« Sept mesures pour diminuer l'incidence des Cancers du sein »

Extrait du rapport du GT de l'Académie de Médecine (2006-2007)
par Henri Rochefort et *Jacques Rouessé*
Bulletin de l'ANM (01/08) et www,academie-medecine.fr

Avec la participation*pour l'ANM: *H. Sancho-Garnier*, Ph Jeanteur, G. Schaison et M Tubiana
*et les auditions de Mesdames R.M. Ancelle-Park , C. Hill,, *D Stoppa Lyonnet et A. Tardivon* et de Messieurs D Birnbaum, Ph. Bouchard, J Estève, Y. Le Bouc, H Léridon, et*T Maudelonde*

Objectifs initiaux: 1) Pourquoi l'incidence des cancers du sein augmente t elle?

2) Que peut on faire pour stopper et inverser cette évolution?

Depuis, le point fin 2008 car qqs évolutions récentes

Les bases épidémiologiques et biologiques

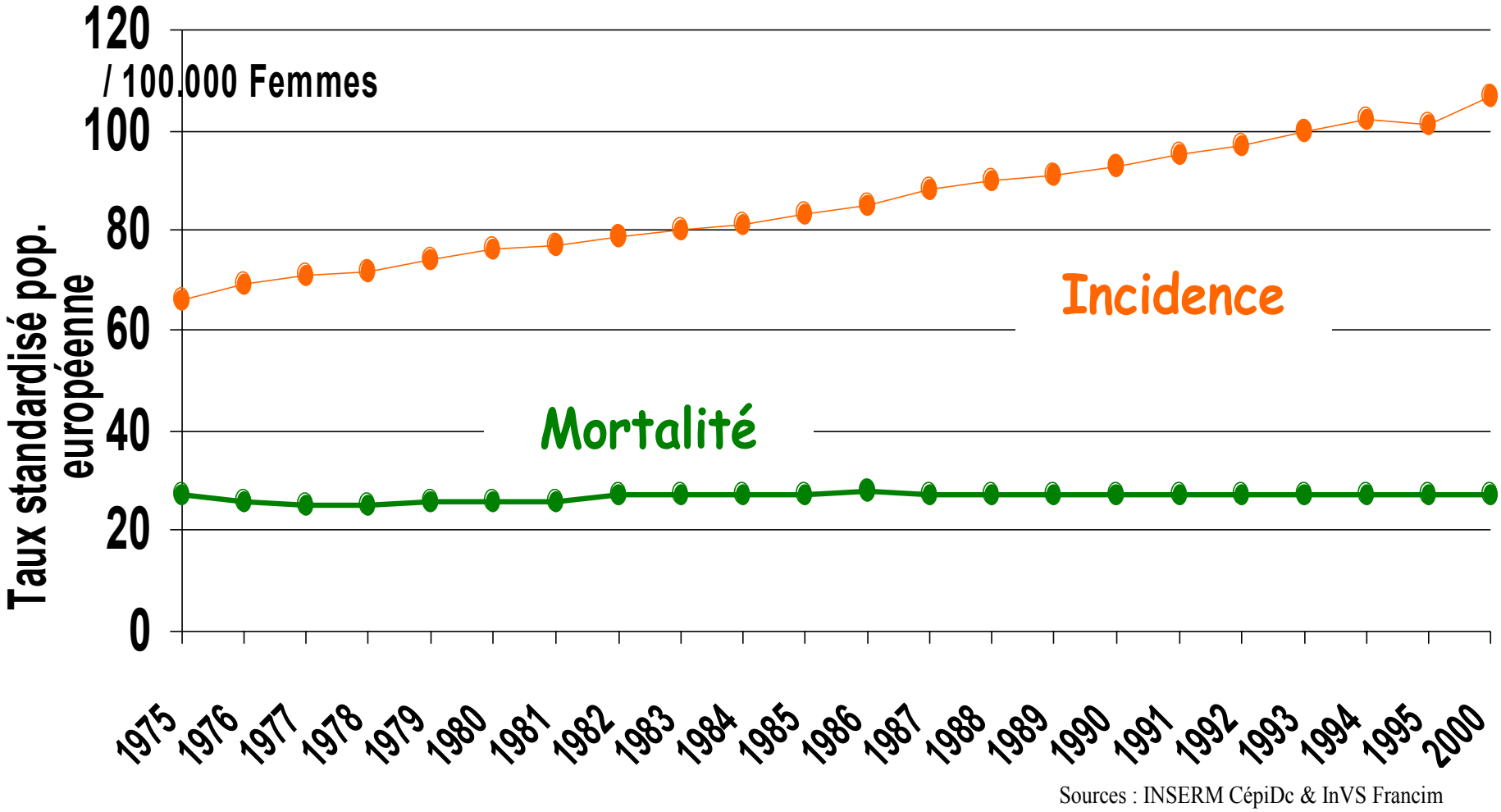
1) Le nombre de cancers du sein invasifs a ~ doublé en 20 ans, ils sont en France la 1ère cause de mortalité par cancer chez la femme

2) Cette augmentation semble surtout être due au mode de vie occidental des pays ''riches'': sédentarité, obésité post ménopause, alcool, retard à la 1ère grossesse, augmentation du nombre de cycles ovariens, THS prolongé

3) Hétérogénéité des cancers du sein mais la majorité exprime des Rec estrogènes et sont sensibles au rôle promoteur (mitogène) des hormones ovariennes.

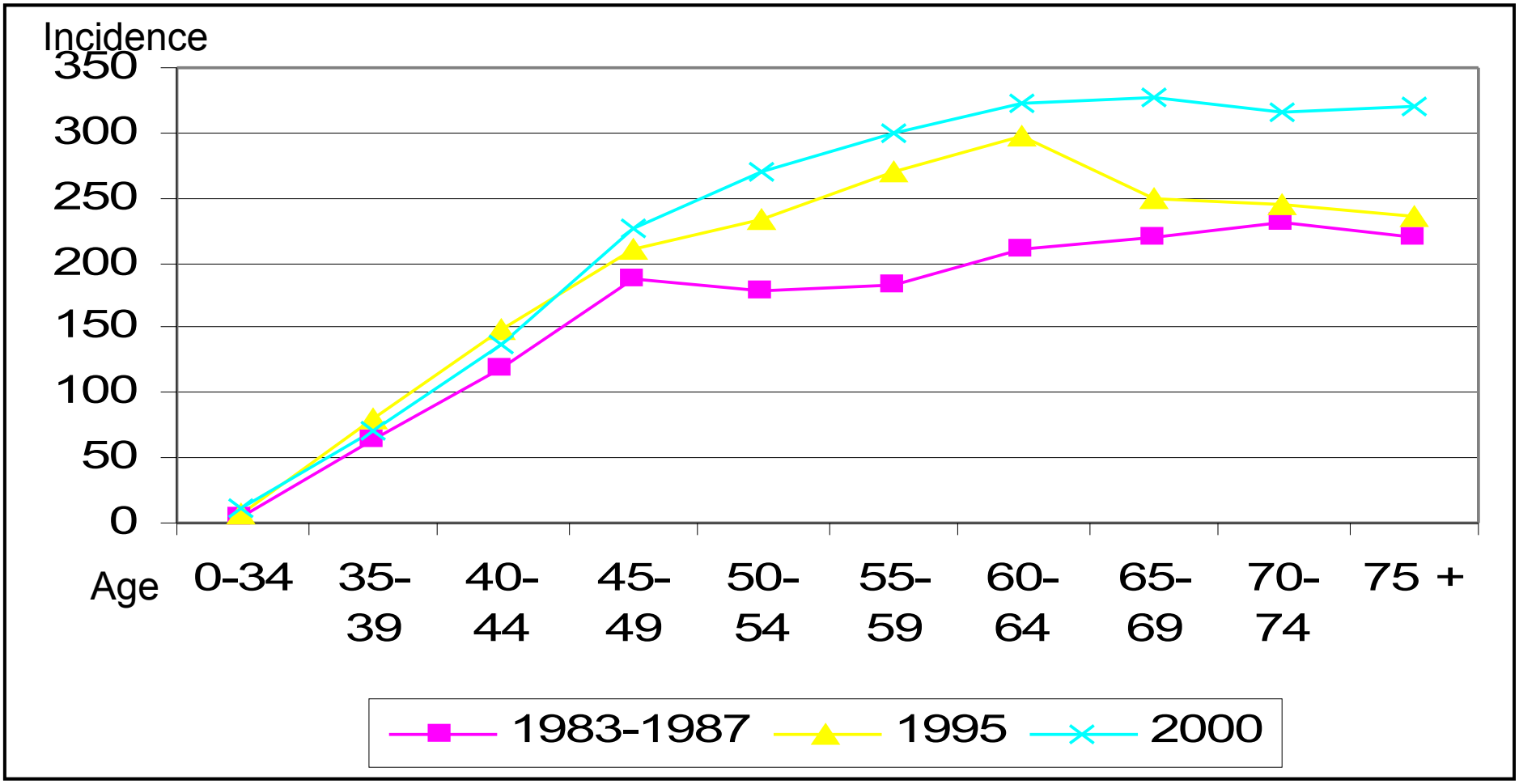
→ des actions de prévention possibles.

France: Evolution incidence mortalité (entre 1975 et 2000)



Sources : INSERM CépiDc & InVS Francim

→ 1 problème de santé publique



*L'augmentation touche surtout les femmes ménopausées

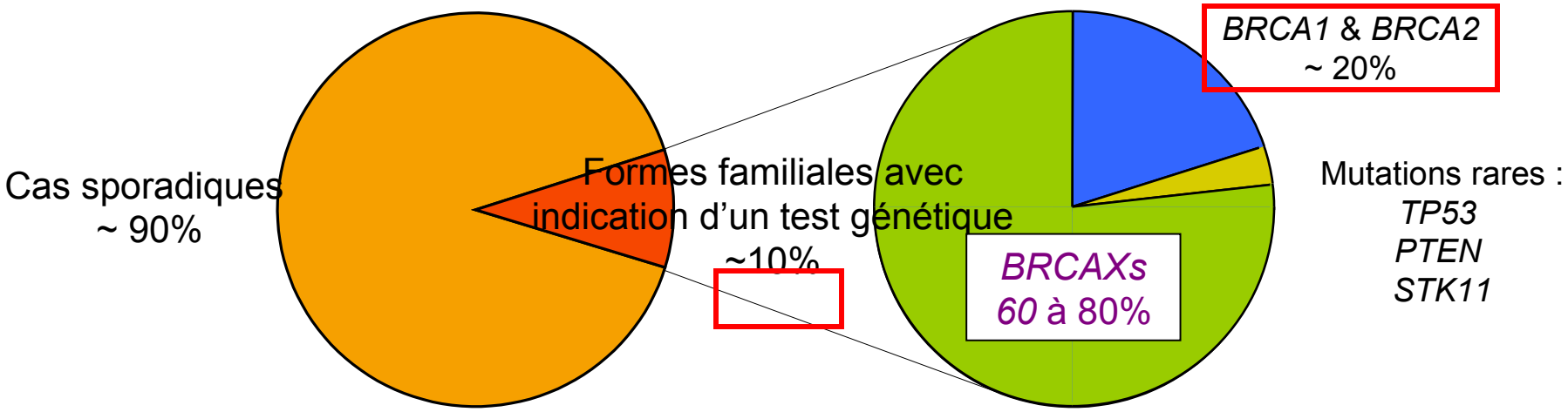
*Concerne surtout les cancers hormono dépendants (RE, RP positifs)

* % supérieur de risque familial pour les cancers chez les femmes jeunes

Prédispositions génétiques aux cancers du sein

Cancers du sein

Formes familiales étudiées



- Mutations *BRCA1/2* non détectées	~ 4%
- Variants *BRCA1/2* de signification inconnue	~ 10%
- Agrégation familiale fortuite - Phénocopie	
- Hétérozygotes pour mutations *ATM* et *CHEK2*	~ 2% + ~2%

~ 60 à 80% des gènes de prédisposition sont inconnus

Institut Curie : Dominique Stoppa-Lyonnet

Gènes et environnement: Incidence chez les émigrées

(entre 35 et 64 ans, taux pour 100 000, standard mondial)

Japon	Japonaises des Etats-Unis		Etats-Unis
	Génération 1	Génération 2	
32	94	117	179

Nigeria	Population noire USA	Population blanche USA
34	119	165

D'après Buell P. J Natl Cancer Inst. 1973;51:1479-1483.

FACTEURS DE RISQUE DEMONTRES DE CANCER DU SEIN

1) Facteurs hormonaux :

a)Temps d'exposition aux hormones ovariennes (Estr. Prog)
(puberté précoce, ménopause tardive, THM prolongé)

b) Obésité post ménopause (source d'estrogènes)

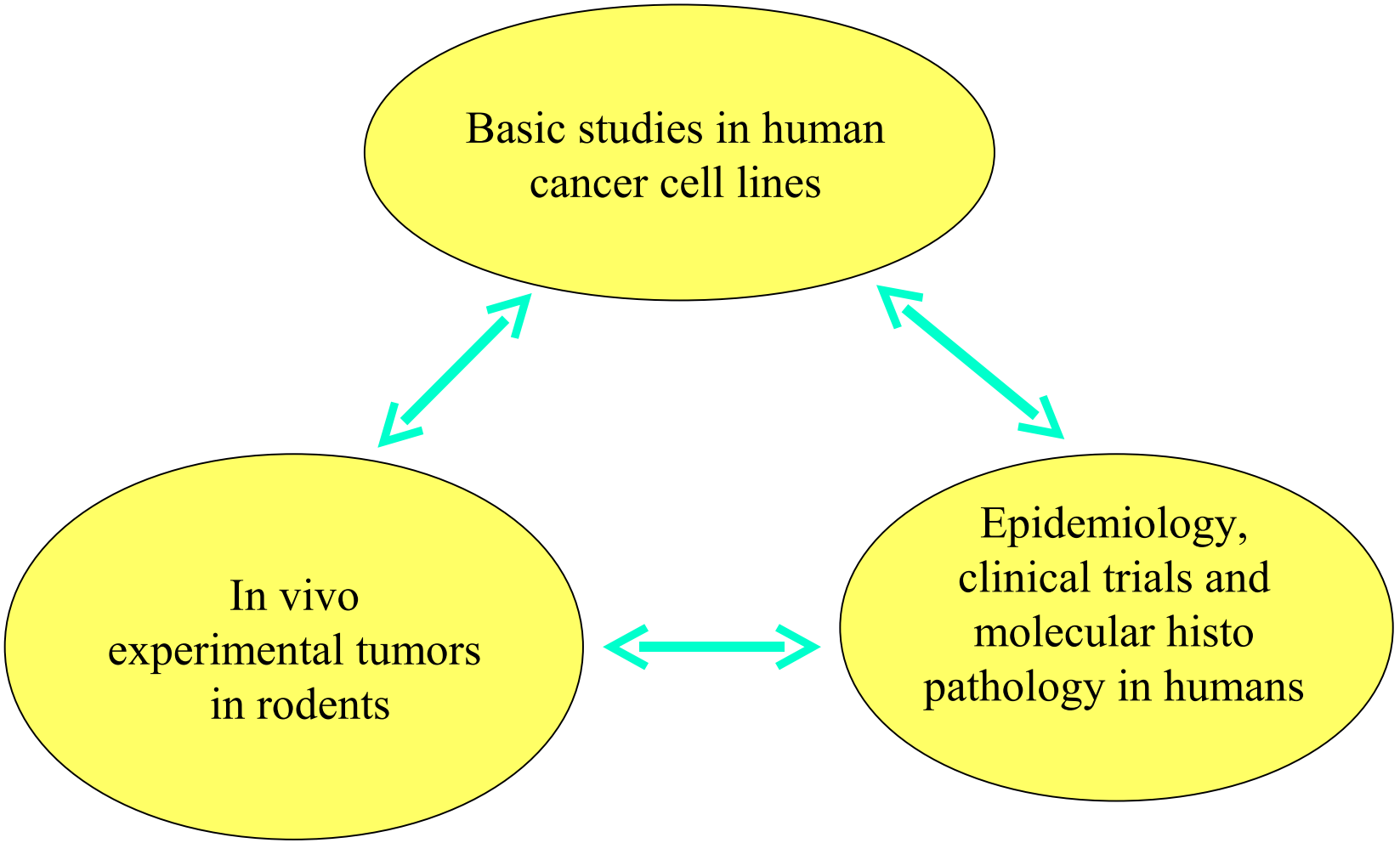
c) alcool (≥2 verres vin/j) par défaut du catabolisme hépatique des estrogènes

2) Antécédents familiaux, gènes de susceptibilité.

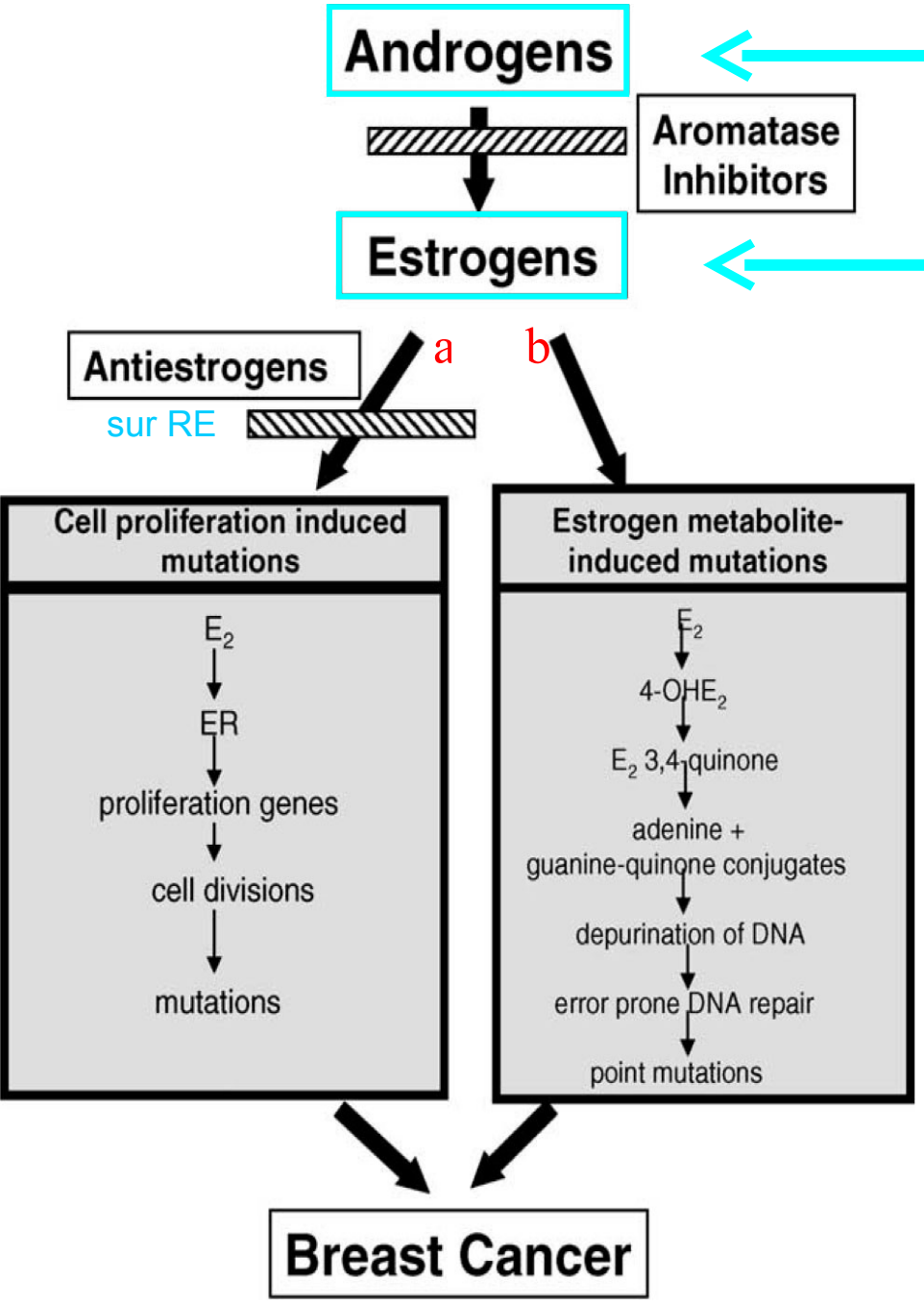
3) Facteurs liés à la reproduction:

a) Retard à la 1ère grossesse ++
b) absence d'allaitement au sein

There is a synergy between estrogens and progestins for mammary gland development and stimulation of breast cancer incidence and progression according to clinical studies (HRT menopause) Some of the induced proteins are involved in this synergy.



Translational studies : Results from the 3 approaches should agree before to develop new therapeutical and preventive target



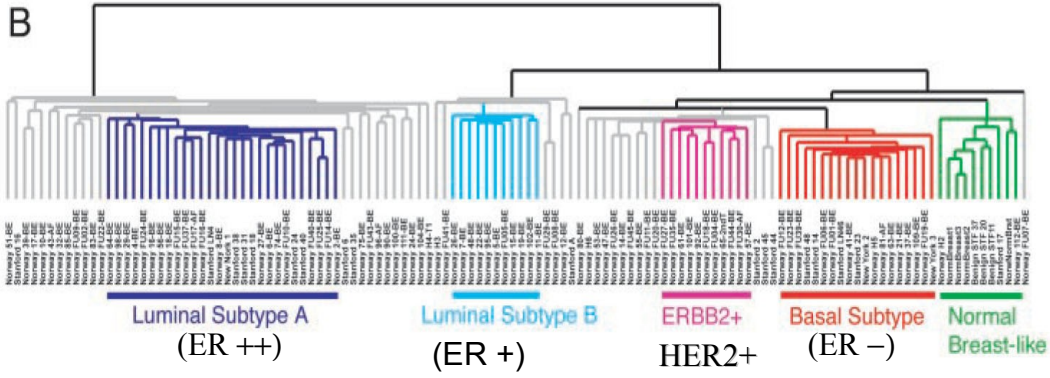
Glandes surrénales

Tissu adipeux
Ovaires

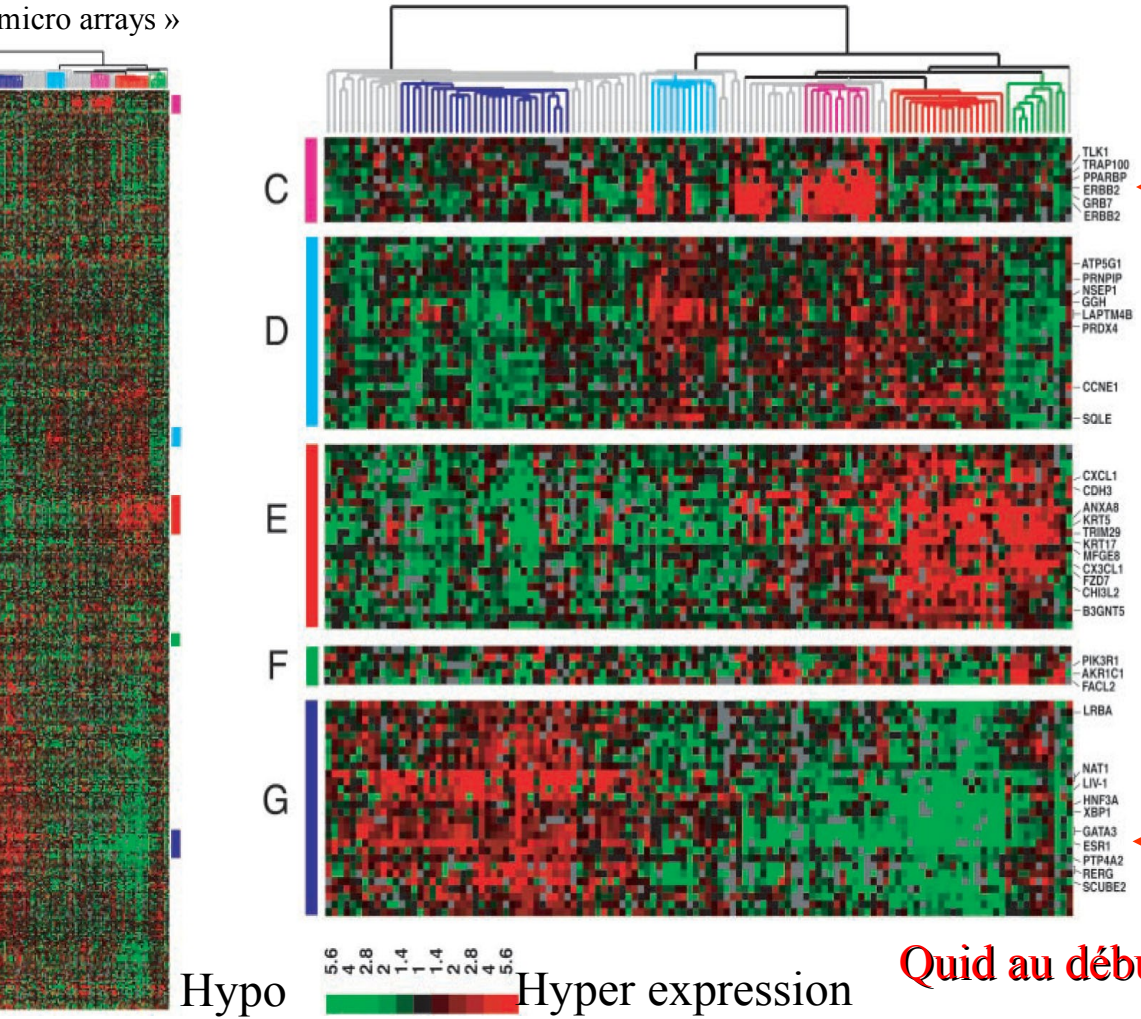
-L'effet mutagène des estrogènes par action directe de métabolites des estrogènes (naturels ou de l'environnement) sur les bases de l'ADN est discuté mais non exclu.
(*le risque persiste dans l'étude WHI)*

- Les estrogènes sont surtout des agents promoteurs de tumeur stimulant (via RE) la prolifération de cellules mutées

Effet rapide et réversible
(Plus accessible à la prévention)



« DNA micro arrays »



Transcriptome de 534 genes dans 122 cancers invasifs « puces à ADN »

Les cancers du sein sont hétérogènes:

5 groupes correspondant à des thérapies ciblées différentes

←HER2/Neu
=cERB2 → Herceptin

La prévention s'applique surtout aux cancers de type « luminal »

D'après Sorlie et al. PNAS 2003, 100, 8418

← ERα → Tamoxifen ,Raloxifène (cancers de type luminal)

Quid au début sur les formes précancéreuses?

Les Recommandations de l'Académie de Médecine

Sept propositions de prévention_

1/ *Hygiène de vie:* Messages consensuels

Par une large information des femmes et
une politique active de prévention

*supprimer les facteurs de risque connus et évitables (alcool, sédentarité, obésité post ménopausique, tabagisme?)

(THS de la ménopause prolongé, voir + loin)

*encourager l'allaitement au sein (si possible ≥ 6 mois)

Le cancer du sein devrait être 1 prochaine priorité du Ministère de la Santé et du plan cancer.

2) Limiter les Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM) :

Ils augmentent le risque de cancer du sein, surtout avec un progestatif

Essais contrôlés WHI et plusieurs cohortes: RR de 1.3 à 2

→ Si on veut diminuer l'incidence des cancers du sein , il faut éviter un THM prolongé et travailler sur les moyens de sevrage. Cf le rapport de l'Acad. Médecine (2003) et les recommandations de l'AFSAPSS (sept.2005)

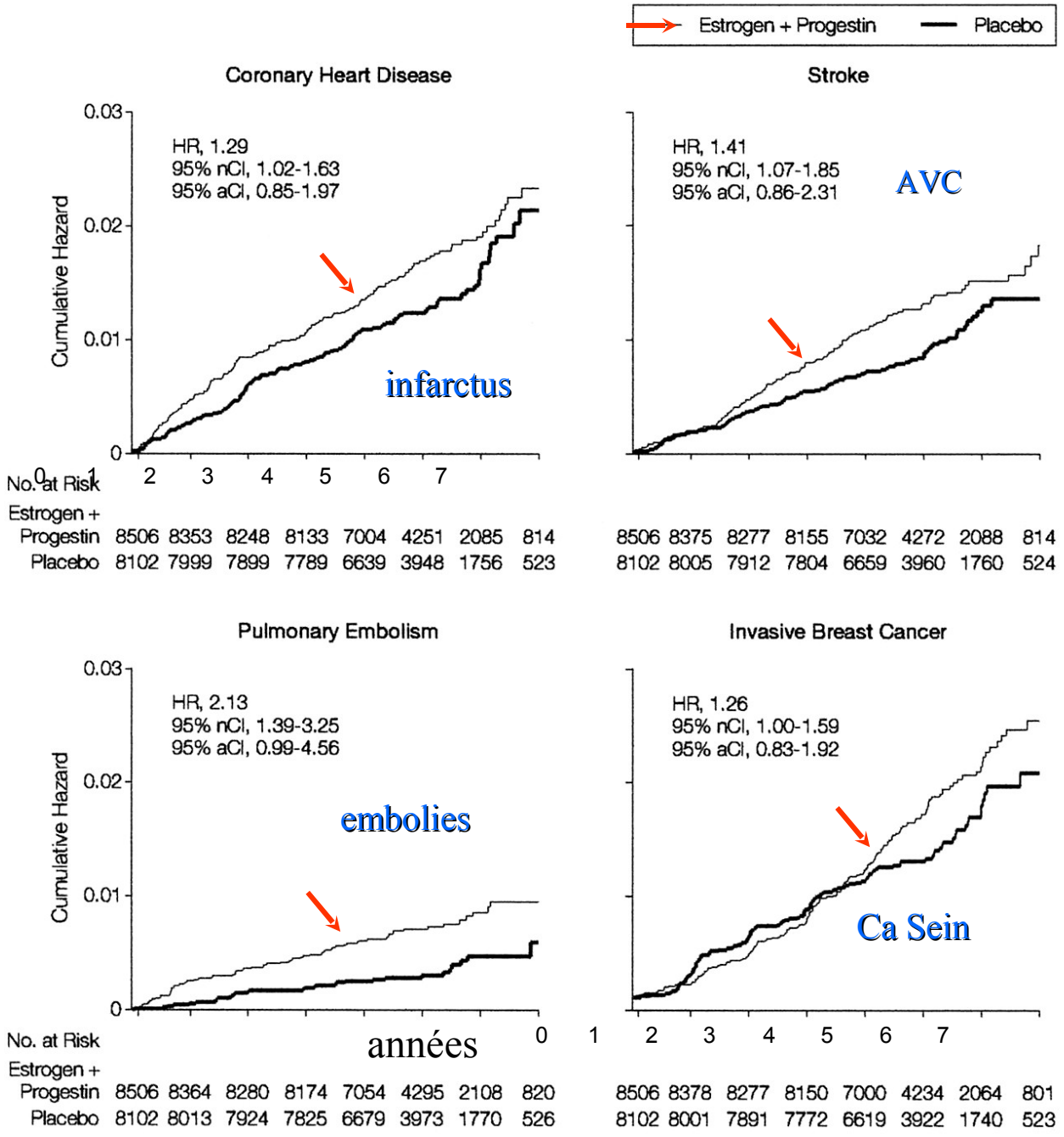
→ on ne peut actuellement définir les femmes qui seraient protégées d'un sur-risque de cancer du sein induit par un THM quel qu'il soit (bien qu'elles puissent exister).

2) Les Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM)

Essai WHI (Women Health Initiative) en 2002
après 5,2 ans de suivi,
pour 8.500 femmes
avec Premarin
(estro conjugués)
+MPA
(progest de synthèse)

par rapport à
8.100 femmes
sous placebo

RISQUES



2) Les Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM) suite :

Les risques de cancer persistent 3 ans après arrêt du THM dans l'essai WHI:

HEISS G; WALLACE R; ANDERSON G; et al: Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment with Estrogen and Progestin. JAMA 5 March 2008 299 (9) , p 1036–1045

Avec augmentation de mortalité par cancers, 101 (THM) vs 69 (placebo)

dont * cancer du sein endom, ovaire : 27 (THM) vs 16 (placebo)

* cancer du poumon non à petites cellules: 33 (THM) vs 15 (placebo)

(lequel contient aussi des Récepteurs des Estrogènes)

Mécanismes : les hormones de l'essai WHI (estrogènes conjugués et MPA)

pourraient donc être aussi initiateurs, mutagènes

et pas seulement promoteurs de tumeur ?

2) Les Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM) : le débat avec les gynécologues continue

* un message plus rassurant a été diffusé

*meilleur THM français avec la progestérone micronisée

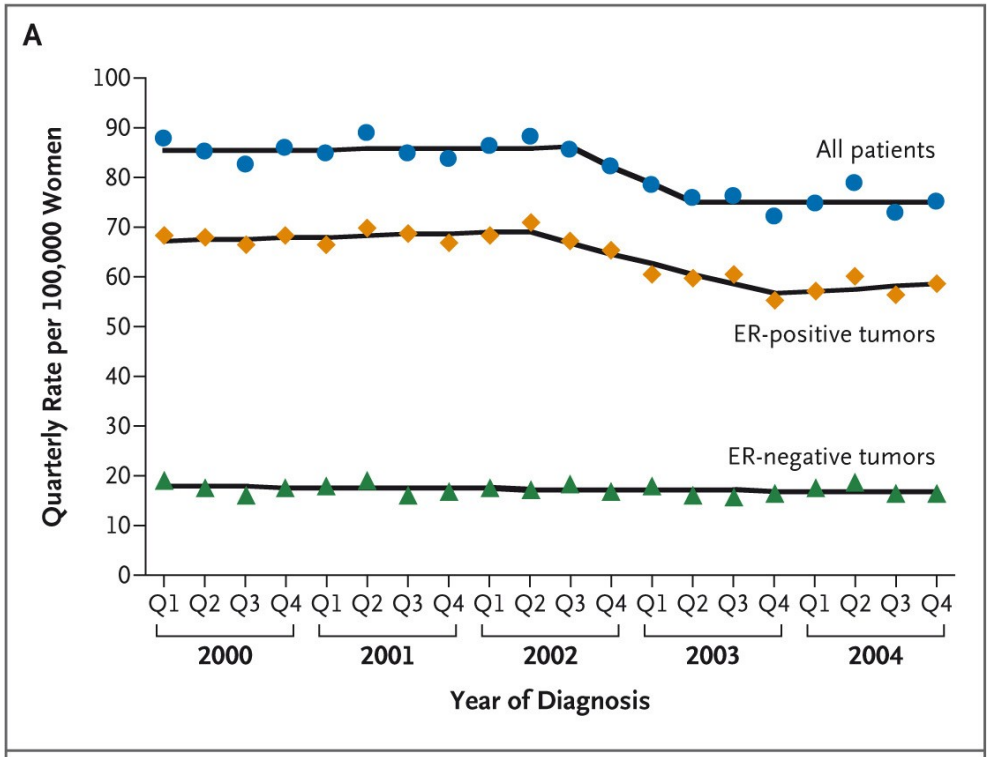
et l'estradiol par voie percutanée ? (F Clavel, Scarabin)

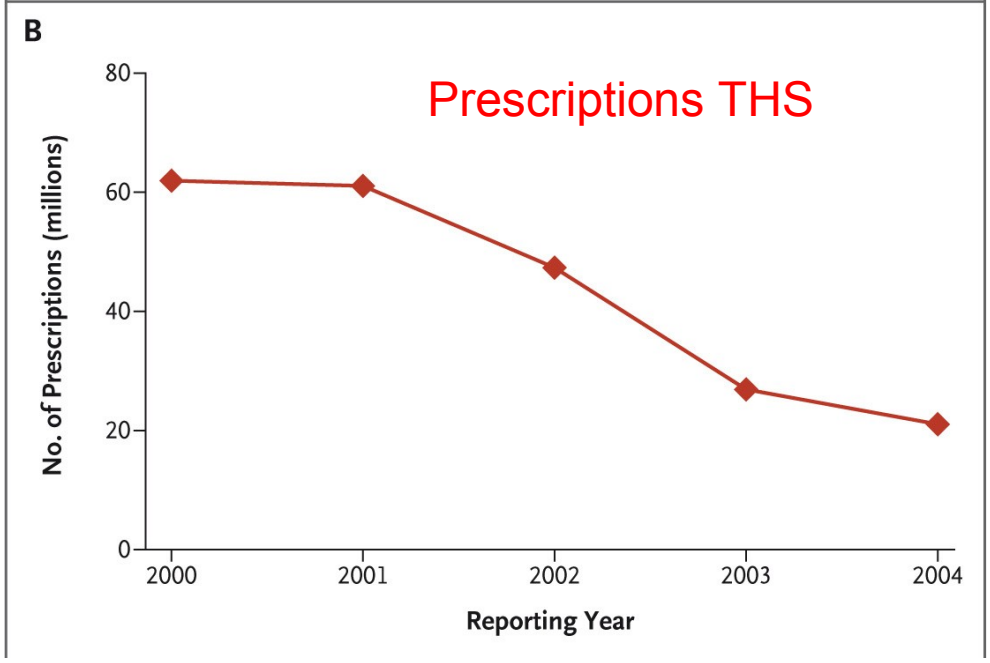
*absence de risque cardio vasculaire si THM précoce ?

l'évaluation de la balance risque /bénéfice chez la femme symptomatique (avec bouffées de chaleur) est difficile et évolutive, il faut tenir compte des autres pathologies

→ nécessité de tests prédictifs quantifiés de risque individuel et continuer à chercher un THM idéal.

→ la décision *in fine* doit être prise par la femme et son médecin bien informés des risques et bénéfices





Diminution d'incidence récente des cancers du sein aux USA:,

seulement les cancers avec Réc des estrogènes (ER +), les + fréquents

et chez les femmes ménopausées.

Effet rapide (~1 an après la baisse de prescription de THS)

→ effet promoteur des h ovariennes?

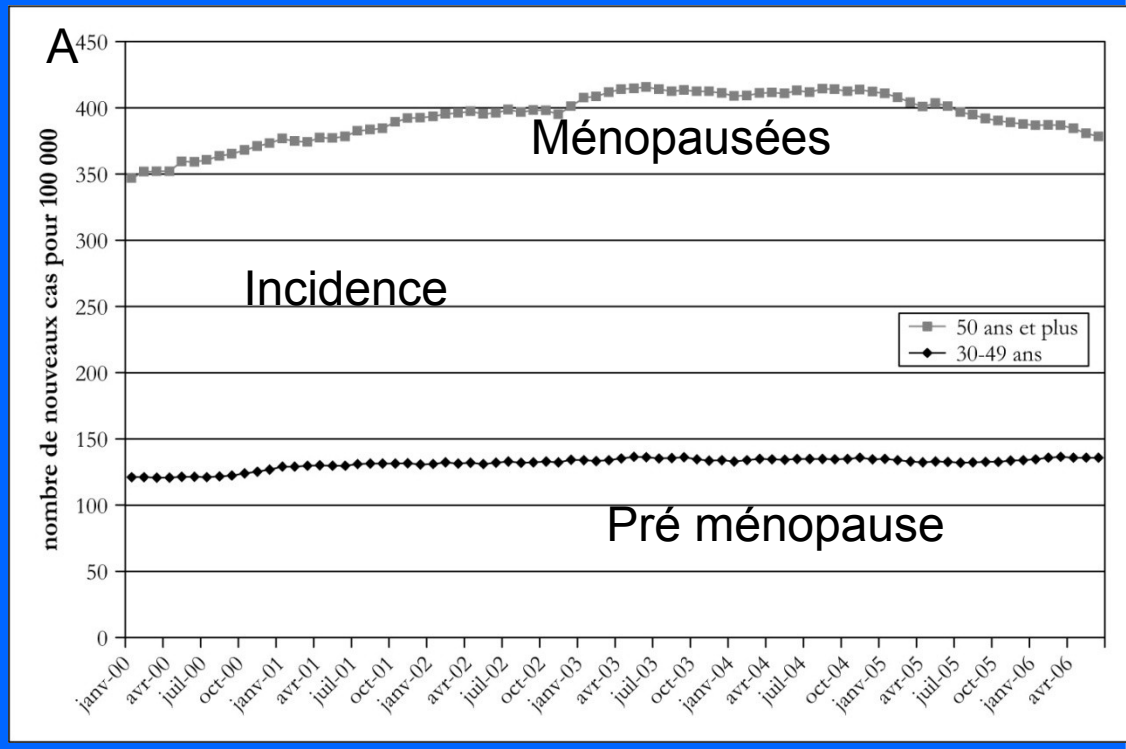
Ravdin P et al The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med. (2007) April19 ;356 (16):1670-4.

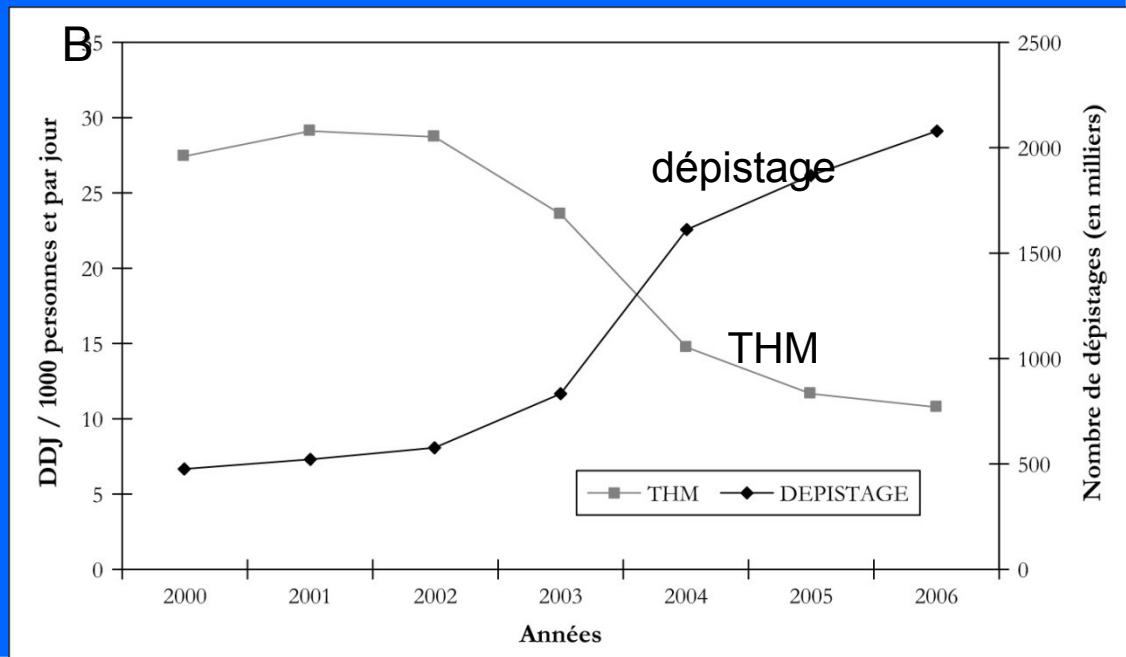
A) En France l'incidence des cancers du sein diminue chez les femmes ménopausées à partir de 2005

Allemand et al Bulletin du Cancer Janvier 2008

B) A partir de 2003, le dépistage a augmenté et la prise de THM a diminué

→ la diminution du THM est très probablement responsable de la baisse d'incidence, comme aux USA mais avec # 1 an de retard

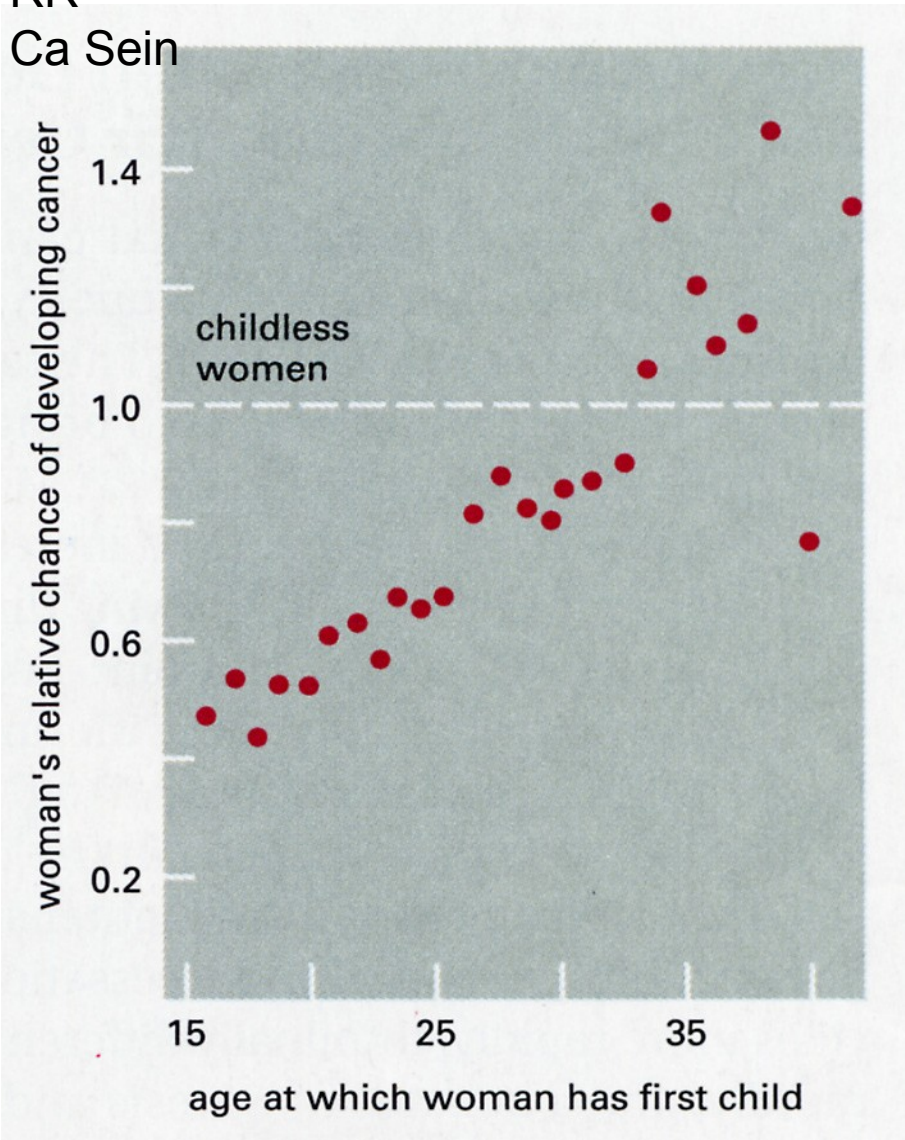




3) Informer les femmes du fort effet protecteur d'une 1ère grossesse précoce, avant 24/25ans

améliorer la politique familiale: crèches, allocations familiales au 1er enfant,..

RR
Ca Sein



B Mac Mahon et al
J Natl. Cancer Inst.50:21-42,1973
Confirmé depuis

° Effet aggravant d'une 1ère grossesse tardive ou absente

° Effet protecteur d'une 1ère grossesse à terme précoce

°Mécanisme: différentiation de glande mammaire, élimination de cellules souches mutées?

° En France, l'âge moyen de la 1ère grossesse aurait augmenté de 24 ans (1970) à 29,5 ans(1985) (INED)

4) Encourager l'allaitement au sein pendant au moins 6 mois

On savait que cela protège l'enfant

Notion très récente pour la protection de la mère « occidentale »

on pensait que plusieurs années étaient nécessaire,

(le cas des pays non industrialisés expliquant la faible incidence):

WORLD CANCER RESEARCH FUND /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH.: Food, nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a global perspective. Washington DC: AICR ,2007 chapter 6.3 lactation

Mécanismes ? : *Différentiation mammaire éliminant certaines cellules souches lors de l'apoptose post lactation

* Diminution du nombre de cycles ovariens

5) Améliorer la prédiction individuelle du risque

(l'épidémiologie ne renseigne que sur un risque collectif)

a) Travailler sur des indices quantifiés de risque

(indices de Gail amélioré) pour aider les médecins et les femmes dans les actions de dépistage et de prévention.(quel seuil adopter? (cf B Asselain)

° le NCI aux USA met à la disposition sur internet ww.cancer.gov/bcrisktool. les bases du calcul de risque.

° Pour la France, l'INCa , les agences des ministères de la santé et de la recherche, la HAS devraient s'en charger

b) Serait moins nécessaire pour le très haut risque

* familial: 2 parentes 1er degré, mutations BRCA1/2 ,
* voire histologique: cancers in situ et atypies (à préciser)

c) Trouver des indices individuels de risque non invasifs (Densité Minérale Osseuse, Densité Mammaire 3 D, en trouver d'autres.)

6) Chimio prévention hormonale, bloquer

a) l'action des estrogènes par antiestrogènes ou SERMs

Nombreuses essais randomisés de prévention chez les femmes à risque (Gail>1.7) (USA ,Grande Bretagne, Italie)

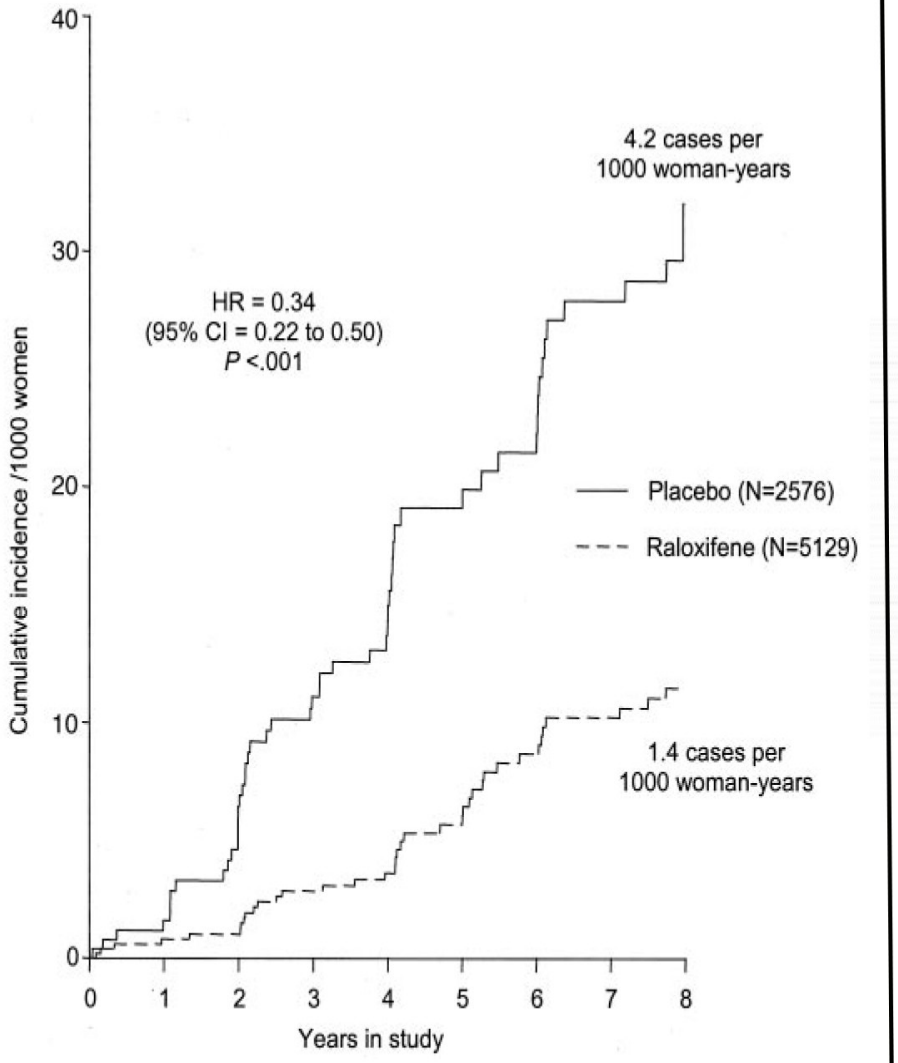
La protection après 5 ans de Tamoxifène persiste 8/10 ans après l'arrêt du SERM, les risques vasculaires disparaitraient.

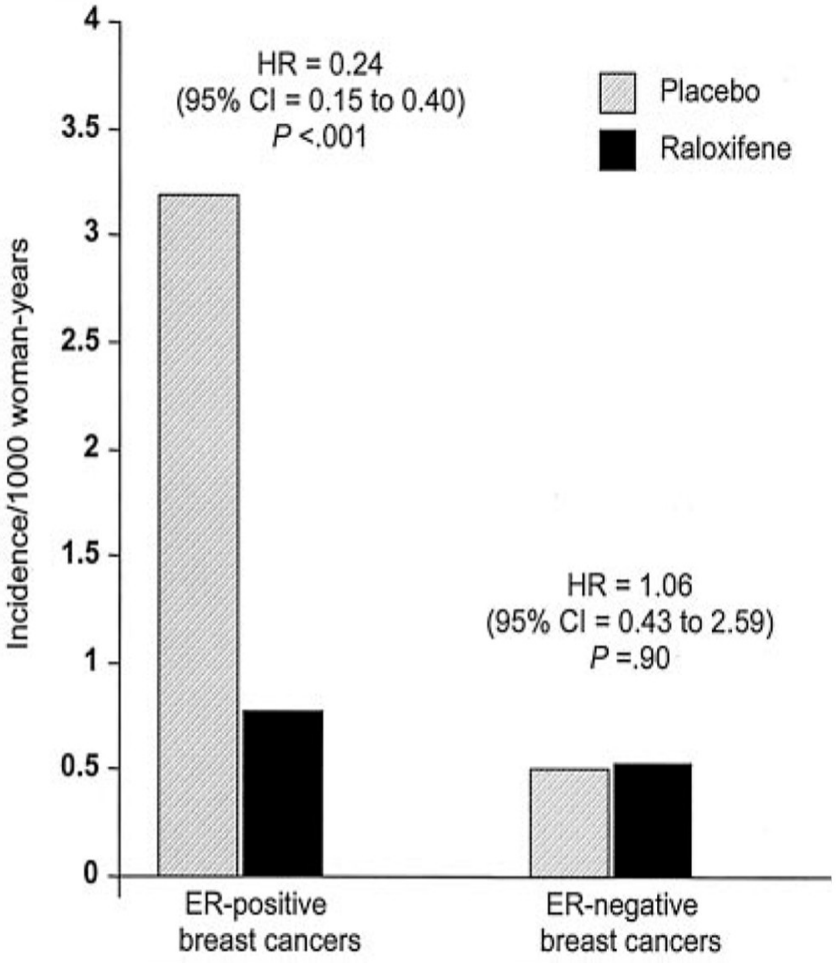
b) leur production par les inhibiteurs de l'aromatase

seulement en post ménopause- sont plus efficaces que les SERMs en traitement adjuvant des cancers invasifs, mais plus de morbidité?,(ostéoporose, douleurs musculaires, articulaires)

c) autres pistes à l'étude…anti progestatif etc……

D'après Martino et al for the CORE investigators JNCI, 96, déc.2004





La prévention des cancers du sein par le Raloxifène est efficace sur les cancers exprimant les récepteurs des estrogènes (pas sur les RE-)

6) Chimio prévention hormonale

à n'envisager que chez les femmes à très haut risque (RR>3)

2 types de propositions de l'Ac. Méd:

a) Demande d'AMM pour le Tamoxifène et le Raloxifène chez la femme à haut risque (BRCa1/2), HAS

La FDA les autorise en prévention du Cancer Sein aux USA

En France, le Raloxifène est autorisé en prévention de l'ostéoporose post ménopause.

b) Des essais cliniques contrôlés

*avec les SERMs pour le très haut risque génétique (femmes BRCA1/2) voire histologique (in situ, atypies?)

faisabilité à l'étude par le groupe oncogénétique

*avec les anti aromatases en post ménopause

des essais sont initiés (LIBER en France et IBIS-II, MAP3.)

6) Chimio prévention secondaire hormonale
chez les femmes à très haut risque génétique BRCA1/2

GRONWALD J, TUNG N, FOULKES WD et al .
Tamoxifen and controlateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update.
Int J Cancer,2006 ,118: 2281-2284

*Le Tamoxifène prévient aussi la survenue du cancer controlatéral pour les mutations BRCA1 et BRCA2 (RR~0.5)

*En pré ménopause (RR~0.3) comme en post ménopause (RR~0.4)

*Mais seulement en absence d'ovariectomie (RR~0.44; p=0.0009)

~pas avec ovariectomie (RR~0.83; p=0.77)

Le dilemne chez ces femmes, tamoxifène ou chirurgie ?

7/ Nécessité d'un effort accru de recherches ciblées sur les cancers du sein

*fondamentales. difficile de prévenir sans comprendre.
elles ne peuvent être programmées, ne se conçoivent qu'au plan international.
encore beaucoup d'inconnues (ex prévention des cancers REα négatifs)

* de transfert, (responsabilité de l'INCa., de la SFSSPM?) Elles reposent sur

a) Une meilleure interaction entre les chercheurs des EPST et les médecins facilitée par des congrès mixtes (praticiens/chercheurs)

b) Banques de lésions précancéreuses et de cancers in situ dans les centres de recherche

- épidémiologiques et essais cliniques 2 exemples de questions non résolues
- * Le THM français est il à moindre risque ?,
- * Les phytoestrogènes avec la génistéine sont ils efficaces et inoffensifs ?

- nécessité d' Etudes Européennes de suivi de cohortes .
- d' essais cliniques contrôlés et multinationaux de chimioprévention
- d' essais avec l'industrie pharmaceutique sur des molécules originales issues de la Recherche (si possible française).

ème

Une 8 recommandation apparaît:

Contrôler l'environnement en évitant l'utilisation massive de perturbateurs endocriniens (principe de précaution)

-1) Bien que *pas de démonstration épidémiologique*,

-2) En cancérologie ,l'épidémiologie est en retard par rapport à la biologie car *il faut ≥ 20 ans pour développer un cancer clinique*.

-3) Il y a *un très grand nombre de pesticides* ,i*nsecticides* utilisés, hydrophobes ils s'accumulent dans le tissu adipeux et l'environnement

-4) Les *effets initiateurs de ces perturbateurs peuvent toucher la mère, le fœtus et se transmettre inter génération*.(cas du Distilbène)

- 5) Des progrès dans les mécanismes (mutation, snp, méthylation)

-6) Des recherches sont en cours à l'INSERM pour leur impact santé

Prévention du cancer du sein: Mythe ou réalité ?

1) Prévention totale non, mais diminution d'incidence de la majorité des cancers (les RE+), ce qui a déjà commencé.

•2) La prévention des cancers du sein n'est pas un mythe,
• il faut abandonner une attitude passive et fataliste.

•3) C'est une possibilité réelle qui devient une réalité après la baisse des THM.

*4) on doit dès maintenant agir à plusieurs niveaux, en sachant que les hormones ovariennes et leurs analogues sont des promoteurs de tumeur confirmés.

5) une politique de Prévention doit être accentuée pour diminuer les facteurs de risque consensuels (hygiène de vie, maternité tardive etc)

6) les femmes et leur médecins doivent être bien informé(e)s et non désorienté(e)s par des informations contradictoires, non démontrées.

Tamoxifen Le seul possible en pré-ménopause	Raloxifène	Anti aromatases
Cancers du sein ~50% protection	Idem ou +invasif mais – in situ	Idem ou +
Ostéoporose Protection + Ca endomètre	Id protection pas de cancer de l'endomètre	Ostéoporose induction
Thrombo embolies	Idem	neutre ?
Cardiovasculaire neutre	idem	?
Seulement RE + Bouffées chaleur	idem	Idem + douleurs

Indicateurs individuels de haut risque
pour orienter vers une prévention « à la carte »

a) Chez les femmes à haut risque;* familial (2 antécédents du 1er degré) ou *histologique (Mastopathie proliférante avec atypie, cancer *in situ* (lobulaire et canalaire)

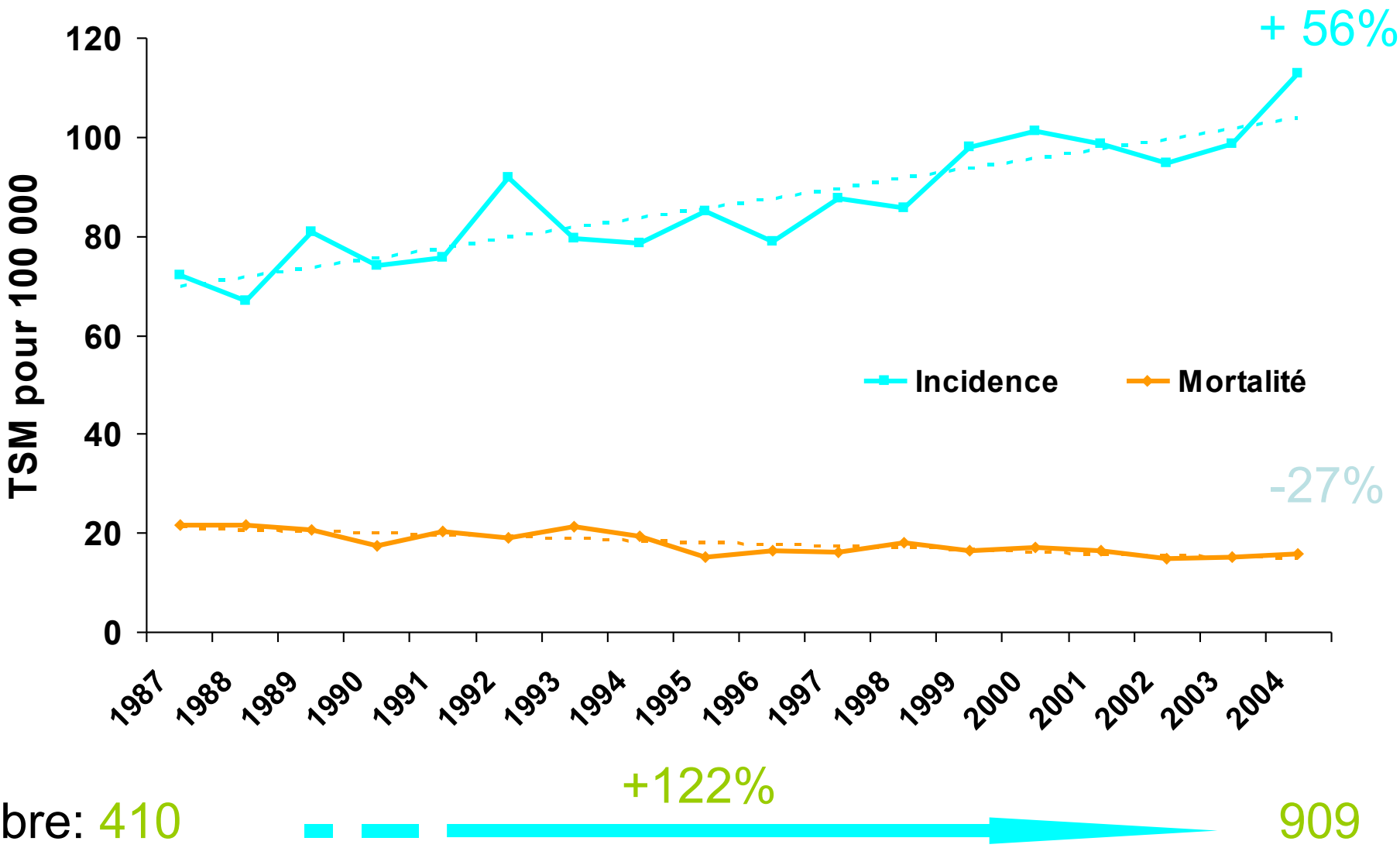
b) Besoin d'indicateurs individuels de risque non invasifs:

*densité mammaire élevée en post ménopause (à valider)

*recherches en imagerie et marqueurs circulants etc …

Femmes: Cancer du sein

Registre de l'Hérault

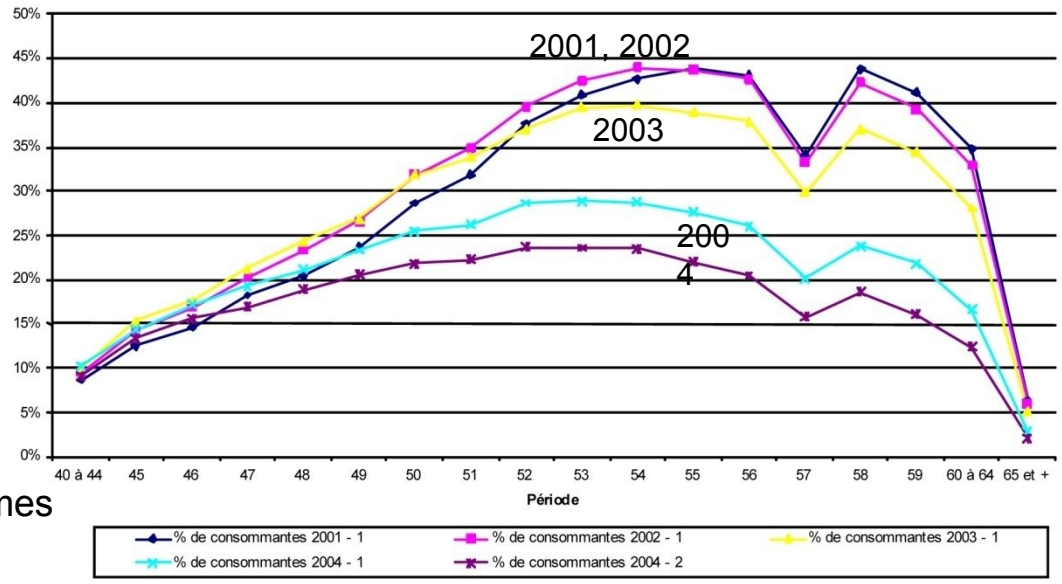


En France

Rapport AFSSAPS
Sept. 2005

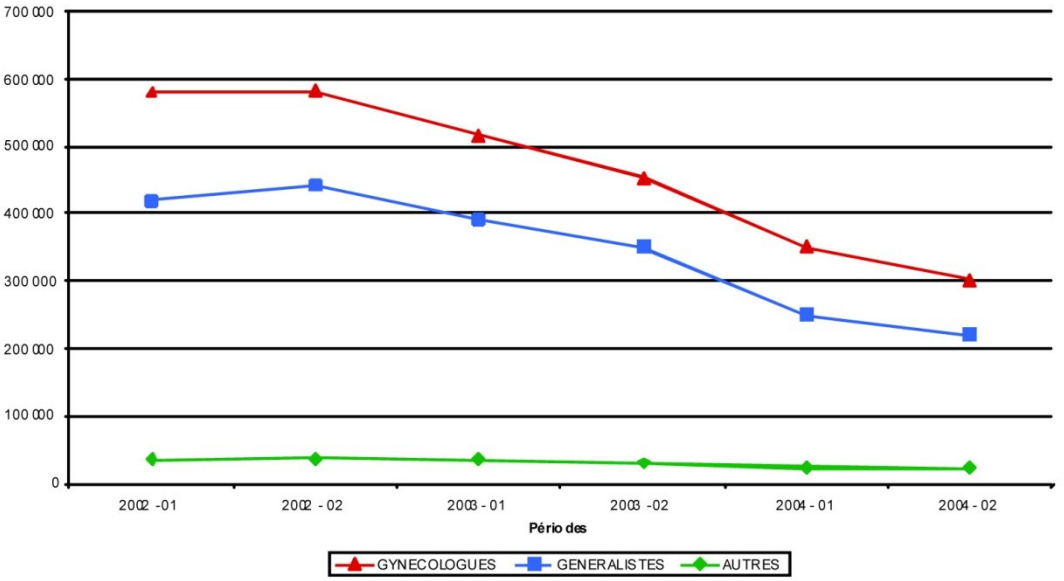
Diminution du % de femmes sous THS de 2001 à 2004

Figure 6 : Pourcentage de patientes consommantes de THS, par période et par âge – Données CANAM



âge des femmes

Figure 7 : Evolution par semestre et par type de prescripteurs du nombre de boîtes remboursées de THS – Données CANAM



*Diminution de boites de THS remboursées de 2002 à 2004

*_Quid_ de l'incidence Ca sein depuis 2003?

Cf registres départementaux

Les bases épidémiologiques et biologiques

1) Le nombre de cancers du sein invasifs a ~ doublé en 20 ans, ils sont en France la 1ère cause de mortalité par cancer chez la femme

2) Cette augmentation semble surtout être due au mode de vie occidental des pays ''riches'': sédentarité, obésité post ménopause, alcool, retard à la 1ère grossesse, augmentation du nombre de cycles ovariens, THS prolongé

→ des actions de prévention possibles.

3) Les cancers à mutations BRCa 1/2 sont rares (~ 1 à 2%)

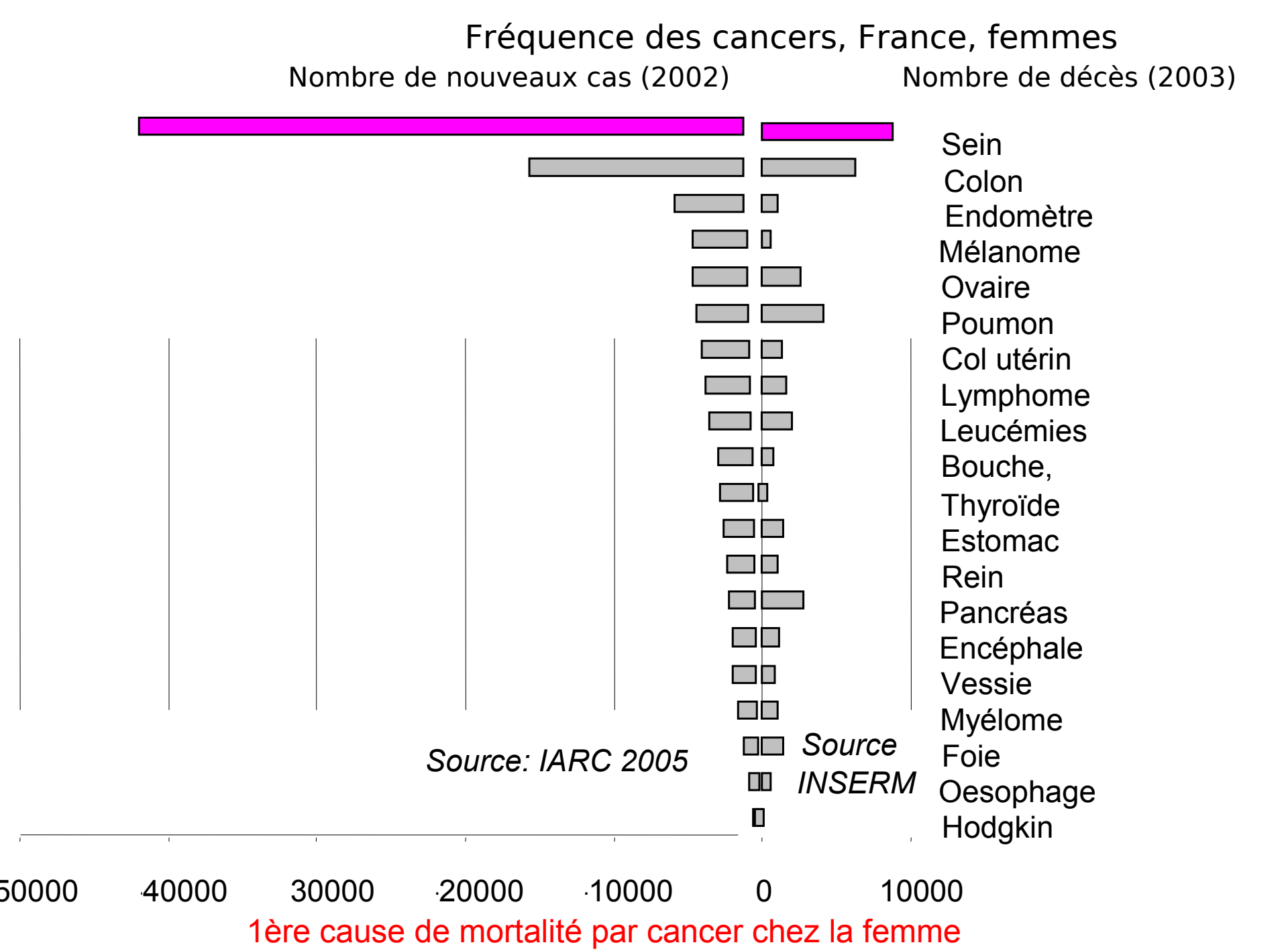
4) Les cancers sporadiques sont très hétérogènes, multifactoriels mais le rôle promoteur (mitogène) des hormones ovariennes permet d'envisager, des actions de prévention ciblées sur ces hormones.

Impact du dépistage par mammographie sur l'incidence des cancers invasifs?

Le bénéfice sur leur mortalité (~ 20 à 30%) est acquis

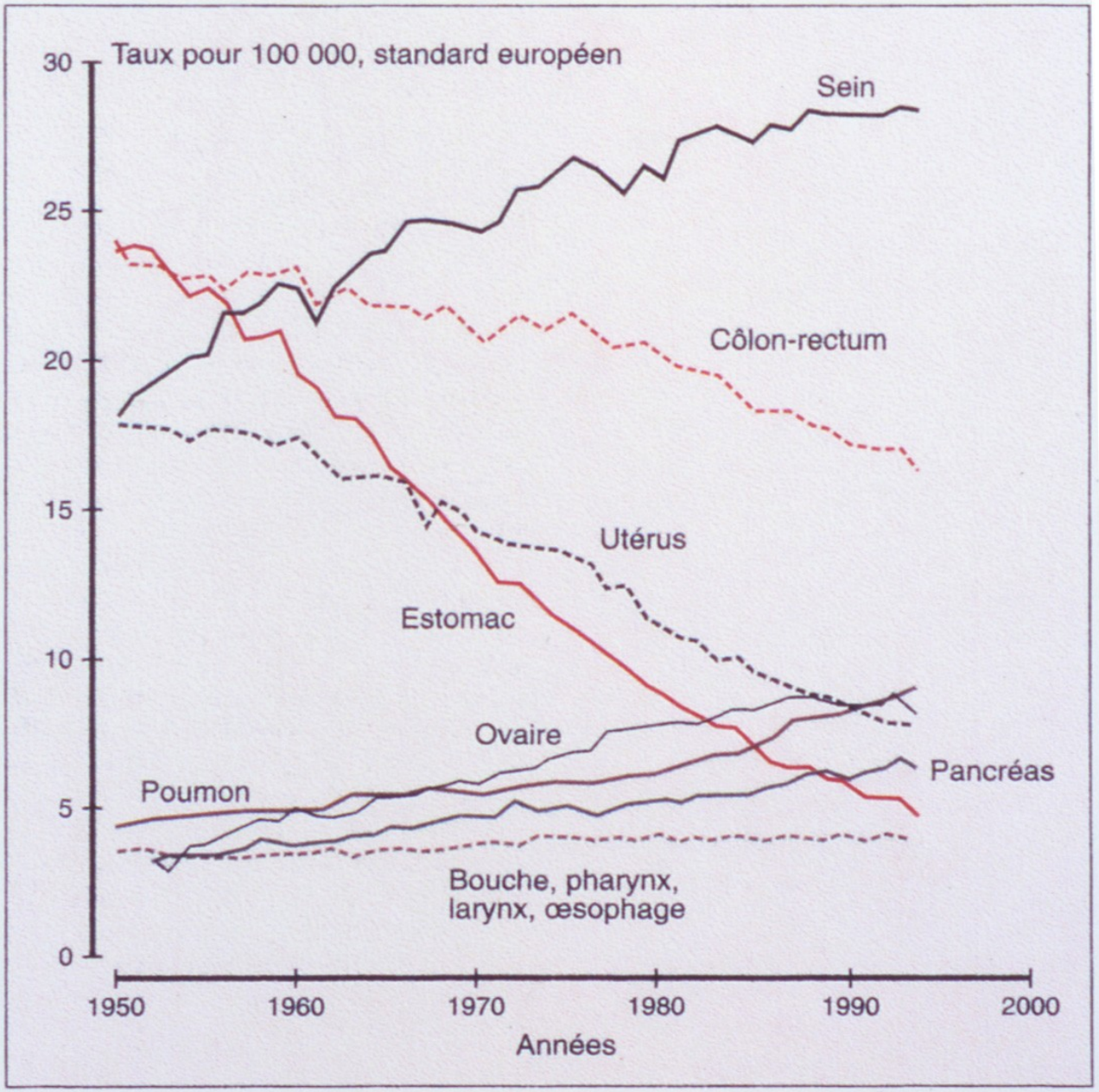
- **L'augmentation de l'incidence** existe depuis longtemps et bien **avant l'existence du dépistage organisé.**
- Le dépistage apporte une augmentation transitoire non visible en France en raison de l'importance du **dépistage opportuniste.**
- et de la **mise en place progressive** du dépistage organisé
- La proportion du sur-diagnostic varie selon les études (moyenne **~10%** selon Zackrisson et l'InVS, Me Ancelle Park)

mais **ne peut expliquer le doublement de cas en 20 ans**


Fréquence des cancers, France, femmes
Nombre de nouveaux cas (2002)
Nombre de décès (2003)
Sein
Colon
Endomètre
Mélanome
Ovaire
Poumon
Col utérin
Lymphome
Leucémies
Bouche,
Thyroïde
Estomac
Rein
Pancréas
Encéphale
Vessie
Myélome
Foie
Oesophage
Hodgkin
Source: IARC 2005
Source INSERM
50000
40000
30000
20000
10000
0
10000
1ère cause de mortalité par cancer chez la femme

Le cancer du sein
est la 1ère cause
de mortalité
par cancer
chez la femme
en France.

La mortalité reste
~ stable malgré
l'augmentation
d'incidence.



Mortalité par Cancer chez la femme
C. Hill et F. Doyon - Médecine Sc. 1997, n°10, vol.13