

CANCER DU SEIN EN TUNISIE : CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET TENDANCE EVOLUTIVE DE L'INCIDENCE

Ben Abdallah M.*, Zehani S.*, Maalej M.*, Hsairi M.***, Hechiche M.*, Ben Romdhane K.*, Boussen H.*, Saadi A.*, Achour N.***, Ben Ayed F.*

*Institut Salah Azaiez- **Institut National de Santé publique
°Coordinateur du numéro spécial ONFP

Ben Abdallah M., Zehani S., Maalej M., Hsairi M., Hechiche M., Ben Romdhane K., Boussen H., Saadi A., Achour N., Ben Ayed F.

CANCER DU SEIN EN TUNISIE : CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES ET TENDANCE EVOLUTIVE DE L'INCIDENCE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 - (n°07) : 417 - 425

RÉSUMÉ

Cette étude cherche à analyser certaines caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein, en Tunisie, et à anticiper les conséquences de la tendance évolutive de l'incidence de ce cancer. Les données du Registre des Cancers Nord-Tunisie (RCNT) et celles du Registre de l'Institut Salah AZAIZ (ISA) ont servi pour estimer les différentes incidences et effectuer les comparaisons avec d'autres pays.

En 15 ans, l'incidence brute du cancer du sein, dans le Nord du pays, a pratiquement doublé pour atteindre 21,5 cas/100.000 femmes/an en 1994-1998. La proportion élevée (11%) des patientes âgées de moins de 35 ans reflète, surtout, une incidence relativement faible chez les femmes en post-ménopause. Le profil clinique demeure catastrophique : les tumeurs ayant un diamètre clinique égal ou supérieur à 5 cm constituent 40,2% des cas.

L'effet cohorte de naissance - appelé aussi effet de génération - a pour conséquence prévisible une augmentation de l'incidence dans le temps. Le nombre assez élevé de malades jeunes représente un surcoût social et financier. A court terme, il est urgent d'œuvrer pour résoudre la problématique du diagnostic tardif qui grève le pronostic de ce cancer dans le pays.

MOTS - CLÉS

Cancer du sein, Tunisie, incidence, âge, cohorte de naissance, diagnostic tardif, dépistage.

Ben Abdallah M., Zehani S., Maalej M., Hsairi M., Hechiche M., Ben Romdhane K., Boussen H., Saadi A., Achour N., Ben Ayed F.

BREAST CANCER IN TUNISIA : EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS AND TRENDS IN INCIDENCE

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 - (n°07) : 417 - 425

SUMMARY

The goal of this study is to analyze certain epidemiologic characteristics of breast cancer in Tunisia and to foresee the consequences that will arise from the trends in incidence of this cancer.

Data obtained from the North-Tunisia Cancer Registry (NCR) and from the Salah AZAIZ Institute (SAI) Registry is used to estimate the different incidence rates and to compare these rates with those of other countries.

In 15 years the crude incidence rate for breast cancer in the North Tunisia almost doubled to reach 21.5 cases / 100,000 women per year during 1994-1998. The high rate of this cancer among women younger than 35 years (11%) could be related to a relatively low incidence among post-menopausal women. The clinical profile of breast cancer remains quite alarming: 40.2% of cases have a tumor with a clinical diameter equal or greater than 5 cm.

Birth cohort effect, also known as the generation effect, is expected to lead to an increase of cancer incidence in the future. The rather high number of young cases is a source of additional cost on social and financial level. The priority is now to solve the problem of late diagnosis it has aggravated the prognosis of this cancer in Tunisia.

KEY - WORDS

Breast cancer, Tunisia, incidence, age, birth cohort, late diagnosis, screening.

سرطان الثدي في البلاد التونسية : الخصائص الوبائية والتوجهات المستقبلية للوقوع

بالاعتماد على سجل السرطان لشمال البلاد نلاحظ تضاعف وقع سرطان الثدي خلال 15 سنة ليبلغ 21.5 لكل 100000 امرأة (بين 1994 و 1998 مع ارتفاع نسبة من هن دون 35 سنة وانخفاض لمن هن في فترة الإياس . مع متوسط قطر الورم السريري فوق 5 صم في 40% من الحالات نتوقع تصاعد الوقوعات في المستقبل مع الملاحظة بأن حالات غير المتقدّمات في السن يمثل عبئا اجتماعيا وماليا هاما و يبقى من المستعجل حل اشكالية التشخيص المتأخر.

Le cancer de sein est le plus fréquent des cancers féminins dans le monde. Le Centre International de Recherche Contre le Cancer (CIRC) a estimé pour l'an 2000, à 1.050.000 le nombre de nouveaux cas dans le monde. Toutefois, la répartition géographique de ce cancer est caractérisée par des différences importantes entre 3 zones :

- L'Amérique du Nord, l'Europe Occidentale, l'Australie et la Nouvelle Zélande présentant des incidences annuelles standardisées supérieures à 80 / 100.000 femmes

- L'Europe de l'Est, l'Amérique Latine et certains pays d'Asie ont un taux d'incidence standardisé proche de 50 /100.000 femmes

- La majorité des pays africains et plusieurs pays asiatiques ont des incidences standardisées inférieures à 30 /100.000 femmes.

Ce cancer est en nette augmentation dans le monde entier. Cette augmentation, parfois de l'ordre de 5%, du taux annuel d'incidence standardisée, a intéressé tous les pays même à faible incidence où elle est, souvent, la plus importante. Un meilleur diagnostic et des actions de dépistage initiées, essentiellement, dans les pays industrialisés, expliquent, seulement, une part de cette augmentation. Ainsi, l'incidence du cancer du sein a aussi augmenté chez les femmes jeunes non concernées par le dépistage. Dans les pays à faible incidence, les taux, observés dans les tranches d'âge inférieures à 45 ans, se rapprochent, de plus en plus, de ceux des pays à incidence élevée. Tous ces éléments ont fait penser à l'émergence d'un important effet cohorte de naissance, en relation avec l'alimentation et les facteurs de la vie reproductive.

En Tunisie, depuis la création - en 1997 - de 3 registres de population (un pour le Nord du pays, un pour le Centre et un troisième pour le Sud), on a commencé à mieux connaître l'épidémiologie de ce cancer. Selon les premiers résultats du Registre des Cancers Nord-Tunisie (RCNT), le cancer du sein de la femme occupe largement la première place devant celui du col de l'utérus. Il représente 30% de l'ensemble des cancers diagnostiqués chez la femme.

Depuis toujours, les données hospitalières (principalement de l'ISA [39]) ont montré que l'âge moyen des patientes, au moment du diagnostic, est inférieur à 50 ans. Une étude de Maalej et coll [19] et les premiers résultats du RCNT ont largement confirmé cette caractéristique épidémiologique. Ainsi l'âge moyen à l'apparition de ce cancer chez la femme tunisienne est d'une dizaine d'années plus jeune que celui observé en Occident. Dans d'autres pays (Mexique, Japon, ...), on a déjà signalé ce décalage d'une décennie par rapport à l'Europe et à l'Amérique du Nord. De plus, ces mêmes données hospitalières [39] ont, toujours, montré une fréquence assez élevée (aux environs de 11%) du cancer du sein chez la femme jeune âgée de moins de 35 ans. A cette époque (avant la création des registres de population), pour les auteurs tunisiens, la jeunesse de la population générale constituait une explication très plausible de cette caractéristique épidémiologique.

S'appuyant, principalement, sur les données du RCNT pour les années 1994-1998, cette étude se propose de mieux expliquer cette proportion élevée de malades jeunes. La comparaison avec d'autres pays est pertinente pour compléter l'analyse de ces données.

Le profil clinique du cancer du sein en Tunisie a, toujours, été caractérisé par un pourcentage très élevé de patientes qui consultent à un stade tardif de la maladie. Il semblerait que, dans ce domaine, les progrès enregistrés, au cours de ces 30 dernières années, sont très peu significatifs.

La jeunesse des registres de population ne permet pas une analyse de l'évolution, dans le temps, de l'incidence de ce cancer dans le pays. Toutefois des estimations à partir des données, assez anciennes, de l'ISA (période 1980-1984) vont servir à la recherche d'une éventuelle émergence d'un effet cohorte de naissance qui a été observé, auparavant, dans d'autres pays. L'existence d'un tel effet a une conséquence sur le futur où l'incidence ne peut qu'augmenter.

MATERIEL

Le registre hospitalier de l'ISA réalise l'enregistrement de tous les cas de cancer diagnostiqués et/ou traités à l'hôpital. L'enregistrement des cas se fait a posteriori à partir de l'ensemble des dossiers cliniques des malades qui se présentent à l'ISA. Les données enregistrées concernent l'identification du malade, l'âge, le sexe, le lieu de naissance, le lieu de résidence, l'année du diagnostic, le siège de la tumeur, l'histologie, la clinique, les traitements reçus par le malade et l'évolution.

A partir de cette base de données de l'ISA, on a sélectionné les 725 cas de cancer du sein diagnostiqués entre 1980 et 1984 chez des patientes résidant, au moment du diagnostic, au Nord du pays.

Le RCNT constitue la deuxième source de cette étude. Ce registre de population, créé en 1997, couvre ainsi la moitié de la population tunisienne, celle-ci habitant le Nord du pays. Sa base démographique, selon le recensement de 1994, est constituée de 4.264.914 habitants dont 2.103.794 femmes. Le RCNT pratique l'enregistrement actif de tous les cas apparaissant dans la population du Nord de la Tunisie, en contactant plusieurs sources médicales et administratives.

Pour la période 1994-1998, 2410 cas ont été colligés, soit une incidence brute de 21, 5 cas/100.000 femmes/an. La standardisation sur l'âge par la méthode directe, en utilisant une population mondiale de référence [10], a permis de calculer un taux standardisé de 25, 3.

Pour étudier l'évolution de la taille clinique de la tumeur (considérée comme un facteur pronostique important) on s'est basé sur les données du registre de l'ISA. Le diamètre est calculé en sommant puis en divisant par 2 les 2 principales dimensions de la tumeur. Il faut préciser qu'en cas de tumeur qui prend en masse tout le sein et dont la taille n'a pas été précisée par le clinicien, on a choisi de lui affecter un diamètre égal à la moyenne des « grosses » tumeurs soit 135 mm.

METHODES

Habituellement, l'étude des tendances de l'incidence des cancers nécessite l'utilisation des modèles de type âge-période, âge-cohorte et surtout âge-période-cohorte. Toutefois la modélisation demande un recul suffisant d'une dizaine d'années minimum, pour pouvoir faire une analyse relativement

correcte. Comme la jeunesse du RCNT ne permet pas cette modélisation, on a choisi de comparer deux périodes assez éloignées l'une de l'autre: 1980-1984 et 1994-1998. Pour la deuxième période, le RCNT - registre de population - fournit toutes les données d'incidence nécessaires. Par contre, les seules données disponibles, pour la première période, sont hospitalières (registre de l'ISA) qui, du fait de leur non-exhaustivité, ne permettent pas de calculer des taux d'incidence. Toutefois, il est possible d'utiliser une approximation pour pallier à ce manque d'exhaustivité des données de l'ISA. Pour réaliser cette approximation on admet que le mode de recrutement de l'ISA (en matière de cancer du sein) n'a pas varié d'une manière significative. D'un autre côté, les données du RCNT permettent de calculer les différents taux, en fonction de l'âge, des patientes domiciliées au Nord du pays mais ne figurant pas dans le registre de l'ISA (voir tableau 1). Ainsi, disposant de ces différents taux, il est possible de faire une approximation du nombre de cas incidents (voir tableau 1). Les comparaisons avec le Japon, un pays très différent économiquement, culturellement et démographiquement de la Tunisie, la France (pays à incidence élevée) et le Portugal (pays de l'Europe du Sud à incidence intermédiaire) permettront de mieux anticiper l'évolution de ce cancer en Tunisie.

Tableau 1 : Approximation du nombre de cas incidents (1980-1984) à partir des données de l'ISA et du RCNT

Classes d'âge	Nombre de cas selon le Registre de l'ISA 1980-1984 (A)	Selon le RCNT les pourcentages des femmes domiciliées au Nord du pays mais ne figurant pas dans le Registre de l'ISA (B)	Approximation du nombre de cas incidents 1980 - 1984 (C)*
0 - 4			
5 - 9			
10 - 14			
15 - 19	1	0	1
20 - 24	3	5.6	3
25 - 29	39	12,8	45
30 - 34	59	17	71
35 - 39	88	18.4	108
40 - 44	98	18.3	120
45 - 49	108	24.1	142
50 - 54	92	24.7	122
55 - 59	61	25.6	82
60 - 64	75	26.4	102
65 - 69	38	26	51
70 - 74	43	26.4	58
75 - 79	12	21.4	15
80+	8	30.5	12
Total	725		933

*Calcul de C : $C = A + (B/100) \times C$

RESULTATS

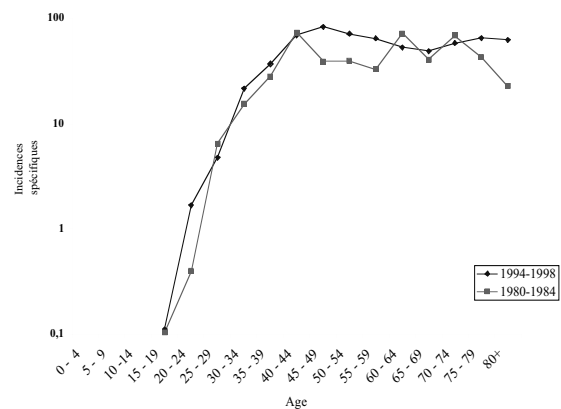
Entre 1994 et 1998, le RCNT a recensé, dans le Nord de la Tunisie, 2410 cancers du sein soit une incidence brute de 21, 5 cas/100.000 femmes/an. La standardisation sur l'âge, en utilisant une population mondiale de référence, a permis d'estimer une incidence standardisée de 25, 3.

Pour la période 1980-1984, les données du tableau 1 et les différentes estimations de la population fournies par l'Institut National de la Statistique (INS) ont permis d'estimer les incidences brutes et standardisées respectivement 11, 5 cas/100.000 femmes/an et 19, 5 cas/100.000 femmes/an.

Ainsi, en 15 ans, l'incidence brute a pratiquement doublé. D'un autre côté, la comparaison des 2 taux standardisés, basée sur le calcul du Ratio Standardisé d'Incidence, a montré que la fréquence du cancer du sein a augmenté de 62% de 1980-1984 à 1994-1998 compte tenu des différences de structure d'âge de la population générale. En d'autres termes, après l'élimination de l'effet du vieillissement – connu comme un des principaux facteurs de risque – il persiste une importante augmentation de 62%.

En terme d'incidence (figure 1), l'augmentation la plus forte a surtout concerné les classes d'âge entre 45 et 59 ans. De ce fait, le risque a été multiplié par 2 pour les générations nées après 1950 par rapport à celles nées avant 1935.

Figure 1 : Incidences spécifiques par tranches d'âge Comparaison 1994-1998 /1980-1984



Toujours selon la même figure, on peut noter une différence assez importante, chez les femmes âgées, qui peut s'expliquer par un effet période : dans les années quatre-vingts, le sous-diagnostic chez les personnes âgées était, probablement, plus important. La comparaison avec le Bas-Rhin (région à incidence élevée) montre bien que les taux d'incidence spécifiques par tranche d'âge évoluent de la même manière dans les 2 régions avec des taux beaucoup plus élevés pour le Bas-Rhin (figure 2). Toutefois, avant 45 ans, l'écart entre les 2 courbes est relativement moins important. De plus, le tableau 2 et la figure 3 montrent bien que la femme tunisienne, âgée de moins de 45 ans, a déjà « rattrapé » la portugaise de même âge. Cet écart faible entre les jeunes femmes tunisiennes et les jeunes femmes espagnoles et, surtout, portugaises est

compatible avec un effet de génération : la femme jeune tunisienne voit son niveau de risque s'élever et se rapprocher de celui de la femme jeune de ces pays.

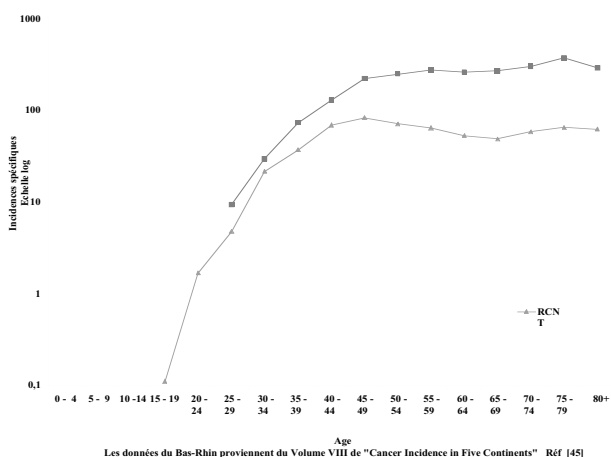
Concernant la répartition par âge des malades, les résultats du RCNT montrent bien que les malades âgées de moins de 50 ans représentent 56, 8% des cas. Les patientes jeunes, âgées de moins de 35 ans, constituent une proportion assez importante de 10, 7%. Avant 30 ans, ce cancer n'est pas exceptionnel (3%). En trente ans, on a assisté, seulement, à une diminution de 1, 5 cm du diamètre moyen de la taille tumorale. Toutefois, le tableau 3 montre bien une certaine amélioration : avec un pourcentage plus important du groupe des tumeurs (2-5 cm) et une diminution relative des « grosses » tumeurs.

Tableau 2 : Taux d' incidence tronqués standardisés sur l'âge - comparaison avec d'autres registres*

	Taux d'Incidence Tronqués (20-44 ans)
France (Bas-Rhin)	46.3
Espagne (Grenade)	34.0
Portugal (Vila Nova de Gaia)	27.4
RCNT (Nord-Tunisie)	25.8

* voir réf.[45]

Figure 2 : Incidences spécifiques par tranches d'âge : Comparaison Bas-Rhin RCNT 1994-1998



DISCUSSION

Un taux d'incidence standardisé, légèrement supérieur à 25 nouveaux cas pour 100.000 femmes, classe la Tunisie parmi les pays à risque faible et indique qu'une femme tunisienne sur 27 sera atteinte d'un cancer du sein entre 0 et 74 ans de sa vie. Il faut rappeler qu'en Europe Occidentale ce risque est beaucoup plus élevé (1 femme sur 10).

L'âge médian au moment du diagnostic de ce cancer est, seulement, de 49, 6 ans. Chez les patientes américaines et européennes, la médiane est supérieure à 60 ans. Les distributions par âge des malades tunisiennes et américaines sont, pratiquement, inversées. Au premier abord, on peut penser

que ces différences sont la conséquence des différences entre les pyramides d'âge des 2 populations. Cependant, le tableau 4 montre bien que les écarts entre les proportions des classes d'âge (surtout inférieures à 45 ans), dans les 2 populations, sont trop faibles pour expliquer les différences observées sur la figure 4. De plus, dans un pays, comme le Japon, dont la population est vieille, on trouve une répartition par âge de ce cancer assez superposable à celle observée en Tunisie. En fait, la vraie différence qui existe entre d'une part les répartitions d'âge des malades tunisiennes et japonaises et celle des patientes américaines d'autre part, concerne les classes d'âge supérieures à 50 ans. La proportion élevée des patientes jeunes dans les pays à faible incidence (Tunisie, Japon, Mexique[22], [36], ...) est, en réalité, due principalement à des incidences faibles, habituellement élevées, dans les tranches d'âge supérieur à 50 ans. D'ailleurs, en terme d'incidence spécifique par classes d'âge l'incidence chez la femme jeune américaine demeure beaucoup plus élevée (tableau 5). Il faut rappeler que le seul critère valable pour comparer la fréquence d'une maladie donnée entre 2 populations dont les structures d'âge sont différentes reste l'utilisation des incidences spécifiques par tranches d'âge.

Tableau 3 : Taille tumorale : comparaison ISA 1980-1984 / ISA 1994-1998

Diamètre moyen	ISA 1969-1985 (%)	ISA 1994-1999 (%)
< 1 cm	1.5	1.4
1 - < 2 cm	2.3	4.3
2 - < 5 cm	32.8	54.2
5 - < 10 cm	47.7	30.4
>= 10 cm	15.8	9.8

Tableau 4 : Répartition des âges : Comparaison populations tunisienne et américaine

Age (années)	Tunisie %	Etats-Unis %
25-34	17	15
35-44	13	17
45-54	7	12
55-64	6	8
65-74	4	8
> 74	2	7

Tableau 5 : Incidences spécifiques par tranches d'âge - Comparaison RCNT SEER* (Etats-Unis)

AGE	RCNT	SEER
20 - 24	1.7	7.7
25 - 29	4.8	23.3
30 - 34	21.8	55.2
35 - 39	37.2	113.3
40 - 44	69.8	192.4

* voir Réf [45]

Figure 3 : Incidences spécifiques par tranches d'âge: Comparaison Vila Nova de Gaia (Portugal) RCNT 1994-1998

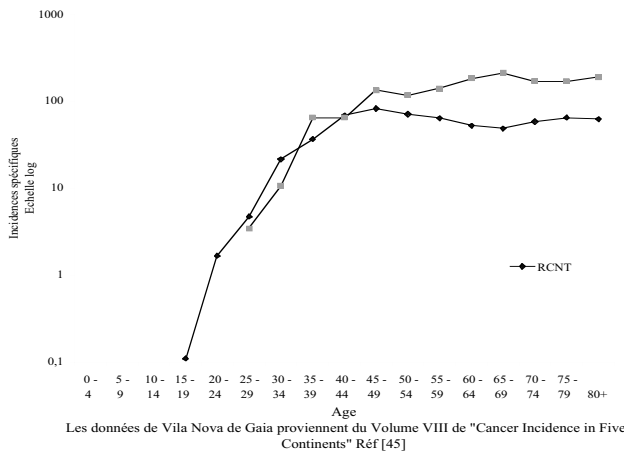
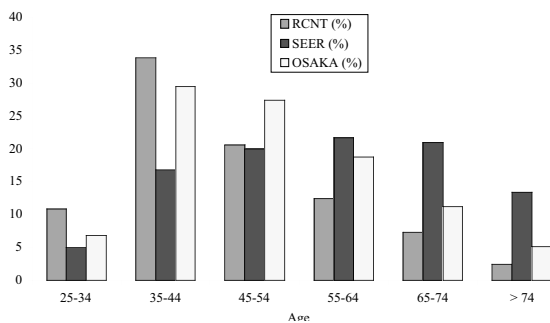


Figure 4 : Proportions en fonction de l'âge - Comparaison RCNT SEER* (Etats-Unis) OSAKA* (Japon) *Voir Réf [45]



Ainsi, il est très peu probable que cette proportion élevée de malades jeunes, signalée dans plusieurs pays, est la traduction d'une quelconque particularité de l'histoire naturelle de ce cancer chez les femmes de ces pays. Par contre, cette caractéristique peut poser, au moins, 3 problèmes de santé publique relatifs au dépistage et à la prise en charge thérapeutique :

- Dans beaucoup de pays et même dans ceux où l'incidence est faible, des campagnes de dépistage par mammographie sont mises en place. La contrainte de la densité mammaire chez la femme jeune, l'épidémiologie du cancer du sein dans les pays à incidence élevée et les résultats des différentes évaluations des campagnes pilotes ont été les principaux éléments de décision dans le choix du critère âge du dépistage: entre 50 et 69 ans. Dans un pays à incidence faible, comme la Tunisie, en proposant un dépistage par mammographie, aux femmes âgées de 50 à 69 ans, la population « pourvoyeuse » de 50% des tumeurs ne sera pas concernée par le dépistage. En baissant la limite inférieure à 45 ans, le gain est, seulement, de 5%. De plus, l'efficacité du dépistage par mammographie pour les

femmes âgées entre 40 et 49 ans est, actuellement, très controversée [42]. En tenant compte de tous ces éléments, il est évident que pour un pays à faible incidence, se lancer dans une campagne de dépistage aura à résoudre tous les problèmes, déjà connus, liés à la complexité de l'organisation, au coût exorbitant et aux effets délétères du dépistage avec, en plus, un résultat incertain.

- Un nombre relativement élevé de malades jeunes pose, en matière de prise en charge, des problèmes supplémentaires. En effet, plusieurs travaux [3], [9], [15-16], [26-29] ont signalé que le cancer du sein chez la femme jeune est plus souvent agressif avec une fréquence plus élevée de grade 3 de la classification SBR, et de récepteurs oestrogéniques négatifs. Ainsi, tous ces éléments font que la prise en charge de ces patientes nécessite l'utilisation de l'ensemble des moyens thérapeutiques dont une chimiothérapie agressive et coûteuse.

- Enfin, la maladie a, forcément, encore plus de répercussions négatives sur la vie génitale, sexuelle et professionnelle de ces patientes jeunes [35]. La perte d'espérance de vie est plus importante parce que la maladie survient à un âge jeune.

Dans plusieurs pays ayant un recul suffisant dans l'enregistrement des cancers, plusieurs études [2], [4], [8], [12], [33] ont été menées pour analyser la tendance de l'incidence du cancer du sein. La majorité de ces études, basée sur le modèle âge-période-cohorte, a permis de mettre en évidence un effet cohorte de naissance appelé aussi effet génération. Ainsi, des auteurs [29] de HongKong en utilisant les données de 1973 à 1999, ont montré que le risque a été multiplié par 2 à 3 fois pour les générations nées en 1960 par rapport à celles nées autour de 1900. Dans une autre étude similaire mais dans un pays à incidence très élevée [8] (La Suède), on trouve le même effet génération avec une incidence 3 fois plus importante chez la femme née en 1950 par rapport à celle née en 1880. Cette dernière étude a, aussi, montré que cet effet cohorte dépasse largement l'effet de périodes. Il faut préciser que la présence de l'effet de périodes, lié par exemple à des changements de pratique diagnostique ou d'enregistrement [21] dans le temps, est inévitable.

Pour les auteurs [34] des pays à incidence faible, cet effet cohorte, responsable de l'augmentation de l'incidence, est la conséquence d'une occidentalisation du mode de vie des femmes appartenant à des cohortes de naissance après 1960. Cette occidentalisation concerne la vie reproductive, l'alimentation, l'activité physique et d'autres facteurs.

- Il faut rappeler qu'il est admis, depuis au moins un demi-siècle, qu'une puberté précoce et/ou une première grossesse à un âge tardif et/ou l'absence d'allaitement constituent les principaux facteurs de risque liés à la vie reproductive de la femme. Classiquement dans les pays à incidence faible, généralement en développement, les femmes sont protégées par une puberté tardive, une première naissance précoce et une parité élevée qui engendre, souvent, une longue période d'allaitement. Mais avec les nouvelles générations, les

comportements de la vie reproductive ont évolué d'une manière rapide et significative : première naissance de plus en plus tardive, souvent absence d'allaitement, ...

- La majorité des études s'accorde à dire que l'alimentation et d'une manière générale le mode de vie peuvent affecter le développement de plusieurs cancers dont notamment celui du sein. Selon quelques études prospectives [23-24] et surtout de nombreuses études [5], [30] de type cas-témoins, il y'a une association positive entre la consommation de graisses et le risque de cancers du sein. Actuellement, on peut considérer que le rôle de l'alimentation, riche en graisses saturées, dans la cancérogenèse des tumeurs mammaires est assez établi même s'il reste peu élucidé. D'autre part, plusieurs études prospectives [14] et de type cas-témoins [6] ont montré que l'obésité, liée à un important apport calorique, constitue un facteur de risque chez la femme en post-ménopause. En pré-ménopause, il semblerait que l'obésité joue un rôle protecteur [6], [14]. Par contre, l'association entre l'apport alimentaire dans la petite enfance ou dans l'adolescence et le risque de développer un cancer du sein en post-ménopause n'est pas claire [41]. Enfin, il semblerait qu'un apport élevé de fruits et de légumes est associé avec une légère réduction du risque de cancer du sein.

En Afrique du Sud [32], les changements dans les habitudes alimentaires et dans la vie reproductive se sont accompagnés, chez la femme noire urbaine, d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein. Au Japon, pays à risque relativement faible, l'alimentation traditionnelle est considérée comme un facteur protecteur. D'autre part, plusieurs études ont montré que l'obésité et une alimentation de type occidentale augmenteraient le risque du cancer du sein. En appliquant un modèle âge-période-cohorte sur des données de mortalité par cancer du sein, des auteurs Taiwanais ont montré l'existence d'un important effet cohorte. Pour ces auteurs, ce résultat est probablement en relation avec les changements dans les habitudes alimentaires et dans les comportements de la vie reproductive des générations nées après 1929. En Espagne [20], la mortalité par cancer du sein, chez la femme âgée de 35 à 64 ans, a augmenté de 100% en 35 ans. Cette évolution a été précédée, dans la population, par une augmentation de la consommation de la viande rouge. Toutefois, les auteurs ont précisé que cette étude est de type écologique et qu'il faudra la confirmer par des études à l'échelle individuelle (type cas-témoins ou cohorte).

- L'activité physique a été associée à une diminution du risque de survenue de cancer du sein. Comme pour les facteurs de la vie reproductive et l'alimentation, la femme des pays à risque faible est, habituellement, protégée par un comportement ancestral. En effet, dans les pays en développement, la femme exerce, souvent, une importante activité dans les champs, en plus de son activité domestique. Là aussi, des changements sont intervenus avec une sédentarisation de plus en plus perceptible. Toutefois, dans la littérature, on ne trouve pas beaucoup de travaux qui traitent cet aspect.

- Selon Sasco [18], les découvertes les plus remarquables des 20 dernières années, en matière d'étiologie du cancer du sein, ont été faites dans le domaine de la génétique. Il est évident que l'auteur pense aux rôles attribués aux 2 mutations de BRCA1 et BRCA2. En effet, plusieurs travaux, s'accordent à estimer que les femmes porteuses d'une de ces 2 mutations ont 45 à 80% de risque de développer un cancer du sein alors que dans la population générale ce risque ne dépasse pas les 10%. Il faut préciser que ces travaux ont concerné des femmes originaires des pays occidentaux où l'incidence de ce cancer est très élevée. L'absence ou le nombre faible d'études, en Tunisie et dans les pays en développement en général, ne permet pas de quantifier le rôle de ces mutations dans la genèse du cancer du sein chez les femmes de ces pays. Sachant que plusieurs travaux [25], [38] ont montré l'existence d'interactions entre ces mutations et l'environnement, il est possible qu'on puisse observer, d'une manière plus spécifique, ces interactions pour des cohortes plus jeunes.

- Pour les autres facteurs (exposition à des agents physique, chimique, hormonal, ...), on ne dispose pas – ou peu - d'études qui permettent d'évaluer leur éventuel rôle dans l'émergence d'un effet cohorte de naissance.

En Tunisie, les registres de population n'ont pas un recul suffisant pour pouvoir étudier les tendances évolutives de l'incidence des cancers dans le pays. L'approximation, à partir des données d'un registre hospitalier (ISA), n'est pas à l'abri de biais. Toutefois, dans les années quatre-vingts, les tumeurs du sein étaient, dans la quasi-totalité des cas, prises en charge par l'ISA et par 3 sénologues exerçant parallèlement dans cette même institution et dans le secteur privé. Il est évident que la méthode d'approximation à partir des données relatives à une période plus récente - où les intervenants, hors ISA, sont beaucoup plus nombreux - ne peut que sur-estimer l'incidence. De ce fait, le résultat avancé (doublement de l'incidence brute en 15 ans) ne peut, nullement, constituer une sur-estimation du taux d'évolution, dans le temps, de ce cancer, au contraire.

- Selon un récent rapport [40] de l'Office National de la Famille et de la Population tunisien, l'indicateur synthétique de fécondité est passé de 7,2 enfants, en 1966, à 2 enfants en 2002. L'âge moyen des femmes au premier mariage est de 29,2 ans en 2001 contre 19,5 ans en 1956. Toujours, selon le même rapport, le taux des célibataires parmi les femmes âgées de 25-29 ans est passé de 8,1% en 1966 à 47,3% en 1999. En tenant compte du contexte socioculturel du pays (les grossesses en dehors du mariage sont très peu fréquentes), cette évolution de ces indicateurs va, obligatoirement, induire un sur-risque lié à une première naissance de plus en plus tardive et une diminution de l'effet protecteur du nombre élevé de grossesse et d'un allaitement prolongé. De plus, il semblerait que l'âge de la puberté devienne plus précoce au fil des années [11].

Par contre, le rôle de la contraception orale ne peut être que négligeable. En effet, la prévalence de ce mode contraceptif reste faible dans le pays. De plus, selon plusieurs études de cohorte et une cinquantaine d'études cas-témoins, menées dans

le monde, les contraceptifs oraux augmentent faiblement le risque relatif de cancer du sein.

- Plusieurs enquêtes nutritionnelles auprès de la population ont montré, ces dernières années, des changements significatifs dans les habitudes alimentaires, surtout, chez les habitants des villes. Gharbi et coll. [1] ont montré, à partir d'un échantillon représentatif de la population de la région du Cap-Bon (Nord-Est du pays), que le régime alimentaire des citadins et des citadines est de plus en plus riche en protéine, en lipide saturé et en cholestérol aux dépens de l'apport en glucides complexes et en fibre. Il faut remarquer que ce gouvernorat (département) du Nord de la Tunisie présente une des incidences du cancer du sein la plus élevée de la région. Dans une autre zone urbaine du Centre tunisien (Sousse), l'enquête de Ghanem et coll [44] a montré que l'obésité est relativement fréquente (27, 7%). La comparaison[13] entre les résultats de deux études, menées auprès des populations marocaine et tunisienne, a montré que l'obésité est plus fréquente en Tunisie. D'après les auteurs de ce travail, l'obésité commence dès l'âge de l'adolescence et 9, 1% des adolescentes tunisiennes ont un risque élevé de développer, plus tard, une obésité (BMI/âge > ou = 85 th percentile).

- Concernant l'activité physique, on ne dispose d'aucune étude, en Tunisie, qui permet d'évaluer le rôle de ce facteur en fonction des cohortes de naissance. Toutefois, du fait de l'urbanisation et des transformations sociales, les femmes comme les hommes mènent, de plus en plus, une vie sédentaire.

- La composante génétique a été très peu étudiée, en Tunisie. A ce jour, on ne trouve pas de travaux qui ont estimé, dans le pays, la proportion des cancers du sein associés à des mutations génétiques. Seulement, d'après une étude de Monastiri et coll.[7], le gène BRCA1 serait incriminé chez 6, 25% des femmes tunisiennes ayant un risque héréditaire de cancers du sein.

- Quant aux traitements substitutifs de la ménopause et l'exposition à des radiations, leur prévalence est très faible pour jouer un rôle quelconque dans l'émergence d'un effet cohorte. L'existence d'un effet cohorte conjugué à un vieillissement de la population et probablement à un effet période, va entraîner, obligatoirement, une augmentation de l'incidence. Ainsi, sur la base d'une incidence brute de 21 cas/100000/an (soit aux environs de 1000 nouveaux cas par an pour les années 1994-1998) et en tenant compte d'un doublement de l'incidence en 15 ans et de l'estimation de la population faite par l'Institut National de la Statistique, on peut estimer le nombre de nouveaux cas par an à 2200 pour les années 2009-2013. Avec cette projection, il faudra penser à multiplier, dans 8 ans au maximum, par 2, 5 la capacité actuelle de prise en charge de ce cancer dans le pays.

Le problème du diagnostic tardif a été signalé dans plusieurs pays, essentiellement, en développement. En Malaisie [17], le diamètre moyen de 774 tumeurs du sein, observées dans un hôpital de Kuala Lumpur entre 1998 et 2001, était de 5, 4 cm. Les stades III et IV représentaient 50 à 60% des cas. De plus, plusieurs travaux, dans la majorité des pays, ont souligné le

caractère, souvent, évolué des tumeurs du sein, diagnostiquées, chez la femme jeune.

En dehors, du cas de la femme jeune où on soupçonne l'existence de certaines caractéristiques biologiques agressives, la majorité des auteurs [17], mettent en relief le rôle des facteurs socioéconomiques et des problèmes liés à l'accès aux soins.

En Tunisie, on rappelle qu'en trente ans, on a assisté, seulement, à une diminution de 1, 5 cm du diamètre moyen de la taille tumorale. Le tableau 3 montre bien que les tumeurs dont le diamètre est supérieur ou égale à 5 cm demeurent très nombreuses (aux environs de 40%). Il est évident qu'il faudra commencer, par étudier les raisons qui amènent les femmes à consulter à un stade si avancé de la maladie. Il est très probable que ces raisons sont d'ordre socioculturel plus ou moins associées à des défaillances du système de santé. Toutefois, quelles que soient les raisons, il est primordial d'œuvrer pour faire baisser le taux de ces «grosses » tumeurs. Sachant que ces tumeurs constituent 85% des formes localement avancées (T4b), 86% des formes métastatiques d'emblée et 85% des formes inflammatoires. Une diminution, assez significative, de leur taux ne peut qu'engendrer une amélioration très importante du profil clinique de la maladie au moment du diagnostic et une réduction de la mortalité.

CONCLUSION

Le cancer du sein demeure, en Tunisie et dans la majorité des pays, le premier cancer féminin. Dans le monde entier, ce cancer est en augmentation continue. Les auteurs de plusieurs pays ont montré que le risque de cancer du sein d'une femme née après 1950 est, en moyenne, 2 à 3 fois supérieur à celui d'une femme née au début des années 1900. Les facteurs de risque liés à l'alimentation et à la vie reproductive sont largement associés à cette évolution. Toutefois, une part de cette augmentation reste inexpliquée [18]. La recherche d'autres facteurs comme l'exposition à des agents physiques, chimiques et biologiques est à réaliser [18].

La Tunisie n'échappe pas à cette tendance à l'augmentation. Il semblerait que la femme tunisienne, née après 1950, commence à avoir le niveau de risque de la femme portugaise. Une alimentation de plus en plus riche en graisse et une évolution de la vie reproductive qui a commencé, il y a au moins 2 décennies [37], sont, probablement, à l'origine de cet effet de génération. La proportion, assez élevée de femmes jeunes, risque de compromettre l'efficacité d'un éventuel dépistage de masse par mammographie qui s'adresserait aux femmes âgées de 50 à 70 ans. De plus, un nombre élevé de patientes jeunes est une source de sur-coût social et financier.

Le diagnostic tardif continue à grever le pronostic de ce cancer dans le pays. Dans ce domaine, le progrès est peu perceptible. En effet, les tumeurs dont le diamètre clinique est égal ou supérieur à 5 cm constituent, toujours, un fort pourcentage. Il est évident qu'il faut commencer à œuvrer pour faire baisser ce pourcentage.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous nos confrères qui ont eu la patience nécessaire et toute la gentillesse en mettant leurs données à la disposition du RCNT. Nos remerciements

s'adressent, aussi, aux docteurs Hélène Sancho-Garnier (Montpellier) et Ahmed EL MAY (Tunis) et Annie SASCO (Bordeaux) qui ont apporté leurs corrections au manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Gharbi M, Hani AB, Aouidet A, Akrouf M, Nasraoui A, Tritar B. Apport alimentaires dans la population urbaine et rurale du Cap-Bon. *Rev Epidemiol Santé publique* 1998; 46(3): 164-75.
2. Eidson M, Becker TN, Wiggins CL, Key CR, Samet JM. Breast cancer among Hispanics, American Indians and non-Hispanic whites in New Mexico. *Int J Epidemiol* 1994; 23(2): 231-7.
3. Sidoni A, Cavaliere A, Belleza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women : clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12(4): 247-50.
4. Minami Y, Takano A, Okuno Y, Fukao A, Kurihara M, Hisamichi S. Trends in the incidence of female breast and cervical cancers in Miyagi Prefecture, Japan, 1959-1987. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87(1): 10-7.
5. Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(5): 389-94.
6. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 218(1): 389-94.
7. Monastiri K, Ben Ahmed S, Presneau N, Bignon JY, Chouchane L. Dépistage rapide des mutations germinales du gène BRCA1 par le test de la protéine tronquée chez les familles tunisiennes. *Tunis Med* 2002; 80(9): 515-8.
8. Persoon I, Bergstrom R, Sparén P, Thorn M, Adami HO. Trends in breast cancer incidence in Sweden 1958-1988 by time period and birth cohort. *Br J Cancer* 1993; 68:1247-53.
9. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander J, Verhaeghe L. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer /radiothérapie* 2003;7:153-9.
10. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. *Cancer Incidence in Five Continents Volume I* Geneva UICC; Berlin; Springer
11. Sakka F, Chelly H. Age et vécu de la puberté chez la jeune fille tunisienne. *Tunis Med* 2000; 78(3): 191-4.
12. Wang PP, Cao Y. Incidence trends of female breast cancer in Saskatchewan. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(3):197-207.
13. Mokhtar N, Elat J, Chabir R, Bour A, Elkari K, Schlossman NP, Caballero B, Aguenou H. Diet culture and pbesity in northern Africa. *J Nutr* 2001; 131(3):887S-892S.
14. Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6): 514-27.
15. Tabbane F, El May A, Hachiche M, Bahi J, Jaziri M, Cammoun M, Mourali N. Breast cancer in women under 30 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6(2):137-44.
16. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer* 1980; 46(12): 2741-6.
17. Hisham AN, Yip CH. Overview of breast cancer in Malaysian women: a problem with late diagnosis. *Asian J Surj* 2004; 27(2): 130-3.
18. Sasco AJ. Breast cancer and the environment. *Horm Res* 2003; 60 Suppl 3:50.
19. Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daouad J, Bouaouina N, Ben Abdallah M, Ben Romdhane K. Le cancer du sein en Tunisie: étude clinique et épidémiologique. *Bull Cancer* 1999; 12(2): 141-8.
20. Pioto-Ramos F, Serra-Majem L, La Vecchia C, Ramon JM, Tresserras R, Salleras L. Mortality trends and past and current dietary factors of breast cancer in Spain. *Euro J epidemiol* 1996; 12(2): 141-8.
21. Robertson C, Boyle P. Statistical modelling of breast cancer incidence and mortality rates in Scotland. *Br J Cancer* 1997; 76(9):1248-52.
22. Rodriguez-Cuevas S, Macias CG, Franceschi D, Labastida S. Breast Carcinoma Presents a decade Earlier in Mexican Woman than in Women in the United States or European Countries. *Cancer* 2001; 91:863-8.
23. Thièbaut ACM, Clavel-Chapelon F, et l'équipe E3N-Epic. Consommation de graisses et cancer du sein: résultats préliminaires de la cohorte E3N-Epic. *Bull Cancer* 2001; 88(10): 954-8.
24. Willett WC, Hunter DJ. Prospective studies of diet and breast cancer. *Cancer* 1994; 74: 1085-9.
25. Bernstein JL, Lanholz B, Haile RW, Bernstein L, Thomas DC, Stovall M, et al. design: evaluating gene-environment interaction in the etiology of breast - the WECARE study. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): R 199-214.
26. Altuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD et al. Breast Cancers among very premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14(2): 151-60.
27. Maggard MA, O'Connell JB, Lane KE, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Do young breast cancer patients have worse outcomes ?. *J Surg Res* 2003; 113(1):109-13.
28. Shanoon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003; 39(18): 2632-42.
29. De Jesus MA, Fujita M, Kim KS, Goldson AL. Retrospective analysis of breast cancer among young African American females. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(1):81-7.
30. Wakai K, Dillon DS, Ohno Y, Prhartono J, Budiningsih S, Ramli M et al. Fat intake and breast cancer in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. *Int J Epidemiol* 2000; 29(1): 20-8.
31. Leung GM, Thach TQ, Lam TH, Hedley AJ, Foo W, Fielding R, et al. Trends in breast cancer incidence in Hong Kong between 1973-1999: an age-period-cohort analysis. *Br J Cancer* 2002; 87(9): 982-8.
32. Walker AR, Adam FI, Walker BF. Breast cancer in black African women: a changing situation. *J R Soc Health* 2004; 124(2): 81-5.
33. Vioque J, Navarro Gracia JF, Millas Ros J, Mateo de las Heras E. The evolution and prediction of the incidence of breast cancer in Zaragoza 1061-2000. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(1): 12-7.
34. Kato I, Miura S, Kasumi F, Iwase T, Tahiro H, Fujita Y et al. A case-control study of breast cancer among Japanese women: with special reference to family history and reproductive and dietary factors. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 24(1):51-9.
35. Bloom JR, Stewart SL, Chang S, Banks PJ. Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psychooncology* 2004; 13(3): 147-60.
36. Rodriguez-Cuevas S, Macias CG, Franceschi D, Labastida S. Breast Cancer in Mexico: Is it young women disease ?. *Gynecol Obstet Mex* 2000; 68: 185-90.

37. Haub C. Tunisia : survey report Popul Today 1986; 14(5):5.
38. Krajinovic M, Ghadirian P, Richer C, Sinnett H, Gandini S, et al. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen -metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer* 2001; 92(2): 220-5.
39. Ben Abdallah M. Epidémiologie des cancers en Tunisie ATCC Tunis 1997; 67-81.
40. La population en Tunisie situation démographique et Programme National de Santé de Reproduction. Office National de la Famille et de la Population - Ministère de la Santé Publique Tunis 2003; 9-17.
41. Pryor M, Slattery ML, Robison LM, Egger M. Adolescent and breast cancer in Utah. *Cancer Res* 1989; 49(8):2161-7.
42. Daudt A, Alberg AJ, Helzlsouer KJ. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1996; 8(6) : 455-61.
43. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents Vol VIII IARC Scientific Publications N° 155* 2002.
44. Ghanem H, Hadj Fredj A. Habitudes alimentaires et facteurs de risque cardio-vasculaire: Etude épidémiologique dans le Sahel Tunisien. *Press Med* 1999; 28(19): 1005-8.