



## V<sup>e</sup> CONGRÈS DE L'ADELF/EPITER, *Bruxelles*

Emilie Cordina-Duverger

Pascal Guénel, Thérèse Truong, Florence Ménégaux, Antoinette Anger

Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations

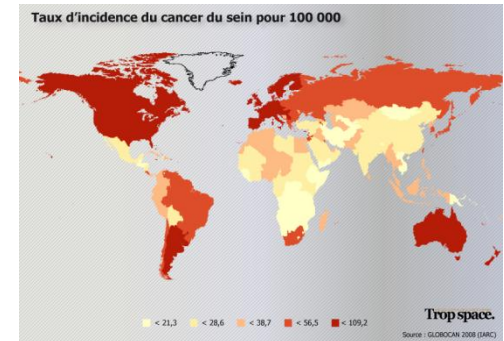
Equipe 6 Epidémiologie Environnementale des Cancers

# TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE ET CANCER DU SEIN: RÉSULTATS DE L'ÉTUDE CECILE

# Cancer du sein



- Tumeur maligne de la glande mammaire
- Cancer le plus fréquent chez la femme
- France :
  - 50 000 nouveaux cas / an
  - 11 000 décès / an



- Facteurs de risque établis:

- Susceptibilité génétique (ex: BRCA1/2)
- Facteurs reproductifs et hormonaux (ex: contraception orale, THM, parité, âge 1<sup>ère</sup> grossesse)
- Anthropométrie (ex: IMC, taille)
- Mode de vie (ex: alcool, tabac, manque d'activité physique)

# Traitements Hormonaux

- Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM)

Indications thérapeutiques:

bouffées de chaleur, fatigue, insomnie, migraines...

- Estrogène seul (pour ♀ hysterectomisées)
- Estrogène + Progestatif
- Tibolone



# THM & Cancer du sein

- **E+P** : associé de manière convaincante au cancer du sein
  - Nurses' Health Study (NHS) (Colditz, 1995)
  - Women's Health Initiative study (WHI) (Rossouw, 2002)
  - Million Women Study (MWS) (Beral, 2003)
- **E** : association controversée
  - Augmentation du risque : NHS (Colditz, 1995) MWS (Beral, 2003), E3N (Fournier, 2008)
  - Diminution du risque : WHI (Anderson, 2012)

## Paramètres modifiant le risque de cancer du sein

- Ancienneté et durée de la prise
- **Questions en suspens:**
  - Types de molécules:
    - Estrogène: Estradiol (France), Estrogènes conjugués équins (USA)
    - Progestatif: - progestérone naturelle, spécificité française: pas d'association?  
- progestatifs de synthèse, nombreuses molécules: risque différent?
    - Tibolone?
  - Intervalle entre le début de la ménopause et l'initiation du THM

# Objectifs

- Etude du risque de cancer du sein en fonction du type de THM
  - Estrogène (estradiol)
  - Estrogène + Progestatif:
    - Estrogène + Progestérone naturelle
    - Estrogène + divers progestatifs de synthèse
  - Tibolone
- Rôle de l'intervalle entre le début de la ménopause et l'initiation du THM
- Etude en fonction des types histologiques et récepteurs hormonaux

# L'étude CECILE



- Etude Cas-Témoins en Côte d'Or & Ille-et-Vilaine
- **Objectif** : Rôle des facteurs environnementaux, hormonaux, professionnels et génétiques dans le risque de cancer du sein
- **Inclusion des cas**: 1232 patientes atteintes d'un cancer du sein
  - Femmes 25-75 ans
  - Diagnostiquées entre 2005 et 2007
  - Recrutées dans les hôpitaux et cliniques des 2 départements
- **Inclusion des témoins**: 1317 femmes sans antécédent de cancer
  - résidant dans le même département
  - Appariement par fréquence sur l'âge avec les cas
  - Quotas par PCS représentatifs de la population de chaque département
- Population d'analyse: 1555 femmes ménopausées (739 cas/816 témoins)

# Cancer du sein et prise actuelle de THM

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
<b>Jamais de THM</b>	311	357	1	ref
<b>Estrogène seul</b>	34	31	1.29	[0.74-2.25]
<b>Estrogène+Progestatif</b>	92	82	1.37	[0.94-1.99]
Estrogène + Progestérone naturelle	25	34	0.80	[0.44-1.47]
Estrogène + Progestatif de synthèse	67	48	1.78	[1.14-2.79]
<b>Tibolone</b>	17	8	2.28	[0.90-5.78]

# Cancer du sein et prise actuelle de THM (E+Psynth)

- En fonction de la durée

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
<b>Jamais de THM</b>	311	357	1	ref
<b>Estrogène + Progestatif de synthèse</b>	67	48	1.78	[1.14-2.79]
< 4 years	11	14	1.24	[0.49-3.17]
≥ 4 years	55	34	2.23	[1.33-3.74]



# Cancer du sein et prise actuelle de THM (E+Psynt)

- Selon classes pharmacologiques de progestatifs

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
<b>Jamais de THM</b>	311	357	1	ref
<b>Estrogène + Dérivé Progestérone</b>	56	43	1.68	[1.05-2.70]
Estrogène + Pregnane acétylé <sup>a</sup>	14	13	1.15	[0.49-2.71]
Estrogène + Pregnane non-acétylé <sup>b</sup>	24	20	1.76	[0.89-3.48]
Estrogène + Nor-Pregnane <sup>c</sup>	18	11	2.41	[1.05-5.53]
<b>Estrogène + Dérivé Testostérone<sup>d</sup></b>	11	6	2.40	[0.79-7.28]

a- PREGNANES ACÉTYLÉS: Ac. Chlormadinone, Ac. Cyproterone, Ac. Medroxyprog.

b- PREGNANES NON-ACÉTYLÉS: Dydrogesterone, Medrogestone

c- NOR-PREGNANES: Ac. Nomegestrol, Promegestone

d- DER. TESTOSTERONE: Ac. norethisterone, Lynestrenol, Gestodene, Dienogest

# Cancer du sein et prise actuelle de THM (E+Psynth)

- Selon l'intervalle entre début ménopause et initiation du THM

	Cas	Témoins	OR	IC 95%
<b>Jamais de THM</b>	311	357	1.00	ref
<b>Estrogène+ progestatif de synthèse</b>				
commencé avant /année de la ménopause	52	35	1.99	[1.19-3.32]
commencé plus d'1 an après ménopause	10	11	1.29	[0.49-3.40]

# Cancer du sein et prise actuelle de THM

- Selon les types histologiques

	Témoins	Cancer Canalaire			Cancer Lobulaire		
	(n=816)	(n=586)			(n=125)		
	N	N	OR	95% CI	N	OR	95% CI
<b>Jamais de THM</b>	357	239	1	ref	54	1	ref
<b>Estrogène seul</b>	31	26	1.24	[0.68-2.24]	7	1.90	[0.74-4.90]
<b>Estrogène + Progestérone</b>	34	23	0.94	[0.51-1.74]	2	-	
<b>Estrogène + Progestatif de synthèse</b>	48	52	1.65	[1.03-2.65]	11	2.54	[1.13-5.72]
<b>Tibolone</b>	8	11	1.85	[0.68-5.06]	6	5.64	[1.53-20.8]

# Cancer du sein et prise actuelle de THM

- Selon le statut des récepteurs hormonaux RE/RP

	Témoins (n=816)		Cas ER+/PR+ (n=456)		Cas ER+/PR- (n=126)			Cas ER-/PR- (n=92)		
	N	N	OR	95% CI	N	OR	95% CI	N	OR	95% CI
<b>Jamais de THM</b>	357	188	1	ref	52	1	ref	50	1	ref
<b>Estrogène seul</b>	31	24	1.58	[0.85-2.94]	5	1.14	[0.39-3.31]	1	-	
<b>Estrogène + Progestérone</b>	34	16	0.83	[0.41-1.67]	2	-		2	-	
<b>Estrogène + Progestatif de synthèse</b>	48	38	1.78	[1.05-2.98]	13	2.24	[1.05-4.81]	13	1.81	[0.85-3.90]
<b>Tibolone</b>	8	10	2.46	[0.86-7.07]	3	-		1	-	

# Discussion

- Association avec le cancer du sein diffère selon le THM utilisé:
  - Estrogène : OR=1.29 [0.74-2.25]
  - Estrogène + progestatif
    - E+Prog. naturelle : OR=0.80 [0.44-1.47]
    - E+Prog. synthèse : OR=1.78 [1.14-2.79]
      - différences selon le progestatif (non-pregnanes OR=2.41)
  - Tibolone: OR=2.28 [0.90-5.78]
- Prise précoce d'E+Prog de synthèse associé cancer du sein

# Discussion

- Limites et forces de l'étude:
  - Sélection attentive des cas et témoins
  - Données détaillées et contrôle des facteurs de confusion
  - Manque de puissance de certaines analyses malgré la taille de l'échantillon
- Analyses poolées nécessaires
  - Estrogène seul
  - Différents types de progestatifs

# Remerciements

- **CESP - UI018**
  - Pascal Guénel
  - Thérèse Truong
  - Florence Ménégaux
  - Antoinette Anger
  - Marie Sanchez  
Villejuif, France
- **INCa, Fondation de France, ANR, AFSSET, Ligue contre le Cancer**
- **Patrick Arveux**  
Centre G-François Leclerc,  
Dijon, France
- **Pierre Kerbrat**  
Centre Eugène Marquis,  
Rennes, France
- **Pierre Laurent-Puig**
- **Claire Mulot**  
CRB Saints-Pères, Paris