevés de pesticides dans les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes en comparaison aux autres sous types (75).

## Analyse de la survie de notre population

En France, on utilise la survie nette standardisée sur l'âge, qui était en 2015 de 91% à 3 ans et de 88% à 5 ans tous stades confondus (6,76). La survie observée était de 96% à 1 an et de 83% à 5 ans. La survie de notre population semble légèrement moins bonne puisque nous retrouvons une survie globale observée de 96 % à 1 an et de 81,5% à 5 ans.

Une étude internationale de 2018 par Carriere et al. a montré que la survie des patients atteints de cancers en milieu rural était inférieure de 5% à celle des patients vivant en zone urbaine (77). Une association multifactorielle était retrouvée, incluant le niveau socio-économique, le mode de vie, la participation aux différents dépistages, mais aussi certaines expositions environnementales et professionnelles. Cette méta analyse incluait 4 études portant sur le cancer du sein. Cela rejoint nos données, qui, après analyse multivariée, mettaient en évidence une survie moins bonne en milieu rural qu'en milieu urbain de manière significative (OR=1,5, p=0,02, IC [1,1 ; 2 ,1]). Cependant dans notre analyse nous n'avons pas étudié le statut socio-économique ni le mode de vie de nos patientes.

Les données de la littérature rapportent un pronostic plus favorable pour les tumeurs exprimant les RH, sans surexpression de HER2 avec un risque de récurrence faible (78). A contrario, les tumeurs de type triple négatif présentent un moins bon pronostic avec un risque de récurrence très présent les trois 1<sup>ères</sup> années. En effet dans notre cohorte, après analyse multivariée, la survie des sous types Luminal A et B HER2- était meilleure que la survie des cancers triple négatifs (respectivement OR=0,3, p<0,001, IC [0,2 ; 0,5] et OR=0,4, p=0,001, IC [0,3;0,7]).

## Limites et forces de l'étude

Le recueil des données a été réalisé grâce au RC80, ce qui a permis d'obtenir une exhaustivité des cas de cancer du sein des femmes diagnostiquées et vivant dans le département de la Somme entre 2014 et 2018. Notre effectif est important avec 2997 cas retrouvés sur la période ce qui permet d'obtenir une puissance suffisante.

Cependant de nombreuses données étaient manquantes. En effet le travail du registre est essentiellement basé sur la production des taux d'incidence et sur les données de survie. De nombreux retours sur dossiers ont été réalisés et ont permis de récupérer des données mais

beaucoup restaient manquantes sur les documents médicaux disponibles dans la base. Cette non exhaustivité des variables de la base de données est retrouvée dans d'autres études (79).

Nous nous sommes intéressés au tabac et à l'IMC dans l'hypothèse d'un facteur de confusion entre la population rurale et urbaine. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre le milieu rural et le milieu urbain pour ces deux variables. Cependant nous n'avons pu récupérer l'IMC que pour 791 patientes et le tabac pour 558 patientes, ce qui ne semble pas représentatif de notre population.

Dans de nombreuses études (51–58) portées sur les inégalités rurales et urbaines, sont retrouvées des différences de pauvreté, de niveau d'éducation, de pénibilité ou de santé générale. Nous n'avons pas ce type de données à disposition dans le registre ce qui peut entraîner un biais de confusion.

## Perspectives

Cet impact du lieu de résidence doit être approfondi. En effet plusieurs études internationales ont évalué l'association entre les pesticides, plus facilement retrouvés en milieu rural, et la survenue de cancer du sein.

L'Agricultural Health Study (AHS), une grande étude américaine regroupant plus de 89 000 agriculteurs et leur conjointes suivies jusqu'à 20 ans à partir de 1993, retrouvait une association significative entre la survenue d'un cancer du sein et les pesticides organochlorés et organophosphorés chez ces femmes d'agriculteurs applicatrices de pesticides, en particulier avant la ménopause (62,63). Il était également retrouvé un risque significativement augmenté de cancers du sein hormono-dépendants lié à l'utilisation de certains insecticides (62).

Kass et al. (65) dans une revue de la littérature publiée en 2020 ont étudié l'impact des pesticides (regroupant les composés chimiques organochlorés et non organochlorés qui sont utilisés pour lutter contre les parasites dans un milieu agricole) en tant que perturbateurs endocriniens sur le développement normal de la glande mammaire et l'association possible avec le cancer du sein. Des effets de ces pesticides ont été retrouvés sur le modèle animal avec une augmentation significative de la transformation cellulaire maligne. Mais les résultats sont contradictoires quant à l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition et le cancer du sein chez l'homme. Toutefois, une association a été observée entre les pesticides (en

particulier les composés organochlorés) et des sous-types spécifiques de cancer du sein. En effet il était cité une étude de Ellsworth et al. en 2018 portant sur 51 femmes aux Etats Unis, qui retrouvait des niveaux de pesticides dans le tissu mammaire plus élevé dans les tumeurs RO+/HER2- en comparaison aux RO+/HER2+ et aux RO-/HER2+ (75).

Dans cette revue est étudié le glyphosate, retrouvé dans les herbicides et dans les eaux de surface en Picardie (80). Il a été démontré in vitro que le glyphosate induisait la prolifération des cellules cancéreuses mammaires humaines œstrogénodépendantes. L'exposition post natale au glyphosate chez les rats femelles entraînait des lésions prolifératives de la glande mammaire avec une expression accrue du récepteur à l'œstrogène et de celui à la progestérone (65).

D'autres études sont encore nécessaires, tant chez l'homme que dans des modèles expérimentaux, pour comprendre comment les pesticides agrochimiques peuvent induire ou favoriser des changements dans le développement, la différenciation et/ou la transformation maligne de la glande mammaire.

Rebouillat et al. ont retrouvé un rôle potentiel de l'exposition aux pesticides alimentaires sur le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (81). En effet il a été retrouvé une association positive entre certains pesticides et le risque de cancers du sein post-ménopausiques spécifiquement chez les femmes en surpoids et obèses (HR 4,13 ; IC 95 % (1,50 ; 11,44)).

Girard et al. en 2020 ont réalisés une revue de la littérature sur l'impact des perturbateurs endocriniens liés à notre exposition environnemental et le risque de cancer du sein. Une association positive semble être retrouvée en particulier chez les agricultrices ou utilisatrices de perturbateurs endocriniens, avec des taux significativement plus élevé de résidus de pesticides dans le sang des patientes présentant un carcinome canalaire invasif en comparaison aux maladies bénignes du sein ou sans aucune pathologie mammaire. Il apparaissait également des concentrations significativement plus élevées dans les tumeurs exprimant les récepteurs aux œstrogènes, ainsi que dans les tumeurs de haut grade (47).

Silva et al. en 2019 (82) ont réalisé une étude cas-témoin au Brésil, où est présente une forte activité agro-alimentaire, dont le but était d'évaluer l'association entre l'utilisation des pesticides et le cancer du sein. Les résultats retrouvaient que les femmes vivant à proximité des terres cultivées avec des pesticides et les femmes âgées de plus de 50 ans avec une ménarche précoce avaient un risque plus élevé de développer un cancer du sein par rapport aux sujets témoins.

En Picardie, région riche en terres agricoles, l'étude de ces expositions aux pesticides sur le cancer du sein serait intéressante à réaliser. D'autant plus que notre étude met en évidence des différences selon le lieu de résidence rural ou urbain et certaines caractéristiques démographiques et tumorales.

Au CHU d'Amiens, une unité spécifique appelée PERITOX (Périnatalité et Risques Toxiques), étudie les impacts des facteurs environnementaux toxiques (pesticides) ou physiques lors de l'exposition périnatale sur la santé du nouveau-né, de l'enfant et du futur adulte sur les fonctions physiologiques vitales (83).

Une étude publiée en 2014 et réalisée en Picardie entre février et avril 2011, a étudié l'exposition fœtale aux pesticides en recherchant leur présence dans le méconium à la naissance (84). Ces données mettent en évidence une exposition fœtale importante aux pesticides organophosphorés, aux pyréthroïdes et aux carbamates.

Nous pourrions réaliser une étude en lien avec PERITOX permettant d'évaluer sur un plus long terme l'exposition à ces pesticides et leur association sur la survenue d'un cancer du sein.

## Conclusion

Notre cohorte comportait 2997 patientes sur 5 ans et nos données épidémiologiques concordaient avec la littérature et les chiffres français du cancer du sein. Seule la survie globale dans la Somme semble être diminuée par rapport à la survie nationale.

Notre population rurale présentait un âge significativement plus jeune au diagnostic par rapport à la population urbaine, une proportion plus élevée de carcinome infiltrant, ainsi qu'une survie à 5 ans, après ajustement sur la taille de la tumeur, l'âge, le sous type moléculaire et le lieu de prise en charge, plus faible. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes résidant en zone rurale dans notre population semblent plus agressifs devant la prédominance de certains facteurs de mauvais pronostic.

Les différences entre nos deux populations peuvent probablement être expliquées en partie par les modes de vie, le niveau socio-économique ou l'accès aux soins. Cependant certaines études retrouvent une association positive entre les pesticides et le cancer du sein. Il serait intéressant de rechercher une telle association dans la Somme, département très agricole où la consommation de pesticides est donc élevée. Une étude prenant en compte le lieu et la durée d'exposition pourrait avoir un intérêt majeur pour essayer d'établir un lien avec des cancers plus agressifs. Nous pourrions également utiliser des tissus cancéreux issus des interventions chirurgicales pour effectuer des dosages de résidus de pesticides et autres agents tératogènes issus du milieu environnemental.

## Bibliographie

1. GLOBAL CANCER OBSERVATORY, cancer today [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018;68(6):394-424.
3. Organisation Mondiale de la Santé, Chiffres du cancer du sein dans le Monde [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir>
5. Dépistage gratuit du cancer du sein entre 50 et 74 ans [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-sein/depistage-gratuit-50-74-ans>
6. INCa, Les chiffres du cancer en France, Les données, 2018 [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
7. Lapôtre-Ledoux B, Plouvier S, Cariou M. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016 - Hauts-de-France [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-regionales-et-departementales-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancers-en-france-2007-2016-hauts-de-france>
8. Le programme de dépistage organisé - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 15 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du-cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise>
9. Le dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/le-depistage-du-cancer-du-sein>
10. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2019-2020 et évolution depuis 2005 [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein>

2019-2020-et-evolution-depuis-2005

11. Dépistage du cancer du sein : impact sur les trajectoires de soins [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Depistage-du-cancer-du-sein-impact-sur-les-trajectoires-de-soins>
12. Niveaux de risque : quel dépistage, pour quelle femme ? - Dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 13 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Les-niveaux-de-risque>
13. Franchet C, Duprez-Paumier R, Lacroix-Triki M. Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires : comment identifier les tumeurs lumineuses A et B en 2015 ? *Bulletin du Cancer*. juin 2015;102(6):S34-46.
14. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of Oncology*. sept 2013;24(9):2206-23.
15. Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic Significance of Progesterone Receptor–Positive Tumor Cells Within Immunohistochemically Defined Luminal A Breast Cancer. *JCO*. 10 janv 2013;31(2):203-9.
16. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *JCO*. mai 1999;17(5):1474-1474.
17. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
18. Arpino G, Weiss H, Lee AV, Schiff R, De Placido S, Osborne CK, et al. Estrogen Receptor–Positive, Progesterone Receptor–Negative Breast Cancer: Association With Growth Factor Receptor Expression and Tamoxifen Resistance. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 7 sept 2005;97(17):1254-61.
19. Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AHS, Elston CW, Grainge MJ, Hodi Z, et al. Prognostic Significance of Nottingham Histologic Grade in Invasive Breast Carcinoma. *JCO*. 1 juill 2008;26(19):3153-8.
20. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*. juin 2017;389(10087):2415-29.
21. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 20 mai 2009;101(10):736-50.

22. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *JCO*. 1 janv 2007;26(1):118-45.
23. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin P-M, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat*. avr 2012;132(3):895-915.
24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology*. août 2015;26(8):1533-46.
25. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 16 nov 2011;103(22):1656-64.
26. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn H-J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*. août 2011;22(8):1736-47.
27. Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *The Oncol*. mai 2018;23(5):556-65.
28. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. nov 2015;24:S26-35.
29. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*. août 2017;28(8):1700-12.
30. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*. janv 2020;27(1):27-35.
31. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. juin 2014;16(3):R65.

32. Chen J, Jiang P, Wang H, Zhang J, Xu Y, Guo M, et al. The efficacy of molecular subtyping in predicting postoperative recurrence in breast-conserving therapy: a 15-study meta-analysis. *World J Surg Onc.* déc 2014;12(1):212.
33. Elston CW, Ellis IO. pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* nov 1991;19(5):403-10.
34. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* sept 2011;39(9):486-90.
35. Frikha N, Chlif M. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* mai 2021;205(5):519-27.
36. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* août 2017;165(1):193-200.
37. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 11 sept 2021]. p. 1-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301126>
38. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-97.
39. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology.* nov 2012;13(11):1141-51.
40. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet.* juin 1996;347(9017):1713-27.
41. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer.* 10 avr 2005;114(3):448-54.
42. 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.* 28 nov 2007;107(1):103-11.
43. 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*. nov 2002;87(11):1234-45.

44. Engin A. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. In: Engin AB, Engin A, éditeurs. *Obesity and Lipotoxicity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 11 sept 2021]. p. 571-606. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 960). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5\\_25](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5_25)

45. Scheen AJ, Beck E, De Flines J, Rorive M. [Obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: risk factors for breast cancer]. *Rev Med Liege*. juin 2011;66(5-6):238-44.

46. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. févr 2008;371(9612):569-78.

47. Girard L, Reix N, Mathelin C. Impact des pesticides perturbateurs endocriniens sur le cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. févr 2020;48(2):187-95.

48. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham U. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Public Health*. oct 2016;26(5):804-13.

49. Strand BH, Kunst A, Huisman M, Menvielle G, Glickman M, Bopp M, et al. The reversed social gradient: Higher breast cancer mortality in the higher educated compared to lower educated. A comparison of 11 European populations during the 1990s. *European Journal of Cancer*. mai 2007;43(7):1200-7.

50. Berger F, Doussau A, Gautier C, Gros F, Asselain B, Reyat F. Impact du statut socioéconomique sur la gravité du diagnostic initial de cancer du sein. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. févr 2012;60(1):19-29.

51. Pellissier-Fall A. Logiques de participation et de non-participation au dépistage du cancer du sein en milieu rural. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. oct 2013;61:S280.

52. Bergin RJ, Emery J, Bollard RC, Falborg AZ, Jensen H, Weller D, et al. Rural–Urban Disparities in Time to Diagnosis and Treatment for Colorectal and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. sept 2018;27(9):1036-46.

53. Chandak A, Nayar P, Lin G. Rural-Urban Disparities in Access to Breast Cancer Screening: A Spatial Clustering Analysis. *The Journal of Rural Health*. mars 2019;35(2):229-35.

54. Tran L, Tran P. US urban–rural disparities in breast cancer-screening practices at the national, regional, and state level, 2012–2016. *Cancer Causes Control*. oct

2019;30(10):1045-55.

55. Kenzik KM, Rocque GB, Landier W, Bhatia S. Urban versus Rural Residence and Outcomes in Older Patients with Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* juill 2020;29(7):1313-20.
56. Rogers CR, Blackburn BE, Huntington M, Curtin K, Thorpe RJ, Rowe K, et al. Rural–urban disparities in colorectal cancer survival and risk among men in Utah: a statewide population-based study. *Cancer Causes Control.* mars 2020;31(3):241-53.
57. Zahnd WE, James AS, Jenkins WD, Izadi SR, Fogleman AJ, Steward DE, et al. Rural–Urban Differences in Cancer Incidence and Trends in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* nov 2018;27(11):1265-74.
58. Segel JE, Hollenbeak CS, Gusani NJ. Rural-Urban Disparities in Pancreatic Cancer Stage of Diagnosis: Understanding the Interaction With Medically Underserved Areas. *The Journal of Rural Health.* sept 2020;36(4):476-83.
59. Yu L, Sabatino SA, White MC. Rural–Urban and Racial/Ethnic Disparities in Invasive Cervical Cancer Incidence in the United States, 2010–2014. *Prev Chronic Dis.* 6 juin 2019;16:180447.
60. Royster MO, Hilborn ED, Barr D, Carty CL, Rhoney S, Walsh D. A pilot study of global positioning system/geographical information system measurement of residential proximity to agricultural fields and urinary organophosphate metabolite concentrations in toddlers. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* nov 2002;12(6):433-40.
61. O’Leary ES, Vena JE, Freudenheim JL, Brasure J. Pesticide exposure and risk of breast cancer: a nested case-control study of residentially stable women living on Long Island. *Environ Res.* févr 2004;94(2):134-44.
62. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Friesen MC, Alavanja MC, Blair A, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* oct 2015;72(10):736-44.
63. Engel LS, Werder E, Satagopan J, Blair A, Hoppin JA, Koutros S, et al. Insecticide Use and Breast Cancer Risk among Farmers’ Wives in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 6 sept 2017;125(9):097002.
64. Gearhart-Serna LM, Hoffman K, Devi GR. Environmental Quality and Invasive Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* oct 2020;29(10):1920-8.
65. Kass L, Gomez AL, Altamirano GA. Relationship between agrochemical compounds and mammary gland development and breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology.* mai 2020;508:110789.

66. Le Registre du Cancer de la Somme - CHU Amiens-Picardie [Internet]. CHU D'Amiens. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-amiens.fr/chercheurs/le-registre-du-cancer-de-la-somme/>
67. Source : Réseau FRANCIM [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Informations/Sources/SOURCE-Reseau-FRANCIM>
68. Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ, INCa, Boulogne-Billancourt, octobre 2009.
69. Cortet M, Bertaut A, Molinié F, Bara S, Beltjens F, Coutant C, et al. Trends in molecular subtypes of breast cancer: description of incidence rates between 2007 and 2012 from three French registries. *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):161.
70. Cluze C, Roy P, Remontet L, Bossard N. Influence de l'âge au diagnostic sur le pronostic de cancer du sein : bilan de la littérature et considérations méthodologiques. 2010.
71. Facteurs de risque de récurrence - Cancer du sein [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque-de-recidive>
72. Ouédraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Roussot A, Pornet C, Sarlin N, Lunaud P, et al. European transnational ecological deprivation index and participation in population-based breast cancer screening programmes in France. *Preventive Medicine*. juin 2014;63:103-8.
73. Cowppli-Bony A, SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides - [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2013.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers-du-reseau-francim.-partie-1>
74. Lin S. Étude de l'évolution de l'index de prolifération dans le cancer du sein entre 1994 et 2014. :70.
75. Ellsworth RE, Kostyniak PJ, Chi L-H, Shriver CD, Costantino NS, Ellsworth DL. Organochlorine pesticide residues in human breast tissue and their relationships with clinical and pathological characteristics of breast cancer. *Environmental Toxicology*. août 2018;33(8):876-84.
76. Molinié F. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Sein - SPF [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-sein>
77. Carriere R, Adam R, Fielding S, Barlas R, Ong Y, Murchie P. Rural dwellers are less

likely to survive cancer – An international review and meta-analysis. *Health & Place*. sept 2018;53:219-27.

78. Cortet M. Sous-types moléculaires de cancers du sein : quels enjeux pour faire évoluer le dépistage en France. *Imagerie de la Femme*. mars 2021;31(1):6-12.

79. INCa. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon dans plusieurs régions de France en 2011.

80. Agence de l'eau - Artois Picardie. Bilan sur la présence de pesticides dans les rivières et nappes du bassin Artois-Picardie - de 2007 à 2012 [Internet]. Disponible sur: [https://www.artois-picardie.eaufrance.fr/IMG/pdf/plaquette\\_pesticides\\_vf\\_-\\_mars\\_2014\\_reduit.pdf](https://www.artois-picardie.eaufrance.fr/IMG/pdf/plaquette_pesticides_vf_-_mars_2014_reduit.pdf)

81. Rebouillat P, Vidal R, Cravedi J-P, Taupier-Letage B, Debrauwer L, Gamet-Payrastre L, et al. Prospective association between dietary pesticide exposure profiles and postmenopausal breast-cancer risk in the NutriNet-Santé cohort. *International Journal of Epidemiology*. 30 août 2021;50(4):1184-98.

82. Silva AMC, Campos PHN, Mattos IE, Hajat S, Lacerda EM, Ferreira MJM. Environmental Exposure to Pesticides and Breast Cancer in a Region of Intensive Agribusiness Activity in Brazil: A Case-Control Study. *IJERPH*. 17 oct 2019;16(20):3951.

83. Delanaud S. Périnatalité et Risques Toxiques - Accueil - PERITOX [Internet]. Périnatalité et Risques Toxiques. Stephane Delanaud; [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://peritox.u-picardie.fr/accueil-peritox-425016.kjsp?RH=1452759742124>

84. Berton T, Mayhoub F, Chardon K, Duca R-C, Lestremau F, Bach V, et al. Development of an analytical strategy based on LC-MS/MS for the measurement of different classes of pesticides and their metabolites in meconium: Application and characterisation of foetal exposure in France. *Environmental Research*. juill 2014;132:311-20.

## EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN DANS LA SOMME ENTRE 2014 ET 2018 : IMPACT DU LIEU DE RESIDENCE

**Introduction :** Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le Monde et en France. Ses taux d'incidence et de mortalité sont plus élevés dans la Somme, département très agricole où l'utilisation de pesticides est fréquente. L'objectif de notre étude était d'analyser l'épidémiologie des cancers du sein des femmes vivant dans la Somme et diagnostiqués entre 2014 et 2018, et d'évaluer l'impact du lieu de résidence sur l'agressivité du cancer.

**Matériel et méthodes :** Il s'agissait d'une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique. L'ensemble des cas de cancer du sein des femmes vivant dans le département de la Somme et diagnostiqués entre 2014 et 2018 étaient recueillis via la base du RC80. Des variables démographiques et caractéristiques de la tumeur étaient analysées et comparées selon le lieu de résidence urbain/rural.

**Résultats :** 2997 cas de cancer du sein ont été enregistrés, l'âge moyen au diagnostic était de 63,4 ans, et l'incidence de 105 nouveaux cas / 100 000 habitants sur les 5 années. Nos données étaient comparables aux données nationales. L'âge au diagnostic était significativement plus bas dans les milieux ruraux, la proportion de carcinomes in situ était significativement plus élevée dans le milieu urbain et celle de carcinomes infiltrants dans le milieu rural, la survie était moins bonne dans le milieu rural après analyse multivariée. Les grades histopronostiques II et III étaient plus fréquemment retrouvés dans le milieu rural.

**Conclusion :** Certains critères d'agressivité du cancer et de mauvais pronostic sont plus fréquemment retrouvés dans notre population rurale. Cela peut probablement s'expliquer en partie par les inégalités (sociales, comportementales...) entre milieux ruraux et urbains. Mais l'association aux pesticides semblerait intéressante à rechercher dans le département de la Somme.

**Mots clés :** cancer du sein ; sous type moléculaire ; rural ; urbain ; pesticides

## EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER IN THE SOMME BETWEEN 2014 AND 2018: IMPACT OF PLACE OF RESIDENCE

**Introduction:** Breast cancer is the most frequent cancer in the world and in France. Its incidence and mortality rates are higher in the Somme, a very agricultural department where the use of pesticides is frequent. The objective of our study was to analyze the epidemiology of breast cancer in women living in the Somme and diagnosed between 2014 and 2018 and to evaluate the impact of the place of residence on the aggressiveness of the cancer.

**Material and methods:** This was an observational, descriptive, retrospective, single-center epidemiological study. All breast cancer cases of women living in the Somme department and diagnosed between 2014 and 2018 were collected via the RC80 database. Demographic variables and tumor characteristics were analyzed and compared by urban/rural residence.

**Results:** 2997 breast cancer cases were registered, the mean age at diagnosis was 63.4 years, and the incidence was 105 new cases/100,000 population over the 5 years. Our data were comparable to national data. Age at diagnosis was significantly lower in rural areas, the proportion of in situ carcinomas was significantly higher in urban areas and that of invasive carcinomas in rural areas, survival was worse in rural areas after multivariate analysis. Histopronostic grades II and III were more frequently found in rural areas.

**Conclusion:** Some criteria of cancer aggressiveness and poor prognosis are more frequently found in our rural population. This can probably be explained in part by inequalities (social, behavioral, etc.) between rural and urban areas. But the association with pesticides would seem to be interesting to look for in the department of the Somme.

**Key words:** breast cancer; molecular subtype; rural; urban; pesticides