

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 144

**THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN
MEDECINE**

Diplôme d'Etat

D.E.S de Gynécologie Médicale

PAR

BERNARD Laure Marie Caroline

Née le 19/06/1989 à Toulouse

**Diabète de type 2 et cancer du sein : étude menée aux Hôpitaux
universitaires de Strasbourg sur 15 années auprès de 5161 patientes,
utilisant les technologies issues du big data et de l'Intelligence
Artificielle**

Présidente de thèse : Madame le Professeur Carole MATHELIN



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAUHLHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDP	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
 (3) (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2015 au 31 août 2018*)
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2016 au 31 août 2019*)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2017 au 31 août 2020*)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

A ma directrice et présidente de thèse
Madame le Professeur Carole MATHELIN
Chef de Service de Sénologie
Hôpital de Hautepierre
CHU Strasbourg

Vous me faites l'honneur d'assurer la présidence de cette soutenance.

Je vous remercie de m'avoir confié cet important travail.

Vous m'avez accueillie dans votre service. Vous m'avez beaucoup appris, en consultation, au bloc opératoire, au lit des patientes, un enseignement rythmé par vos questions « du chapeau ». Votre rigueur, votre exigence sont pour nous un exemple.

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Michel PINGET
Président du centre européen d'étude du diabète
67 200 Strasbourg

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger ce travail qui s'en trouvera enrichi de votre savoir et de votre expérience.

À votre contact, au fil de nos discussions, j'ai beaucoup appris sur la relation du médecin et de ses patients.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno LANGER
Chef de pôle de gynécologie obstétrique
Hôpital de Hautepierre
CHU Strasbourg

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail.
J'ai eu le plaisir de participer à l'activité pleine et entière d'obstétrique dans vos services. Vous m'avez chaleureusement accueilli et permis d'intégrer la famille obstétricienne de Strasbourg.

Je souhaite vous témoigner mes sincères remerciements.

Madame le Docteur Nathalie REIX
Maître de conférence des universités.
Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire
Nouvel hôpital Civil
CHU Strasbourg

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury.
Merci de m'avoir accompagnée tout au long de l'écriture de notre article.
Ta bienveillance et ta gentillesse ont toujours été associées à ton professionnalisme.
J'ai apprécié chaque moment de cette collaboration, riche en apprentissage.

Trouve ici mes remerciements à ton aide précieuse.

À ma maman, À mon papa.

À mes grand-mères, Manou et Grand maman,

À ma grande sœur Perrine, À François ma Frambouille, à Marion, à Emiloche, à Loulou et Gabichou.

À mon grand frère, ma Sandie, à Jojo et ...

À Pierre

À mes amis de toujours : Cloclo, Rapha, Guigui, Fifi, Jérémy, Jojo, Hadri, Lise, Sam, Angélouille

À mes co-internes : Julie-Charlotte, Cavillounsse, Angélique, Marie, Emilie, Solène, Vinciane, Anne, Jessica, Sarah, et Sophie, Nina, Maudus, Neuilneuil, Michèle et Ayla.

À la fine équipe des nouveaux arrivés à Strasbourg en 2014 : Benzé, Vincent, Arnaud, Maxime, Matthieu.

A mes seniors : Olivier Garbin, Catherine Rongières, Michel Hummel, Anne et Marine, Anne Bachelot, Carine Courtillot et Virginie Grouthier. Ce que je sais, c'est de vous !

Aux personnes qui ont soutenu cette étude :

Merci Sandrine, Martine et Claudia pour votre soutien et vos réponses.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe de Quantmetry, senometry pour leur travail sans qui rien n'aurait pu être fait, un grand merci tout particulier pour Marc Artaud de la ferrière.

Aux infirmiers et aux sages-femmes qui ont, au combien, contribué à ma formation. A tout le personnel soignant qui ont fait de notre travail un travail d'équipe. Sylvie, Marie Christine, Julie, Valérie, Christine...

Table des matières

1. Introduction.....	32
2. Le cancer du sein.....	33
2.1 Épidémiologie.....	33
2.1.1 Le cancer du sein dans le monde	33
2.1.2 Le cancer du sein en France	33
2.2 Histoire naturelle du cancer du sein.....	34
2.2.1 Anatomie mammaire.....	34
2.2.2 Hormonodépendance.....	36
2.2.2.1 Rôle physiologique	36
2.2.2.2 Incidences hormonales sur le CS.....	37
2.2.3 Développement du cancer du sein.....	38
2.3 Anatomie pathologique des cancers du sein.....	39
2.3.1 Les dysplasies de bas grade et les Carcinomes in situ.....	39
2.3.2 Carcinomes micro-invasifs.....	40
2.3.3 Carcinomes infiltrants.....	40

2.3.4 Classifications TNM et pTNM.....	40
2.3.5 Stadification du cancer du sein.....	44
2.3.6 Facteurs pronostiques du cancer du sein.....	45
2.3.6.1 Taille histologique des tumeurs.....	45
2.3.6.2 Classification de Scarff-Bloom-Richardson.....	46
2.4 Marqueurs immunohistochimiques.....	46
2.4.1 Récepteur aux estrogènes	47
2.4.2 Récepteur à la progestérone.	48
2.4.3 Oncoprotéine HER2.....	48
2.4.4 Index de prolifération Ki-67.....	48
2.4.5 Evaluation d'uPA/PAI-1.....	49
2.4.5 Signature génétique.....	49
2.5 Imagerie	50
2.5.1 Dépistage organisée.....	50
2.5.1.1 Organisation.....	50
2.5.1.2 Population cible.....	50
2.5.1.3 Etapes de la procédure.....	51

2.5.1.4 Recommandations actuelles sur la surveillance mammaire des femmes	
diabétiques.....	51
2.5.2 Dépistage individuelle.....	51
2.5.3 Mammographie.....	52
2.5.4 Tomosynthèse.....	53
2.5.5 Échographie mammaire.....	54
2.5.6 Échographie ganglionnaire axillaire et sus claviculaire.....	54
2.5.7 Imagerie par résonance magnétique mammaire.....	54
2.5.8 Bilan d'extension.....	55
2.5.9 Repérage pré-opératoire.....	56
2.5.10 Radiographie de la pièce opératoire.....	56
2.6 Actes invasifs diagnostiques.....	56
2.6.1 Biopsies à l'aiguille.....	56
2.6.2 Cytoponction.....	57
2.6.3 Biopsie chirurgicale.....	57
2.7 Rappel de la prise en charge thérapeutique des cancers du sein.....	57
2.7.1 Prise en charge chirurgicale.....	57

2.7.1.1 Chirurgie conservatrice.....	58
2.7.1.2 Chirurgie radicale.....	58
2.7.1.3 Traitement chirurgical ganglionnaire.....	59
2.7.2 Reconstruction mammaire.....	59
2.7.3 Traitement médicale.....	60
2.7.3.1 Traitement néo-adjuvant.....	60
2.7.3.2 Traitement adjuvant.....	60
2.7.3.2.1 Traitement par chimiothérapie.....	61
2.7.3.2.2 Thérapies ciblées anti HER2.....	62
2.7.3.2.2 Radiothérapie externe post opératoire.....	62
2.7.3.2.2.1 <i>Radiothérapie de l'aire mammaire</i>	62
2.7.3.2.2.2 <i>Radiothérapie des aires ganglionnaires</i>	63
2.7.3.2.3 Hormonothérapie.....	63
2.8 Pronostic du cancer du sein.....	64
3. Diabète de type 2.....	65
3.1 Epidémiologie.....	65
3.1.1 Dans le monde.....	65

3.1.2 En France	66
3.2 Histoire naturelle du diabète de type 2.....	67
3.3 Traitement.....	69
3.3.1 médicale.....	70
3.3.2 Chirurgicale.....	72
3.4 Recommandations sur le suivi des personnes diabétiques de type 2.....	73
3.5 Pronostic du diabète de type 2.....	74
4. Lien entre diabète de type 2 et cancer du sein.....	75
4.1 Facteurs de risques communs épidémiologiques.....	76
4.1.1 Surpoids et obésité.....	76
4.1.2 Sédentarité.....	77
4.1.3 Alcool.....	78
4.1.4 Allaitement.....	79
4.2 Facteurs de risques communs biologiques.....	79
4.2.1 Hyperinsulinémie.....	79
4.2.2 Hyperglycémie.....	80
4.2.3 Inflammation chronique.....	80

4.3 Interactions entre les traitements du diabète de type 2 et le risque du cancer du sein.....	81
4.3.1 Les traitements du diabète de type 2.....	81
4.3.1.1 Metformine et cancer du sein.....	81
4.3.1.2 Insuline et cancer du sein.....	82
4.3.2 Le traitement du cancer du sein.....	82
4.3.2.1 Les anti-estrogènes et le diabète de type 2.....	82
4.3.2.2 Chimiothérapie et diabète de type 2.....	84
5. Les perspectives.....	84
5.1 Les acquis sur le lien entre diabète de type 2 et cancer du sein.....	84
5.2 Les interrogations persistantes sur le lien entre diabète de type 2 et cancer du sein.....	85
6. Matériel et Méthodes.....	85
6.1 Définition des sources de données.....	85
6.2 Critères d'inclusion.....	86
6.3 Critères d'exclusion.....	86
6.4 Modalités de suivi.....	86

6.5 Critères réglementaires.....	87
6.6 Critères de jugement.....	87
6.7 Méthodologie d'analyse des résultats et tests statistiques utilisés.....	87
7. Résultats.....	88
7.1 Population de l'étude.....	88
7.2 Caractéristiques tumorales.....	90
7.2.1 Types de cancers.....	90
7.2.2 Taille des carcinomes infiltrants.....	91
7.2.3 Grade des carcinomes infiltrants.....	92
7.2.4 Atteinte ganglionnaire des carcinomes infiltrants.....	93
7.2.5 Facteurs immunohistochimiques des carcinomes infiltrants.....	93
7.2.5.1 RE et RP	93
7.2.5.2 HER2 et Ki-67.....	94
7.3 Caractéristiques thérapeutiques.....	94
7.3.1 Traitement chirurgical du sein des carcinomes infiltrants.....	94
7.3.2 Traitement par chimiothérapie et radiothérapie.....	95
7.4 Participation au dépistage organisé.....	95

7.5 Étude de survie.....	95
8. Discussion.....	96
8.1 La population de notre étude.....	97
8.1.1 L'âge.....	97
8.1.2 L'Indice de masse corporel.....	98
8.1.3 La prévalence du diabète de type 2.....	98
8.1.4 Caractéristiques tumorales.....	99
8.1.5 Survie.....	99
8.2 Biais	101
8.3 Perspectives.....	102
9. Conclusion.....	103
10. Annexe.....	107
10.1 Annexe : Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes	
11. Bibliographie.....	118

Table des abréviations

ACR : American College of Radiology

ADEMAS : Association pour le Dépistage des Maladies du Sein

ADN : Acide Désoxyribonucleique

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AMODEMACE : Association Mosellane pour le Dépistage des Maladies Cancéreuses

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ALD : Affection de Longue Durée

ARN : Acide Ribonucleique

ARS : Agence régionale de santé

ASG : Auto Surveillance glycémique

BI-RADS/ACR : Breast Imaging Reporting And Data System de l'American College of Radiology

CCAM : classification commune des actes médicaux

CCIS : carcinome canalaire in situ

CCIS-MI : carcinome canalaire in situ micro-invasif

CEED : Centre Européen d'Etude du Diabète

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CLIS : carcinome lobulaire in situ

CMI : chaîne mammaire interne

CS : Cancer du sein

DGM : dose glandulaire moyenne

DI : dépistage individuel

DIN : ductal intra-epithelial neoplasia

DT2 : Diabète de type 2

DO : dépistage organisé

EGFR : epidermal growth factor receptor

GS : ganglion sentinelle

HAS : Haute Autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HER2 : human epidermal receptor

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

InVS : Institut de veille sanitaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

LIN : lobular intra-epithelial neoplasia

LSS : lymphadénectomie sélective sentinelle

mGy : milligrays

N : ganglion

n : nombre

NIH : National Institutes of Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1

PI3 K : Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate 3-kinase

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RE : récepteur aux œstrogènes

RMD : reconstruction mammaire différée

RMI : reconstruction mammaire immédiate

RP : récepteur à la progestérone

RR : risque relatif

SBR : Scarff-Bloom et Richardson

Se : sensibilité

Sp : spécificité

TEP-scan : Tomographie par Emission de Positrons - scanner

TNF : Tumor necrosis factor

uPA : Activateur du plasminogène de type urokinase

VEGF : Vascular endothelial Growth factor

Index des Tableaux

Tableau I : Classification des néoplasies intra-épithéliales canalaies

Tableau II : Classification de l’OMS de 2012

Tableau III : Classification TNM du cancer du sein selon la 8^e édition de l’AJCC en 2017

Tableau IV : Classification pTNM du cancer du sein selon la 8^e édition de l’AJCC en 2017

Tableau V : Classification par stade du cancer du sein selon l’AJCC en 2017

Tableau VI : Classification SBR modifié par Elston et Ellis

Tableau VII: Classification immunophénotypique simplifiée des cancers du sein

Tableau VIII: Objectif glycémique selon le profil du patients (HAS)

Tableau IX: Suivi de l’effectif selon les critères d’inclusions et d’exclusions

Tableau X : Données extraites pour les indices de masses corporelles

Tableau XI: Répartition des types de tumeurs entre DT2 et groupe T

Tableau XII: Répartition de la taille des tumeurs infiltrantes en fonction de groupe DT2 ou T

Tableau XIII: Répartition des grades en fonction du groupe

Tableau XIV: Caractéristique de la chirurgie axillaire dans le groupe DT2 versus T

Tableau XV: Caractéristiques tumorales pour les deux populations

Tableau XVI: Caractéristique de la chirurgie mammaire dans le groupe DT2 versus T

Index des figures

Figure 1 : Evaluation du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) par CS, et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez les femmes de 1997 à 2017 en France métropolitaine (INVS 2017)

Figure 2 : Anatomie mammaire

Figure 3 : unité ducto-lobulaire

Figure 4 : Schéma d'un épithélium tubulo-alvéolaire mammaire

Figure 5 : Répartition par âge et par sexe du diabète traité pharmacologiquement en 2015, institut de veille sanitaire

Figure 6 : Arbre décisionnel des stratégies médicamenteuses de l'HAS

Figure 7 : Incidence du cancer du sein en fonction de l'âge (INVS)

Figure 8 : Analyse de la survie selon Kaplan-Meier (en mois)

1) Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) et les cancers sont des pathologies fréquentes dont l'impact sur la santé dans le monde est considérable. La prévalence de ces deux pathologies est en constante augmentation (1, 2).

Les données épidémiologiques suggèrent que les personnes atteintes de DT2 ont un risque significativement plus élevé pour de nombreux cancers dont le cancer du sein (CS) (2). L'association entre le DT2 et le risque du CS est en partie attribuable au partage de facteurs de risque (obésité, anomalie métabolique, inactivité physique et vieillissement). Les liens biologiques entre les deux maladies, incomplètement compris (3), sont liés aux désordres métaboliques spécifiques du DT2 (hyperglycémie, résistance à l'insuline, hyperinsulinémie) et aux désordres liés à l'hyperestrogénie. Les actions entraînant la diminution de l'index d'adiposité, le respect de régimes alimentaires équilibrés et une activité physique régulière sont associés à une diminution du DT2 comme du CS. Ces facteurs sont généralement intriqués, ce qui rend la contribution relative de chaque facteur difficile à évaluer.

De plus, des données d'études observationnelles suggèrent que des médicaments utilisés pour traiter l'hyperglycémie sont associés à un risque soit accru, soit réduit de certains cancers.

En France, le CS demeure le cancer le plus meurtrier chez la femme: chaque année, il touche environ 59 000 nouvelles femmes et près de 12 000 en meurent (1). L'incidence annuelle du DT2 est de 71 000 femmes (4).

Les problématiques soulevées par les relations entre DT2 et CS sont à l'origine de notre travail :

- Du pronostic du CS chez les patientes suivies pour DT2 ?
- Des facteurs de risque communs au DT2 et au CS ?
- Des liens biologiques entre le DT2 et le risque de CS ?

- Des effets des traitements du diabète sur le risque de CS ou le pronostic du CS ?

Nous avons mené une étude de cohorte monocentrique, comparant 2 groupes de patientes, avec ou sans DT2 et traitées dans le service de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. L'objectif était de mesurer l'impact du DT2 sur les caractéristiques des CS, les thérapeutiques mises en œuvre et la survie des patientes.

2) Le cancer du sein

2.1 Épidémiologie

2.1.1 Le cancer du sein dans le monde

Le CS est le cancer féminin le plus fréquent avec environ 1,67 millions de nouveaux cas diagnostiqués chaque année à travers le monde (5). Il représente la cinquième cause de décès par cancer dans le monde (522 000 décès en 2012) (5).

2.1.2 Le cancer du sein en France

L'incidence du CS estimée en 2017 est de 58 968 cas (1) soit un taux d'incidence de 100,5 pour 100 000 femmes. Il est le cancer le plus incident (31,8 % des cancers) (1). Une française sur 10 risque d'être atteinte d'un CS au cours de son existence (6).

La prévalence totale du CS, correspondant au nombre de femmes de plus de 15 ans, en vie en 2008 et ayant eu un CS au cours de leur vie, a été évaluée à 645 418 femmes, soit 45,7% des cas de cancer féminins. (7)

Le taux de mortalité est resté stable de 1980 à 1995, puis a diminué significativement jusqu'en 2012 (8). Le CS était en 2017 la première cause de décès par cancer chez la femme (11 883 en 2017 ; 17,9 %) (9).

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans dont 58% sont diagnostiqués dans la tranche d'âge du dépistage organisé (1, 7).



Figure 1 : Evaluation du nombre de nouveaux cas et de décès (barres) par CS, et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) chez les femmes de 1997 à 2017 en France métropolitaine (INVS 2017).

2.2 Histoire naturelle du cancer du sein

2.2.1 Anatomie mammaire

Les seins ont une place importante dans l'image corporelle de la femme. Ils font partie de la féminité. La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né. La glande mammaire est organisée en une vingtaine de lobes séparés par du tissu graisseux. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules, et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles autrement nommées acini. L'unité fonctionnelle est l'acinus, cavité arrondie en forme de cul de sac, partie

sécrétrice de la glande. Le lait est drainé jusqu'au mamelon en passant respectivement par un canal intra-lobulaire puis par un canal inter-lobulaire, pour emprunter un canal galactophore de 1er ordre qui part de chaque lobes. Les canaux galactophores présentent près de l'ostium mamelonnaire une dilatation appelée le sinus lactofère (figure 2).

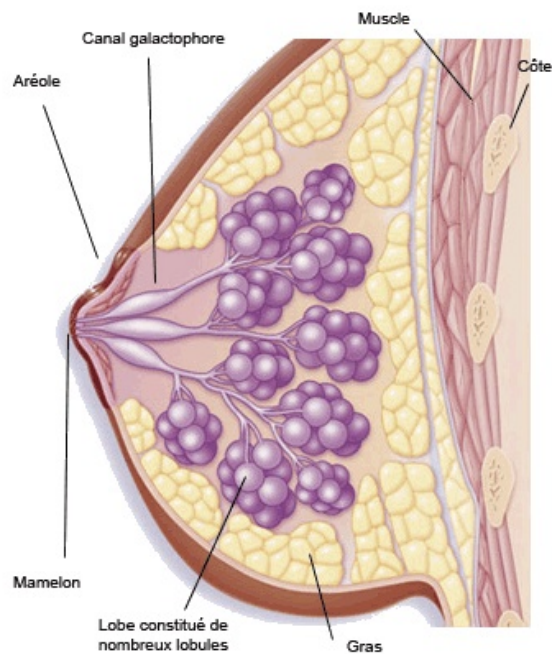


Figure 2 : Anatomie mammaire.

L'unité sécrétrice du sein, l'acinus, est bordée par une membrane basale sur laquelle reposent des cellules myoépithéliales (cellules basales) et des cellules épithéliales (appelées luminales, car elles sont au contact de la lumière des acini) (figure 3 et 4).

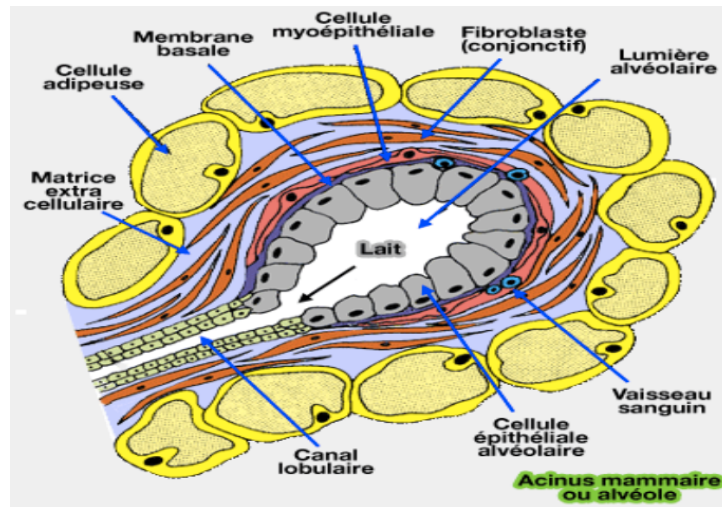


Figure 3 : unité ducto-lobulaire.

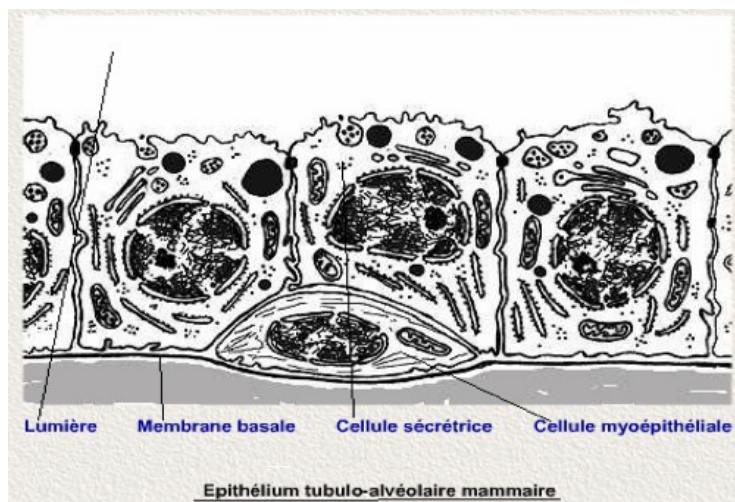


Figure 4 : Schéma d'un épithélium tubulo-alvéolaire mammaire.

2.2.2 Hormonodépendance

2.2.2.1 Rôle physiologique

L'objectif principal du développement mammaire est la lactation. L'induction de la sécrétion lactée est l'aboutissement d'une série de phénomènes qui consiste en l'apparition des cellules

épithéliales sécrétrices, l'organisation du tissu en alvéoles et canaux et l'activation des fonctions spécifiques des cellules sécrétrices, l'hypertrophie et la polarisation des cellules (10).

Le sein dépend principalement de trois hormones : l'estradiol, la progestérone et la prolactine. Hormis la période pubertaire, où la croissance mammaire dépend surtout de l'estradiol, le sein est soumis, dès que commencent les cycles ovulatoires, à l'alternance des sécrétions d'estradiol et de progestérone (10). L'estrogène agit sur le développement des canaux dans le sein, la croissance du mamelon, la pigmentation de l'aréole. Cette hormone agit sur la glande mammaire par l'intermédiaire d'un récepteur « estrogène » situé à la surface des cellules.

La progestérone possède une action plus complète sur la cellule mammaire, elle peut accélérer sa croissance, puis freiner cette croissance après un certain degré de maturation. La progestérone assure la différenciation cellulaire et la maturation des lobules mammaires, cellules sécrétrices du lait maternel. La progestérone agit sur la cellule mammaire par l'intermédiaire d'un récepteur « progestérone » fixé sur sa surface.

La prolactine intervient au moment de la grossesse ; elle stimule la croissance mammaire et permet la lactogénèse (11).

L'hormone de croissance et l'insuline sont aussi impliquées dans le développement mammaire. En outre, des hormones sécrétées par le tissu mammaire, autocrines, sont responsables du développement et de la régulation de cellules fibreuses qui assurent le soutien de la glande mammaire, et des cellules adipeuses.

2.2.2.2 Incidences hormonales sur le CS

Le CS est souvent hormono-dépendant : les facteurs augmentant le taux d'estrogènes et la durée d'imprégnation sont des facteurs de risque. Schématiquement, le risque de CS croît avec le

nombre de cycles menstruels, qu'ils soient artificiels (pilule estroprogestative) ou naturels (12). La puberté précoce et une ménopause tardive, en sont des manifestations courantes (13, 14). De même, le traitement substitutif hormonal de la ménopause augmente sensiblement le risque de survenue d'un CS (15).

2.2.3 Développement du cancer du sein

Plusieurs types de CS ont été décrits en fonction des cellules à partir desquelles ils se développent. Les CS les plus fréquents (95 % des cas) sont des adénocarcinomes, développés à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Ils se développent à partir des cellules des canaux galactophores (carcinome canalaire) dans 40 à 75 % des cas, et à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire) dans 5 % à 15 % des cas (16).

Des carcinomes médullaires, papillaires ou tubuleux rares ont également été observés.

Lorsque les cellules malignes restent confinées dans le système ductolobulaire, sans dépassement de la membrane basale, on parle d'adénocarcinome *in situ*. À ce stade, la tumeur n'a pas de pouvoir métastatique. Lorsque la membrane basale est franchie et le stroma mammaire infiltré, ils sont qualifiés d'adénocarcinomes *infiltrants* ou micro-invasifs (17) et ont un réel pouvoir métastasant (18). L'extension du CS se fait :

- Au niveau local par un envahissement du tissu conjonctif et adipeux.
- Au niveau régional vers les ganglions axillaires, les ganglions de la chaîne mammaire interne et les ganglions sus claviculaires.
- A distance : les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, le poumon et le foie.

2.3 Anatomie pathologique des cancers du sein

2.3.1 Les dysplasies de bas grade et les Carcinomes in situ

Les carcinomes in situ concernent des atteintes canalaire (CCIS) et lobulaires (CLIS). Cette terminologie ne fait pas référence au site d'origine, mais à l'aspect morphologique des cellules. Les cellules carcinomateuses restent à l'intérieur de l'arbre galactophorique et ne franchissent pas la membrane basale.

Seuls les CCIS peuvent évoluer en carcinomes infiltrants (19) .

L'aspect histologique des CCIS associe une prolifération de cellules épithéliales cohésives dans les canaux et des acini comportant des atypies nucléaires.

Ils sont classés selon le type d'atypie et distingués des dysplasies de bas grades (tableau I).

Tableau I : Classification des néoplasies intra-épithéliales canalaire (20)

terminologie traditionnelle	néoplasie intra-épithéliale de type ductal (DIN)
métaplasie cylindrique atypique	DIN-1a
hyperplasie canalaire atypique	DIN-1b
CCIS de bas grade	DIN-1c
CCIS de grade intermédiaire	DIN-2
CCIS de haut grade	DIN-3

Les CCIS représentent environ 20% des diagnostics de carcinomes mammaires (21). Leur mode de découverte est mammographique dans plus de 95% des cas. La fréquence de leur association à des micro calcifications facilite le diagnostic.

Depuis la nouvelle classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) publiée en mars 2017, le CLIS est considéré comme une lésion bénigne sans potentiel métastatique mais constitue un facteur de risque de développement d'une lésion maligne (22).

2.3.2 Carcinomes micro-invasifs

Le carcinome canalaire in situ micro-invasif (CCIS-MI) représente moins de 1% des cancers du sein et sa définition histologique est soumise à controverse (18). La 5ème édition de l'AJCC le définit comme l'extension de cellules cancéreuses au-delà de la membrane basale mais dont le foyer est inférieur à 1mm dans sa plus grande dimension (19).

2.3.3 Carcinomes infiltrants

Le carcinome canalaire infiltrant autrement appelé « carcinome infiltrant de type non spécifique », est le type histologique le plus fréquent, de l'ordre de 75 % des cas ; le carcinome lobulaire infiltrant représente 15% des cas. Cinq pourcent sont d'un autre type histologique.

2.3.4 Classifications TNM et pTNM

La classification pTNM est un des éléments indispensables à appliquer pour présentation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). C'est une classification standardisée visant à une prise en charge thérapeutique adaptée. La classification TNM est réalisée à partir des données de l'examen clinique alors que la classification pTNM est réalisée en post-opératoire, à partir des résultats des analyses histologiques. Les catégories pT correspondent aux catégories T mais seule la fraction infiltrante de la tumeur est prise en compte.

La version 8 de la classification TNM (Tableau III) et pTNM (Tableau IV) de l'AJCC date de mars 2017 (17). Cette nouvelle version exclut les carcinomes lobulaires in situ des tumeurs classées « Tis » et la catégorie « pM0 » n'est plus utilisée. Le préfixe « c » dans la classification implique que le stade est déterminé par l'examen clinique, « p » implique que le stade est

déterminé par l'examen anatomo pathologique et le « y » implique que le stade est réévalué après un traitement néo-adjuvant.

Tableau II : Classification OMS 2012 : différents types de carcinomes invasifs

Types spéciaux
Canalaire infiltrant
Lobulaire infiltrant
Tubuleux
Cribiforme
Mucineux ou colloïde
Avec aspects médullaires
Apocrine infiltrant
À cellules en bague à chaton
Micropapillaire infiltrant
Métaplasique de type non spécifique
Adénosquameux de bas grade
Epidermoïde
À cellules fusiformes
Métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
Myoépithéliale
Sur adénomyoépithéliome
Adénoïde kystique

Types spéciaux rares

Avec différenciation neuroendocrine

Sécrétant ou sécrétoire

Papillaire infiltrant

A cellules acineuses

Mucoépidermoïde

Polymorphe

Oncocytique

Riche en lipides

A cellules riches en glycogène

Sébacé

A cellules claires riches en glycogène

Tableau III : Classification TNM du cancer du sein selon la 8^e édition de l'AJCC en 2017

Taille de la tumeur (T)	
cTx	Tumeur primaire non évaluable
cT0	Pas de signe de tumeur primaire
cTis (CCIS)	Carcinome in situ, maladie de Paget sans tumeur décelable
cT1 ≤ 20 mm	
cT1 mi	≤ 1 mm
cT1 a	> 1 mm et ≤ 5 mm
cT1 b	> 5 mm et ≤ 10 mm
cT1 c	>10 mm et ≤ 20 mm
cT2	> 20 mm et ≤ 50 mm
cT3	> 50 mm
cT4 a	Extension à la paroi thoracique : les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral
cT4b	Oedème (y compris la « peau d'orange », ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au sein
cT4c	À la fois 4a et 4b
cT4d	Carcinome inflammatoire : induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bord érysipéloïdes, sans tumeur palpable sous-jacente

Adénopathies régionales (N)	
cNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
cN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire
cN1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
cN2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
cN2b	Métastases uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
cN3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
cN3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
cN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)
Métastases à distance (M)	
cMx	Enseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
cM0	Absence de métastase(s) à distance
cM1	Présence de métastase(s) à distance

Tableau IV : Classification pTNM du cancer du sein selon la 8^e édition de l'AJCC en 2017

Taille histologique des tumeurs (pT)	
pTx	Tumeur primaire non évaluable
pT0	Pas de tumeur primaire
pTis (CCIS)	Carcinome in situ de type canalaire
pTis (Paget)	Maladie de Paget sans lésion carcinomateuse in situ ou infiltrante sous jacente
pT1 ≤ 20 mm	
pT1 mi	≤ 1 mm
pT1 a	> 1 mm et ≤ 5 mm
pT1 b	> 5 mm et ≤ 10 mm
pT1 c	>10 mm et ≤ 20 mm
pT2	> 20 mm et ≤ 50 mm
pT3	> 50 mm
pT4 quelque soit la taille: Extension paroi thoracique ou peau (ulcération ou nodules cutanés)	
pT4 a	Extension à la paroi thoracique à l'exclusion de l'atteinte isolée du muscle pectoral.
pT4 b	Ulcération ou œdème ou peau d'orange ou nodule pariétal macroscopique ipsilatéral séparé de la tumeur principale sans signe inflammatoire
pT4 c	T4 a + T4 b
pT4 d	Carcinome inflammatoire (Œdème / érythème ≥ 1/3 du sein)

Adénopathies régionales (pN)	
pNx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
pNO	Pas d'envahissement ganglionnaire
	pNO (i-) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative
	pNO (i+) : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique positive, avec cellules isolées ou micro-amas ≤ 0,2mm
	pNO (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (par reverse transcriptase polymérase chain reaction)
	pNO (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (par reverse transcriptase polymérase chain reaction)
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle (GS) mais non cliniquement apparentes
	pN1mi : micrométastases > 0,2mm et/ou de plus de 200 cellules et ≤ 2mm dans sa plus grande dimension
	pN1a : métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2mm dans sa plus grande dimension
	pN1b : métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du GS mais non cliniquement apparentes
	pN1c : métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du GS mais non cliniquement apparentes
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
	pN2a : métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont un au moins mesure plus de 2mm
	pN2b : métastases dans des ganglions mammaires internes cliniquement apparents en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
	pN3a : métastases dans 10 ganglions axillaires ou plus dont un au moins mesure plus de 2mm, ou métastases dans les ganglions sus-claviculaires
	pN3b : métastases dans les ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du GS mais non cliniquement apparent
	pN3c : métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)
Métastases à distance (M)	
pMx	Enseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
pM1	Présence de métastase(s) à distance

2.3.5 Stadification du cancer du sein

La classification par stade du CS est élaborée à partir de la classification TNM.

- le stade 0 correspond à un CCIS
- les stades I et II correspondent à un CS avec une propagation localisée
- le stade III correspond à un CS avec une propagation régionale
- le stade IV correspond à un CS avec une propagation à distance

La classification par stade du CS établie par la 8^e édition de l'AJCC en 2017 est présentée dans le tableau V (17).

Tableau V : Classification par stade du cancer du sein selon l'AJCC en 2017

stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0,T1	N1mic	M0
IIA	T0,T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1,T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

2.3.6 Facteurs pronostiques du cancer du sein

2.3.6.1 Taille histologique des tumeurs

La taille histologique est un des facteurs pronostiques majeurs. Elle correspond au plus grand diamètre de la tumeur mesurée macroscopiquement ou microscopiquement. Elle permet d'établir le pT de la classification AJCC (23, 24).

2.3.6.2 Classification de Scarff-Bloom et Richardson (SBR)

Cette classification comporte l'analyse de trois critères histologiques, chacun coté de 1 à 3, le degré de différenciation architecturale, le pléïomorphisme des noyaux et le nombre de mitoses par champ (25). Cette classification a été modifiée par Elston et Ellis (tableau V), de valeur pronostique équivalente et de reproductibilité supérieure (26). Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. On définit ainsi le grade histopronostique d'Elston-Ellis de I à III. Pour les scores 3, 4 et 5, on parle de grade I ; pour les scores de 6 et 7, on parle de grade II et pour des scores de 8 et 9, on parle de grade III.(25).

Le grade SBR modifié s'applique à tous les carcinomes infiltrants. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.

Tableau VI : Classification SBR modifié par Elston et Ellis

Critère	Note 1	Note 2	Note 3
Architecture: Différenciation tubulo-glandulaire	> 75 %: tumeur bien Différenciée	10 à 75 %: tumeur moyennement différenciée	< 10 % peu différenciée
Pléomorphisme nucléaire	Noyaux petits, réguliers, uniformes	Pléomorphisme modéré	Variation marquées de la taille, de forme, avec nucléoles proéminents
Activité mitotique: calculer sur 10 champs au grossissement X 400	0 à 6 mitoses	7 à 12 mitoses	Plus de 12 mitoses

2.4 Marqueurs immuno-histochimique

En 2011, le groupe d'experts de la 12^{ème} Conférence internationale de Saint-Gallen sur le CS a suggéré pour la première fois d'utiliser les sous-types biologiques intrinsèques pour développer des stratégies thérapeutiques dans le CS précoce. En 2013 la conférence a classé les

tumeurs en fonction de 4 critères immuno-histochimiques, récepteur à l'estrogène (RE), récepteur de la progestérone (RP), HER2 et Ki-67. Cette classification distingue quatre types moléculaires (basal, luminal A et B, normal-like et HER 2) tableau VII (27)(27)

Tableau VII: Classification immuno-phénotypique simplifiée des cancers du sein

Phénotype	Caractéristiques	Pronostic
Luminal A	- Carcinomes infiltrants exprimant fortement RE et RP donc répondant bien au traitement par hormonothérapie - Index de prolifération Ki-67 bas (<10%) - HER2 non surexprimé	Bon Pronostic
Luminal B	- Carcinomes infiltrants exprimant plus faiblement RE et RP - Index de prolifération Ki-67 plus élevé (> 30%) - HER2 peut ou non être surexprimé, on parle alors de phénotype luminal B non HER2 ou HER2 surexprimé, modifiant ainsi la prise en charge	Pronostic intermédiaire
Basal	- Carcinomes infiltrants dits triples négatifs, n'exprimant pas RE, RP et ne surexprimant pas HER2. - Index de prolifération élevé (> 30%). tumeurs souvent proliférantes et agressives	Pronostic souvent défavorable (certains carcinomes triple négatifs sont de bon pronostic, les carcinomes sécrétoires par exemple)
Non luminal surexprimant HER 2	- Carcinomes infiltrants n'exprimant pas RE et RP - Et surexprimant HER2	Pronostic autrefois extrêmement défavorable, meilleur depuis l'avènement des thérapies ciblées anti- HER2

2.4.1 RE

Le récepteur d'œstrogène-alpha (ER- α) fonctionne comme un facteur de transcription nucléaire. Il est activé par un ligand d'œstrogène et intervient sur des gènes qui régissent la prolifération et la survie des cellules dans les tissus normaux et les tumeurs. Il sert de médiateur de l'action de l'œstradiol dans le développement et la progression du CS. Il est exprimé dans 75 à 85 % de toutes les tumeurs malignes du sein, faisant du CS à récepteurs d'œstrogène positifs (ER+) le sous-type de CS le plus courant. Il est un facteur de bon pronostic (28). (28).

2.4.2 RP

Il s'agit également d'un facteur de transcription nucléaire. Il est exprimé dans environ 2/3 des CS. Sa présence est aussi un facteur de pronostic favorable.

2.4.3 Oncoprotéine HER2

La protéine HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance EGFR (epidermal growth factor receptor). L'activation d'HER2 entraîne une voie de signalisation intracytoplasmique favorisant la survie et la prolifération cellulaire. Dans environ 15% des CS, le gène codant pour HER2 est amplifié (29). Il représente un facteur de pronostic péjoratif bien que prédictif d'une réponse positive aux thérapies ciblées. (29).

2.4.4 Index de prolifération Ki-67

Ki-67 est une protéine intranucléaire qui est exprimée tout au long du cycle cellulaire. La détection de cellules carcinomateuses infiltrantes exprimant le Ki-67 dans une tumeur du sein permet d'évaluer son niveau de prolifération. Le pourcentage de cellules tumorales dont le noyau est marqué par un anticorps dirigé contre la protéine nucléaire reconnue par l'anticorps monoclonal Ki67 est un facteur pronostique.

- $Ki-67 \leq 10\%$: pronostic favorable.
- $10\% < Ki-67 \leq 30\%$: zone frontière.
- $Ki-67 > 30\%$: pronostic défavorable. (30)

2.4.5 Evaluation d'uPA/PAI-1

L'activateur du plasminogène urokinase (uPA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) sont des enzymes qui jouent un rôle clé dans le remodelage tissulaire et dont la présence est un facteur fiable de mauvais pronostic. Cependant, sa réalisation est complexe nécessitant au moins 50 mg de tissu congelé (30).

2.4.6 Signature génétique

Depuis quelques années se sont développées des techniques d'analyse moléculaire à grande échelle permettant sur un seul échantillon l'analyse d'un très grand nombre de paramètres. Les puces à acide désoxyribonucléique (ADN), permettent d'analyser de façon globale les variations d'expression - au niveau de l'acide ribonucléique (ARN) - de milliers de gènes dans un échantillon tumoral. La fonction des gènes analysés peut être connue ou non.

Un des buts de ces signatures est d'améliorer la classification pronostique des tumeurs par rapport à celle proposée lors des conférences de consensus de Saint-Gallen, du National Institute of Health (NIH) ou de Nottingham.

Aucun test de signature génomique n'a encore atteint un niveau de preuves suffisant. Il existe deux grandes études prospectives de validation de ces signatures, l'essai européen Microarray for Node Negative Disease May Avoid Chemotherapy (MINDACT) (signature MammaPrint) qui s'est terminée fin 2017 et l'essai américain TAILORx (Oncotype Dx) fin en mai 2023. La publication des résultats de ces études précisera l'intérêt d'évaluer ces signatures génomiques en routine (31).

2.5 Imagerie

2.5.1 Dépistage organisé

Un diagnostic précoce de CS permet d'en améliorer le pronostic vital fortement corrélé au stade initial de la tumeur. Les objectifs du programme de dépistage organisé du CS sont de détecter le cancer au début de son développement pour éviter les traitements lourds et augmenter les chances de guérison. La réduction des inégalités d'accès au dépistage en fait partie (32).

2.5.1.1 Organisation

Défini par un cahier des charges publié au Journal Officiel, le programme de dépistage organisé est mis en œuvre par les structures responsables de l'organisation des dépistages. Il fait l'objet d'un suivi ainsi que d'une évaluation régulière (technique, épidémiologique, organisationnelle). Il a pour objet de permettre un égal accès au dépistage sur l'ensemble du territoire et de faire bénéficier chaque femme de la même qualité de prise en charge (32).

2.5.1.2 Population cible

Les femmes éligibles sont âgées de 50 à 74 ans sans symptôme apparent, ni facteur de risque de CS.

Les femmes non éligibles sont celles à risque élevé* (antécédent personnel de CS invasif, de CCIS, d'hyperplasie épithéliale atypique, de CLIS, d'irradiation thoracique médicale à haute dose, d'antécédent familial de CS invasif) ou très élevé (prédisposition génétique) (32).Elles doivent bénéficier d'un suivi personnalisé. (32).

*Les femmes sous traitement hormonal substitutif font partie des femmes éligibles.

2.5.1.3 Étapes de la procédure

Les femmes sont invitées par courrier tous les 2 ans à faire le dépistage du CS (Examen clinique et mammographie analogique ou numérique, complétés éventuellement par une échographie*). Les clichés mammographiques (2 incidences par sein : face et oblique externe) sont lus par un premier radiologue. Les images classées comme normales ou bénignes sont revues par un second radiologue, selon une procédure centralisée (double lecture). *Les femmes ayant sur une première mammographie une hyperdensité mammaire restent dans le groupe des femmes éligibles au dépistage organisé.

En cas d'image suspecte, une enquête diagnostique est effectuée (clichés avec agrandissement, échographie, cytoponction ou biopsie) (32).

2.5.1.4 Recommandations actuelles sur la surveillance mammaire des femmes diabétiques

Pour la Haute Autorité de Santé (33), « *il n'a pas lieu de réaliser une surveillance spécifique des femmes atteintes d'un DT2 en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé.* (33).

2.5.2 Dépistage individuel

En parallèle au dépistage organisé, la possibilité d'un dépistage individuel sur prescription médicale (médecin traitant, gynécologue) subsiste. Il se déroule en dehors de tout cadre contractuel et n'est pas soumis à un cahier des charges concernant la procédure à suivre ou les examens complémentaires à pratiquer.

2.5.3 Mammographie

La mammographie est un examen radiographique du sein de réalisation rapide. Les incidences standard du dépistage peuvent être complétées par une incidence de profil, par des clichés focalisés ou encore par un agrandissement face et profil (Analyse de la morphologie et de l'extension de microcalcifications) sur film argentique. Actuellement, la quasi-totalité des mammographies sont réalisées à partir de dispositifs numériques. La lecture de la mammographie fait l'objet d'une interprétation donnant lieu pour chaque sein à une classification de 1 à 5, établie par la Breast Imaging Reporting And Data System de l'American College of Radiology (BI-RADS/ACR) (34), permettant d'organiser et d'harmoniser les décisions de prise en charge. (34).

La quantification de l'irradiation délivrée en mammographie pour une exposition est définie par la dose glandulaire moyenne (DGM); elle est de 2,5mGy par exploration. Le niveau d'irradiation acceptable défini au niveau européen est deux fois supérieur (35). Le contrôle régulier bisannuel des installations radiologiques par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) permet la garantie des installations et le contrôle de la dose radioactive délivrée lors de l'examen (35, 36). Actuellement la mammographie ne doit pas être réalisée avant l'âge de 30 ans, et la mammographie avant l'âge de 50 ans ne doit pas être proposée aux femmes qui ne présentent pas de risque augmenté de survenue de CS (35). Actuellement la mammographie ne doit pas être réalisée avant l'âge de 30 ans, et la mammographie avant l'âge de 50 ans ne doit pas être proposée aux femmes qui ne présentent pas de risque augmenté de survenue de CS.

2.5.2 Tomosynthèse

La tomosynthèse correspond à l'étude en 3 dimensions du sein. Elle s'effectue à l'aide d'un mammographe numérique. L'acquisition des images repose sur la rotation d'un tube à rayons X, autour d'un point proche du détecteur, ce qui permet l'acquisition d'une série d'images mammographiques en deux dimensions (2D) d'un sein sous différents angles. La reconstruction du volume du sein en 3D est obtenue à partir de l'analyse algorithmique des acquisitions en 2D.

Selon les experts, elle permettrait une meilleure précision de la caractérisation des anomalies et une réduction des risques de mauvaise interprétation de la 2D liée à une superposition d'images. Elle apporterait également un meilleur confort de lecture. Néanmoins, la multiplicité des clichés nécessaires à l'élaboration de l'image en 3D entraîne une majoration de la dose délivrée. Ainsi la dose délivrée en « 2D+3D », selon une revue de littérature publiée par l'INCA en 2015, était environ deux fois plus élevée que celle délivrée dans le cadre d'une mammographie numérique seule (2D). En Juin 2014, en réponse à une saisine de la Direction Générale de la Santé, l'INCa (Institut national du cancer) a élaboré une note de position sur la place de la tomosynthèse dans le programme du DO en France, en s'appuyant sur l'avis d'un groupe de travail. Elle a conclu que les données disponibles sont encore trop préliminaires pour pouvoir intégrer la tomosynthèse au cahier des charges du DO en France.

En Mars 2017, l'INCa et la Direction général de la Santé ont saisi la haute autorité de santé pour inscrire à son programme de travail l'évaluation de la tomosynthèse et son intégration dans le programme de dépistage organisé du CS, le cas échéant en la limitant aux appareils qui ont démontré une performance améliorée en manière de dépistage (37).

2.5.3 Échographie mammaire

L'échographie mammaire doit être réalisée avec une sonde haute fréquence (7,5 Méga Hertz, 10-15 Méga Hertz). Elle permet de mesurer une lésion, d'en déterminer la localisation, la profondeur et la distance au mamelon. Les indications sont les seins denses ou de densité intermédiaire, en cas d'anomalie clinique ou en complément de la mammographie lors de la découverte d'une anomalie (30).

2.5.5 Échographie ganglionnaire axillaire et sus claviculaire

Elle consiste en la réalisation d'une échographie du creux axillaire et de la zone sus claviculaire en cas de suspicion de cancer du sein. Des prélèvements peuvent être pratiqués en cas de ganglion suspect d'envahissement, rendant inutile une procédure d'identification par ganglion sentinelle en cas de positivité (GS) (30).

2.5.6 Imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire

L'IRM mammaire est indiquée (30) en cas de discordance radio-clinique, devant un sein inflammatoire sans lésion identifiée en imagerie, devant une asymétrie franche de densité ou une anomalie mammographique visible sur une seule incidence avec une échographie normale, ou en cas d'adénopathie axillaire évoquant une origine mammaire sans lésion primitive retrouvée en mammographie/échographie.

Lorsque la tumeur est connue, l'IRM garde une indication dans le cadre du bilan thérapeutique (51) : recherche de multifocalité ou de cancer controlatéral, bilan d'extension local avant chimiothérapie néo-adjuvante, bilan d'extension locorégional d'un cancer du sein prouvé :

- En cas de discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique, notamment pour les carcinomes lobulaires infiltrants.
- En cas de choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitements néo- adjuvants).
- Chez les femmes de moins de 40 ans.
- Chez les femmes à haut risque familial de CS.

2.5.7 Bilan d'extension

Un bilan d'extension n'est pas nécessaire dans le cadre d'un carcinome in situ.

Il doit être complet et est recommandé pour pratiquement tous les carcinomes infiltrants (33).

Non systématique en cas de taille inférieure à T3, il doit être discuté en RCP.

Le bilan d'extension de première intention peut proposer trois options (30) :

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse
- une tomographie par émission de positrons au 18-fluorodesoxyglucose (PET-scan au 18-FDG)
- une radiographie thoracique, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse.

2.5.8 Repérage pré-opératoire

La chirurgie des lésions infracliniques nécessite un repérage pour optimiser l'exérèse. Le repérage est le plus souvent échographique. Les techniques utilisées sont soit la pose d'un fil métallique (harpon), soit un simple repérage cutané, soit l'injection péri tumorale d'un isotope Technétium^{99m} couplé à un nanocolloïde. Un clip repère peut également être posé sous guidage mammographique ou IRM lors de la réalisation d'une macrobiopsie (38).

2.5.9 Radiographie de la pièce opératoire

La radiographie de la pièce opératoire est l'examen de référence pour valider l'exérèse des lésions non palpables en per-opératoire. La radiographie de la pièce opératoire doit être comparée aux clichés pré-opératoires ou aux clichés de repérage pour faciliter l'orientation des recoupes chirurgicales si besoin (38).

2.6 Actes invasifs diagnostiques

2.6.1 Biopsies à l'aiguille

Les microbiopsies au pistolet sont faites sous échographie ou mammographie et sont indiquées en cas d'imagerie suspecte, de la nécessité d'un diagnostic histologique pré- opératoire ou en cas d'indication de chimiothérapie néo-adjuvante. La mise en place d'un clip repère n'est pas systématique.

Les macrobiopsies assistées par aspiration réalisées sous guidage stéréotaxique sont prélevées sur des foyers de micro calcifications. La mise en place d'un clip repère est indispensable si le foyer

est de petite taille (pouvant disparaître en totalité suite aux prélèvements) et est utile en cas de plusieurs foyers. Les macrobiopsies peuvent également être réalisées sous guidage IRM. La mise en place d'un clip est alors systématique (30).

2.6.2 Cytoponction

Dans le cadre d'une masse mammaire la cytoponction n'est pas recommandée en première intention. Elle n'est envisagée que si la microbiopsie est impossible, et n'a de valeur que si elle est positive. La cytoponction ganglionnaire présente un intérêt dans le diagnostic de métastase ganglionnaire (32) et n'aura de valeur que si elle est positive.

2.6.3 Biopsie chirurgicale

Elle reste exceptionnelle en cas de lésion inaccessible au radiologue. Son indication doit être discutée en RCP (38).

2.7 Rappel de la prise en charge thérapeutique des cancers du sein

2.7.1 Prise en charge chirurgicale

L'objectif de la chirurgie mammaire est l'exérèse tumorale en marge saine afin de limiter les risques de récurrence locale. Différentes techniques ont été mises au point : la chirurgie radicale (mastectomie totale) et la chirurgie conservatrice (tumorectomie ou mastectomie partielle). L'indication entre un traitement conservateur ou radical repose sur l'analyse du rapport entre le volume de la tumeur et le volume mammaire, ainsi que sa focalité.

2.7.1.1 Chirurgie conservatrice

La chirurgie conservatrice a trois impératifs : des berges d'exérèse microscopiquement saines, un résultat esthétique satisfaisant, un sein se prêtant à un suivi radiologique correcte. Elle est la chirurgie du sein la plus souvent réalisée en France (environ 70%) (38).

2.7.1.2 Chirurgie radicale

Malgré les nouvelles techniques de chirurgies oncoplastiques permettant des exérèses larges tout en demeurant conservatrices, la mastectomie totale garde des indications (38) :

- Quand le rapport entre le volume tumoral et le volume du sein ne permet pas un traitement conservateur.
- En cas de tumeurs multicentriques et de certaines tumeurs multifocales.

Une réserve : lorsqu'une patiente présente une tumeur bifocale et souhaite un traitement conservateur, l'option conservatrice est une alternative à la mastectomie, si une chirurgie monobloc en berges saines est réalisable et un résultat esthétique satisfaisant accessible (39). Les cancers bifocaux de proximité sont définis par la présence de deux foyers de carcinome infiltrant, proches, histologiquement documentés, développés dans la même glande mammaire et découverts simultanément (39).

- Les tumeurs inflammatoires,
- L'impossibilité de recevoir une radiothérapie adjuvante,
- Les récives (un deuxième traitement conservateur ne doit s'envisager aujourd'hui que

dans le cadre d'un essai clinique).

- Le choix de la patiente.

2.7.1.3 Traitement chirurgical ganglionnaire

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur. La technique du GS correspond à la détection, à l'exérèse et à l'analyse histologique de ce premier relais ganglionnaire. Standard dans la prise en charge des CS précoces, elle permet d'éviter un curage axillaire dans environ 70 % des cas et donc de diminuer la morbidité liée au curage à court terme (hématome, douleur, abcès) et à long terme (algodystrophie, lymphoedème, douleur).

La double détection isotopique et colorimétrique constitue la méthode de référence. Ses indications sont les tumeurs de moins de 5cm de diamètre, unifocales ou bifocales de proximité, sans envahissement axillaire cliniquement suspect. Si un envahissement est retrouvé au sein du GS, un curage axillaire sera discuté.

Le curage ganglionnaire axillaire homolatéral est pratiqué dans le cas de tumeurs volumineuses (> 5cm), multifocales non de proximité, d'envahissement axillaire, ou de récurrence mammaire (38).

2.7.2 Reconstruction mammaire

La reconstruction mammaire fait partie intégrante du traitement du CS. Elle doit être systématiquement évoquée lors de l'annonce de la maladie et proposée chaque fois qu'elle est possible. La réparation du sein peut intervenir dans le même temps que la chirurgie conservatrice

du sein : on parle de chirurgie oncoplastique. Elle peut également intervenir dans le cadre d'un traitement par mastectomie totale : soit par une reconstruction mammaire immédiate (RMI) ou par une reconstruction mammaire différée (RMD).

La RMD peut être réalisée au plus tôt 3 mois après la fin d'une radiothérapie.

La RMI permet la réalisation d'une reconstruction mammaire dans le même temps opératoire que la mastectomie. L'intérêt de la RMI est la préservation de l'étui cutané voire de la plaque aréolo-mamelonnaire. La mastectomie totale suivie de RMI peut être une alternative à un traitement conservateur dans le but d'éviter une irradiation locorégionale (en l'absence d'atteinte ganglionnaire). Une radiothérapie post-opératoire prévisible n'est pas une contre-indication absolue à la RMI, mais peut en altérer le résultat esthétique. La RMI présente un risque de complication supérieur à celui de la reconstruction mammaire différée. Néanmoins les bénéfices de la RMI par rapport à la RMD (réduction du nombre d'intervention, impact psychologique majeur avec présence d'un sein au réveil) justifient sa proposition systématique aux patientes (38).

2.7.3 Traitement médical

2.7.3.1 Traitement néo-adjuvant

La chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée dans les CS inflammatoires et/ou de grande taille pour réduction tumorale et permettre la chirurgie avec ou sans conservation du sein (30).

2.7.3.2 Traitement adjuvant

Les traitements adjuvants sont des traitements aux objectifs variables :

- Supprimer la tumeur ou les métastases ;
- Réduire le risque de récurrence ;
- Ralentir le développement de la tumeur ou des métastases ;
- Améliorer le confort et la qualité de vie de la personne malade, en traitant les symptômes engendrés par la maladie.

Le CS est une maladie hétérogène comme en témoignent les différentes formes immunohistochimiques et histologiques. L'enjeu actuel consiste à cibler les populations de patientes nécessitant un traitement adjuvant, afin d'équilibrer la balance bénéfice- risque, c'est-à-dire diminuer le risque de rechute et prolonger la survie tout en limitant la toxicité des traitements.

2.7.3.2.1 traitement par chimiothérapie

L'instauration de la chimiothérapie doit se faire le plus rapidement possible, notamment en cas de cancer du sein « triple négatif » (RE-, RP-, HER2-) ou avec HER2 surexprimé. Les indications de la chimiothérapie adjuvante tiennent compte des caractéristiques tumorales, ganglionnaires et immuno-histochimiques. En cas d'indication de chimiothérapie et d'hormonothérapie, ces traitements sont administrés de manière séquentielle (chimiothérapie puis hormonothérapie).

La chimiothérapie en situation métastatique est mise en place afin d'améliorer la survie globale et la survie sans progression, tout en maintenant la meilleure qualité de vie possible (30).

2.7.3.2.2 Thérapies ciblées anti-HER2

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal qui inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant HER2. Il est alors indiqué en association à une chimiothérapie pour toute tumeur d'une taille supérieure à 5mm. Il peut être administré en situation adjuvante ou néoadjuvante. Administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les trois semaines pour une durée de 1 an., il justifie une évaluation de la fonction ventriculaire gauche et son suivi avant l'instauration du et pendant le traitement .

2.7.3.2.3 Radiothérapie externe post opératoire

La radiothérapie adjuvante a pour but d'éviter les récurrences locorégionales et de diminuer le risque de décès par cancer du sein.

2.7.3.2.3.1 Radiothérapie de l'aire mammaire

Selon le type de chirurgie, les indications de la radiothérapie diffèrent.

Après un traitement conservateur l'irradiation du sein est systématique en post opératoire (50 grays équivalent, par photon), ainsi qu'un complément dans le lit tumoral (16 grays équivalent par photon ou électrons).

Après un traitement non conservateur, la radiothérapie consiste en une irradiation de la paroi thoracique sous-jacente à la mastectomie et/ou des aires ganglionnaires.

Indications:

- Envahissement ganglionnaire (N+) : irradiation de la paroi thoracique.
- Pour les pN- ,conditions de prescription :
 - $T \geq 5\text{cm}$

- Envahissement musculaire ou cutané
- 2cm < T < 5cm si associée à un facteur de risque supplémentaire (âge <40 ans, grade 3, présence d'emboles, tumeur triple négative).

2.7.3.2.3.2 Radiothérapie des aires ganglionnaires

Indications :

- CS pN- et tumeur interne : l'irradiation de la chaîne mammaire interne (CMI) et sus claviculaire s'envisage uniquement si pT > 2cm associée à au moins un des critères suivants : âge < 40ans, grade 3, présence d'emboles, tumeur triple négative.
- CS pN- et tumeur externe : l'irradiation de la CMI et sus claviculaire est proposée pour les cancers T3 et T4 et est à discuter en présence de multiples facteurs de risques.
- CS pN+ avec macrométastase, l'irradiation de la CMI et sus claviculaire est indiquée (30).

2.7.3.2.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie a pour objectif d'empêcher la stimulation des cellules tumorales par les œstrogènes. Elle est prescrite en cas d'hormonosensibilité définie par un score RE + RP supérieur à 10%. Ce choix est indépendant du statut HER2. Les médicaments utilisés sont le tamoxifène , inhibiteur sélectif du récepteur aux œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole et exemestane).

Chez la femme non ménopausée, le tamoxifène est le traitement de référence. Prescrit pour cinq ans, il peut être prolongé de 5 années. L'analyse combinée des études ATLAS (40) et aTTom (41) évaluant l'intérêt de la poursuite du tamoxifène au- delà de 4 ans (aTTom) et de 5

ans (ATLAS) a montré une réduction significative de 15% de la mortalité par CS ($p = 0,001$) et 9% de la mortalité globale ($p = 0,008$). Il est ainsi proposé en RCP de poursuivre le traitement par tamoxifène chez les patientes conservant un des trois facteurs de risque établis au delà des cinq premières années de traitement : l'atteinte ganglionnaire, la taille tumorale, et le jeune âge. La tolérance du traitement étant variable, la poursuite du traitement sera discutée au cas par cas.

Chez la femme ménopausée, un traitement par inhibiteur de l'aromatase pour une durée de 5 ans est proposé. Son instauration nécessite l'évaluation du risque osseux comprenant une ostéodensitométrie au début du traitement et au cours de la surveillance, et un bilan lipidique tous les 6 mois.

Un traitement par tamoxifène peut néanmoins être discuté pour les patientes ménopausées et à faible risque ou en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'aromatase (30).

2.8 Pronostic du cancer du sein

Le calcul des taux de survie dans le temps est un indicateur central dans l'observation des cancers car il permet de prédire les taux de guérison. Les récurrences intervenant le plus souvent dans les premières années font des taux de survie à 5 ans et à 10 ans des estimations fiables de la probabilité de guérison des cancers (42). L'augmentation de la survie et de l'incidence des cancers aboutit à une croissance rapide du nombre de personnes vivant après un diagnostic de cancer. Il est important d'estimer ce phénomène notamment en termes d'organisation des soins et de dispositif d'accompagnement des personnes dans l'après cancer (42).

La survie observée ou globale à 5 ou à 10 ans correspond à la proportion de patients survivants 5 ou 10 ans après la date du diagnostic, quelle que soit la cause du décès. La survie

globale est simple à établir et régulièrement utilisée ; cependant, elle ne reflète pas la mortalité propre du CS.

La survie nette ou spécifique observée est le taux de survie si la seule cause de décès retenue est liée au cancer étudié. Ce calcul, difficile à réaliser ,pourrait donc approcher la seule mortalité associée au cancer (42). En France, l'INCa a estimé en 2017 la survie nette du CS « standardisée » de 87% à 5 ans et de 76 % à 10 ans.

Les CS font partie des cancers de bon pronostic et la France se situe parmi les pays avec les taux de survie les plus élevés d'Europe.

Cependant, malgré des taux de survie élevés, le CS atteignant de très nombreuses femmes, cause de nombreux décès chaque année. Le CS reste ainsi la première cause de mortalité par cancer chez la femme en France (42).

Une diminution du taux de mortalité de 1,5% par an a été observée de 2005 à 2012 en moyenne sur la tranche d'âge de 50 à 69 ans. Parmi les facteurs à l'origine de cette baisse, la participation au dépistage et la diminution rapide de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause ont été avancées (9).

3) Diabète de type 2

3.1 Epidémiologie

3.1.1 Dans le monde

Le nombre estimé d'adultes vivant avec le DT2 en 2014 est de 422 millions, contre 108 millions en 1980. Cette prévalence mondiale du diabète (normalisée selon l'âge) a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7 à 8,5 % (43). La prévalence mondiale estimée en 2035 serait

de 592 millions (44). Ces chiffres reflètent l'augmentation des facteurs de risque associés comme le surpoids et l'obésité. Cette dernière décennie, la prévalence du DT2 a progressé plus rapidement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire que dans les pays à revenu élevé (44).

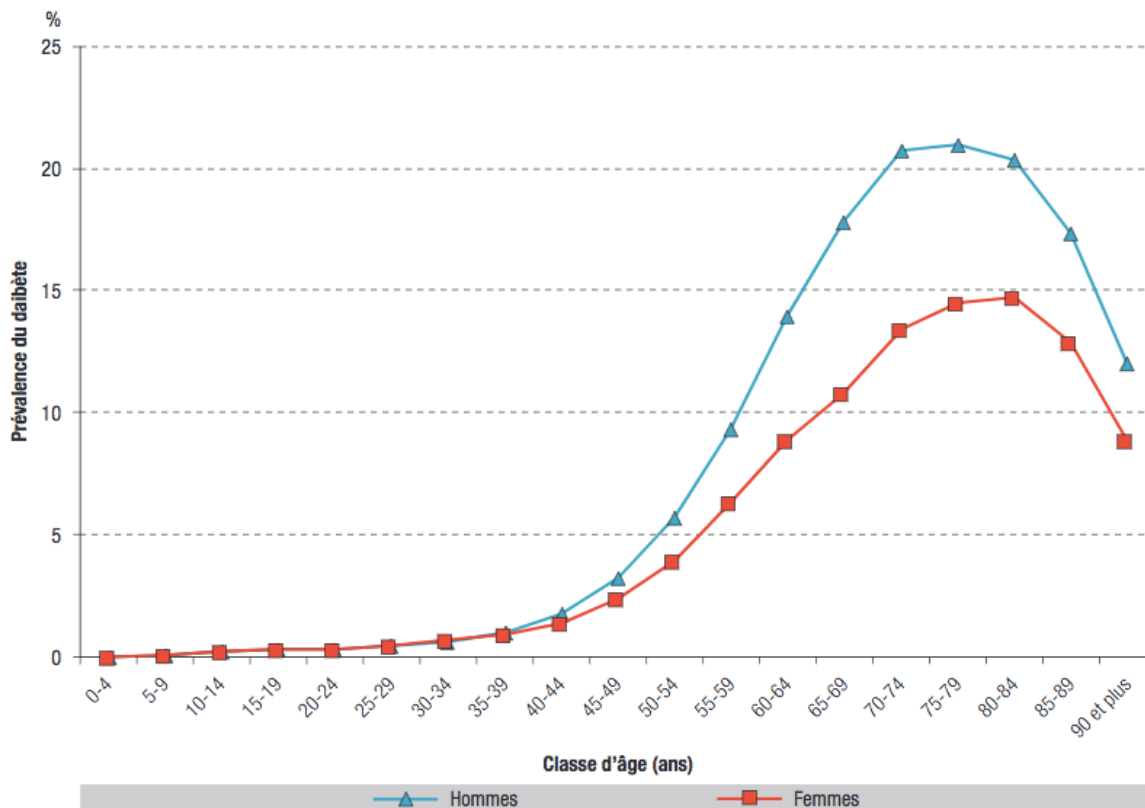
3.1.2 En France

Les données sur l'incidence du DT2, nécessitant des études de cohorte ou un système de déclaration obligatoire, sont rares. Elle peut être approchée à partir des admissions en affection de longue durée (ALD) pour diabète. Chez la femme le taux d'incidence standardisée en 2006 était estimée à 121/ 100 000 habitants, ce qui correspond à 71 000 nouvelles admissions en ALD pour DT2 (43).

La prévalence du DT2 traitée pharmacologiquement était estimée à 5% de la population en 2015, soit de 3,3 millions de personnes. La prévalence du DT2 a augmenté en moyenne de 2,1% par an sur la période 2010-2015. Comme observée les années antérieures, à âge identique, la prévalence du DT2 était plus élevée chez les hommes (6,1%) que chez les femmes (4,2%), soit un sexe-ratio de 1,5. La prévalence augmentait avec l'âge pour atteindre un pic entre 80 et 84 ans chez les femmes et entre 70 et 79 ans chez les hommes (4). La prévalence estimée en 2015 chez la femme est de 1,98 millions sujets (figure 5).

Le DT2 étant le plus souvent asymptomatique, 500 000 à 800 000 diabétiques ignorent la maladie (45). L'âge moyen de découverte du diagnostic est proche de 65 ans (4).

Répartition par âge et sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2015



Champ : France entière hors Mayotte.
 Source : Sniiram-DCIR (CnamTS) ; exploitation Santé publique France.

Figure 5 : Répartition par âge et par sexe du diabète traité phamacologiquement en 2015, institut de veille sanitaire.

3.2 Histoire naturelle du diabète de type 2

Il existe deux types principaux de diabète dont le point commun est une altération du métabolisme glucidique. Ils sont d'expressions très différentes. Si Le diabète de type 1 se caractérise par une production d'insuline insuffisante. Le diabète de type 2 résulte de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme.

Nous ne nous sommes intéressés qu'au DT2 qui représente 90% de l'ensemble.

Cette pathologie se développe silencieusement pendant de nombreuses années. La maladie est souvent découverte de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, ou en cas de complication.

La maladie est favorisée par une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline (on parle d'insulino-résistance), notamment sous l'effet de l'obésité ou de la sédentarité. Pour répondre à la demande accrue en insuline qui en découle, les cellules insulino-sécrétrices du pancréas produisent initialement davantage d'insuline (hyperinsulinisme). Puis la production d'insuline devient insuffisante conduisant à une accumulation de glucose dans le sang (hyperglycémie) (46). Quand les cellules deviennent résistantes à l'insuline, en particulier les cellules du foie, du muscle et du tissu adipeux, l'hormone ne parvient plus à générer un signal efficace pour y assurer l'entrée du glucose. Le glucose étant le principal "carburant" des cellules, il en résulte des dysfonctionnements. En outre, la concentration élevée de sucre dans le sang entraîne d'autres complications (46).

Le DT2 est précédé par un état de pré-diabète, défini par une glycémie à jeun entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) après un jeûne de 8 heures, vérifiée à deux reprises, et/ou une intolérance au glucose définie par une glycémie entre 1,4 g/L (7,8 mmol/L) et 1,99 g/L (11,0 mmol/L), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. Il faut alors mettre en place des mesures de prévention pour freiner l'évolution vers le DT2 (modification qualitative et quantitative de l'alimentation, activité physique...) (47).

Le diagnostic de DT2 est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises ou par une glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée (même après un repas).

3.3 Traitement du diabète de type 2

La Haute autorité de Santé a établi des recommandations de bonne pratique et une stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du DT2 (48).

L'objectif du contrôle glycémique doit être « individualisé ». Il convient d'expliquer le choix de l'objectif et de s'accorder avec le patient, pour lui permettre de l'atteindre et de le maintenir. Il faut lui apprendre à user des moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, dont les mesures hygiéno-diététiques ;

De façon régulière le médecin en charge du patient DT2 doit réévaluer l'objectif et/ou les moyens thérapeutiques mis en oeuvre, détecter les effets secondaires (hypoglycémies et prise de poids) et les situations paradoxales quand les efforts fournis altèrent sensiblement la qualité de vie.

Le taux d'HbA1c doit être expliqué au patient, cible thérapeutique dont l'atteinte s'accompagnera de bénéfices pour sa santé.

En cas de difficulté sur la définition de l'objectif glycémique, un avis spécialisé (endocrinologue, gériatre, etc.) devrait être demandé.

Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas.

En revanche l'HAS a établi des objectifs glycémiques selon le profil du patient (tableauVIII).

Tableau VIII: Objectif glycémique selon le profil du patient (HAS). (49)

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

3.3.1 Traitement médical

La mise en place des mesures hygiéno-diététiques est un préalable nécessaire au contrôle glycémique.

La prescription d'un médicament repose sur l'écart entre le taux d'HbA1c du patient et l'objectif d'HbA1c souhaité, sur l'efficacité attendue, leur tolérance, leur sécurité et leur coût (Figure 7).

- **La metformine est le médicament** de première intention en monothérapie.
- L'association metformine + sulfamide est la bithérapie à privilégier.
- L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux et non insuliniques ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique.

L'instauration d'une insulinothérapie doit être l'objet d'une discussion avec le patient, et/ou son entourage, dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle est accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique (ASG), objet d'un apprentissage (49).

Le DT2 est évolutif et le traitement doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes : mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux.

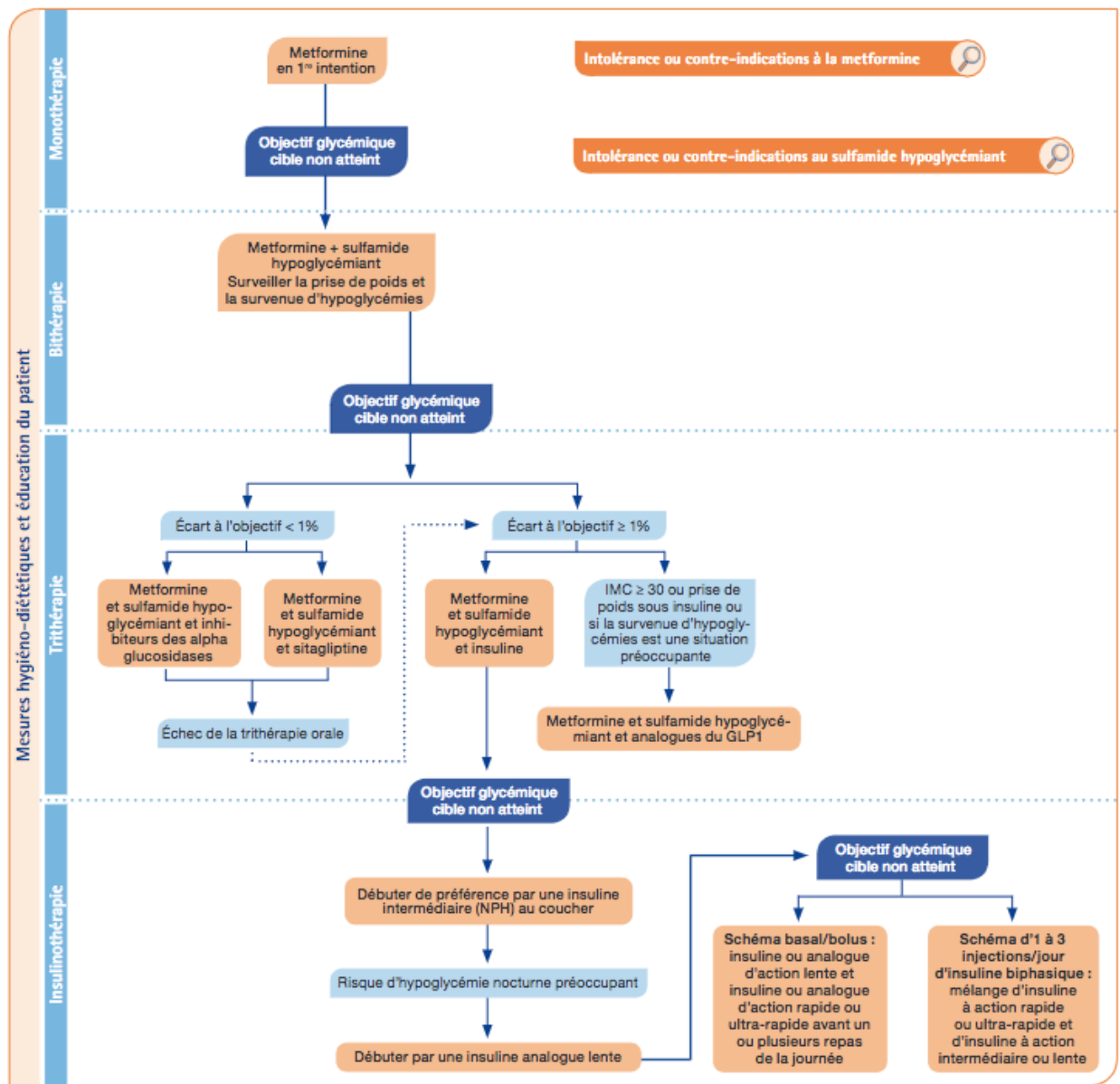


Figure 6 : Arbre décisionnel des stratégies médicamenteuse de l’HAS.

3.3.2 Chirurgicale

L'indication d'une chirurgie bariatrique se discute devant une obésité sévère associée à d'importantes comorbidités et pour laquelle le traitement médical a échoué. A court terme une réduction pondérale significative est le plus souvent obtenue, avec une diminution parallèle des

comorbidités, notamment de l'intolérance au glucose. A long terme, la chirurgie bariatrique semble diminuer le nombre de complications cardiovasculaires.

Chez l'obèse diabétique, la perte de poids liée au geste chirurgical entraîne une diminution de l'insulino-résistance permettant un allègement du traitement hypoglycémiant. Ces effets positifs doivent être mis en balance avec les complications liées à l'acte chirurgical (50, 51).

3.4 Recommandations pour le suivi des personnes diabétiques de type 2

Le suivi des patients ayant un DT2 est codifié par la Haute autorité de santé.

La maîtrise des autres comorbidités participe à la diminution du haut risque cardiovasculaire.

Tout sujet DT2 doit bénéficier des consultations spécialisées suivantes :

- une consultation cardiologique annuelle
- une consultation ophtalmologique tous les 2 ans pour les sujets non traités par insuline et chez qui les objectifs de contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont atteints (sinon, tous les ans) ;
- un examen dentaire annuel
- ***Le risque de cancers est augmenté chez le sujet diabétique (cancer du pancréas, du sein, du colon) : une attention particulière doit être portée à leur dépistage .***

L'autosurveillance glycémique (ASG) dans le DT2 est ciblée et réservée à certaines situations :

- Patients insulino traités.
- Patients chez qui une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme.
- Patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques), lorsque des hypoglycémies sont soupçonnées.

- Patients chez qui l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, notamment en raison d'une maladie ou d'un traitement intercurrent.

L'ASG ne doit être ni systématique, ni passive. Les mesures sont susceptibles d'entraîner des modifications thérapeutiques.

L'ASG doit s'inscrire dans une démarche d'éducation du patient et de son entourage. Lors de la prescription du dispositif d'ASG, il est indispensable d'expliquer les enjeux au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance : fréquence, fixation des horaires, objectifs glycémiques, modifications du traitement à effectuer par le patient ou le médecin en fonction des résultats.

La diététique et l'activité physique adaptée sont régulièrement évaluées.

Le dosage de l'HbA1c tous les trois mois dans le plasma veineux contrôle l'équilibre moyen des glycémies. Dans le DT2, un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ est un objectif raisonnable pour de nombreux malades. Cependant, cet objectif peut être adapté, dans un sens ou dans l'autre, selon le contexte clinique (âge du patient, ancienneté du diabète, co-morbidités...) (52).

Le dosage tous les six mois de la glycémie dans le plasma veineux, en laboratoire, permet de contrôler la qualité de la mesure des glycémies capillaires.

3.5 Pronostic du diabète de type 2

Le DT2 expose à des complications sévères, avec un taux de mortalité important. Le centre européen d'étude du diabète (le CEED) a publié les données concernant les principales complications :

- Multiplication par 8 du risque d'amputation. C'est la **1ère** cause d'amputation (hors accidents) avec 8.000 cas par an en France ; **5 à 10 %** des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.
- Multiplication par 8 du risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. C'est la 2ème cause des accidents cardio-vasculaires
- Multiplication par 9 du risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale. (**25%** des maladies détruisant les reins).
- **C'est la 1ère** cause de cécité chez l'adulte ; **2%** des diabétiques sont aveugles(53).
- Les neuropathies sévères peuvent avoir un impact dramatique sur la qualité de vie .

Il est aujourd'hui difficile d'évaluer le nombre de personnes décédés d'une complication liée au diabète du fait de la sous déclaration.

4) Lien entre diabète de type 2 et cancer du sein

La prévention primaire est définie comme l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie, ou à en retarder l'âge de début. Cette prévention cible les différents facteurs de risque modifiables associés à la survenue de cette maladie.

Pour le CS, les principaux facteurs de risque liés au mode de vie sont le surpoids ou l'obésité après la ménopause, l'inactivité physique et les erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives.

Le DT2 a en commun la plupart de ces facteurs de risque. Le DT2 et le CS ont donc des liens épidémiologiques, mais aussi métaboliques.

4.1 Facteurs de risque communs : données épidémiologiques

La prévalence du DT2 en France est de 4,2 % chez la femme, soit environ 1,3 millions cas (4).

La prévalence du CS à 10 ans (nombre de femmes vivantes ayant déclaré un CS dans les 10 années) est de 1,6 %, soit de 383 310 cas (7). L'âge moyen de survenue du CS et du DT2 est respectivement de 61 ans et de 64,8 ans (4, 54) (figure 10). Il est avéré que l'on observe plus de CS chez les femmes ménopausées avec DT2 (54).

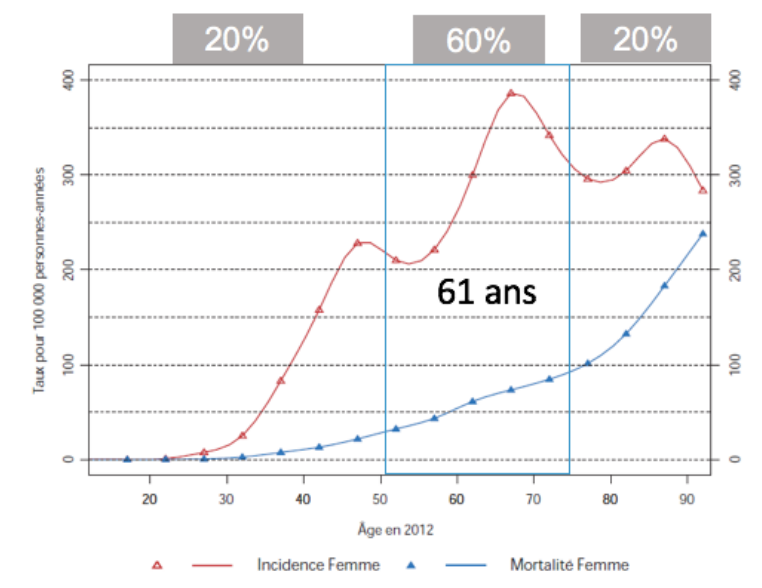


Figure 7 : Incidence du cancer du sein en fonction de l'âge (INVS)

4.1.1 Surpoids et obésité

Il existe un lien établi entre le surpoids, l'obésité après la ménopause et le risque de CS et celui de DT2.

L'excès pondéral est un facteur de risque de DT2 identifié par l'ensemble des modèles d'analyse multivariée. La proportion de femmes en surpoids est de 32,7 % (IMC entre 25 et

30 kg/m²) et 44,1 % d'obèses (IMC \geq 30 kg/m²) (55). Les valeurs moyennes d'indice de masse corporelle (IMC) et de chacune des mesures des indicateurs anthropométriques (tour de taille, tour de hanches, rapport tour de taille/tour de hanches) sont plus élevées chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Par comparaison avec des sujets non diabétiques la prévalence du DT2 était 3 fois plus élevée chez les femmes en surpoids. Elle était 6 fois plus élevée chez les femmes obèses (32).

Le risque de CS est environ une fois et demi plus élevé pour les femmes en surpoids et deux fois plus élevé pour les femmes obèses (56). L'obésité post ménopausique aggrave le risque de CS, et en particulier la progression rapide de ce cancer (57). L'obésité, de par l'augmentation de la quantité de tissu graisseux, augmente le taux d'œstrogène sanguin via l'activation d'une aromatasase. Celle-ci transforme les hormones de type androgène en œstrogène. Ceci perdure après la ménopause. Des adipocytes cultivés avec des cellules cancéreuses présentent un phénotype modifié en termes de délipidation, et une diminution des marqueurs des adipocytes associée à une activité anormale caractérisée par une surexpression des protéases (métalloprotéinase-11), et des cytokines pro-inflammatoires (interleukine-6 (IL-6) ou IL-1 β (58). Inversement, les cellules tumorales du CS modifient les adipocytes du sein. Ces dernières sécrètent notamment des facteurs pro-inflammatoires (IL-6 facilitant le pouvoir métastatique des cellules cancéreuses in vitro) (58). Ceci pourrait expliquer pourquoi l'obésité augmente le risque de métastases et de diffusion rapide de ce cancer.

4.1.2 Sédentarité

L'activité physique a pour objectif de diminuer l'incidence du DT 2 et le CS (59, 60).

Suite à cette constatation l'organisation mondiale de la santé recommande « *pour les adultes âgés de 18 à 64 ans de pratiquer au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue* »

- L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.
- Pour pouvoir en retirer des bénéfices supplémentaires sur le plan de la santé, les adultes devraient augmenter la durée de leur activité d'endurance d'intensité modérée de façon à atteindre 300 minutes par semaine ou pratiquer 150 minutes par semaine d'activité d'endurance d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue.
- Des exercices de renforcement musculaire faisant intervenir les principaux groupes musculaires devraient être pratiqués au moins deux jours par semaine ».

4.1.3 Alcool

La Haute Autorité de Santé définit la consommation excessive d'alcool à plus de 2 verres de vin par jour chez la femme. Elle le décrit comme un facteur de risques du DT2.

L'alcool est aussi un facteur de risque de CS pour une consommation de plus d'un verre de d'alcool par jour. Le fait de consommé de façon excessive et rapide beaucoup d'alcool, même occasionnel (Binge drinking) est associé à un risque de CS. Par ailleurs, plus l'âge de début de consommation d'alcool est précoce, plus il est associé à un risque augmenté de CS. La consommation la plus risquée est une consommation régulière tout au long de sa vie (même modérée) (57).

4.1.4 Allaitement

L'allaitement diminue le risque relatif de CS de 4,3% tous les 12 mois d'allaitement (61).

Le lien entre la durée de la lactation et le risque de développer un DT2 a été évalué dans une étude prospective. Mille trois cent trente-huit femmes ont été incluses. Elles ont été suivies tous les 5 ans après leur accouchement pendant 30 ans par un contrôle glycémique à jeun et une HbA1c. Un lien a été démontré entre la durée de l'allaitement et le développement du DT2. En effet pour des durées d'allaitement supérieures à 6 mois, il y a une réduction par 2 du risque de développer un DT2 avec un risque relatif à 0,52, et un intervalle de confiance de 0,31 à 0,87, statistiquement significatif (62). La diminution du risque est identique pour une durée d'allaitement supérieur à 12 mois avec un risque relatif à 0,53 et un indice de confiance compris entre 0,29 et 0,98. ($p = 0,01$) (63).

4.2 Facteurs de risque métaboliques communs :

4.2.1. Hyperinsulinisme

Un hyperinsulinisme est régulièrement constaté au début du DT2 lorsque le pancréas est encore capable de compenser l'hyperglycémie par une forte production d'insuline. Il intervient dans la prolifération cellulaire par plusieurs mécanismes (64). les activations des récepteurs à l'insuline et aux facteurs de croissance induisent un signal provoquant des mitoses favorables à la croissance tumorale (65). L'hyperinsulinisme diminue la synthèse hépatique des globulines liées aux hormones sexuelles, ce qui augmente leur biodisponibilité (66). Ainsi, cette hyper-estrogénie relative pourrait-elle contribuer à l'augmentation du risque de CS (67). Par ailleurs, en

préménopause, l'hyperinsulinisme stimule la synthèse ovarienne des androgènes et, par le jeu des aromatasés, participe à l'hyperestrogénie (2).

4.3.2. Hyperglycémie

Le rôle de l'hyperglycémie dans le CS n'est pas clairement défini (68). Substrat de la glycosylation de l'adénosine triphosphate, elle pourrait par ce mécanisme induire des erreurs dans le génome et favoriser la prolifération de cellules cancéreuses (69, 70). Une des erreurs communément retrouvée est un signal augmenté de la 3 phospho-inositide kinase (PI3K). La PI3K joue un rôle sur la croissance cellulaire et sur la régulation du métabolisme glucidique ; lorsqu'elle est activée, elle augmente la consommation de la cellule en glucose, et favorise ainsi sa prolifération (69). De plus l'hyperglycémie majore la sécrétion et les récepteurs du facteur de croissance de l'épithélium vasculaire (VEGF ; vasculare endothelial growth factor) ..

4.3.3. Inflammation chronique

Le tissu adipeux peut être assimilé à une glande endocrine active qui produit des acides gras libres, l'interleukine 6 (IL-6), le PAI-1 (Plasminogene Activator Inhibitor 1), l'adiponectine, la leptine et le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) (71). Tous ces facteurs interviennent dans la régulation de la transformation maligne et dans la progression du cancer (2013, endocrinologie). L'IL-6 active les voies de signalisation responsables de l'induction de la prolifération cellulaire en supprimant l'action anti-tumorale de l'immunité de l'hôte (2). Certains régimes alimentaires sont associés à une modification de production d'IL-6 et d'insuline, et en conséquence de la voie de signalisation qui influencerait le devenir de la tumeur. En effet, une étude chez l'animal (72) a

démontré une plus grande agressivité de certaines tumeurs en lien avec un apport alimentaire excessif, et également une agressivité moindre en cas de restriction alimentaire.

4.3 Interactions entre les traitements du diabète de type 2 et le risque de cancer du sein :

4.3.1 Les traitements du diabète de type 2

4.3.1.1 Metformine et cancer du sein

La metformine, traitement de première intention du DT2, semble avoir un rôle protecteur dans le CS (73, 74). La méta-analyse de Col *et al* (73) met en évidence une diminution du risque de développer un CS invasif chez les diabétiques sous metformine. Ce rôle protecteur semble d'autant plus marqué que le temps de suivi est long. La méta-analyse de Xu *et al* (75) portant sur 11 études cumulant 5 464 patientes atteintes de CS et de DT2 montre que les temps respectifs de survie globale* et de survie spécifique** des 2 760 patientes ayant reçu de la metformine sont plus élevés que ceux des 2704 patientes sans metformine (HR : 0,53 ; IC à 95 % : 0,39-0,71*) (HR : 0,89 ; IC à 95 % : 0,79-1,00**). L'analyse des sous-groupes après ajustement sur l'expression des récepteurs hormonaux a montré une amélioration de 65% de la survie globale des patientes sous metformine. (HR : 0,35 ; IC à 95 % : 0,15 à 0,84). La prise de metformine après le diagnostic de CS reste associée à une survie globale prolongée.

L'équipe de Sharma *et al* (76) s'est intéressée au phénomène biologique. Ils ont montré que la metformine inhibait la croissance, la prolifération et le potentiel clonogène des cellules dérivées du CS testées *in vitro*. Un dysfonctionnement mitochondrial a été observé dans les cellules sous metformine, à l'origine d'une apoptose. La migration de cellules métastatiques a été inhibée par

la metformine par le biais d'une dérégulation des métalloprotéinases matricielles MMP-2 et MMP-9. Les microARN oncogènes miR-21 et miR-155 semblent être régulés à la baisse par la metformine, phénomène corrélé avec la suppression de la prolifération et/ou de la migration cellulaire. Ces données indiquent que la metformine peut jouer un rôle central dans la modulation du système antioxydant, dans les cellules dérivées du CS.

4.3.1.2 Insuline et cancer du sein

Bronsveld *et al* (77) ont fait une méta-analyse du lien entre le traitement par analogue de l'insuline et le risque de développer un CS. Ils ont retenu 16 études *in vitro*, 5 études animales, 2 études *in vivo* sur l'homme et 29 études épidémiologiques. Aucun lien statistique significatif n'a été mis en évidence (HR = 1,04 ; 95 % CI : 0,91-1,17). Les données suggèrent que le traitement par insuline n'est pas impliqué dans l'initiation du CS, mais favoriserait la progression de la tumeur en jouant de façon directe sur la voie de signalisation des mitoses (77). L'analyse du lien entre insuline et CS est donc difficile. Pour la plupart des séries sélectionnées, toutes les insulines (humaine ou non humaine) ont été comparées avec l'absence d'utilisation de l'insuline. Cependant de réelles différences entre les insulines ont été mise en évidence *in vitro* (77). Sachant que l'insuline dans le DT2 est régulièrement associée à un traitement par anti-diabétique oral dont la metformine, et que celle ci a probablement un effet protecteur sur le CS (73), l'analyse de ces données doit rester prudente.

4.3.2 Le traitement du cancer du sein

4.3.2.1 Les anti-estrogènes et le diabète de type 2

Hamood *et al* en 2018 (78) évoque dans une étude cas-témoins un lien entre les traitement anti-

estrogéniques du CS et l'incidence du DT2. Sur 2 246 « survivantes » du CS, 324 ont développé un DT2 au cours d'un suivi moyen de 5,9 ans. Dans les modèles à plusieurs variables ajustées, ils étaient associés à un risque accru de diabète (RR = 2,40 ; IC à 95 %, 1,26 - 4,55 ; P = 0,008).

Cependant le risque de développer un DT2 était moins important pour le tamoxifène* que pour les inhibiteurs de l'aromatase** : (RR = 2,25 ; IC à 95 %, 1,19 - 4,26 ; P = 0,013*) et (RR = 4,27, IC à 95 %, 1,42 - 12,84 ; P = 0,010**). Deux autres études avec un suivi de 4 ans (79, 80) semblent montrer une augmentation de l'incidence du DT2 chez les femmes traitées par tamoxifène. Ce lien concernant les inhibiteurs de l'aromatase et le DT2 n'est pas retrouvé dans une autre étude (81) à la réserve que le suivi n'a été alors que de 2 ans.

Ces données posent la question de l'effet des anti-estrogènes sur la maladie diabétique.

Les œstrogènes ont un rôle potentiel dans le contrôle de l'équilibre énergétique et de l'homéostasie du glucose. Ils ont un effet protecteur vis à vis du DT2. En effet la carence en œstrogène entraîne un dysfonctionnement métabolique et augmente la fréquence de l'obésité, facteur de risque du diabète. D'autre part cette carence augmente la résistance à l'insuline, trouble central dans la pathogenèse du diabète. Cela s'explique par la régulation par les œstrogènes de la sécrétion d'insuline, avec un effet protecteur direct sur les îlots pancréatiques, ce qui provoque l'hyperplasie des cellules β et augmente leur survie contre de multiples stimuli pro-apoptotiques oxydatifs et lipotoxiques.

Le tamoxifène fonctionne comme modulateur de l'œstrogène par compétition au niveau de son récepteur. Les inhibiteurs de l'aromatase inactivent l'enzyme responsable de la synthèse des œstrogènes à partir de substrats androgéniques ; en conséquence, leur effet sur les niveaux d'œstrogène devrait être plus prononcé, ce que semble corroborer les résultats de l'étude de Hamood (78).

4.3.2.2 Chimiothérapie et diabète de type 2

Lors de l'administration d'une chimiothérapie pour CS, une augmentation du risque de développer un DT2 dans les 2 années suivantes a été observée ; elle n'est plus retrouvée 10 ans après la chimiothérapie (82).

Dans une population de femmes avec un CS n'ayant pas reçu de chimiothérapie, le risque de développer un DT2 est superposable à celui de la population générale.

Différentes hypothèses sont avancées pour expliquer l'augmentation de l'incidence du DT2 dans les 2 ans suivants le traitement par chimiothérapie. Les femmes ont pris du poids (83), un des facteurs de risque du DT2 (84). La chimiothérapie agit sur les follicules ovariens et entraîne une diminution des estrogènes qui favorise le DT2. Ce facteur est important chez les femmes avant la ménopause (82). Le rôle du traitement des nausées par les corticoïdes, effet secondaire fréquent, ne doit pas être négligé (82). Même une utilisation momentanée impacte le risque de développer un DT2 (85). En outre, on peut évoquer un biais méthodologique, le suivi très rapproché des patientes lors d'une chimiothérapie, favorisant une détection du DT2 précoce.

Des études complémentaires sont nécessaires pour explorer ces liens complexes.

5) Les perspectives

5.1 Les acquis sur le lien entre diabète de type 2 et cancer du sein

Les 4 facteurs de risque communs au DT2 et au CS sont l'âge, le surpoids, les erreurs diététiques et l'inactivité physique. Cependant, d'importance variable, les études sur les liens entre ces deux maladies nécessitent idéalement d'effectuer des analyses multivariées.

Une méta analyse comparant 578 768 DT2 et 5 756 091 non diabétique, rapporte que

lorsque ces ajustements ne sont pas faits, l'incidence, la prévalence et la mortalité du CS sont toujours augmentées chez les DT2 (3).

5.2 Les interrogations persistantes sur le lien entre diabète de type 2 et cancer du sein

1. Le DT2 favorise-t-il l'émergence et le développement du CS ?
2. Le traitement du DT2 a-t-il un impact sur l'évolution du CS ?
3. Quelles sont les raisons du retard diagnostique du CS chez les femmes avec un DT2 ?
4. Le CS favorise-t-il l'émergence du DT2 ?
5. Impact des traitements du CS sur le DT2 ?

6) Matériel et Méthodes

Notre étude a inclus toutes les patientes suivies et traitées au CHRU de Strasbourg pour un CS entre le 01/01/2001 et le 31/12/2015, ayant un âge ≥ 50 ans.

6.1 Définition des sources de données

Les sources de données étaient multiples, anonymisées et désidentifiées. Les informations des RCP concernant les patientes du CHRU de Strasbourg ont été recueillies de manière systématique au cours du temps. D'autres données ont été extraites des lettres de suivi, des comptes rendus opératoires et des fichiers du département d'information médicale (DIM). Les actes

thérapeutiques ont été comparés avec les données issues des codes de facturation de la classification commune des actes médicaux (CCAM). Les informations relatives à la survie des patientes ont été obtenues, soit avec les lettres de suivi, soit par recherche individuelle sur leur dernière venue au CHU, ou leur dernier prélèvement de sang.

6.2 Critères d'inclusion

Nous avons recueilli l'ensemble des données des patientes opérées pour un cancer invasif du sein ou un CCIS avec ou sans micro-invasion pendant la période définie.

Deux groupes ont été constitués ; le premier concerné les patientes avec un DT2, le deuxième groupe sans DT2 connu.

6.3 Critères d'exclusion

Patientes traitées dans une autre structure que le CHRU de Strasbourg.

Patientes suivies pour un diabète de type 1.

Patientes opérées d'une tumeur mammaire bénigne ou frontière, d'un CLIS, d'un lymphome mammaire ou d'une métastase intramammaire d'un carcinome primitif extramammaire

6.4 Modalités de suivi (30)

-Examen clinique tous les six mois pendant 5 ans, puis chaque année sans limite de date

-Mammographie et échographie : six mois après le traitement de radiothérapie, puis annuellement sans limite de date.

-Dosage de marqueurs tumoraux : pas de recommandation.

-L'IRM est l'examen de référence en cas de manque de fiabilité des autres examens morphologiques et en cas de suspicion de récurrence.

6.5 Critères réglementaires

Un projet hospitalier de recherche clinique monocentrique dénommé SENOMETRY dont le promoteur est le CHRU de Strasbourg (API 2015 HUS 6373) est actuellement en cours. Il vise à analyser, au moyen de la technologie des « big data » les caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques d'une cohorte de 10 000 patientes atteintes d'un CS depuis le 01/01/2000. Il a été enregistré sous le numéro Clinicaltrials.govNCT02810093. Plusieurs études ont été prévues à partir de cette cohorte dont notre travail sur le DT2. Les patientes ont signé un consentement éclairé pour l'utilisation anonymisée de leurs données.

6.6 Critères de jugement

L'étude visait à comparer au sein des groupes DT2 et témoins (T)

-les caractéristiques tumorales : cancer infiltrant ou in situ, taille tumorale, grade, atteinte ganglionnaire (N), présence de RE, RP, HER2, Ki-67.

-Les caractéristiques thérapeutiques : mastectomie partielle ou totale, lymphadénectomie sélective sentinelle (LSS), curage axillaire, chimiothérapie.

- Survie des deux groupes.

6.7 Méthodologie d'analyse des données et tests statistiques utilisés

Pour l'ensemble de l'étude SENOMETRY, une méthodologie d'automatisation de la structuration des données textuelles a été développée. Cette dernière a permis de réduire dans un

premier temps la complexité sémantique et syntaxique des documents. À cette fin, un dictionnaire de synonymes spécifiques à la sénologie a été créé. La construction de ce dictionnaire a utilisé l'algorithme Word2Vec (146) et a permis de saisir les abréviations et les formulations spécifiques à chaque corpus. Un moteur de règles a ensuite permis d'automatiser partiellement l'expertise humaine et de restituer la construction syntaxique. Grâce à cette méthodologie, les caractéristiques tumorales, thérapeutiques et pronostiques des cancers mammaires ont été extraites de nos différentes sources de données.

Le groupe DT2, a été constitué au moyen des fiches de RCP. Dans ces fiches ont été caractérisées DT2 celles pour lesquelles figure l'antécédent de DT2, ou la prise d'un traitement antidiabétique orale ou insulinique. Ainsi a été considéré comme diabétique toutes personnes ayant déclaré à l'interrogatoire : le DT2 ou la prise d'un traitement antidiabétique. Les mots clés ayant été recherché ont été les suivants : diabète de type 2, diabète non insulino dépendant, hyperglycémie, glucophage, metformine, januvia, janumet, diamicon, stacie, biguanide, sulfamide, glinide, novonorm, repaglinide, gliptine, trulicity, bydureon, byetta, victoza, galvus, insuline et Hba1c.

Les comparaisons de données quantitatives ont été faites au moyen du test de Student selon la distribution des variables. Les comparaisons pour les données qualitatives ont été effectuées par le test du chi-2, ou le test exact de Fisher en fonction des conditions de validité de ces tests. Les courbes de survie ont été construites en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Pour tous les tests employés, le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

7) Résultats

7.1 Population de l'étude

La population totale étudiée était de 5161 patientes, dont 456 patientes dans le groupe

DT2 et 4705 dans le groupe T. La base de données du service du CHRU de Strasbourg concernait 9441 patientes pour la période du 1er janvier 2001 au 31 décembre 2015. Le tableau IX permet de suivre l'effectif de la population après application des critères d'inclusions et d'exclusions.

Les patientes du groupe DT2 / T étaient significativement plus âgées (Âge médian de 70,10 ans contre 64,16 ans ($p < 0,01$), avaient un index de masse corporel significativement plus élevé (IMC moyen de 29,03 contre 25,41 kg/m^2) (Tableau X).

La prévalence du DT2 dans l'ensemble de notre population est de 9,6% soit plus de deux fois celle de la population générale.

Tableau IX: Suivi de l'effectif selon les critères d'inclusions et d'exclusions

	DT2	T	Total
	636	8805	9441
Patientes présentant des tumeurs classées comme cancéreuses selon la dernière version de l'AJCC	607	8208	8815
Patientes présentées en RCP entre le 01/01/2001 au 31/12/2015	500	6841	7341
Patientes dont l'âge était supérieur ou égal à 50 ans	456	4705	5161

Tableau X : Données extraites pour les indices de masses corporelles

IMC au moment du diagnostic (kg/m^2)	Groupe DT2		Groupe T	
(0,0, 18,5]	1	1,12	25	3,28
(18,5, 24,9]	17	19,10	323	42,39
(24,9, 29,9]	30	33,71	241	31,63
(29,9, 34,9]	21	23,60	105	13,78
(34,9, 39,9]	12	13,48	40	5,25
(39,9, 50,0]	8	8,99	28	3,67
Total	89	100,00	762	100,00

7.2 Caractéristiques tumorales.

7.2.1 Types de cancers

Les patientes DT2/T ont une fréquence de cancers de type infiltrant plus élevée (92,98 % (424/456) versus 84,42% (3972/4705) ($p < 0,01$), une fréquence de carcinomes canaux in situ plus bas (3,7% contre 9,9 %) ($p < 0,01$).

Il n'y avait pas de différence statistique concernant les cancers micro-invasifs.

Tableau XI: Répartition des types de tumeurs entre DT2 et groupe T

Types de cancer (%)	Groupe DT2		Groupe T	
	Nombre de Patientes	Pourcentage	Nombre de patientes	Pourcentage
Infiltrants	424	92,98	3972	84,42
Canalaire	309	76,76	3018	64,14
Lobulaire	58	12,72	531	11,29
Canalaire lobulaire	26	5,70	263	5,59
Canalaire mucineux	14	3,07	98	2,28
Mucineux	6	1,32	35	0,74
Canalaire médullaire	1	0,22	16	0,34
Lobulaire mucineux	2	0,44	4	0,09
Canalaire lobulaire mucineux	1	0,22	3	0,06
Médullaire	3	0,66	2	0,04
Canalaire métaplasique	1	0,22	1	0,02
Canalaire métaplasique mucineux	0	0,00	1	0,02
Métaplasique	2	0,44	0	0,00
Canalaire lobulaire médullaire	1	0,22	0	0,00
Micro-invasif	10	0,02	96	0,02
Canalaire	8	1,75	66	1,40
Lobulaire	0	0,00	2	0,04
Canalaire lobulaire	2	0,44	28	0,60
In Situ	17	3,7	464	9,9
Canalaire	15	3,29	340	7,23
Canalaire lobulaire	2	0,44	124	2,64
Autres et types non retrouvés	5	1,10	173	3,68

7.2.2 Taille des carcinomes infiltrants

Les patientes DT2/T avaient des tumeurs infiltrantes plus grandes. La taille moyenne était

de 27,63 mm contre 24,26mm (p< 0,01).

Tableau XII: Répartition de la taille des tumeurs infiltrantes en fonction de groupe DT2 ou T

Taille Tumorale	Groupe DT2		Groupe T	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
T 1	169	47,88	2004	59,79
T 2	149	42,21	1095	32,67
T 3	22	6,23	182	5,43
T 4	13	3,68	71	2,12
Total	353	100,00	3352	100,00

7.2.3 Grade des carcinomes infiltrants

Les patientes du groupe DT2/T avaient une fréquence de grade 1 plus bas (22,77% contre 30,49%) et des fréquences de tumeurs de grade 2 (46,86% contre 44,36%) et de grade 3 (30,37% contre 25,15%) plus élevées. Ces différences sont toutes significatives (p<0,001).

Tableau XIII: Répartition des grades en fonction du groupe

Grade	Groupe DT2		Groupe T	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Grade 1	87	22,77	1079	30,49
Grade 2	179	46,86	1570	44,36
Grade 3	116	30,37	890	25,15
Total	382,00	100,00	3539,00	100,00

Cette répartition reste la même après ajustement sur l'âge.

7.2.4 Atteinte ganglionnaire des carcinomes infiltrants

Les patientes DT2/T avaient un plus grand nombre de ganglions prélevés (Moyenne de 17,57 versus 10,13) ; et un nombre de ganglions atteints plus élevé (2,11 ganglions, versus 1,32) ($p < 0,001$) (tableau XV).

Nous n'avons pas trouvé de différence statistique entre les deux groupes concernant la fréquence des curages ganglionnaires et de la recherche ganglion sentinelle. (tableau XIV).

Tableau XIV: Caractéristique de la chirurgie axillaire dans le groupe DT2 versus T

Traitement	Groupe DT2		Groupe T	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Curage axillaire	229	63,97	2184	62,53
Ganglion sentinelle	129	36,03	1309	37,47
Total	358	100,00	3493	100,00

7.2.5 Facteurs immunohistochimiques des carcinomes infiltrants

7.2.5.1 RE et RP

Dans la population DT2, le taux de récepteur aux estrogènes était comparable à celui du groupe T et d'environ 87 %). Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour les taux de récepteurs à la progestérone (77,64% et 76,41%) . (Tableau XV)

7.2.5.2 HER2 et Ki-67

Nous n'avons pas trouvé entre les deux groupes de différences significatives des taux de tumeurs surexprimant HER2 (DT2 10,11 %, T 12,10%) ou Ki-67 (DT2 22,80%, T 20,11%).

(tableau XV)

Tableau XV: Caractéristiques tumorales pour les deux populations

	Groupe DT2				Groupe T	
	Test statistique	p-value	Moyenne	Proportion de positifs (%)	Moyenne	Proportion de positifs (%)
Taille de tumeur ⁽¹⁾	student	1,31E-03	27,63	-	24,26	-
RE ⁽¹⁾	chi2	NS _(5,26E-01)	-	87,07	-	87,40
RP ⁽¹⁾	chi2	NS _(2,24E-01)	-	77,64	-	76,41
HER2 ⁽¹⁾	chi2	NS _(3,4E-01)	-	10,11	-	12,1
KI67 ⁽¹⁾	student	NS _(3,5E-01)	22,8	-	20,11	-
Ganglions prélevés ⁽¹⁾	student	5E-02	17,57	-	10,13	-
Ganglions atteints ⁽¹⁾	student	1,05E-03	2,11	-	1,32	-

⁽¹⁾ Seuls les cas de cancers infiltrants sont considérés, et sont ajustés sur l'âge.

7.3 Caractéristiques thérapeutiques

7.3.1 Traitement chirurgical du sein des carcinomes infiltrants

Nous n'avons pas trouvé de différence significative, mais une tendance défavorable au groupe DT2, pour la fréquence d'un traitement conservateur (50,53 % contre 54,71 % dans le groupe T).

Tableau XVI: Caractéristique de la chirurgie mammaire dans le groupe DT2 versus T

Traitement	Groupe DT2		Groupe T	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Conservateur	191	50,53	2021	54,71
Non Conservateur	187	49,47	1673	45,29
Total	378	100,00	3694	100,00

7.3.2 Traitement par chimiothérapie et radiothérapie

Après ajustement sur l'âge, la fréquence de prescription d'une chimiothérapie a été plus élevée dans le groupe diabétique ; (DT2 56,56% versus T 50,40%) (P= 0,03).

La proportion respectives des patientes ayant reçu une radiothérapie n'est pas significativement différente (DT2 72,7% versus T 68,5% (p=0,09)

7.4 Participation au dépistage organisé

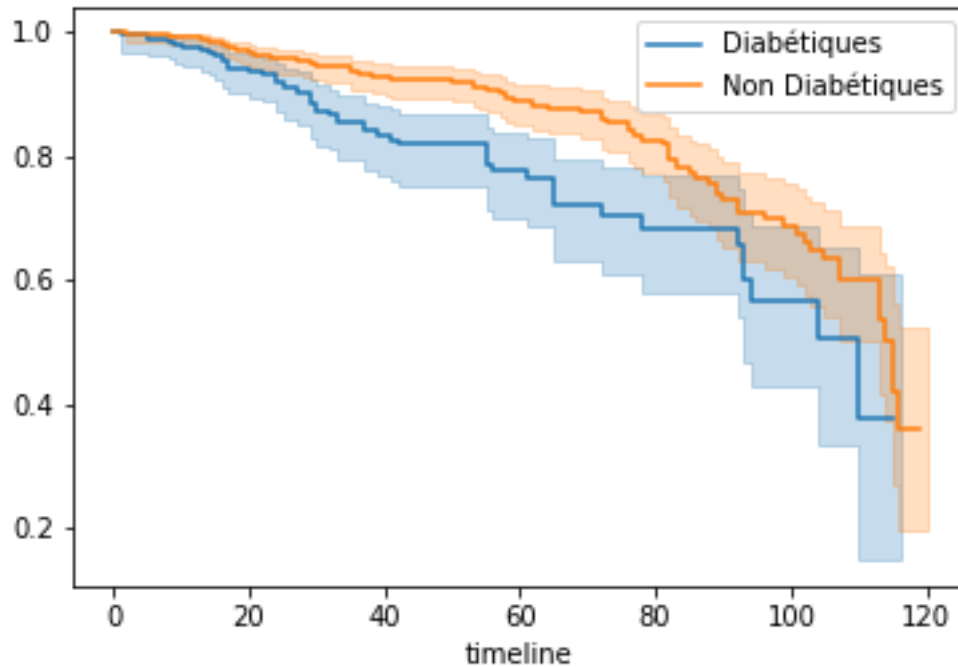
Le taux de participation au dépistage de la population DT2 était de 16,01% pour 52% chez les témoins de 52%, différence très significative.

7.5 Étude de survie

La comparaison des taux de survie globale à 5 ans a montré un taux plus bas dans le groupe DT2 (80,6 % contre 89 %) (p< 0,01) (figure 8). Ces résultats ont été établis sur 191 patientes DT2 et 1124 T, soit à partir de lettres de suivis, soit de recherche individuelle (DT2). Au total à 5 ans 154/191 des patientes DT2 et 1098/1224 T étaient en vie à 5 ans.

Sachant que la date limite d'inclusion des patientes était 2015, nous n'avons pas bénéficié d'un recul permettant d'évaluer pour l'ensemble de la population une survie à 5 ans. Nous avons qualifié de suivi les patientes ayant eu un suivi datant d'il y a moins de 1 an. Chez les patientes DT2 203/265 ont un suivi régulier. Au total sur la population diabétique nous avons 62 patientes perdues de vue sur 456.

Figure 8 : Analyse de la survie selon Kaplan-Meier (en mois) ajusté sur l'âge



8. Discussion

Notre étude cas témoins sur les particularités du CS d'une population de femmes suivies pour DT2 et issues de la cohorte du service est la plus importante étude française monocentrique. Le caractère monocentrique de notre étude a permis d'assurer une prise en charge homogène de toutes les patientes, de l'inclusion aux gestes chirurgicaux, des analyses anatomo-pathologiques aux choix thérapeutiques en RCP effectués par une même équipe, et jusqu'au suivi.

8.1 La population de notre étude

8.1.1 L'Âge

Notre étude met en évidence un âge moyen lors du diagnostic de CS plus avancé dans la population DT2 que dans la population T (70,10 ans / 64,16 ans). L'âge moyen de notre population T correspond à l'âge moyen publié par l'INC (9). Dans l'étude rétrospective de Behrouzi *et al* (86) à propos de 1021 patientes dont 218 diabétiques, l'écart entre les deux populations était de 6,3 ans au « profit » des DT2.

Dans l'étude de Lipscombe *et al* (87), étude canadienne qui a comparé 73 796 patientes DT2 et 391 714 patientes T, la population DT2 était moins âgée que la population T avec un risque augmenté de CS pour la seule tranche d'âge des 55-65 ans. Dans cette étude, un des critères d'exclusion était la non-participation au dépistage organisé. Or dans notre travail le taux de participation au dépistage organisé a été évalué et était de 16% dans la population DT2 contre 50 % dans la population T. Si le travail de Lipscombe est la démonstration que lorsque les femmes DT2 participent au dépistage organisé il n'y a pas de retard au diagnostic, nos résultats permettent de penser que l'âge plus avancé des DT2 avec CS est lié à ce faible taux de participation au dépistage. Ce phénomène a été étudié par T.J. Beckman *et al* (86). Il l'explique par la métaphore du « blind spot » (Angle mort). Il est paradoxal que des patientes suivies pour une maladie chronique ne bénéficient pas de cette politique de détection. Il semblerait que les médecins chargés des soins du DT2, concentrés sur l'équilibre de cette maladie métabolique et la prévention des comorbidités associées, la négligent et entraînent dans leur négligence les patientes ; le CS est alors principalement diagnostiqué lors de symptômes cliniques à un stade plus avancé que ne l'aurait permis le dépistage organisé. Ce phénomène est de plus en plus fréquent dans un système médical essentiellement développé autour de la prise en charge de

patients souffrant de monopathologie (88).

La gestion du DT2 exige de puiser quotidiennement dans ses ressources ne laissant que peu de place à la prévention du CS.

Certains travaux ont montré que les patientes DT2 avaient un plus faible statut socioéconomique (55), prédicteur reconnu de la santé des populations (55). L'équipe de Chan *et al* (89) au Canada a évalué l'impact du statut socio-économique sur la participation au dépistage organisé du CS. Ils ont étudié 504 288 femmes dont 188 759 diabétiques ; 63,8 % avaient participé au dépistage organisé. Les femmes DT2 étaient moins susceptibles d'y participer après ajustement sur le statut socioéconomique, l'âge et l'IMC (OR= 0,79 ; IC à 95 % : 0,78 - 0,80). Les femmes DT2 appartenant au quintile de statut socioéconomique le plus élevé ont aussi un taux de participation moindre (OR= 0,79 ; IC à 95 % : 0,75 - 0,83), indiquant que le statut socio économique n'est pas la seule explication au retard diagnostic.

8.1.2 Indice de masse corporelle

La différence d'IMC moyen entre nos deux groupes est majeure. (DT2 : 29,03 kg.m² contre T : 25,03 kg.m²). Ces résultats obtenus à partir d'un échantillon de nos deux populations sont proches des valeurs rapportées dans la littérature (55). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patientes DT2 était de 30,6 kg/m² contre 26,0 kg/m² chez les non-diabétiques après ajustement sur l'âge (55).

8.1.3 Prévalence du diabète de type 2

La prévalence du DT2 dans notre cohorte était plus importante que celle de la population générale : 9,6 % contre 4,2% (4). L'âge plus élevé de la population DT2 avec CS pourrait en être une explication, la prévalence du DT2 augmentant avec l'âge (pic de prévalence 80 ans (4))

Les méta-analyses de Liao *et al* (90) et Bernard *et al* (3) militent pour une association morbide de ces deux affections et est en faveur d'un effet délétère de la maladie diabétique sur la maladie du sein ; l'hyperestrogénie, l'hyperglycémie, l'hyperinsulinisme, l'inflammation chronique, propres au DT2 étant les principaux candidats à une accélération du développement du CS (69). Si une part de notre explication pour cet âge plus tardif repose sur une faible participation des DT2 au dépistage organisé, cet argument n'est pas retrouvé dans le travail de Murto *et al* (91). Dans cette étude canadienne la prévalence du DT2 d'une population avec CS était de 7.5%, taux comparable au taux de DT2 de la population générale. Alors que la participation au dépistage organisé était identique, l'âge des CS avec DT2 était plus élevé que celui des non DT2. Cette étude, après ajustement montrait un stade tumoral plus important chez les DT2 que chez les non-DT2 indépendamment de l'âge. Leur conclusion était que le pronostic des CS est plus mauvais chez les DT2 que dans la population non diabétique.

8.1.4 Caractéristiques tumorales

L'élément dominant dans notre travail est la proportion élevée de tumeurs infiltrantes dans la population DT2/T (92,98% versus 84,42 %), parallèlement au faible nombre de CCIS (3,7 % versus 9,9%). Le taux de CCIS de notre population témoin est proche du taux rapporté dans la population française entre 1990 et 2008 (10,7%), alors que le taux de tumeurs infiltrantes semble plus bas (84,42% versus 89,3%), selon l'institut de veille sanitaire en 2012 en France (87). Cette différence est probablement liée à notre technique et à notre analyse des pièces

opératoires, les coupes larges nous ayant amené à définir la catégorie des « CS micro-invasifs » qui inclue de petits cancers infiltrants pouvant passer inaperçu lors d'une analyse microscopique classique, catégorie qui n'apparaît pas dans la classification de l'INVS.

Cette fréquence plus élevée de cancers infiltrants chez les femmes DT2 peut être expliquée par l'âge, les effets propres du DT2 sur le CS, et par un retard de prise en charge lié à une participation très faible de cette population au dépistage organisé.

La taille moyenne des tumeurs du groupe DT2 était supérieure à celle de la population T. Cette taille élevée peut être expliquée par les mêmes causes que la haute fréquence de tumeurs infiltrantes, essentiellement l'âge avancé et les anomalies biologiques contemporaines du DT2.

L'argument en faveur d'une sévérité liée non au retard diagnostic mais au DT2 est développé dans une étude finlandaise (91). Ils ont étudié entre 1995 et 2013, 73 170 CS dont 11 676 soit 16 % de DT2. La couverture du dépistage organisé du CS était de 90,9 % de la population et il n'y avait aucune différence entre les taux de participation des deux groupes. Les auteurs ne décrivaient pas de retard diagnostic chez les DT2. En effet l'âge moyen du diagnostic des deux populations était comparable. En revanche, les CS de la population DT2 étaient à un stade plus avancé avec une augmentation de la mortalité globale. Cette étude milite en faveur d'un effet délétère du DT2 en induisant une plus grande sévérité au CS .

8.1.5 Survie

Le taux de survie de la population CS non diabétique est concordant avec celui du pays qui est de 87% (9). La mortalité ajustée sur l'âge est nettement supérieure dans la population DT2 avec un taux de survies à 5 ans de 80,6 % contre 89 % dans la population T.

8.2. Biais

Si notre travail est homogène concernant la saisie et la qualité des données sur le CS, homogénéité propre aux études monocentriques, sa principale carence est l'absence d'informations précises sur le DT2, son ancienneté, sa sévérité, son équilibre et le descriptif de toutes les comorbidités.

Ces éléments ont pu être analysés dans d'autres populations notamment dans les pays où il existe un registre national comme la Finlande. Dans l'équipe finlandaise de Murto *et al* (91), les données ont été recueillies en reliant la cohorte de l'étude sur le CS au Registre finlandais des soins de santé (HILMO) qui enregistre tous les diagnostics des visites à l'hôpital et les périodes de traitement pendant la période 1995-2013. Le couplage a été effectué à l'aide d'un code d'identité personnel unique qui est donné à chaque citoyen finlandais soit à la naissance, soit après avoir reçu l'autorisation de résidence pendant au moins un an. Les diagnostics de DT2, d'hypertension, de dyslipidémie, d'obésité et de coronaropathie ont été identifiés à partir du HILMO à l'aide du codage CIM-10 respectif. Pour les médicaments, la cohorte étudiée a été reliée à la base de données de prescription de l'Institution finlandaise d'assurance sociale (SII) en utilisant le code d'identité personnelle, qu'il s'agisse de l'utilisation des médicaments antidiabétiques, antihypertenseurs et hypocholestérolémiants au cours de la période 1995-2013. L'assurance maladie nationale couvre l'ensemble de la population finlandaise ; tous les achats de médicaments remboursés sont enregistrés dans la base de données. L'information comprend la classification ATC, la date de chaque achat, la posologie des médicaments, la taille de l'emballage et le nombre de renouvellements. Les antidiabétiques ont été identifiés en fonction des codes. Tous les médicaments ne sont disponibles en Finlande que sur prescription médicale, et en conséquence enregistrés dans la base de données des prescriptions.

L'ensemble de ces données a permis à l'équipe de Murto *et al* (91) l'appariement de différents groupes d'étude et la réalisation d'analyse multivariée permettant ainsi d'éviter les biais retrouvés dans notre étude. Nous pouvons citer en exemple l'absence de saisie des données concernant les complications vasculaires du DT2 qui ont pu jouer un rôle non négligeable dans la mortalité plus élevée de ce groupe.

Ainsi, peut-on affirmer que si l'exploitation de notre grande masse de données oncologiques a été facilitée par des outils modernes d'extraction (Big data), l'intelligence « artificielle » de ces techniques étant directement proportionnelle au choix et à la qualité des documents d'où les données sont extraites, un croisement de ces données avec les données sur le DT2 aurait permis d'affiner nos résultats et leur interprétation.

8.3 Perspectives

La prise de conscience de ces carences, une plus grande ouverture respective de tous les services de spécialité devraient permettre d'améliorer encore les formidables progrès que le développement de la spécialisation a permis. Les outils d'exploitation des données pourront donner toute leur puissance à la condition que le travail artisanal qui consiste à saisir les particularités de chaque patient, chaque individu étant unique, soit correctement fait, et suivi de saisie pour autoriser les études sur les grands nombres.

Pour améliorer la prise en charge de nos patientes, la sensibilisation des équipes soignantes est nécessaire. Le socle commun des connaissances de tous les médecins, médecins généralistes, endocrinologues, gynécologues et oncologues devrait être élargi et permettre d'éviter le piège du « blind spot » évoqué dans notre étude et illustré par le retard de détection du CS chez les diabétiques.

9) Conclusion

L'incidence du cancer du sein (CS) continue d'augmenter en France. Ainsi, avec 59 000 nouveaux cas et 12 000 décès en 2017, reste-il un problème majeur de santé publique. De même, l'incidence du diabète de type 2 (DT2) progresse avec en 2017, 71 000 nouvelles femmes déclarées.

L'association de ces deux pathologies n'est pas surprenante du fait de leur fréquence, de l'existence de facteurs de risque communs (ménopause, obésité, sédentarité...) ou de l'implication des thérapeutiques utilisées (rôle de certains antidiabétiques sur le CS, rôle de l'hormonothérapie sur le DT2).

L'intérêt de ce travail rétrospectif monocentrique était d'évaluer les particularités des CS chez des patientes atteintes d'un DT2 (Cohorte « Senometry ») afin d'en dégager les caractéristiques tumorales, thérapeutiques et évolutives, et de les comparer à celles des CS non diabétiques de cette même cohorte.

Toutes les patientes de la cohorte, opérées d'un CS dans l'Unité de sénologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre le 01/01/2001 et le 31/12/2015 et ayant un âge ≥ 50 ans ont été incluses. Ces 5161 patientes ont été réparties en deux groupes, le groupe DT2 de 456 patientes et le groupe témoins (T) de 4705 patientes.

L'importance numérique de cette cohorte et en conséquence la masse des données ont justifié l'utilisation des nouveaux outils issus du Big Data. L'analyse des dossiers a été faite par « traitement automatique du langage naturel ».

L'âge moyen du diagnostic du CS était de 70,10 ans dans le groupe DT2 et de 64,16 ans dans le groupe T. Les données biométriques partielles objective un IMC moyen du groupe DT2 nettement plus élevé que le groupe T.

Sur l'ensemble de la cohorte, 481 carcinomes canaux in situ, 106 carcinomes micro-invasifs et 4 396 carcinomes infiltrants ont été diagnostiqués.

La proportion de CCIS était significativement inférieure dans le groupe DT2 (3,7% versus 9,9%), alors que La proportion de carcinomes infiltrants y était supérieure (92,98% versus 84,42%).

La taille tumorale moyenne était plus grande dans le groupe DT2.

La proportion de carcinomes de grade 1 était plus basse dans le groupe DT2, alors que la proportion des grades 2 et 3 y étaient plus élevés.

Le taux de ganglions atteints était plus important dans le groupe DT2 et associé à une majoration du nombre de ganglions prélevés.

La détection des marqueurs immuno-histologiques ,(RE, RP, Ki67 et HER2) ne montrait pas différence significative.

La chirurgie tumorale a nécessité l'exérèse d'un plus grand volume mammaire et l'ablation d'un plus grand nombre de ganglions dans le groupe DT2, incluant un plus haut taux de chimiothérapie pour la population DT2. Aucune différence significative n'a été objectivée tant pour les indications et les modalités de la radiothérapie, que pour les prescriptions d'hormonothérapie. Ces données permettent de dire que ni l'âge plus avancé, ni les comorbidités du diabète ou une IMC plus élevée n'ont induit de sous-traitement carcinologique dans ce groupe. Ceci dit, le taux de survie globale à 5 ans d'un échantillon du groupe DT2 est plus bas que le taux des T.

Au total, notre travail a montré une proportion de tumeurs à un grade plus avancé, associé à un excès de mortalité malgré une prise en charge thérapeutique adaptée chez les patientes ayant un DT2.

De nombreux facteurs peuvent expliquer ces particularités du CS chez ces patientes. L'hyperinsulinisme, l'hyperglycémie et l'inflammation chronique ont un impact démontré sur la croissance des cellules cancéreuses. De plus, l'hyperestrogénie liée au surpoids et à la présence d'aromatase dans les adipocytes favorise la prolifération des CS hormonodépendants.

Mais, le résultat principal permis par l'analyse de ces « big data » avec croisement des données de notre étude avec celles issues des dépistages ADEMAs et AMODEMACES est la mise en évidence d'un très faible taux de participation au dépistage organisé, d'environ 16% pour le groupe DT2 versus 52% pour le groupe T.

Ce constat est probablement un des facteurs principaux des diagnostics tardifs chez une population pourtant suivie pour une maladie chronique. Il peut s'agir d'un phénomène de « Blind spot » ou « angle mort » ; les mobilisations respectives de la patiente et du clinicien généraliste ou du diabétologue autour du diabète et de ses complications font passer au deuxième plan les autres problèmes. Ce phénomène est de plus en plus fréquent dans un système médical essentiellement développé autour de la prise en charge de patients souffrant de monopathologie (92).

Une prise de conscience de ces résultats par la communauté médicale nous paraît essentielle. En pratique, les médecins confrontés à des patientes ayant un DT2, ont un rôle majeur, non seulement pour la mise en place des règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les déséquilibres nutritionnels, l'obésité et la sédentarité, mais aussi pour l'encouragement à la participation de ces femmes au dépistage organisé du CS. De même, une sensibilisation des

patientes ayant un DT2 sur les liaisons dangereuses qui peuvent exister entre le CS et le DT2 pourrait impliquer les associations de patientes et les patients-experts, afin que l'interventionnisme remplace le fatalisme.

Vu et approuvé **25 SEP. 2018**

Strasbourg, le 29 juillet 2018

Le président du Jury de Thèse



Professeur Carole MATHELIN

Vu et approuvé

Strasbourg, le ~~25 SEP. 2018~~

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Annexe

Cynécologie Obstétrique & Fertilité 44 (2016) 701–711



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes



Breast cancer and diabetes mellitus: Complex interactions

L. Bernard^{a,*}, N. Reix^{b,c}, J.-C. Benabu^a, V. Gabriele^a, C. Mathelin^{a,d}

^a Unité de sénologie, hôpital Haute-pierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, CHRU, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France

^b Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France

^c ICube UMR 7357, université de Strasbourg/CNRS, fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), 67412 Illkirch-graffenstaden, France

^d IGBMC, institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, biologie du cancer, CNRS UMR 7104, Inserm U964, université de Strasbourg, 67400 Illkirch-graffenstaden, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 29 juin 2016
Accepté le 9 septembre 2016
Disponible sur Internet le 9 novembre 2016

Mots clés :
Risque de cancer du sein
Diabète de type 2
Incidence
Mortalité
Méta-analyse

Keywords:
Breast cancer risk
Mellitus diabetes
Incidence
Mortality
Meta-analysis

RÉSUMÉ

L'objectif de cette revue de littérature était de quantifier l'incidence et la mortalité du cancer du sein chez les femmes traitées pour un diabète de type 2 et d'analyser les liens complexes existant entre ces deux maladies fréquentes.

Méthodes. – Les articles analysés ont été extraits de la base de données PUBMED de 2000 à 2015. Au total, 22 études cas/témoins ou de cohortes ont été retenues, permettant la réalisation d'une méta-analyse.

Résultats. – L'incidence du cancer du sein chez les femmes diabétiques est augmentée de manière significative pour les cohortes (RR = 1,32 ; 95 % CI : 1,06–1,65) et non significative pour les études cas/témoins (RR = 1,46 ; 95 % CI : 0,99–2,16). La mortalité globale des femmes diabétiques ayant un cancer du sein est significativement augmentée (RR = 1,53 ; 95 % CI : 1,23–1,90).

Discussion. – Les liens existants entre diabète et cancer du sein sont expliqués par des facteurs de risque communs (surpoids/obésité, erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives, sédentarité), des modifications biologiques et l'impact de certains traitements anti-diabétiques et anti-hormonaux.

Conclusion. – Les médecins confrontés à une patiente diabétique traitée pour un cancer du sein ont un rôle pour choisir le meilleur anti-diabétique et mettre en œuvre des mesures hygiéno-diététiques. Les femmes diabétiques sans cancer du sein devraient participer aux programmes organisés de dépistage et bénéficier d'un examen clinique mammaire annuel.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The aim of this literature review was to quantify the incidence and mortality of breast cancer for women treated for a diabetes mellitus and to analyze the complex relationship between these two common diseases.

Methods. – The articles analyzed were extracted from the PubMed database from 2000 to 2015. A total of 22 case/control studies or cohorts were retained, allowing the realization of a meta-analysis.

Results. – The incidence of breast cancer for women with diabetes is significantly increased for cohorts (RR = 1.32; 95% CI: 1.06 to 1.65) and not significantly for case/control studies (RR = 1.46; 95% CI: 0.99 to 2.26). Overall, mortality of women with breast cancer is significantly increased for diabetic patients compared with non-diabetic patients (RR = 1.53; 95% CI: 1.23 to 1.90). The links between diabetes and breast cancer are explained by common risk factors (overweight/obesity, qualitative and quantitative dietary errors, physical inactivity), biological changes and the impact of some anti-diabetic treatments or hormone therapy.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : laure.bernard@chru-strasbourg.fr (L. Bernard).

Conclusion. – Physicians facing a diabetic patient treated for breast cancer have a role in choosing the best anti-diabetic treatment and implementing lifestyle modifications. Diabetic women without breast cancer should participate in organized breast screening programs and have an annual breast clinical examination.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La prévention primaire du cancer du sein (CS) porte sur les différents facteurs de risques modifiables associés à la survenue de cette maladie. Les principaux facteurs liés au mode de vie sont le surpoids ou l'obésité après la ménopause, l'inactivité physique et les erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives [1–4]. Le diabète de type 2 (DT2) a en commun la plupart de ces facteurs de risque. Le DT2 et le CS ont donc des liens épidémiologiques, mais aussi biologiques.

Sur le plan épidémiologique, ces pathologies représentent d'importants problèmes de santé publique. La prévalence du DT2 en France est de 3,8 % chez la femme, soit environ 900 000 cas [5]. La prévalence du CS à 10 ans (nombre de femmes vivantes ayant déclaré un CS dans les 10 années) est de 1,6 %, soit de 383 310 cas [6]. L'âge moyen de survenue du CS et du DT2 est respectivement de 61 ans et de 64,8 ans [4,5]. Même s'il est avéré que l'on observe plus de CS chez les femmes ménopausées avec DT2 [7], il est toutefois difficile de dire si le DT2 est un facteur de risque indépendant de CS ou si leur association est liée au même terrain à risque.

Le DT2 est caractérisé par une hyperglycémie liée, soit à un défaut de l'action de l'insuline (insulino-résistance), soit à une insuffisance de sécrétion d'insuline (insulinopénie relative). L'insulinopénie peut s'aggraver avec l'âge pouvant mener jusqu'au diabète insulino-dépendant [8]. Le DT2 est précédé par un état de pré-diabète. Ce dernier est défini par une hyperglycémie à jeun entre 1,10 g/L (6,1 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises, et/ou une intolérance au glucose qui se définit par une glycémie entre 1,4 g/L (7,8 mmol/L) et 1,99 g/L (11,0 mmol/L), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose. Il faut alors mettre en place des mesures de prévention pour freiner l'évolution vers le DT2 (modification qualitative et quantitative de l'alimentation, activité physique...) [8]. Le diagnostic de DT2 est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises ou par une glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée (même après un repas).

Sur le plan biologique, des modifications métaboliques du DT2 ont un impact sur la glande mammaire. L'insulino-résistance observée au cours du DT2 du surpoids ou de l'obésité, est responsable d'un hyperinsulinisme pouvant stimuler la croissance des cellules mammaires équipées de récepteurs à l'insuline [9]. Le mécanisme impliqué passe par l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et par son récepteur (IGF-1R) en dehors de tout effet direct des récepteurs hormonaux [9]. De plus, les cellules adipeuses, en nombre supérieur chez les femmes en surpoids ou obèses, possèdent une aromatasase à l'origine d'une hyper-estrogénie locale, dont on connaît son rôle dans le développement du CS [10].

Afin de clarifier l'association DT2 et CS, nous avons réalisé une revue de la littérature portant sur l'ensemble des cohortes prospectives et rétrospectives et des études de cas/témoins publiées ces 15 dernières années. L'objectif de cette revue était de quantifier, à partir d'une méta-analyse, l'incidence et la mortalité du CS chez les femmes ayant un DT2 et d'analyser les liens complexes, à la fois épidémiologiques et biologiques existants entre ces deux maladies fréquentes.

2. Matériel et méthodes

Nous avons sélectionné les articles originaux en langue anglaise dans la base de données PUBMED sur une période allant de 2000 à 2015 inclus, en combinant plusieurs mots clés (Fig. 1). En associant « breast cancer », « diabetes mellitus » et « prospective », nous avons retenu 4 études sur 56. En élargissant notre recherche avec les mots clés suivants « breast cancer », « incidence » et « diabetes mellitus », nous avons sélectionné 19 séries sur 383, dont 4 étaient déjà retenues. En combinant les mots « breast cancer », « mortality » et « diabetes mellitus », nous avons retrouvé les mêmes articles. Trois articles supplémentaires ont été retenus avec l'analyse de la bibliographie des articles précédemment choisis. Tous les articles dont le sujet n'était pas en rapport direct avec l'étude ont été exclus ainsi que les études réalisées sur des modèles animaux ou à partir de cultures cellulaires, ou portant sur les pathologies mammaires frontières, les mastopathies bénignes diabétiques, les cas cliniques et les revues de littérature. Les articles concernant le diabète de type 1 ou ceux dont le type de diabète n'était pas précisé ont été exclus.

Les méta-analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel *Review Manager* (RevMan) version 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

3. Résultats

Nous avons retenu 22 articles, dont 4 études de cohortes prospectives, 11 études de cohortes rétrospectives et 7 études cas/témoins traitant de l'association entre CS et DT2 (Fig. 1). Les principaux résultats ont été ajustés en fonction de l'âge, l'indice de masse corporel et le statut ménopausique. Les variables d'ajustements sont présentées dans les Tableaux 1 et 2.

3.1. Incidence et prévalence du CS chez les femmes ayant un DT2

3.1.1. Incidence

Sur les 4 études prospectives (Tableau 1), 2 avaient pour objectif d'évaluer l'incidence du CS de 2 populations, avec et sans DT2 [7,11]. Une de ces études [7], réalisée sur un important effectif, 116 488 femmes avec un suivi de 22 ans (Tableau 1), a rapporté une augmentation significative mais modérée du risque de développer un CS chez les patientes avec DT2 (HR = 1,17 ; 95 % CI : 1,01–1,35 [7]). L'analyse des résultats en sous-groupe a suggéré une augmentation du risque chez les patientes ménopausées et aucune chez les patientes non ménopausées [7]. Dankner R et al. [12] ont également retrouvé chez des patientes avec un DT2 et en post-ménopause, un risque statiquement accru de CS (HR = 1,12 ; 95 % CI : 1,06–1,18). De façon intéressante, Michels et al. [7] ont montré une augmentation du risque de cancer mammaire hormono-dépendant dans la population diabétique (récepteurs hormonaux positifs : RR = 1,22 ; 95 % CI : 1,01–1,47), sans augmentation du risque de cancers non hormono-dépendants dans cette même population (récepteurs hormonaux négatifs : RR = 1,13 ; 95 % CI : 0,79–1,62). Une étude comportant un effectif plus faible (de 10 fois environ) [11] n'a pas mis en évidence de lien entre ces deux pathologies (Tableau 1).

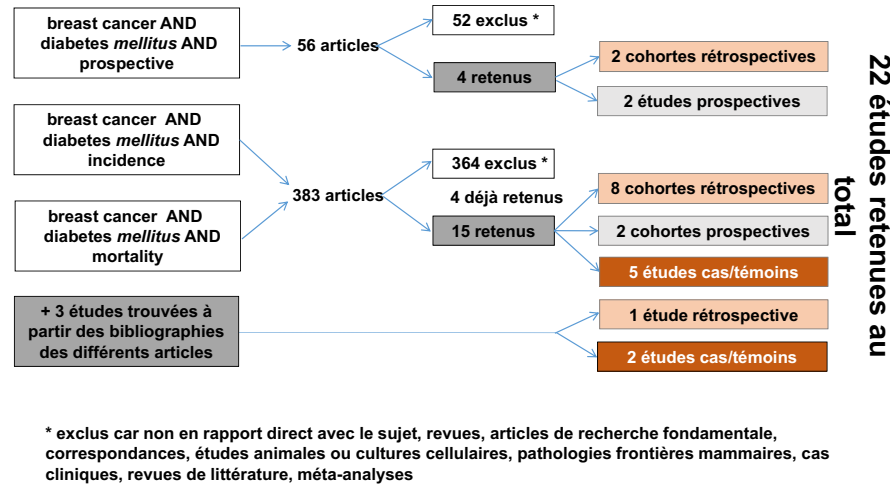


Fig. 1. Méthodologie de choix des études.

Sur les 11 études rétrospectives, 9 avaient pour objectif d'évaluer l'incidence du CS dans la population diabétique versus une population non diabétique. Sept [13–19] ont montré une augmentation du risque de CS dans la population diabétique dont l'étude de Hsieh et al. [13] ayant comparé 348 488 femmes sans diabète avec 30 227 femmes ayant un DT2, l'âge étant la seule variable d'ajustement (OR = 1,176 ; 95 % CI : 1,149–1,204). Dans l'étude de Lin et al. [18], l'effectif était plus important. Les auteurs ont comparé 4 225 517 femmes non diabétiques avec 239 473 diabétiques. Les facteurs d'ajustement étaient l'âge et les informations du registre du *National Health Insurance* (NHI). Ils ont retrouvé une augmentation du risque de CS dans la population diabétique avec un *Standard incidence ratio* (SIR) = 1,14 ; 95 % CI : 1,09–1,18. Lipscombe et al. ont également retrouvé après ajustement une augmentation du risque de CS (HR = 1,21 ; 95 % CI : 1,09–1,35). Cependant, du fait de l'origine taiwanaise de la population incluse dans ces études, il n'est pas exclu que certains polymorphismes génétiques aient eu un impact sur le risque de CS et de DT2. La conclusion de l'étude de Zhang et al. [19] a été similaire mais sans variable d'ajustement (SIR = 2,209 ; 95 % CI : 1,487–2,93). Les études de Lipscombe et al., Redaniel et al., Tseng [14,15,17] qui comportaient des effectifs importants n'ont confirmé cette augmentation du risque qu'avant l'ajustement (OR = 2,62 ; 95 % CI : 2,31–2,91 [14], OR = 1,29 ; 95 % CI : 1,16–1,44 [15], HR = 1,09 ; 95 % CI : 1,02–1,16 [17]). Après ajustement par l'âge, le traitement par estrogènes, l'index de masse corporelle (IMC) et le statut ménopausique, l'incidence entre les deux groupes n'était plus différente (OR = 1,13 ; 95 % CI : 0,96–1,32 [14], HR = 1,12 ; 95 % CI : 0,98–1,29 [15], HR = 1,07 ; 95 % CI : 1,00–1,15 [17]). De même, 2 autres séries n'ont pas retrouvé cette augmentation du risque de CS dans la population diabétique [20,21]. L'étude de Bowker et al. [20] a comparé deux populations de 84 506 femmes diabétiques et 84 506 non diabétiques, en prenant comme variables d'ajustement l'âge, le niveau socioéconomique, le statut ménopausique et l'activité physique. Cette étude n'a pas retrouvé d'augmentation de CS que ce soit avant ou après la ménopause (respectivement HR = 0,93 ; 95 % CI : 0,76–1,13 et HR = 1,01 ; 95 % CI : 0,92–1,21). La petite série de Magliano et al. [21] qui ne comprenait que 622 femmes avec un DT2 n'a pas montré de sur-risque de CS (HR = 0,86 ; 95 % CI : 0,52–1,36).

Des 7 études cas/témoins, 5 [22–26] ont conclu à une augmentation du risque de CS dans la population diabétique. Un lien très fort entre CS et DT2 a été retrouvé avec un *odds ratio* ajusté (ORa) égal à 8,4 % ; 95 % IC : 1,7–41 [23]. Les populations comparées étaient très inégales : 3 des 43 femmes avec CS avaient un DT2 préexistant, contre 10 dans le groupe des 860 cas sans CS. Pour Ronco et al. [24], une augmentation du risque de CS a été retrouvée seulement chez les femmes ménopausées ayant un DT2 (ORa = 1,92 ; 95 % CI : 1,04–3,52). Cette donnée a été confirmée par Jung et al. [26], avec un risque de CS plus élevé chez les femmes ménopausées diabétiques (ORa = 1,44 ; 95 % CI : 1,03–2,01). Il n'a pas été retrouvé de lien entre DT2 et CS en pré-ménopause (ORa = 1,85 ; 95 % CI : 0,62–5,50) [26]. Tous ces résultats ont été obtenus après ajustement. Selon Wang et al. [22], lorsque les deux populations, diabétique versus non diabétique, sont comparées avant ajustement, une augmentation du risque de CS chez les DT2 est trouvée (OR = 3,35 ; 95 % CI : 1,02–11,01) ; après ajustement des variables, ce lien est effacé (ORa = 3,49 ; 95 % CI : 0,95–12,81). Sanderson et al. [27] n'ont pas trouvé d'augmentation du CS dans la population diabétique (ORa = 1,09 ; 95 % CI : 0,82–1,45).

Afin d'évaluer l'incidence du CS chez les femmes ayant un DT2, nous avons mené deux méta-analyses. La première, réalisée à partir de 8 études de cohorte a mis en évidence une augmentation significative du risque de développer un CS chez les femmes ayant un DT2 (RR = 1,32 ; 95 % CI : 1,06–1,65) (Fig. 2). La deuxième concernant les études cas/témoins n'a pas montré d'augmentation significative de ce risque (RR = 1,46 ; 95 % CI : 0,99–2,16) (Fig. 3).

3.1.2. Prévalence

Nous avons retrouvé une seule étude s'intéressant à la prévalence du CS en fonction du statut diabétique (pré-diabète et DT2) ou absence de diabète. Elle a inclus 164 572 femmes dont 1003 avaient un CS [28]. La prévalence du CS dans les populations ayant un pré-diabète ou un DT2 était plus élevée avec respectivement une prévalence ratio (PR) = 1,38 ; 95 % CI : 1,13–1,70 et PR = 1,56 ; 95 % CI : 1,21–2,00.

Tableau 1

Auteurs, années de publication	Pays, période de suivi	Population choisie et nombre de femmes	Variabiles d'ajustement	Résultats concernant l'incidence du CS, la mortalité et la prévalence	Autres événements étudiés
Yeh et al. 2012 [11]	États-Unis 1989 à 2006 Suivi : 17 ans	Cohorte prospective : âge > 30 ans Pas d'histoire personnelle de cancer 10 131 non diabétiques dont 38 décédées par CS et 109 toutes causes confondues 336 diabétiques dont une décédée par CS et 10 toutes causes confondues	L'âge, l'IMC, l'HTA et l'utilisation d'un traitement anti-hypertenseur ou hypolipémiant, le tabac, le niveau éducatif, le statut hormonal, l'utilisation d'une contraception ou d'un THS	Incidence : pas d'augmentation du risque de CS dans la population diabétique (HR=1,07 ; 95 % CI : 0,61–1,87) Mortalité liée au CS : pas d'augmentation de risque de mortalité par CS ; (HR=1,27 ; 95 % CI : 0,17–9,73) Mortalité toutes causes confondues : augmentation du risque de mortalité dans la population DT2 (HR=2,48 ; 95 % CI : 1,23–4,98)	ND
Michels et al. 2003 [7]	États-Unis 1976 à 1998 Suivi : 22 ans	Cohorte prospective : âge > 30 ans et sans histoire personnelle de cancer 113 573 non diabétiques dont 5403 ont eu un CS 2913 diabétiques dont 202 ont eu un CS	L'âge, l'histoire des pathologies bénignes du sein, l'IMC à 18 ans, l'IMC au moment de l'étude, l'âge de la ménarche, l'âge de la première naissance, le statut ménopausique, l'AP et la consommation d'alcool, la taille, la parité, la prise de THS	Incidence : légère augmentation du risque de CS dans la population diabétique (HR =1,17 ; 95 % CI : 1,01–1,35) Mortalité : pas de lien statistique (HR=0,98 ; 95 % CI : 0,72–1,32)	En fonction du type de cancer : RH+ : augmentation du risque de CS lié au diabète (HR=1,22 ; 95 % CI : 1,01–1,47) RH- : pas de lien (HR=1,13 ; 95 % CI : 0,79–1,62) Évaluation de l'impact de la durée d'exposition au DT2 : Seule augmentation trouvée pour un suivi entre 10 et 15 ans (RR=1,39 ; 95 % CI : 1,01–1,91), reste étant non significatif ND
Coughlin et al. 2004 [30]	États-Unis 1982 à 1998 Suivi : 16 ans	Cohorte prospective : âge > 30 ans et sans histoire personnelle de cancer 562 135 non diabétiques dont 4106 CS sont décédées 26 186 diabétiques dont 240 CS sont décédées	L'âge, le niveau d'éducation, le tabac, la consommation d'alcool, la consommation de viande, l'IMC, l'origine ethnique, l'AP, le nombre d'enfant, l'âge de la première grossesse, l'âge de la ménarche, le statut ménopausique	Mortalité : augmentation du risque dans la population ayant un DT2 (RR=1,27 ; 95 % CI : 1,11–1,45)	ND
Bi et al. 2014 [28]	Chine 2011 à 2012 Pas de suivi	Cohorte prospective : étude de la prévalence des cancers chez 164 572 diabétiques dont 1003 ont eu un CS Étude de la prévalence en fonction du statut diabétique à savoir pré-DT2, DT2 ou non DT2	Les informations générales : l'âge, l'ethnie, le statut marital, l'activité professionnelle. Le niveau socioculturel, l'histoire médicale, l'AVC, les troubles cardiovasculaires, la dépression, l'utilisation de médicaments Le mode de vie : la consommation d'alcool, de la cigarette, de thé, et la diététique, le temps passé devant la télévision, la durée de sommeil et sa qualité	Prévalence : augmentation du risque de CS dans le pré-diabète et diabète avec respectivement (PR=1,38 ; 95 % CI : 1,13–1,70) et (PR=1,56 ; 95 % CI : 1,21–2,00)	ND
Lipscombe et al. 2013 [16]	Canada 1996 à 2008. Suivi : 12 ans	Cohorte rétrospective : femmes ayant un CS de faible stade et de plus de 55 ans 24 976 femmes ayant un CS ont été suivies en moyenne 5 ans dont 2440 ont développé un DT2 124 880 femmes sans CS, dont 12 136 ont développé un DT2	L'âge, les comorbidités telles l'atteinte rénale, cardiovasculaires, les AVC, les accidents thromboemboliques, le lieu de provenance et résidence, l'adjonction de chimiothérapie adjuvante	Incidence : légère augmentation du risque de développer un DT2 lorsqu'on a un CS par rapport au reste de la population générale. Cela devient significatif après 2 ans : (HR=1,07 ; 95 % CI : 1,02–1,12) et continue d'augmenter pour être à 10 ans (HR=1,21 ; 95 % CI : 1,09–1,35)	Traitement par chimiothérapie augmente le risque de DT2 dans les 2 années suivants la chimiothérapie : (HR=1,24 ; 95 % CI : 1,12–1,38) puis devient non significatif à 10 ans (HR=1,08 ; 95 % CI : 0,79–1,48) La population ne recevant pas de chimiothérapie a une augmentation du risque de développer un DT2 après 3 ans (HR=1,06 ; 95 % CI : 1,01–1,11) et augmente après 10 ans (HR=1,24 ; 95 % CI : 1,10–1,38)

Tableau 1 (Suite)

Auteurs, années de publication	Pays, période de suivi	Population choisie et nombre de femmes	Variables d'ajustement	Résultats concernant l'incidence du CS, la mortalité et la prévalence	Autres évènements étudiés
Magliano et al. 2012 [21]	Australie 1993 à 2010 Suivi : 17 ans	Cohorte rétrospective : 622 diabétiques dont 22 ont eu un CS. La population non diabétique n'est pas décrite	Pas d'ajustement	Incidence : pas d'augmentation du risque de CS (HR=0,86 ; 95 % CI : 0,52–1,36)	ND
Bowker et al. 2011 [20]	Canada 1996 à 2006 Suivi : 10 ans	Cohorte rétrospective : femmes dont l'âge est > à 30 ans 84 506 non diabétiques dont 1203 ont eu un CS 84 506 diabétiques dont 1178 ont eu un CS	L'âge, le niveau socioéconomique, le statut ménopausique, l'AP	Incidence : aucun lien statistique est retrouvé que ce soit en post-ménopause (HR=1,01 ; 95 % CI : 0,92–1,21) ou en pré-ménopause (HR=0,93 ; 95 % CI : 0,76–1,13)	ND
Zhang et al. 2012 [19]	Chine 2002 à 2008 Suivi : 6 ans	Cohorte rétrospective : 4155 femmes ayant un DT2 dont 36 ont eu un CS	Pas d'ajustement Comparaison de deux populations brutes	Incidence : augmentation du risque du CS dans la population DT2 (SIR=2,209 ; 95 % CI : 1,487–2,93)	ND
Redaniel et al. 2012 [15]	Angleterre 1987 à 2007 Suivi : 20 ans	Cohorte rétrospective : 30 210 non diabétiques dont 714 ont eu un CS 52 657 diabétiques dont 873 ont eu un CS	L'âge, le statut ménopausique, la région d'origine, l'IMC, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'hystérectomie, le niveau de précarité	Incidence : sans variable d'ajustement, on retrouve une augmentation de risque de CS dans la population DT2 (OR=1,29 ; 95 % CI : 1,16–1,44), retrouvé uniquement dans la population post ménopausique (OR=1,31 ; 95 % CI : 1,17–1,47) Avec variables d'ajustement, pas de lien statistique (HR=1,12 ; 95 % CI : 0,98–1,29) et n'est plus retrouvé en post-ménopausique (HR=1,13 ; 95 % CI : 0,98–1,29) Mortalité toutes causes confondues est deux fois plus importante sans ajustement chez les patientes ayant un DT2 et un CS (HR=2,14 ; 95 % CI : 1,77–2,60) Légèrement augmentée si CS avec un DT2 après ajustement (HR=1,49 ; 95 % CI : 1,17–1,88)	Aucun lien statistique avec les différents traitements pour le DT2 et le CS n'ont été mis en évidence
Lipscombe et al. 2006 [17]	Canada 1994 à 2002 Suivi : 8 ans	Cohorte rétrospective : femmes de 55 à 79 ans, avec un suivi médian de 4,5 ans 391 714 non diabétiques dont 5096 ont eu un CS 73 796 diabétiques dont 1011 ont eu un CS	L'âge, le revenu et l'AP, le traitement par estrogènes	Incidence : sans ajustement, on observe une augmentation du risque de CS (HR=1,09 ; 95 % CI : 1,02–1,16) Après ajustement, il ne persiste pas d'augmentation du risque de CS (HR=1,07 ; 95 % CI : 1,00–1,15)	ND
Kiderlen et al. 2013 [32]	Hollande 1997 à 2011 Suivi médian de 6 ans	Cohorte rétrospective : 2619 non diabétiques dont 916 ont eu un CS 505 diabétiques dont 227 ont eu un CS De 2009 à 2011 recueils des caractéristiques pour observer l'impact sur la survie en fonction des comorbidités	L'âge, le stade de la maladie, l'histologie, les récepteurs hormonaux, la chirurgie du sein et du creux axillaire, la radiothérapie, le traitement hormonal, la chimiothérapie, le nombre de comorbidités ^a autres que le DT2	Récidive : pas de lien statistique dans la population diabétique (HR=0,77 ; 95 % CI : 0,59–1,01)	Mortalité : dans la population DT2 sans comorbidités ^a , pas d'augmentation de la mortalité (HR=0,85 ; 95 % CI : 0,55–1,33) DT2 avec comorbidités ^a : augmentation de la mortalité (HR=1,70 ; 95 % CI : 1,44–2,01) Comorbidités ^a sans DT2 augmentation de la mortalité (HR=1,37 ; 95 % CI : 1,20–1,56)
Schrauder et al. 2011 [31]	Allemagne 1993 à 2008	Cohorte rétrospective : il a été retenu 4056 CS dont 3780 non diabétiques et 276 diabétiques	L'âge, l'IMC, le stade de la tumeur, l'immunohistochimie de la tumeur, le statut hormonal	Mortalité : augmentation dans la population ayant un DT2 (HR=1,90 ; 95 % CI : 1,49–2,48)	ND
Hsieh et al. 2012 [13]	Taiwan 2000 à 2008	Cohorte rétrospective : 348 488 non diabétiques dont 4042 ont eu un CS 30 227 diabétiques dont 665 ont eu un CS	L'âge	Incidence : augmentation de risque de CS dans la population diabétique (OR=1,111 ; 95 % CI : 1,018–1,80)	Augmentation de risque de CS quand traitement par insuline et sulfamides versus metformine respectivement (OR=1,630 ; 95 % CI : 0,604–4,396) et (OR=1,765 ; 95 % CI : 1,030–3,024)

Tableau 1 (Suite)

Auteurs, années de publication	Pays, période de suivi	Population choisie et nombre de femmes	Variabes d'ajustement	Résultats concernant l'incidence du CS, la mortalité et la prévalence	Autres événements étudiés
Lin et al. 2014 [18]	Taiwan 1997 à 2007 Suivi : 10 ans	Cohorte rétrospective : âge > 20 ans 4 225 517 non diabétiques dont 42 441 ont eu un CS 239 473 diabétiques dont 2934 ont eu un CS	L'âge, l'assurance premium et le degré d'urbanisation en fonction du lieu d'enregistrement au NIH programme	Incidence : augmentation du risque du CS au sein de la population DT2 (SIR = 1,14 ; 95 % CI : 1,09–1,18)	ND
Tseng et al. 2014 [14]	Taiwan 2003 à 2005 Suivi : 3 ans	Cohorte rétrospective : exclusion des hommes et DT1 438 995 non diabétiques dont 871 ont eu un CS 62 752 diabétiques dont 326 ont eu un CS	L'âge, la prise de traitement (statine, IEC, et ADO), le diagnostic anatomopathologique, et les moyens mis en œuvre pour la découverte du CS, la consommation d'alcool, l'IMC, le statut ménopausique, l'HTA, les AVC, la BPCO	Incidence : Sans ajustement : augmentation du risque du CS (OR = 2,62 ; 95 % CI : 2,31–2,91). Après ajustement : pas d'augmentation de risque de CS dans la population diabétique (OR = 1,13 ; 95 % CI : 0,96–1,32)	ND

CS : cancer du sein ; DT2 : diabète de type 2 ; AVC : accident vasculaire cérébral ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; HR : hazard ratio, SIR : standardized incidence ratio ; PR : prévalence ratio ; RR : risque relatif ; CI : intervalle de confiance ; OR : odd ratio ; IMC : indice de masse corporelle ; HTA : hypertension artérielle ; THS : traitement hormonal substitutif ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; ADO : traitement anti-diabétique oral, AP : activité physique ; RH : récepteurs hormonaux ; NHI : National Health Insurance ; ND : not done.

^a Comorbidités telles que les pathologies endocriniennes, les troubles psychiatriques, les pathologies neurologiques, les troubles cardiovasculaires, les pathologies respiratoires, les pathologies digestives et musculaires.

Etudes (référence)	Année	Diabète de type 2		Non diabétique		Poids (%)	Odds ratio Random, (IC 95%)
		Cas	population	Cas	population		
Michels (7)	2003	202	2913	5 403	113 573	12,2	1,46 (1,27–1,67) *
Bi (28)	2014	280	32 444	723	132 128	12,2	1,58 (1,37–1,81) *
Tseng (14)	2014	326	62 752	871	438 995	12,3	2,62 (2,31–2,97) *
Redaniel (15)	2012	873	52 657	714	30 210	12,5	0,70 (0,64–0,77)*
Hsieh (13)	2012	665	30 227	4 042	348 448	12,6	1,90 (1,75–2,06)*
Bowker (20)	2011	1 178	84 506	1 203	84 506	12,6	0,98 (0,90–1,06)
Lipscombe (17)	2006	1 011	73 796	5 096	391 714	12,7	1,05 (0,98–1,13)
Lin (18)	2014	2 934	239 473	42 441	4 225 517	12,8	1,22 (1,18–1,27)*
Total (IC 95%)		7 469	578 768	60 493	5 756 091	100	1,32 (1,06–1,65)*

Hétérogénéité. Tau² = 0,10 ; Chi² = 438,42, df = 7 (P < 0,00001) ; I² = 98%

Test for overall effect: Z = 2,43 (P = 0,01)

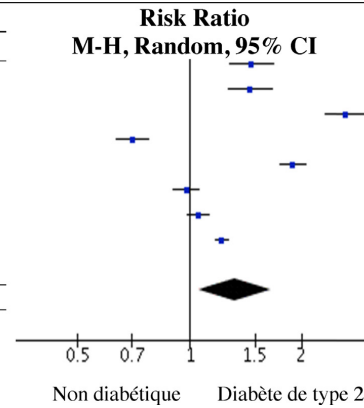


Fig. 2. Méta-analyse de l'incidence et de la prévalence du cancer du sein chez des femmes ayant un diabète de type 2 d'après les études de cohortes prospectives et rétrospectives.

Etudes (référence)	Année	Cancer du sein		Groupe contrôlé		Poids (%)	Odds ratio Random, (IC 95%)
		DT2	Sans DT2	DT2	Sans DT2		
Jordan (23)	2009	3	40	10	850	6,6	6,81 (1,80–25,79) *
Jung (26)	2013	100	3 142	34	1 784	22,5	1,69 (1,14–2,51) *
Wu (25)	2007	90	1 134	48	1 074	23,4	1,84 (1,28–2,64) *
Sanderson (27)	2010	47	143	243	736	22,8	0,99 (0,68–1,45)
Esquinas (29)	2016	81	835	99	995	24,7	0,97 (0,71–1,32)
Total (IC 95%)		321	5 294	434	5 439	100	1,46 (0,99–2,16)

Hétérogénéité. Tau² = 0,14 ; Chi² = 16,54 df = 4 (P < 0,002) ; I² = 76%

Test for overall effect: Z = 1,91 (P = 0,06)

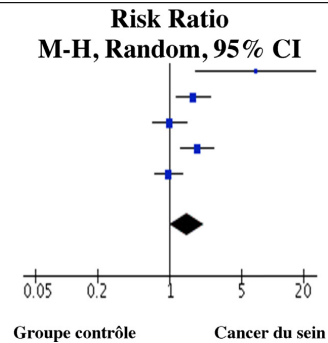


Fig. 3. Méta-analyse de l'incidence du cancer du sein chez des femmes ayant un diabète de type 2 d'après les études cas/témoins.

Tableau 2

Auteurs, années références	Pays, période de suivi	Nombre de femmes Méthodes de recueil des données	Variabiles d'ajustement	Résultats concernant le risque de cancer du sein	Autres observations faites
Jordan et al. 2009 [23]	Thaïlande Durée non définie	Groupe cas : 43 femmes ayant un CS dont 3 ont un DT2 Groupe témoins : 860 cas sans CS dont 10 ont un DT2 Moyen d'évaluation : questionnaire	Sociodémographie (niveau d'éducation, statut marital, ethnie, région, urbanisme, salaire), hormonal (âge de la première grossesse, le nombre d'enfants, allaitement) et le mode de vie (alcool, tabac, l'IMC et l'activité physique)	Incidence : augmentation du risque de CS chez les patientes DT2 (ORa=8,4 % ; 95 % CI : 1,7–41)	ND
Ronco et al. 2012 [24]	Uruguay 2004 à 2009	Groupe cas : 367 femmes ayant un CS Groupe témoins : 545 cas sans CS Patientes qui se sont présentées dans le centre de référence pour la lutte contre le CS en Uruguay Moyen d'évaluation : entretien individuel	L'âge, le lieu de résidence, l'histoire familiale de CS au 1 ^{er} degré, âge de la ménarche, le nombre d'enfants nés vivants, âge du premier accouchement, et le nombre de mois d'allaitement. 2 ^e étude utilise le statut ménopausique comme stratification	Incidence : augmentation du risque de CS chez les femmes après la ménopause ayant un DT2 (ORa = 1,92 ; 95 % CI : 1,04–3,52) Le DT2 est fortement lié au CS chez les femmes ayant un surpoids (IMC entre 25 et 30) après la ménopause (ORa = 5,42 ; 95 % CI : 1,77–16,6) mais pas de lien statistique avec les personnes obèses (IMC > 30) (ORa = 0,84 ; 95 % CI : 0,33–2,12)	ND
Wang et al. 2013 [22]	Chine 15 juillet au 15 septembre 2008.	Groupe cas : 123 ayant un CS Groupe témoins : 369 sans CS Moyens d'évaluation : entretien individuel	L'âge, le niveau d'éducation, l'histoire familiale, l'exercice physique, la satisfaction du niveau de vie, l'IMC	Incidence : sans ajustement : augmentation du risque de CS quand DT2 (OR = 3,35 ; 95 % CI : 1,02–11,01). avec ajustement : pas de lien statistique entre CS et DT2 (ORa = 3,49 ; 95 % CI : 0,95–12,81)	ND
Esquinas et al. 2016 [29]	Espagne 2008 à 2013	Groupe cas : 916 femmes ayant un CS dont 81 ont un DT2 Groupe témoins : 1094 cas sans CS dont 99 ont un DT2 Moyens d'évaluation : entretien individuel	L'âge, le niveau social, l'IMC, l'âge de la ménopause, l'âge de la première naissance, l'histoire familiale, et les caractéristiques de la tumeur lors de la découverte du CS	Incidence : pas de lien statistique entre CS et DT2 (ORa = 1,09, 95 % CI : 0,82–1,45)	Les traitements : la metformine diminue le risque de CS HR+/HER2– avec (ORa = 0,89 ; 95 % CI : 0,81–0,99) L'utilisation d'insuline augmente le risque de CS (ORa = 4,97 ; 95 % CI : 1,09–22,7)
Wu et al. 2007 [25]	États-Unis 1995 à 2001	Groupe cas : 1324 ayant un CS dont 90 ont un DT2 Groupe témoins : 1122 cas sans CS dont 48 ont un DT2	L'âge, le niveau d'éducation, le lieu de naissance, l'AP, le statut marital, la parité, l'âge de la ménarche et le statut ménopausique	Incidence : augmentation du risque de CS dans la population diabétique (ORa = 1,68 ; 95 % CI : 1,15–2,47)	
Sanderson et al. 2010 [27]	États-Unis 2003 à 2008	Groupe cas : 190 avec CS dont 47 ont un DT2 Groupe témoins : 978 sans CS dont 243 ont un DT2 Moyens d'évaluation : questionnaire	L'âge, le niveau d'éducation, l'âge de la ménarche, le statut ménopausique, le nombre de grossesses à terme, l'âge de la première naissance	Incidence : pas d'augmentation du CS dans la population diabétique (ORa = 1,02 ; 95 % CI : 0,71–1,48)	Augmentation du risque de CS dans la population diabétique traitée par insuline par comparaison à la population non diabétique (ORa = 2,23 ; 95 % CI : 1,18–4,19) Pas de diminution du risque quand traitement par ADO (ORa = 0,72 ; 95 % CI : 0,42–1,23). Pas de diminution en l'absence de traitement par insuline et l'absence d'ADO (OR = 0,55 ; 95 % CI : 0,18–1,70)
Jung et al. 2013 [26]	Corée 2001 à 2007	Groupe cas : 3282 ayant un CS dont 100 ont un DT2 Groupe témoins : 1818 sans CS dont 34 ont un DT2 Moyens d'évaluation : questionnaire	L'âge, la répartition démographique, l'IMC, la consommation d'alcool, l'AP, l'histoire des menstruations et des naissances, la consommation de tabac	Incidence : après la ménopause, augmentation du risque de CS (ORa = 1,44 ; 95 % CI : 1,03–2,01) mais pas de lien statistique en pré-ménopause (ORa = 1,85 ; 95 % CI : 0,62–5,50)	ND

CS : cancer du sein ; IMC : indice de masse corporelle ; DT2 : diabète de type 2 ; AP : activité physique ; OR : *odd ratio* ; ORa : *odd ratio* ajusté ; HR+ : récepteurs hormonaux positifs ; HER2 : pas d'expression d'HER2 ; ND : *not done* ; ADO : anti-diabétiques oraux.

Études (référence)	Année	Diabète de type 2		Non diabétiques		Poids (%)	Odds ratio Random, (IC 95%)
		Cas	population	Cas	population		
Yeh (11)	2012	10	336	109	10 131	8,6	2,82 (1,46–5,44) *
Kiderlen (32)	2013	227	505	916	2 619	31,5	1,52 (1,25–1,84) *
Michels (7)	2003	46	3020	1 054	115 782	23,4	1,68 (1,25–2,27) *
Coughlin (30)	2004	240	26 186	4 106	562 135	36,5	1,26 (1,10–1,43) *
Total (IC 95%)		523	30 047	6 185	690 667	100	1,53 (1,23–1,90)*

Hétérogénéité. Tau² = 0,03 ; Chi² = 9,73, df = 3 (P < 0,03) ; I² = 67%

Test for overall effect: Z = 3,88 (P = 0,0001)

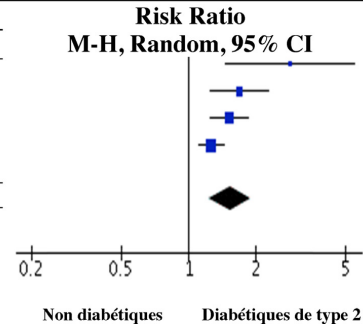


Fig. 4. Méta-analyse de la mortalité globale du cancer du sein chez des femmes ayant un diabète de type 2.

3.1.3. Impact des différents traitements utilisés dans le DT2 sur l'incidence du CS

Le lien entre CS et le type de traitement du DT2 a été analysé. Hsieh et al. [13], Sanderson et al. [27] et Garcia-Esquinas et al. [29] ont montré que le risque de CS était plus élevé chez les patientes sous insuline et sulfamides que chez celles sous metformine. La metformine diminue le risque de CS hormono-dépendant sans expression d'HER2 (ORa = 0,89 ; 95 % CI : 0,81–0,99) [29]. Ainsi, la metformine semble diminuer le risque de CS [29], alors que l'insuline et les sulfamides semblent l'augmenter [13,27,29]. Une autre étude n'a cependant pas retrouvé ces résultats [15].

3.2. Mortalité et récurrences

3.2.1. Étude de la mortalité

Nous avons étudié la mortalité globale et la mortalité spécifique liée au CS. Deux études prospectives [11,30] ont montré une augmentation de la mortalité toutes causes confondues chez les femmes ayant un CS et un DT2 (RR = 1,27 ; 95 % CI : 1,11–1,45 [30] et HR = 2,48 ; 95 % CI : 1,23–4,98 [11]). Les travaux de Michels et al. [7] et Yeh et al. [11] n'ont pas retrouvé d'augmentation de la mortalité par CS dans la population diabétique versus non diabétique (HR = 0,98 ; 95 % CI : 0,72–1,32 et HR = 1,27 ; IC 95 % : 0,17–9,73 respectivement).

Trois études rétrospectives [15,31,32] dont celle de Schrauder et al. [31], ont mis en évidence une mortalité toutes causes confondues plus élevée dans la population diabétique avec CS (HR = 1,90 ; 95 % CI : 1,49–2,48). Redaniel et al. [15] ont montré un impact défavorable du diabète sur la mortalité toutes causes confondues chez les femmes avec un CS (HR = 2,14 ; 95 % CI : 1,77–2,60), la significativité étant atténuée après ajustement par l'âge, le statut ménopausique, la situation géographique, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'hystérectomie et le niveau de précarité (HR = 1,49 ; 95 % CI : 1,17–1,88). L'étude de Kiderlen et al. [32] a analysé la mortalité toutes causes confondues en intégrant de nombreuses comorbidités telles que les maladies métaboliques, psychiatriques, neurologiques, cardiovasculaires, respiratoires, digestives et musculo-squelettiques. Dans la population des femmes diabétiques atteintes d'un CS sans comorbidités, il n'y avait pas d'augmentation du risque de décès (HR = 0,85 ; 95 % CI : 0,55–1,33). Chez les femmes avec comorbidités, le risque de mortalité était plus élevé (HR = 1,70 ; 95 % CI : 1,44–2,01). Chez les femmes non diabétiques traitées pour un CS et ayant des comorbidités, une augmentation du risque de mortalité globale a été trouvée (HR = 1,37 ; 95 % CI : 1,20–1,56).

Nous avons réalisé une méta-analyse de la mortalité globale d'après le recueil de 4 séries de cohortes. Les autres articles ont été exclus du fait de données insuffisantes. Nous avons mis en évidence une augmentation de la mortalité globale chez les patientes ayant un CS et un DT2 (RR = 1,53 ; 95 % CI : 1,23–1,90) (Fig. 4). La mortalité spécifique n'a pas pu être évaluée du fait de données insuffisantes.

3.2.2. Récurrences

Une seule étude avait pour objectif d'étudier le risque de récurrence de CS dans une population diabétique comparée à une population non diabétique [32]. Il n'a pas été retrouvé de sur-risque chez les personnes diabétiques, pour un suivi médian de six ans (HR = 0,77 ; 95 % CI : 0,59–1,01).

3.3. Le CS est-il un facteur de risque de développer un DT2 ?

Lipscombe et al. [16] ont montré qu'il existait une légère augmentation du risque de développer un DT2 en présence d'un CS comparativement à la population générale. Au cours de cette étude, il a été montré que la chimiothérapie était un facteur de risque indépendant de développer un DT2 après 2 années (HR = 1,24 ; 95 % CI : 1,12–1,38). À dix ans de la chimiothérapie, ce lien n'était plus significatif (HR = 1,08 ; 95 % CI : 0,79–1,48) [16]. L'augmentation du risque de développer un DT2 dans la population avec CS ne recevant pas de chimiothérapie devenait significative après 3 ans (HR = 1,06 ; 95 % CI : 1,01–1,11). L'augmentation du risque après 10 ans était de : HR = 1,24 ; 95 % CI : 1,10–1,38 [16].

4. Discussion

Notre méta-analyse réalisée à partir des études de cohortes a montré une augmentation modérée du risque de CS chez les femmes ayant un DT2 (Fig. 2). Cela n'a pas été mis en évidence avec les études cas-témoins (Fig. 3). De plus, dans notre méta-analyse, nous avons observé une augmentation globale de la mortalité. Cette hétérogénéité des résultats peut s'expliquer de différentes manières.

4.1. Analyse de l'incidence et de la prévalence

Dans notre première méta-analyse (Fig. 2), nous avons regroupé les études de cohortes qu'elles soient prospectives ou rétrospectives. Nous avons observé une augmentation modérée de l'incidence et de la prévalence du CS dans la

population ayant un DT2. Les résultats des séries prospectives [7,11,28] sont hétérogènes. La pertinence des résultats des études prospectives est en grande partie liée au long suivi et au grand effectif de la population étudiée. Dans l'étude retrouvant une augmentation du risque de CS chez les femmes ayant un DT2 [7], ces 2 critères étaient réunis avec une durée de suivi de 22 ans et une population importante, 113 573 non diabétiques versus 2913 diabétiques pour Michels et al. [7]. Bi et al. [28] ont fait le même constat en évaluant la prévalence globale du CS en fonction de la présence ou non d'un DT2 (132 128 non diabétiques et 32 444 diabétiques). Ces deux études apportent un niveau de preuve satisfaisant (niveau B selon l'HAS) [33]. Chez Tseng [14], la durée de suivi de 3 ans était probablement insuffisante et expliquerait l'absence de démonstration d'une augmentation de CS chez les personnes diabétiques après ajustement.

La deuxième méta-analyse (Fig. 3) menée sur les études cas/témoins, n'a pas démontré de lien statistique (RR = 1,46 ; 95 % CI : 0,99–2,16). Par rapport à la première méta-analyse, les effectifs ne sont pas comparables puisque nous sommes à 578 769 DT2 dans la première méta-analyse contre 5294 soit 100 fois moins. De même pour la population non diabétique, dans la première méta-analyse il y a 5 756 091 femmes versus 5439 dans la 2^e méta-analyse. Nous sommes confrontés à un problème de puissance de notre deuxième méta-analyse. De plus, l'étude de Jordan et al. [23], seule étude retrouvant une franche augmentation du lien entre CS et DT2 (ORa = 8,4 ; 95 % CI : 1,7–41), concerne de très petits effectifs, 43 femmes avec un CS dont 3 avaient un DT2 comparées à 860 dans le groupe témoin. Ainsi, le résultat de la première méta-analyse (grands effectifs et niveaux de preuve B) apparaît plus robuste que celui de la méta-analyse menée sur les études cas/témoins (faibles effectifs et niveau de preuve C). Cependant, il s'agit de méta-analyses sans ré-analyse individuelle des données, les résultats obtenus sont donc soumis aux limitations des données utilisées, dont la plupart sont ici issues d'études avec facteurs confondants non ajustés.

4.2. Analyse de la mortalité

La mortalité globale prend en compte le décès toutes causes confondues. Dans la majorité des séries, la mortalité globale est augmentée [11,15,30–32]. La mortalité spécifique correspond à un décès en rapport avec l'évolution du CS. L'analyse des données n'a pas permis d'évaluer le taux de mortalité spécifique.

4.3. Principaux mécanismes biologiques impliqués dans l'augmentation du risque de CS chez les patientes ayant un pré-diabète ou DT2

4.3.1. Hyperinsulinisme

Un hyperinsulinisme est régulièrement constaté au début du DT2 lorsque le pancréas est encore capable de compenser l'hyperglycémie par une forte production d'insuline. Cette augmentation d'insuline intervient dans la prolifération cellulaire par plusieurs mécanismes. D'une part, l'activation des récepteurs à l'insuline et des récepteurs de facteurs de croissance induit un signal provoquant des mitoses favorables à la croissance tumorale [34]. D'autre part, l'hyperinsulinisme induit une diminution de la synthèse hépatique des globulines liées aux hormones sexuelles, ce qui augmente leur biodisponibilité [35]. Ainsi, cette hyper-estrogénie relative peut contribuer à l'augmentation du risque de CS [10]. Par ailleurs, l'hyperinsulinisme stimule la synthèse des androgènes par l'ovaire en pré-ménopause et contribue à l'augmentation du taux d'estrogène [36].

4.3.2. Hyperglycémie

Le rôle de l'hyperglycémie n'est pas clairement défini. L'hyperglycémie, substrat de la glycosylation de l'adénosine triphosphate, pourrait par ce mécanisme induire des erreurs dans le génome et favoriser la prolifération de cellules cancéreuses [37]. Une des erreurs communément retrouvée est un signal augmenté de la 3 phospho-inositide kinase (PI3 K). La PI3 K joue un rôle à la fois sur la croissance cellulaire et sur la régulation du métabolisme glucidique. Lorsque la PI3 K est activée, elle augmente la consommation de la cellule en glucose et ainsi favorise sa prolifération [37].

4.3.3. Inflammation chronique

Le tissu adipeux peut être assimilé à une glande endocrine active qui produit des acides gras libres, l'interleukine 6 (IL-6), le *Plasminogene Activator Inhibitor 1* (PAI-1), l'adiponectine, la leptine et le TNF alpha (*Tumor Necrosis Factor*) [38]. Tous ces facteurs interviennent dans la régulation de la transformation maligne et dans la progression du cancer [38]. L'IL-6 active les voies de signalisation responsables de l'induction de la prolifération cellulaire en supprimant l'action anti-tumorale de l'immunité de l'hôte [36]. Certains régimes alimentaires sont associés à une modification de production d'IL-6 et d'insuline, et en conséquence de la voie de signalisation qui influencerait le devenir de la tumeur. En effet, une étude chez l'animal [39] a démontré une plus grande agressivité de certaines tumeurs en lien avec un apport alimentaire excessif, et également une agressivité moindre en cas de restriction alimentaire.

4.4. Rôles des traitements anti-cancéreux et anti-diabétiques

4.4.1. Chimiothérapie et DT2

Lors de l'administration d'une chimiothérapie pour CS, une augmentation du risque de développer un DT2 dans les 2 années suivant l'administration de ce traitement a été observée [16]. Celle-ci n'est plus retrouvée 10 ans après la chimiothérapie [16]. Dans une population de femmes avec un CS n'ayant pas reçu de chimiothérapie, le risque de développer un DT2 est superposable à celui de la population générale à savoir qu'il augmente 3 ans après le traitement et qu'il continue d'augmenter après 10 ans.

Différentes hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'augmentation de l'incidence du DT2 dans les 2 ans suivants le traitement par chimiothérapie, sans que les raisons en soient à ce jour bien claires. Tout d'abord, il a été observé qu'après la chimiothérapie, les femmes prenaient du poids [16]. Or la prise de poids est un des facteurs de risque du DT2 [40]. De plus, la chimiothérapie, par son action sur les follicules ovariens, entraîne une diminution des estrogènes qui favorise le DT2, ce facteur étant moins important chez les femmes ménopausées [16]. Une autre raison expliquant le lien entre CS et survenue d'un DT2 proviendrait du traitement des nausées, effets secondaires souvent associés à la chimiothérapie [16]. Afin de les réduire, les glucocorticoïdes sont souvent utilisés. Même si leur utilisation est seulement momentanée, cela impacte le risque de développer un DT2 [41]. Enfin, l'un des autres arguments est lié au suivi des patientes. Quand une chimiothérapie est administrée, le suivi se fait de façon rapprochée, et la découverte pourra être faite de façon plus précoce que chez les femmes moins suivies. Cependant les mécanismes précis restent toujours incertains et des études complémentaires sont nécessaires pour explorer ces liens complexes.

4.4.2. Les anti-estrogènes et DT2

Les études épidémiologiques évoquent un lien entre le traitement anti-estrogénique du CS et l'incidence du DT2. Ceci pose la question de l'effet des anti-estrogènes sur la maladie diabétique. En effet, deux études [42,43] semblent montrer une

augmentation de l'incidence du DT2 chez les femmes traitées par tamoxifène avec un suivi de 4 et 10 ans respectivement [42,43]. Pour les inhibiteurs de l'aromatase, aucun lien statistique n'a été mis en évidence mais le suivi n'a été que de 2 ans [44].

4.4.3. Les traitements du DT2

La metformine semble avoir un rôle protecteur dans le CS [45]. Ainsi, la méta-analyse de Col et al. [45] a mis en évidence une diminution du risque de développer un CS invasif chez les diabétiques sous metformine. Dans les études considérées, plus la durée de prise de metformine était élevée et plus le suivi était long, plus les résultats convergeaient en faveur de la protection par la metformine. Une autre méta-analyse [46] a mis en évidence une diminution de la mortalité toutes causes confondues lorsque la metformine était utilisée, mais aucun lien statistique indépendant sur l'incidence du cancer du sein n'a été démontré.

Dans les séries utilisées pour notre revue de la littérature, trois ont montré une augmentation de l'incidence du CS lorsqu'un traitement par insuline était utilisé [13,27,29] et une n'a pas montré de lien statistique [15]. Bronsveld et al. [47] ont fait une méta-analyse sur le traitement par analogue de l'insuline et le risque de développer un CS. Ils ont utilisé au total 16 études in vitro, 5 études animales, 2 études in vivo sur l'homme et 29 études épidémiologiques en lien avec le CS et les traitements par insuline. Aucun lien statistique n'a été mis en évidence (HR = 1,04 ; 95 % CI : 0,91–1,17). Les données suggèrent que le traitement par insuline n'est pas impliqué dans l'initiation du CS, mais favoriserait la progression de la tumeur en jouant de façon directe sur la voie de signalisation des mitoses [47]. L'analyse du lien entre insuline et CS est donc difficile. Pour la plupart des séries sélectionnées, toutes les insulines (humaine ou non humaine) ont été comparées avec l'absence d'utilisation de l'insuline. Cependant, de réelles différences entre les insulines ont été mise en évidence in vitro [47]. De plus, l'insuline dans le DT2 est souvent associée à un traitement par anti-diabétique oral. L'un d'entre eux est la metformine qui aurait un effet protecteur sur le CS [45]. Ceci complexifie encore l'analyse de tous ses résultats.

4.5. Biais liés aux facteurs de risque communs au DT2 et CS

Les 4 facteurs de risque communs entre le DT2 et le CS sont l'âge, le surpoids ou l'obésité, les erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives et l'inactivité physique. Or 80 % des femmes atteintes de DT2 sont obèses [8]. L'âge de survenue du CS et celui du DT2 sont comparables (61 et 64 ans respectivement). La seule façon de s'affranchir de ces biais est soit d'utiliser des variables d'ajustement, soit d'effectuer des analyses multivariées. D'après notre étude bibliographique, nous avons pu remarquer qu'à chaque fois que ces appariements n'ont pas été faits, une augmentation de l'incidence, de la prévalence et de la mortalité du CS était constatée.

4.6. Recommandations actuelles sur la surveillance mammaire des femmes diabétiques

Pour la Haute Autorité de Santé [48], « il n'a pas lieu de réaliser une surveillance spécifique des femmes atteintes d'un DT2 en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans. L'HAS rappelle également l'intérêt de l'examen clinique annuel par un professionnel de santé à partir de 25 ans » [48].

5. Conclusion

Les patientes ayant un DT2 présentent une augmentation significative du risque de développer un CS et une augmentation de

la mortalité lorsqu'elles sont atteintes d'un CS. Cette association CS et DT2 est en partie liée aux facteurs de risque communs, tels que l'âge, le surpoids ou l'obésité, les erreurs alimentaires qualitatives et quantitatives ainsi que l'inactivité physique. En pratique clinique, les médecins confrontés à une patiente diabétique traitée pour un cancer du sein, ont un rôle dans le choix du meilleur anti-diabétique et dans la mise en œuvre des mesures hygiéno-diététiques, visant à diminuer ces risques. De manière plus générale, ils doivent encourager la participation des femmes diabétiques aux programmes organisés de dépistage du CS, et leur proposer un examen clinique mammaire annuel.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Liu Y TD, Sturgeon KM, Rosner B, Malik V., Cespedes E, Joshi AD, et al. Physical activity from menarche to first pregnancy and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2016.
- [2] Lahart IMM, Nevill AM, Kitas GD, Carmichael AR. Randomised controlled trial of a home-based physical activity intervention in breast cancer survivors. *BMC Cancer* 2016;16(1):234.
- [3] Stoll F, Akkadios C, Mathelin C. Vitamin D and breast cancer: is there a link? *Gynecol Obstet Fertil* 2013;41(4):242–50.
- [4] Chen LCL, Tang MT, Porter PL, Hill DA, Wiggins CL, Li CI. Body mass index and risk of luminal, HER2-overexpressing, and triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157(3):545–54.
- [5] Institut de veille sanitaire, Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012; 2014. http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html.
- [6] Institut de veille sanitaire, Colonna M, Mitton N, Grosclaude P. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15 ans et plus en 2008; 2014. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2014/Estimation-de-la-prevalence-du-cancer-en-France-métropolitaine-chez-les-15-ans-et-plus>.
- [7] Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the nurses' health study. *Diabetes Care* 2003;26(6):1752–8.
- [8] Haute Autorité de Santé. Elaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique. In: Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf.
- [9] Singh B, Smith JA, Axelrod DM, Ameri P, Levitt H, Danoff A, et al. Insulin-like growth factor-I inhibition with pasireotide decreases cell proliferation and increases apoptosis in pre-malignant lesions of the breast: a phase 1 proof of principle trial. *Breast Cancer Res* 2014;16(6):463.
- [10] Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett* 2015;356(2 Pt. A):231–43.
- [11] Yeh HC, Platz EA, Wang NY, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL. A prospective study of the associations between treated diabetes and cancer outcomes. *Diabetes Care* 2012;35(1):113–8.
- [12] Dankner R BP, Balicer RD, Boker LK, Sadeh M, Berlin A, Olmer L, et al. Time-dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. *Am J Epidemiol* 2016;183(12):1098–106.
- [13] Hsieh MC, Lee TC, Cheng SM, Tu ST, Yen MH, Tseng CH. The influence of type 2 diabetes and glucose-lowering therapies on cancer risk in the Taiwanese. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:413782.
- [14] Tseng CH. Diabetes and breast cancer in Taiwanese women: a detection bias? *Eur J Clin Invest* 2014;44(10):910–7.
- [15] Redaniel MT, Jeffreys M, May MT, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of type 2 diabetes and diabetes treatment with breast cancer risk and mortality: a population-based cohort study among British women. *Cancer Causes Control* 2012;23(11):1785–95.
- [16] Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. *Diabetologia* 2013;56(3):476–83.
- [17] Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(3):349–56.
- [18] Lin CC, Chiang JH, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hsieh TF, et al. Cancer risks among patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study of a nationwide population-based cohort in Taiwan. *BMC Cancer* 2014;14:381.
- [19] Zhang PH, Chen ZW, Lv D, Xu YY, Gu WL, Zhang XH, et al. Increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study in China. *BMC Public Health* 2012;12:567.
- [20] Bowker SL, Richardson K, Marra CA, Johnson JA. Risk of breast cancer after onset of type 2 diabetes: evidence of detection bias in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2011;34(12):2542–4.

- [21] Magliano DJ, Davis WA, Shaw JE, Bruce DG, Davis TM. Incidence and predictors of all-cause and site-specific cancer in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):589–99.
- [22] Wang XL, Jia CX, Liu LY, Zhang Q, Li YY, Li L. Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China. *World J Surg Oncol* 2013;11:71.
- [23] Jordan S, Lim L, Vilainerun D, Banks E, Sripaiboonkij N, Seubsman SA, et al. Breast cancer in the Thai Cohort Study: an exploratory case-control analysis. *Breast* 2009;18(5):299–303.
- [24] Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(1):139–46.
- [25] Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Diabetes and risk of breast cancer in Asian-American women. *Carcinogenesis* 2007;28(7):1561–6.
- [26] Jung SJ, Song M, Choi JY, Song N, Park SK, Yoo KY, et al. Association of selected medical conditions with breast cancer risk in Korea. *J Prev Med Public Health* 2013;46(6):346–52.
- [27] Sanderson M, Peltz G, Perez A, Johnson M, Vernon SW, Fernandez ME, et al. Diabetes, physical activity and breast cancer among Hispanic women. *Cancer Epidemiol* 2010;34(5):556–61.
- [28] Bi Y, Lu J, Wang W, Mu Y, Zhao J, Liu C, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study. *J Diabetes* 2014;6(2):147–57.
- [29] Garcia-Esquinas E, Guino E, Castano-Vinyals G, Perez-Gomez B, Llorca J, Altzibar JM, et al. Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer. *Acta Diabetol* 2016;53(1):99–107.
- [30] Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159(12):1160–7.
- [31] Schrauder MG, Fasching PA, Haberle L, Lux MP, Rauh C, Hein A, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(6):975–83.
- [32] Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, van de Water W, de Craen AJ, et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Ann Oncol* 2013;24(12):3011–6.
- [33] Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique; 2013. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf.
- [34] Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8(12):915–28.
- [35] Le TN, Nestler JE, Strauss 3rd JF, Wickham 3rd EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(1):32–40.
- [36] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674–85.
- [37] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029–33.
- [38] Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):428.
- [39] Pollak M. Do cancer cells care if their host is hungry? *Cell Metab* 2009;9(5):401–3.
- [40] Maccio A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *Sci World J* 2011;11:2020–36.
- [41] Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol* 2006;4(9):479–83.
- [42] Sun LMCH, Liang JA, Li TC, Kao CH. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer* 2014;111(9):1836–42.
- [43] Lipscombe LLFH, Yun L, Gruneir A, Austin P, Paszat L, Anderson GM, et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer* 2012;11(9):1836–42.
- [44] Santorelli MLHK, Steinberg MB, Rhoads GG, Lin Y, Demissie K. Hormonal therapy for breast cancer and diabetes incidence among postmenopausal women. *Ann Epidemiol* 2016;26(6):436–40.
- [45] Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135(3):639–46.
- [46] Yang T, Yang Y, Liu S. Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality: evidence from a meta-analysis. *J Breast Cancer* 2015;18(3):264–70.
- [47] Bronsveld HK, ter Braak B, Karlstad O, Vestergaard P, Starup-Linde J, Bazelier MT, et al. Treatment with insulin (analogues) and breast cancer risk in diabetics: a systematic review and meta-analysis of in vitro, animal and human evidence. *Breast Cancer Res* 2015;17:100.
- [48] Haute autorité de Santé. Cancer du Sein: quel dépistage selon vos facteurs de risque ? Questions/réponse;. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/questions_reponses_cancer_sein_2014-05-19-09-02-15_41.pdf.

Bibliographies

1. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
2. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-85.
3. Bernard L, Reix N, Benabu JC, Gabriele V, Mathelin C. [Breast cancer and diabetes mellitus: Complex interactions]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016;44(12):701-11.
4. Institut de veille sanitaire: Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorth S, Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28_3.pdf.
5. Institut de veille sanitaire: cancer du sein: les chiffres clés produit par l'agence et ses partenaires ; <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
7. Institut de veille sanitaire, Colonna M, Mitton N, Grosclaude P. Estimation de la prévalence (partielle et totale) du cancer en France métropolitaine chez les 15ans et plus en 2008; 2014, <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2014/Estimation-de-la-prevalence-du-cancer-en-France-metropolitaine-chez-les-15-ans-et-plus>.
8. Institut national du cancer : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
9. Institut national du cancer : Épidémiologie du cancer du sein- édition 2016. http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/-_page=65.
10. Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttann F. Sein et hormones. Volume , Issue , /2002, Pages , ISSN 0246-1064, <http://www.em-consulte.com/article/12132/sein-et-hormones>.
11. Geneviève Plu-Bureau, Philippe Touraine, Frédérique Kuttann. Sein et hormones. EMC-gynécologie 2002 :1-19 (Article 810-A-10).
12. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.
13. Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret NC, van der Schouw YT, Van Gils CH, Monninkhof E, et al. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):799-804.
14. Clavel-Chapelon F, Group EN. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):831-8.
15. Sandvei MS, Vatten LJ, Bjelland EK, Eskild A, Hofvind S, Ursin G, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: effect modification by body mass through life. *Eur J Epidemiol*. 2018.
16. Haute autorité de Santé: Dépistage et prévention du cancer du sein. Février 2015. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf.

17. Classe JM, Campone M, Lefebvre-Lacoeuille C. Cancer du sein: Dépistage et prise en charge. Elsevier Masson, 2016, 233 p.
18. Sylvia Giard. Carcinome in situ du sein. EMC - Gynécologie 2001:1-5 [Article 865-A-30].
19. B. Lafarge-Bart, E. Barranger. Pathologie bénigne du sein. EMC-gynécologie 2014 ; 10 (1) : 1-7 (article 840-A-10).
20. Signal-Zafrani B, Mauriac L, Brouste V, Macgrogan G, Debled M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Marqueurs histologiques de risque de cancer du sein: Classification actuelle des lésions précancéreuses et leurs risques d'évolution. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. 2008.
21. Recommandations professionnelles Cancer du Sein in situ, INCa, Boulogne-Billancourt, 2009.
22. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. Cancer J Clin. 2017.
23. M. Espié, S. Giacchetti, E. Boursstyn, C. Hennequin, C. Cuvier, A.-S. Hamy, N. Espié. Prise en charge thérapeutique des cancers du sein infiltrants localisés. EMC - Gynécologie 2013;8(3):1-21 [Article 874-A-10].
24. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
25. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer. 1957;11(3):359-77.
26. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 1999;31(3):209-23.
27. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. Breast Care (Basel). 2013;8(2):102-9.
28. Amanatullah DF, Tamaresis JS, Chu P, Bachmann MH, Hoang NM, Collyar D, et al. Local estrogen axis in the human bone microenvironment regulates estrogen receptor-positive breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2017;19(1):121.
29. Ferrari A, Vincent-Salomon A, Pivot X, Sertier AS, Thomas E, Tonon L, et al. A whole-genome sequence and transcriptome perspective on HER2-positive breast cancers. Nat Commun. 2016;7:12222.
30. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein, actualisé en Mars 2017 : http://www.reseau-carol.fr/images/mediatech/R%C3%A9f-Sein_2016.pdf.
31. Krop I, Ismaila N, Stearns V. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Focused Update Guideline Summary. J Oncol Pract. 2017;13(11):763-6.
32. HAS. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. 2014. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf.
33. Haute autorité de Santé. Cancer du Sein: quel dépistage selon vos facteurs de risque ?-questions/réponse: HAS ; 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/questions_reponses_cancer_sein_2014-05-19_09-02-15_41.pdf.
34. American College of Radiology. The ACR Breast imaging reporting and data system (BI-RADS®). 5th Ed. 2013.
35. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European

- guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition-- summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-22.
36. ANSM. Contrôle qualité des installations de mammographie numérique. 2012 accessible à l'adresse suivante : [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Mammographie/Le-contrôle-qualité-des-mammographes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Mammographie/Le-contrôle-qualité-des-mammographes/(offset)/1).
 37. HAS. Evaluation de la performance et de la place de la tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein. Mai 2018. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-05/feuille_de_route_tomosynthese_mai_2018.pdf.
 38. C. Ngô, C. Nos, A.-S. Bats, C. Bensaid, P. Capmas, C. Cornou, F. Lécure. Chirurgie locorégionale des cancers du sein. *EMC - Techniques chirurgicales - Gynécologie* 2016;11(1):1-14 [Article 41-970].
 39. Gabriele V, Benabu JC, Bernard L, Mathelin C. [Multiple tumors breast cancer: Did you say "DANGER"? A pedagogical tool for residents]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(2):125-7.
 40. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
 41. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5).
 42. INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux en 2010. <http://www.e-cancer.fr/content/download/96009/1022035/file/RAPSURVIE10.pdf>.
 43. OMS: Rapport Mondial sur le diabète de 2016: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256-fre.pdf;jsessionid=DB650ECF5FAB3B5BC71B413652BE732B?sequence=1>.
 44. INVS. Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(27-28):586-91. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/2017_27-28_3.html.
 45. CEED. Les chiffres. Le diabète : où en sommes-nous? 2016. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres>.
 46. Inserm: Diabète de type 2, 2014 : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>.
 47. Haute Autorité de Santé. Elaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf.
 48. HAS. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, Janvier 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics_diabete_type_2.pdf.
 49. HAS. Fiche mémo. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf.
 50. Simon C. Place de la chirurgie bariatrique chez le diabétique obèse. Elsevier Masson, Vol 26, N° SUP 3 - juillet 2000 p. 31.
 51. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5

- year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.
52. HAS. L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2 : une utilisation très ciblée. Avril 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf.
53. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> CLcLdoes-n.
54. Michels KB, Solomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1752-8.
55. Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles MA. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab*. 2015;41(1):55-61.
56. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36-46.
57. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011;306(17):1884-90.
58. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res*. 2011;71(7):2455-65.
59. Organisation mondiale de la santé. Activité physique pour les adultes. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/fr/.
60. Bi Y, Lu J, Wang W, Mu Y, Zhao J, Liu C, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study. *J Diabetes*. 2014;6(2):147-57.
61. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
62. Morris A. Risk factors: Breastfeeding reduces risk of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(3):128.
63. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, et al. Lactation Duration and Progression to Diabetes in Women Across the Childbearing Years: The 30-Year CARDIA Study. *JAMA Intern Med*. 2018;178(3):328-37.
64. Formica V, Tesauro M, Cardillo C, Roselli M. Insulinemia and the risk of breast cancer and its relapse. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1073-80.
65. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):915-28.
66. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, 3rd, Wickham EP, 3rd. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(1):32-40.
67. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett*. 2015;356(2 Pt A):231-43.
68. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, Yu Y, Li R, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. *Biomed Res Int*. 2014;2014:461917.
69. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.

70. Adham SA, Al Rawahi H, Habib S, Al Moundhri MS, Vilorio-Petit A, Coomber BL. Modeling of hypo/hyperglycemia and their impact on breast cancer progression related molecules. *PLoS One*. 2014;9(11):e113103.
71. Duffy MJ, McGowan PM, Harbeck N, Thomssen C, Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res*. 2014;16(4):428.
72. Pollak M. Do cancer cells care if their host is hungry? *Cell Metab*. 2009;9(5):401-3.
73. Col NF, Ochs L, Springmann V, Aragaki AK, Chlebowski RT. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):639-46.
74. Baglia ML, Cui Y, Zheng T, Yang G, Li H, You M, et al. Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018.
75. Xu H, Chen K, Jia X, Tian Y, Dai Y, Li D, et al. Metformin Use Is Associated With Better Survival of Breast Cancer Patients With Diabetes: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2015;20(11):1236-44.
76. Sharma P, Kumar S. Metformin inhibits human breast cancer cell growth by promoting apoptosis via a ROS-independent pathway involving mitochondrial dysfunction: pivotal role of superoxide dismutase (SOD). *Cell Oncol (Dordr)*. 2018.
77. Bronsveld HK, ter Braak B, Karlstad O, Vestergaard P, Starup-Linde J, Bazelier MT, et al. Treatment with insulin (analogues) and breast cancer risk in diabetics; a systematic review and meta-analysis of in vitro, animal and human evidence. *Breast Cancer Res*. 2015;17:100.
78. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2061-9.
79. Sun LM CH, Liang JA, Li TC, Kao CH. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer*. 2014 (111(9):1836-42).
80. Lipscombe LL FH, Yun L, Gruneir A, Austin P, Paszat L, Anderson GM, Rochon PA. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer*. 2012(111(9):1836-42).
81. Santorelli ML HK, Steinberg MB, Rhoads GG, Lin Y, Demissie K. Hormonal therapy for breast cancer and diabetes incidence among postmenopausal women. *Ann Epidemiol*. 2016(26(6):436-40).
82. Lipscombe LL, Chan WW, Yun L, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. *Diabetologia*. 2013;56(3):476-83.
83. Wu AH, Kurian AW, Kwan ML, John EM, Lu Y, Keegan TH, et al. Diabetes and other comorbidities in breast cancer survival by race/ethnicity: the California Breast Cancer Survivorship Consortium (CBCSC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(2):361-8.
84. Maccio A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2020-36.
85. Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol*. 2006;4(9):479-83.
86. Behrouzi B, Mohagheghi MA, Sadighi S. Demographic Characteristics, Survival and Prognostic Factors of Early Breast Cancer Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Hospital-Based Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(9):2485-91.
87. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98(3):349-56.

88. Richard Smith. « Doctors and patients heading in opposite directions ». The BMJ Opinion, 1er février 2018. <https://blogs.bmj.com/bmj/2018/02/01/richard-smith-doctors-and-patients-heading-in-opposite-directions/>.
89. Chan W, Yun L, Austin PC, Jaakkimainen RL, Booth GL, Hux J, et al. Impact of socio-economic status on breast cancer screening in women with diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2014;31(7):806-12.
90. Liao S, Li J, Wei W, Wang L, Zhang Y, Li J, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):1061-5.
91. Murto MO, Artama M, Pukkala E, Visvanathan K, Murtola TJ. Breast cancer extent and survival among diabetic women in a Finnish nationwide cohort study. *International Journal of Cancer.* 2018.
92. Jolles BM, Bogoch ER. Still a blind spot for osteoporosis prevention and treatment for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):822; author reply -3.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BERNARD

Prénom : Laure

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception*de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète. »

Signature originale :

A Strasbourg, le 30/07/2018

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME

Introduction : Le diabète de type 2 et le cancer du sein sont deux problèmes majeurs de santé publique, qui sont tous deux en augmentation. Les interactions entre les deux sont complexes. Le but de ce travail était d'évaluer l'impact du diabète de type 2 sur le cancer du sein.

Matériel et Méthodes : Cette étude de cohorte monocentrique a inclus toutes les patientes traitées au CHRU de Strasbourg et présentées en RCP entre le 01/01/2001 et le 31/12/2015, ayant un âge ≥ 50 ans.

Résultats : 5161 patientes ont été incluses dans l'étude : 456 patientes dans le groupe diabétique (DT2) et 4705 patientes dans le groupe témoins (T). Au total, 181 CCIS, 106 micro-invasif et 4396 carcinomes infiltrants ont été pris en charge. La proportion des carcinomes canalaire in situ était moindre dans le groupe DT2 avec 3,7 % contre 9,9% chez les T. Pour les infiltrants, 92,98 % dans le groupe diabétique et 84,42 % dans le groupe non diabétique ($p < 0,001$). La taille tumorale moyenne dans le groupe DT2 était de 27,63mm contre 24,26 mm dans le groupe T ($p < 0,001$). Dans le groupe DT2, la proportion de carcinomes de grade 1 était de 20,52% contre 27,17% dans le groupe T alors que les tumeurs de grade 2 et 3 représentaient respectivement 44,22% et 27,36% dans le groupe DT2 et 39,53% et 22,41 % dans le groupe T. Cette différence était significative ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différences significative sur les marqueurs immunohistochimique tels les RE, RP, Ki67 et HER2. Dans le groupe DT2, le taux de ganglions atteint était significativement plus important que dans le groupe T : 2,03 versus 1,39 ($< 0,001$) associé à une majoration du nombre de ganglions prélevés chez les patientes diabétiques : 17,35 versus 10,65 ($< 0,001$). Les traitements que ce soit chirurgicaux ou complémentaire comme la lymphadénectomie sélective sentinelle, le curage axillaire, et la radiothérapie, n'ont pas montré de résultats statistiquement significatif. Seul le taux de chimiothérapie était plus important dans le groupe DT2 indiquant qu'il n'y a pas de sous traitement dans la population DT2. La survie à 5 ans était plus basse dans le groupe diabétique : 80,19% contre 89,71% dans le groupe non diabétique ($p < 0,001$).

Discussions : Les liens existants entre DT2 et cancer du sein sont expliqués par des facteurs de risque communs (surpoids/obésité, alcool, sédentarité, allaitement) et des modifications biologiques. Le lien le plus important entre ces deux pathologies étaient l'âge du diagnostic du cancer du sein : 70,10 ans pour le groupe DT2 versus 64,16 ans. Ce retard diagnostic, en partie lié au faible taux de participation au dépistage organisé, est responsable d'un retard de prise en charge qui explique l'agressivité des tumeurs chez les patientes DT2.

Conclusion : Cette étude « grandeur nature » a permis de fournir des éléments objectifs simples et accessibles à une amélioration, face aux interactions apparemment complexes entre le DT2 et le cancer du sein. Les femmes diabétiques sans cancer du sein devraient participer aux programmes organisés de dépistage et bénéficier d'un examen clinique mammaire annuel.

Rubrique de classement : Gynécologie médicale

Mots-clés : Diabète de type 2, cancer du sein, prévalence, mortalité, type de cancer, Big Data, Senometry, Natural Language Processing, Intelligence Artificielle

Présidente : Professeur Carole MATHELIN

Assesseurs : Docteur Nathalie REIX

Professeur Bruno LANGER

Professeur Michel PINGET

Adresse de l'auteur : 10 rue des quatre Vents, 75006 Paris.