

Hyperthyroïdie et cancer du sein : y a-t-il une association ?

Elodie Cordel¹, Massimo Lodi¹, Nathalie Reix^{2,3}, Sébastien Molière⁴, Carole Mathelin^{1,5}

Unité de sénologie¹, CHRU, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex 09, France
Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire², Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg, France
ICube UMR 7357³, Université de Strasbourg/CNRS, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Strasbourg, France
Unité d'Imagerie de la femme⁴, CHRU, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex 09, France
IGBMC, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire⁵, Biologie du Cancer, 1 rue Laurent Fries, 67400 Illkirch-Graffenstaden, France

Contexte

Le lien entre dysthyroïdie et cancer du sein est un sujet ancien et controversé. Le premier à avoir abordé ce sujet est Sir Georges Thomas Beatson, en 1896, qui a découvert que l'utilisation d'extraits thyroïdiens avait des effets sur la croissance tumorale mammaire. L'hyperthyroïdie est la conséquence d'une production excessive d'hormones thyroïdiennes périphériques: la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Sa prévalence est estimée entre 0,5 et 2% de la population adulte et touche 5 à 10 fois plus souvent les femmes que les hommes. En Europe, il existe trois grandes causes d'hyperthyroïdie : le goitre multi-nodulaire toxique et l'adénome toxique chez le sujet âgé avec une incidence maximale entre 70 et 79 ans, et la maladie de Basedow chez le sujet jeune survenant surtout entre 30 et 69 ans avec un pic de survenue entre 50 et 59 ans. Evoqué cliniquement, le diagnostic de thyrotoxicose est confirmé par des dosages hormonaux (baisse de la *Thyroid Stimulating Hormone* en regard d'hormones thyroïdiennes périphériques le plus souvent élevés). D'un point de vue physiologique, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la croissance, la différenciation, le développement et le métabolisme de nombreux tissus, et notamment celui de la glande mammaire. Par ailleurs, il a été démontré, à travers des études in vitro, que de multiples mécanismes biologiques sont influencés par les hormones thyroïdiennes, et notamment la T3 qui pourrait potentialiser la croissance tumorale en mimant les effets des œstrogènes sur la prolifération cellulaire.

Ainsi, le but de notre revue de la littérature a été de mieux cerner cette association entre hyperthyroïdie (qu'elle soit clinique ou fruste) et la survenue d'un cancer du sein. Nous avons dans un premier temps évalué l'association de l'hyperthyroïdie avérée (définie selon des critères précis) avec le cancer du sein puis dans un second temps l'association entre le taux d'hormones thyroïdiennes ou de thyrostimuline (avec ou sans hyperthyroïdie patente) avec le cancer du sein.

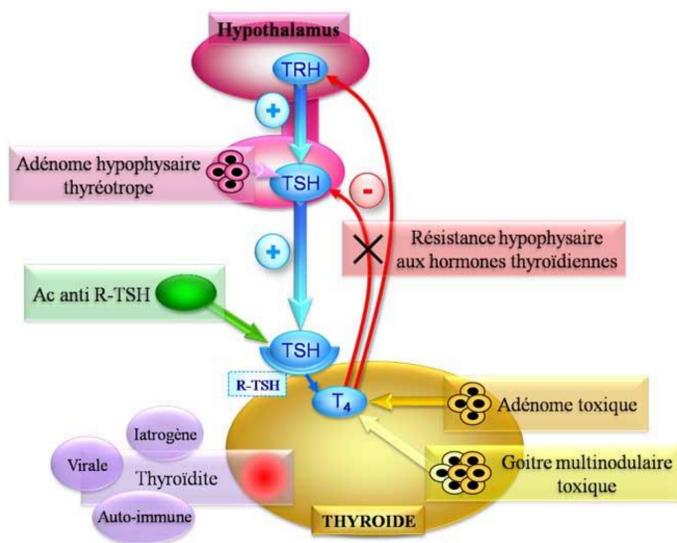


Schéma: Les causes d'hyperthyroïdies

Matériels et méthodes

- Recherche bibliographique à partir de la base de données PUBMED
- Articles originaux en langue française ou anglaise
- Du 01/01/2002 au 30/09/17
- Critères d'inclusion: études de cohortes, cas-témoins ou méta-analyses
- Mots-clefs : « hyperthyroidism » AND « breast cancer » ; « thyroid function » AND « breast cancer »
- 21 études retenues au total : 8 études de cohortes, 12 études cas-témoins et 1 méta-analyse

Résultats

- Pour 3 études de cohorte (avec au total 117.924 patients et 2635 cas de cancer du sein) : mise en évidence d'un lien significatif entre hyperthyroïdie et cancer du sein, avec un risque relatif compris entre 1,11 et 1,58. Deux d'entre elles ont inclus des patientes atteintes de la maladie de Basedow
- Pour 3 autres études de cohorte (au total 13014 patientes et 400 cancers du sein) : mise en évidence d'un lien significatif entre des valeurs élevées en T3 ou T4L et la survenue d'un cancer du sein.
- Sur 12 études cas/témoins, 9 publications, regroupant au total 1321 cas de cancer du sein démontraient une association statistique entre cancer du sein d'une part et hyperthyroïdie, maladie de Basedow ou stigmata biologique d'hyperthyroïdie (TSH abaissée et/ou T4L ou T3L élevée) d'autre part
- Concernant les caractéristiques histologiques des tumeurs mammaires observées chez les femmes ayant une hyperthyroïdie, les résultats de 3 études sont contradictoires: 2 sont en faveur de facteurs de bon pronostic (petite taille tumorale, récepteurs hormonaux positifs, absence d'atteinte ganglionnaire)
 - L'âge moyen des patientes dans l'ensemble de ces études était supérieur à 50 ans

Discussion

- Parmi les 15 études ayant observé une association entre hyperthyroïdie et cancer du sein, les résultats émanant de 8 d'entre elles apparaissent particulièrement robustes, du fait du grand nombre de patientes incluses (allant de 2185 à 80 343), de leur longue période de suivi (allant de 7,4 à 23,3 ans) et de la prise en compte de multiples facteurs de confusion
- En ce qui concerne la maladie de Basedow, l'ensemble des études identifiait un sur-risque significatif de cancer du sein allant de 1,09 à 2,06.
 - Pour l'ensemble des études incluses dans notre revue montrant une association épidémiologique entre hyperthyroïdie et cancer du sein, l'amplitude du sur-risque est faible, compris entre 1 et 2, à mettre en rapport avec d'autres facteurs de risque plus importants comme les antécédents personnels (risque histologique) ou familiaux.
 - D'autre part, plusieurs études ont mis en évidence que ce sur-risque était plus important chez la femme ménopausée et/ou en surpoids

Conclusion

- Une association entre hyperthyroïdie et cancer du sein est observée par une majorité d'études épidémiologiques de qualité, et appuyée par des hypothèses physiopathologiques solides. Toutes les causes d'hyperthyroïdie semblent impliquées dans cette association, plus particulièrement la maladie de Basedow.
- L'amplitude du sur-risque semble néanmoins faible (risque relatif compris entre 1 et 2)
- S'il est particulièrement important de promouvoir le dépistage organisé du cancer du sein dans la population générale (basé sur les recommandations de la HAS), c'est encore plus vrai en cas d'hyperthyroïdie.