

Quels risques pour quelles femmes ? Facteurs de risque classiques

Françoise Clavel-Chapelon
Inserm ERI20, IGR, Villejuif

Cancer du sein

Epidémiologie descriptive

- Cancer le plus fréquent chez la femme.
En 2005 en France :
 - 11 000 décès
 - 50 000 nouveaux cas
- Le taux d'incidence entre 1980 et 2005 a plus que doublé
- Une femme sur 14 environ aura un cancer du sein avant 75 ans

Cancer du sein

Epidémiologie analytique

- Facteurs génétiques
- Densité mammaire
- Facteurs vie ovarienne/reproduction
 - Menstruations
 - Grossesses
 - Ménopause
- Traitements hormonaux
- Corpulence, activité physique
- Alcool, alimentation
- Autres

Cancer du sein

Epidémiologie analytique

- Facteurs génétiques
- Densité mammaire
- Facteurs vie ovarienne/reproduction
 - Menstruations
 - Grossesses
 - Ménopause

*non
modifiables*

- Traitements hormonaux
- Corpulence, activité physique
- Alcool, alimentation
- Autres

modifiables

Antécédent familial de cancer du sein (mère, soeur)

- Ré-analyse de 51 études épidémiologiques, totalisant plus de 58000 cas de cancer du sein
- La probabilité de développer un cancer du sein est multipliée par un facteur 1,8 à 4, en fonction du nombre de parentes atteintes, par rapport à celles sans antécédent familial

Densité mammaire

- Méta-analyse de 42 études épidémiologiques, totalisant plus de 14000 cas de cancer du sein
- La probabilité de développer un cancer du sein est multipliée par un facteur 5 chez les femmes qui ont des seins très denses par rapport à celles avec seins non denses

McCormack, 2006

Antécédent de mastopathie bénigne

- La probabilité de développer un cancer du sein est multipliée par un facteur 1,5 chez les femmes qui ont une mastopathie bénigne par rapport à celles qui n'en ont pas
- Le facteur multiplicatif est de 2 s'il s'agit d'une mastopathie proliférante, et de 4 s'il y a présence d'atypie cellulaire

Cuzick, 2003

Age à la puberté

- Le risque de cancer du sein diminue quand l'âge à la puberté augmente
- L'effet sur le risque diffère selon que le cancer apparaît en pré- ou en post-ménopause
- Diminution du risque par année supplémentaire d'âge de puberté :
 - de 9% en pré-ménopause
 - de 4% en post-ménopause

Fig. 1. Relation between age at menarche and risk of early breast cancer

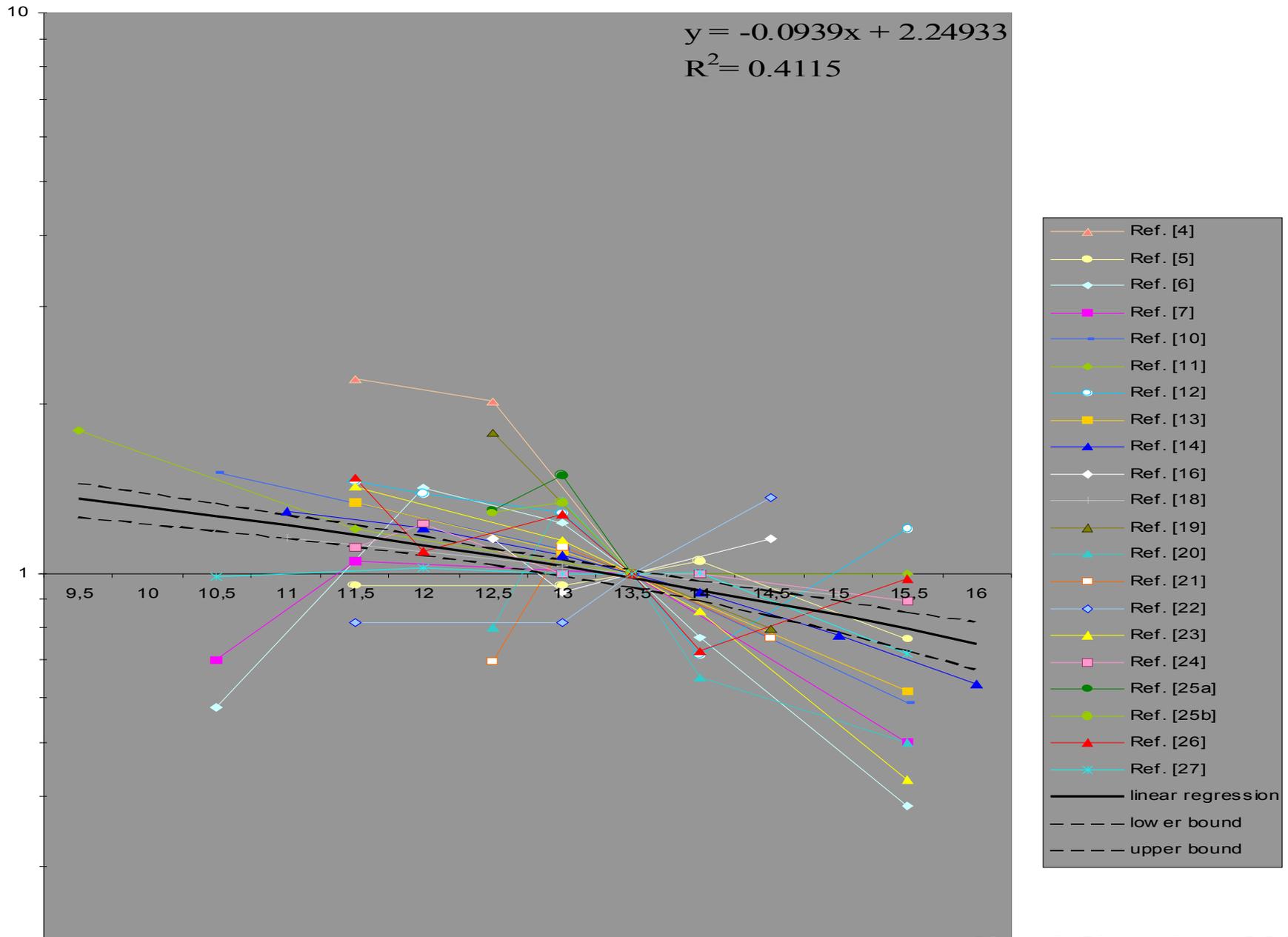
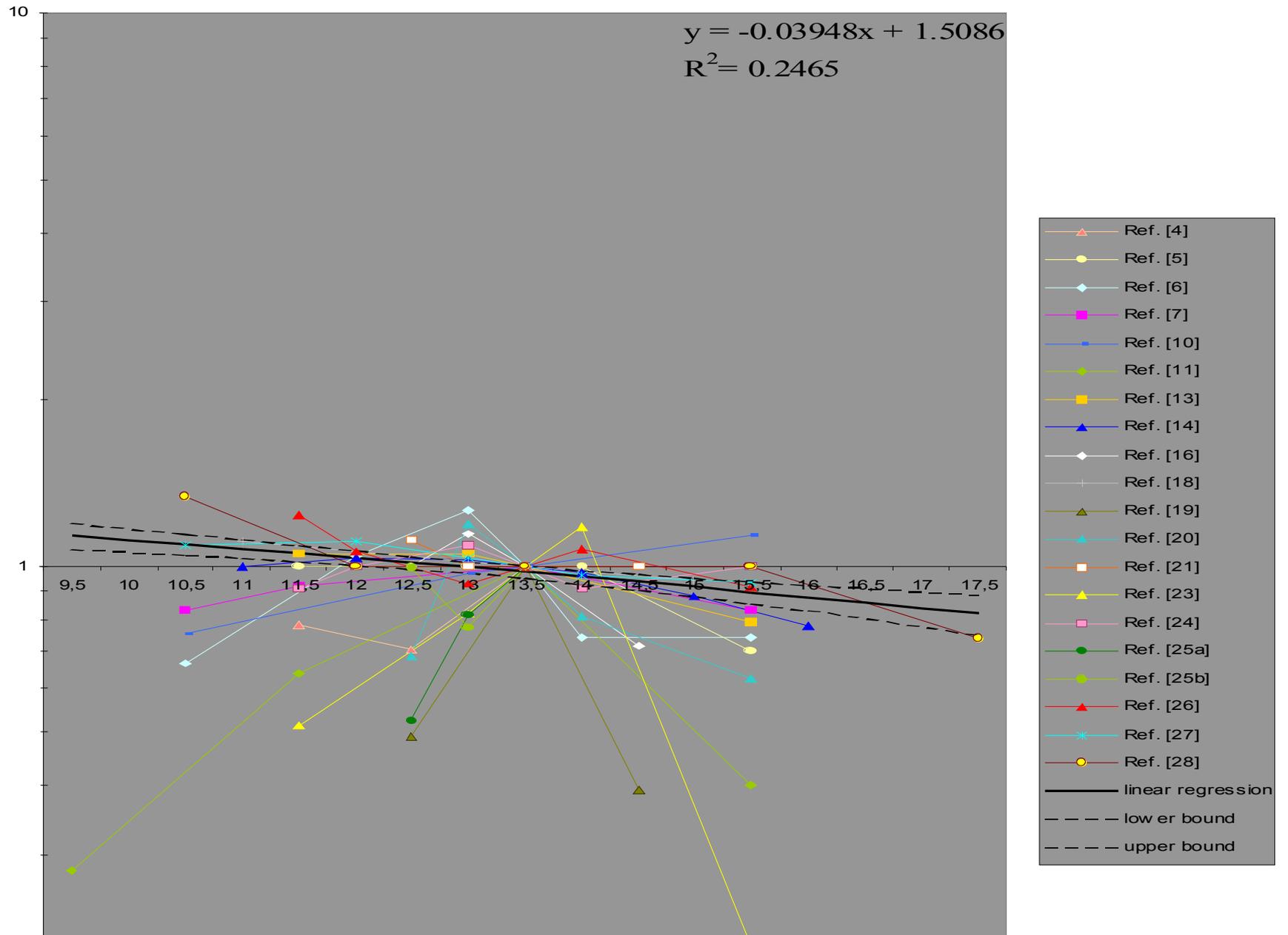


Fig. 1 bis. Relation between age at menarche and risk of late breast cancer



Age au premier enfant

- Le risque augmente avec l'âge à la 1ère grossesse
- Après 30 ans le risque des femmes ayant eu une enfant est plus grand que celui de celles n'en ayant pas eu

Age au premier enfant

L'effet sur le risque diffère selon que le cancer apparaît en pré- ou en post-ménopause :

- en pré-ménopause, augmentation de 6 % par année
- en post-ménopause, augmentation de 3 % par année

Fig. 2. Relation between age at first full term pregnancy and risk of early breast cancer

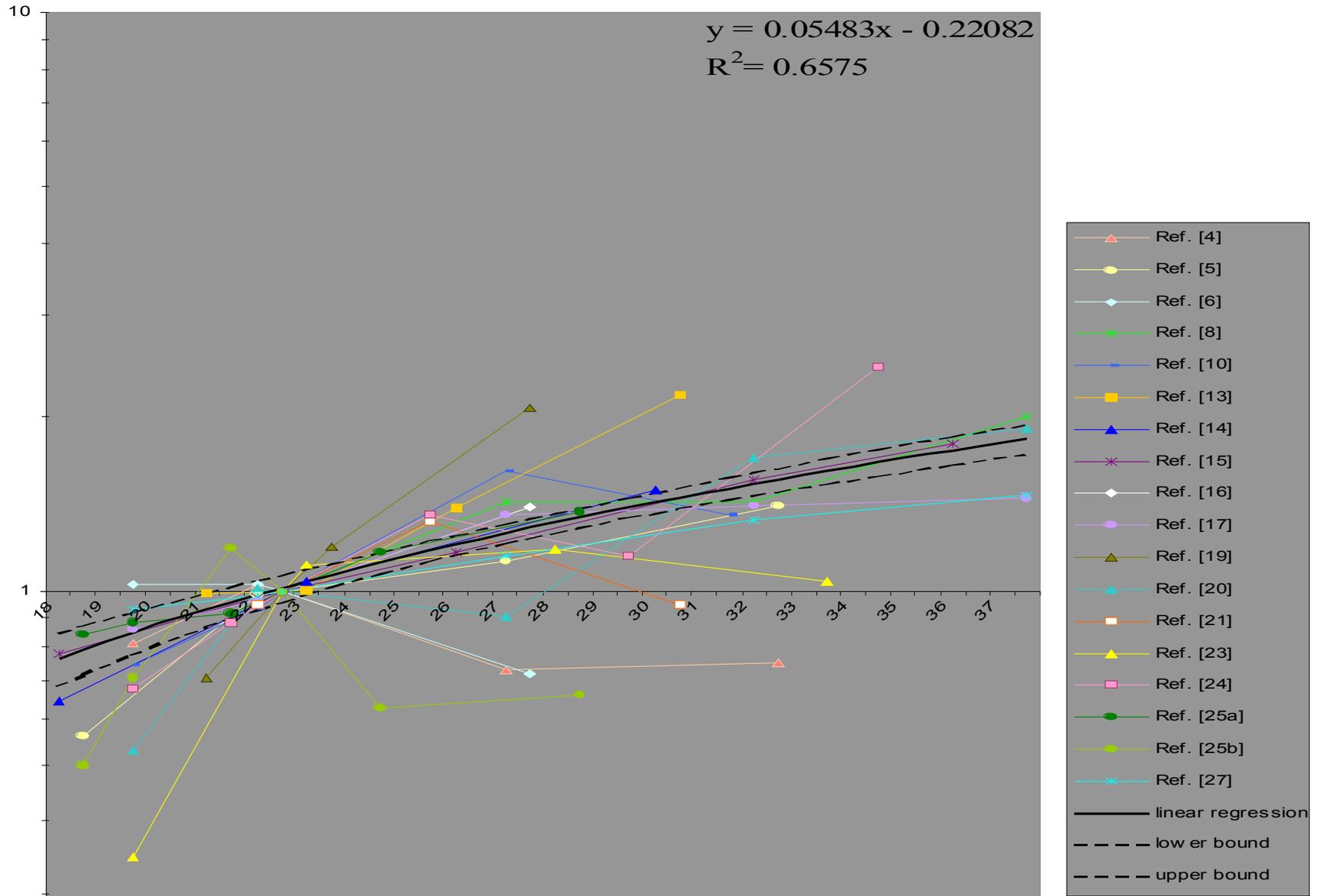
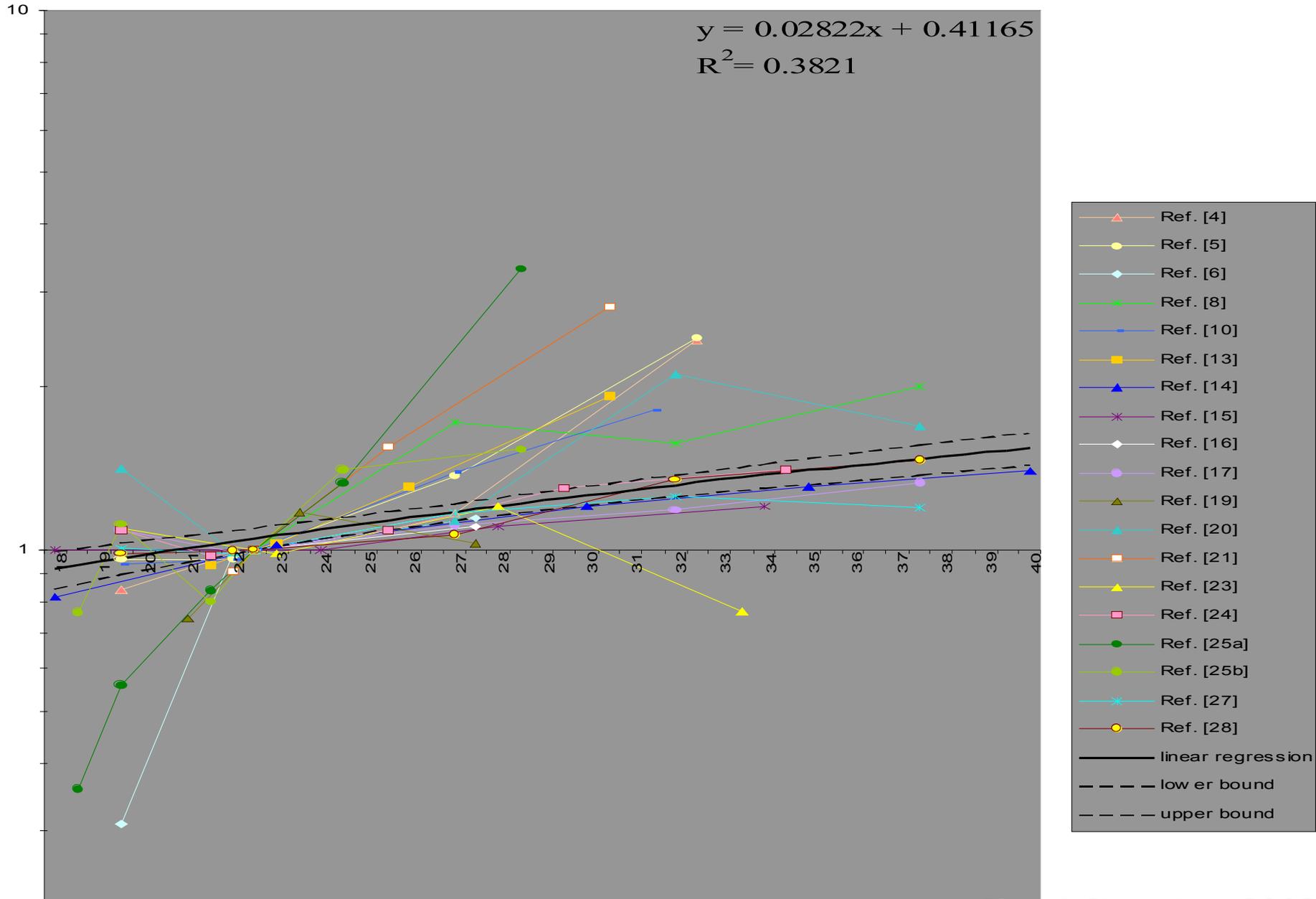


Fig. 2 bis. Relation between age at first full term pregnancy and risk of late breast cancer

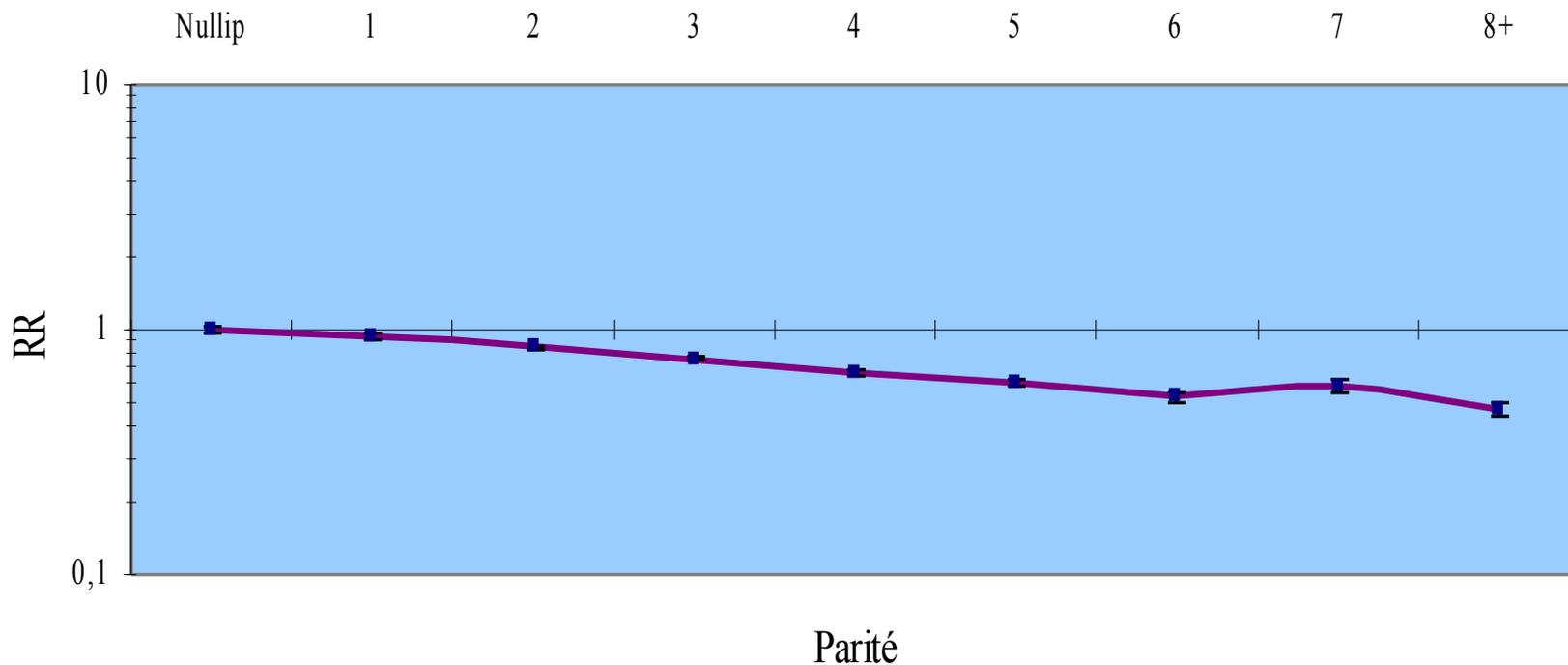


Nombre d'enfants

- Les femmes sans enfant ont un risque accru
- Le risque de cancer du sein diminue quand le nombre de grossesses augmente
- L'effet sur le risque diffère selon que le cancer apparaît en pré- ou en post-ménopause :
 - En pré-ménopause, diminue de 5 % par enfant
 - en post-ménopause, diminue de 11 % par enfant

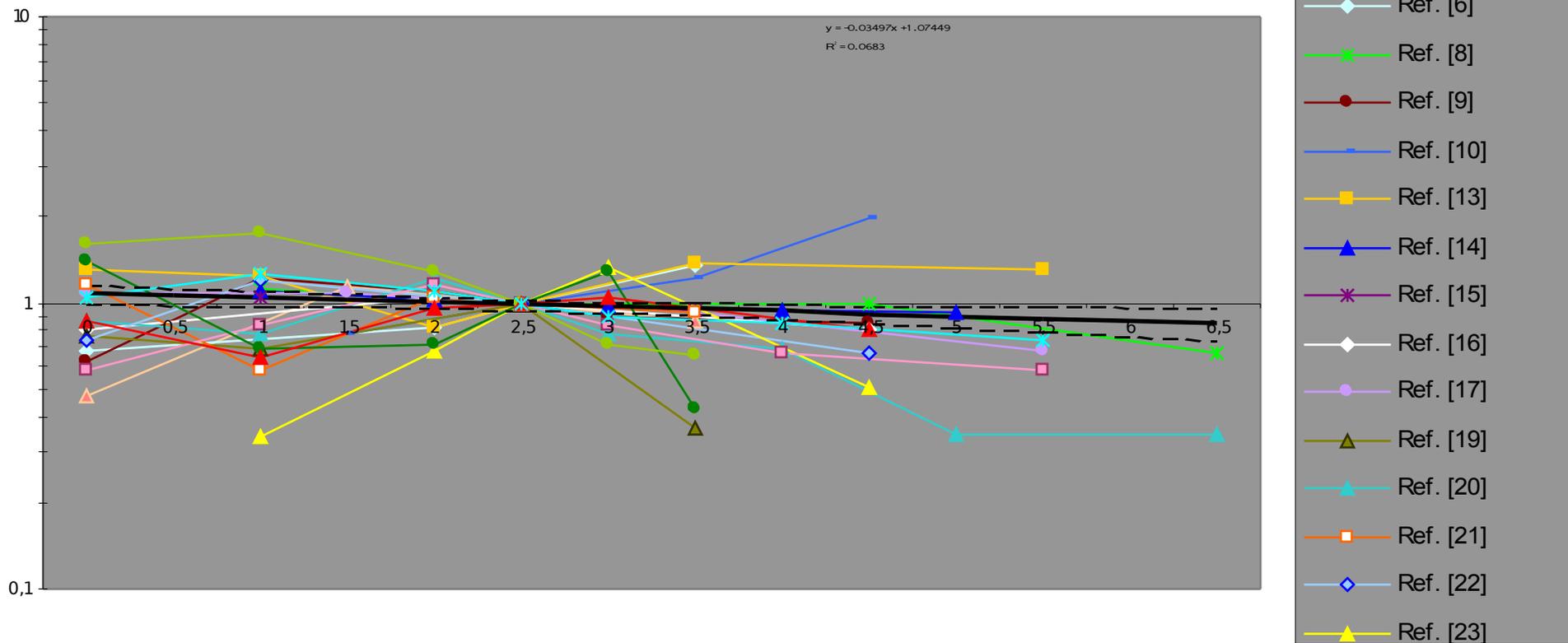
risque de cancer du sein selon la parité

CGHFBC, 2000



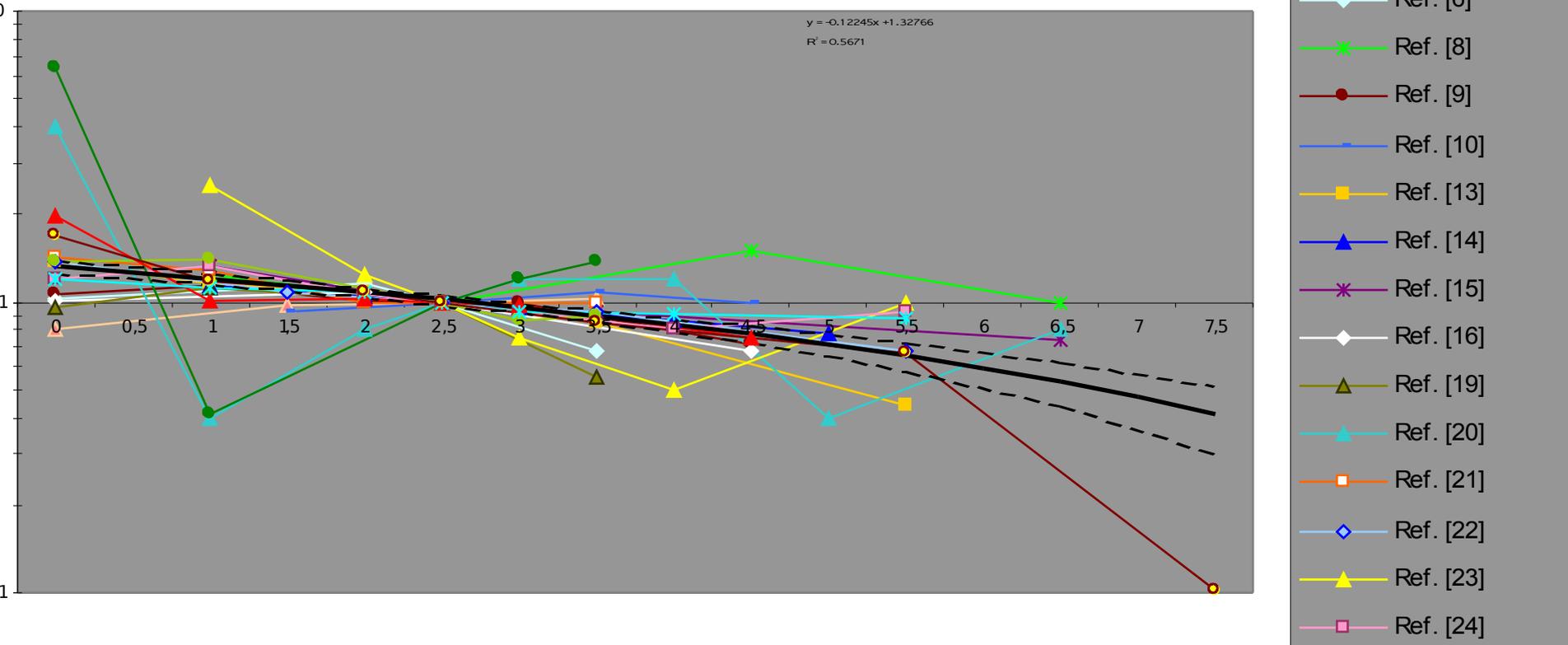
Parité et risque de cancer du sein préménopausique

Fig. 3. Relation between parity and risk of early breast cancer



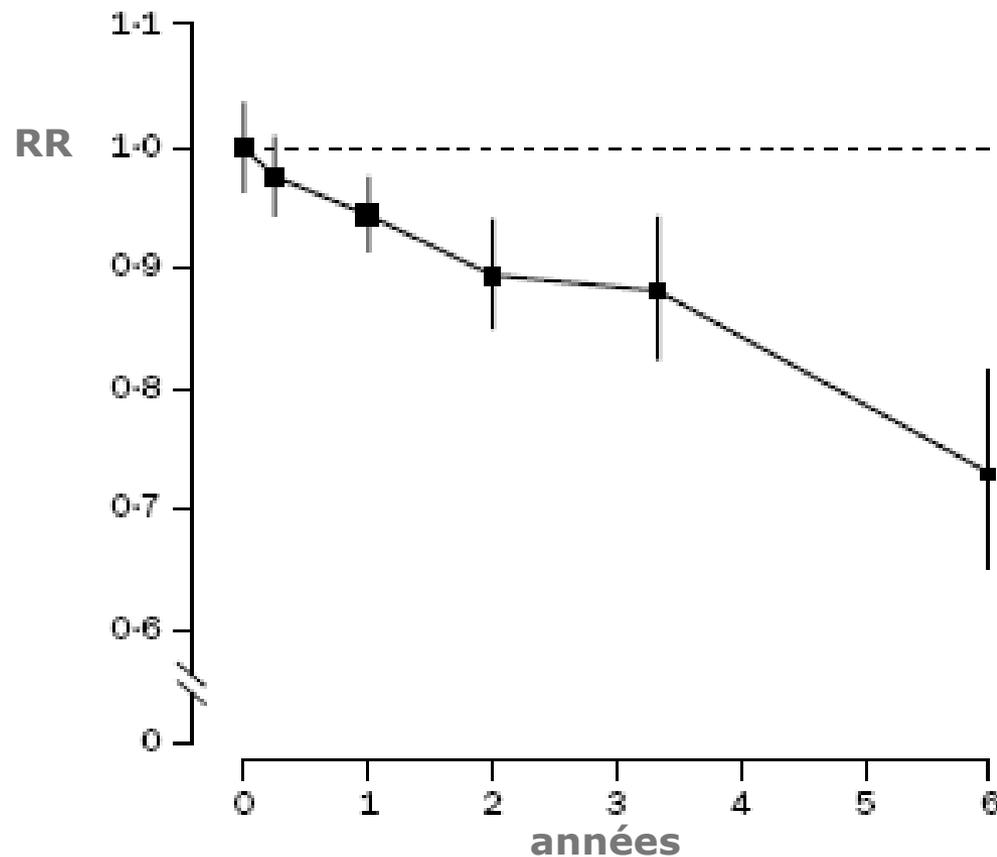
Parité et risque de cancer du sein postménopausique

Fig. 3 bis. Relation between parity and risk of late breast cancer



Allaitement

- L'allaitement diminue le risque de cancer du sein
- La durée d'allaitement doit être longue



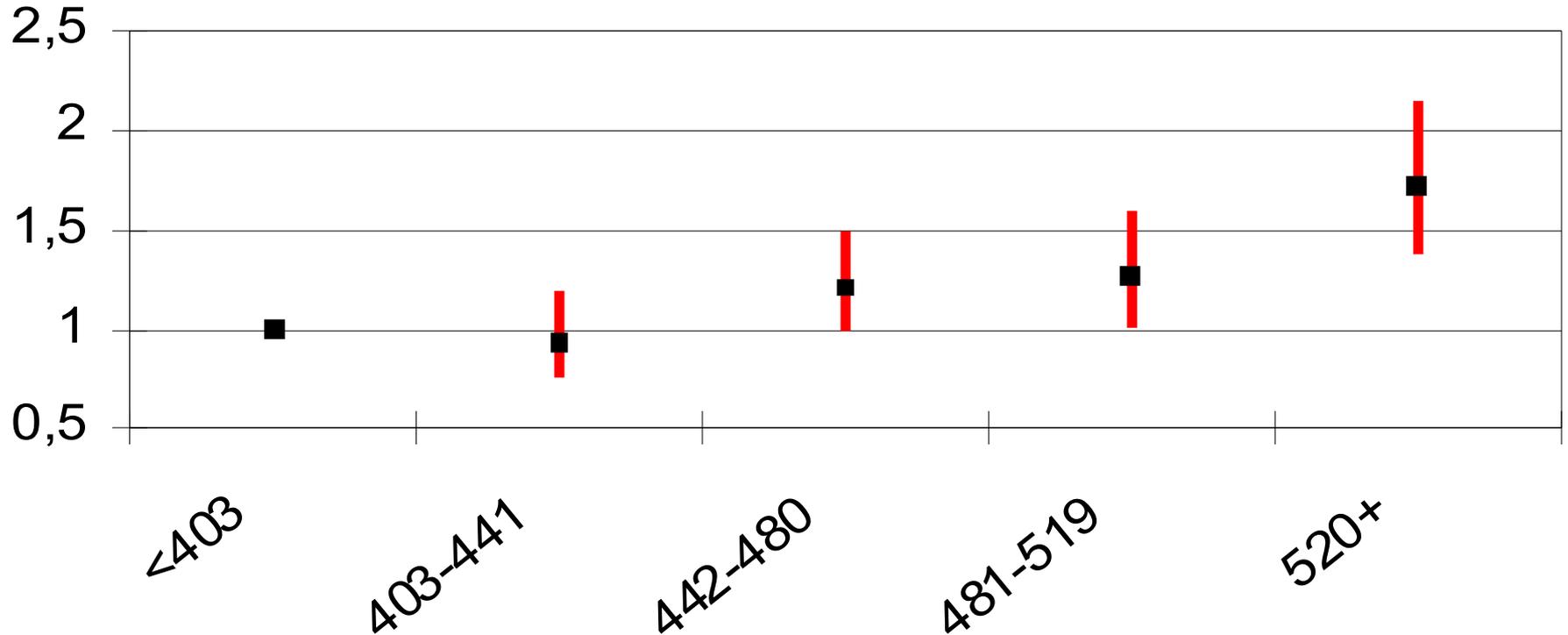
Age à la ménopause

- un âge précoce à la ménopause réduit le risque, du fait d'une exposition moins longue aux hormones ovariennes ...
- ... que la ménopause soit naturelle ou artificielle

Durée de la vie ovarienne

- Facteur majeur dans l'étiologie du cancer du sein
- mais peu de résultats publiés

nombre total de cycles menstruels et risque de cancer du sein – cohorte E3N



Contraceptifs oraux

Le risque est légèrement augmenté pendant l'utilisation et dans les 10 ans après l'arrêt.

Dix ans après l'arrêt et au delà, il n'y a plus d'augmentation du risque

Progestatifs seuls en préménopause

Peu d'études épidémiologiques

Augmentation du risque mise en évidence
dans la cohorte E3N

- quand utilisation entre 40 ans et ménopause
- quand durée d'utilisation longue (>4,5 ans)
- chez les femmes en cours d'utilisation : pas d'augmentation chez les ex-utilisatrices

Fabre et al. Br J Cancer, 2007

Traitements hormonaux de la ménopause

- THM augmentent le risque de cancer du sein globalement, mais :
 - Pas de tous les cancers du sein de la même façon ; davantage les cancers du sein avec récepteurs aux œstrogènes positifs (ER+) et les lobulaires
 - Pas tous les THM de la même façon :
 - Estrogènes + progestatifs de synthèse
quelle que soit la voie d'administration des œstrogènes et quel que soit le type de progestatif même pour des durées de traitement courtes
 - Estrogènes oraux, percutanés ou transdermiques + progestérone ou son isomère (dihydrogestérone)
Significativement différents ; plus sûrs que les œstrogènes + progestatifs de synthèse ?

Traitements hormonaux de la ménopause : résultats E3N

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

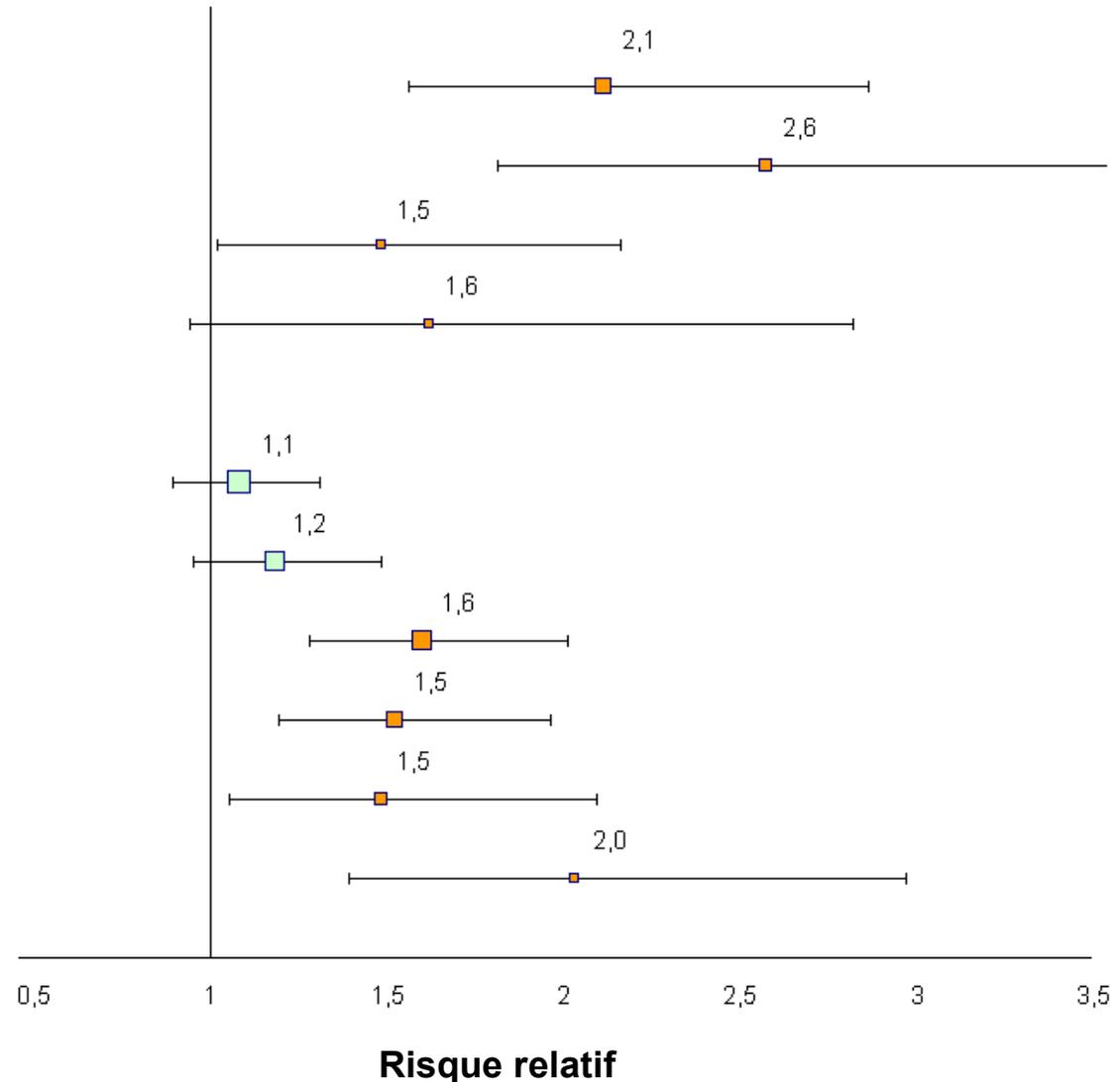
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)



Traitements hormonaux de la ménopause : résultats E3N

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

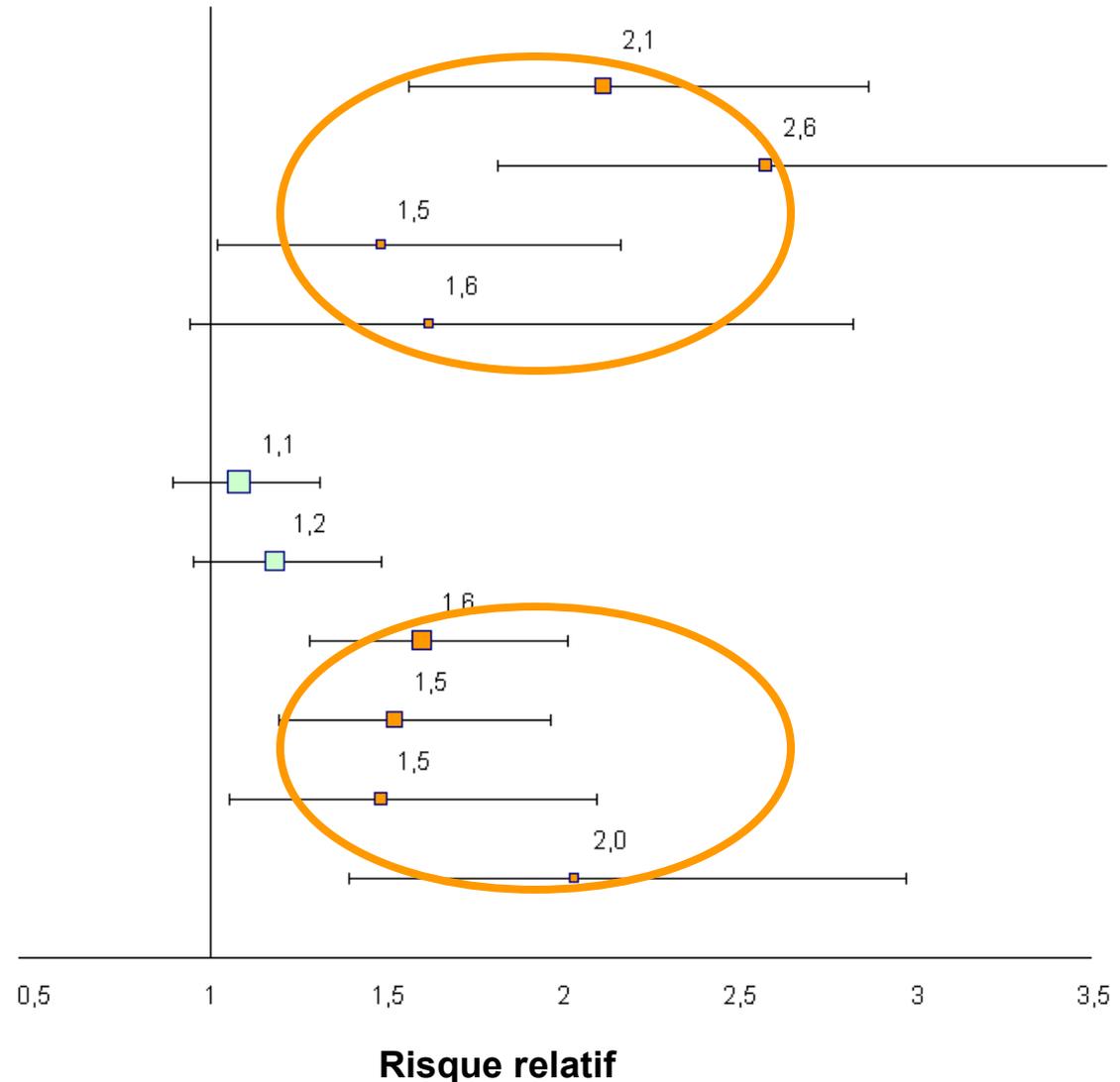
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)



Traitements hormonaux de la ménopause : résultats E3N

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

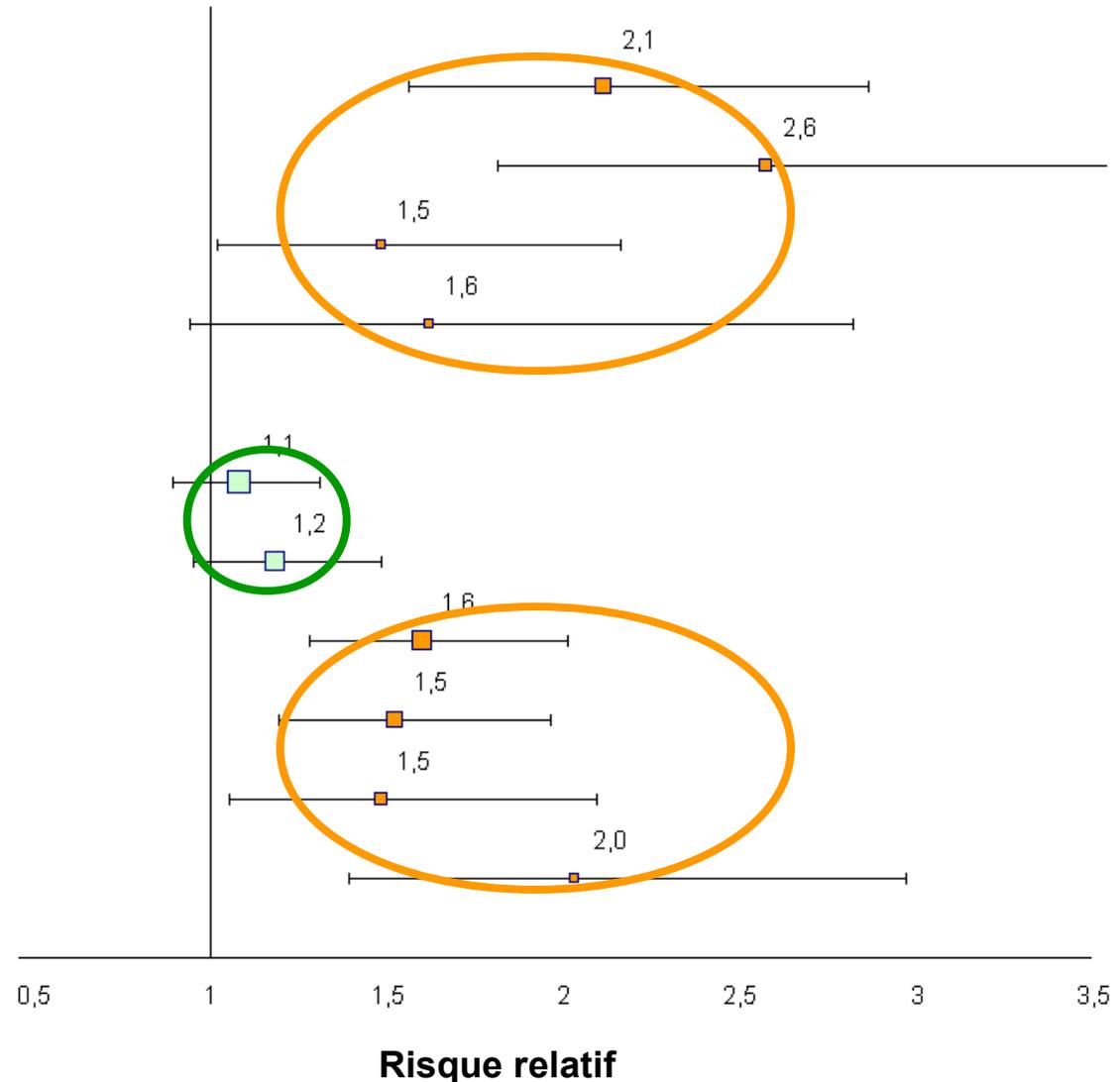
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)



Traitements hormonaux de la ménopause : résultats E3N

Estrogènes par voie orale avec ...

noréthistérone acétate (46)

cyproterone acetate (34)

MPA (29)

promegestone (13)

Estrogènes par voie transdermique ...

progesterone (121)

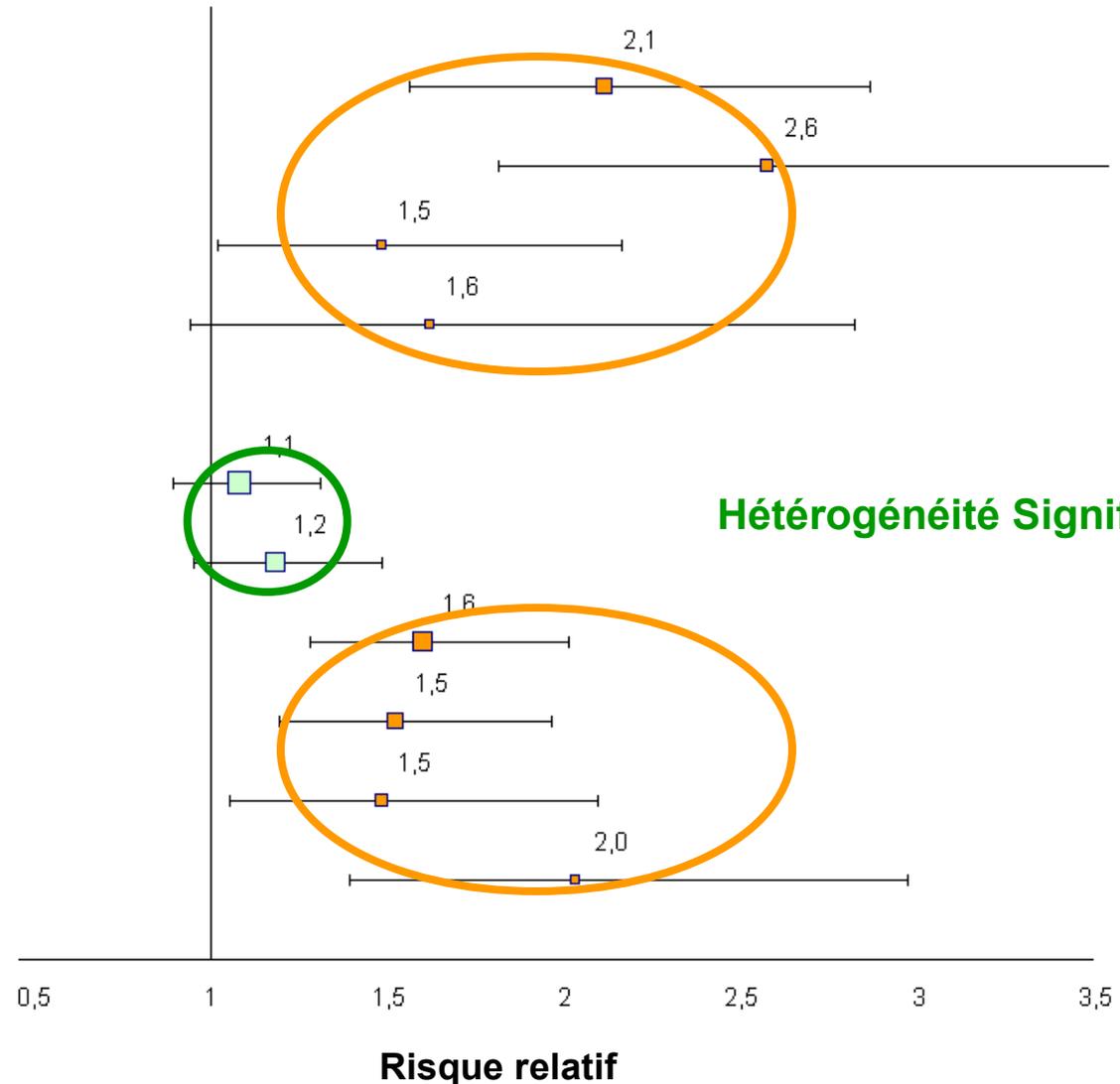
dydrogesterone (90)

nomegestrol acetate (91)

promegestone (69)

chlormadinone acetate (35)

médrogestone (28)

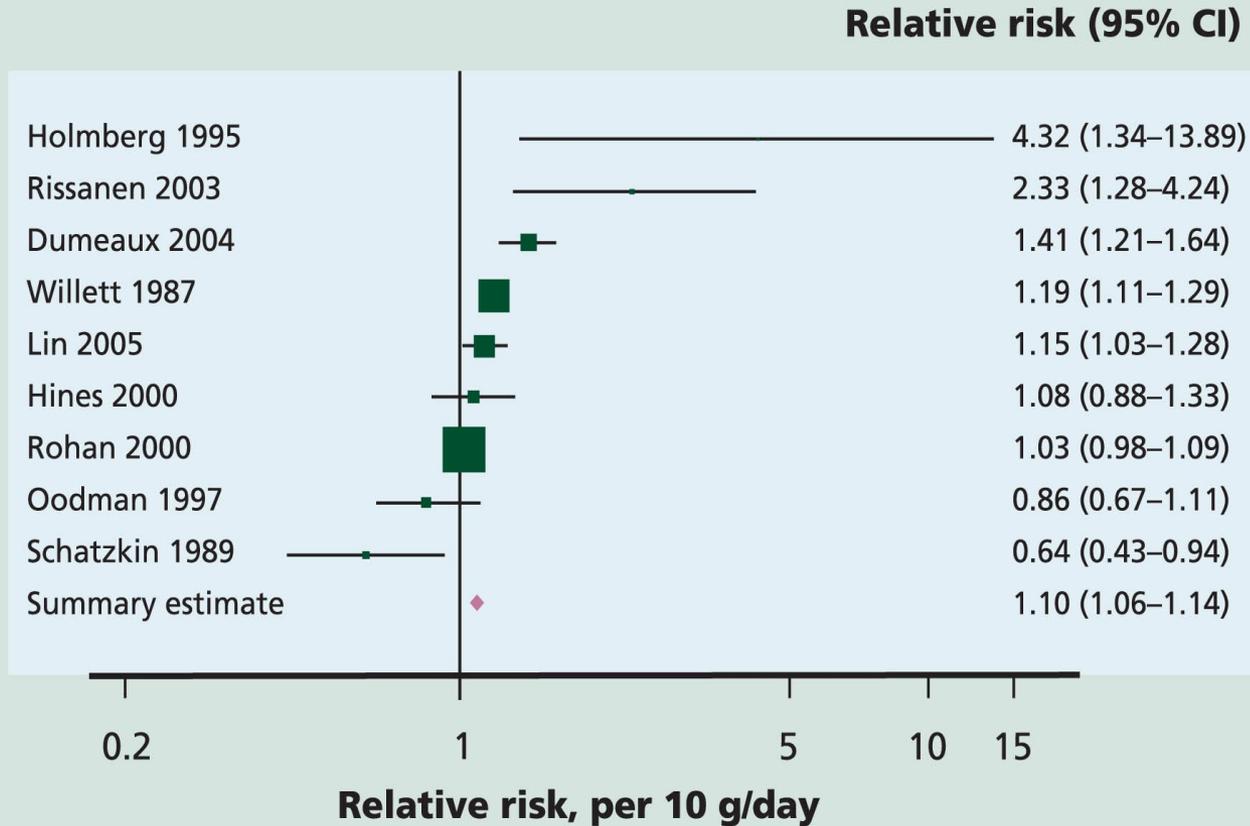


Alcool

- nombreuses études épidémiologiques
alcool associé au risque de cancer du sein
de façon convaincante (*WCRF, 2007*)
- modulation possible par les folates : un
apport élevé (dans en particulier, légumes,
surtout légumes à feuilles, fromages)
pourrait diminuer l'effet négatif de l'alcool

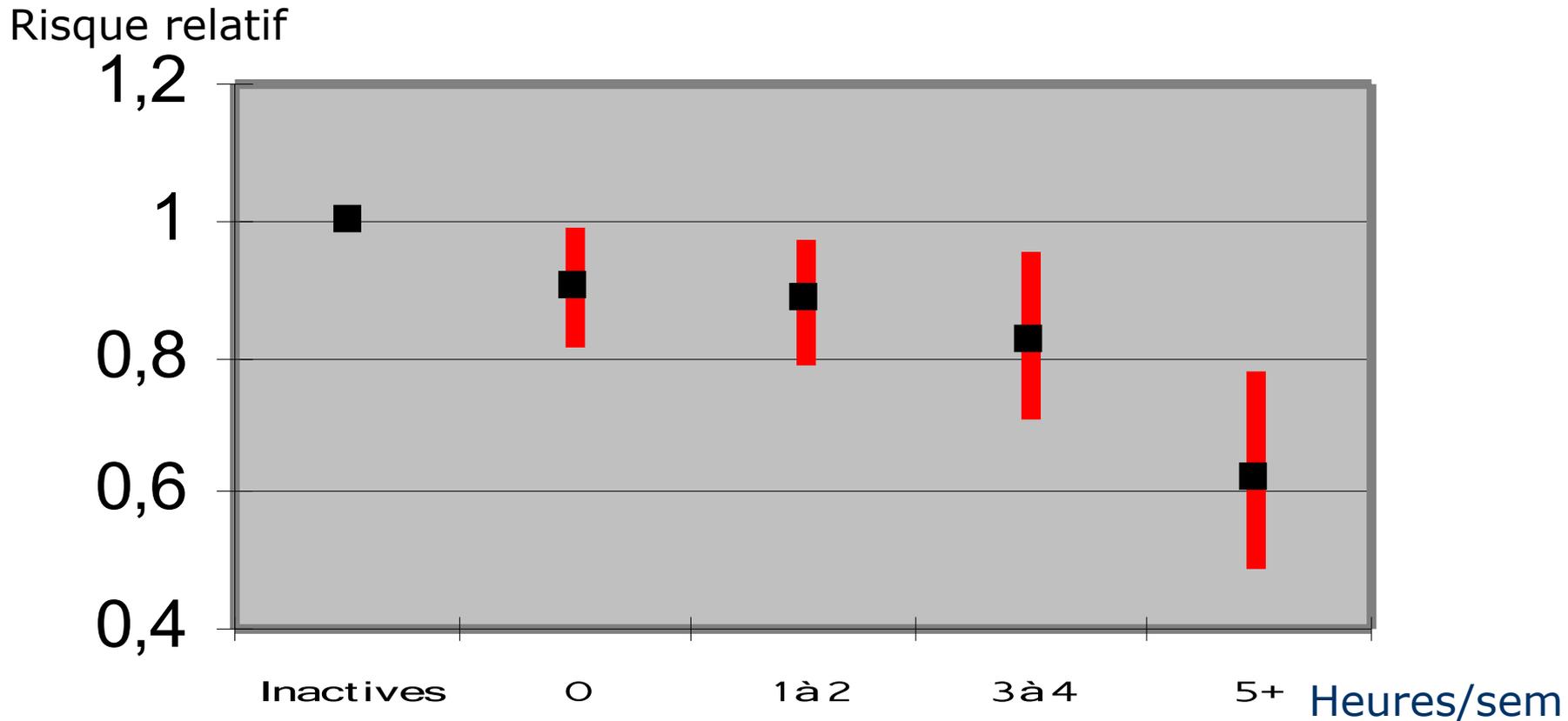
Alcool

Ethanol and breast cancer; cohort studies



Études
de cohorte

Activité physique sportive soutenue – résultats E3N

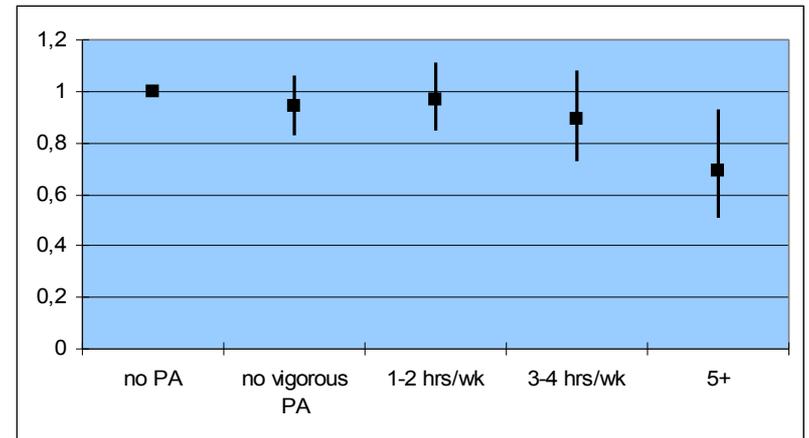


Activité physique– résultats E3N

- La réduction du risque est
 - plus importante lorsqu'il s'agit d'une activité de loisir que ménagère
 - Plus importante lorsqu'il s'agit d'une activité pratiquée de façon intensive que modérée
- La réduction du risque est
 - Visible dans des sous-groupes à risque de cancer du sein: nullipares, corpulentes (IMC>25), utilisatrices de THM, ou avec un antécédent de cancer du sein

Activité physique sportive soutenue- résultats E3N

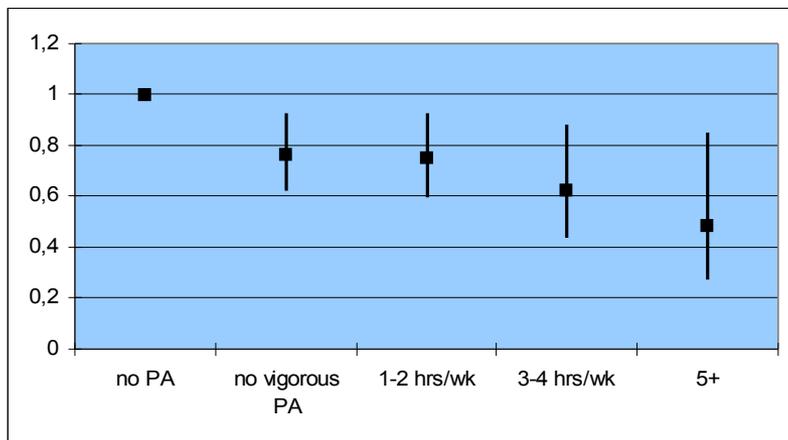
postmenopausal (n=1783)



p trend 0.05

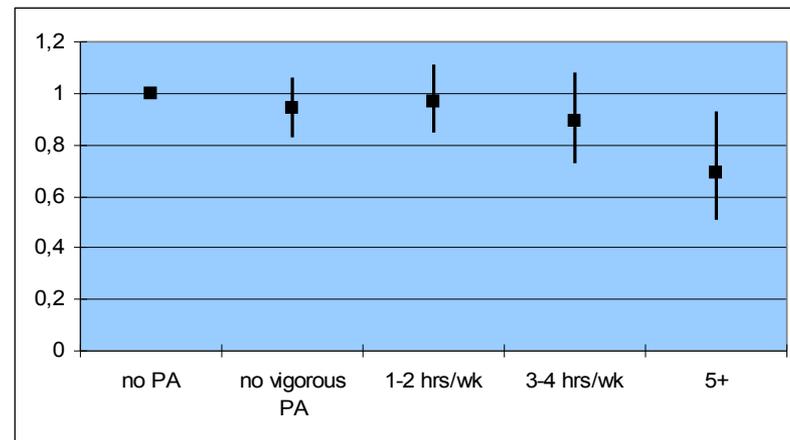
Activité physique sportive soutenue – résultats E3N

premenopausal (n=637)



p trend 0.0004

postmenopausal (n=1783)



p trend 0.05

Indice de Masse Corporelle (IMC)

Nombreuses études épidémiologiques

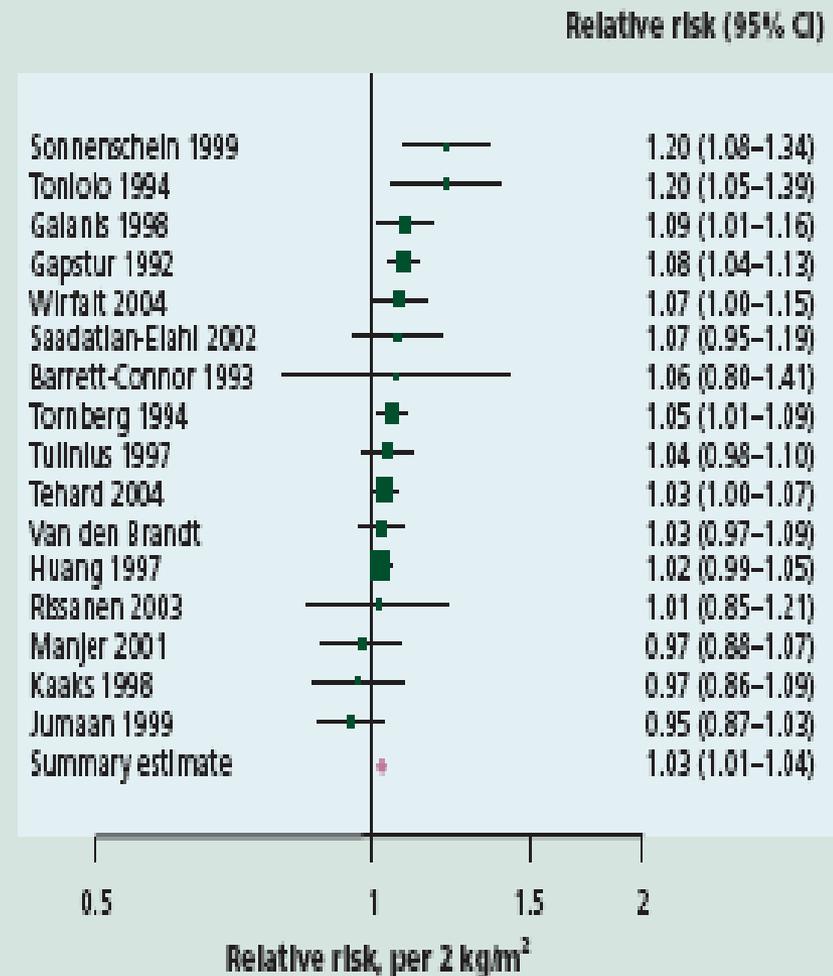
- Augmentation convaincante du risque de cancer du sein post-ménopausique
- Diminution probable du risque de cancer du sein pré-ménopausique

WCRF 2007

Indice de Masse Corporelle (*WCRF 2007*)

Figure 6.1.11

BMI and postmenopausal breast cancer;
cohort studies



Indice de Masse Corporelle (*WCRF 2007*)

Figure 6.1.15

BMI and premenopausal breast cancer; cohort studies

Relative risk (95% CI)

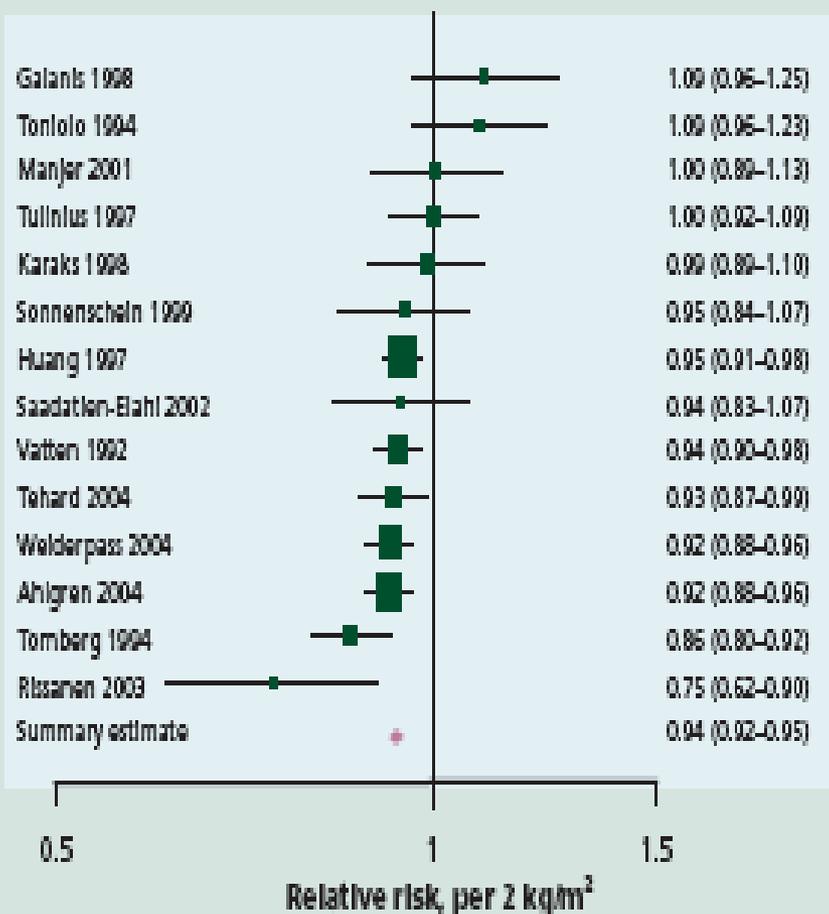
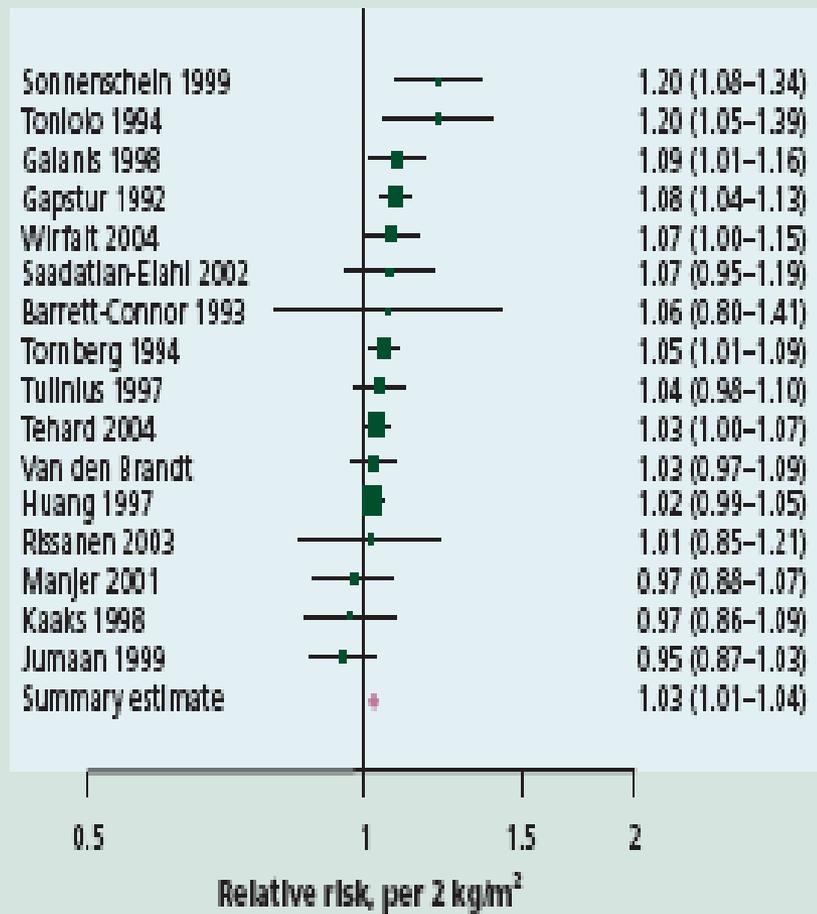


Figure 6.1.11

BMI and postmenopausal breast cancer; cohort studies

Relative risk (95% CI)



Indice de Masse Corporelle (*WCRF 2007*)

Figure 6.1.15

BMI and premenopausal breast cancer; cohort studies

Relative risk (95% CI)

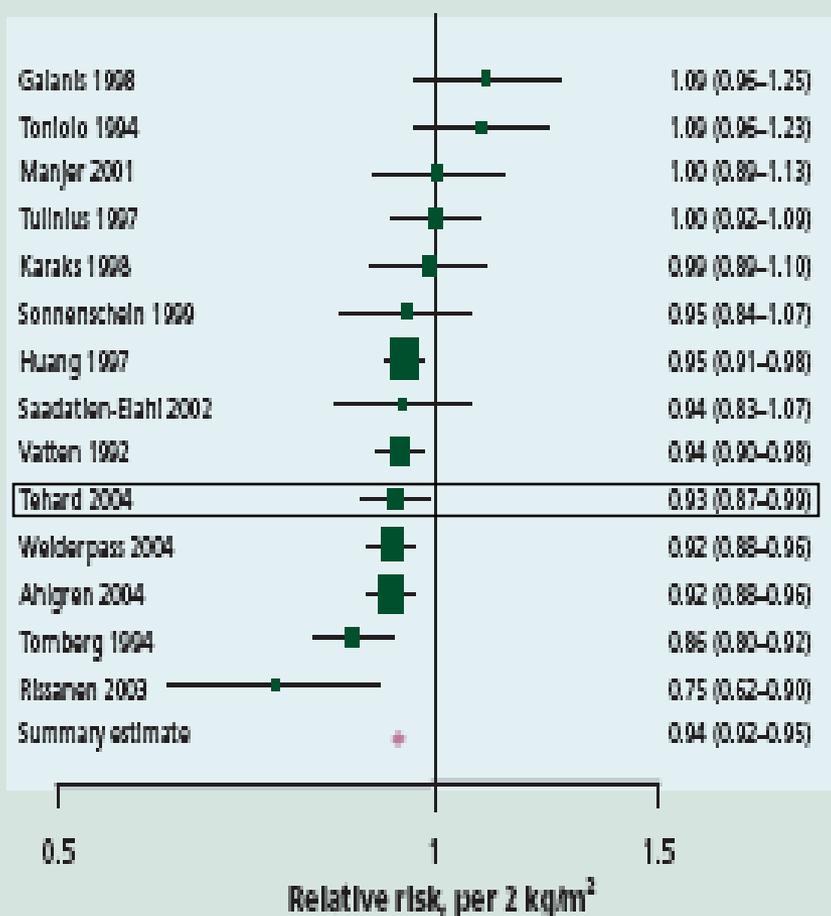
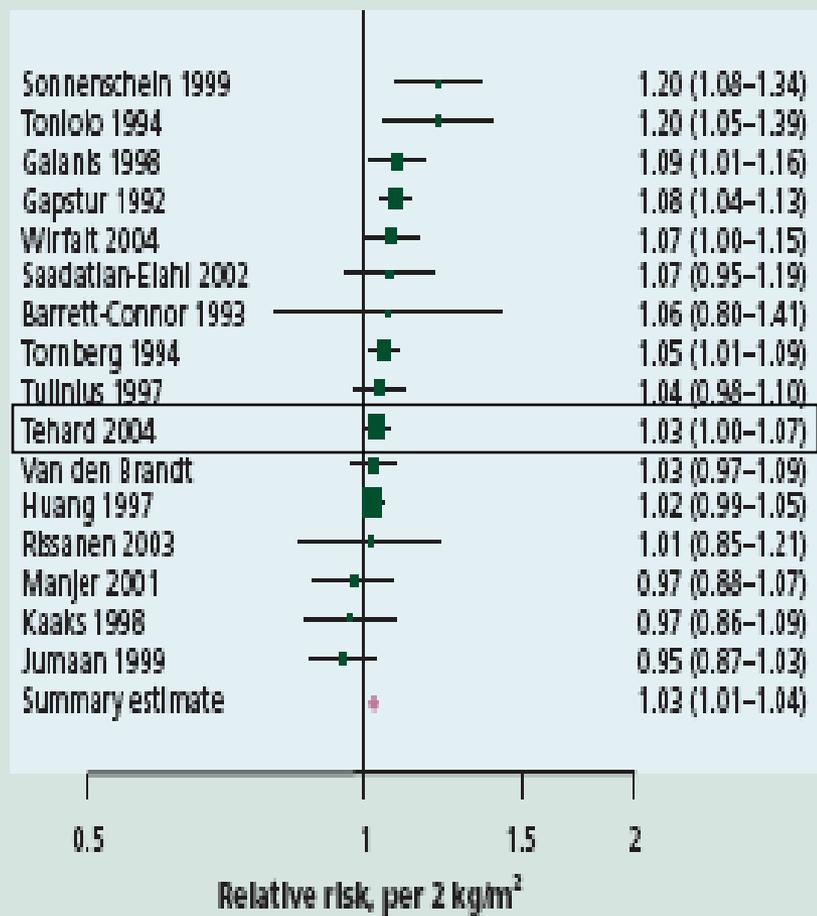


Figure 6.1.11

BMI and postmenopausal breast cancer; cohort studies

Relative risk (95% CI)



Tabac

- Le tabac actif et passif conduisent à des augmentations de risque de cancer du sein similaires
- Le risque serait un peu plus élevé pour le cancer du sein pré-ménopausique

Johnson, 2005

Radiations

- Radiations ionisantes augmentent le risque de façon convaincante,
- Notamment en cas d'exposition au cours de l'adolescence

Tokunaga et al, 1994

Facteurs de risque de cancer du sein

- Nombreux
- Pas d'augmentation très importante du risque : la plupart multiplient la probabilité de développer un cancer du sein par des facteurs de l'ordre de 1,2 à 2
- À titre d'exemple, le tabac multiplie le risque de cancer du poumon par 10, le tabac et l'alcool multiplient le risque de cancer de l'œsophage par 40
- Pourtant l'évolution de ces facteurs de risque peuvent expliquer une grande partie des évolutions du cancer du sein au cours du temps

Augmentation du risque de cancer du sein au Japon

- Le cancer du sein est devenu le premier cancer en terme d'incidence depuis 1990
- Evolution pour 10^5 femmes (30-79 ans, std pop mond) :
 - 24 en 1962-64
 - 31 1965-67
 - 30 1968-72
 - 39 1973-77
 - 51 1978-82
 - 62 1983-87
 - 70 1988-92
 - 74 1993-97

Minami et al. 2004

Evolution de facteurs de risque au Japon par année de naissance

	1926	1931	1936	1941	1946	1951
Age puberté	15.7	15.9	15.0	14.6	14.0	13.6
Age 1 ^{er} enfant	24.5	24.3	24.4	24.3	24.1	24.0
Parité	3.2	2.7	2.5	2.4	2.4	2.4
Allaitement (%)	74	64	48	33	20	15
Taille (cm)	150	151	152	153	154	155

Minami et al. 2004

Evolution de facteurs de risque au Japon par année calendaire

Apport en :	1950	1960	1970	1980	1990	1995
Énergie (kcal)	2098	2096	2210	2120	2026	2042
Protéines (g)	68.0	69.7	77.6	78.7	78.7	81.5
Graisses (g)	18.0	24.7	46.5	55.6	56.9	59.9
Carbohydrates (g)	418	399	368	309	287	280

Minami et al. 2004