



HAL
open science

Évolution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes dans le département de l'Isère de 1990 à 2018 : vers un changement de la stratégie de dépistage ?

Yanis Hassaïne

► To cite this version:

Yanis Hassaïne. Évolution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes dans le département de l'Isère de 1990 à 2018 : vers un changement de la stratégie de dépistage ?. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03805848

HAL Id: dumas-03805848

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03805848v1>

Submitted on 7 Oct 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

**EVOLUTION OF BREAST CANCER INCIDENCE IN YOUNG WOMEN IN THE
ISÈRE DEPARTMENT FROM 1990 TO 2018: TOWARDS A CHANGE IN
SCREENING STRATEGY?**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : ONCOLOGIE MÉDICALE

Par M. Yanis HASSAÏNE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 30/09/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Mathieu LARAMAS

Membres :

Mme le Dr Emmanuelle JACQUET (directrice de thèse)

Mme le Pr Mireille MOUSSEAU

Mme le Dr Anna LAMOTTE

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BORE Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd	MICHY Thiery	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERARD DUMESTRE Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

SOMMAIRE

SOMMAIRE	6
REMERCIEMENTS.....	7
ABRÉVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
1.1 <i>Épidémiologie du cancer du sein chez la femme</i>	11
1.2 <i>Facteurs de risque</i>	13
1.3 <i>Particularités chez la femme jeune</i>	16
ARTICLE: EVOLUTION OF BREAST CANCER INCIDENCE IN YOUNG WOMEN IN THE ISÈRE DEPARTMENT FROM 1990 TO 2018: TOWARDS A CHANGE IN SCREENING STRATEGY?	19
<i>Introduction</i>	24
<i>Materials and methods</i>	26
<i>Results</i>	29
<i>Discussion</i>	43
<i>Conclusion</i>	49
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A **Monsieur le Professeur Mathieu LARAMAS**, je te remercie d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse et de nous avoir donné l'idée d'exploiter ce registre. Merci pour ta patience, ta pédagogie et ta gentillesse. Ton professionnalisme m'aura guidé pendant tout mon internat, j'en suis très reconnaissant.

A **Madame le Docteur Emmanuelle JACQUET**, merci de m'avoir proposé ce travail si intéressant ! Tes encouragements, ta disponibilité et tes conseils m'ont rendu les choses plus faciles. Merci aussi pour ton encadrement parfait lors de mes différents semestres.

A **Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU**, votre bienveillance et vos petits conseils m'ont beaucoup apporté, surtout à mes débuts en tant qu'interne. Merci infiniment d'avoir accepté d'être dans ce jury.

A **Madame le Docteur Anna LAMOTTE**, vous avez tout de suite répondu présente pour faire partie de ce jury, un grand merci !

A toutes les équipes avec qui j'ai travaillé

A **l'oncologie médicale** : vous m'avez accueilli très chaleureusement dès le premier jour et vous avez toujours pris soin de moi. Merci à tous mes chefs qui m'ont tout appris, l'humilité, la rigueur, l'empathie. C'est avec un immense plaisir que je reviendrai dans le service pour l'année qui arrive.

A **l'équipe du registre du cancer de l'Isère** : je remercie infiniment le **Dr Arnaud Seigneurin** pour avoir du temps avec moi, la pertinence de vos remarques et vos explications ont grandement contribué à la réalisation de ce travail ; merci au **Dr Patricia Delafosse** pour votre aide précieuse sur le recueil de données.

A **la radiothérapie**, merci de m'avoir fait découvrir votre spécialité dans la bonne humeur. Merci à toute l'équipe des manip de m'avoir si bien intégré et avec qui j'ai beaucoup rigolé !

A **l'équipe d'infectiologie**, quel plaisir ces 7 mois chez vous ! J'ai beaucoup apprécié votre patience, votre pédagogie et votre disponibilité, tout ceci en pleine première vague de covid 19 !!

A **l'oncologie médicale de Chambéry**, votre gentillesse, votre humanité et vos judicieux conseils ont contribué au succès de ce stage.

A **l'oncologie thoracique**, merci d'avoir été bien présents et à l'écoute, vous m'avez permis de découvrir une approche différente de l'oncologie qui me servira pour toute la suite de ma carrière.

A **l'équipe d'hématologie du 5eB**, merci pour votre accueil, votre encadrement et votre bonne humeur quel que soit la situation. Vous avez rendu mon semestre exceptionnel !

A **l'oncologie digestive**, vous m'avez vite autonomisé et permis de me préparer au docteur junior. Merci de m'avoir stimulé jusqu'au bout et de m'avoir fait partager votre passion pour cette discipline.

A **l'HDJ**, ma deuxième maison ! Quel bonheur de travailler avec vous, et vous n'en avez pas fini avec moi !!!

A ma famille,

A mes parents, je resterai éternellement reconnaissant des valeurs que vous m'avez inculqué, me permettant d'être l'homme que je suis aujourd'hui. Vous êtes mon pilier qui restera

inébranlable. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A mes trois sœurs, merci pour votre présence à tout moment, j'ai tant appris grâce à vous... Je suis fier d'être votre frangin, la solidarité et l'amour inconditionnel qui nous anime les uns envers les autres nous a permis de tout traverser sans encombre.

A Yema, Beba, Papi, Mamichou, j'espère que vous êtes fiers de votre petit fils. Votre petite étoile m'a toujours montré le chemin, vous me manquez.

A mes amis d'enfance

Clément, on est resté très proches dans les hauts et les bas de nos vies depuis tout petits. Je suis très chanceux de t'avoir à mes côtés. Que d'aventures et de fous rires avec toi !! Merci pour ton aide précieuse et ta grande générosité.

Quentin, j'ai toujours pu compter sur toi. A nos discussions tenaces, nos voyages, nos matchs de foot à Six Fours quand on était gamins ! Merci pour ta sincérité, tu m'as fait grandir.

Dylan, inséparable depuis le biberon, on a grandi ensemble. C'est un cadeau de t'avoir comme ami. Je te témoigne toute ma gratitude. Encore toutes mes félicitations pour ta petite fille, je suis fier de toi. Merci à tes parents pour leur aide sur ce travail.

Etolom, on ne s'est jamais vraiment quitté lorsque tu es parti. Tu m'as toujours soutenu sur le plan personnel et professionnel. Content que tu sois revenu parmi nous !

A mes amis d'Angers,

A la bande des sept fantastatiques :

- **Killian**, pour nos échanges sur tous les sujets, nos soirées, nos éclats de rires, les interros pré-ecn à l'appart, notre erasmus à Cluj, on a (presque) tout vécu ensemble ! « (gros chapeau ce souère ?) »
- **Mathieu**, eh oui «c'est pas évident », connu dès la P2, s'en sont suivi des dingeries... Une rencontre exceptionnelle, un comique inégalable ! Que d'aventure avec toi ! Multumesc (oui, toi aussi un grand monsieur de la team Cluj) pour tes conseils, ton écoute... c'est un bonheur de te connaître.
- **Walid**, merci pour ta gentillesse, ton sourire h24 que je n'oublierai jamais, les petites soirées foot chez toi (j'en connais deux qui arrivent avec une 8.6), une complicité hors pair est née entre nous !
- **Madjid**, le grand sage de la team, mais ce côté frontal qui te trahit ! merci pour tout ce que tu m'as apporté, ton humanité, tes accès de folie et ta générosité font de toi un être exceptionnel !
- **Marie**, à nos repas chez toi avec les autres zigotos suivis de débats passionnants et surtout très constructifs...
- **Deborah**, à notre mémorable week-end Tremblade et tous ces bons moments à tes côtés !!

Florian, du lycée militaire à la Seyne en passant par Angers, on va finir par bosser ensemble !

Elodie, merci pour ces années partagées ensemble et ton soutien sur ce travail, je remercie ta cousine **Mélanie** qui m'a éclairé avec beaucoup de patience !

A mes amis de l'internat

PH le néo-suisse, mais quel coup de foudre amical ! De la salle de sport au ski en passant par les multiples fiestas, on en aura vu ensemble rien qu'en un an ! Très heureux de pouvoir venir te voir à Sion mais il s'agirait de revenir !!! **Kevin**, pour toutes les déconnades ensemble, à nos soirées ligue des champions et celles où on dansait déguisé sur un sombre Dybala ! **Briquette**, (on est toujours très calme ensemble !), **Fabounet** (mon bétail iron man préféré, oue oue), **Alia et Ami** (les rayons de soleil !), **Adrien, Eve et Paul** (les confrères de thèse !!), merci à tous les

autres, on a formé une formidable équipe pendant cette année 2018-2019 !!

A mes cointernes d'oncologie : **Diane**, toi que j'ai eu comme formidable externe ! On fera l'ekiden 2022 en pensant à toi ! **Pauline** pour ta joie de vivre et nos fêtes complètement folles, **Léa** pour ta gentillesse et ta bonne humeur, **Louis** le plus cool des niçois, **Natacha** pour m'avoir toujours bien conseillé, **Orlane**, merci de nous avoir tous aidé pendant l'internat, je suis très heureux de travailler prochainement à tes côtés, **Enora** et **Clémence** pour vos encouragements les midis à l'internat !

A mes cointernes de stage : **Raphaëlle**, tu m'as tout appris avec patience (et il en fallait !) alors que j'étais tout bébé interne. Ta spontanéité, tes blagues et tes décompensations les vendredis après-midi (mais pas que !) m'ont permis d'être à l'aise très vite, **Valentin**, on s'est quand même bien trouvé en radiothérapie ! merci de m'avoir fait gagner tous ces points de vie !! **Bénédicte**, on était vraiment la dream team de l'hdj, toujours très attentionnée et tellement drôle, ce fut un plaisir ! **Estelle**, on s'est toujours serré les coudes avec le sourire, j'ai vraiment apprécié notre parfaite collaboration ! Je remercie du fond du cœur tous mes co-internes d'infectiologie **Tiphaine**, **Natacha**, **Catherine**, **Justin**, **Carla**, **Olivier**, **Rémi** pour ce semestre mémorable, un grand merci à **Éléonore** pour ton analyse très fine de ma démarche dans les couloirs du 5eB et **Hugo**, pour ta bienveillance, ton humour et ta candeur qui font de toi un homme si attachant. Je remercie également **la formidable équipe des internes d'hépatogastro** !

A toute l'équipe de la Timone, vous m'avez soigné et accompagné sans relâche. Sans vous je ne serais pas là.

Je remercie également toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette thèse.

ABRÉVIATIONS

BRCA : BReast CAncer

CIRC : Centre international de la recherche sur le cancer

RANKL : récepteur activateur du facteur nucléaire kappa bêta

BC: breast cancer

YW: young women

BCYW: breast cancer in young women

CI: confidence interval

AAPC: average annual percent of change

ER: estrogen receptor

PR: progesterone receptor

HER2: human epidermal growth factor receptor type 2

MYPeBS: My Personal Breast Screening

INTRODUCTION

1.1 Épidémiologie du cancer du sein chez la femme

Au niveau mondial, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme avec 2,3 millions de nouveaux cas en 2020, devant le cancer du poumon (Figure 1). Il existe de grandes disparités concernant les taux d'incidence en fonction des régions du monde. Le taux d'incidence est plus élevé dans les pays développés (Europe, Australie, Amérique du Nord) alors que les taux de mortalité sont plus importants dans les pays en voie de développement (1). L'évolution des facteurs de risques et la mise en place du dépistage organisé dans les pays développés à partir des années 1990 expliquent en grande partie ces écarts d'incidence.

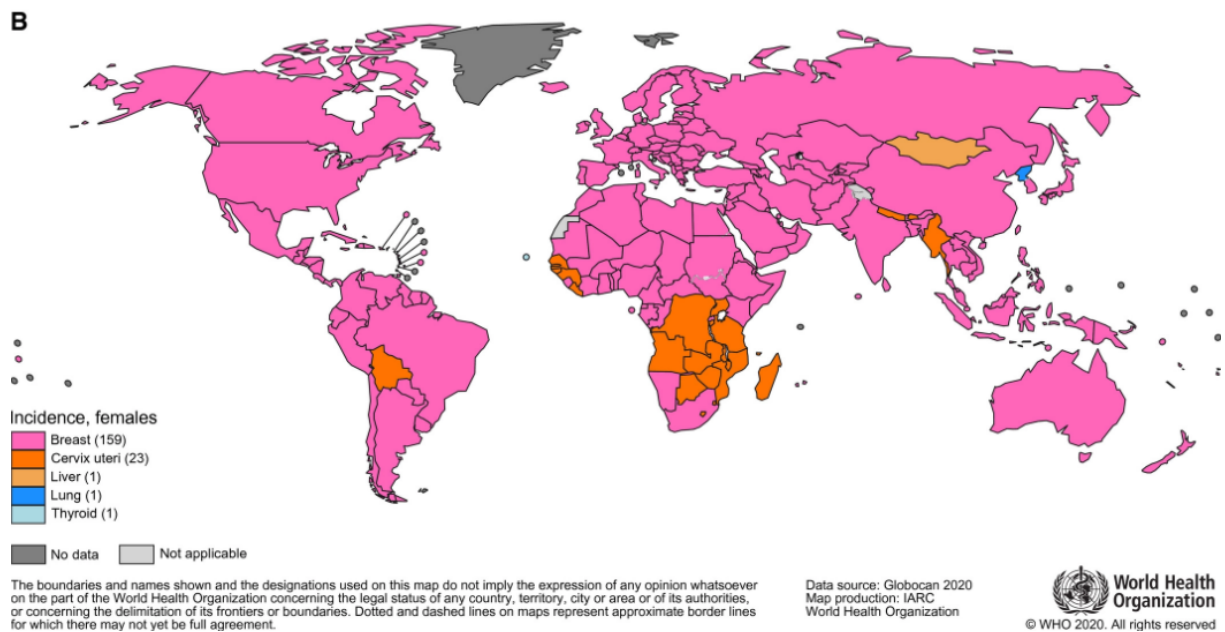


Figure 1. Types de cancer le plus fréquent chez la femme en 2020 par pays (1)

Le taux d'incidence standardisé est en constante augmentation. Il est passé de 39,2 pour 100 000 habitants à 45,9 pour 100 000 habitants entre 1990 et 2017 tout âge confondu dans le monde. Cependant, l'augmentation du taux d'incidence pour cette même période est plus forte dans les pays en voie de développement (2).

En France, le cancer du sein est responsable d'environ un tiers des nouveaux cas de cancer. Avec un peu plus de 12000 décès par an en 2018, il constitue la première cause de mortalité par cancer. En revanche, le taux de mortalité est en constante diminution sur les trois dernières décennies (Figure 2). L'amélioration des traitements (hormonothérapie et thérapies ciblées notamment) et le dépistage organisé sont à l'origine de ce phénomène.

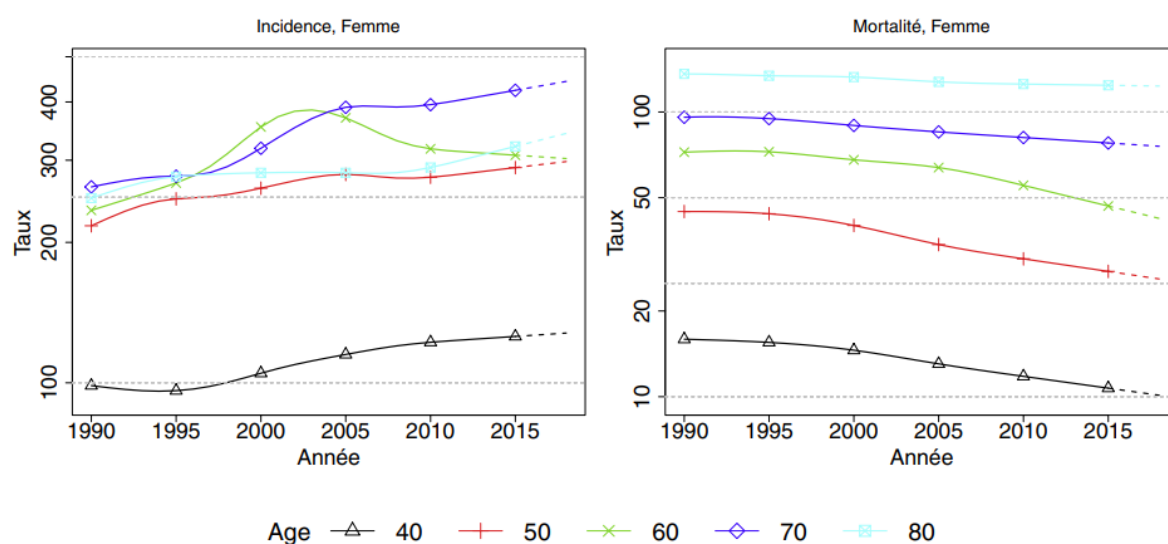


Figure 1. Incidence et mortalité du cancer du sein par classe d'âge en France de 1990 à 2015 (3)

1.2 Facteurs de risque

Il existe aujourd'hui des facteurs de risque bien établis de cancer du sein. Nous distinguerons les facteurs de risque dit « non modifiables » (hormonaux et génétiques) des facteurs de risque dit « modifiables » (liés au mode de vie/environnementaux).

Facteurs de risques non modifiables :

- L'âge : il représente un des plus importants facteurs de risque. Selon les données de l'Inca de 2016, l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans en France et l'incidence augmente avec l'âge.
- Le sexe féminin : 99% des cancers du sein touchent la femme. En effet, les femmes ont des cellules mammaires très sensibles aux œstrogènes et à la progestérone ainsi qu'aux variations de ces deux hormones.
- Les facteurs hormonaux : ils jouent également un rôle majeur dans la carcinogénèse mammaire : des premières règles précoces et une ménopause tardive augmentent le risque de cancer du sein du fait d'une imprégnation hormonale plus longue (4).
- Les facteurs génétiques : en France, environ 5 à 10% des cancers du sein chez la femme sont secondaires à une mutation Breast Cancer 1 ou 2 (BRCA) (5). Ces gènes sont majoritairement transmis de façon autosomique dominante. Une femme porteuse de la mutation BRCA1 aura un risque cumulatif de 65% de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Pour la mutation du gène BRCA2, le risque s'élève à 45% avant 70 ans (6). En comparaison, dans la population générale, le risque cumulatif est de 10%. De plus, les femmes ayant un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein sont plus à risque de développer la maladie que les femmes sans parent affecté (7).

Facteurs de risques modifiables :

- Alcool : souvent oublié par rapport à d'autres cancers, l'alcool est un facteur de risque majeur de cancer du sein (8). Selon les données du centre international de la recherche sur le cancer (CIRC) 2018, on estime qu'environ 15% des cancers du sein seraient dus à l'alcool. Les différents mécanismes seraient d'une part l'augmentation du taux d'œstrogènes favorisant la carcinogénèse et d'autre part une modification de la densité mammaire (9).
- Tabac : même si plusieurs études montrent une augmentation du risque relatif de cancer du sein attribuable au tabac, cette association reste controversée. En effet, le tabagisme est fortement lié à la consommation d'alcool. Ainsi, évaluer l'effet seul du tabac sur le risque de cancer du sein est difficile. Il semblerait que le tabagisme entraîne un risque accru de cancer du sein surtout chez les femmes qui commencent à fumer tôt (avant 17 ans) (10).
- Radiations ionisantes : il est clairement établi depuis une quarantaine d'années que le traitement par radiothérapie du lymphome de Hodgkin entraîne un risque accru de cancer du sein. Ce risque est croissant dans le temps, jusqu'à 14% 35 ans après le diagnostic (11). Par conséquent, un dépistage personnalisé est recommandé en France chez ces patientes à haut risque.
- Activité physique : pratiquer une activité physique régulière réduit significativement le risque de cancer du sein quel que soit le stade ménopausique même si les femmes en pré-ménopause en bénéficient le plus (12).
- Surpoids/obésité : comme pour d'autres cancers, le surpoids et l'obésité sont à l'origine d'un risque plus important de cancer du sein chez la femme ménopausée. En effet, ces dernières souffrant de surpoids ou d'obésité ont un tissu adipeux plus important que les

femmes qui ont un poids normal, ce qui entraîne une augmentation du taux d'œstrogènes circulant synthétisés par le tissu adipeux. Ainsi, un indice de masse corporelle $> 25\text{kg/m}^2$ est associé à un risque plus élevé de cancer du sein hormonosensible. A l'inverse, les femmes pré-ménopausées en surpoids ou obèse ont plus fréquemment des cycles anovulatoires avec une clairance des œstrogènes plus importante par le foie d'où l'effet protecteur de l'obésité sur le cancer du sein hormonosensible dans cette catégorie (13,14).

- Facteurs reproductifs : avoir un premier enfant avant 30 ans réduit le risque de cancer du sein. De même, plus le nombre de naissance augmente, plus le risque diminue (15). L'allaitement est un facteur protecteur du cancer du sein (16).

1.3 Particularités chez la femme jeune

Le taux d'incidence standardisé du cancer du sein chez la femme jeune (< 40ans) ne cesse d'augmenter depuis 1990, notamment en France et aux Etats-Unis (Figure 3).

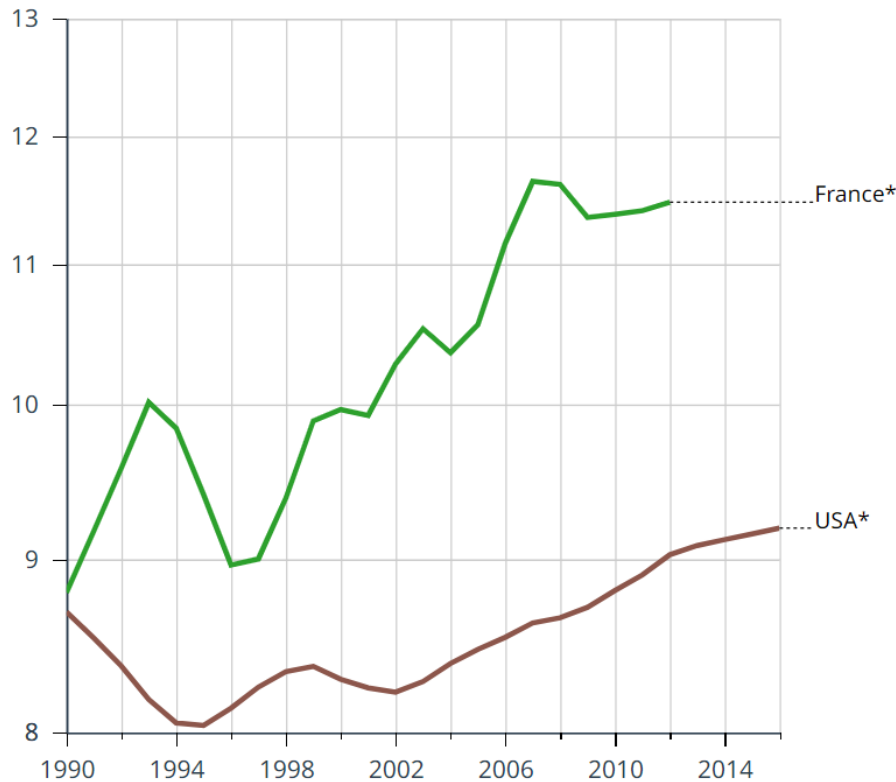


Figure 2. Taux d'incidence standardisé du cancer du sein chez la femme jeune par année en France et aux Etats Unis (17).

Les études épidémiologiques sur le cancer du sein sont de plus en plus nombreuses. Leur objectif est de mettre en place une stratégie de prévention primaire afin de diminuer le risque de développer la maladie. En revanche, très peu d'entre elles ciblent les femmes jeunes. La recherche actuelle chez les femmes jeunes se tournent volontiers vers la génétique et les stratégies thérapeutiques mais rarement sur les stratégies de prévention. Les facteurs de risque diffèrent selon le statut ménopausique probablement par une activité oestrogénique différente. Des facteurs de risques comme par exemple la densité mammaire, le nombre d'enfants, le travail de nuit et l'allaitement sont essentiels à prendre en compte chez la femme jeune (18).

Le cancer du sein est une maladie particulièrement hétérogène tant sur le plan morphologique que moléculaire. Chez la femme jeune, le cancer du sein a la particularité d'être plus agressif par rapport aux femmes plus âgées (19). La mortalité spécifique est plus importante, particulièrement pour les stades précoces. En effet, pour les stades plus avancés, les femmes jeunes subissent des traitements plus lourds que les femmes plus âgées diagnostiquées au même stade de part des comorbidités plus rares et leur jeune âge. Il y a aussi une proportion plus faible de carcinome in situ. Le jeune âge est associé à une taille des tumeurs plus importante et à un envahissement ganglionnaire plus fréquent (20,21). Toutes ces caractéristiques entraînent un pronostic plus sombre (22,23). La part des cancers triples négatifs est d'environ 20% chez les femmes jeunes contre 15% chez les femmes plus âgées avec un risque plus élevé de décès (24–26). Nous constatons également 20 à 25% de cancers HER2 surexprimé contre environ 14% chez les femmes plus âgées mais la majorité des séries ne montrent pas de rôle du jeune âge sur le pronostic pour ce sous type moléculaire (25,27). Les tumeurs de type luminal (définies comme exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone) sont moins fréquentes et le risque de décès est plus élevé. Les femmes jeunes sont également plus impactées en terme de mortalité spécifique par l'absence d'hormonothérapie adjuvante par Tamoxifène (28).

Sur le plan biologique, certaines mutations génétiques touchent préférentiellement la femme jeune :

Le gène BRCA : il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur, qui maintient l'intégrité génomique notamment par la réparation des dommages de l'ADN. Le gène BRCA1 a un rôle dans la différenciation des cellules mammaires. Sa mutation entraîne la prolifération de cellules mammaires indifférenciées (29). De plus, le gène BRCA1 régule l'expression des récepteurs à la progestérone : il a été démontré que le taux d'expression de ces récepteurs est plus important chez les patientes portant la mutation BRCA1. Ce processus favorise la carcinogénèse mammaire par la signalisation paracrine des récepteurs à la progestérone (30). La fréquence de la mutation BRCA augmente chez les patientes ayant une tumeur triple négatif (31).

Plus récemment, les mutations somatiques du gène GATA3 (impliqué dans le développement de la glande mammaire et la différenciation des lymphocytes T) ont été décrites comme pouvant être responsables du développement du cancer du sein spécifiquement chez les femmes jeunes (32). Ces mutations engendrent également une résistance à l'hormonothérapie ce qui prend toute son importance car, comme nous l'avons vu, les cancers du sein luminaux chez les femmes jeunes sont associés à une survie plus courte (33). Ainsi, des thérapies ciblées sur ces mutations chez les femmes jeunes qui présentent un cancer mammaire luminal pourraient être une piste de recherche.

Par ailleurs, le cancer du sein survenant pendant la grossesse ou peu de temps après est associé à un mauvais pronostic (34). Il y a également plus de risques de développer un cancer du sein après une grossesse. Cet évènement pourrait modifier le microenvironnement de la glande mammaire. Par exemple, le gène récepteur activateur du facteur nucléaire kappa bêta (RANKL), impliqué dans la carcinogénèse mammaire, s'exprime davantage chez les femmes enceintes atteintes d'un cancer du sein (35).

Finalement, les caractéristiques biologiques du cancer du sein chez la femme jeune sont complexes et leurs compréhensions pourraient permettre la mise en place de traitements plus ciblés.

Face aux nombres de cas incidents de plus en plus importants de cancers du sein chez la femme jeune, l'objectif de notre travail est d'apporter des éléments de réflexion sur les stratégies de dépistage et de prévention primaire.

Evolution of breast cancer incidence in young women in the Isère department from 1990 to 2018: towards a change in screening strategy?

Yanis Hassaine¹, Emmanuelle Jacquet¹, Mathieu Laramas¹, Coralie Frenoux¹, Mireille Mousseau¹, Cristina Costan¹, Arnaud Seigneurin², Patricia Delafosse²

Affiliations

¹Cancer and Blood Diseases Department, Grenoble-Alpes University Hospital, Grenoble, France.

²Cancer Registry of Isère, Public Health Department, Grenoble-Alpes University Hospital, Grenoble, France.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Introduction : Selon plusieurs études, l'incidence mondiale du cancer du sein invasif chez les femmes est en augmentation. Cette augmentation de l'incidence semble être plus élevée chez les jeunes femmes (< 40 ans). Cependant, les raisons de cette tendance sont mal comprises. Cet article vise à fournir les estimations les plus récentes de ces indicateurs et à évaluer s'il y a effectivement une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les jeunes femmes afin de renforcer les campagnes de prévention et remettre en question la population cible du dépistage organisé.

Méthodes : Nous avons recueilli les données du registre du cancer de l'Isère en France de tous les cancers du sein invasifs de janvier 1990 à décembre 2018. Le taux d'incidence standardisé a été calculé pour quatre classes d'âge (< 40 ans, 40-49 ans, 50-74 ans, \geq 75 ans) pour cette période. La survie relative à 10 ans a été évaluée pour chaque âge de groupe d'âge pour deux périodes (1990-1999 et 2000-2008). De 2011 à 2013, nous avons analysé l'incidence et la survie relative à 5 ans par sous-type de tumeur (triple négatif, luminal, HER2 amplifié) pour chaque classe d'âge, en fonction du statut métastatique.

Résultats : 23693 cas ont été sélectionnés, dont 1343 jeunes femmes (< 40 ans). L'incidence du cancer du sein invasif a augmenté de 0,8% (95%CI : 0,7 ; 1) en moyenne par an toute classe d'âge confondu de 1990 à 2018. La plus forte augmentation de l'incidence est observée chez les jeunes femmes, de 2,1% par an (IC95% : 1,3 ; 2,8). En ce qui concerne les sous-types moléculaires entre 2011 et 2018, l'incidence des triples négatifs augmente davantage chez les jeunes femmes (+1,4% par an, 95%CI : -8,2 ; 11) et chez les plus de 75 ans (+4% par an, 95%CI : -5,1 ; 13,2) mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. La survie relative à 10

ans chez les jeunes femmes est passée de 74,6% (95CI% : 69,6 ; 78,9) à 78,3% (IC 95% : 73,7 ; 82,1) entre 1990-1999 et 2000-2008 respectivement. La survie relative à 5 ans est plus faible chez les femmes jeunes parmi les cancers du sein triple-négatifs quel que soit le statut métastatique.

Conclusion : Notre étude confirme la tendance actuelle de l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les jeunes femmes, associée à une amélioration de la survie grâce aux progrès diagnostics et thérapeutiques. En plus de renforcer les campagnes de prévention, des études complémentaires seront indispensables pour évaluer plus précisément le risque de développer un cancer du sein afin d'adapter la stratégie dépistage.

Mots clés : cancer du sein, jeunes femmes, facteurs de risque, incidence, survie, sous-types.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Background: The worldwide incidence of invasive breast cancer in women is increasing according to several studies. This increase in incidence seems to be higher in young women (< 40 years). However, the reasons for this trend are poorly understood. This article aims to provide the most recent estimates of this trend and assess whether there is indeed an increase in the incidence of breast cancer among young women to strengthen prevention campaigns and question the target population for organized screening.

Methods: We collected data from the Isère cancer registry in France of all invasive breast cancers from January 1990 to December 2018. The standardized incidence rate was calculated for four age groups (< 40 years, 40-49 years, 50-74 years, \geq 75 years) for this period. The 10 years relative survival was evaluated for each age group age for two periods (1990-1999 and 2000-2008). From 2011 to 2013, we analyzed the incidence and 5-year relative survival by tumor subtype (triple negative, luminal, HER2 amplified) for each age group and according to the metastatic status.

Results: 23693 cases were selected, including 1343 young women (< 40 years). The incidence of invasive breast cancer increased annually by 0,8% (95%CI: 0,7; 1) in all age groups combined from 1990 to 2018. The highest incidence increase is found among young women, by 2,1% annually (95%CI: 1,3; 2,8). Regarding tumor subtypes from 2011 to 2018, the incidence of triple negatives increases higher in young women (+1,4% by year, 95%CI: -8,2; 11) and those over 75 years (+4% by year, 95%CI: -5,1; 13,2) but the results are not statistically significant. 10-years relative survival in young women increased from 74,6% (95% CI: 69,6 ; 78,9) to 78,3%(95% CI: 73,7 ; 82,1) between 1990-1999 and 2000-2008 respectively. 5-years

relative survival is lower in young women with triple-negative breast cancer regardless of the metastatic stage.

Conclusion: Our study confirms the current trend of increasing breast cancer incidence in young women, associated with improved survival due to both diagnostic and therapeutic advances. In addition to strengthening prevention campaigns, further studies will be needed to more accurately assess the risk of developing breast cancer to adapt screening.

Keywords: breast cancer, young women, risk factors, incidence, survival, subtypes

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common tumor in women worldwide. It amounted to 25% of all women's cancers globally and constitutes a real public health problem. The age-standardized incidence of BC is highly variable, ranging from $< 40 / 100,000$ person-years based on the world standard population (Central and East Asia and Africa) to $> 80 / 100,000$ (Australia, North America, and Western Europe). Although its incidence is more important in many developed countries, mortality rates are higher in countries with a low level of development (1).

The incidence of all cancers is increasing worldwide regardless of age (1). Concerning BC, the incidence rate is increasing in several Western countries (United States, Europe, Australia...) for the last three decades (36,37).

In France, it represents 33% of women's cancer with around 59,000 new cases in 2018 (38). It is the leading cause of cancer death in women closely followed by lung cancer (39). After an increase in incidence rates between 1990 and 2003, there was a stabilization until 2010 probably due to a diminution in menopausal hormonal prescriptions after 2003 and the screening saturation effect (40,41). Since this year, the incidence rate is rising (0,6% per year). Mortality rates have been constantly decreasing over the last three decades (1,3% per year) thanks to therapeutic advances with the earlier diagnostic due to screening (39).

Among young women (YW), defined by the European consensus treatment guidelines as women aged 40 years or below, there is a significant increase in incidence rates of BC at least since the 1990s in Europe (42,43). This age group represents 5% of diagnoses in France and 7% worldwide (44). Nevertheless, except for individuals with a high genetic risk, BC occurring in YW remains poorly understood. Recent studies show that lack of physical activity, alcohol, tobacco, age > 30 years of pregnancy, or a history of chest irradiation are several risk factors (18,45).

The usual presentation of breast cancer in young women (BCYW) is later stages at diagnosis, more aggressive pathological characteristics, a higher rate of triple-negative and HER2 overexpressing tumors, and greater rates of recurrence in comparison with older women (14).

In France, from 1990 to 2018 incidence rate increased more in YW in comparison to all age groups combined (0,9% versus 0,6% by year respectively) but there is no data by molecular subtype (39).

The increase in the incidence of BCYW is worrying because the behavior of these tumors is in the majority of cases more aggressive in comparison with older women (15).

Moreover, only a small number of studies in the literature have described this problem and few explanations are available to curb it.

This study aimed to assess the evolution of incidence and the survival rates by tumor subtypes of BC among YW from the year 1990 to 2018 according to data from the registry of the department of Isere in France to improve awareness and assess whether the current screening target population is still appropriate.

Materials and methods

Study design

This retrospective observational study was based on data from an ongoing population-based cancer registry in Isère, a French administrative entity with nearly 1.2 million inhabitants. It is a department located in the southeast of France, in a mountainous region where the city of Grenoble is the main city.

Study population

We included women with invasive BC in the Isère department from January 1990 to December 2018.

All first incident female BC were included. Breast sarcomas, lymphomas, and carcinomas in situ were excluded.

Data collection

Data were collected by the Isère Cancer Registry, which collects incident cancer cases from different sources including histopathology laboratories, oncology departments, social security offices, and medical databases.

The following variables were used: dates of birth and diagnosis as well as cancer site and tumor morphology according to the International Classification of Disease for Oncology, ICD-O.

From 2011, supplementary clinical data were collected for each case: the hormone receptor (estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR)), and the human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) status of the tumor. Therefore, we defined four groups according to the

tumor subtype: luminal (RH+), triple-negative (RH- and Her2-), Her 2 amplified (Her2+, RH-), and patients with no information on tumor subtype.

For cases diagnosed between 1990 and 2010, information on tumor subtypes was not available in the registry database.

Statistical analyses

Annual world standardized incidence rates were calculated for each calendar year from 1990 to 2018. We then computed incidence rates by calendar years among four age groups: < 40 years (young women), 40-49 years, 50-74 years (women invited to organized screening), and 75 years and over. Annual world standardized incidence rates were also computed by tumor subtypes from 2011 to 2018.

Incidence rates for all BC during the 1990-2018 period were modeled using Poisson regression with restricted cubic splines to model age, period, and cohort effects. The number of degrees of freedom for the cubic splines was determined considering the AIC criterion. The average annual percent change (AAPC) of incidence rates was computed using the model coefficients, and its 95% confidence intervals were obtained with the delta method. Separate Poisson regressions were used to model incidence rates for luminal, Her-2, and triple-negative BC during the 2011-2018 diagnostic period.

We computed 10-year relative survival rates for each age group for cases diagnosed during the 1990-1999 and during the 2000-2008 periods. Relative survival estimated survival rates associated with mortality from breast cancer by considering time from diagnostic to all-cause death during a 10-year follow-up and by incorporating background mortality, which was obtained from national life tables. Indeed, in population-based studies, the estimation of survival rates using cause of death data can be problematic because the cause of death can be unreliable and treatment-related deaths are not always attributed to the initial disease. Relative

survival avoids these problems by considering the total mortality rate as a sum of the expected mortality rate (obtained from national life tables matched on age, sex, and year) and the excess mortality rate associated with BC. Three relative survival models were built for luminal, Her-2 amplified, and triple-negative BC. Flexible parametric relative survival models were used and each model included categorical variables for age at diagnosis (<40; 40-49; 50-74 ; ≥ 75) and metastasis at diagnosis (46). Interaction terms between age groups and metastasis at diagnosis and time-varying effects of age groups and metastasis at diagnosis were also included in the models considering the AIC criterion. We finally computed 5-year relative survival rates by tumor subtypes for cases diagnosed during the 2011-2013 period.

Analyses were realized using Stata 16.1.

Results

Incidence

For the period 1990 to 2018, we selected 23693 cases of invasive BC in the Isere department among whom 1343 were < 40 years at diagnosis.

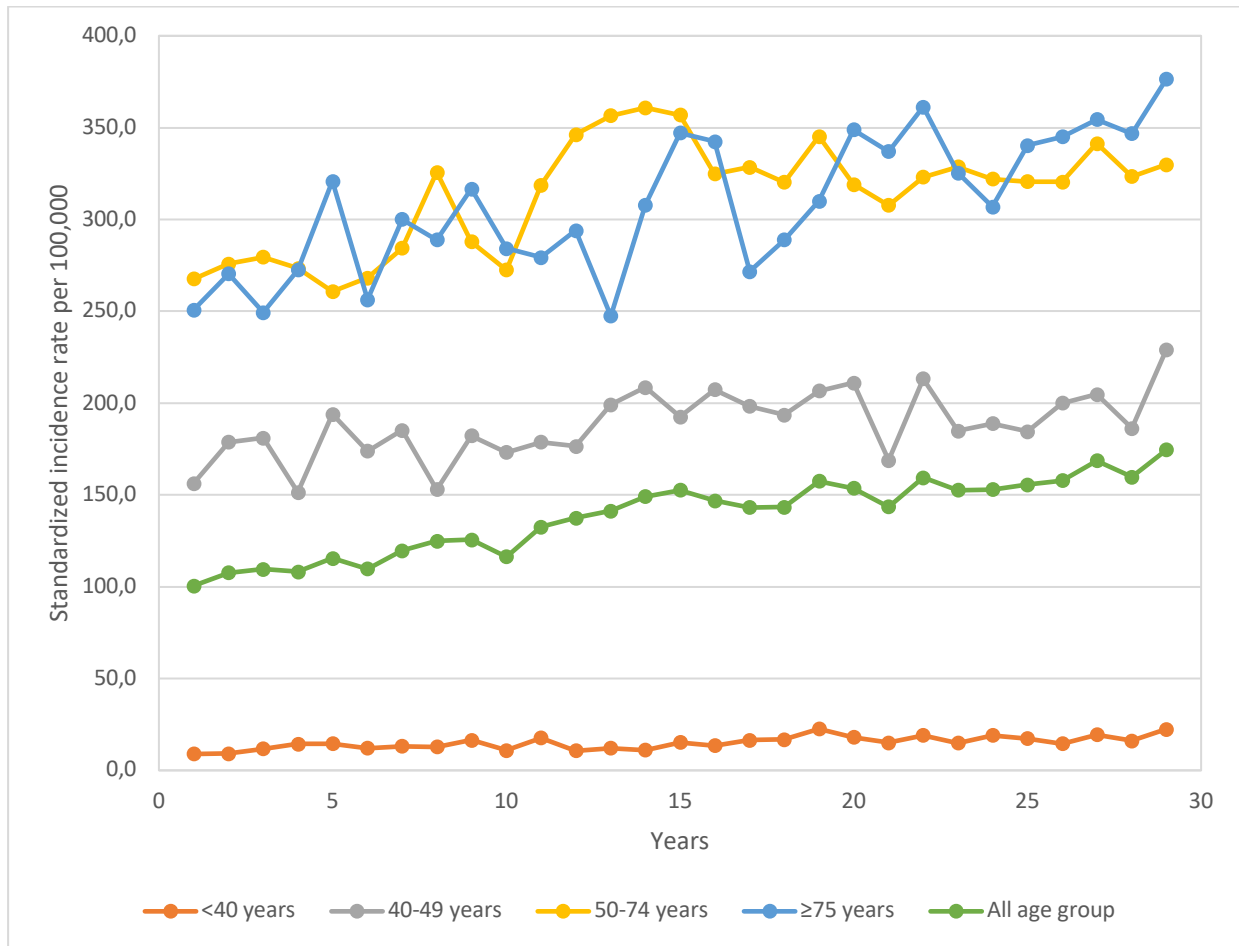
Table 1 and 2 shows the distribution of population for each age group from 1990 to 2018 and by tumor subtype from 2011 to 2018, respectively. The AAPC of invasive BC was +0,8% per year (95%CI: 0,7; 1) for all age groups combined from 1990 to 2018. For the 50-74 years group, targeted by organized screening, AAPC was +0,7 % by year (95%CI: 0,4 ; 0,9) from 267,6 to 329,9 per 100,000. In the < 40 years group, a significant annual increase of 2,1% (95%CI : 1,3 ; 2,8) was observed from 8,9 to 22,4 per 100,000. This is the highest rise in incidence compared to other age groups (Figure 1,2).

Table 1. Distribution of incident cases by age from 1990 to 2018

	Number of cases (%)
< 40 years	1343 (5,6)
40-49 years	4449 (18,7)
50-74 years	13445 (56,7)
≥ 75 years	4456 (18,7)

Table 2. Distribution of incident cases by age and tumor subtype from 2011 to 2018

	< 40 years	40-49 years	50-74 years	≥ 75 years
	(n=442)	(n=1378)	(n=4592)	(n=1711)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Triple-negative	81 (18,3)	118 (8,5)	319 (6,4)	64 (3,7)
HER2 amplified	114 (25,7)	215 (15,6)	593 (12,9)	173 (10,1)
Luminal	239 (54)	1024 (74,3)	3553 (77,3)	1293 (75,5)
Unclassified	8 (1,8)	21 (1,5)	29 (0,6)	149 (8,7)



Age (Years)	Average annual percentage of change (CI95%)
<40	+2,1% (+1,4 ; +2,8)
40-49	+0,6% (+0,2 ; +0,9)
50-74	+0,7% (+0,4 ; +0,9)
≥75	+1,1% (+0,8 ; +1,5)
All age group	+0,8% (+0,7 ; +1,0)

Figure 1. Average annual percentage of change of invasive breast cancer by age at diagnosis from 1990 to 2018

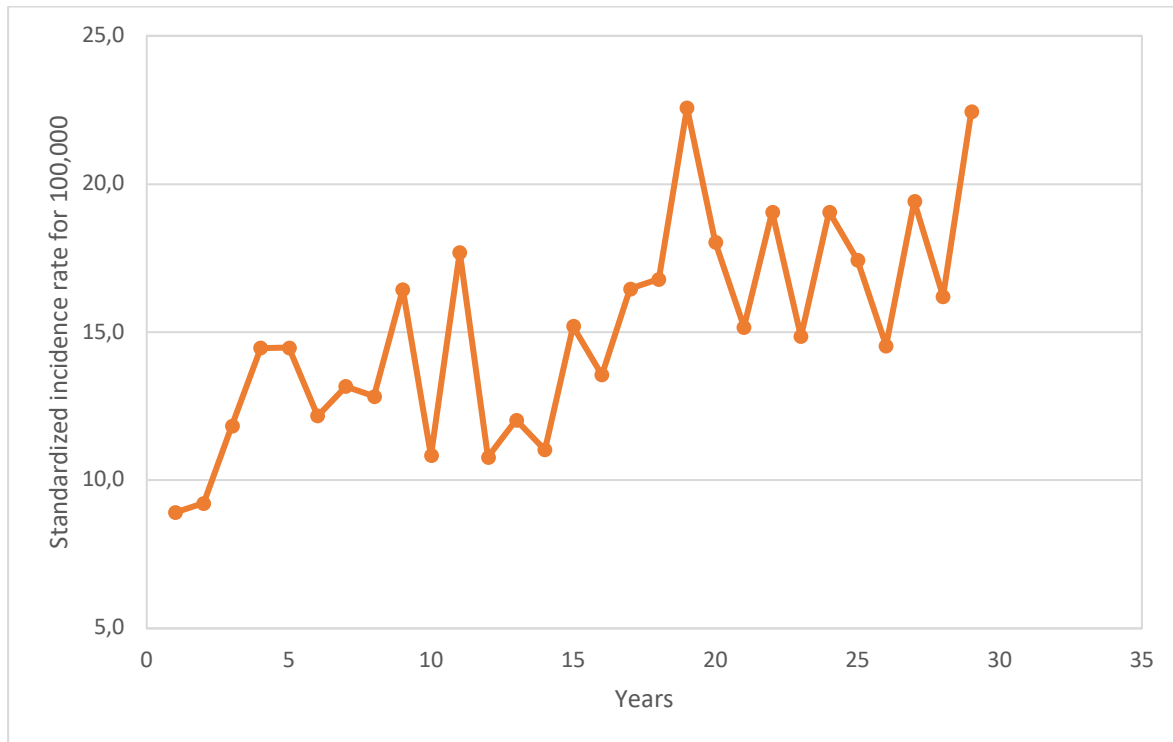


Figure 2. Invasive breast cancer incidence rate for women < 40 years from 1990 to 2018

From 2011 to 2018, all age groups combined, there was an increase in the incidence of +0,6% by year (95%CI: -0,4 ; 1,6) but the results are not statistically significant. In the < 40 years group, AAPC was +2,1% (95%CI: -2,1; 6,2). In the < 40 years group, 35–39 year-olds accounted for the largest proportion of cases (incidence rate of 81.3 per 100,000 or 60% of cases) and AAPC was +2,1% (95%CI: -2,1; 6,2). For the 40-49 age group, AAPC was +1.6% (95%CI: -1.4 ; 3.2) with an incidence rate of 163 per 100,000 in the 40-44 age group (Table 3 and 4).

Table 3. Incidence rates by 5-year age group between 2011 and 2018

<u>Age group (years)</u>	<u>Number of case</u>	<u>Population</u>	<u>The incidence rate for 100,000</u>
0-4	0	303926	0,0
5-9	0	320491	0,0
10-14	0	318004	0,0
15-19	0	310107	0,0
20-24	5	294902	1,7
25-29	41	288357	14,2
30-34	131	312751	41,9
35-39	265	324733	81,6
40-44	562	344732	163,0
45-49	816	348316	234,3
50-54	883	333043	265,1
55-59	858	313374	273,8
60-64	935	297095	314,7
65-69	1052	263594	399,1
70-74	864	200111	431,8
75-79	576	170320	338,2
80-84	537	150328	357,2
85+	598	175446	340,8

Table 4. Average annual percentage of change by age from 2011 to 2018 (CI95%)

Age group (years)	Average annual percentage of change (CI95%)
< 40	+2,1% (-2,1 ; +6,2)
40-49	+1,2% (-1,4 ; +3,2)
50-74	+0,6% (-1,2 ; +1,3)
≥ 75	+1,1% (-0,8 ; +3,4)
All age group	+0,6% (-0,4% ; +1,6)

Regarding tumor subtypes in this period, there were 8.4% triple-negative, 14.3% HER2 amplified, 74.8% luminal, and 3.5% unclassified, all age groups combined. Among YW, there were 18.3% triple-negative, 25.8% of HER2 amplified, and 54% luminal.

As shown Table 5, AAPC was -0.8% (95%CI: -4,2 ; 2,6) for all age groups combined among triple negatives but there was a non-statistically significant increase in the incidence among YW (+ 1,4% by year, 95%CI: -8,2; 11).

The incidence rate of the luminal group seems to be slightly decreasing for all age groups except those over 75 one.

In the HER2 amplified group, there is a statistically significant increase in the incidence rate of 6% by year (95%CI: 3,2 ; 8,7) in all age groups. Among YW, there is an increase in the incidence rate of 6,8% by year (95%CI: -1,4 ; 15,4) but the results are not statistically significant.

Table 5. Average annual percentage of change according to age and tumor subtype from 2011 to 2018 (CI95%)

	Triple-negative	HER2 amplified	Luminal
< 40 years	+1,4% (-8,2 ; +11,0)	+6,8% (-1,8 ; +15,4)	-0,2% (-5,7 ; +5,3)
40-49 years	-4,8% (-12,4 ; +2,8)	+7,4% (+1,1 ; +13,7)	-0,1% (-2,8 ; +2,5)
50-74 years	-1,3% (-6,1 ; +3,4)	+3,4% (-0,2 ; +7,1)	-0,7% (-2,1 ; +0,8)
≥ 75 years	+4,0% (-5,1 ; +13,2)	+12,7% (+5,2 ; +20,2)	+1,1% (-1,3 ; +3,5)
All age group	-0,8% (-4,2 ; +2,6)	+6,0% (+3,2 ; +8,7)	-0,1% (-1,2 ; +1,0)

Relative Survival

From 1990 to 1999, 10-year relative survival was 74,6% (95% CI: 69,6 ; 78,9) in YW group and 79,4% (95% CI: 77,7 ; 81,0) in the 50-74 years group. From 2000 to 2008, 10-year relative survival was 78,3% (95% CI: 73,7 ; 82,1) among women < 40 years and 88,3% (95%CI : 87,1 ; 89,4) in the 50-74 years group. The smallest relative survival is found in the over 75s at 67% (95%CI : 62,2 ; 72,4) and 71,5% (95% CI: 67,1 ; 73,4) from 1990 to 1999 and from 2000 to 2008, respectively (Table 6). Figure 3 shows the corresponding survival curves.

Table 6. 10-year relative survival of breast cancer by age from 1990 to 1999 and 2000 to 2008 (CI95%)

	1990-1999	2000-2008
< 40 years	74,6% (69,6 ; 78,9)	78,3% (73,7 ; 82,1)
40-49 years	82,6% (80,3 ; 84,7)	87,3% (85,2 ; 89,0)
50-74 years	79,4% (77,7 ; 81,0)	88,3% (87,1 ; 89,4)
≥ 75 years	67,6% (62,2 ; 72,4)	71,5% (67,1 ; 75,4)

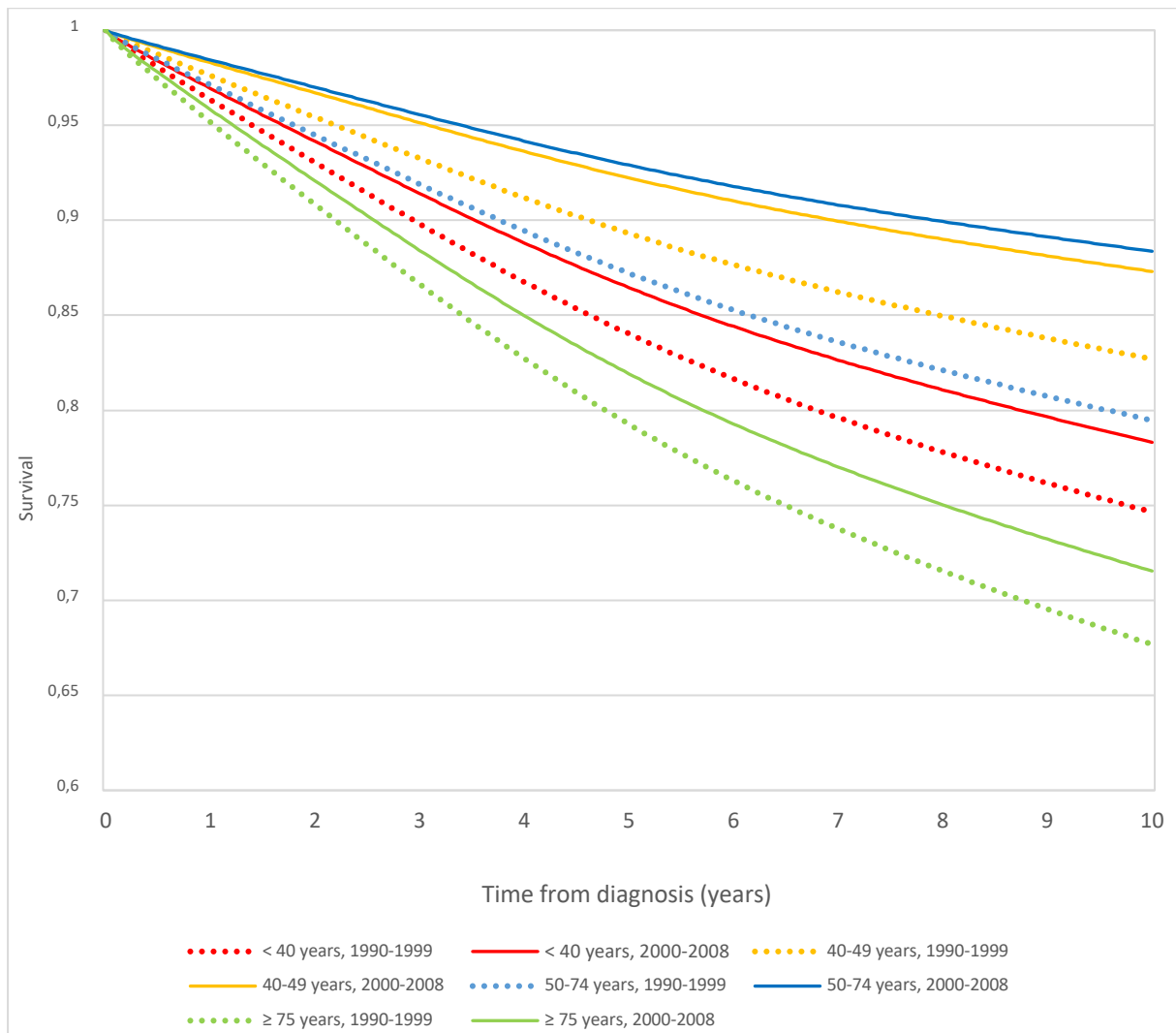


Figure 3. 10-year relative survival for invasive breast cancer according to years at diagnosis by age

Between 2011 and 2013, in non-metastatic women, 5-year relative survival was slightly lower among triple-negative (86,9%, 95% CI: 75,6; 93,1) and luminal (97%, 95%CI: 94,7; 98,3) in YW compared to other age groups, except those over 75 years old. The 5-year relative survival of YW is higher in HER2 amplified (99,6%, 95%CI: 94,7; 99,9) compared to the 50-74 years old group (Table 7 and Figure 4, 5, 6).

Table 7. 5-year relative survival of non-metastatic breast cancer by age according to tumor subtype from 2011 to 2013 (CI 95%)

	Triple-negative	HER2 amplified	Luminal
< 40 years	86,9% (75,6 ; 93,1)	99,6% (94,7 ; 99,9)	97% (94,7 ; 98,3)
40-49 years	87,4% (79,7 ; 92,3)	99,9% (96,1 ; 99,9)	98,6% (97,5 ; 99,1)
50-74 years	88,7% (83,1 ; 92,5)	95,1% (90,6 ; 97,5)	98,4% (97,5 ; 98,9)
≥ 75 years	84,2% (72 ; 91,4)	90,7% (79,7 ; 95,9)	94,4% (91,3 ; 96,4)

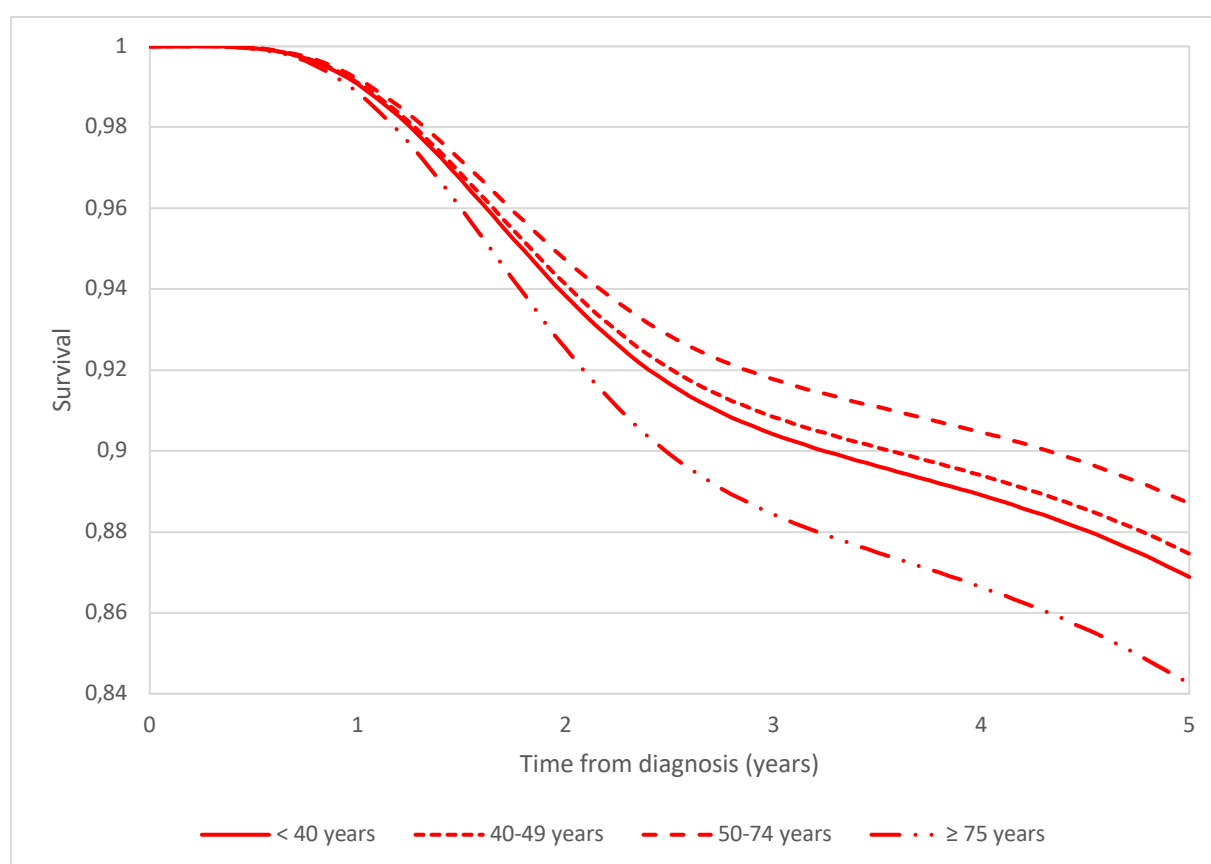


Figure 4. 5 years relative survival rates for non-metastatic triple-negative breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013

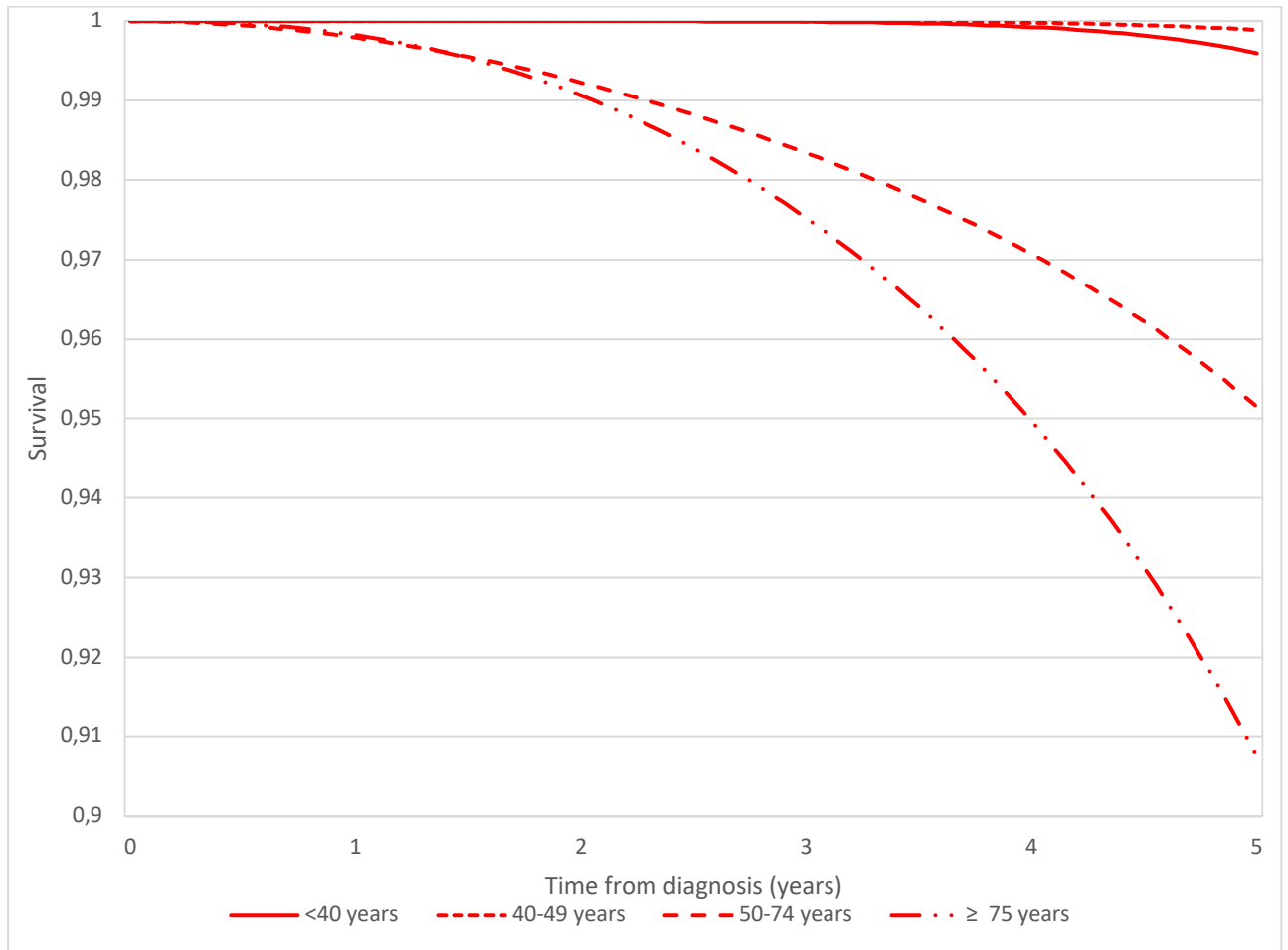


Figure 5. 5 years relative survival rates for non-metastatic HER2 amplified breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013

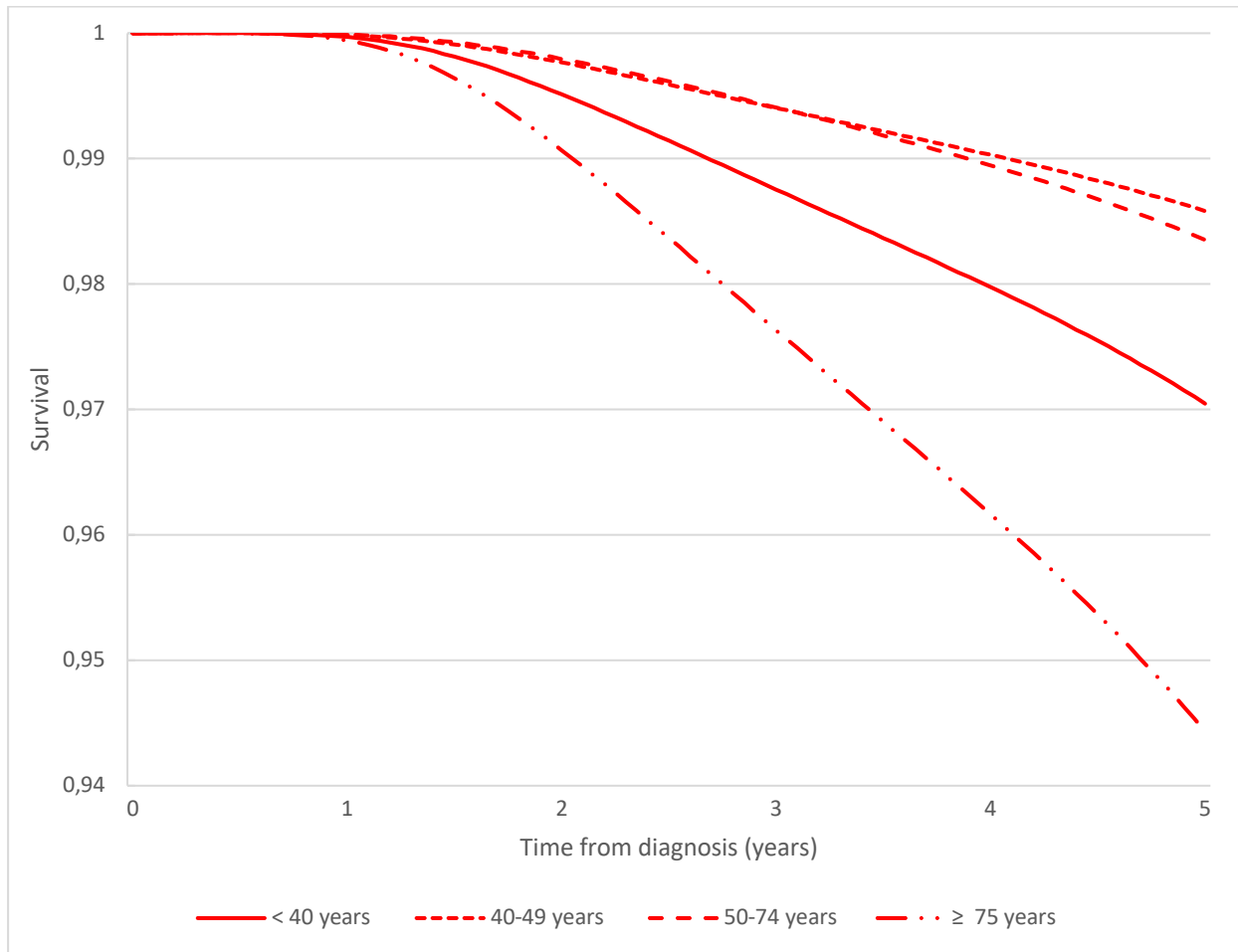


Figure 6. 5 years relative survival rates for non-metastatic luminal breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013

For metastatic patients, 5-years relative survival in YW for triple negative (4,2%, 95%CI: 0,08 ; 24,2) is also worse compared to 40-49 and 50-74 year-olds while it is higher in the HER2 (93,4%, 95%CI : 42,4 ; 99,4) and luminal groups (44%, 95%CI : 24,1 ; 62,2).

Patients aged 75 years or more have the worst relative survival regardless of molecular subtype (Table 8 and Figure 7, 8, 9).

Table 8. 5-year relative survival of metastatic breast cancer by age according to tumor subtype from 2011 to 2013 (CI95%)

	Triple-negative	HER2 amplified	Luminal
< 40 years	4,2% (0,08 ; 24,2)	93,4% (42,4 ; 99,4)	44% (24,1 ; 62,2)
40-49 years	4,9% (0,3 ; 19,9)	98,1% (54,1 ; 99,9)	40,6% (24,9 ; 59,5)
50-74 years	6,7% (1 ; 20,2)	43,4% (24,2 ; 61,2)	38,1% (28 ; 48)
≥ 75 years	2,1% (0 ; 13)	19,6% (5 ; 41,1)	20,8% (11 ; 32,7)

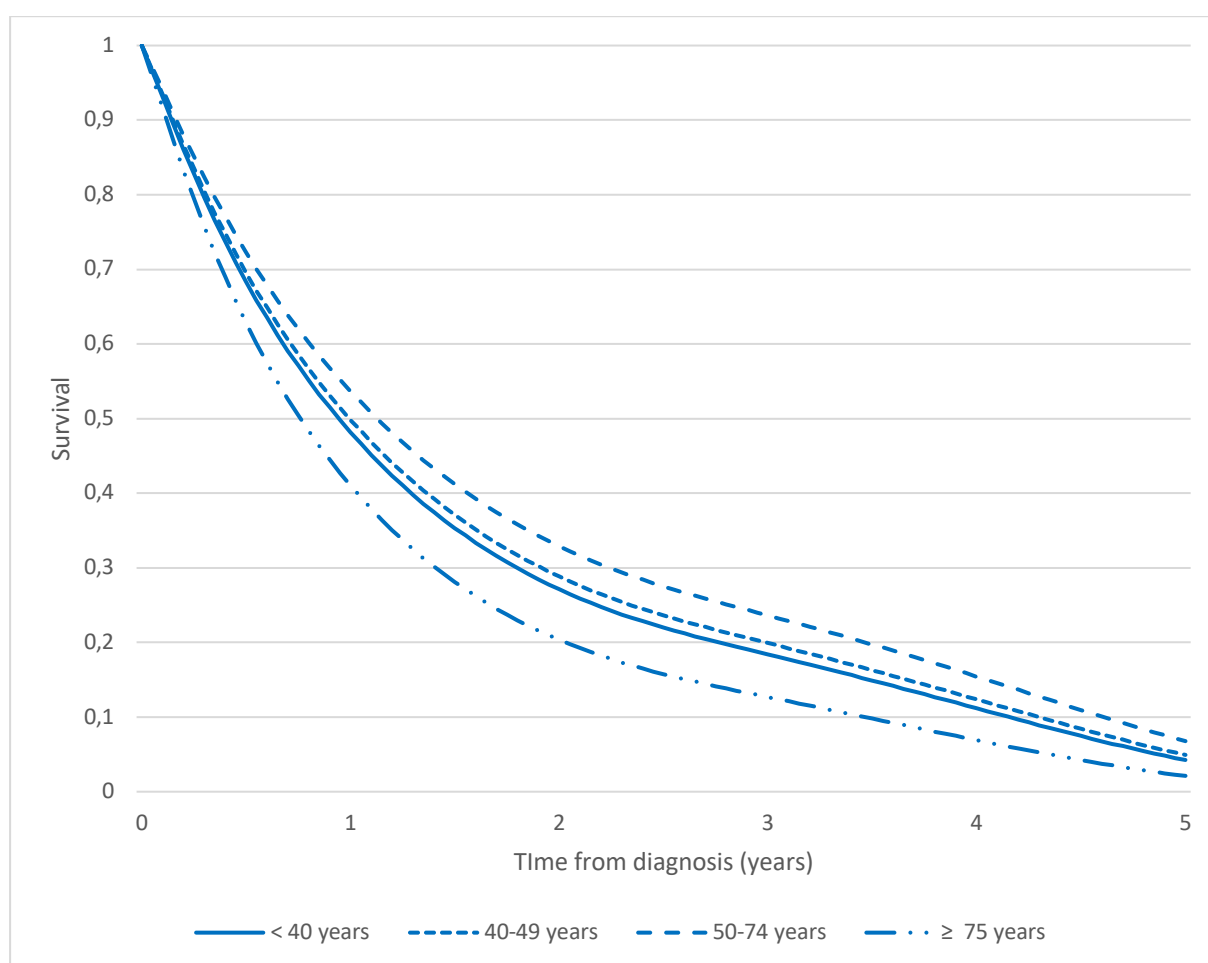


Figure 7. 5 years relative survival rates for metastatic triple-negative breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013

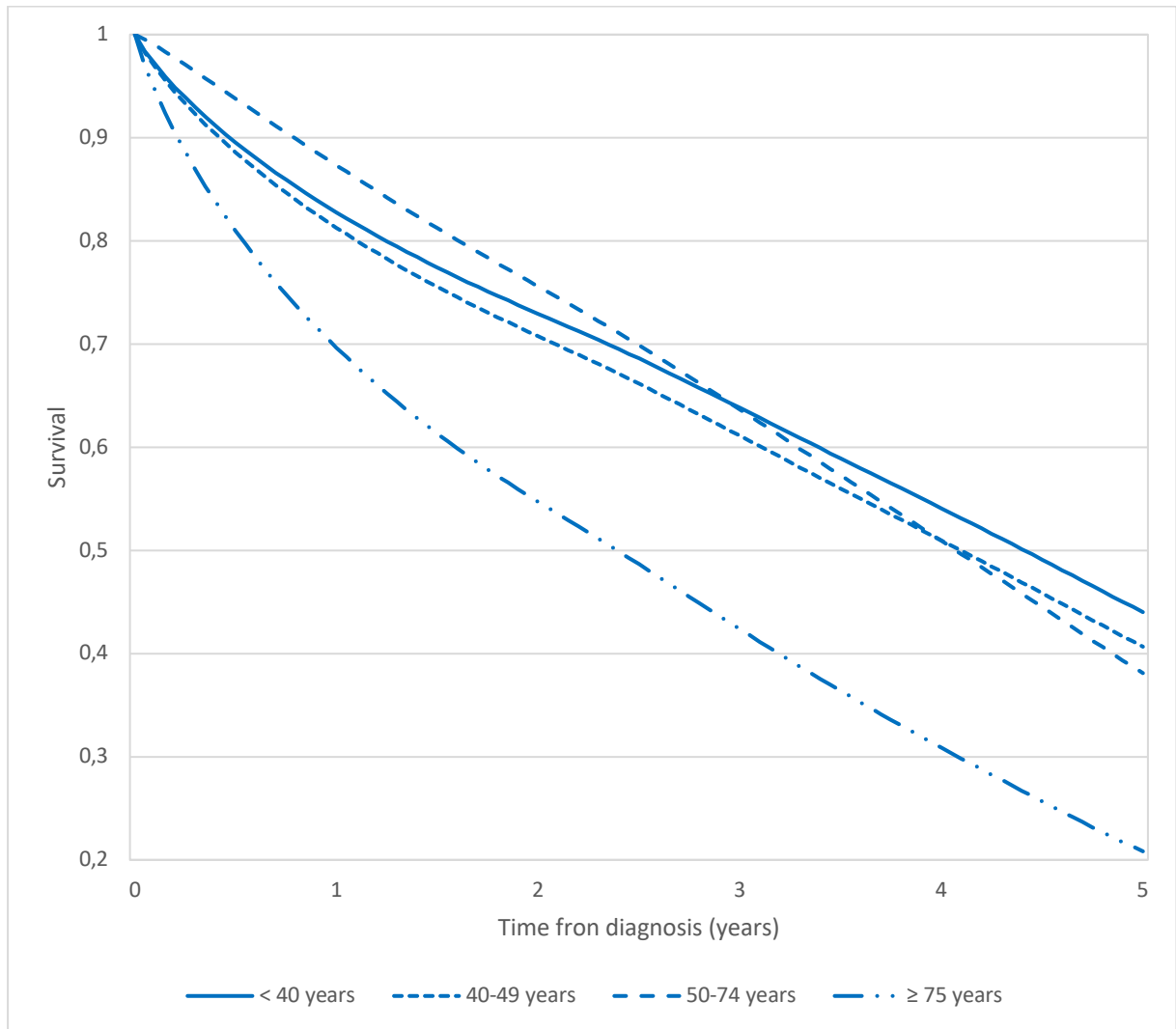


Figure 8. *5 years relative survival rates for metastatic luminal breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013*

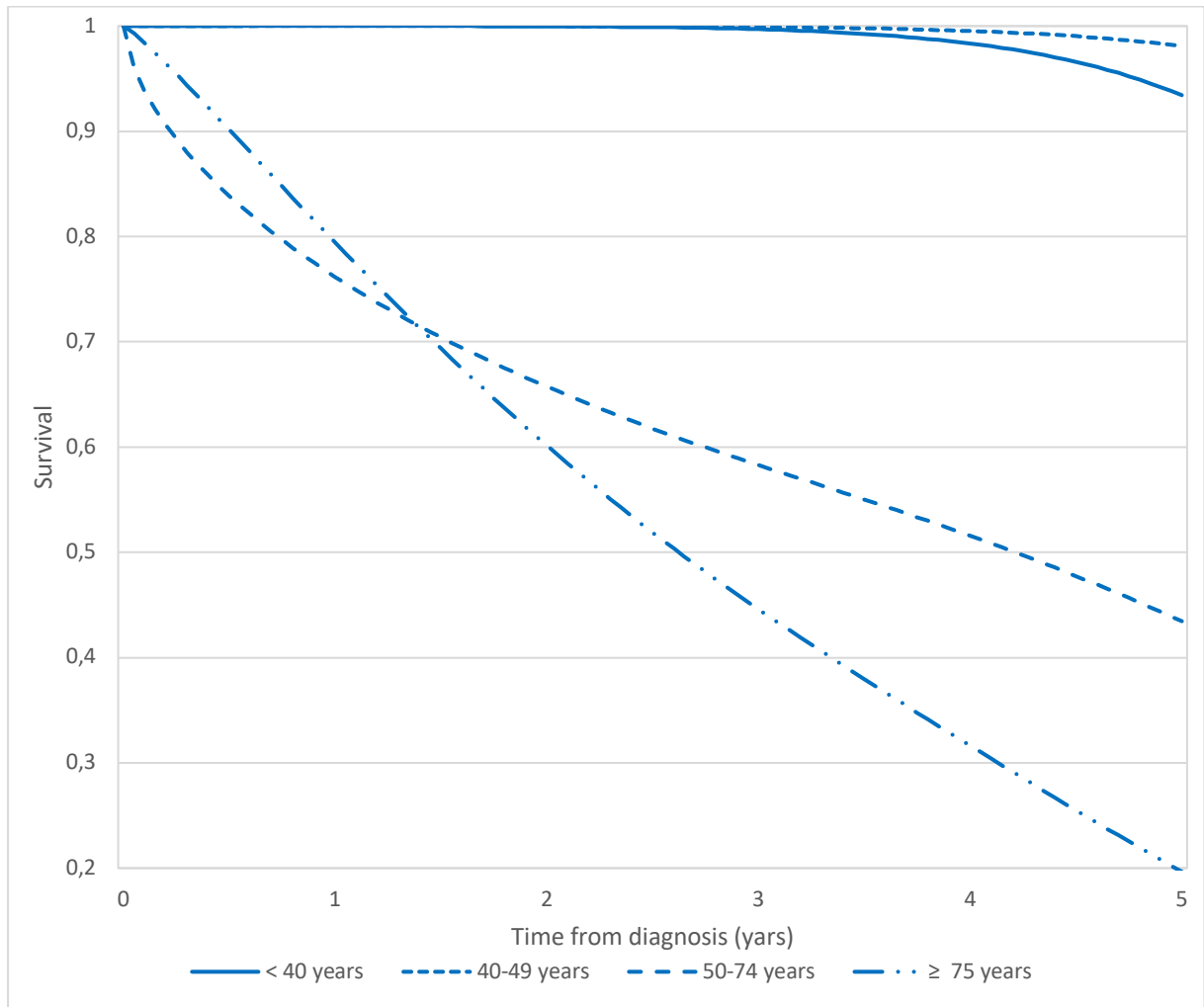


Figure 9. 5 years relative survival rates for metastatic HER2 amplified breast cancer among women diagnosed from 2011 to 2013

Discussion

This study provided an update on BC incidence and survival among women in the Isère department from 1990 to 2018. The largest increase in the incidence of BC is found in YW. Our results are consistent with several studies: from French registries, Colonna and al. reported +0.65% per year of the incidence rate between 1983 and 2002 (15–39 years old) and national data show an increase of 0.9% per year on average from 1990 to 2018 among YW (39,47). Leclère and al. have shown an increase in the incidence rate among YW in seven European countries by 1.19% on average per year between 1990 and 2008 (42). In the United States, Guo et al. have shown a rise in incidence rate among women between ages 20 and 39 years from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program's 9-registry areas from 1975 to 2015, with an annual percent change of 0,5% (48).

We found an increase in the average annual incidence (+ 0,8%) in all age groups over this period. These data are close to those found at the national level in France over the same period, estimated at + 1.1% over the period 1990 to 2018 and + 0.6% between 2010 and 2018 (39). In the United States, there is a rise in incidence by + 0,3% per year between 2009 and 2018 (49).

This trend in incidence seems to be multifactorial: management practices can influence BC incidence: in France, BC screening programs have been implemented throughout the country since 2004 but started gradually since other 1994. It is recommended only in women aged 50 to 74 years or if there are risk factors such as a family history or a genetic mutation as BRCA (50). In the Isère department, participation in organized screening rose from 36.8% in 2005 to 57.2% in 2019. The introduction of organized screening could lead to this increased incidence in the 50-74 age group but not totally. Indeed, we also find an increase in incidence in the other age categories. The mechanisms that lead screening to vary incidence rates are the advanced

diagnosis effect and overdiagnosis. Among YW, the practice of "individual screening" was already widespread in France before the generalization of organized screening, which could partly explain the increase in incidence in this category.

A possible explanation for the increase in incidence is the modification in exposure to risk factors of BC: among modifiable risk factors, several studies have proven a relationship between alcohol consumption and the risk of developing BC (51,52). Smoking is associated with the risk of developing BC even if this risk is scarce (53,54). In France, the increased incidence of smoking in women may partly explain the higher incidence rate of BC (55). On the other hand, a high BMI is linked to a reduced risk of developing BCYW (56). Physical activity is also associated with a reduced risk of BC at any age (57). Regarding hormonal and reproductive factors, the increase in the incidence of BC in western countries could be explained by the decrease in breastfeeding, the later age of the first child with a decrease in the average number of children per woman. Younger age at puberty and later menopause may also explain this trend. Thus, the hypothesis to explain this burden would be the higher frequency of risk factors specific to YW over the past three decades. Better knowledge of family risk factors may also explain this trend among YW.

The greatest improvement in survival is found in the 50-74 age group, linked to the implementation of organized screening: indeed, the diagnosis is made at an earlier stage when treatments are more likely to be effective, but there is also a bias related to the early diagnosis: the date of diagnosis is advanced and therefore survival is longer even if the date of death does not change because it is calculated from an earlier date. We found that YW have lower 10-year relative survival than 50-74 year-olds, which is widely described in the literature (58). The poorer survival in YW could be explained by a later stage at diagnosis but this hypothesis is debated (59,60). However, relative survival is better over time. The latest French national study from the national cancer institute also shows an improvement in survival in all age groups from 1989 to 2018. In YW, the 10-year net survival increases from 72% in 1990 to 85 % in 2010

(61). Because the YW category is not targeted by organized screening, improvement of specific survival is not only linked to earlier screening, particularly in patients with a genetic predisposition, but also to therapeutic advances. Increased awareness of early detection is also an explanation for improved survival. This improvement in survival is found in other European countries (62). 5-year survival is worse in the triple-negative group in YW compared to the 50-74 age group, which is found in other studies (63). Triple-negative BC is associated with a poor prognosis and there were more aggressive tumors compared to older women (20,64). HER2-amplified BCYW is not associated with lower survival compared to other age groups as found in larger studies (25,65). Several studies have shown that survival is worse for luminal BCYW (58,66). In our study, we only find a poorer survival in non-metastatic YW for this molecular subtype. Many mechanisms may explain this finding: young age is associated with poorer compliance with adjuvant endocrine therapy, and limited efficacy of this treatment (67). In addition, post-chemotherapy amenorrhea related to hormonal impregnation, associated with better outcomes in this subtype, is less common in YW (68). Moreover, women targeted for screening may have less advanced luminal tumors as a result of screening. Finally, the lowest relative survival is found in the over 75s, which may be explained by the higher proportion of comorbidities in this age category and the lower ability to receive standard treatments (69).

BC organized screening has reduced mortality by around 40% according to several randomized trials, which shows its effectiveness (70). However, several factors could make it difficult to estimate the impact of organized screening since it was generalized due to the good prognosis of the disease, the increasing effectiveness of treatments, the modification of risk factors over time implying changes in incidence rates and the gradual introduction and at a variable level of screening in the departments. To overcome the influence of these different factors, several randomized trials have demonstrated the contribution of organized screening versus treatment through incidence-based mortality analyses comparing a screening group with a non-screening group (71,72). On the other hand, it is essential to mention the limits of organized BC screening:

in Europe, the risk of being a false positive is 20% for a woman getting tested every two years from 50 to 69 years old, and the risk of having a biopsy when it is a false positive is 3% (73). However, false positives don't have an impact on the incidence. Over-diagnosis may be partly responsible for the increased incidence, but our study cannot quantify it. According to Hauge et al., the total lifetime risk of radiation BC and the number of radiation-induced BC death was 10 and 1 per 100,000 women respectively, by having biennial mammographic screening with a latency time of 10 years (74). However, the use of a biannual mammogram would avoid one death of BC for every 250 women invited (75). Radio-induced cancers are more frequent among YW than in older women (76). There are more false positives and mammography is less efficient for this age category, where MRI or US should be preferred (77).

BCYW is still a rare disease and screening impact on mortality has not been demonstrated. Thus, BC screening is not advisable for this age class (78). By observing the fast increase in the incidence of BCYW, it seems necessary to ask whether the age of screening should be redefined: indeed, YW have more aggressive cancers and poorer survival. However, in our study, the incidence rate in 50-74 year-olds is too high compared to YW: therefore, it will be difficult to show the effect on mortality of organized screening in younger women and very high participation will be necessary for screening to be effective. Studies have investigated the effectiveness of screening between the ages of 40 and 49 with interesting results on mortality reduction: Hellquist and al. demonstrated a statistically significant overall mortality reduction of 29% in women invited to screening compared to those who were not, with an average follow-up of 16 years (79). In women aged 40-44 years, the mortality reduction was less marked (18%). Although the 35-39 age group is similar to the 40-44 age group regarding disease burden, the incidence rate in this age group is too low in our study to recommend screening. In their study, Jonnson et al. found a 36% reduction in mortality in the 40-49-year-old group at a median follow-up of 11 years (80). In this regard, the latest U.S. recommendations suggest the age of 45 years to start screening since the 45-49 age group is very similar to the 50-54 age group on

the absolute risk of breast cancer at 5 years, the proportion of incident cases, and distribution of deaths by age at diagnosis (81).

It could be interesting in the future to consider personalized screening according to the risk of developing BC to screen fewer women at low risk and strengthen the screening of women at higher risk. Indeed, the increase in incidence seen in YW does not result in incidence rates high enough to consider screening in the general population. On a European scale, the “My Personal Breast Screening” (MYPeBS) study launched in 2019 is evaluating a new BC screening strategy for women between 40 and 74 years old: it aims to demonstrate that personalized risk-based screening reduces the number of cases of advanced BC and the harms of current screening (overdiagnosis, false positives). MYPeBS could prepare future screening recommendations in Europe. In France, individualized strategies by screening program for high-risk women was set up in 2014 by the high health authority as part of the 2009-2013 cancer plan. However, no studies have compared multiple screening strategies in different risk groups on mortality reduction. At the same time, considerable advances have been made in BC oncogenetic: genetic factors, more frequent in YW, must be considered with great importance even if the majority of BCYW are not explained by cancer susceptibility genes (82). BC predisposition genes BRCA1 and BRCA2 have been known for over twenty years (83,84). In the UK POSH cohort, around 12% of women under 41 years old had the BRCA mutation (85). Therefore, young age alone is sufficient to suggest an oncogenetic consultation. An American cohort study showed that in 2006, 77% of YW with BC had a BRCA test, compared to 95% in 2013, suggesting progress in genetic screening in this category of patients (86). Later, the mutation of the PALB2 gene was also found to be predisposing to BC (87). Today in France, the Genetics and Cancer group recommends the analysis of the BRCA 1 and 2, PALB2, TP53, CDH1, and PTEN genes if there is a suspicion of predisposition to BC (88). Oncogenetic consultation makes it possible to look for predispositions and adapt screening according to these predispositions.

Our study has several limitations. First, it is a retrospective study with the disadvantages we know: there is a selection bias in the incidence and 10-year survival data that lies in having both non-metastatic and metastatic patients: for metastatic patients, we cannot know if they had initial cancer or if they were metastatic from the start. We used data from the Iserre register which is not necessarily representative of other French departments. In addition, even if this work allows several hypotheses, it is a descriptive epidemiological study, which makes it difficult to assess the evolution of risk factors and their consequences on our survival and incidence data. We only had tumor subtypes from 2011, which limited the number of cases for more powerful analysis. Moreover, we didn't have tumor grade and Ki67. Thus, we could not divide the luminal category into groups A or B for more accuracy. In the hypothesis there would be more early diagnoses in young women to explain the increase in incidence due to opportunistic screening, we did not have the stage distribution to prove it.

The strengths of our work are multiple: the registry information system, based on general population data, allows for the completeness of invasive BC diagnoses with very few unclassified cases among the molecular subtypes. Moreover, the incidence data were calculated over the last three decades, which allows us to have reliable hindsight in our analysis, and a large number of patients included, allowing for significant power. This is the only recent French study to have analyzed the incidence and relative survival by molecular subtype. Moreover, the data are based on a multicentric population: the registry used includes several medical centers in different cities throughout the department.

Conclusion

Our results have shown an increase in the incidence of BC over the past thirty years, particularly affecting YW. It will be necessary to strengthen awareness campaigns on known modifiable risk factors and search for other potential risk factors such as environmental exposure. Progress is still needed in improving the identification of high-risk patients to increase the number of early diagnoses. Further research on the evaluation of personalized screening is required. In the meantime, the continuous improvement of survival thanks to new therapies brings important hope in the management of BC.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE PAR : HASSAINE Yanis

TITRE :

Evolution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes dans le département de l'Isère de 1990 à 2018: vers un changement de la stratégie de dépistage?

CONCLUSION :

Cette étude rétrospective montre que le taux d'incidence du cancer du sein chez la femme est en hausse depuis les trente dernières années dans le département de l'Isère. Cette augmentation est plus importante chez la femme jeune (< 40 ans). Une tendance similaire est retrouvée à l'échelle nationale et mondiale. Ce phénomène s'explique en partie par la modification des facteurs de risque dans le temps, une sensibilisation accrue des professionnels de santé à la détection précoce avec des outils diagnostics de plus en plus performants et une meilleure connaissance de l'histoire familiale. Il y a probablement des facteurs de risques encore inconnus, notamment environnementaux. Le cancer du sein de la femme jeune est de mauvais pronostic malgré l'amélioration constante de la survie. En revanche, il y a trop peu de cas pour recommander un dépistage organisé avant 40 ans. Même si celui-ci a prouvé son efficacité en permettant une réduction d'environ 40% de la mortalité, il présente certains inconvénients (surdiagnostic, faux positifs, cancer de l'intervalle). Ainsi, plusieurs études visant à catégoriser les patientes en fonction du risque de cancer du sein sont en cours et préparent les nouvelles recommandations. L'objectif à terme serait d'intensifier le dépistage chez les personnes à haut risque et diminuer sa fréquence chez les personnes à bas risque. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les changements de mode de vie chez les femmes jeunes et renforcer la prévention primaire afin de contenir ce nouveau fléau.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12/09/22

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr. Patrice MORAND
pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

Pr. Mathieu LARAMAS

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2021;71(3):209-49.
2. Chen Z, Xu L, Shi W, Zeng F, Zhuo R, Hao X, et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990-2017. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2020;180(2):481-90.
3. SPF. 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 22 août 2022]. 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>
4. Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R, et al. Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* sept 1998;7(9):783-9.
5. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque [Internet]. [cité 12 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
6. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* mai 2003;72(5):1117-30.
7. 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.
8. McDonald JA, Goyal A, Terry MB. Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. *Curr Breast Cancer Rep.* sept 2013;5(3).
9. Oyesanmi O, Snyder D, Sullivan N, Reston J, Treadwell J, Schoelles KM. Alcohol consumption and cancer risk: understanding possible causal mechanisms for breast and colorectal cancers. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* nov 2010;(197):1-151.
10. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 22 nov 2017;19(1):118.
11. Bright CJ, Reulen RC, Winter DL, Stark DP, McCabe MG, Edgar AB, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. *Lancet Oncol.* avr 2019;20(4):531-45.

12. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health*. janv 2019;22(1):104-28.
13. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. août 2015;1(5):611-21.
14. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2010;123(3):641-9.
15. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat*. mars 2002;72(2):107-15.
16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 20 juill 2002;360(9328):187-95.
17. Cancer Over Time [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/overtime>
18. Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 13 avr 2021;13:241-57.
19. Johnson RH, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ, Bleyer A. Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2018;65(12):e27397.
20. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated Breast Cancer Mortality in Young Women (<40 Years) Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early Stage Disease. *J Am Coll Surg*. mars 2009;208(3):341-7.
21. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 11 nov 2009;4(11):e7695.
22. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 10 juill 2008;26(20):3324-30.
23. Azim HA, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2012;18(5):1341-51.
24. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol*. oct 2010;21(10):1974-81.
25. Liedtke C, Rody A, Gluz O, Baumann K, Beyer D, Kohls EB, et al. The prognostic

- impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* août 2015;152(3):667-73.
26. Keegan THM, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 27 mars 2012;14(2):R55.
 27. Partridge AH, Gelber S, Piccart-Gebhart MJ, Focant F, Scullion M, Holmes E, et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 20 juill 2013;31(21):2692-8.
 28. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol.* oct 2006;17(10):1497-503.
 29. Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, et al. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med.* août 2009;15(8):907-13.
 30. Ma Y, Katiyar P, Jones LP, Fan S, Zhang Y, Furth PA, et al. The breast cancer susceptibility gene BRCA1 regulates progesterone receptor signaling in mammary epithelial cells. *Mol Endocrinol.* janv 2006;20(1):14-34.
 31. Hoyer J, Vasileiou G, Uebe S, Wunderle M, Kraus C, Fasching PA, et al. Addition of triple negativity of breast cancer as an indicator for germline mutations in predisposing genes increases sensitivity of clinical selection criteria. *BMC Cancer.* 26 sept 2018;18(1):926.
 32. Azim HA, Nguyen B, Brohée S, Zoppoli G, Sotiriou C. Genomic aberrations in young and elderly breast cancer patients. *BMC Med.* 15 oct 2015;13:266.
 33. Yu-Rice Y, Jin Y, Han B, Qu Y, Johnson J, Watanabe T, et al. FOXC1 is involved in ER α silencing by counteracting GATA3 binding and is implicated in endocrine resistance. *Oncogene.* 13 oct 2016;35(41):5400-11.
 34. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2016;160(2):347-60.
 35. Azim HA, Peccatori FA, Brohée S, Branstetter D, Loi S, Viale G, et al. RANK-ligand (RANKL) expression in young breast cancer patients and during pregnancy. *Breast Cancer Res.* 21 févr 2015;17:24.
 36. Ahmad A. Breast Cancer Statistics: Recent Trends. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1152:1-7.
 37. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* août 2020;8(8):e1027-37.
 38. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer.* août 2019;106(7-8):617-34.

39. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>.
40. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast Cancer Incidence, 1980–2006: Combined Roles of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1 août 2007;99(15):1152-61.
41. K Z, Ss A. Declining incidence of breast cancer after decreased use of hormone-replacement therapy: magnitude and time lags in different countries. *Journal of epidemiology and community health* [Internet]. janv 2012 [cité 6 nov 2021];66(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21875869/>
42. Leclère B, Molinié F, Trétarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M, et al. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: a GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol*. oct 2013;37(5):544-9.
43. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of Oncology*. 1 juin 2020;31(6):674-96.
44. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. [Epidemiology and socio-cultural specificities of young women with breast cancer]. *Bull Cancer*. déc 2019;106(12S1):S4-9.
45. Sancho-Garnier H, Colonna M. [Breast cancer epidemiology]. *Presse Med*. oct 2019;48(10):1076-84.
46. Lambert PC, Royston P. Further Development of Flexible Parametric Models for Survival Analysis. *The Stata Journal*. 1 août 2009;9(2):265-90.
47. Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast*. juin 2008;17(3):289-92.
48. Guo F, Kuo Y fang, Shih YCT, Giordano SH, Berenson AB. Trends in breast cancer mortality by stage at diagnosis among young women in the United States. *Cancer*. 2018;124(17):3500-9.
49. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018 [Internet]. SEER. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html
50. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
51. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2 nov 2011;306(17):1884-90.
52. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. juin 2016;45(3):916-28.

53. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2015;154(2):213-24.
54. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 15 avr 2014;134(8):1871-88.
55. Andler R, Guignard R, Spilka S, Le Nézet O, Pasquereau A, Richard JB, et al. [Smoking and vaping in France]. *Rev Mal Respir.* juin 2018;35(6):673-85.
56. Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group, Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, et al. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 1 nov 2018;4(11):e181771.
57. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical Activity and Weight Loss Reduce the Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of 139 Prospective and Retrospective Studies. *Clin Breast Cancer.* août 2018;18(4):e601-12.
58. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol.* 20 sept 2016;34(27):3308-14.
59. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or =40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol.* 1 sept 2009;100(3):248-51.
60. Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. *Oncologist.* 2012;17(6):775-82.
61. Nouvelles données sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine entre 1989 et 2018 : une amélioration de la survie pour la grande majorité des localisations cancéreuses étudiées [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/nouvelles-donnees-sur-la-survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1989-et-2018-une-amelioration-de-la-survie-pour>
62. Crocetti E, Roche L, Buzzoni C, di Costanzo F, Molinié F, Caldarella A, et al. Trends in net survival from breast cancer in six European Latin countries: results from the SUDCAN population-based study. *Eur J Cancer Prev.* janv 2017;26 Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN study:S85-91.
63. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, Cole K, Ruddy K, Kereakoglow S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2012;131(3):1061-6.
64. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer.* 15 mars 2019;144(6):1251-61.
65. Fredholm H, Magnusson K, Lindström LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long-term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2016;160(1):131-43.

66. Kim HJ, Kim S, Freedman RA, Partridge AH. The impact of young age at diagnosis (age <40 years) on prognosis varies by breast cancer subtype: A U.S. SEER database analysis. *Breast*. 13 déc 2021;61:77-83.
67. Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai WY, et al. Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8,769 Early-Stage Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 20 sept 2010;28(27):4120-8.
68. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, Costantino JP, Pajon ER, Fehrenbacher L, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 3 juin 2010;362(22):2053-65.
69. Smith IE, Fribbens C. Management of breast cancer in older and frail patients. *Breast*. nov 2015;24 Suppl 2:S159-162.
70. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F, et al. Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*. 11 juin 2015;372(24):2353-8.
71. Duffy SW, Tabár L, Yen AMF, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, et al. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*. 1 juill 2020;126(13):2971-9.
72. Tabár L, Dean PB, Chen THH, Yen AMF, Chen SLS, Fann JCY, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. 15 févr 2019;125(4):515-23.
73. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:57-66.
74. Hauge IHR, Pedersen K, Olerud HM, Hole EO, Hofvind S. The risk of radiation-induced breast cancers due to biennial mammographic screening in women aged 50-69 years is minimal. *Acta Radiol*. déc 2014;55(10):1174-9.
75. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer*. 11 juin 2013;108(11):2205-40.
76. Yaffe MJ, Mainprize JG. Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. *Radiology*. janv 2011;258(1):98-105.
77. Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM, Kerlikowske K, Geller B, Buist DSM. Performance of First Mammography Examination in Women Younger Than 40 Years. *J Natl Cancer Inst*. 19 mai 2010;102(10):692-701.
78. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 nov 2018;230:208-11.
79. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, Björneld L, Bordás P, Tabár L, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer*. 15 févr 2011;117(4):714-22.

80. Jonsson H, Bordás P, Wallin H, Nyström L, Lenner P. Service screening with mammography in Northern Sweden: effects on breast cancer mortality - an update. *J Med Screen*. 2007;14(2):87-93.
81. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. *JAMA*. 20 oct 2015;314(15):1599-614.
82. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 mai 2016;34(13):1460-8.
83. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science*. 7 oct 1994;266(5182):66-71.
84. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 21 déc 1995;378(6559):789-92.
85. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. févr 2018;19(2):169-80.
86. Rosenberg SM, Ruddy KJ, Tamimi RM, Gelber S, Schapira L, Come S, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 1 juin 2016;2(6):730-6.
87. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 7 août 2014;371(6):497-506.
88. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenauer O, Colas C, et al. [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer*. oct 2018;105(10):907-17.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”