Épidémiologie et cancer du sein

Marc Espié
Centre des maladies du sein
Hôpital St Louis

Épidémiologie

- Comment étudier?
- *Études rétrospectives cas-témoins*: on va comparer des patientes atteintes d'un cancer du sein (les cas) à une population non atteinte, choisie sur un registre (hospitalier, voisinage, quartier…) et on essaye de trouver les différences entre les deux populations par rapport à des facteurs de risque connus ou présumés

Épidémiologie

- Comment étudier?
- *Études prospectives de cohorte*: on prend une population à un moment donné et on la suit dans le temps en notant les cancers qui apparaissent. On va comparer l'exposition des patientes atteintes d'un cancer du sein à un paramètre donné par rapport aux non atteintes (infirmières Nord américaines, cohorte de la MGEN)

Épidémiologie

- Comment étudier?
- *Études d'intervention*: on essaye de modifier un facteur de l'environnement en tirant au sort deux populations, une qui va par exemple modifier son alimentation, l'autre pas et on regarde le nombre de cas de cancers qui surviennent dans les deux populations
- *Études de corrélation*: on essaye de corréler les données d'observation que l'on a à sa disposition (le nombre de cas d'un cancer) à d'autres données d'observation (le nombre de feux rouges dans un pays) …

Épidémiologie

- Comment étudier?
- Étude des migrants d’un pays où il existe peu de femmes atteintes d’un cancer du sein vers un pays où beaucoup de femmes sont atteintes…

Épidémiologie

- Une fois un paramètre mis en évidence, il faut une cohérence avec le risque de cancer pour évoquer un caractère causal
- Il y a en France plus de cancer du sein qu'au Sénégal, il y a en France plus de feux rouges qu'au Sénégal, les feux rouges ne créent cependant pas des cancers du sein
- Effet dose, temps d'exposition, effet durée…
- Biais: mémoire, présupposés idéologiques, réactions affectives…

Épidémiologie

- On calcule le risque lié à un paramètre donné: un fumeur de 20 cigarettes par jour pendant quinze ans a trente fois plus de risque de développer un cancer du poumons qu'un non fumeur son risque relatif est de 30 (RR = 30, IC: 15-45) l'intervalle de confiance définit la zone de risque: entre 15 et 45, pour avoir un sens statistique le 1 ne doit pas être compris dans l'intervalle de confiance

Épidémiologie

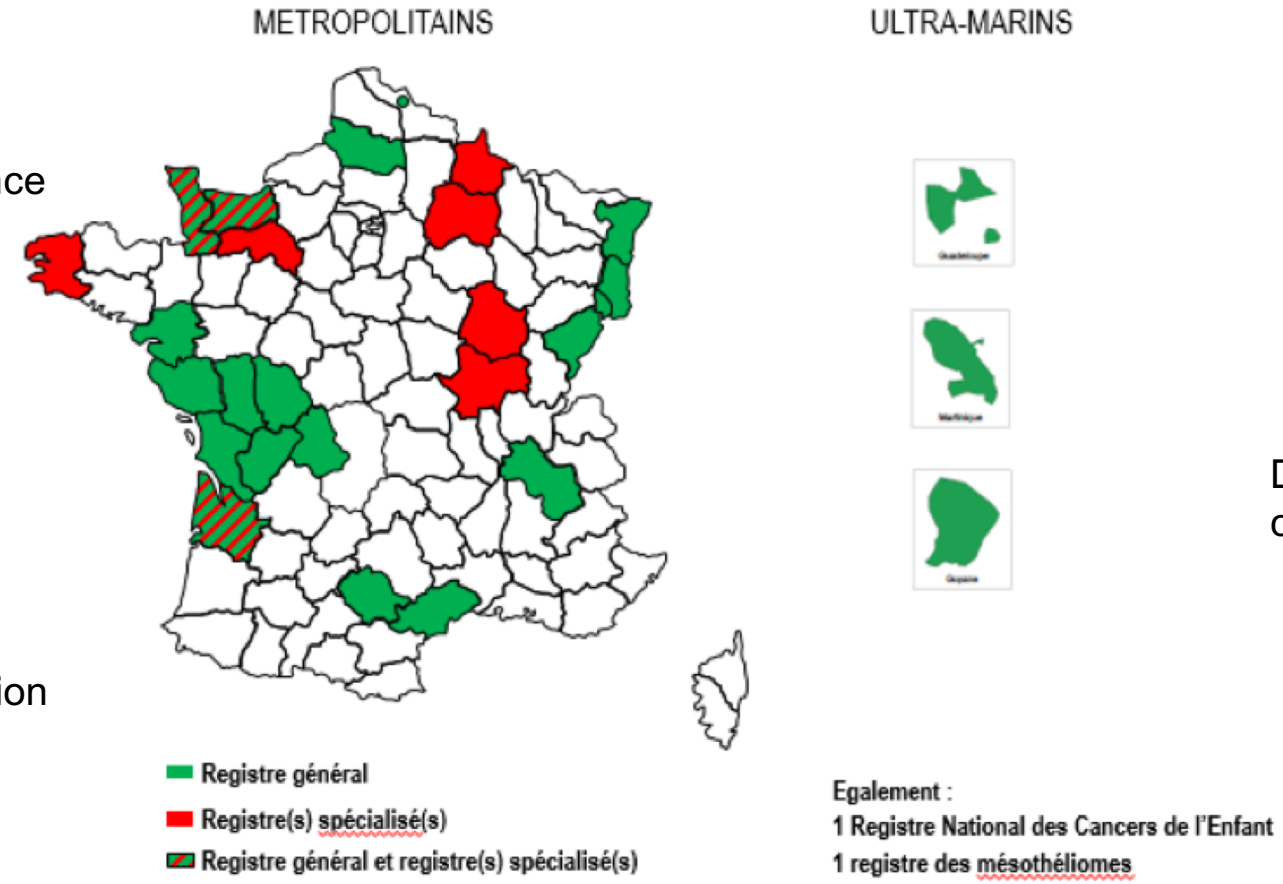
- Méta analyse: analyse regroupée de plusieurs études portant sur le même sujet pour augmenter la puissance statistique de l’étude et essayer de prouver que le phénomène ou l’association observée n’est pas liée à la chance

Registre départementaux des cancers

Données d'incidence

20 registres pour le cancer du sein

20% de la population

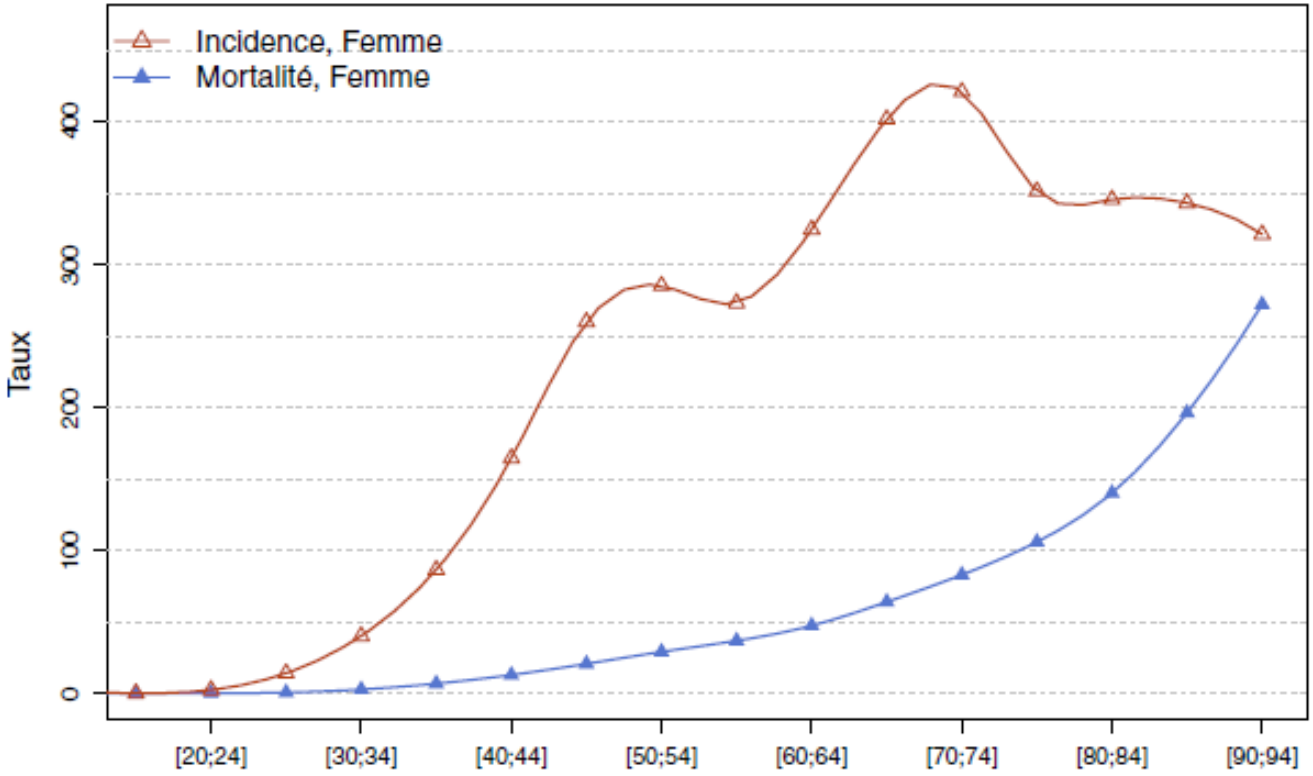


Données de mortalité: cépiDC - INSERM

Incidence et mortalité: Cancer du sein en 2018

- 58 459 nouveaux cas en 2018 , cancer le plus fréquent chez les femmes (x 2 entre 1990 et 2018)
- Accroissement de +1,1% par an entre 1990 et 2018 (de 0,6% entre 2010 et 2018)
- 12 146 décès, premier rang des décès par cancer chez les femmes
- -1,3% par an entre 1990 et 2018 et de -1,6% entre 2010 et 2018
- Âge médian au diagnostic 63 ans et au décès 74 ans

Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en 2018



Incidence et mortalité par tranche d'âge 2018

Classe d'âge	Incidence	Mortalité
0-14	0	0
15-49	12 102	941
50-64	18 899	2417
65-74	14 906	2628
75-84	7880	2769
≥ 85	4672	3391
Total	58 459	12 146

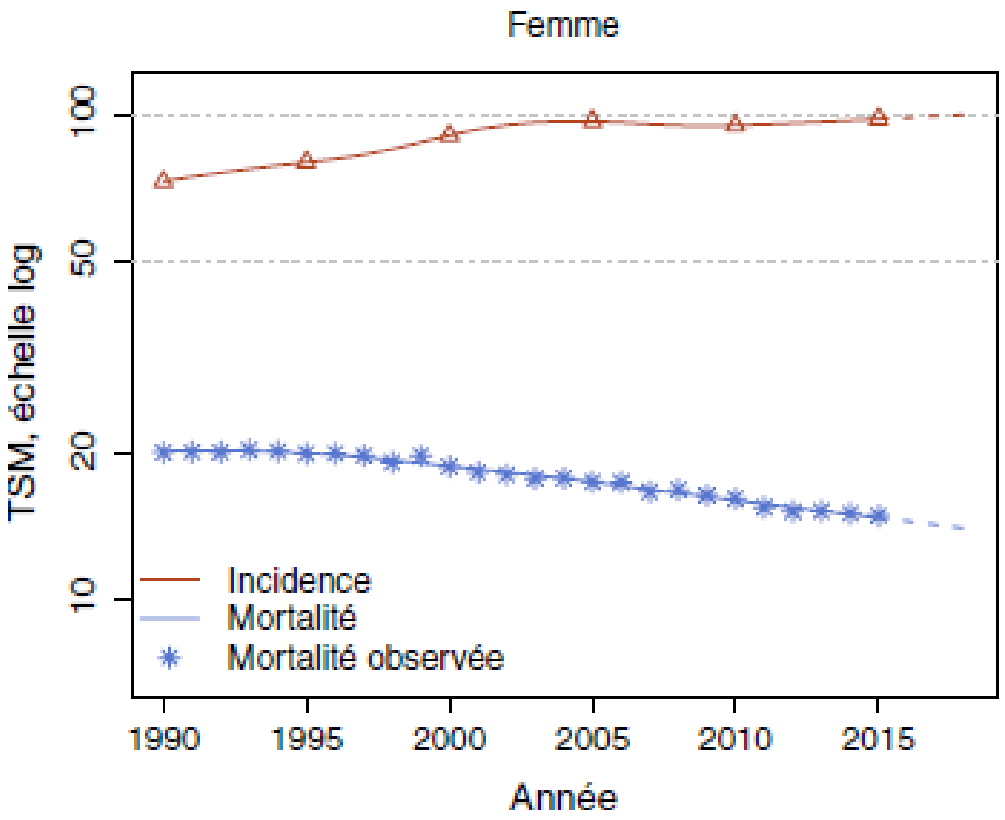
Nombre de cas et décès par tranche d'âge en 2018

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
INCIDENCE																		
Femme	0	3	44	269	808	1 808	3 386	5 784	6 318	5 864	6 717	8 187	6 719	4 102	3 778	2 921	1 425	326
MORTALITÉ																		
Femme	0	0	2	12	56	144	266	461	645	791	981	1 304	1 324	1 237	1 532	1 671	1 207	513

Nombre de cas et de décès selon l'année

		Année						
		1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018
INCIDENCE								
	Femme	29 970	34 835	41 882	48 468	50 755	55 698	58 459
MORTALITÉ								
	Femme	10 172	10 774	10 999	11 290	11 637	12 025	12 146
MORTALITÉ OBSERVÉE								
	Femme	*10 141*	*10 753*	*10 950*	*11 308*	*11 750*	*12 229*	-

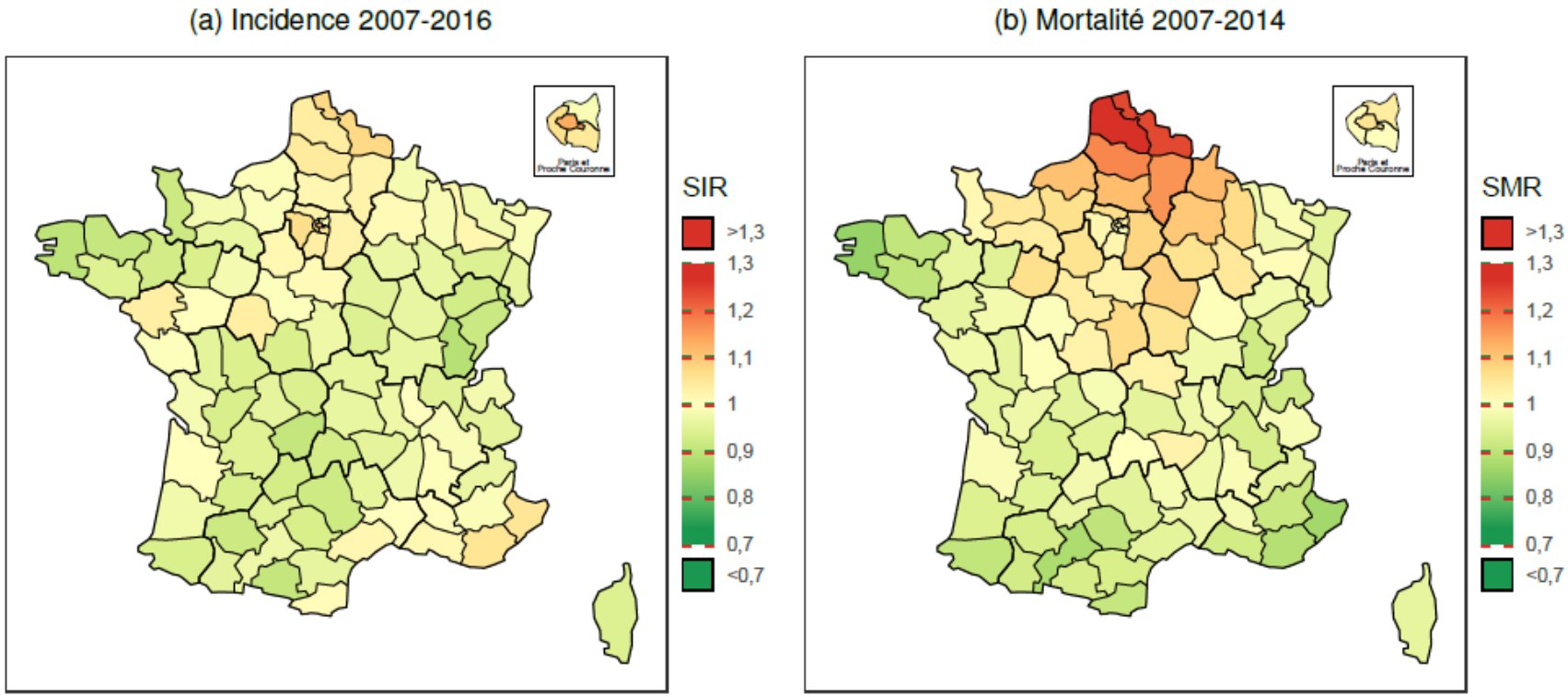
Taux d'incidence et de mortalité selon l'année



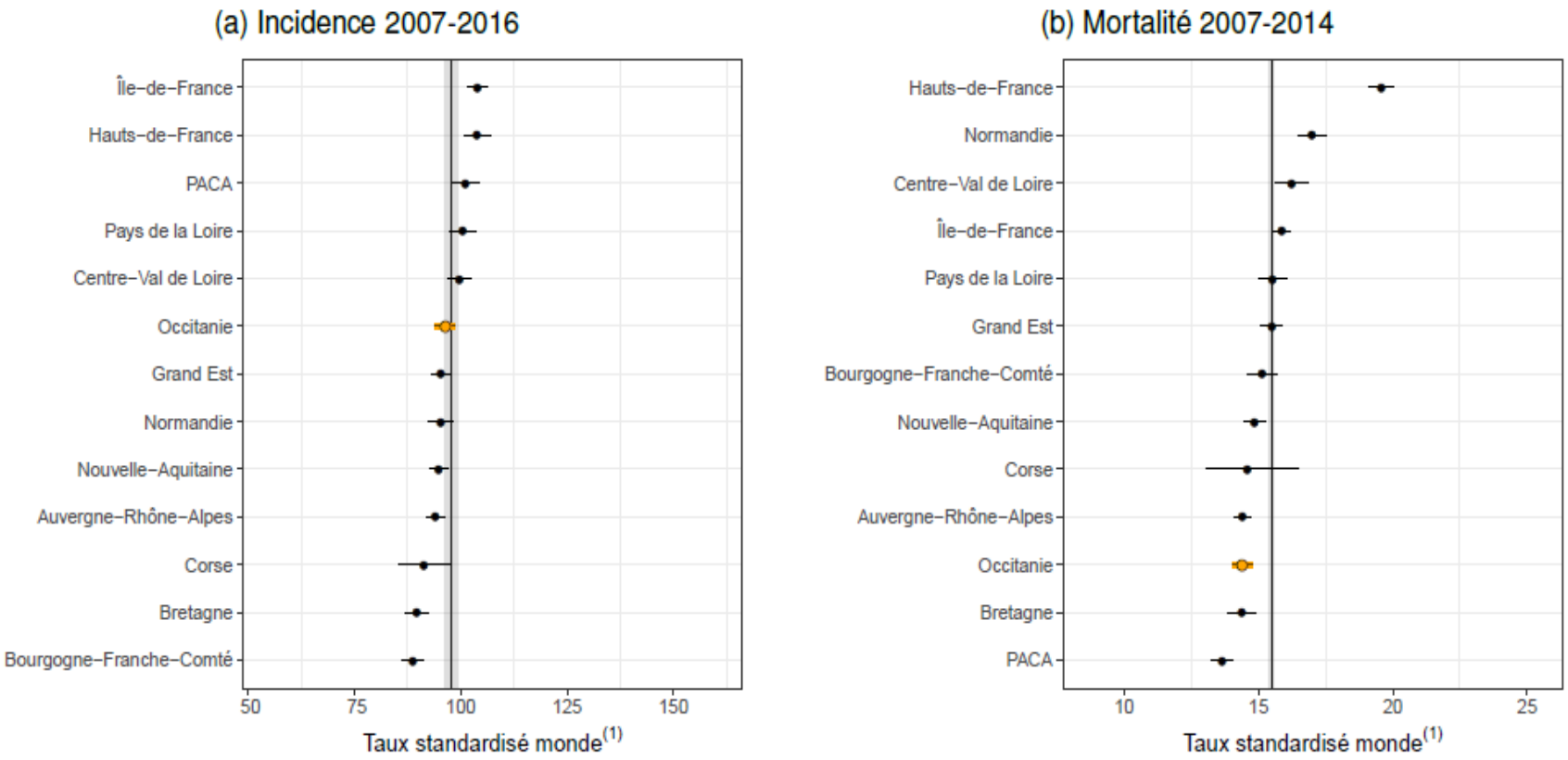
Épidémiologie du cancer du sein en France

- Augmentation du taux d'incidence de + 0,6% par an en moyenne entre 2005 et 2012
- Diminution du taux de mortalité de -1,5% en moyenne entre 2005 et 2012
- Prévalence du cancer du sein: 645 418 femmes
- 31,8% de l'ensemble des cancers féminins
- 17,9% des décès féminins par cancers

Disparités régionales



Disparités régionales



Niveau socio-économique et stade au diagnostic

- Étude cas témoins menée dans l'Hérault
- 619 femmes avec un cancer du sein diagnostiqués entre 2011 et 2012
- Les femmes « défavorisées » ont deux fois plus de risque d'être diagnostiquée à un stade avancé
- Suivi moins fréquent?

Orsini M EJPH 2016

Zones défavorisées et survie

- Données du registre de Loire Atlantique-Vendée
- 12 738 patientes entre 2008 et 2015
- Excès de mortalité par cancer du sein chez les femmes vivant dans les zones les plus défavorisées:
  - + 25% (-3% - + 62%)
  - Survie à 5 ans: 88,2% (85,2-90,5) versus 92,5% (90,6-93,9)
- Davantage de stades avancés au diagnostic

Claire Delacôte, BJC 2022

Élévation de l'incidence du cancer du sein

- Elle est parallèle à la généralisation du dépistage individuel et organisé:
  - Détection de petits cancers du sein préexistants de croissance lente (ce taux prévalent est de 50% à 100% fois plus élevé que celui des populations non dépistées)
  - En raison de ce diagnostic précoce, l'âge de survenue du cancer du sein s'abaisse en moyenne de 2 à 4 ans
  - Des tumeurs qui ne se seraient jamais « exprimées » du vivant des femmes sont découvertes
  - Certains estiment qu'il y a une incidence en « excès » de 10 à 50% par rapport aux populations non dépistées

Élévation de l'incidence

- Elle se fait essentiellement aux dépends des cancers RE + il n'y a aucune élévation des cancers RE-
  - Ils représentent les cancers dépistés, lentement évolutifs
  - Le THS a peut-être participé à la sélection de ces cancers RE+
  - La diminution de l'incidence aux USA est liée à le fin du recrutement de ces petits cancers RE+ tant par le dépistage que par l'arrêt du THS
  - Il faut noter que l'incidence augmente à nouveau actuellement

Prévalence des cancers en France en 2017 à 5 ans

Âge	15-44	45-54	55-64	65-74	74-85	85+	15-85
Seins	18 000	55 000	57 000	67 000	38 000	20 000	254 000
Colon	2400	5000	12 000	19 000	18 000	14 000	69 000
Poumons	940	3500	10 000	10 000	5000	1800	32 000
Endomètre	330	2000	7500	12 000	8100	3500	33 000
Ovaires	1200	2000	3500	4300	2800	1200	15 000
Thyroïde	9700	8000	8000	6900	2400	590	36 000
Tous	54 000	99 000	134 000	164 000	112 000	66 000	628 000

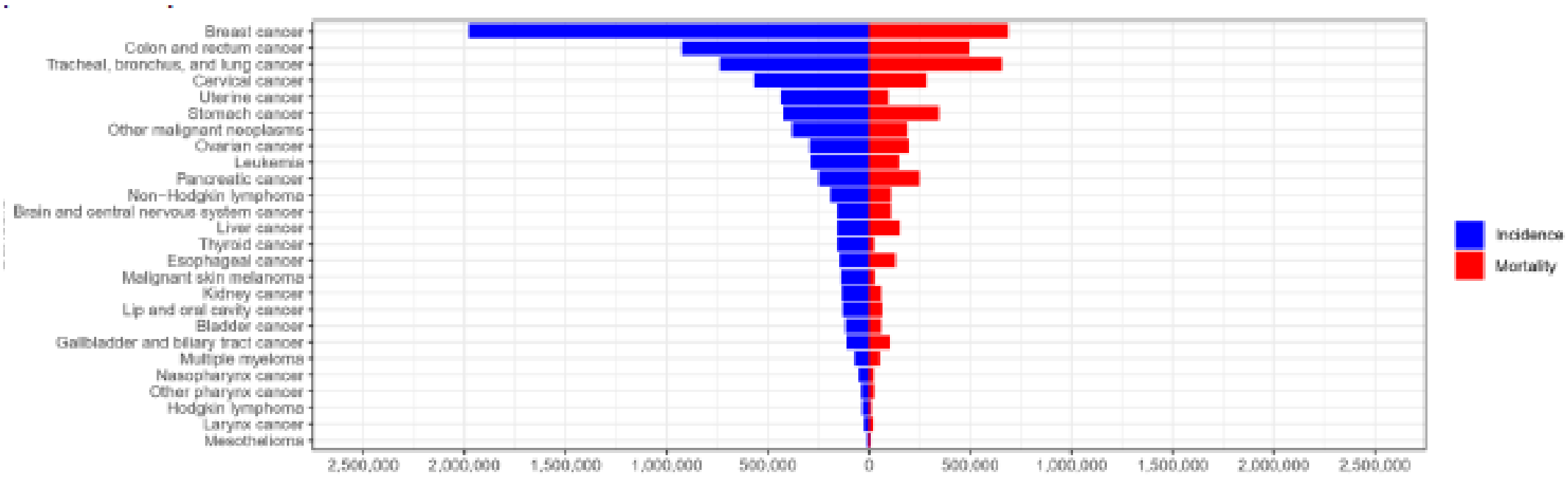
Cancer du sein: 40% de l'ensemble des cancers féminins

Anne Cowppli-Bony Bull Cancer 2019; 106: 617–634

Cancer du sein perspective mondiale

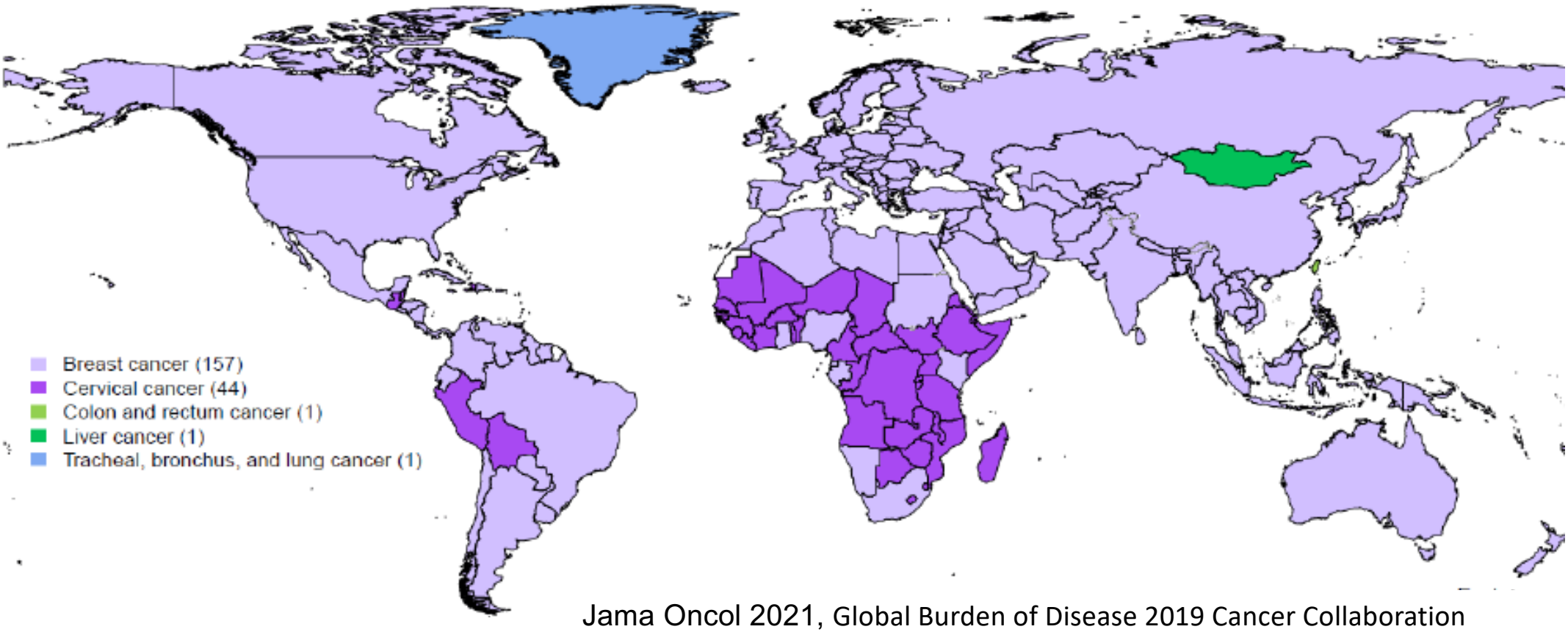
- 2 millions de nouveaux cas en 2019
- 1 cancers sur 4 chez les femmes
- Cancers le plus fréquemment diagnostiqués dans 157 pays sur 185
- Cause la plus fréquente de mortalité dans 119 pays

Cancers féminins: incidence et mortalité



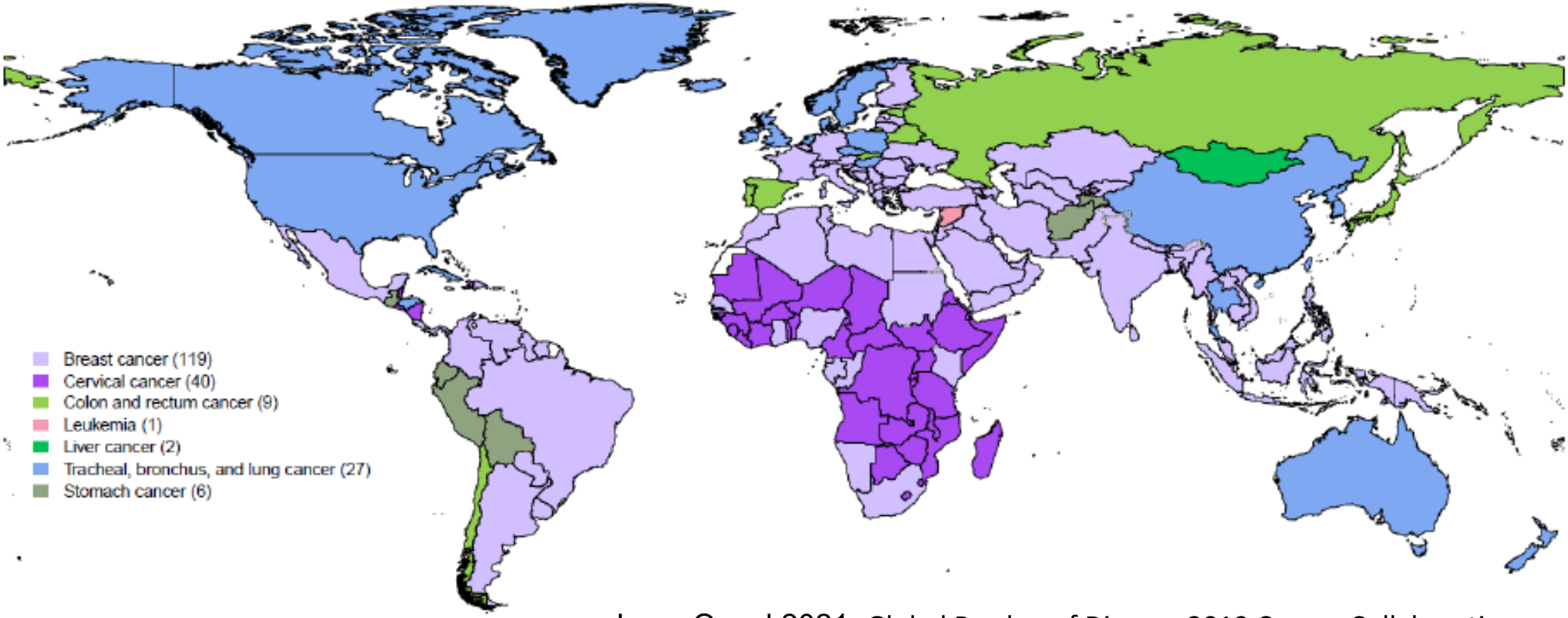
Jama Oncol 2021, Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration

Cancers féminins: fréquence (incidence)



Jama Oncol 2021, Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration

Cancers féminins : mortalité



Jama Oncol 2021, Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration

Survie et cancer du sein (Concord-3)

- 6 422 553 femmes dans 66 pays
- Survie à 5 ans de 85% ou plus dans 25 Pays: Costa Rica La Martinique; le Canada et les USA; Israël, le Japon et la Corée; 16 pays européens (Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède, Grande Bretagne; Autriche, Belgique, France, Allemagne, Pays-Bas, Suisse; Italie, Malte, Portugal, et l'Espagne); et l' Australie et la Nouvelle Zélande

C Allemani , Lancet 2018

Survie et cancer du sein (Concord-3)

- Survie à 5 ans entre 80 et 84% dans 12 pays: (Argentine, Pérou [Lima], et Porto Rico); (Singapour; Chine, Hong Kong, et Taiwan. La Turquie; l'Irlande , la république tchèque, la Lettonie et la Slovénie
- Survie entre 70 et 79% dans 12 Pays: Cuba et l'Equateur; le Koweït et la Mongolie; l'Estonie et la Lituanie, la Croatie, la Bulgarie, la Pologne, la Roumanie , la Russie, et la Slovaquie
- Survie plus basse en Inde

C. Allemani, Lancet 2018

Survie par cancer du sein en France et tranches d'âge

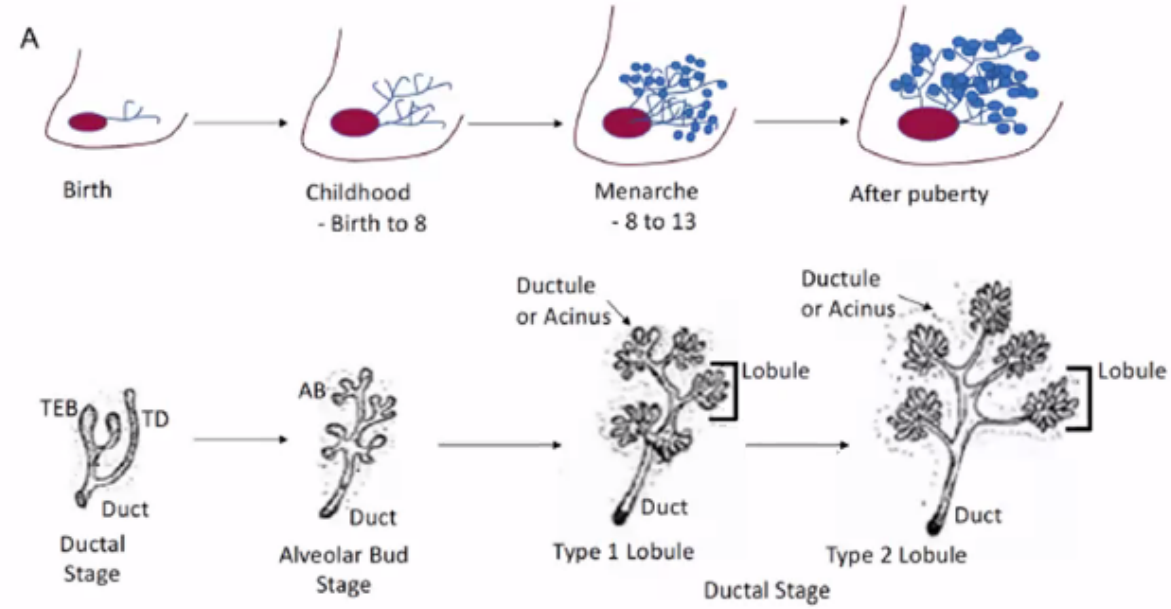
Données INCA	**Survie pour les femmes diagnostiquées entre 2005 et 2010**	**Survie pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 2010**	
	À 5 ans	À 5 ans	À 10 ans
Toutes	87%	85%	76%
15 – 44	90	87	77
45 – 54	93	91	84
55 – 64	92	89	82
65 – 74	92	87	79
75 et plus	76	75	63

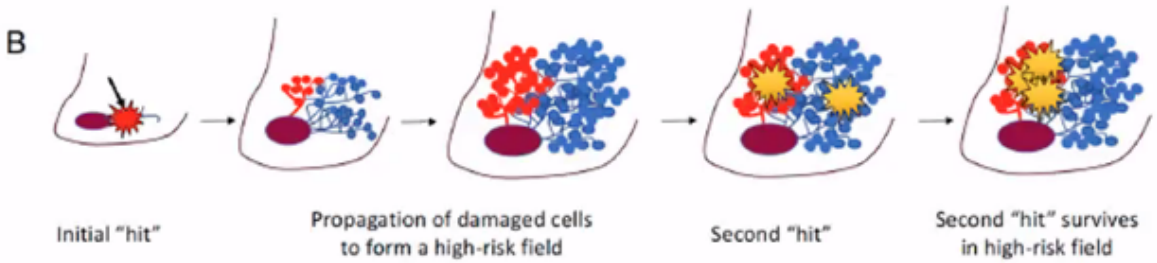
Épidémiologie

FACTEURS DE RISQUE

Vie hormonale
Poids, taille, IMC

Environmental Exposures during Puberty: Window of Breast Cancer Risk and Epigenetic Damage





Natarajan R et al. 2020

Premières règles, ménopause et cancer du sein

- Méta-analyse de 117 études, 118 964 femmes
- Le risque de cancer du sein augmente de 1,050 (1,044–1,057; p<0,0001) pour chaque année plus jeune lors des premières règles
- Le risque de cancer du sein augmente de 1,029 (1,025–1,032; p<0,0001) pour chaque année plus âgée lors de la ménopause
- Les femmes non ménopausées ont un risque plus important que les femmes ménopausées du même âge: RR à l'âge de 45–54 ans = 1,43 (1,33–1,52) p<0,001)
- Ces associations sont plus importantes pour les cancers lobulaires p<0,006
- L'effet de l'âge lors de la ménopause est plus important pour les cancers RE+

Lancet Oncol 2012; 13: 1141–51

Âge de premières règles, de la ménopause et risque de cancer du sein

- Le risque de cancer avant la ménopause décroit de 9% pour chaque année de plus dans l'âge de survenue des première règles et de 4% par an pour les cancers survenant après la ménopause

F Clavel Chapelon BCRT 2002; 72: 107-115

Âge thélarche, ménarche et risque

- Cohorte de la « Sister study »
- Suivi: 9,3 ans
- 3295 cancers du sein apparus
- Un jeune âge lors de la thélarche majore le risque:
  - HR = 1,23 (1,03-1,46) <10 ans vs 12-13 ans
- Ménarche:
  - HR = 1,10 (1,01-1,20) <12 vs 12-13 ans
- Thélarche < 10 ans et ménarche <12 ans:
  - HR = 1,30 (1,07-1,57)

Goldberg et al. Breast Cancer Research (2020) 22:112

Épidémiologie : Grossesse et cancer du sein

- Méta-analyse de 47 études
- Le risque diminue de 7% (IC:5-9) p<0,0001) pour chaque naissance (en dehors de la réduction de risque liée à l'allaitement)
- Plus la femme est jeune lors de ses grossesses plus le risque décroît (3% par année plus jeune p<0,0001)

CGHFB, Lancet 2002; 360: 187-95

Grossesse et cancer du sein

- Le risque de cancer du sein augmente en cas de grossesse tardive de 5% par an pour les cancers diagnostiqués avant la ménopause et de 3% par an pour les cancers survenant après la ménopause
- Par naissance on note une diminution de 3% pour les cancers survenant jeune (avant la ménopause) et de 12% pour les cancers survenant après la ménopause

F Clavel Chapelon, BCRT 2002; 72: 107-115

Épidémiologie E3N

F Clavel, British Journal of Cancer (2002) 86, 723 – 727

	RR
Âge des premières règles:	
< 12	1,00
≥ 15	0,84 (0,70-1,02)
Âge première grossesse	
< 22	1,00
≥ 31	1,46 (1,18-1,81)
Nombre grossesses	
0	1,00
≥ 4	0,68 (0,53-0,87)
Fausses couches	
0	1,00
≥ 3	1,13 (0,80- 1,58)

Épidémiologie : Allaitement et cancer du sein

- Le risque de cancer du sein diminue de 4,3% (IC:2,9-5,8) $p < 0,0001$ par année d'allaitement
- Cette réduction du risque existe indépendamment du nombre d'enfants, et de 10 autres cofacteurs

CGHFB, Lancet 2002; 360: 187-95

Avortement

- Etude EPIC portant sur 4805 patientes pas d'augmentation du risque lié à l'avortement : RR = 0,95 (0,87-1 ,03)
- Ni aux fausses couches spontanées : RR = 1,07 (0,99-1,14)
- Métaanalyse de 53 études :
- RR = 0,98 (0,92-1,04) pour les fausses couches spontanées
- RR = 0,93 (0,89-0,96) pour les interruptions de grossesse

•Reeves GK Int J Cancer 2006 ; 119 : 1741-5

•Beral V Lancet 2004 ; 363 : 1007-16.

CO: Métaanalyse (1)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- 54 études reprises; 53 297 cancers versus 100 239 témoins : RR = 1,07 (+/- 0,017)
  - RR = 1,24 (IC: 1,15- 1,33) si CO en cours et pour les dix ans qui suivent
  - RR = 1,01 (IC: 0,95- 1,05) après dix ans d'arrêt

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO: Métaanalyse (2)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Pas de réponse claire sur le risque lié à la durée, la dose ou le type de CO
- Risque plus important en cas de début de prise avant 20 ans RR= 1,22 (+/- 0,04)
- Sous CO d'avantage de tumeurs localisées RR= 0,88 (0,81-0,95) , M-: RR = 0,70

Lancet 1996; 347: 1713-1727

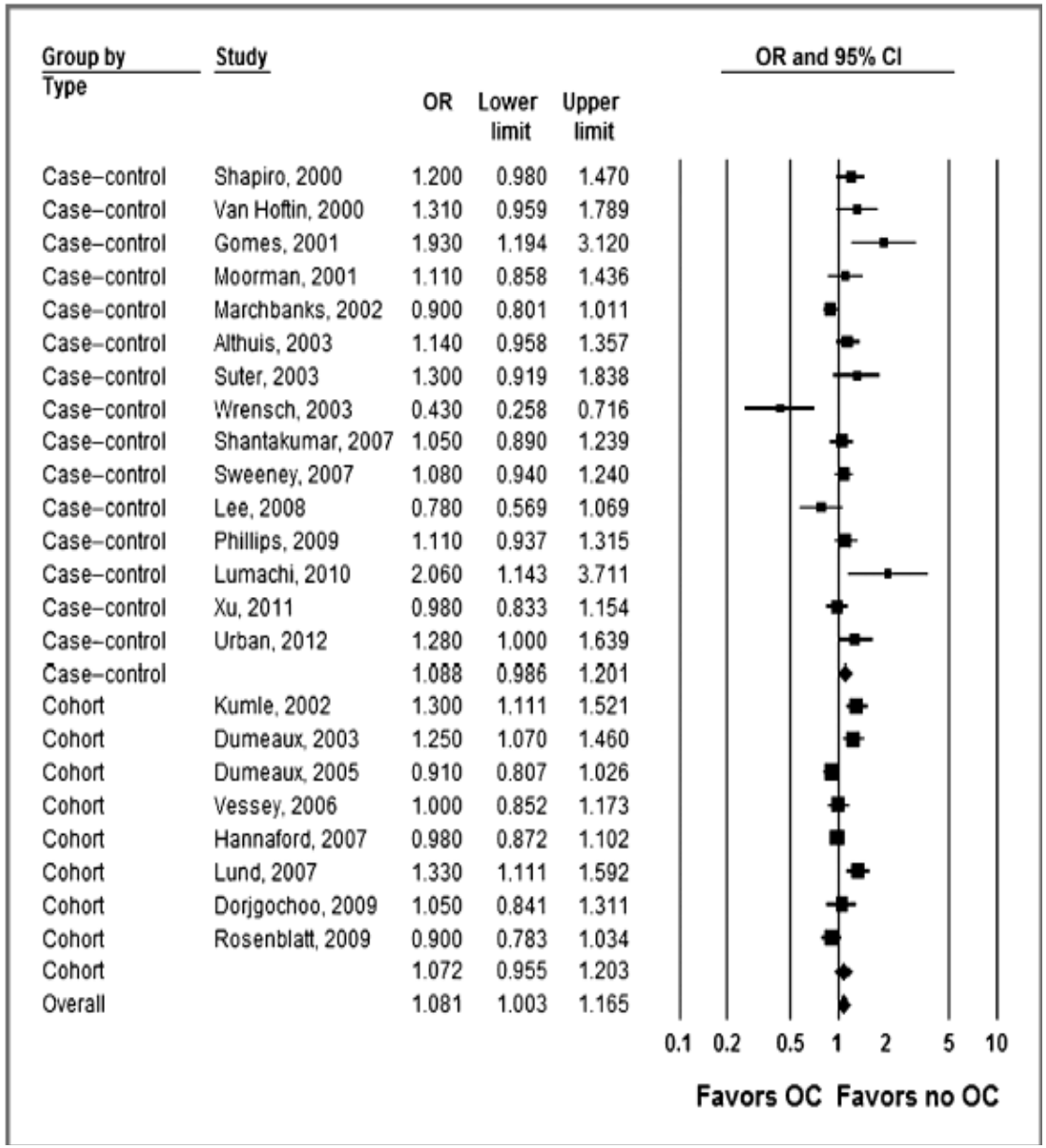
Métaanalyse CEBP 2013

- Revue colligeant 44 études concernant le cancer du sein, 12 pour le col, 11 pour le colorectal et 9 pour l'endomètre publiées à partir de 2000
- 76 articles retenus (63 études) 1671 articles exclus
  - Sein: RR = 1,08 (1,00-1,17) études américaines RR = 1,03 (0,93-1,14)
  - Col: RR = 1,2 (0,91-1,60)
  - Colorectal= 0,86 (0,79-0,85)
  - Endomètre= 0,57 (0,43-0,77)

Gierisch J CEBP 2013

CO et risque de cancer du sein

- Pas d'effet durée mis en évidence
- Risque plus élevé avec une utilisation récente, disparition du sur risque après 10 ans d'arrêt
- Hétérogénéité des études cas témoins



Group by Type	Study	OR	Lower limit	Upper limit
Case–control	Shapiro, 2000	1.200	0.980	1.470
Case–control	Van Hoftin, 2000	1.310	0.959	1.789
Case–control	Gomes, 2001	1.930	1.194	3.120
Case–control	Moorman, 2001	1.110	0.858	1.436
Case–control	Marchbanks, 2002	0.900	0.801	1.011
Case–control	Althuis, 2003	1.140	0.958	1.357
Case–control	Suter, 2003	1.300	0.919	1.838
Case–control	Wrensch, 2003	0.430	0.258	0.716
Case–control	Shantakumar, 2007	1.050	0.890	1.239
Case–control	Sweeney, 2007	1.080	0.940	1.240
Case–control	Lee, 2008	0.780	0.569	1.069
Case–control	Phillips, 2009	1.110	0.937	1.315
Case–control	Lumachi, 2010	2.060	1.143	3.711
Case–control	Xu, 2011	0.980	0.833	1.154
Case–control	Urban, 2012	1.280	1.000	1.639
Case–control		1.088	0.986	1.201
Cohort	Kumle, 2002	1.300	1.111	1.521
Cohort	Dumeaux, 2003	1.250	1.070	1.460
Cohort	Dumeaux, 2005	0.910	0.807	1.026
Cohort	Vessey, 2006	1.000	0.852	1.173
Cohort	Hannaford, 2007	0.980	0.872	1.102
Cohort	Lund, 2007	1.330	1.111	1.592
Cohort	Dorjgochoo, 2009	1.050	0.841	1.311
Cohort	Rosenblatt, 2009	0.900	0.783	1.034
Cohort		1.072	0.955	1.203
Overall		1.081	1.003	1.165

Co et risque de cancer du sein: méta-analyse 2021

- 79 études cas-témoins publiées entre 1960 et 2010
- 72 030 femmes avec un cancer du sein vs 123 650 sans
- OR = 1,01 (0,95-1,07) p = 0,69
- Avant 50 ans: OR = 1,06 (0,92-1,22) p = 0,44
- Après 50 ans: OR = 0,99 (0,89-1,10) p= 0,90
- Début avant 25 ans: OR = 0,91 (0,83-1,00) p = 0,05
- Nullipare: OR = 1,02 (0,82-1,26) p = 0,85
- CO avant une première grossesse à terme: OR = 1,14 (1,01-1,28) p = 0,04
- CO > 5 ans: OR = 1,09 (1,01-1,18) p = 0,02

Kanadys W, Int. J. Environ. Res. Public Health **2021**, 18, 4638

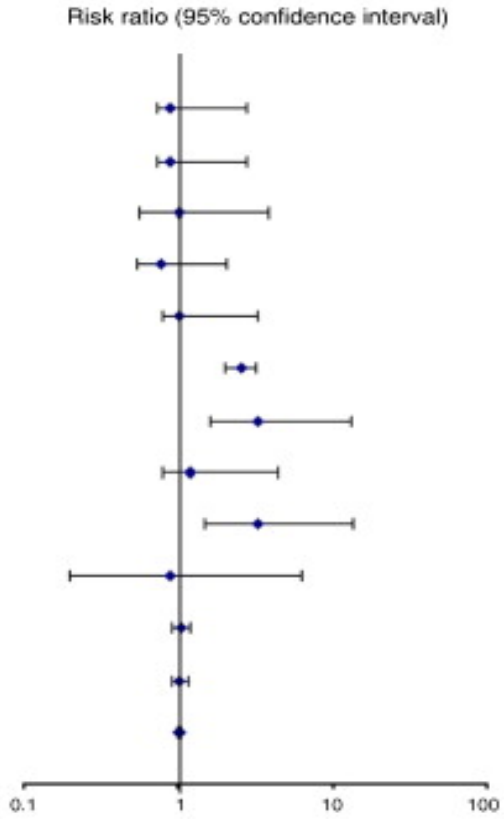
CO: Métaanalyse

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Promotion de tumeurs déjà initiées ? (idem grossesse)
- Avance au diagnostic ? (cf stade précoce): biais de dépistage
- Promotion de tumeurs moins agressives ?
- Rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence?
- Rôle particulier en cas de mutation chromosomique (BRCA1/2 …) ?

CO et antécédents familiaux de cancer du sein

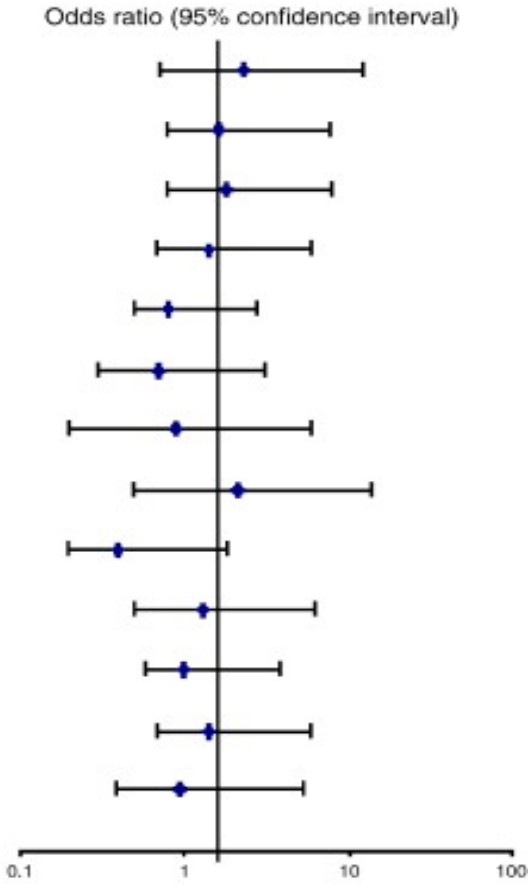
Author	Year	Age (years)	Family history	OC use
Silvera et al. [15]	2005	40-59	1st- & 2nd-degree	ever
		40-59		former
		40-59		current
Collaborative [9]	2001		1st-degree	last use <10 y
			1st-degree	last use ≥10 y
		<50	1st-degree	last use <10 y
Grabrick et al. [10]	2000		Sister/daughter	ever
			Niece/granddaughter	ever
			Sister/daughter	before 1975
			Sister/daughter	after 1975
Collaborative [3]	1996		1st-degree	last use <5 y
				last use 5-9 y
				last use >10 y



Gaffield ME, Contraception 2009; 80: 372-380

CO et antécédents familiaux de cancer du sein

Author	Year	Age (years)	Family history	OC use
Claus et al. [8]	2003	pre-menopausal	1st-degree	ever
			2nd-degree	ever
			Any relative	ever
Marchbanks et al. [13]	2002	35-44	1st-degree	any
		45-64		any
		35-44		current
		45-64		current
Rosenberg et al. [14]	1996	25-34	Mother/sister	≥5 years
		35-44		≥5 years
		45-54		≥5 years
Hennekens et al. [12]	1984		Mother	ever
			Sister	ever
Brinton et al. [7]	1982	pre-menopausal	Mother/sister	ever



Gaffield ME, Contraception 2009; 80: 372-380

CO et BRCA étude française GENEPSO

	One woman per family cohort: 39,666 person-years of follow-up				*BRCA1* mutation carriers: 25,045 person-years of follow-up				*BRCA2* mutation carriers: 14,621 person-years of follow-up			
	Person-years[a]	Number of cases[a]	HR[b] (95% CI)	*P*	Person-years[a]	Number of cases[a]	HR[c] (95% CI)	*P*	Person-years[a]	Number of cases[a]	HR[c] (95% CI)	*P*
Oral contraceptive use												
Never	23,972	93	1.00		15,260	59	1.00		8,712	34	1.00	
Current	8,088	65	0.77 (0.51–1.16)	0.21	5,353	50	0.80 (0.50–1.28)	0.35	2,735	15	0.61 (0.27–1.39)	0.24
Past	5,775	194	1.21 (0.86–1.71)	0.27	3,415	118	1.08 (0.72–1.62)	0.72	2,360	76	1.71 (0.90–3.23)	0.10
Duration of oral contraceptive use (y)												
Never	23,972	93	1.00		15 260	59	1.00		8,712	34	1.00	
≤5	6,333	78	1.21 (0.80–1.82)	0.36	3,827	47	1.19 (0.74–1.92)	0.48	2,506	31	1.37 (0.64–2.91)	0.42
>5	7,464	180	1.03 (0.72–1.47)	0.86	4,894	120	0.91 (0.60–1.37)	0.65	2,570	60	1.51 (0.77–2.95)	0.23
Time since last oral contraceptive use (y)												
<1	8,088	65	1.00		5,353	50	1.00		2,735	15	1.00	
2–5	2,401	66	1.87 (1.27–2.75)	$<10^{-3}$	1,476	44	1.65 (1.05–2.60)	0.03	925	22	3.40 (1.65–7.00)	$<10^{-3}$
6–10	1,473	45	1.53 (0.99–2.37)	0.06	865	34	1.46 (0.88–2.40)	0.14	608	11	1.60 (0.69–3.74)	0.27
>10	1,897	83	1.41 (0.92–2.17)	0.12	1,070	40	1.06 (0.63–1.79)	0.82	827	43	3.07 (1.46–6.45)	$<10^{-3}$
Age at first oral contraceptive use (y)												
Never	23,972	93	1.00		15,260	59	1.00		8,712	34	1.00	
<20	8,931	149	1.27 (0.84–1.93)	0.25	5,656	100	1.23 (0.74–2.02)	0.42	3,275	49	1.43 (0.69–2.96)	0.34
20–25	3,306	68	1.00 (0.65–1.55)	0.99	2,150	42	0.87 (0.52–1.46)	0.60	1,156	26	1.44 (0.63–3.29)	0.38
>25	1,627	42	1.01 (0.63–1.62)	0.96	962	26	0.95 (0.54–1.66)	0.85	665	16	1.48 (0.65–3.33)	0.35

Julie Lecarpentier Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 24(4) April 2015

CO et BRCA métaanalyse 2022

First author References	Use of oral contraceptives: Ever Case / Control	Use of oral contraceptives: Never Case / Control	OR (95% CI)	*p* - value	Odds ratio (95% confidence inter	Weight %
Antoniou [34]	1165 / 1130	413 / 232	0.58 (0.48, 0.69)	0.0000		13.04
Haile [33]	255 / 346	68 / 131	1.42 (1.02, 1.98)	0.0401		10.48
Kotsopoulos [35]	1832 / 1736	1002 / 1042	1.10 (0.98, 1.22)	0.0939		13.92
Lecarpentier [36]	373 / 685	122 / 139	0.62 (0.47, 0.82)	0.0006		11.53
Narod [31]	914 / 891	397 / 420	1.09 (0.92, 1.28)	0.3322		13.25
Perri [39]	415 / 834	247 / 278	0.56 (0.45, 0.69)	0.0000		12.62
Schrijver [38]	364 / 2871	56 / 504	1.14 (0.85, 1.54)	0.3836		11.14
Schrijver [38]	2900 / 3791	979 / 1080	0.84 (0.76, 0.93)	0.0008		14.01
Summary	**8 218 / 12 284**	**3284 / 3826**	**0.86 (0.70, 1.06)**	**0.1594**		100.00

BRCA1: OR = 0,91 (0,74-1,12) BRCA2: OR = 0,98 (0,62-1,55)

Barabska A, Cancers 2022

CO et BRCA 1/2

- L’utilisation de la contraception orale à visée contraceptive n’est pas contre indiquée à ce jour même en cas de mutation BRCA1 ou 2 authentifiée
- Il semble logique de ne pas la proposer pour traiter l’acné, les dysménorrhées ou pour régulariser les cycles…

RECOMMANDATION 2017 INCA sur la contraception

- *L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein*

THS et cancer du sein

Métaanalyse 97	1,14	± 0,031
Hers I + II	1,27	0,84-1,94
WHI E+P	1,24	P< 0,001
WHI E seuls	0,77	0,59-1,01
MWS E+P E seuls	2 1,3	1,91-2,09 1,22-1,38
E3N	1,2	1,1-1,4

WHI 2020

- Après plus de 20 ans de médiane de suivi et des données de mortalité pour 98% des femmes
- ECE seuls vs placebo: (10 739 femmes ayant eu une hystérectomie):
  - Diminution de l'incidence du cancer du sein: HR = 0,78 (0,65-0,93) p = 0,005
  - Diminution de la mortalité par cancer du sein: HR = 0,60 (0,37-0,97) p = 0,04

- ECE + MPA vs placebo: 16 608 femmes
  - Incidence accrue de cancer du sein: HR = 1,28 (1,13-1,45) p < 0,001
  - Pas de différence significative de mortalité: HR = 1,35 (0,94-1,95) p = 0,11

Chlebowski RT, JAMA 2020; 324: 369-380

THS et cancer du sein : Étude E3N

	Analyse 1990-1997	Analyse 1990-2002
N femmes	54 548	80 377
Durée moyenne du suivi	5,8 années	8,1 années
N cas cancer du sein	948	1 516
Durée moyenne d'utilisation de THS	3.3 années	7,0 années

Fournier et al., Int J Cancer, 2005 et Breast Cancer Res Treat, 2007

Étude E3N : selon le type de THS

	N	RR (IC)
Estrogènes seuls :	76	1,29 (1,02-1,65)
E + Progestérone :	129	1,00 (0,83-1,22)
E + Dydrogestérone	108	1,16 (0,94-1,43)
E + Autres Progestatifs	527	1,69 (1,50-1,91)

THS et cancer du sein

- Augmentation du risque de développer un cancer du sein sous THS
- Mais
  - Tous les THS ne sont pas identiques, pas d'augmentation du risque mise en évidence avec l'association estrogènes - progestérone micronisée ou dydrogestérone.
  - Les cancers mis en évidence sont des cancers RE + et surtout lobulaires.

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)

Xinnian Yu; Breast Cancer (2017) 24:643–657

Conclusions THS et cancer du sein

- Ces études confirment l'effet promoteur de certains THS sur certains cancers du sein infra cliniques pré-existants
- Le risque relatif observé est faible, le THS gomme l'effet protecteur de la ménopause
- Le THS réduit la sensibilité du dépistage organisé
- Pas d'excès de cancers du sein provoqué par les associations estrogènes+ progestérone ou dydrogestérone en France (E3N, Mission, Cordina-Duverger)

Infertilité et risque de cancer du sein

- Étude NHS II (1989-2015)
- N= 103 080, 26 ans de suivi
- En cas d'infertilité rapportée (12 mois d'essai sans contraception)
- 25,4% d'infertilité et 3201 cancers du sein apparus
- Globalement: pas d'association entre infertilité et risque de survenue d'un cancer du sein: HR= 1,05 (0,97-1,14)
  - Pas d'association avec KS avant le ménopause
  - Petite association après la ménopause: HR =1,13 (1,00-1,28) dont 50% attribuables à une faible parité et à un âge tardif lors de la première grossesse

Farland LV, BCRT 2023

FIV et cancer du sein

- Méta-analyse de 20 études
- SRR = 1,05 (0,96–1,14)
- Mais hétérogénéité entre les études
- FIV: SRR = 0,96 (0,80–1,14)
- Autres: SRR = 1,26 (1,06–1,50)
- Risque potentiellement accru avec le clomiphène administré sur une longue durée

Gennari A, Breast Cancer Res Treat (2015) 150:405–413

FIV et Cancer du sein

- Étude de cohorte Néerlandaise (Omega Study)
- 25 108 femmes suivies pendant en médiane 21,1 ans
- Survenue de 839 cancers infiltrants et de 109 cancers in situ
- HR= 1,01 (0,86-1,19)
- L'incidence cumulée en cas de FIV a été à 55 ans de 3% versus 2,9% sans (p = 0,85)
- Pas d'élévation de l'incidence avec le temps
- Risque a été plus faible chez les femmes qui ont eu 7 FIV ou plus par rapport à celles qui en ont eu une ou deux : HR= 0.55 (0,39-0,77)

AlexandraW. van den Belt-Dusebout, *JAMA*. 2016;316(3):300-312.

Obésité et risque de cancer du sein avant la ménopause

- Relation inverse retrouvée dans la grande majorité des études
- Une méta-analyse de 23 études a confirmé cette observation RR = 0,7 (0,54-0,91) pour les études de cohortes et RR = 0,8 (0,76-1,02) pour les études rétrospectives
- L'excès de cancer du sein chez les femmes minces est d'autant plus net que les femmes sont plus jeunes (≤ 35 ans)

Ursin G, Epidemiology. 1995 Mar;6(2):137-41.

IMC avant la ménopause et risque de cancer du sein

- Analyse de 19 études de cohorte de femmes âgées de 18 à 54 ans
- Médiane de suivi 9,3 ans
- 758 592 femmes, 13 082 cancers apparus
- Risque réduit en cas d'IMC élevée notamment entre 18 et 24 ans entre les extrêmes (IMC > 35 vs IMC< 17):HR = 0,24 (0,14-0,40)
- Résultats retrouvés pour les tumeurs RH+ et RH-
- Réduction du risque la plus importante entre 18 et 24 ans

The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group; JAMA Oncol 2018

Poids à la puberté et risque

- Étude E3N: 90509 femmes, 3491 cancer du sein apparus en 11,4 ans de suivi
- Le risque de cancer du sein est inversement corrélé au volume de la silhouette corporelle tant à huit ans: RR = 0,73 (0,53-0,99) qu'à la puberté: RR = 0,82 (0,66-1,02)
- Effet protecteur de la surcharge pondérale à l'adolescence sur le risque de cancer du sein avant et après la ménopause lié aux cycles anovulatoires ?

Tehard B BIC 2005; 92: 2042-2048

Poids pendant l'enfance et risque de cancer du sein

- Étude des infirmières américaines: 7582 femmes atteintes parmi 188 860 femmes
- Une surcharge pondérale à un jeune âge est inversement corrélé au risque ultérieur de cancer du sein avant et après la ménopause
- Entre les plus grosses et les plus maigres: RR = 0,57 (p = 0,0001)
- Cette réduction du risque est indépendante de l'IMC au moment du diagnostic, et existe pour les cancers survenant après et avant la ménopause

Baer HJ, AJE 2010; 171:1183-1194

Obésité et cancer du sein après la ménopause

- On estime qu'il existe un sur risque de 18% par 5kg/m² d'élévation de l'IMC (EHBCCG, JNCI 2003)
- Une méta analyse a retrouvé des données similaires: 16% de sur risque par 5kg/m² d'élévation de l'IMC (Bergström A, Int J Cancer 2001)
- Il existe cependant semble-t-il un plateau, les très fortes obésités ne majorant plus le risque, comme si la protection acquise avant la ménopause compensait le sur risque ultérieur

Répartition des graisses et risque de cancer du sein

- Méta analyse sur le « waist to hip ratio » (tour de taille sur tour de hanche)
- Globalement RR = 1,62 (1,28-2,04)
- RR = 1,8 (1,29-2,50) pour les études cas témoins
- RR = 1,27 (1,07-1,51) pour les études prospectives
- RR = 1,50 (1,10-2,04) après la ménopause
- RR = 1,79 (1,22-2,69) avant la ménopause
- La répartition des graisses pourrait donc être plus importante que la surcharge pondérale en soi

Connolly BS, Nutr Cancer. 2002;44(2):127-38

Répartition des graisses et risque de cancer du sein

- Étude des infirmières américaines
- Le rapport WHR (tour de taille sur tour de hanche) est associé au risque de cancer du sein quel que soit le statut par rapport à la ménopause et ce indépendamment de l'IMC
- Pré-ménopause: HR = 1,27 (1,04-1,54)
  - Risque majoré surtout de cancers RH- et « basal like »
- Post-ménopause: HR = 1,38 (1,15-1,64)

➢ Rôle de l'insulino-résistance ?

SC Houghton, JNCI 2020

Variations pondérales et risque de cancer du sein, étude EPIC

- Modifications du poids au cours de la vie et risque
- 105 257 femmes (51 ans d'âge médian à l'inclusion suivies en moyenne pendant 14 ans) : 6532 cancers apparus
- Par rapport aux femmes minces à 20 ans et ayant gardé un poids stable (+/- 2,5kg) les femmes ayant pris plus de 10 kg ont un risque accru de développer un cancer du sein: HR = 1,42 (1,22-1,65)
  - Utilisatrices d'un THS: HR = 1,23 (1,04-1,44)
  - Non utilisatrices d'un THS: HR = 1,40 (1,16-1,68)
  - Cancers RE+, RP+ : HR = 1,46 (1,15-1,85)

Ellingjord-Dale M, International Journal of Epidemiology, 2021, 1914–1926

Explications?

- Le cancer pourrait être lié à la durée de l'imprégnation hormonale
- L'action conjointe des estrogènes et de la progestérone entraîne une accélération de la prolifération cellulaire, cette prolifération peut faciliter la survenue d'anomalie génétique durant la réplication de l'ADN et en l'absence de correction (P53, BRCA?) pourrait entraîner la survenue d'un phénotype cancéreux?
- Effet protecteur des cycles anovulatoires lors de l'adolescence?
- Risque majoré après la ménopause par la conversion périphérique des androgènes en estrogènes?

Explications?

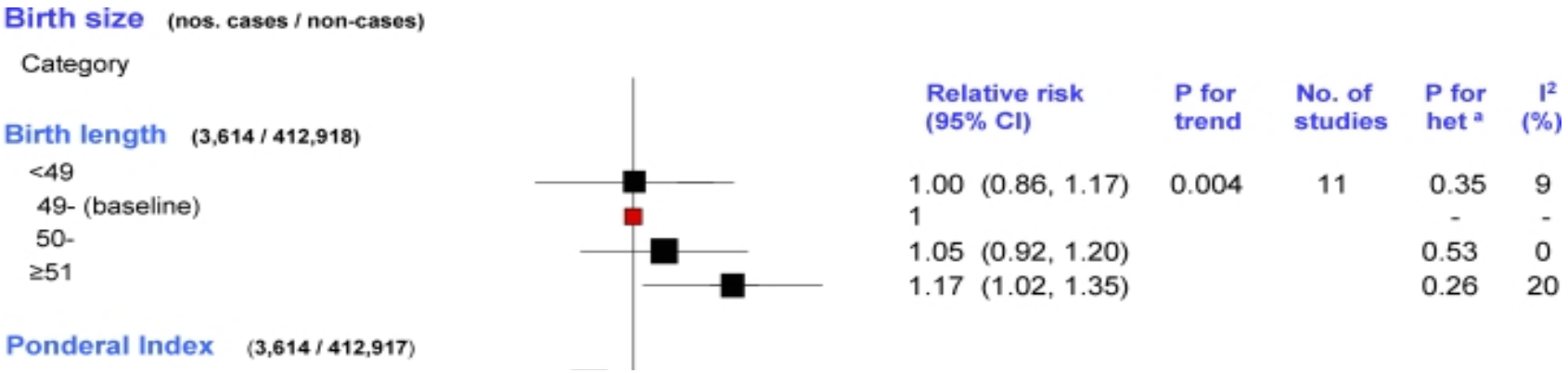
- L'obésité est associée à des taux bas de SHBG ce qui accroîtrait la biodisponibilité des estrogènes
- La résistance à l'insuline est accrue chez les femmes obèses de même que l'hyper-insulinémie. L'insuline peut in vitro stimuler la croissance de l'épithélium mammaire par le biais de l'IGF 1 qui peut avoir une action de synergie avec les estrogènes dans la carcinogenèse
- Le rapport circonférence abdominale sur tour de hanche est un marqueur de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie

Explications?

- L'obésité est associée à des règles précoces, à une infertilité et à une ménopause tardive ce qui augmente le nombre de cycles ovulatoires et accroît la durée globale d'exposition aux hormones sexuelles de l'épithélium mammaire
- Cependant les études ajustées sur ces facteurs tendent à retrouver l'obésité comme étant un facteur de risque en soi
- L'obésité est associée à des milieux socio-économiques défavorisés (noirs américains) et à une alimentation et à un environnement spécifiques ainsi qu'à un moindre accès aux soins

Taille à la naissance et risque de cancer du sein

32 études reprises, 22 058 cas de cancer du sein



Silva Idos S, PLoS Med. 2008 Sep 30;5(9):e193

Taille et cancers

- 1 297124 femmes suivies pendant 9 ans
- 97 376 cancers apparus
- Pour chaque 10 cm de taille en plus, le risque de cancer est multiplié par 1,16 (RR = 1,16 IC: 1,14-1,17)
- Colon (RR =1,25 :1,19–1,30), rectum (1,14: 1,07–1,22), mélanome (1,32: 1,24–1,40), sein (1,17: 1,15–1,19), endomètre (1,19: 1,13–1,24), ovaire (1,17: 1,11–1,23), rein (1,29: 1,19–1,41), SNC (1,20:1,12–1,29), LNH (1,21: 1,14–1,29), et leucémie (1,26: 1,15–1,38)

J Green Lancet Oncol 2011; 12: 785–94

Taille et risque de cancer du sein

- Méta-analyse 159 études prospectives
- Globalement:
- RR = 1,17 (1,15-1,19) pour chaque 10 cm d'augmentation de taille
- Risque majoré pour les cancers survenant avant et après la ménopause, surtout RH+
- Facteurs génétiques et environnementaux, IGF1?

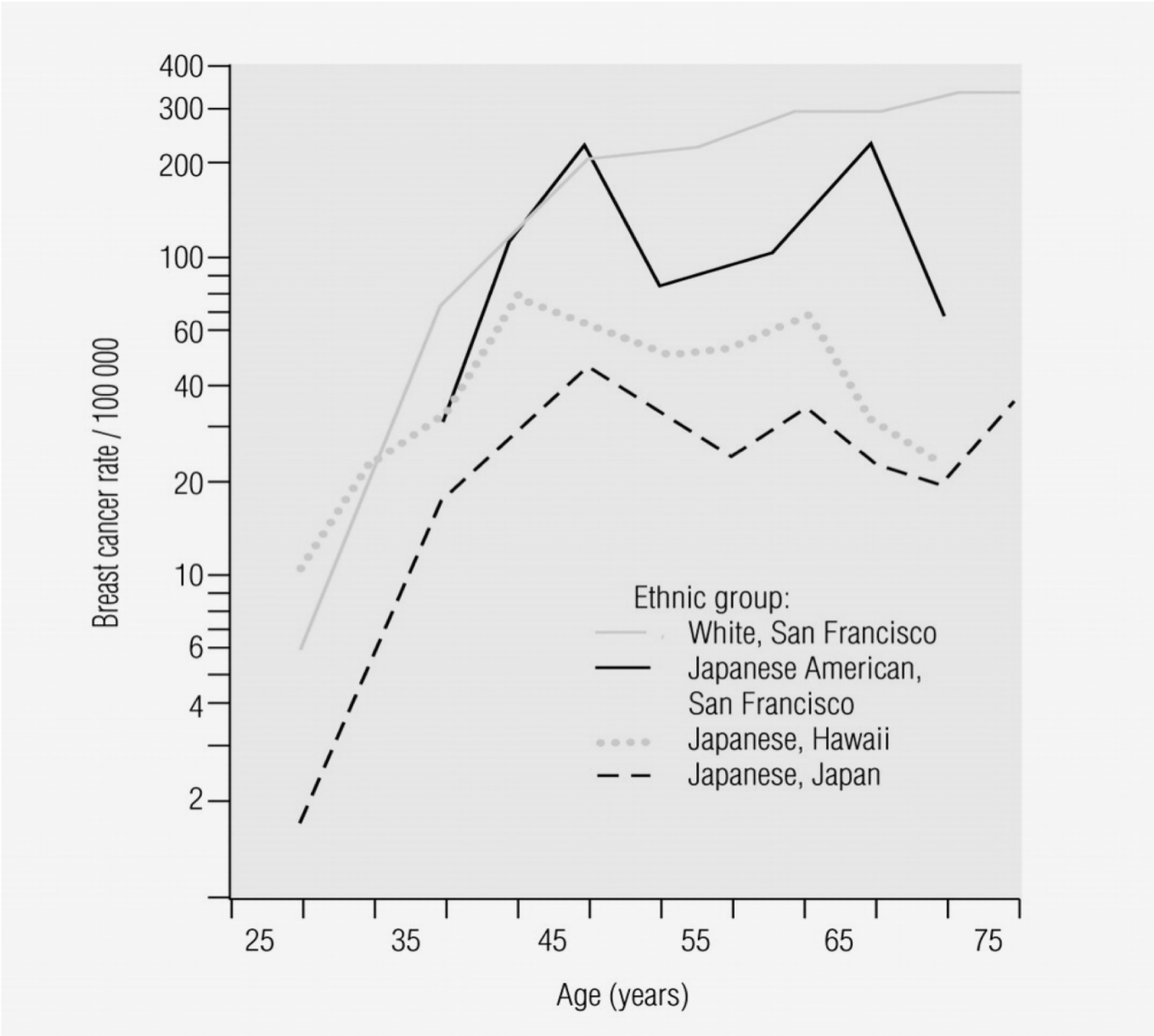
Ben Zhang, *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(11): djv219

Facteurs Alimentaires

Comparaisons Inter Pays

- L'incidence est la plus forte en Amérique du nord et la plus faible dans les pays en développement et d'Asie
- Les migrations ont permis de mettre en évidence le rôle essentiel de l'environnement
- Les migrants acquièrent en une à deux générations le niveau de risque du pays où ils vivent

BMJ, 2000,
321: 624-628



Matières grasses et cancer du sein

- Difficultés méthodologiques: corrélations entre matières grasses et:
  - Apport calorique global
  - Développement économique
  - Faible parité
  - Grossesses tardives
  - Grande taille

Matières grasses et cancer du sein

- Les comparaisons comparent souvent des populations plus homogènes qu'il n'y parait:
  - Comparaison entre fortes et très fortes consommations aux USA
  - Comparaison entre faibles et très faibles consommations en Asie
- Les études rétrospectives sont sujettes à de nombreux biais y compris idéologiques
- Les études prospectives nécessitent un suivi long et onéreux
- Les études d'intervention sont souvent irréalistes

Matières grasses et cancer du sein

- Les calculs sur les consommation de matières grasses sont fondées sur la quantité de matières grasses disponibles à l'échelle d'une nation et non sur les quantités réellement consommées à l'échelle individuelle
- Il existe plutôt une diminution sur ces dernières décade dans les pays occidentaux, de la part des matières grasses dans l'alimentation
- Les matières grasses ne sont pas consommées seules mais en association avec d'autres nutriments
- Il existe des interférences avec les xénoestrogènes environnementaux

Matières grasses et cancer du sein: une méta-analyse

- 14 études de cohorte
  - RR = 1,1 (0,99-1,25)
- 31 études cas-témoins
  - RR = 1,14 (0,99-1,32)
- Globalement:
  - RR = 1,13 (1,03-1,25)
- L'élévation n'est statistiquement significative qu'avec les acides gras saturés (RR = 1,19, IC: 1,06-1,35)

Boyd NF, BJC 2003, 89: 1672-1685

Matières grasses et cancer du sein (étude EPIC)

- 319 826 femmes, suivi médian 8,8 ans: 7119 cancers du sein apparus
- Acide gras saturé et cancer du sein: HR = 1,13 (1,00-1,27) p = 0,038
- Pas d'association avec les matières grasses en général HR = 1,02 (0,99-1,04), les acides gras mono insaturés HR =1,05 (0,92-1,20) ou poly insaturés HR= 0,97 (0,88-1,07)

➢ Très faible facteur de risque s'il existe

Sieri S, Am J Clin Nutr 2008;88:1304-12

Étude E3N et acide gras trans-monoinsaturés

- 7 ans de suivi 363 cancers du sein apparus parmi 19 934 femmes
- Risque accru de cancer du sein associé aux taux plasmatiques élevés d'acides tans- monoinsaturés (acides palmitoléique et elaïdique) : OR= 1,75
- Pas de lien avec les acides cis- mono insaturés
- Ce sont les acides gras contenus dans les préparations industrielles

V Chajès, Am J Epidemiol 2008, 167:1312-20

Préparations industrielles

- Étude prospective NutriNet-Santé
- 104 980 participants entre 2009 et 2017
- Questionnaire alimentaire quotidien
- Augmentation du risque de cancer de 10% pour 10% d'augmentation de la part des préparations industrielles dans l'alimentation HR = 1,12 (1,06-1,18)
- Idem pour le cancer du sein: HR = 1,11 (1,02-1,22) p trend = 0,02

Fiolet T, BMJ 2018

Études d'intervention: WHI

- Essai randomisé d'intervention mené de 1993 à 2005 parmi 48 835 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans
- Réduire les apports de MG à 20% de la ration calorique et augmenter les consommations de fruits et de légumes
- 8,1 ans de moyenne de suivi
- HR = 0,91 (0,83-1,01)
- Pas de réduction significative de l'incidence des cancers du sein

Prentice R, JAMA, 2006; 295: 629-642

Alimentation et prévention du cancer du sein

- Étude randomisée WHI: réduction de 40% de l'apport en graisse chez 48 835 femmes ménopausées aux USA
- Période d'intervention de 8 ans, 12,3 ans de suivi
- Pas de réduction de la survenue de cancer du sein: HR = 0,92 (0,84- 1,01) pendant la période d'intervention, ni après: HR = 1,08 (0,94-1,24), globalement HR = 0,97 (0,89-1,05)
- Pas de réduction de la mortalité

Thomson CA, CEBP 2014; 23: 2924-35

Étude randomisée WHI

- Médiane de suivi: 19,6 ans
- 3374 cancers du sein
- Incidence de survenue du cancer du sein: HR = 0,95 (0,89 – 1,02) mais moins de cancers RE+ RP-
- Réduction de la mortalité par cancer du sein mise en évidence:
- HR = 0,79 (0,64 – 0,97; p = 0,02)

Rowan T. Chlebowski , J Clin Oncol 38. © 2020

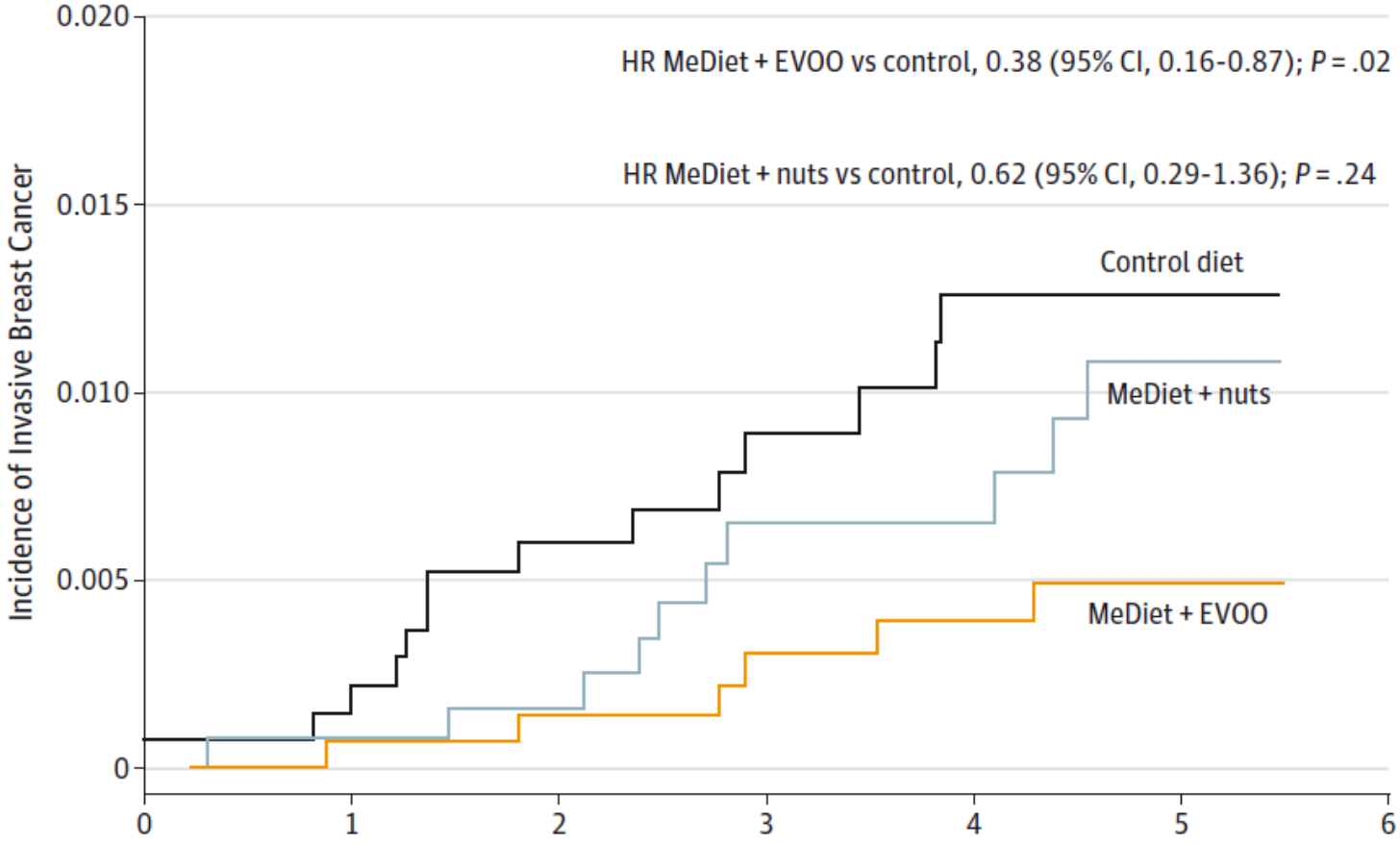
Régime méditerranéen

- Essai d'intervention randomisé chez des femmes à risque cardiovasculaire
- 4282 femmes de 60-80 ans avec un diabète de type II ou trois facteurs de risque de maladie CV (HTA, TABAC, LDL cholestérol élevé, HDL bas, surpoids/obésité, ATCD familiaux de maladie coronarienne â un jeune âge)
- Randomisées entre:
  - Régime méditerranéen supplémenté en huile d'olive (1l/sem)
  - Régime méditerranéen supplémenté en noix, amandes noisettes (30 g/j)
  - Régime en réduisant les graisses

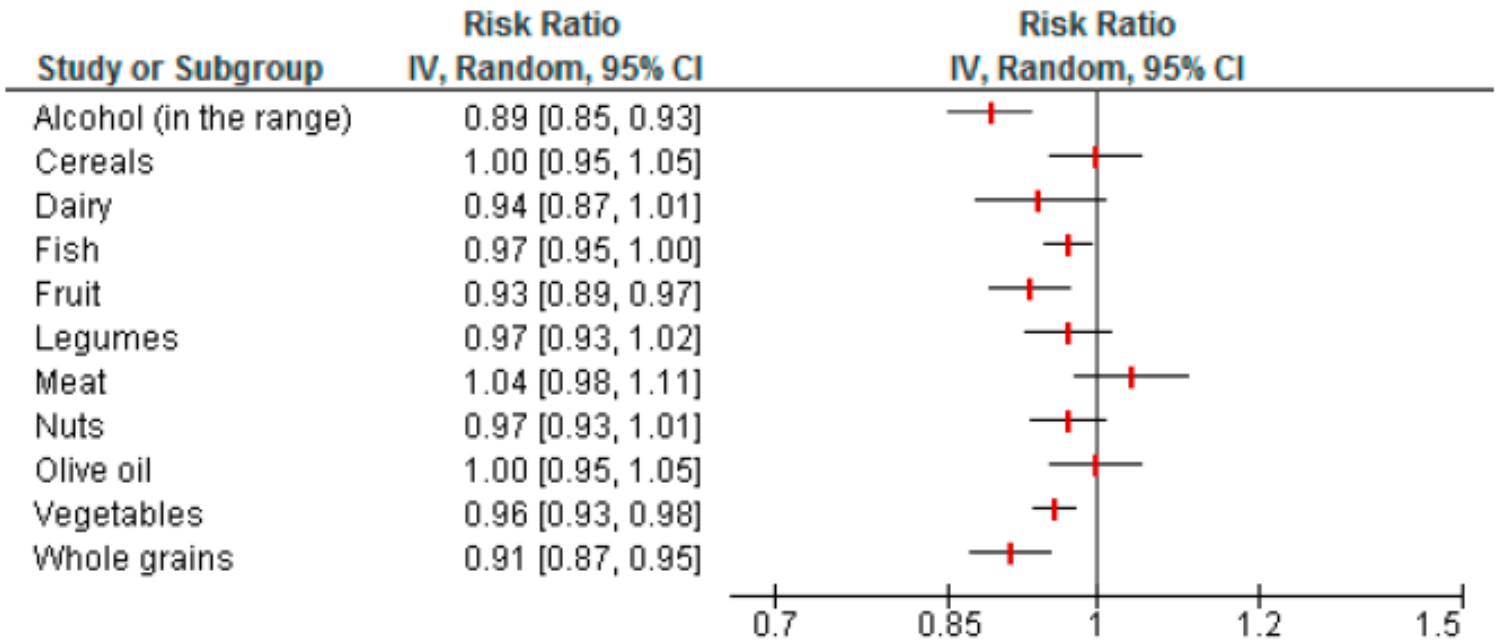
Estefania Toledo, JAMA Intern Med 2015

Estefania Toledo, JAMA Intern Med 2015

Régime méditerranéen



Régime méditerranéen et risque de cancers



Lukas Schwingshackl, Nutrients **2017**, 9, 1063; doi:10.3390/nu9101063

Fibres et glucides

- Les fibres peuvent diminuent l'inflammation
  - Diminuent l'interleukine 6
  - Diminuent le TNFα R2
  - Diminuent la CRP
- Les fibres diminuent les taux d'estrogènes
  - Excrétion fécale accrue
  - Inhibition de la réabsorption intestinale
  - Interférence avec la bio disposition
  - Stimulation de la SHBG
- Modulation de la résistance à l'insuline

Fibres et risque

- Méta-analyse de 24 études
- RR = 0,88 (0,83-0,93)
- Diminution du risque de 4% pour une augmentation de la consommation de 10g par jour

Sumei Chen, Oncotarget, 2016, Vol. 7, (No. 49), pp: 80980-80989

Hydrates de carbone études rétrospectives

- Risque accru en cas de fortes consommations de boissons sucrées: OR = 2,6 (1,2-5,8) Witte JS BCRT 1997, 42: 243-251)
- Risque accru en cas d'index glycémique élevé: OR = 1,36 (1,14-1,64) Augustin LS Ann Oncol 2001, 12: 1533-1538
- Risque accru pour les fortes consommations: OR= 2,22 (1,6363,04) Romieu CEBP 2004; 13:1283-9
- Pas d'association avant la ménopause, risque augmenté après la ménopause HR = 1,87 (1,18-2,97) Sivera SA Int J Cancer 2005, 114: 653-8

Boissons sucrées et risque de cancer

- Étude prospective NutriNet-Santé
- 101 257 participants, 5,1 ans de médiane de suivi
- 2193 cancers apparus
- Tous cancers: HR = 1,18 (1,10-1,27) $p < 0,0001$
- Cancer du sein: HR = 1,22 (1,07-1,39) $p = 0,004$

Eloi Chazelas *BMJ* 2019;365:l2408

Sucre et risque de cancers

- Étude prospective NutriNet-santé
- 101 279 participants, médiane de suivi: 5,9 ans
- Méthode des quartiles
- HR Q4 vs Q1:
  - Tous cancers: 1,17 (1,00-1,37) p trend =0,02
  - Cancer du sein: 1,51 (1,14-2,00) p trend = 0,0007 (appariement sur prise de poids)

C Debras, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 112, Issue 5, November 2020, Pages 1267–1279

Index glycémique et risque de cancer

- Métaanalyse d'études de cohorte prospectives
- 10 études, 15 839 cas et 577 538 participants
- Cancer du sein: RR = 1,08 (1,02-1,14)
  - » JY Dong BCRT 2011 126: 287-294
- Métaanalyse de 19 études
- Cancer du sein: RR = 1,04 (1,00-1,07) par 10 Unités/j
  - RR = 1,06 (1,02-1,10) après la ménopause
    - » S Schlesinger Nutr Rev 2017; 75: 420-441

Édulcorants et risque de cancers

- Étude prospective Nutrinet santé: 102 865 adultes
- Médiane de suivi: 7,8 ans. 3358 cancers apparus
- Ajustement sur l'âge, le sexe, l'éducation, l'activité physique, le tabagisme, l'IMC, la taille, la prise de poids lors du suivi, le diabète, les antécédents carcinologiques familiaux, la consommation d'alcool, de sel, d'énergie, d'acide gras saturé, de fibres, de sucre, de fruits et de légumes, de grains et de produits laitiers…

Debras C, PLoS Med 19(3): e1003950, 2022

Édulcorants et risque de cancers

- Les fortes consommations d'édulcorants sont associées à un risque accru de cancers:
  - HR = 1,13 (1,03-1,25) p trend = 0,002
  - Aspartame: HR = 1,15 (1,03-1,28) p =0,002
  - Acesulfame (E950) : HR = 1,13 (1,00- 1,26) p = 0,007
- Cancer du sein: HR = 1,22 (1,01-1,78) p =0,036 pour l'aspartame

Debras C, PLoS Med 19(3): e1003950, 2022

Viandes, lait, fromages et cancer du sein (méta-analyse)

- Viandes: RR = 1,17 (1,06-1,29)
- Lait : RR = 1,12 (0,88- 1,23)
- Fromage RR = 1,26 (0,96-1,66)

Boyd NF, BJC 2003, 89: 1672-1685

Étude EPIC: viande, œufs, produits laitiers

- Données recueillies entre 1992 et 2003 chez 319 826 femmes
- 7119 cancers du sein apparus au cours de 8,8 ans de suivi médian
- Pas d'association mise en évidence
  - Viande rouge: HR=1,06 (0,98-1,14)
  - Volaille: HR = 1,02 (0,95-1,11)
  - Œufs: HR = 1,07 (0,98-1,16)
  - Lait: HR= 1,05 (0,97-1,14) Lait entier HR = 1,06 (0,97-1,15)
  - Fromage: HR = 0,97 (0,89-1,06)
  - Beurre: HR= 1,05 (0,97-1,14)

Pala V, Am J Clin Nutr. 2009 90:602-12

Viande et risque de cancer du sein

- Méta-analyse 2018
- 10 études de cohorte, 40 257 cancers du sein parmi 1 650 000 femmes
- Viande transformée: RR = 1,06 (1,01-1,11)
  - Après la ménopause: RR = 1,09 (1,03-1,15)
  - Avant la ménopause : RR = 0,99 (0,88-1,10)

- Viande rouge: RR = 1,03 (0,99-1,08), HR ajusté = 0,99 (0,88-1,12)

Anderson JJ, EJC; 2018: 73-82

Viande et risque??

- Hormones dans l'alimentation animale
- Mode de cuisson (hydrocarbures polycycliques, amines hétérocycliques) viandes fumées
- Interférence entre fer et nitrates
- Conservateurs, colorants /charcuterie industrielle (dérivés nitrosamines)

Produits laitiers

- 8 études prospectives regroupant 351 041 femmes dont 7379 atteintes:
- Pour 100 g de consommation en plus par jour les RR variaient en fonction des produits laitiers entre 0,97 et 1,03 atteignant 1,16 pour les fromages (NS)

Missmer SA Int J Epidemiol 2002; 31:78-85

Produits laitiers: étude SUVIMAX

- 3627 femmes suivies en France
- 92 cancers du sein apparus
- Méthode des quartiles
  - RR = 0,55 (0,29-1,03) p = 0,03
  - RR = 0,35 (0,12-0,95) p = 0,01 avant la ménopause
- Pour le calcium:
  - RR = 0,50 (0,27-0,91) p = 0,04
  - RR = 0,26 (0,10-0,71) p= 0,01 avant la ménopause

Kesse-guyot Z, Ann Nutr Metab 2007; 51: 139-145

Produits laitiers

- Forte consommation = forte consommation de matières grasses?
- Les produits laitiers contiennent des pesticides qui agissent comme xénoestrogènes?
- Les produits laitiers contiennent des facteurs de croissance (IGF1) qui favorisent la croissance tumorale?
- Le calcium, la vitamine D et l'acide linoléique pourraient à l'inverse avoir des effets « anti-carcinogènes »

Étude Calcium- vitamine D

- 10 578 femmes pré ménopausées et 20 909 ménopausées
- 10 ans de suivi,
  - 276 cancers apparus chez les femmes pré ménopausées:
    - HR = 0,61 (0,40-0,92) pour le calcium
    - HR = 0,65 (0,41-1,00) pour la vitamine D
  - 743 chez les femmes ménopausées: aucune lien mis en évidence

Lin J Arch Intern Med 2007; 167: 1050-1059

Vitamine D et calcium

- Méta-analyse: 11 études sur la vitamine D et 15 études sur le calcium
- Vitamine D: RR = 0,91 (0,85-0,97)
- Pour les plus forts taux: OR = 0,55 (0,38-0,80)
- Calcium: RR = 0,81 (0,72-0,90)

➢ Effet protecteur semblant démontré (activité anti proliférative et pro différenciation)

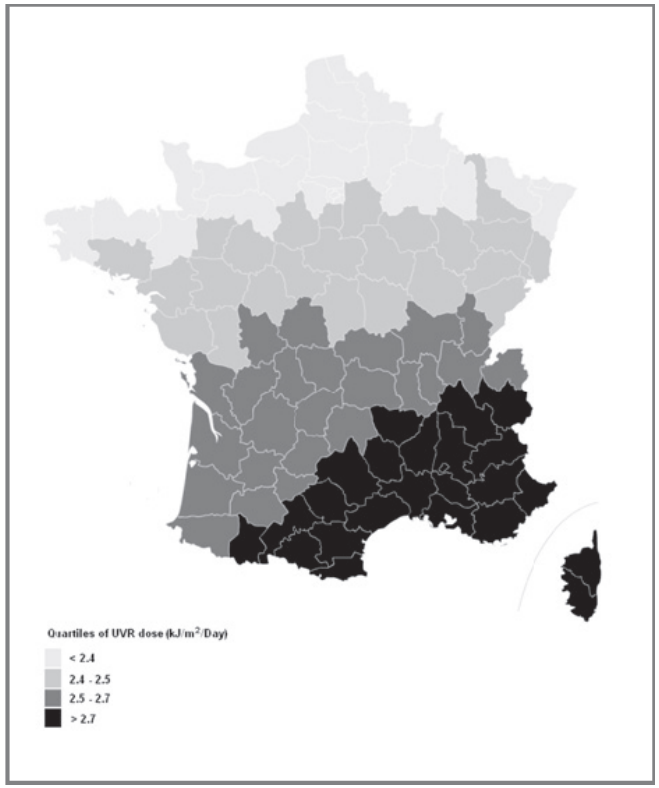
➢ Essais à mener

Chen P, BCRT 2009

Vitamine D et cancer du sein, cohorte E3N

Engel P CEBP, 2011: 20:187-198

- 67 721 femmes suivies pendant 10 ans, 2871 cancers du sein diagnostiqués
- Risque réduit en cas d'apport alimentaire et de supplémentations importante dans les régions ensoleillées
- HR = 0,68 (0,54-0,85



Poisson et cancer du sein

- Étude EPIC : 4776 cancers du sein apparus parmi 310 671 femmes
- 6,4 ans de médiane de suivi
- HR = 1,01 (0,99-1,02)
- Pas de différence en fonction de la ménopause
- Rôle du mode de cuisson? Des xénoestrogènes? Des métaux lourds?

D. Engeset, Int J Cancer 2006

Fruits légumes et cancer du sein

- Étude EPIC, 285 526 femmes âgées de 25 à 70 ans et suivies entre 1992-1998 et 2002
- 3659 cancers du sein apparus
- Pas d'association observée:
  - Légumes: RR = 0,98 (0,84-1,14)
  - Fruits: RR = 1,09 (0,94-1,25)
  - Jus de fruits et de légumes: RR = 1,05 (0,92-1,2)

Van Gils CH, JAMA 2005; 293: 183-93

Fruits et légumes NHS

- 182 145 femmes (27-59 ans)
- 10 911 cancers du sein
- Suivi: 23,7 ans
- Diminution modeste du risque avec les fortes consommations HR = 0,89 (0,83-0,96; p = 0,005)
  - Fruits: HR = 0,91 (0,84-0,99)
  - Végétaux: HR = 0,91 (0,84-1,00)
- La réduction est un peu plus marquée pour les légumes jaunes ou oranges et les choux

Maryam S. Farvid, IJC 2018

Fruits et légumes NHS

- La réduction du risque est plus marquée pour les cancers RE-
- Une forte consommation de jus de fruits est associée à une élévation du risque de cancers RE-
- Effet positif pour les HER2, TN, luminaux A mais pas les luminaux B…

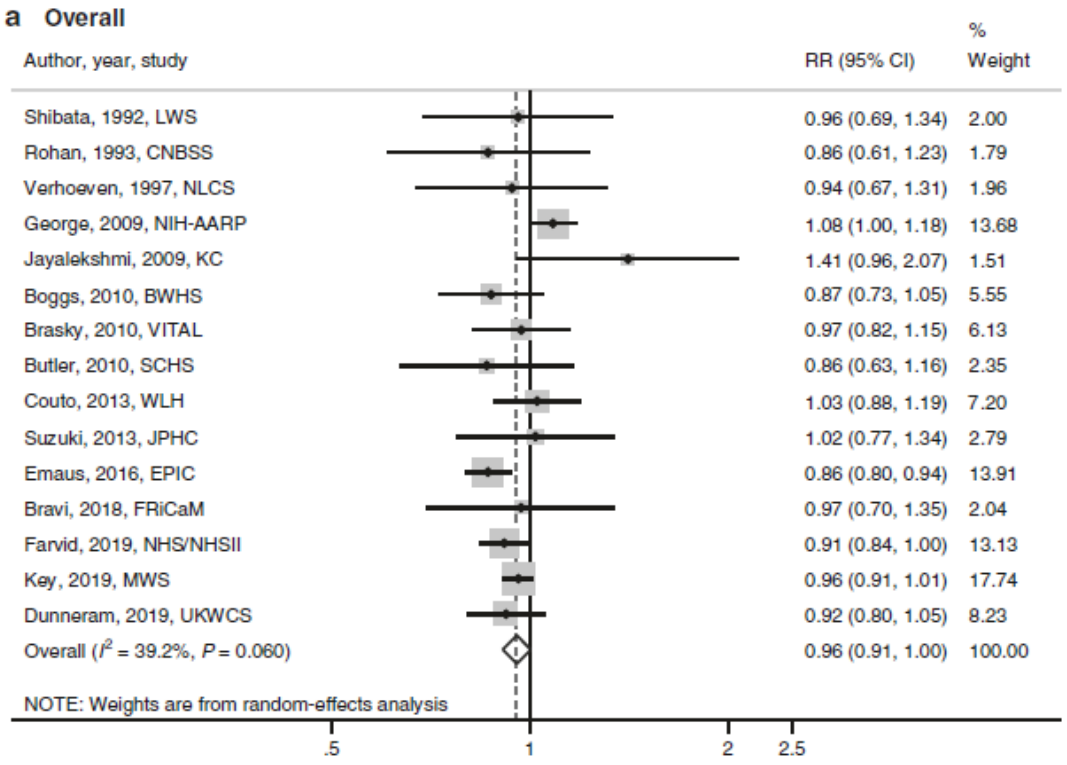
Maryam S. Farvid, IJC 2018

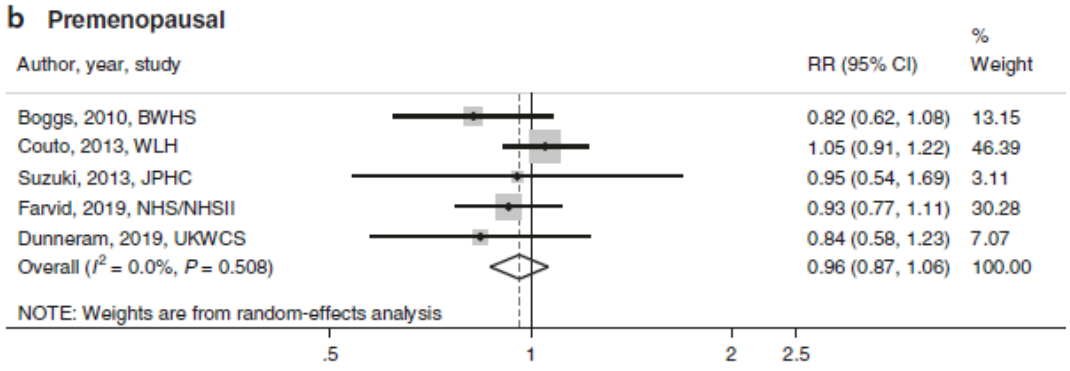
Fruits, légumes et risque KS

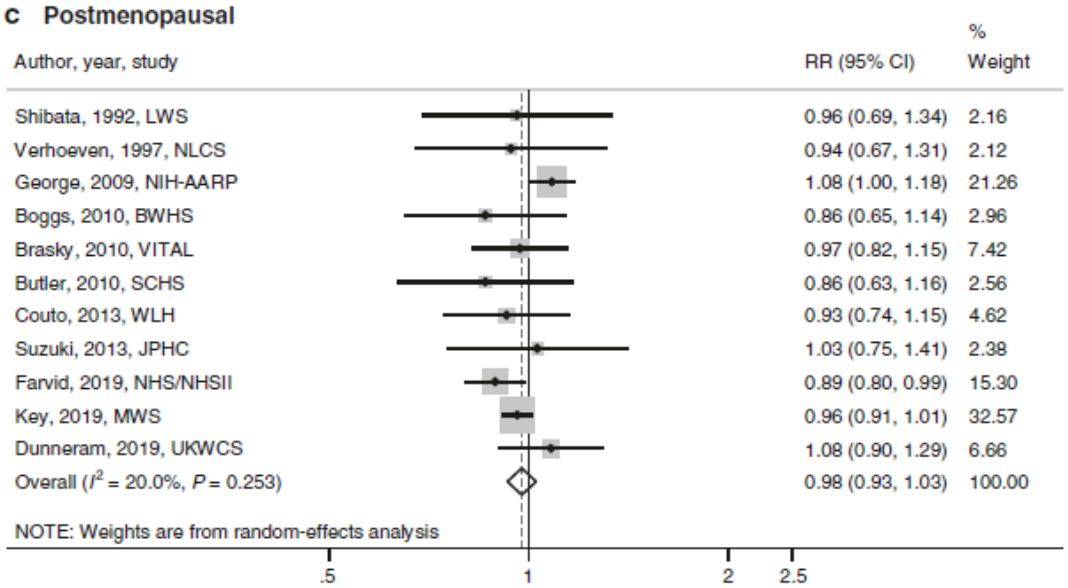
- Revue et méta-analyse d'études prospectives
- Les fortes consommations de fruits et de légumes sont associées à une modeste diminution du risque:
  - RR = 0,91 (0,87-0,95) (après la ménopause: RR = 0,88)
- Consommations de fruits:
  - RR = 0,93 (0,88-0,99) (après la ménopause: RR = 0,93)
- Consommation de jus de fruits:
  - Risque légèrement majoré: RR = 1,04 (1,01-1,07)

Farvid, BJC 2021

Légumes







Farvid, BJC 2021

Bio et risque de cancer du sein

- Étude française, prospective, de cohorte
- 68 946 participants, 78% de femmes
- 1340 cancers apparus, suivi: 4,56 ans
  - Sein: 459, HR = 0,77 (0,58-1,01) (limité aux post méno)
  - Prostate: 180, HR = 1,00 (0,63-1,60)
  - Peau: 135, HR 0,63 (0,38-1,05)
  - Colorectal: 99, HR = 0,87 (0,48-1,57)
  - LNH: 15, HR = 0,14 (0,03-0,66)
  - Hodgkin :47 + LNH, HR = 0,24 (0,09 – 0,66)
  - Globalement: HR = 0,75 (0,63-0,88) p = 0,001 (méthode des quartiles)

Baudry J, JAMA Intern Med 2018

Alcool et cancer du sein

- Méta-analyse de 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins
- RR = 1,32 (1,19 – 1,45) p< 0,00001 pour 35 à 44 g d'alcool par jour, RR = 1,46 (1,33-1,61) pour 45 g et plus. Élévation de 7% par 10 g d'alcool
- Interférence entre alcool et THS

CGHFBC, BJC, 2002; 87: 1234-1245

Alcool et cancer du sein aux USA (NHS)

- 105 986 femmes suivies entre 1980 et 2008
- 7690 cancers du sien apparus
- Augmentation modérée du risque dès 3 à 6 verres par semaine
- RR = 1,15 (1,06-1,24)
- Pas de différence en fonction du type d'alcool
- Le risque semble plus net pour les « cuites » de fin de week end

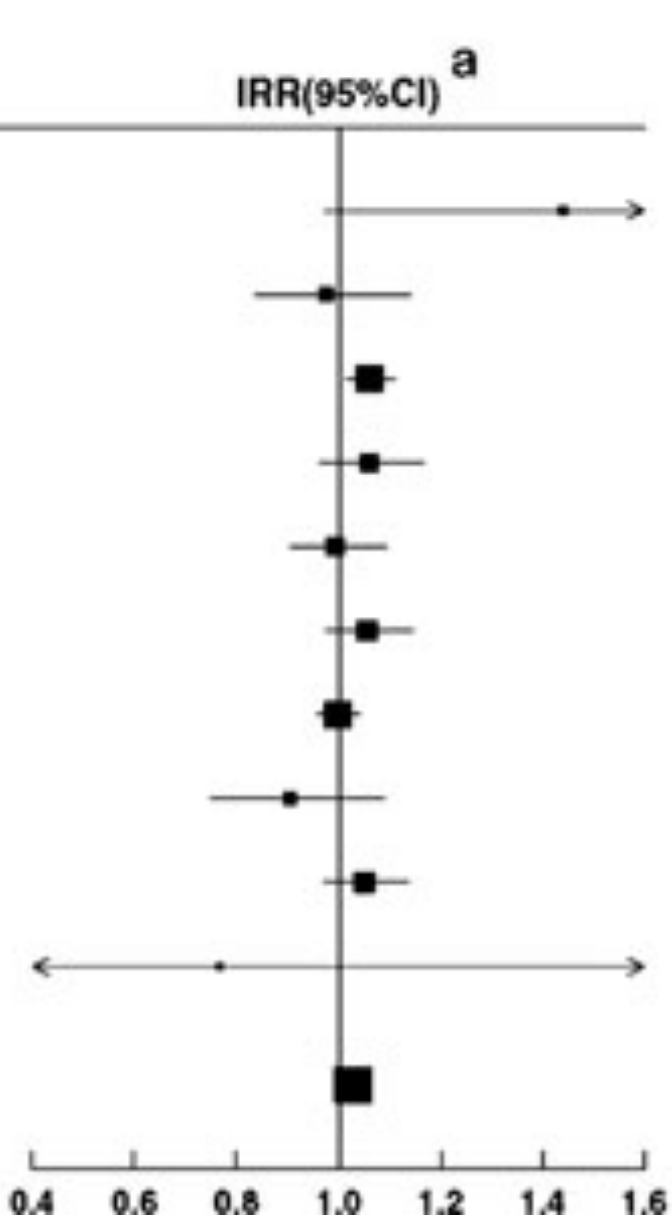
WY Chen, JAMA. 2011;306(17):1884-1890

Alcool et cancer du sein

- Étude EPIC:
- 274 688 femmes, 4285 cancers du sein apparus
- 6,4 ans de suivi
- Pour 10 g d'alcool IRR = 1,03 (1,01-1,05)
- Vin: IRR = 1,02 (0,99-1,05)
- Bière: IRR = 1,05 (0,98-1,12)
- Spiritueux: IRR = 1,09 (0,99-1,21)

Tjonneland A, CCC 2007; 18: 361-373

Country	Crude IRR(95%CI)	Adjusted IRR(95%CI)[a]
Norway	1.48 (1.01-2.17)	1.44 (0.97-2.14)
Sweden	1.04 (0.90-1.20)	0.98 (0.84-1.14)
Denmark	1.07 (1.03-1.12)	1.06 (1.02-1.11)
UK	1.05 (0.96-1.15)	1.06 (0.96-1.17)
Germany	1.01 (0.93-1.11)	0.99 (0.90-1.09)
Netherlands	1.06 (0.98-1.15)	1.06 (0.97-1.15)
France	1.00 (0.96-1.05)	1.00 (0.96-1.04)
Spain	0.92 (0.77-1.11)	0.90 (0.75-1.09)
Italy	1.05 (0.98-1.14)	1.05 (0.97-1.13)
Greece	0.80 (0.38-1.67)	0.77 (0.36-1.64)
All studies	1.04 (1.01-1.06)	1.03 (1.01-1.05)



Tjonneland A, CCC 2007; 18: 361-373

Alcool et cancer du sein

- Le type et le mode de consommation peut éventuellement jouer un rôle
  - Étude cas/témoins dans l'Hérault (437 cas de cancer du sein appariés à 922 témoins)
  - Effet protecteur des consommations régulières modérées (1 verre ½ par jour) OR = 0,58 (0,34-0,97) par rapport aux non buveurs
  - OR = 0,51 (0,30-0,91) entre 10 à 12 g de vin par jour par rapport aux non buveurs de vin
  - Le risque s'accroît (NS) au-delà de 12g/j
  - Effet seuil?

F Bessaoud, Ann epidemiol 2008; 18:467-475

Alcool cancer du sein et survie

- 22 890 patientes avec un cancer du sein, données sur la consommation pour toutes les femmes avant le diagnostic et pour 4881 après
- Suivi médian de 11,3 ans, 7780 décès dont 3484 par cancers du sein
- En cas de consommation modérée d'alcool avant le diagnostic, risque de décès par cancer du sein: HR = 0,93 [0,85-1,02], 0,85 [0,75-0,95], 0,88 [0,75-1,02], et 0,89 [0,77-1,04] pour deux, trois à six, sept à neuf, et dix verres par semaine: courbe en U
- En cas de consommation après le diagnostic pas d'effet sur la mortalité spécifique HR = 0,88 [0,61-1,27], 0,80 [0,49 -1,32], 1,01 [0,55 – 1,87], et 0.83 [0,45-1,54] pour deux, trois à six, sept à neuf, et dix verres par semaine
- Meilleure survie globale chez les femmes avec une consommation d'alcool modérée (p = 0,001)

Newcomb PA, J Clin Oncol 31:1939-1946. © 2013

Alcool et cancer du sein

- Effet protecteur d'une consommation régulière modérée de vin?
  - Concentration importante en anti-oxydants
  - Concentration importante en resveratrol, phytoestrogènes avec des propriétés anti-cancéreuses
- À contrario:
  - Modification du métabolisme des estrogènes
  - Augmentation de la production hépatique d'IGF
  - Effet mutagène, altération de l'ADN
  - Diminution des folates

Café et cancer du sein

- Pas d'effet délétère
- Étude prospective en France sur 4396 femmes, suivi 6 ans, 95 cancers du sein apparus: pas de lien (Hirvonen T Ann Epidemiol 2006)
- Effet protecteur avant la ménopause? OR = 0,62 (Baker J Nutr 2006)
- Effet protecteur en cas de mutation BRCA1/2 ?:
  - 1690 femmes avec mutation OR = 0,31 (0,13-0,71) pour 6 tasses par jour p = 0,02 (Int J Cancer 2006; 118: 103-7)

Café et cancer du sein

- Étude de cohorte: 198 404 femmes de 50 à 71 ans
- Questionnaire complété en 1995-1996
- 9915 cancers apparus jusqu'en 2006
- RR = 0,98 (0,91-1,07) pour 4 tasses et plus par rapport à une non consommatrice
- Pas de différence en fonction des récepteurs, ni en fonction de l'IMC ou des pathologies mammaires antérieures

GL Gierach Int J Cancer 2011

Vitamines et cancer du sein

- Effet protecteur possible de la vitamine A chez les femmes pré-ménopausées mais les essais sont arrêtés en raison d'un excès de cancer des poumons mis en évidence chez les fumeurs
- Pas d'effet protecteur démontré de la vitamine E
- Pas d'effet protecteur démontré de la vitamine C
- Effet protecteur éventuel de la vitamine D

Supplémentations vitaminique (poly-vitamines) et risque de cancer du sein

- Étude cas-témoins, 2968 femmes atteintes de 20 à 69 ans diagnostiquées entre 2002 et 2004 appariées à 2982 témoins aux USA
- OR = 1,02 (0,87-1,19) en cours d'utilisation
- OR = 0,99 (0,74-1,33) pour une utilisation ancienne
- Pas d'effet durée: ≥ 10 ans: OR = 1,13 (0.93-1.38) ni lié à la fréquence d'utilisation (>7 fois par semaine): OR = 1.00 (0,77- 1,28)

Meuleupas JM, Public Health Nutr. 2009; 3:1-6

Vitamines, étude EPIC
(béta carotène, vitamines C et E)

- 8 ans de suivi, 7502 patientes avec un cancer du sein identifiées
- Pas d'association ni avant ni après la ménopause
  - Avant: HR = 1,04 (0,85-1,27), 1,12 (0,92-1,36) et 1,11 (0,84-1,46)
  - Après: HR = 0,93 (0,82-1,04), 0,98 (0,87-1,11) and 0,92 (0,77-1,11)
  - En cas d'utilisation de THS tendance à un effet protecteur des fortes doses de béta carotène (p = 0,06) et de vitamine C (p = 0,05)

Nagel G, Breast Cancer Res Treat. 2009

Étude EPIC: au total (92 aliments et nutriments) et risque de cancer du sein

- 272 098 femmes
- 10 979 cancers
- Risque majoré avec:
  - L'alcool: HR = 1,05 (1,03-1,07)
- Risque diminué avec:
  - Fibres: HR =0,96 (0,94-0,98)
  - Poires et pommes: 0,96 (0,94-0,99)
  - Carbohydrates (pain) : 0,96 (0,95-0,98)
- Aucune association par ailleurs

Heath et al. Breast Cancer Research (2020) 22:5

Phytoestrogènes

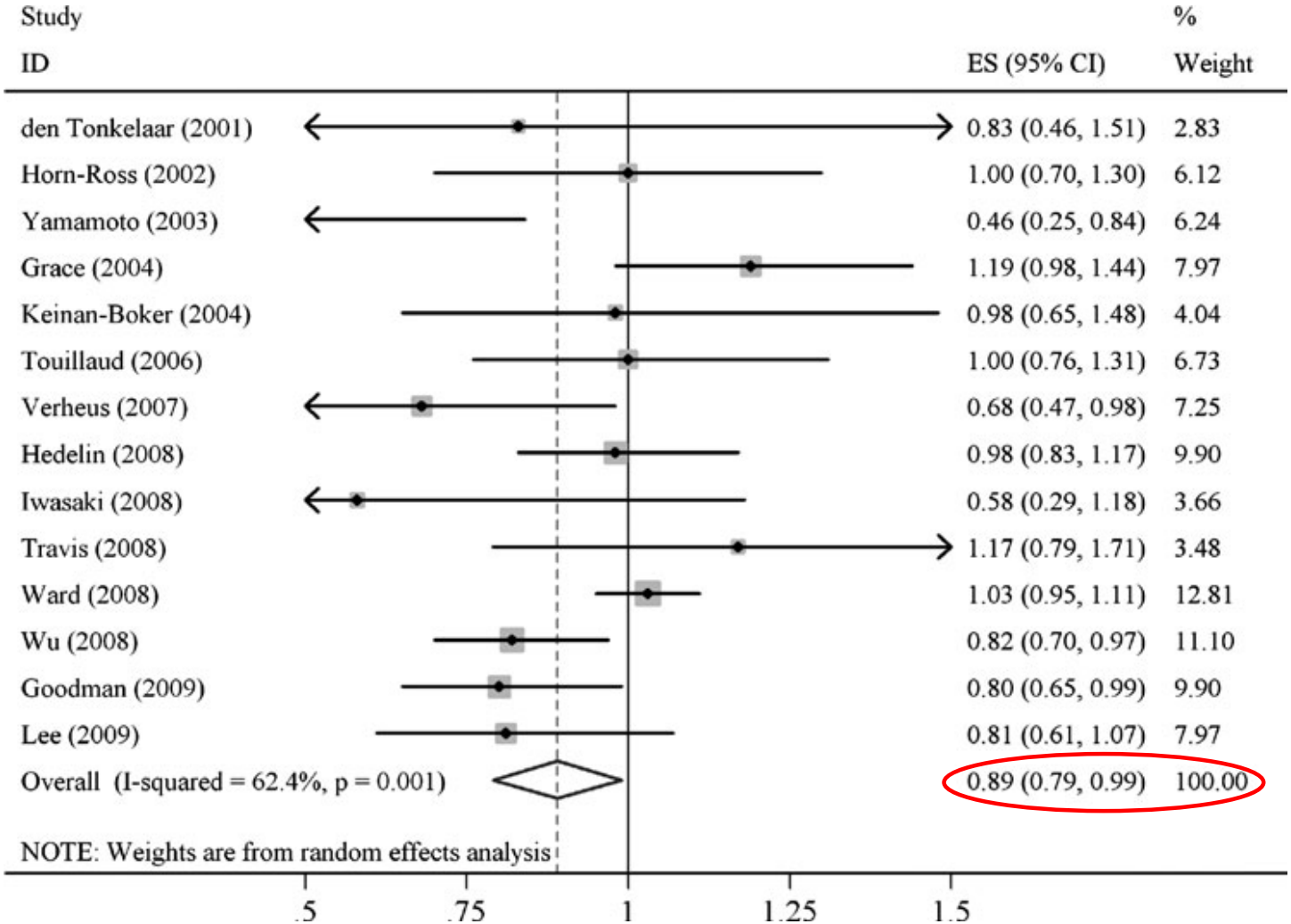
- Pas de certitudes…
- Des données épidémiologiques sont encourageantes sans que l'on puisse évoquer une causalité dans la prévention du cancer du sein
- S'il existe un effet protecteur il est plus probable pour les fortes doses consommées à l'adolescence et non dans les supplémentassions chez les femmes ménopausées

Soja et risque de cancer du sein

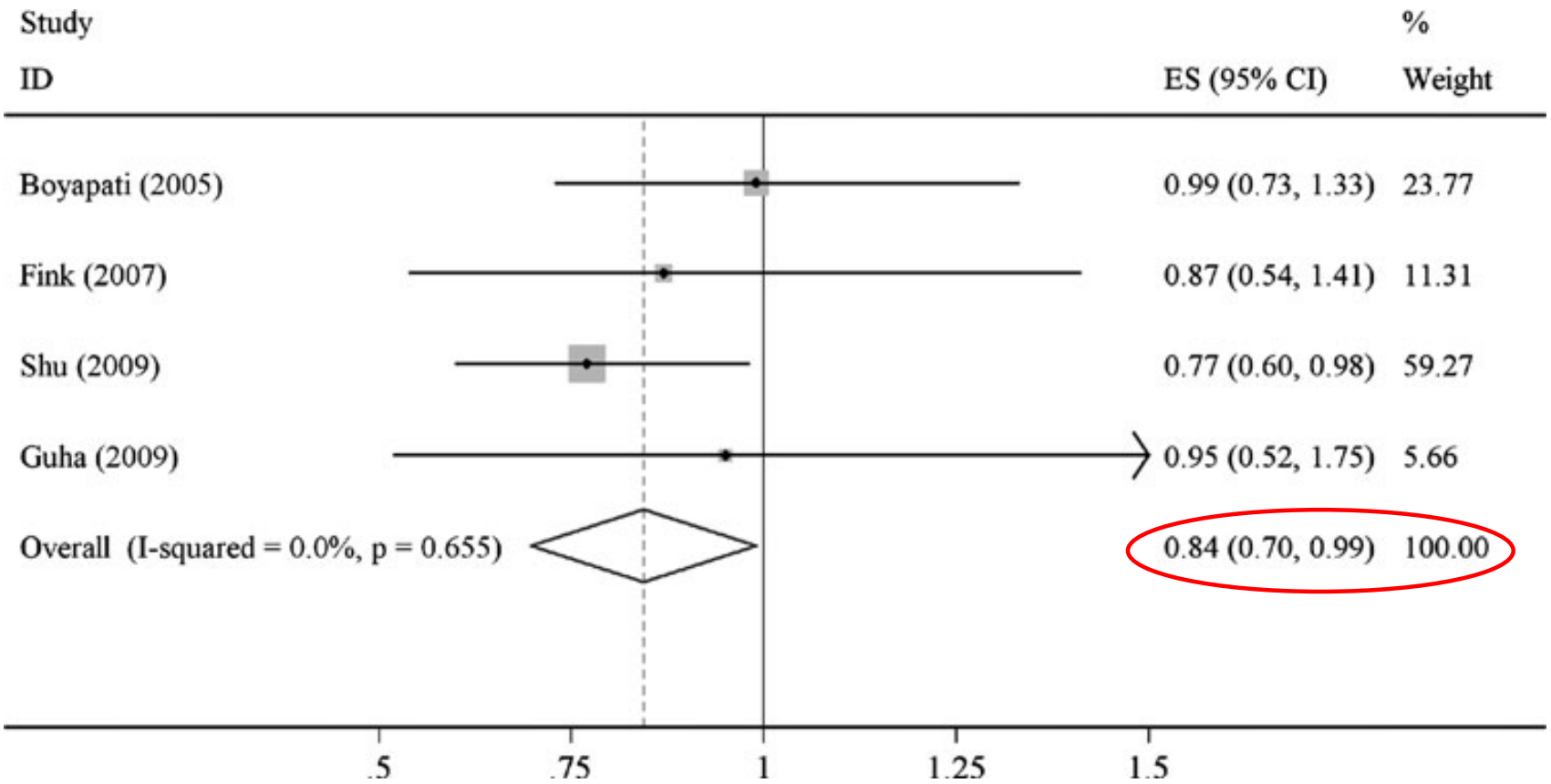
- Méta-analyse d'études prospectives
- Pas d'augmentation du risque: RR = 0,89 (0,79-0,99)
- Moindre risque dans les populations asiatiques: RR = 0,76 (0,65-0,86)
- Populations occidentales: RR = 0,97 (0,87-1,06)
- La consommation de soja est associée à une diminution du risque de rechute: RR = 0,84 (0,70-0,99)

Jia-Yi Dong, Breast Cancer Res Treat (2011) 125:315–323

Soja et risque de survenue KS



Soja et risque de rechute



Type d’alimentation et risque de cancer du sein

- Étude E3N/EPIC
- 65 374 femmes, 9,7 ans de suivi 2381 cancers apparus chez des femmes ménopausées
- Deux types d’alimentation prédéfinis:
  - « Occidental/alcoolique» (produits issus de la viande, frites, apéritifs, riz, pates, pomme de terre, pizzas, tourtes, plantes légumineuses, poissons fumés, œufs, boissons alcoolisées, gâteaux, beurre et crème)
  - « Méditerranéen/sain» (légumes, fruits, produits de la mer, huile d’olive ou de tournesol)

Type d'alimentation et risque de cancer du sein

- Pour le type alcoolique/occidental:
  - HR= 1,20 (1,03-1,38) sur risque observé uniquement pour les cancers hormono-dépendants et chez les femmes minces ou maigres (BMI<25)
- Pour le type méditerranéen/sain:
  - HR = 0,85 (0,75-0,95) bénéfice surtout observé pour les cancers RE+RP- et en cas de faible apport calorique global

Cottet V, Am J Epidemiol 2009; 170: 1257-1267

Autres facteurs

Activité physique et risque de cancer du sein

- Métaanalyse de 31 études
- RR = 0,88 (0,85-0,91)
- Effet plus marqué en cas de:
  - IMC < 25 kg/m2 RR =0,72 (0,65–0,81)
  - Femmes pré-ménopausées RR = 0,77 (0,72–0,84)
  - Tumeurs RE-, RP-: RR = 0,80 (0,73–0,87)
- L'importance de la réduction du risque semble liée à l'intensité de l'activité

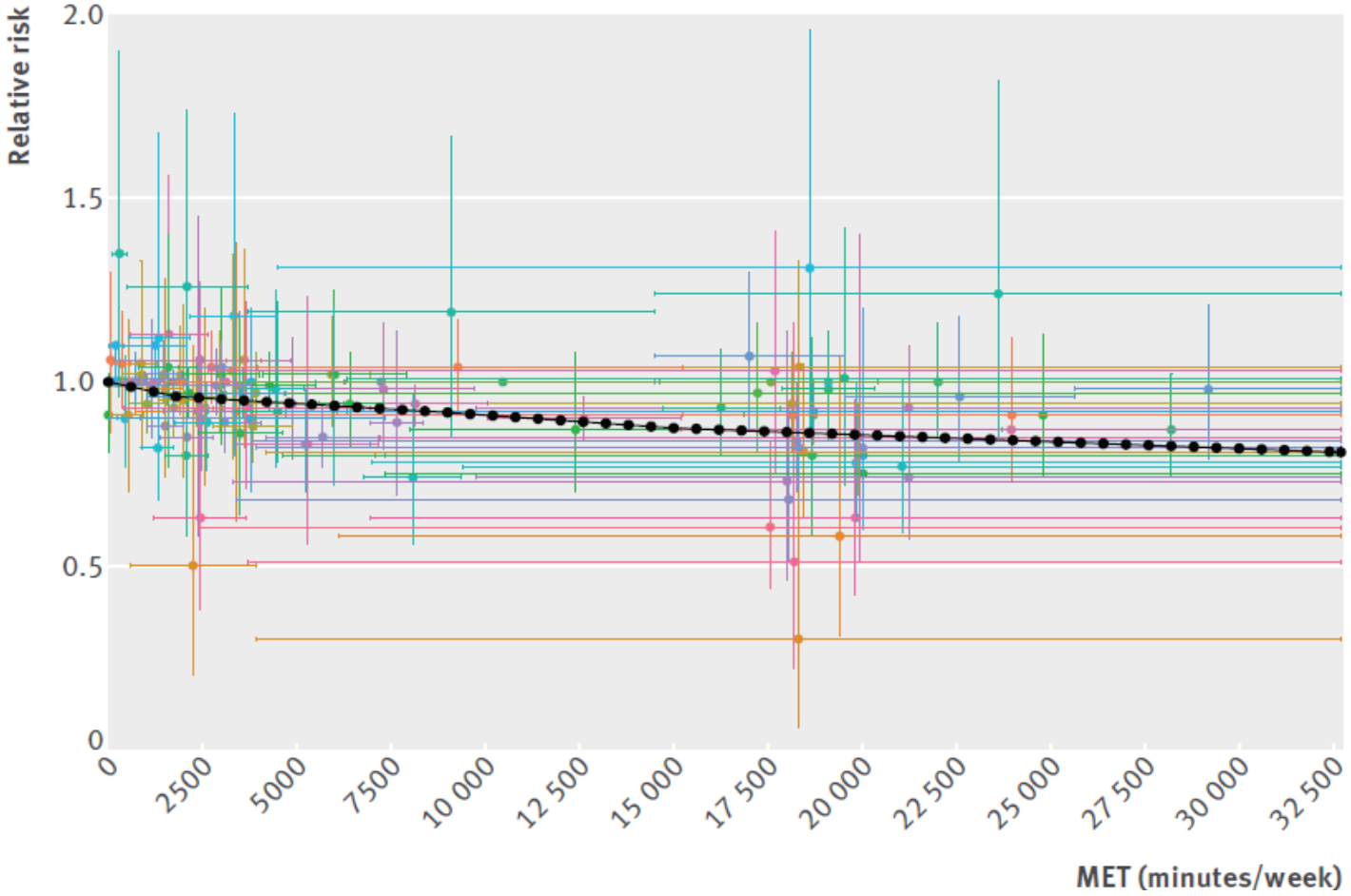
Yili Wu BCRT (2013) 137:869–882

Activité physique et réduction du risque

Met/minutes/semaine	RR
<600	Référence
600-3999	0.967 (0.937 to 0.998)
4000-7999	0.941 (0.904 to 0.981)
≥8000	0.863 (0.829 to 0.900)

Hmwe H Kyu, *BMJ* 2016;354:i3857

Diagramme des études activité physique et risque



Médicaments anti HTA et risque

- Études contradictoires:
  - Risque majoré avec les inhibiteurs calciques, utilisation > 10 ans: OR = 2,4 (1,2-4,9) pour les CCI et OR = 2,6 (1,3-5,3) pour les CLI
  - Pas de risque retrouvé pour les autres traitements (Ch. Li JAMA 2013 ;17: 1629-1637)
- Inhibition de l'apoptose en augmentant la concentration intra cellulaire de calcium?
- Études complémentaires nécessaires

Radiations

- Risque majoré: Hiroshima, Nagasaki
- Tuberculose
- Maladie de Hodgkin
- Hémangiomes
- Cancer du sein controlatéral?
- Rôle des irradiations pendant l'enfance et l'adolescence +++

Land CE, JAMA 1995 Aug 2;274(5):402-7
Schaapveld M, *N Engl J Med*, 2015;373(26):2499-2511
Lene H. Veiga, *JAMA Pediatr*. 2019;173(12):1171-1179

Irradiation et cancer du sein: Tchernobyl

Table 4. Odds ratios for breast cancer risk, by estimated total radiation dose to the breast from the Chernobyl accident, among female residents of Bryansk Oblast, October 2008 to February 2013

Dose octile[a]	Mean (min – max) dose, cGy	No. (%) of cases ($n = 468$)	No. (%) of controls ($n = 468$)	Odds Ratio[b] (95% CI)	
				Unadjusted	Adjusted
1	0.08 (0.04–0.10)	57 (12)	60 (13)	1.0	1.0
2	0.12 (0.10–0.13)	54 (12)	63 (13)	0.9 (0.5, 1.5)	0.9 (0.5, 1.6)
3	0.15 (0.13–0.17)	59 (13)	58 (12)	1.1 (0.6, 1.9)	1.2 (0.7, 2.1)
4	0.20 (0.17–0.25)	56 (12)	61 (13)	1.0 (0.6, 1.8)	1.2 (0.6, 2.2)
5	0.32 (0.25–0.41)	58 (12)	59 (13)	1.2 (0.7, 2.2)	1.1 (0.6, 2.0)
6	0.56 (0.41–0.76)	61 (13)	56 (12)	1.6 (0.8, 3.3)	1.9 (0.9, 3.8)
7	1.86 (0.79–3.57)	64 (14)	53 (11)	2.4 (1.1, 5.6)	3.0 (1.3, 7.0)
8	7.28 (3.61–41.5)	59 (13)	58 (12)	2.3 (0.9, 5.8)	2.7 (1.0, 7.3)

Rivkind N, Int J Epidemiol 2020; 448-456

Irradiation, cancer de la thyroïde et cancer du sein

- Exposition à l'iode 131
- Médiane de suivi 12,7 ans: 355 cas de cancer du sein apparus
- RR = 1,52 (1,36-1,69)
- Le risque diminue avec l'âge lors du diagnostic de cancer de la thyroïde, augmente avec la durée du suivi $p < 0,001$
- Le risque est plus important pour une dose cumulée d'Iode 131 ≥ 400 mCi : RR = 2,41 (1,13-2,52)

Thi-Van-Trinh Tran, BJC 2022

DDT, PCB: Xénoestrogènes

- Résultats contradictoires mais à suivre +++
- Les xénoestrogènes d'origine chimique s'accumulent dans l'organisme, ils sont lipophiles, ont une durée de vie prolongée et sont difficilement éliminés par l'organisme qui les stocke dans les tissus graisseux
- Ce sont les pesticides organochlorés (DDT), les biphényls polychlorés (PCB), les composés phénoliques…
- Perturbateurs endocriniens

Barbara A. Cohn, JNCI J Natl Cancer Inst (2019) 111(8): djy198
Fénichel P, Gynécologie Obstétrique & Fertilité; 36 (2008) 969–977

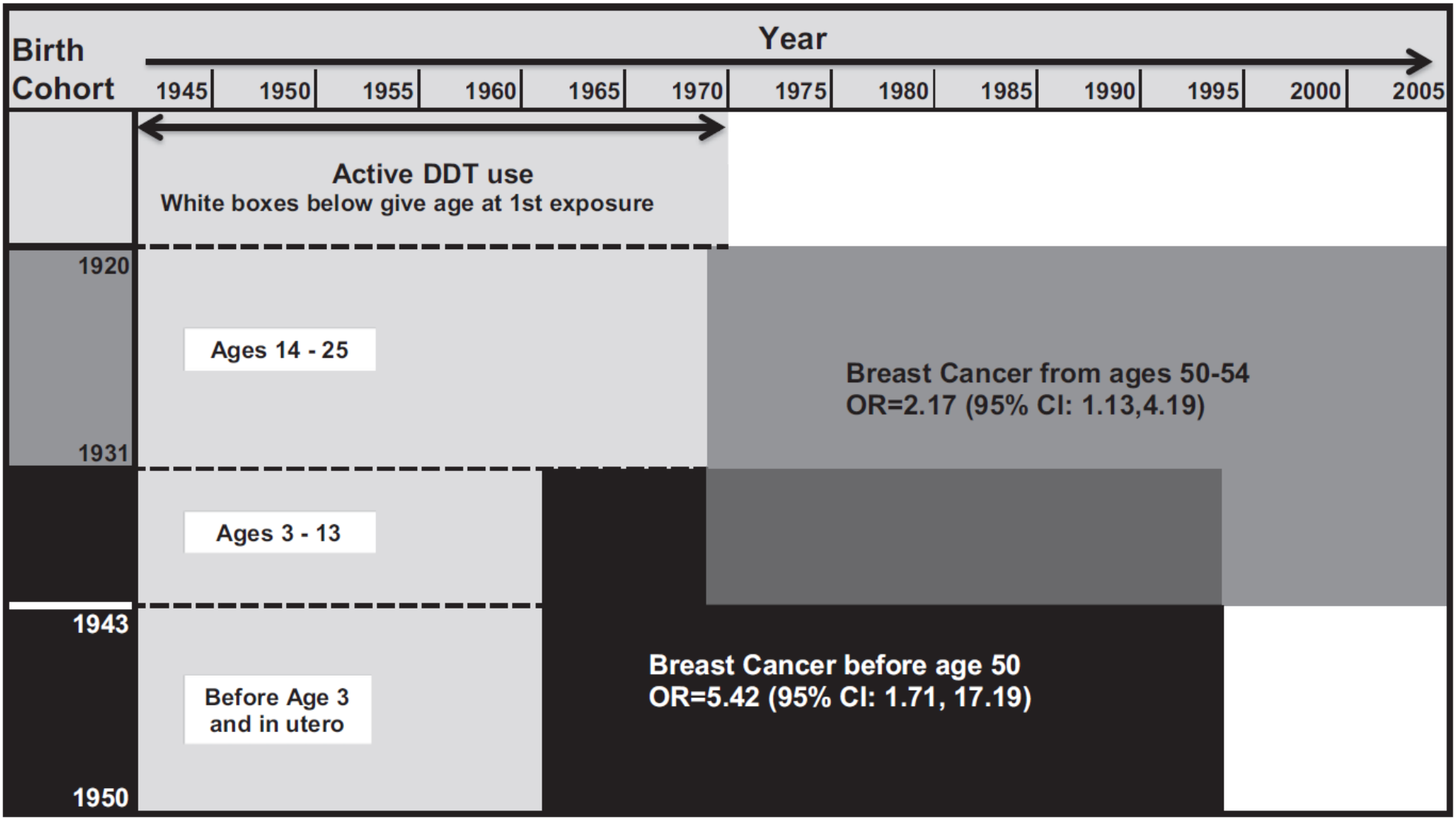
Xénoestrogènes

- Pouvoir génotoxique chez des femmes prédisposées par le biais de métabolites actifs (voie du 16-α-hydroxyestrone)
- Bioaccumulation (X par 25 000 000 entre l'eau d'un lac et ce qui est observé chez un oiseau prédateur)
- Problème de la période d'exposition (exemple du distilbène)

DDT in utéro et risque

- Étude cas témoins au sein d'une étude prospective concernant 9300 filles suivies pendant 54 ans (Child Health and Development Studies pregnancy cohort)
- 118 cancers du sein apparus jusqu'à l'âge de 52 ans appariés à 354 témoins
- La concentration maternelle plasmatique en op-DDT est prédictive du risque de survenue d'un cancer du sein chez sa fille (OR = 3,7 (1,5–9,0)

***Cohn B, J Clin Endocrinol Metab* 100: 2865–2872, 2015**



Cohn B, JNCI 2019

Teinture de cheveux et cancer du sein

Études	Nbres	RR	IC
Toutes	14	1,04	0,98-1,09
Cohortes	2	1,01	0,95-1,08
Cas-témoins	12	1,07	0,98-1,15
- population	7	1,12	1,01-1,23
- hôpital	5	0,96	0,84-1,11
Permanentes	9	1	0,94-1,05
> 200/vie	9	0,99	0,89-1,11

Takkouche, JAMA 2005; 293:2516-2525

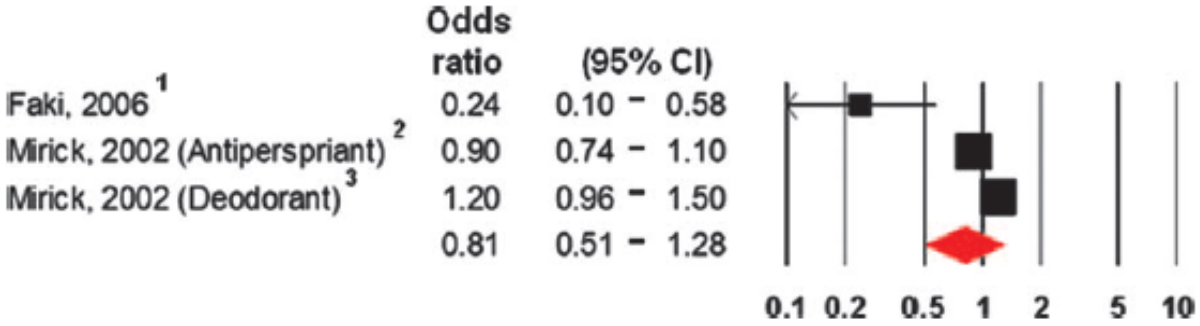
Teinture, défrisants et risque de cancer du sein

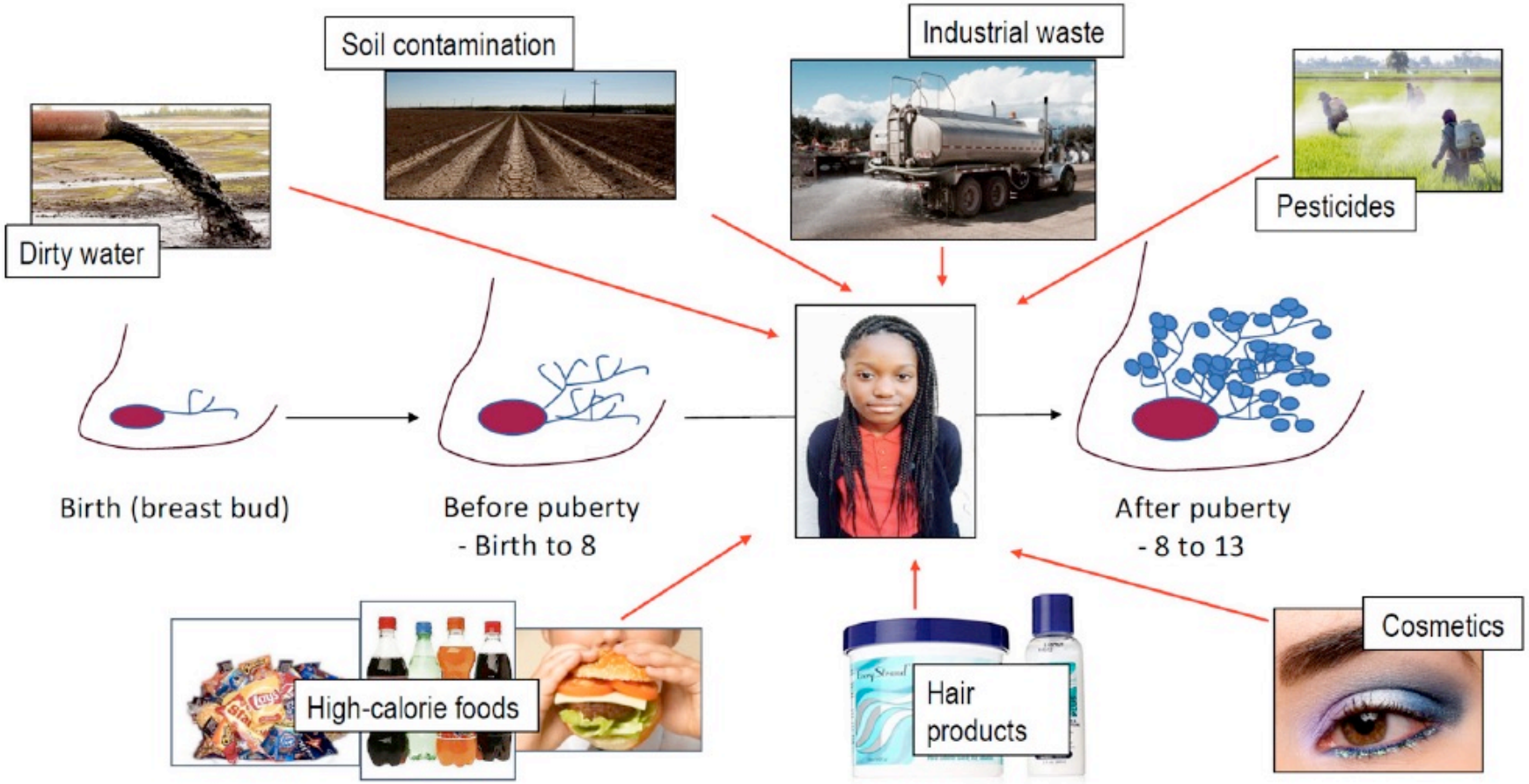
- Étude de cohorte prospective aux USA
- 46 709 femmes de 35 à 74 ans (Sister Study)
- Suivi: 8,3 ans
- 2794 cancers du sein identifiés
- Risque accru de cancer du sein particulièrement chez les femmes noires avec les colorations permanentes: HR = 1,45 (1,10-1,90) , HR = 1,07 chez les blanches (0,99-1,16)
- Risque majoré pour les défrisants HR = 1,18 (0,99-1,41) mais avec un effet fréquence p = 0,02

Carolyn E. Eberle, Int J Cancer 2019

Déodorants, anti-transpirants et cancer du sein

- Plausibilité biologique:
  - Aluminium (métallo-estrogène)
  - Parabens (dérivés hydroxybenzoïques)
  - Concentration intra tumorale et aires ganglionnaires
- Études négatives:





Natarajan R , 2019

Pollution atmosphérique et cancer du sein

- Particules fines, dioxyde d'azote (NO2) et incidence du cancer du sein, méta-analyse
- Incidence du cancer du sein majoré de 2,3% par an pour chaque augmentation de 10 µg/m3 d'exposition au NO2
- Risque plus important avant la ménopause et pour les tumeurs RH+
- Responsable de 1700 cancers du sein par an en France?
- NO2 marqueur de métaux lourds, d'hydrocarbures polycycliques…

Gabet S, EHP 2021

Tabac et cancer du sein

- Méta-analyse de 53 études incluant 58 515 femmes atteintes et 95 067 témoins
- Pas d'association retrouvée:
  - RR = 1,03 (0,98-1,07)
  - RR = 0,99 (0,92-1,05) pour les fumeuses en cours

CGHFBC, BJC, 2002; 87: 1234-1245

Tabac et cancer du sein (1)

- Effets variables en fonction de l'âge, de la ménopause et de la grossesse?
- Étude rétrospective 700 patientes appariées à 685 témoins
- Avant la ménopause risque accru en cas de tabagisme avant une première grossesse mais uniquement si le tabac est débuté dans les cinq premières années suivant la puberté: RR = 1,69 (1,13-2,51) et parmi les nullipares fumant plus de 20 cigarettes par jour RR = 7,08 (1,63-30,8)

Band P, Lancet 2002; 360: 1044-49

Tabac et cancer du sein (2)

- Après la ménopause:
- Pas de lien entre cancer du sein et tabac mis en évidence dans aucun sous-groupe
- Réduction du risque de cancer du sein observé chez les femmes ayant débuté le tabac après une grossesse RR= 0,58 (0,36-0,91) et chez celle qui ont présenté une augmentation de leur BMI depuis leur jeunesse RR = 0,49 (0,27-0,89)

Band P, Lancet 2002; 360: 1044-49

Tabac et cancer du sein

- Pas d'augmentation du risque y compris en cas de tabagisme avant une première grossesse
- RR = 1,06 (0,72-1,56)
- Métaanalyse de cette étude + 11 autres:
- RR = 1,07 (0,94-1,22)

Lawlor DA BJC 2004; 91: 512-518

Tabac et cancer du sein

- Étude prospective NHS: 111 140 infirmières entre 1976 et 2006
- HR = 1,06 (1,01-1,10)
- Association avec la durée (> 40 ans = 1,15), un début à un jeune âge, le nombre de paquets année (1,19 pour 50 paquets année)
- Aucune association avec le tabagisme passif

Xue F, Arch Intern Med ,2011; 171: 125-133

Tabac avant une première grossesse et cancer du sein

- Méta-analyse de 23 études
- RR = 1,10 (1,07-1,14)
- Pas de risque majoré par rapport à fumer après les grossesses
- Facteur marginal s'il existe

L.A. deROO, AJE 2011

Tabac et cancer du sein

- Méta analyse 2013:
  - Fumeurs en cours: HR = 1,12 (1,08-1,16
  - Anciens fumeurs: HR = 1,09 (1,04-1,15)
  - Fumer avant une première grossesse: HR = 1,21 (1,14-1,28)
- Étude CPS-II (prévention par la nutrition)
  - Fumeurs en cours: HR = 1,24,(1,07 -1,42)
  - Anciens fumeurs : HR =1,13 (1,06-1,21)
  - Début tabac avant les premières règles: HR = 1,61 (1,10- 2,34)
  - Après les premières règles mais ≥ 11 ans avant une première grossesse HR = 1,45 (1,21-1,74)

Gaudet M, J Natl Cancer Inst;2013;105:515–525

Tabac et cancer du sein

- Étude prospective de cohorte: 186 150 femmes
- 10 ans de suivi, 7481 cancer du sein apparus
- Utilisation en cours: HR = 1,19 (1,10-1,28), utilisation antérieure: HR = 1,07(1,01-1,13)
- Pas d'effet dose
- Risque plus important en l'absence d'antécédent familial (HR = 1,24 [1,15-1,35] versus HR = 0,94 [0,78-1,13] et en cas de premières règles tardives

Tabac et cancer du sein

- Étude de cohorte britannique : 102 927 femmes suivies 7,7 ans (en moyenne)
- 1815 cancers du sein apparus
- HR = 1,14 (1,03–1,25; p = 0,01)
  - Début avant 17 ans: HR = 1,24 (1,08–1,43; p = 0,002)
  - Début ≥ 20 ans: HR = 1,00 (0,84-1,18)
  - Début 1 à 4 ans avant les règles: HR = 1,23 (1,07–1,41; p = 0,004)
  - Risque majoré en cas d'histoire familiale
  - Pas de lien avec la grossesse

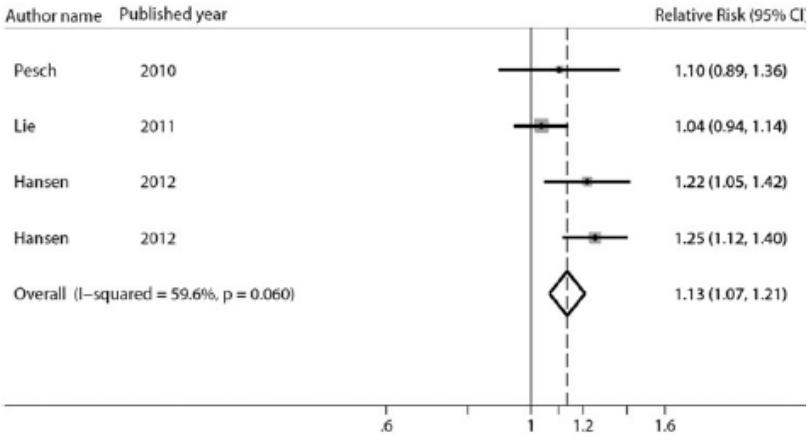
Jones et al. Breast Cancer Research (2017) 19:118

Facteurs professionnels

Facteurs de risque	RR (IC)	Auteurs
Hôtesse de l'air (Islande)	4,1 (1,70-8,50)	Rafnsson 2001
Travail de nuit	1,51 (1,36-1,68)	Megdal 2005 Schernhammer 2001
Infirmières de nuit (Norvège)	2,21 (1,10-4,45)	Lie A 2006
Hôtesse de l'air (Finlande)	1,87 (1,15-2,23)	Pukkala 1995 Mawson 1998
Infirmières de nuit (Norvège)	1,8 (1,1-2,8)	Lie A 2011

Méta analyse travail de nuit (1)

- 10 études reprises
- RR = 1,19 (1,05/1,35)
- 3% d'augmentation du risque tous les 5 ans
- En cas d'alternance jour/nuit 13% d'augmentation du risque par 500 nuits
- Effet durée



Wang F, Annals Oncol 2013

Méta analyse travail de nuit (2)

- 13 études reprises (8 cas témoins, 5 de cohorte)
- RR = 1,20 (1,08-1,33)
- « Études de bonne qualité » : RR = 1,40 (1,13-1,73)
- Association retrouvée dans les études cas témoins et de cohorte

Jia Y, Cancer Epidemiol 2013, 37: 197-206

Travail de nuit et cancer du sein

- 5 études cas/témoins regroupées: 6093 cas/6933 témoins
- OR en cas de travail d'au moins 3 heures entre minuit et 5h du matin: 1,12 (1,00-1,25)
- Avant la ménopause OR = 1,26 (1,06-1,51) et 1,36 (1,07-1,74) pour un travail de nuit > 10 heures, 1,80 (1,20-2,71) pour ≥ 3 nuits par semaine et OR = 2,55 (1,03-6,30) pour ≥ 3 nuits par semaine pendant 10 ans et plus
- Pas de sur-risque après la ménopause

Emilie Cordina-Duverger, European Journal of Epidemiology (2018) 33:369–379

Rythmes circadiens et cancer du sein

- L’exposition à la lumière la nuit va diminuer la production de la mélatonine
- La diminution de la production de la mélatonine va induire une production excessive d’estrogènes
- L’exposition à la lumière perturbe les gènes de l’horloge qui interfèrent avec le contrôle du cycle cellulaire
- Moins de cancer du sein chez les aveugles: étude norvégienne HR = 0,64 (0,21-1,49) (BJC 2001)

Stress et cancer du sein: Méta-analyse 2008

- Pas de lien démontré en reprenant 31 études entre « stress » et survenue de cancer du sein: HR = 0,99 (0,92- 1,06) mais études très hétérogènes
- Stress et survie après cancer du sein: 49 études reprises HR = 1,13 (1,05-1,21) mais études très hétérogènes
- Stress et mortalité par cancer du sein: 3 études : HR = 1,07 (0,91-1,27)

Chida Y, Nature clinical practice oncology 2008, 8: 466-475

Dépression, antidépresseurs et risque de cancer du sein

- Étude prospective au sein de la NHS
- 10 ans de suivi, 4014 cancers du sein apparus
- Pas d'association mise en évidence
  - Dépression HR = 1,13 (0,85-1,49)
  - Antidépresseurs HR = 0,92 (0,80-1,05)

Katherine W. Reeves Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 27(3); 306–14. 2017

Revue 2022

- 26 études reprises (cancer du sein et cancer des poumons)
- « Les facteurs psychologiques pourraient jouer un rôle important dans l'étiologie des cancers du sein et des poumons »
  - Trauma (deuils, pertes d'un proche) (3 études/5)
  - Peine non résolue (1 étude/2)
  - Dépression (5 études/20)

MA Pereira, Front Psychol 2022

Antécédents et risque de cancer du sein

Apparenté atteint	Risque relatif
Mère	1,7- 4
Sœur	2- 3
Sœur préménopausique	3,6- 5
Sœur postménopausique	2
Sœur bilatéral, < 40 ans	11

Offit
JCO
94

Antécédents et risques de cancer du sein

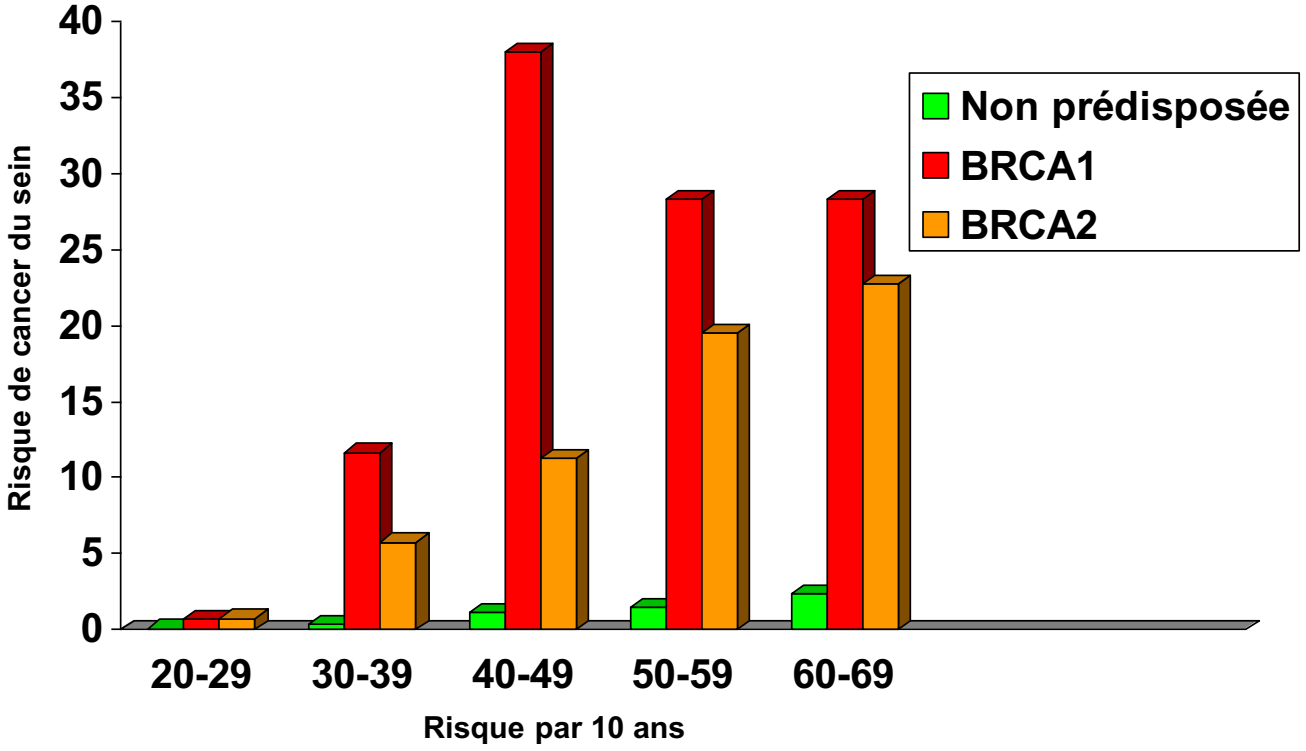
Apparenté atteint	Risque relatif
Sœur et mère	2,5- 14
Sœur et mère bilatéral avant la ménopause	39
Apparenté 2° degré	1,4- 2
Apparenté 3° degré	1,35

BRCA1/2 et cancer du sein

- En cas de mutation BRCA1: 65% (44-78) de risque de développer un cancer jusqu'à l'âge de 70 ans, risque accru de cancer du sein controlatéral
- 40% de risque de développer un cancer de l'ovaire
- Pour BRCA2: risque de 45% pour le cancer du sein et de 11% pour le cancer de l'ovaire

Antoniou A, Am J Hum Genet 2003; 72: 1117-1130

Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutations *BRCA*



d'après Antoniou et al, 2003

Densité mammaire et cancer du sein

Le risque relatif entre des seins de densités extrêmes est de 6.5 (IC 95% : 2.82-12.87)

Boyd 1995, Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast Screening Study, JNCI, 1987 : 670-15

DENSITE MAMMAIRE

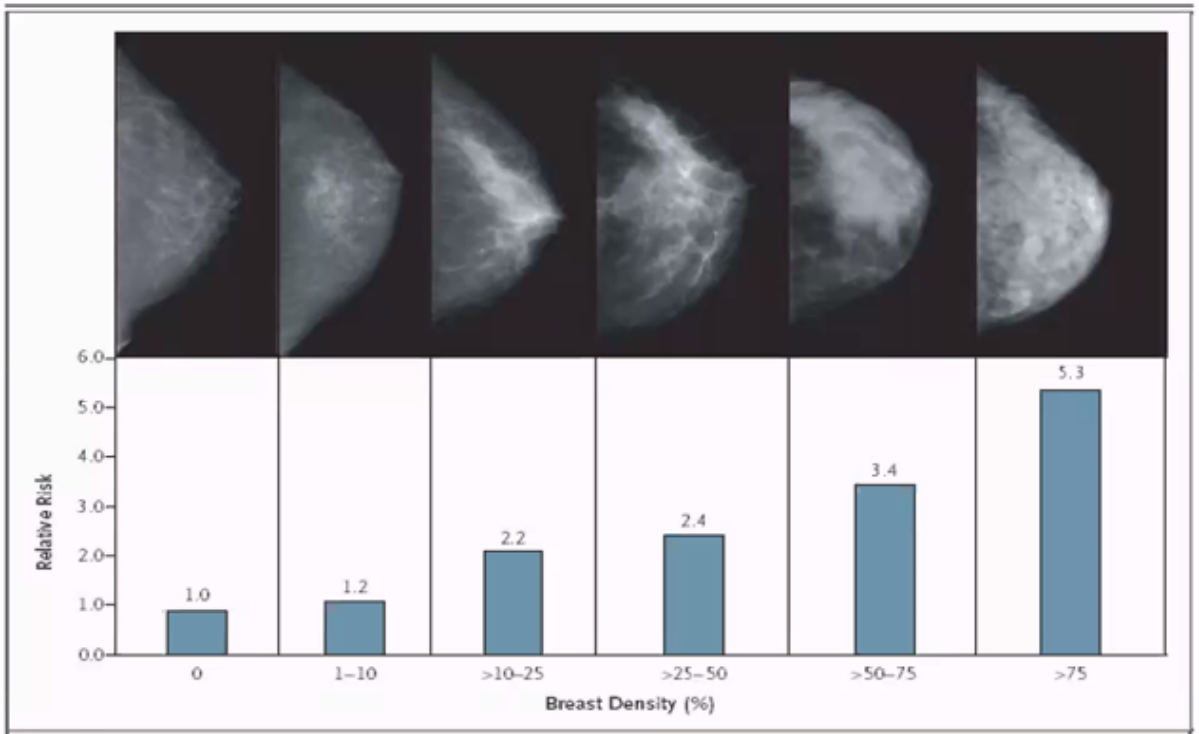


Figure 2. Risk of Breast Cancer According to Breast Density in Premenopausal and Postmenopausal Women.

Plus la densité mammaire est élevée
plus le risque de cancer du sein est élevé

Santen & Mansel NEJM 2005

Densité mammaire et risque de cancer du sein

Équipes	OR densités	IC
Saftlas 1991	OR = 4,3	P < 0,0001
Ma 1992	OR = 9	1,8-44,3
Byrne 1995	OR = 3,2 (P2) OR = 5	2,5-4 3,6-7,1
Mandelson 2000	OR = 6,14	1,95-19,4
Ursin 2005	OR = 5,2	1,70-16,13
Vachon 2007	OR = 3,1	P< 0,001

Densité mammaire et risque de cancer du sein

- 6 études regroupées: 3414 patientes comparées à 7199 témoins
- Globalement pour > 50% du sein dense par rapport à 11-25%: RR= 2,15 (1,88- 2,46) (RR = 0,65 si < 10%)
  - Cancer infiltrant : RR = 2,21 (1,92-2,55)
  - Cancer in situ : RR = 1,87 (1,42-2,48)
- Ceci est vérifié quelque soit le type histologique, le grade, les récepteurs ou le statut HER2, la relation est plus marquée pour les tumeurs > 2 cm et N+

Bertrand, BCR 2013

Pathologie mammaire à risque de cancers infiltrants

- CCIS, CLIS (risque x par 8 à 10)
- Hyperplasie épithéliale lobulaire ou canalaire atypique (risque x 4 à 5)
- À un moindre degré: les adénofibromes complexes, l'hyperplasie sans atypie, l'adénose sclérosante, le papillome solitaire, et probablement le nodule d'Aschoff (cicatrice radiaire) (risque x 1,5 à 2)

Conclusion

- L’élévation de l’incidence des cancers du sein n’est pas complètement expliquée par le vieillissement de la population et le dépistage précoce
- Il existe très certainement des causes liées au mode de vie et à l’environnement qui restent à préciser

JE VOUS REMERCIE

Aspirine et cancer du sein

- Méta-analyse (33 études: 19 de cohortes- 13 cas témoins- une randomisée)
- OR = 0,86 (0,81- 0,92)
- Pas de bénéfice cependant dans l'étude randomisée: OR = 0,98 (0,87-1,09)

➢ Nouveaux essais randomisés à mettre sur pieds

Ting Luo, BCRT 2011

Statines et risque de rechute d'un cancer du sein

- Étude Danoise prospective de cohorte
- 18 769 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III, médiane de suivi 6,8 ans
- Essentiellement de la simvastatine
- 10% de réduction du nombre des rechutes chez les femmes traitées après 14 ans de suivi
- HR = 0,70 (0,57- 0,86)

Ahern TP, J Natl Cancer Inst. 2011;103:1461-1468

Statines et cancer du sein

- Étude de cohorte en Corée
- Femmes de 45-70 ans entre janvier 2005 et juin 2013 ayant utilisé des statines pendant au moins 6 mois
- 587 705 femmes, 3591 cas de cancers du sein et 2239 cancers gynécologiques, 565 décès apparus.
- Risque de survenue d'un cancer du sein: HR = 0,88 (0,79-0,97)
- Mortalité par cancer du sein: HR = 0,65 (0,43-0,99)

Dong-Sook Kim, Int. J. Cancer. 2022;150:1156–1165

Proportion des cas de cancers dans une population qui ne seraient pas apparus en l'absence de facteurs de risque (PARP)

- 18 437 patientes appariées à 184 309 témoins
- Données colligées: âge, ethnie, taille, poids, IMC, antécédent au premier degré, ménopause, parité, âge lors de la première grossesse, antécédent de biopsie mammaire, densité mammaire (BIRADS)
- 5286 patientes pré-ménopausées et 13 151 ménopausées
- 89,8% des patientes pré-ménopausées et 95,1% des patientes ménopausées avaient 1 facteur de risque comparé à respectivement à 81,6% et 91,5% des témoins
- 56,5% des patientes ménopausées avaient 2 facteurs de risque ou plus, 42,2% en pré-ménopause

Hormones endogènes et cancer du sein chez les femmes ménopausées

- Données de neuf études prospectives comportant 663 femmes atteintes et 1765 témoins
- Risque de cancer du sein accru avec les taux élevés d'hormones stéroïdiennes
- Risque plus faible lié à des taux élevés de SHBG
- Probable effet promoteur sur des cancers infra-cliniques pré-existants

JNCI, 2002; 94: 606-16

Hormones endogènes et cancer du sein chez les femmes ménopausées

Estradiol	2 (1,47-2,71)
Estradiol libre	2,58 (1,76-3,78)
Estrone	2,19 (1,48-3,22)
Sulfate d’estrone	2 (1,26-3,16)
Androstènedione	2,15 (1,44-3,21)
DHEA	2,04 (1,21-3,45)
DHEAS	1,75 (1,26-2,43)
Testostérone	2,22 (1,59-3,10)
SHBG	0,66 (0,43-1)

Consommation de folates et cancer du sein

- Étude cas-témoins en Chine (1321 cas/1382 témoins)
- OR = 0,71 (0,56-0,92)
- Effet plus important en ajustant sur la consommation de fruits, de légumes et de viandes: OR = 0,62 (0,46-0,82) et en prenant en compte les cofacteurs de folates (vitamines B6, B12 et méthionine) OR = 0,47 (0,25-0,88)

Shrubsole M, Cancer Research 2001; 61:7136-41

Folates et risque de cancer du sein: une métaanalyse

- Pas de lien dans les études prospectives:
  - RR = 0,97 (0,88-1,07) pour les folates alimentaires
  - RR = 1,01 (0,97-1,05) pour les folates totaux
  - 8 études: 306 209 participants/8165 cancers
- Relation inverse dans les études cas-témoins:
  - OR = 0,80 (0,72-0,89) pour les folates alimentaires
  - OR = 0,93 (0,81-1,07) pour les folates totaux
- Risque réduit éventuel en cas de consommation d'alcool
  - RR = 0,51 (0,41-0,63)

S Larsson, JNCI 2007;99:64-76

Consommation de lipides et estrogènes plasmatiques

- 381 femmes volontaires saines prélevées en 1989 et 1990. Enquête alimentaire sur la période 1986-1990
- Association inverse entre consommation importante de lipides et estrogènes plasmatiques (estradiol, estrone, estrone sulfate, SHBG et testostérone)
- Un régime pauvre en lipides n'est pas à même de réduire l'estradiolémie

Holmes M., J Clin Oncol 2000; 18: 3668-3676

Parité et risque de cancer du sein: sous-types moléculaires

- Méta-analyse: 16 études cas-témoins et 4 études de cohorte
- 7795 luminal A, 3576 luminal B, 1794 HER2 et 5192 TN
- Pare/nullipare
- TN: OR = 0,98 (0,88–1,09)
- HER2: OR = 0,97 (0,81–1,15)
- Luminal A: OR = 0,66 (0,56–0,78)
- Luminal B: OR = 0,71 (0,63–0,81)
- Effet majoré en fonction du nombre de grossesses

Chenyang Li , *Cancer Epidemiology 75 (2021) 102050*

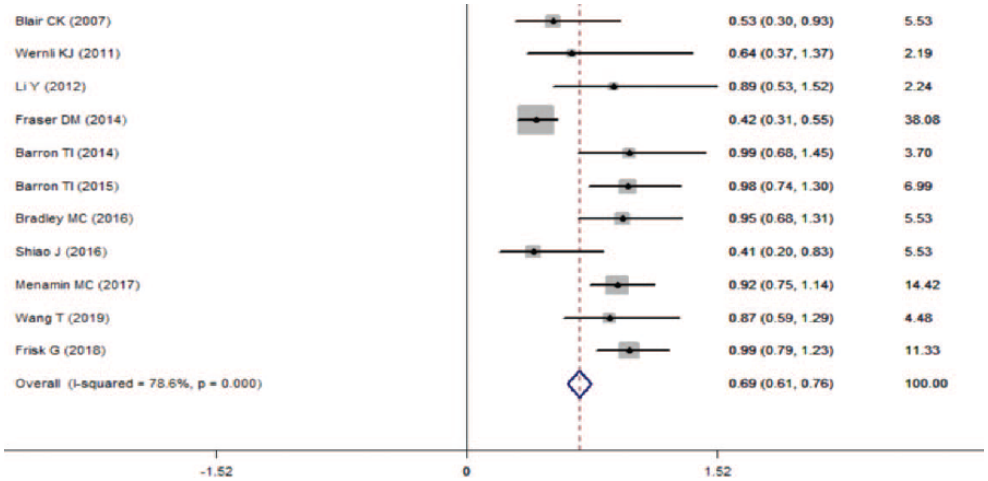
Fruits à coque (noix…) et survie

- 3449 patientes
- Médiane de suivi: 8,27 ans
- En cas de consommation:
  - Meilleure survie globale: 93,7% versus 89% p = 0,022
  - Meilleure survie sans rechute: 94,1% vs 86,2% p = 0,003
- Effet dose:
  - SG: HR = 0,72 (0,52-1,05)
  - SSR: HR = 0,48 (0,31-0,73)
- Pas de différence en fonction des RH

Cong Wang, Int. J. Cancer. 2021;1–8.

Aspirine et mortalité par cancer du sein

- Méta-analyse, 13 études, 142 644 patientes
- Mortalité par cancer du sein: HR = 0,69 (0,61–0,76)
- Mortalité toutes causes: HR = 0,78 (0,71–0,84)
- Risque de rechute: HR = 0,91 (0,82-1,00)



Jiamin Liu, Medicine (2021) 100:33

Statines après KS

- 14 976 patientes ayant eu un cancer du sein entre 2007 et 2016 en Nouvelle Zélande
- 27% ont utilisé des statines après le diagnostic
- Médiane de suivi 4,5 ans
- Réduction de la mortalité spécifique:
  - HR = 0,74 (0,63-0,86)
  - HR = 0,77 (0,63-0,94) en cas de cancers RH+
  - HR = 0,74 (0,63-0,88) après la ménopause
  - HR = 0,65 (0,49-0,84) pour les stades avancés

Scott O.W., BCRT 2023

Personnes transgenres et risque de cancer du sein

- Revue de la littérature et méta-analyse (6 études de cohorte et 35 publications de cas)
- Comparaison du risque F vers M versus cis-M:
  - SIR: 63,4 (32,2-124,9)
- Comparaison du risque F vers M versus cis-F:
  - SIR = 0,42 (0,07-2,41)
- Comparaison M vers F versus cis-M
  - SIR = 22,5 (5,54-91,8)
- Comparaison M vers F versus cis-F
  - SIR = 0,30 (0,22-0,42)

Giovanni Corso , EJCP 2023

Étude WHEL: après cancer du sein

- Étude comparant chez des femmes ayant eu un cancer du sein (1537) un régime très riche en fruits, légumes, fibres et pauvre en graisse à l'absence de régime (1551)
- 7,3 ans de suivi
- 16,7% de rechutes chez les femmes ayant poursuivi le régime versus 16,9% chez les autres:
  - HR = 0,96 (IC: 0,80-1,14)
- 10,1% de décès versus 10,3%:
  - HR = 0,91 (IC: 0,72-1,15)

➢ Pas de différence

Pierce JP, JAMA 2007; 298: 289-298

Étude WINS: après cancer du sein

- 2437 patientes entre 1994 et 2001, analyse intérimaire à 60 mois de médiane de suivi
  - 975: régime pauvre en graisse
  - 1462: pas de régime
- Amélioration de la survie sans évènement
- HR = 0,76 (0,60-0,98)
  - 96 évènements/975 (9,8%)
  - 181 évènements/1462 (12,4%)
- Mais différence de suivi entre les deux groupes et perte de poids dans le groupe « intervention »

Chlebowski RT JNCI 2006; 98: 1767-1776

Boissons sucrées et survie après cancer du sein (étude NHS)

- 8863 femmes, suivi: 11,5 ans
- 2482 décès dont 1050 par cancer du sein
- Survie spécifique:
  - Fortes consommations boissons avec du sucre:
    - > 3 semaines: HR = 1,35 (1,12-1,62) p =0,001 (tendance)
    - 56,3 décès en sus pour 10 000 femmes/an
  - Boissons avec additifs:
    - HR = 1,02 (0,87-1,19) p = 0,58
- Rôle de l'hyperinsulinémie et de l'hyperglycémie ?

Farvid M, ***Cancer*** **2021;0:1-12**

Index glycémique après cancer du sein et mortalité

- 8932 patientes, 2532 décès dont 1071 par cancer du sein
- Moyenne de suivi 10,5 ans
- Si charge glucidique élevée post diagnostic
  - Mortalité par cancer du sein HR = 1,33 (1,09-1,63)
  - Mortalité globale HR = 1,26 (1,10-1,45)
- Un index glycémique élevé, un index d'insuline élevé ou une charge en insuline sont associés à une mortalité globale plus élevée

Farvid M,CEBP 2020

Protéines et survie après cancer du sein (NHS)

- 6348 patientes avec un cancer de stades I à III diagnostiqué entre 1976 et 2004
- 1046 rechutes à distance
- Suivi jusqu'en 2010
- Meilleure survie en cas de fortes consommation de protéines d'origine animale: RR = 0,78 (0,63-0,95) p = 0,003
- Pas d'association avec les protéines d'origine végétale

Holmes MD, JCO 2016; 35: 325-333

Consommation de fruits et légumes et survie après cancer du sein NHS

- 8927 patientes, suivi 11,5 ans
- 2521 décès dont 1070 liés au cancer du sein
- Consommation totale de fruits et de légumes : pas d'association avec la mortalité par cancer du sein
  - HR = 0,88 (0,71-1,09)
    - Ni pour les légumes
    - Ni pour les fruits
- Excès de mortalité par cancer du sein en cas de forte consommation de jus de fruit:
  - HR = 1,33 (1,09-1,63) p = 0,002

Farvid M, Cancer Res 2020;80:5134–43

Consommation de fruits et légumes et survie après cancer du sein NHS

- Moindre mortalité globale:
  - HR = 0,82 (0,71-0,94)
- L'excès de mortalité associée aux jus de fruits est surtout observée avec le jus de pomme mais pas avec le jus d'orange
- Réduction de la mortalité par cancer du sein avec les fraises, les myrtilles et les légumes mélangés

Farvid M, Cancer Res 2020;80:5134–43

Alcool et survie après cancer du sein

- Méta analyse de 11 études publiées
- En cas de consommation modérée pas de lien avec la survie: HR = 0,95 (0,85-1,05)
- Cependant meilleure survie en cas de consommation avant le diagnostic: HR = 0,80 (0,73-0,88)
- Globalement pas d'effet délétère sur la survie
- Tendance à une meilleure survie pour les cancers RE-, et l'inverse pour les RE+?

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 June ; 23(6): 934–945.

Café, Thé après cancer du sein et mortalité

- 8900 femmes entre 1980 et 2010 (NHS)
- 2501 décès dont 1054 par cancer du sein
- > 3 tasses de café par jour réduction de la mortalité spécifique: HR = 0,75 (0,59-0,96) p = 0,002
  - Et de la mortalité globale: HR = 0,76 (0,66-0,87)
- Pas de réduction de la mortalité spécifique avec le thé : HR = 0,78 (0,55-1,11)
  - Mais réduction de la mortalité globale: HR = 0,74 (0,58-0,95)

M Farvid, BJC 2021

Alimentation après cancer du sein et pronostic

- Métaanalyse du « global cancer update programm »
- Peu de certitudes, en règle « résultats nuls »
- Tendance à une diminution de la mortalité toutes causes et par cancer du sein avec les isoflavones, et des rechutes: RR = 0,75 (0,61-0,92)
- Diminution de la mortalité globale avec les fibres: RR = 0,87 (0,89-0,94)
- Diminution de la mortalité globale et spécifique avec la vitamine D plasmatique: RR 10 nmol/l: 0,93 (0,89-0,97) et 0,94 (0,90-0,99)

Nerea Becerra-Tomás1 Int. J. Cancer. 2022;1–19.