

THM et cancer du sein, la différence se précise. Réhabiliter définitivement le THM

Dr Christian Jamin Paris

Liens d'intérêts sur ce thème: aucun

Merci à Marc Espié pour son aide et son amitié indéfectible

THM et cancer du sein :

Rappels

	RR (tous THS)
WHI E + P	1,26 (1,00 – 1,59)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,58 – 1,75)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)

WHI....

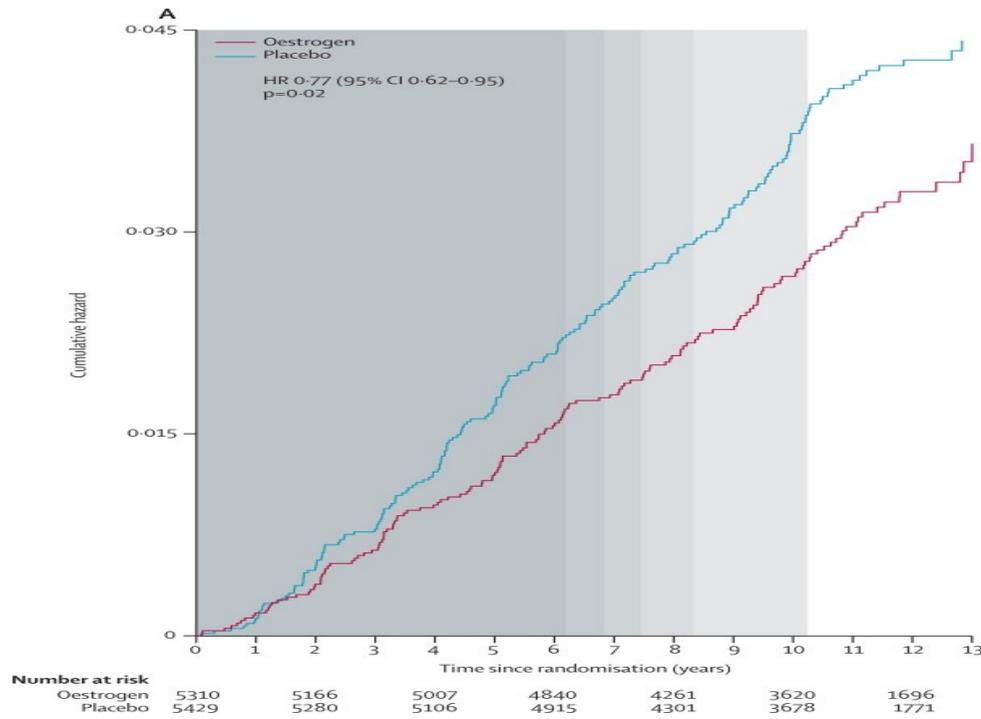
- Etude randomisée double aveugle femmes âgées de 63 ans en moyenne
- Un sur risque variable suivant les publications entre 1,24-1,28 souvent à la limite de la significativité statistique
- En 2006 l'élévation ajustée sur d'autres facteurs de risque n'est plus statistiquement significative : RR = 1,20 (0,94-1,53) (Anderson GL Maturitas 2006)
- Pas d'élévation du risque en l'absence de traitement antérieur: 1,09 (0,86-1,40)
- Pas d'élévation du risque jusqu'à 7 ans de prise: 1,23 (0,90-1,67)
- Le risque est plus élevé chez les femmes âgées que chez les femmes jeunes
- Promotion de cancers sous-jacents?

ECE et cancer du sein: WHI

- 10 739 femmes ménopausées ayant eu une hystérectomie randomisées entre:
 - ECE 0,625 mg/j (5310)
 - Placebo (5429)
- Médiane de suivi 11,8 ans (9,1-12,9)
- Durée médiane d'utilisation des estrogènes: 5,9 ans (2,5-7,3)
- Réduction de l'incidence de la survenue d'un cancer du sein sous ECE: **HR = 0,77 (0,62-0,95)** , **HR = 0,68 (0,49-0,95)** chez les femmes les ayant réellement pris

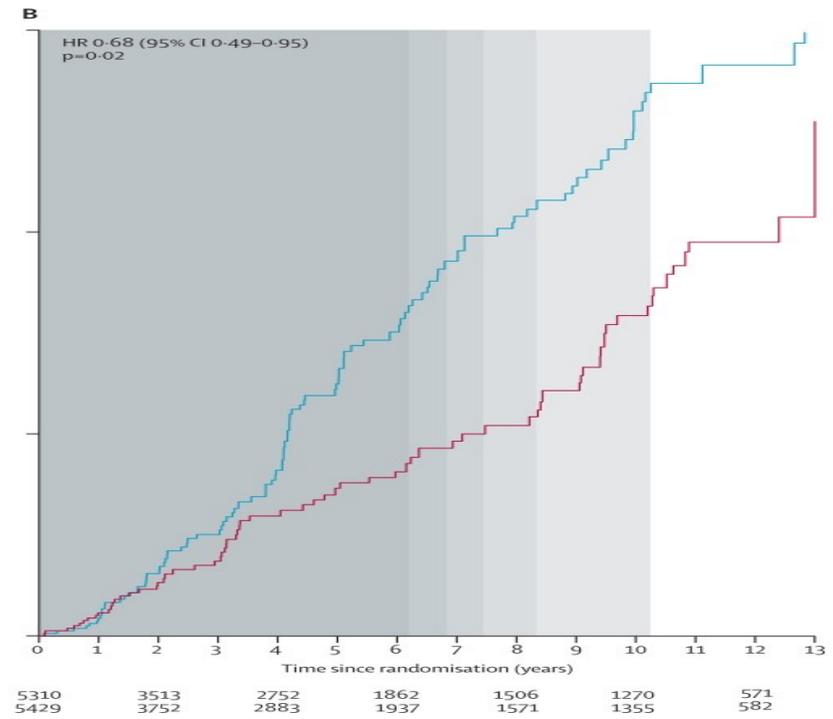
ECE versus placebo

HR = 0,77 (IC: 0,49-0,95)



En intention de traiter

HR = 0,68 (IC: 0,49-0,95)



Réellement traitées

Estrogènes et cancer du sein

- Étude WHI « observationnelle » : 26 525 femmes ménopausées entre 50 et 79 ans et ayant eu une hystérectomie, recrutées entre 1993 et 1998 et suivies jusqu'en 2005
- Moyenne de suivi: 8,2 ans
- Pas de différence de risque de survenue d'un cancer du sein infiltrant entre 0,625 mg d'ECE et des doses inférieures: HR = 0,99 (0,65-1,48)
- Pas de différence de risque entre les estrogènes trans-dermiques et l'ECE et HR = 0,75 (0,47-1,19)
- Pas de différence entre l'oestradiol oral et l'ECE et HR = 1,20 (0,84-1,39)
- Pas de différence majeure en fonction du type d'estrogènes

E3N/MGEN

- Étude de cohorte menée entre 1990 et 2002
- 8,1 ans de moyenne de suivi
- 2354 cas de cancers du sein apparus parmi 80377 femmes:
 - Estrogènes seuls RR = 1,29 (1,02-1,65)
 - Estrogènes + progestérone: RR = 1,00 (0,83-1,22)
 - Estrogènes + dydrogestérone: RR = 1,16 (0,94-1,43)
 - Estrogènes + autres progestatifs: RR = 1,69 (1,50-1,91)

ETUDE E 3 N

Résultats en fonction du type et de la durée du traitement

Type de THM et durée (années)	cas / a.f.	RR (I.C. à 95 %) (1)
Pas de THM	766/244,632	1 (ref)
Estrogènes seuls	76/20,347	1.29 (1.02-1.65)
<2	24/6,747	1.26 (0.83-1.89)
2-4	18/5,705	1.13 (0.70-1.81)
4-6	14/3,172	1.50 (0.88-2.56)
6+	13/3,301	1.31 (0.76-2.28)
<i>p pour la tendance</i>		0.73
Estrogènes + progestérone	129/40,537	1.00 (0.83-1.22)
<2	18/8,697	0.71 (0.44-1.14)
2-4	33/11,647	0.95 (0.67-1.36)
4-6	30/7,619	1.26 (0.87-1.82)
6+	43/10,111	1.22 (0.89-1.67)
<i>p pour la tendance</i>		0.04
Estrogènes + dydrogestérone	108/31,045	1.16 (0.94-1.43)
<2	16/6,923	0.84 (0.51-1.38)
2-4	28/8,697	1.16 (0.79-1.71)
4-6	21/5,590	1.28 (0.83-1.99)
6+	35/7,876	1.32 (0.93-1.86)
<i>p pour la tendance</i>		0.16
Estrogènes + autres progestatifs	527/104,243	1.69 (1.50-1.91)
<2	86/22,792	1.36 (1.07-1.72)
2-4	134/30,189	1.59 (1.30-1.94)
4-6	106/19,942	1.79 (1.44-2.23)
6+	156/23,817	1.95 (1.62-2.35)
<i>p pour la tendance</i>		0.01
Estrogènes faibles	56/17,091	0.90 (0.68-1.18)
Autres, THM inconnu	82/21,071	1.27 (1.01-1.60)
Changement de THM	538/130,594	1.25 (1.11-1.41)

Risque de cancer du sein en fonction des THS

Mission

- Étude française cas témoins portant sur 1555 femmes ménopausées recrutées en Côte d'or et en Ille et Vilaine
- Cancers du sein diagnostiqués entre 2005 et 2007, élévation du risque observé uniquement en cours d'utilisation:
 - Estrogènes seuls: 1,19 (0,69-2,04)
 - E + P: 1,33 (0,92-1,92)
 - E + P > 4 ans : 1,55 (1,02-2,36)
- Utilisation antérieure:
 - Estrogènes seuls: 0,83 (0,57-1,21)
 - E + P : 0,78 (0,57-1,05)

Risque de cancer du sein en fonction des THS

- Risque en fonction des différents progestatifs:
- Estrogènes + progestérone naturelle: OR = 0,80 [0,44-1,43]
- Estrogènes + progestatifs de synthèse: OR = 1,72 [1,11-2,65]
 - Estrogènes + dérivés de la progestérone: OR = 1,57 [0,99-2,49]
 - Estrogènes + dérivés de la testostérone OR = 3,35 [1,07-10,4]
- Durée \geq 4 ans:
 - Estrogènes + progestérone naturelle: OR = 0,79 [0,37-1,71]
 - Estrogènes + progestatifs de synthèse: OR = 2,07 [1,26-3,39]

Étude finlandaise: risques en fonction des progestatifs
(pour ≥ 5 ans)

Progestatifs	N	SIR	IC
Ac norethistérone	24 093	2,03	1,88-2,18
MPA	19 299	1,64	1,49-1,79
Dydrogestérone	1014	1,13	0,49-2,22
Autres	5804	2,07	1,76-2,04
Mixtes	39 727	1,73	1,61-1,84

BRCA 1 ET 2, THS après annexectomie métaanalyse

- 1100 patientes
- HR = 0,98 (0,63-1,52) 2 études prospectives
- HR = 1,01 (0,66-1,54) 3 études
- Estrogènes seuls versus estrogènes + progestatifs: OR = 0,53 (0,25-1,15) 2 études prospectives
- Estrogènes versus estrogènes + progestatifs: OR = 0,62 (0,29-1,31) 3 études
- Faut-il effectuer une hystérectomie??

ECE et cancer du sein

- Réduction de la mortalité sous ECE: HR = 0,62 (0,39-0,97) p = 0,04 (30 décès sous estrogènes, 50 sous placebo)
- Réduction de la mortalité par cancer du sein (6 versus 16) HR = 0,37 (0,13-0,91) p = 0,03
- Pas de réduction significative de l'incidence en cas de maladie bénigne des seins ou d'antécédent familial au premier degré

THM et mortalité par cancers étude WHI

27 347 femmes, 18 ans de suivi

Cancer du sein	Nombres (%)	HR
ECE + MPA	61 (0,043) / 40 (0,030)	1,44 (0,97-2,15); p = 0,07
ECE seuls	22 (0,025) / 41 (0,046)	0,55 (0,33-0,92); p = 0,02

Cancers autres	Mortalité THM	Mortalité placebo	HR
ECE + MPA	8,3%	7,9%	1,06 [0,95-1,18]; P = 0,31
ECE seuls	8%	8,1%	0,99 [0,86-1,13]; P = 0,86
Global tous cancers	8,2%	8%	1,03 [0,95-1,12]; P = 0,50

THM et mortalité : étude danoise

- Étude de cohorte danoise 29 243 femmes âgées de 50 à 64 ans recrutées entre 1993 et 1997 et suivie jusqu'en 2013
- 17,6 ans de médiane de suivi, 4098 décès dont 2155 par cancers

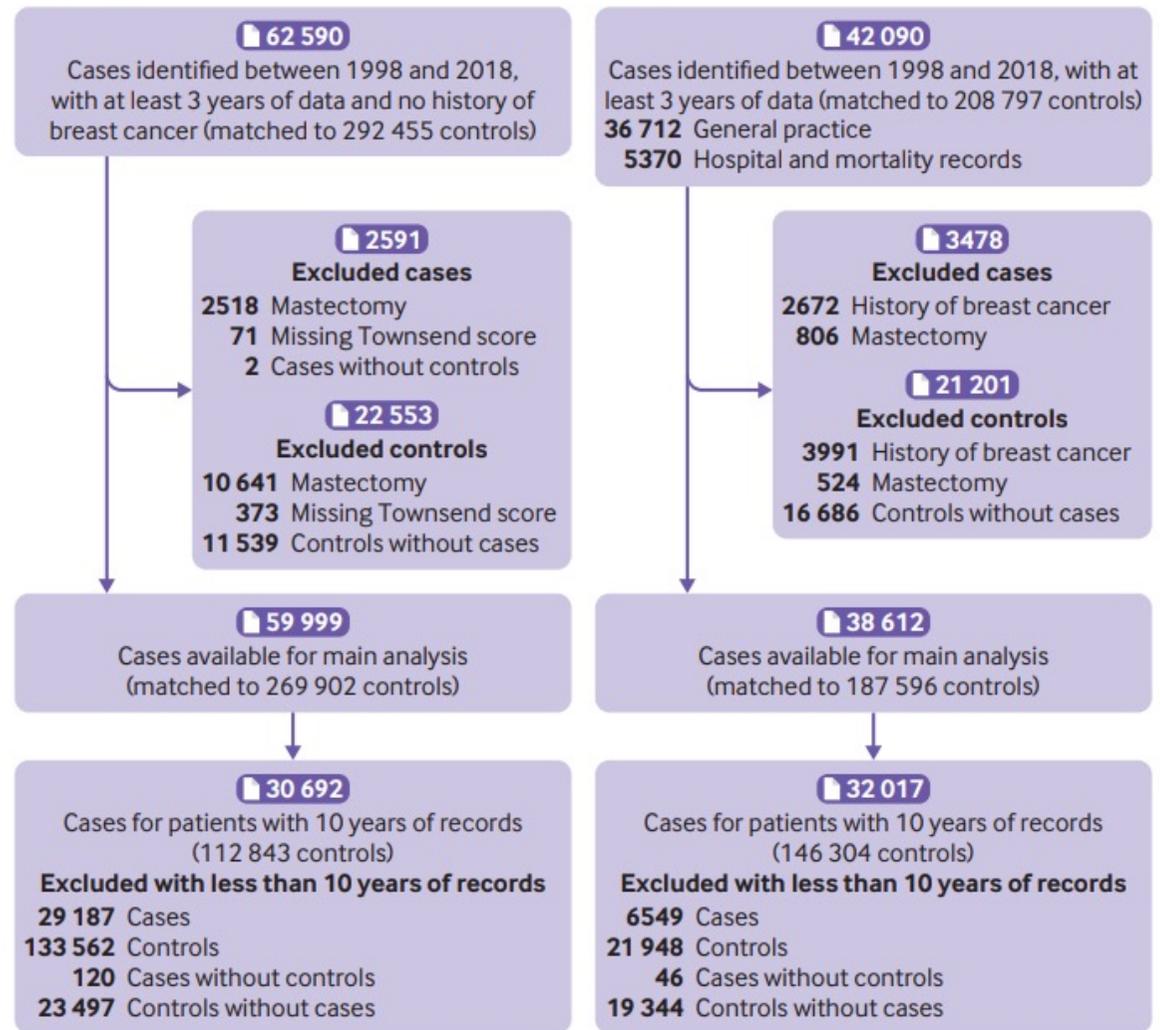
	5 years of follow-up			10 years of follow-up			15 years of follow-up			20 years of follow-up		
	<i>n</i>	HR ^a	95% CI	<i>n</i>	HR ^a	95% CI	<i>n</i>	HR ^a	95% CI	<i>n</i>	HR ^a	95% CI
Mortality	510	0.85	0.69-1.05	1479	0.94	0.84-1.06	2931	1.00	0.92-1.08	4,098	1.00	0.93-1.07
CVD mortality	94	0.54	0.32-0.92	253	0.78	0.58-1.06	469	0.92	0.74-1.14	671	0.93	0.78-1.11
CRC mortality	36	1.05	0.51-2.17	98	0.67	0.41-1.09	179	0.65	0.46-0.93	222	0.64	0.46-0.89
BC mortality	33	0.67	0.28-1.60	114	1.24	0.82-1.87	230	1.33	1.00-1.77	308	1.34	1.05-1.72

Mortalité, THS et cancer du sein

- Méta-analyse de 40 études de cohorte et 2 études cas témoins: 1 756 833 femmes
- Utilisation d'un THS avant le diagnostic:
 - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,88 (0,81-0,97)
 - Risque de décès toutes causes: HR = 0,79 (0,69-0,90)
- Utilisation en cours au moment du diagnostic:
 - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,82 (0,75-0,89)
 - Risque de décès toutes causes: HR = 0,72 (0,61-0,85)
- Utilisation d'un THS après le diagnostic
 - Risque de décès par cancer du sein: HR = 0,34 (0,21-0,53)
 - Risque de décès toutes causes: HR = 0,42 (0,29-0,62)

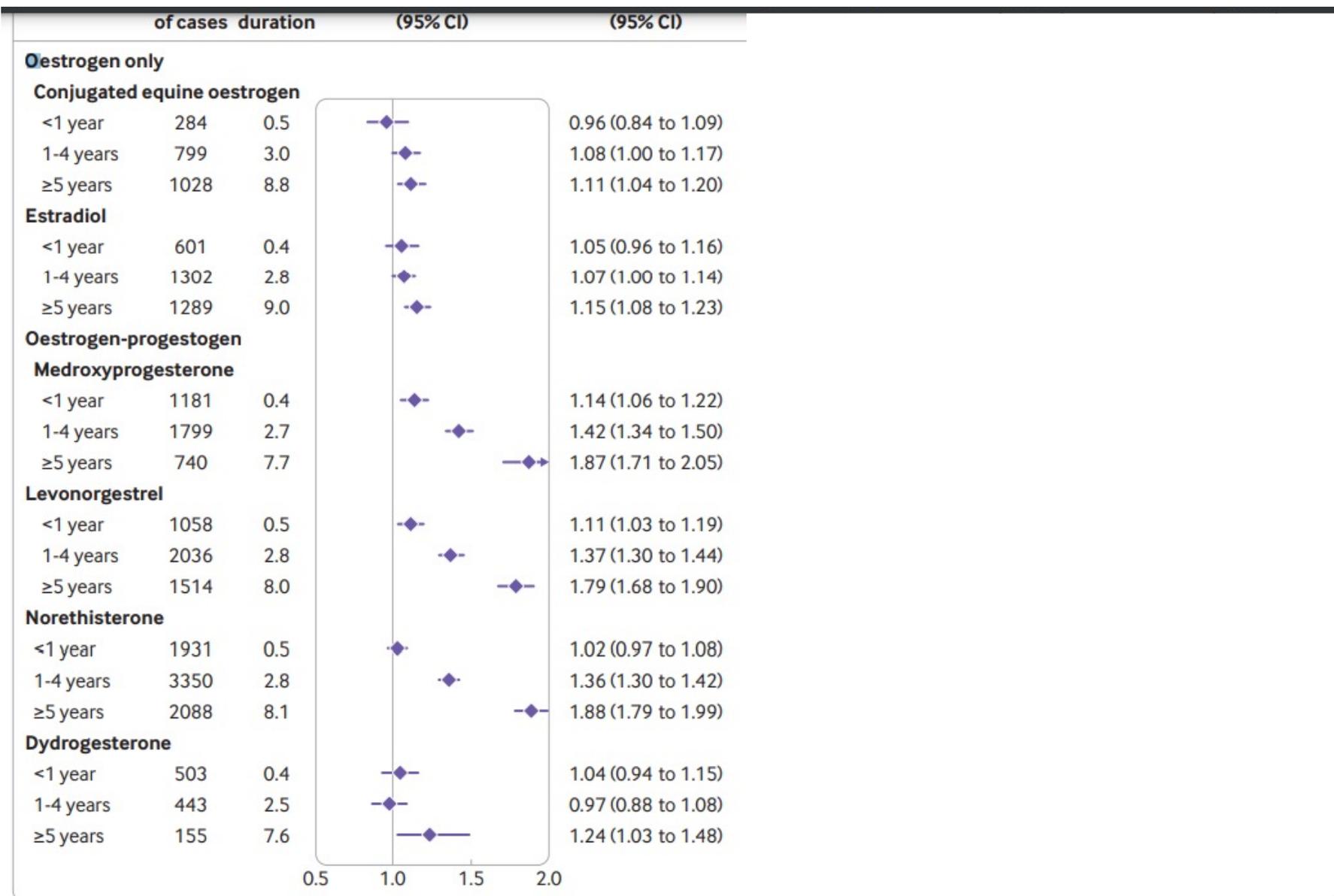
Etudes récentes

UK general practices contributing to QResearch or Clinical Practice Research Datalink (CPRD), linked to hospital, mortality, social deprivation, and cancer registry (QResearch only) data.



Cas 98611 témoins 457498 suivi 1998-2018

Vinogradova BMJ 2020;371:m3873 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3873>



U.K. Clinical Practice Research Datalink.

Suivi 7,5 ans

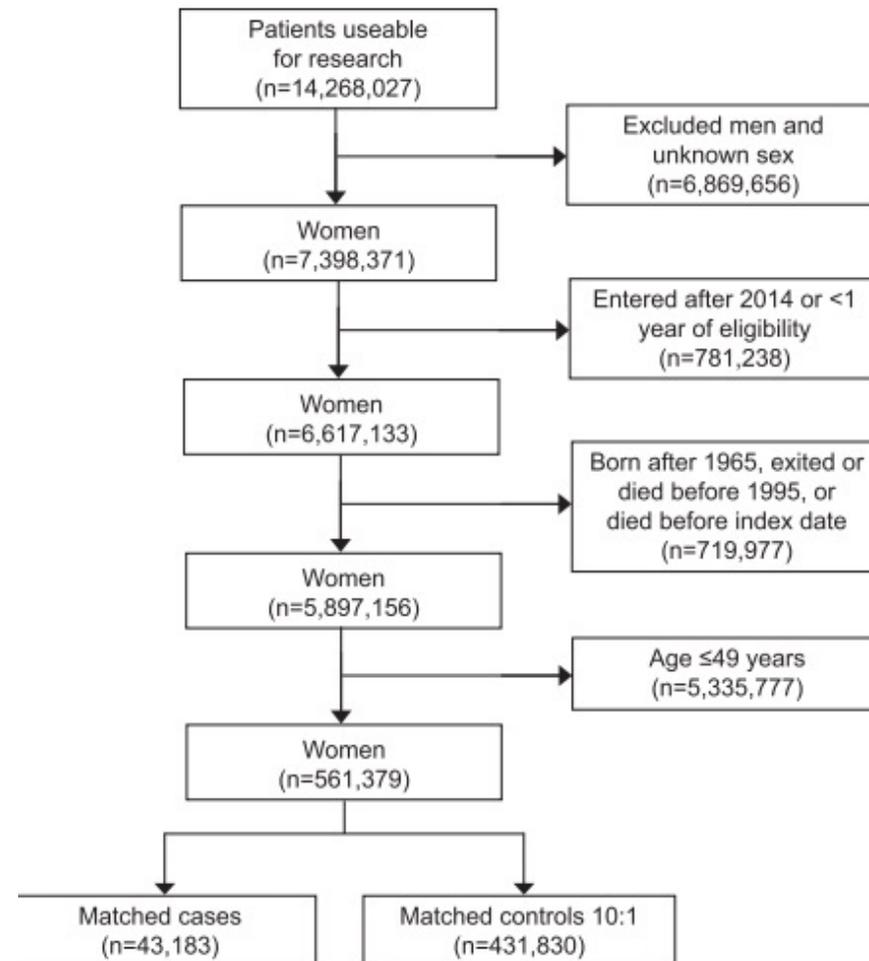


Table 2. Hormone Use Among Women With Breast Cancer and Women in the Control Group

Type of Hormone	Control Group (n=431,830)	Case Group (n=43,183)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Ever any menopausal HT*	62,753 (14.5)	7,280 (16.9)	1.19 (1.16–1.23)	1.12 (1.09–1.15)
Estrogen [†]				
No estrogen	373,019 (86.4)	36,391 (84.3)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	21,579 (5.0)	2,487 (5.8)	1.18 (1.13–1.23)	1.04 (1.00–1.09)
Animal-derived	28,184 (6.5)	3,311 (7.7)	1.20 (1.16–1.25)	1.01 (0.96–1.06)
Both	9,048 (2.1)	994 (2.3)	1.13 (1.05–1.20)	0.96 (0.89–1.03)
Progestogen [‡]				
No progestogen	410,256 (95.0)	40,352 (93.4)	1.0 (Ref)	1.0 (Ref)
Bioidentical	125 (0.03)	12 (0.03)	0.98 (0.54–1.77)	0.99 (0.55–1.79)
Synthetic	21,434 (5.0)	2,817 (6.5)	1.34 (1.28–1.39)	1.28 (1.22–1.35)
Both	15 (0.0)	2 (0.0)	—	—

Comment comprendre la différence suivant le progestatif?

- C'est l'effet progestérone qui augmente les cancers du sein: effet puissance durée âge *Coelingh Benning Breast Canc Res 2023;25:*
- Effets pléiotropes des progestatifs:
 - Insulino résistance. L'insuline a des effets mitogènes. Les progestatifs ont un effet d'insulino résistance absent avec la progestérone . Les estrogènes augmentent l'insulino sensibilité
Jamin J Canc Ther 2010;1:43-7
 - Effets sur les adipocytokines
- *Hou Chinese Med J 2007;120:1592-6 Jamin Gynecol Obstet Fertil 2010;38:1-3*
 - Effets différents sur les oncogènes *Lalitkumar Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 4123*
- Relation entre densité mammaire et cancers du sein *Azam Breast Canc Res Treat 2020;182:555-79 JiangJ AMA Oncol. 2023;9(6):808-814. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0434*

Les estrogènes +progestatifs augmentent la densité mammaire ce qui n'est pas le cas avec la progestérone *Stute Climateric 2018;21:111-22*

Influence du type de THM sur les gènes impliqués dans le risque de cancer du sein

Table 4. Between treatment effects [a] (CEE/MPA vs. E₂/P FC ratios) from Q-PCR of the thirteen genes affecting the IPA function “breast carcinoma”. [b]: Literature findings concerning increased expression of the respective gene on “breast carcinoma”.

Affymetrix ID	Genes	Predicted Effect [a]	Fold Change Ratio	Findings [b]
7937020	PRL	Increased	13.60	Increases
7980908	MKi-67	Affected	5.307	Affects
8089771	FBLN5	Affected	3.884	Affects
7912145	CD80	Affected	3.456	Affects
7965873	TNFRSF9	Increased	2.491	Increases
8122843	IGF1	Affected	1.708	Affects
8023646	ESR1	Increased	1.591	Increases
8135594	BCL-2	Increased	1.587	Increases
7951165	CAV1	Affected	1.518	Affects
8155849	PGR	Affected	1.226	Affects
8105111	ANXA1	Increased	1.062	Increases
7956120	FBXO4	Increased	-1.290	Decreases
7956120	ERBB3	Decreased	-1.741	Increases

Conclusion

- Certains THM recrutent probablement des cancers RE+ infracliniques prés existants (durée d'apparition, pronostic, durée du sur-risque)
- Il peut exister également un biais d'avance au diagnostic (dépistage pronostic)
- Les estrogènes administrés seuls ont un effet bénéfique (incidence et mortalité) y compris chez les femmes avec une mutation BRCA
- Les données de mortalité sont globalement rassurantes
- Les données concernant les associations estrogènes progestérone(retro) naturelle sont rassurantes



« Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre »

Marie Curie