



PEUT-ON MODIFIER LES RISQUES HORMONAUX ENDOGÈNES ?

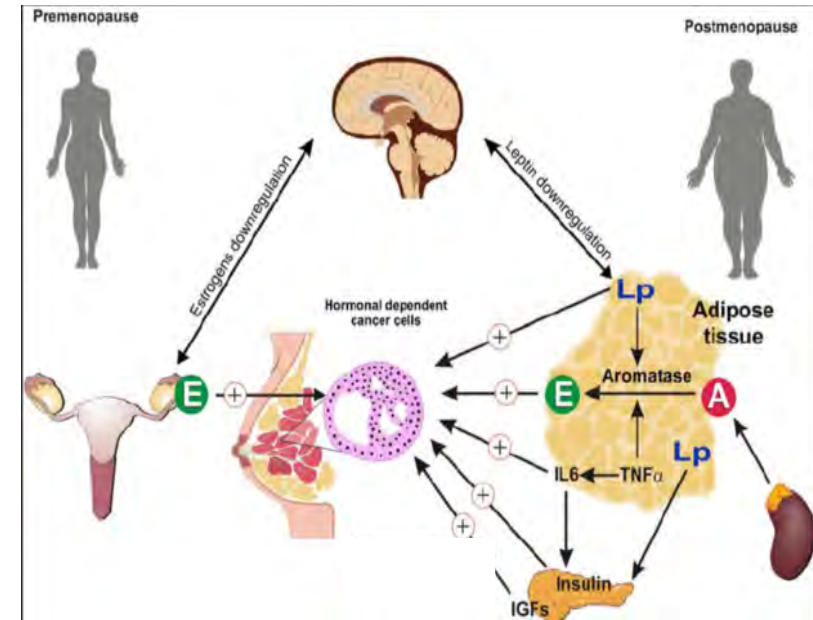
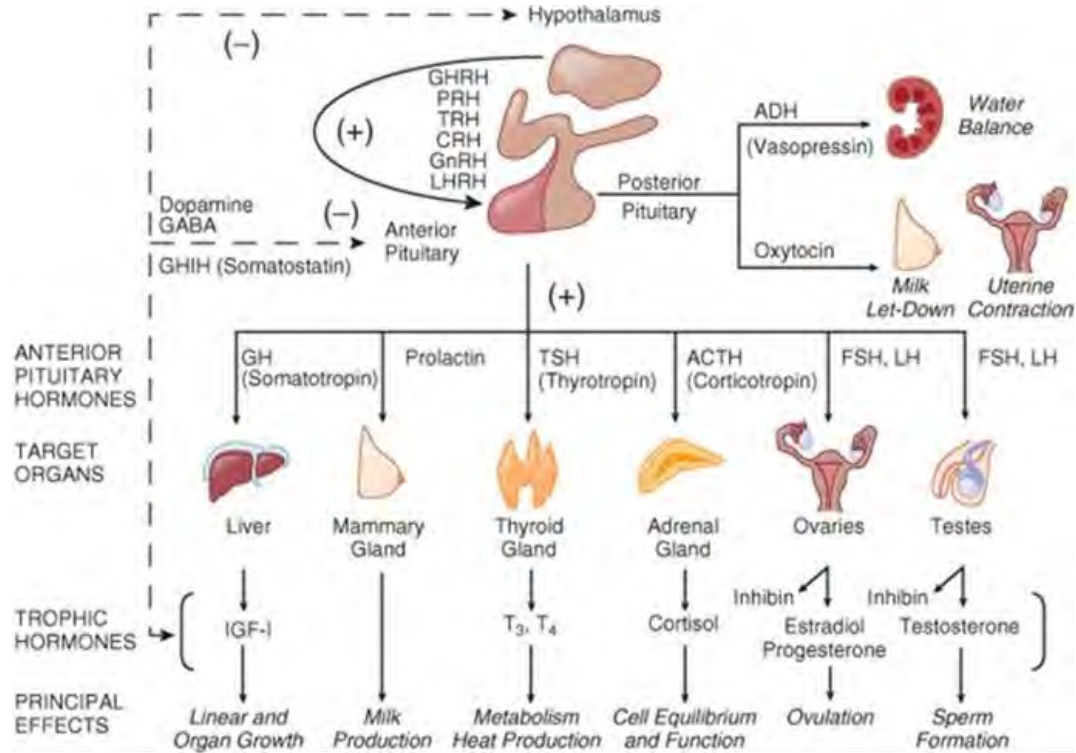
Christine Rousset-Jablonski

Centre Léon Bérard, Lyon

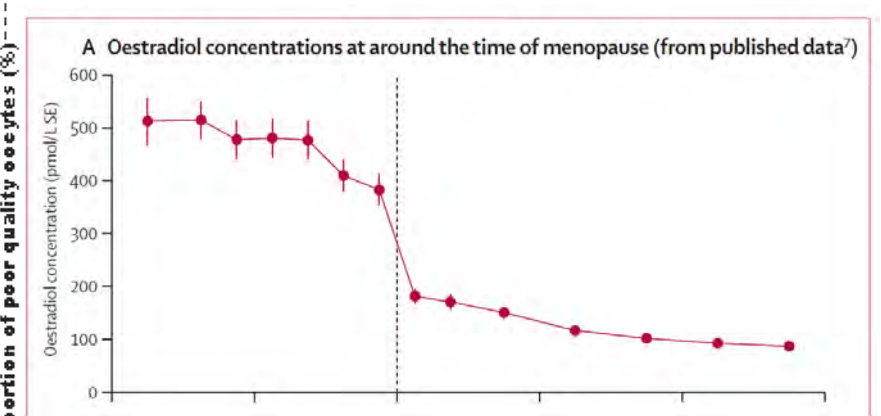
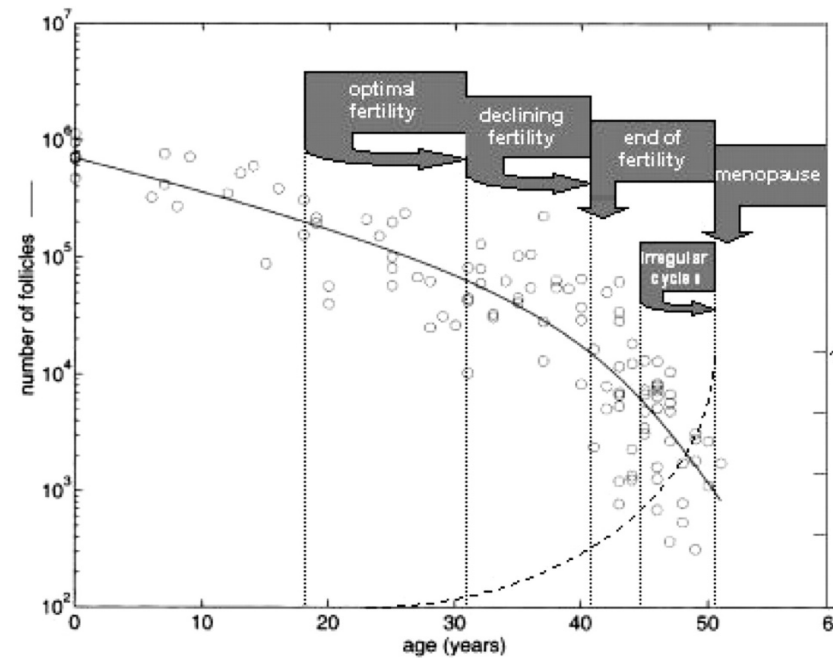
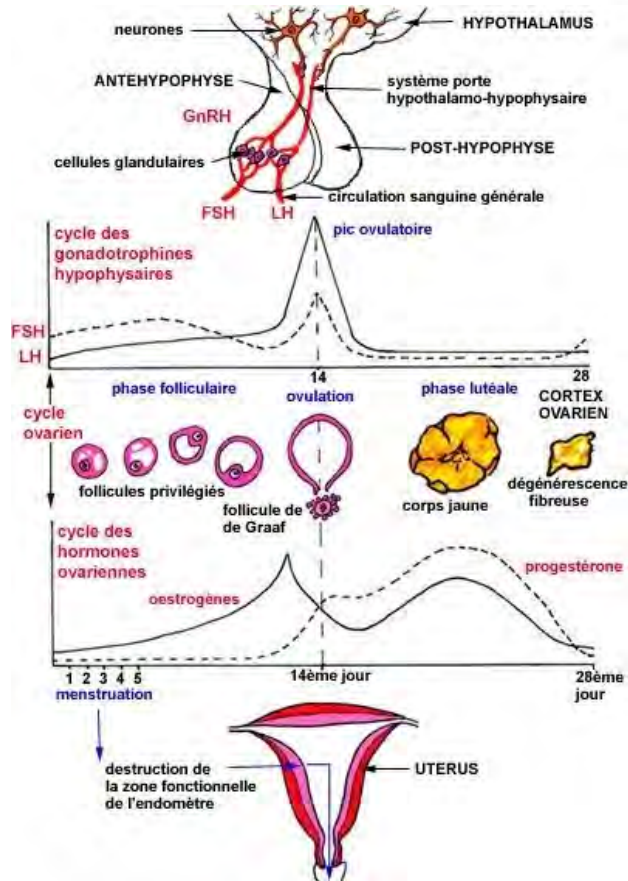
Hôpital Femme Mère Enfant, Bron



Risques hormonaux endogènes : de quoi parle-t-on ?



Risques hormonaux endogènes : évolution au cours de la vie



Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet 2012

Broekmans F, Hum. Reprod. Update 2006

Durée de l'imprégnation estrogénique Age de la ménarche – âge de la ménopause



Méta-analyse 117 études : 118 964 femmes avec K sein – 306 091 sans cancer – exclusion des femmes ayant pris THM

Ménarche

Ménopause

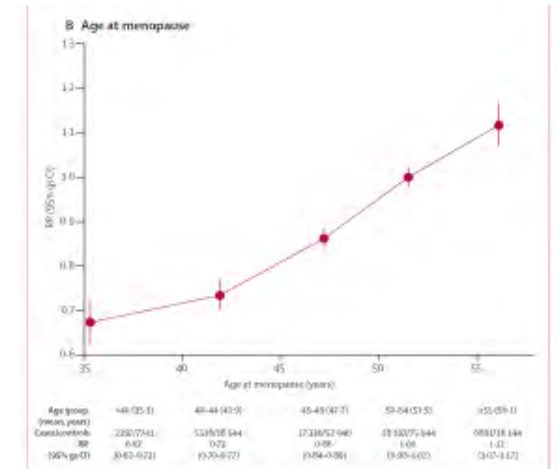
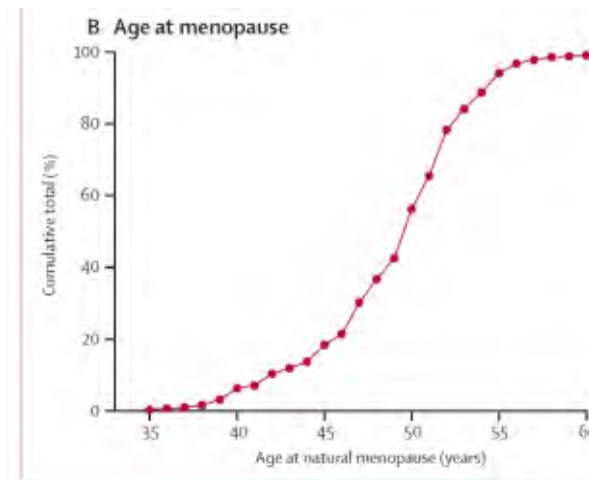
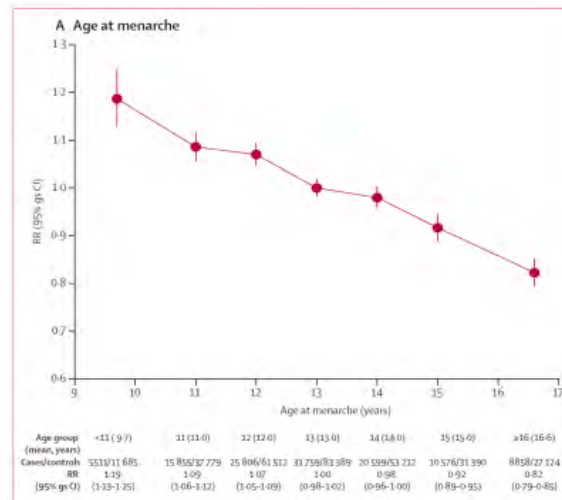


Figure 3: Relative risk of breast cancer by (A) age at menarche and (B) age at menopause. Calculated stratifying by study, age, year of birth, parity, age at first birth, smoking, alcohol consumption, height, and current body mass index. RR=relative risk; CI=confidence interval.

- Pour chaque année de ménarche plus précoce
 - RR 1,050 (95% CI 1.044–1.057; p<0.0001)

- Pour chaque année de ménopause plus tardive
 - RR 1,029 (96 CI 1.025–1.032; p<0.0001)

Durée de l'imprégnation estrogénique

Facteurs impactant l'âge de la ménarche

- Facteurs associés à une ménarche plus précoce (<12 ans) (en comparaison avec JF réglées à 12-13 ans)

- Cohorte année de naissance
- Jeune âge de la maman (teenage)
- Aînée de la fratrie
- Petit poids de naissance



- Expositions prénatales
 - Tabagisme maternel
 - Diabète pré-existant à la G / diabète gestationnel
 - Hypertension associée à la G
 - Exposition DES
 - Exposition perturbateurs endocriniens : di-(2-ethylhexyl) phthalate

A Correlates of early menarche

Year of birth	Number with menarche at age 11 years or younger/ \geq 12 years	OR (95% SE)	OR and 99% 95% CI for menarche at age 11 years or younger vs later
<1930	10685/64654	1.00 (0.015)	
1930-39	15412/78168	1.25 (0.010)	
1940-49	16864/78570	1.63 (0.017)	

Durée de l'imprégnation estrogénique

Facteurs impactant l'âge de la ménopause

Facteurs associés à un âge de ménopause plus précoce

- Génétique / hérédité
- Auto-immunité
- SOPK : ménopause + tardive
- Iatrogènes :
 - Chirurgies ovariennes, drilling ovarien
 - Chimiothérapie
- Tabagisme

Arinkan SA, J Obstet Gynecol, Res 2021 – Fenton A Climacteric 2015

Pertinence ?

Facteurs associés à un âge de ménopause ≥52 ans

B Correlates of late natural menopause

Number with menopause at age 52 years or older / <52 years	OR (gs SE)	OR and 99% gs CI for menopause at age 52 years or older vs earlier
--	------------	--

BMI (young adult)

<20 kg/m ²	7472/13597	1.00 (0.020)
20–24 kg/m ²	11719/20424	1.10 (0.016)
≥25 kg/m ²	1995/3613	1.14 (0.041)

BMI (current)

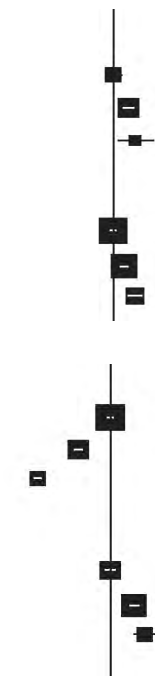
<25 kg/m ²	21812/40961	1.00 (0.011)
25–29 kg/m ²	15778/26898	1.07 (0.013)
≥30 kg/m ²	8692/14002	1.14 (0.019)

Smoking

Never	28021/44534	1.00 (0.011)
Past	11092/18898	0.80 (0.014)
Present	5567/14414	0.56 (0.016)

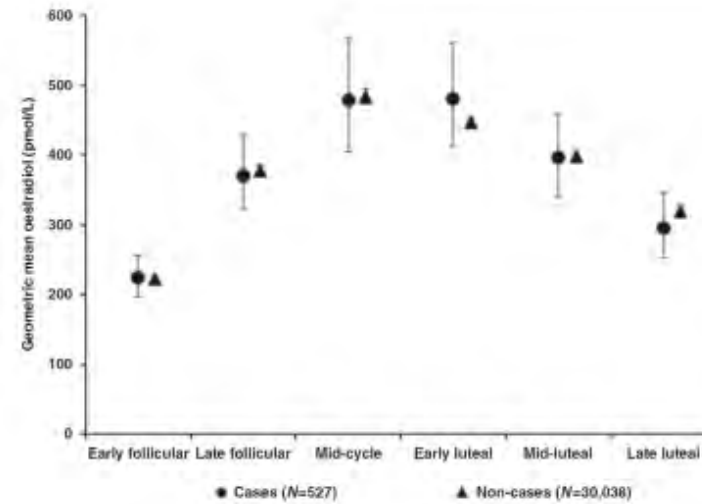
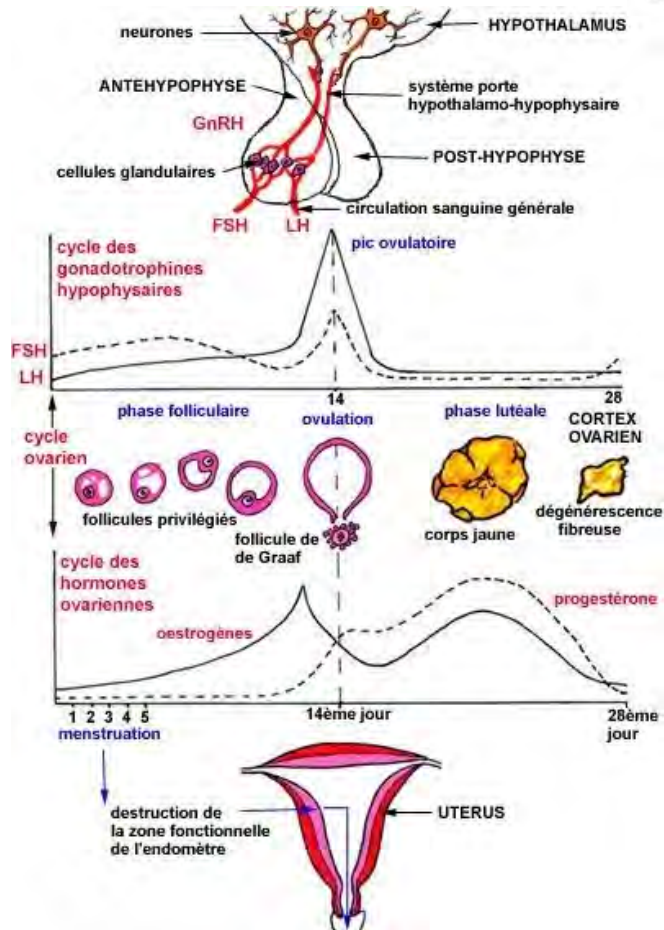
Alcohol

None	15214/31621	1.00 (0.016)
<50 g/week	19906/30926	1.14 (0.014)
≥50 g/week	7581/12158	1.21 (0.024)



Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
Lancet 2012

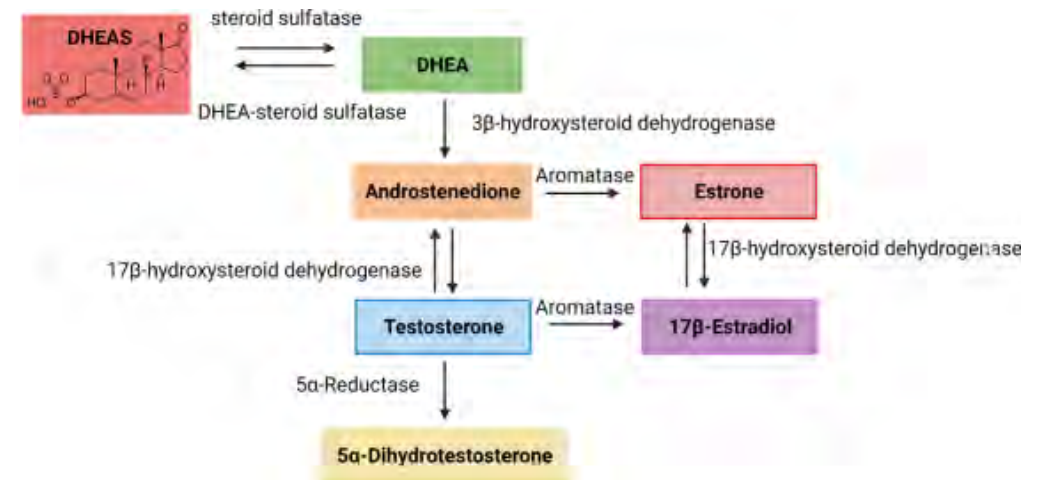
Hormones endogènes en période pré-ménopausique



Tin Tin S, Br J Can 2021

Hormones endogènes en période pré-ménopausique

- **Taux hormonaux x2 et risque de K sein (ORs)**
(Méta-analyse de 7 études prospectives (dont NHS, EPIC) *Lancet Oncol 2013*)
 - **Estradiol : 1.19** (95% CI 1.06–1.35) phase folliculaire et péri-ovulatoire
 - **Estrone 1.27** (1.05–1.54)
 - **Androstenedione 1.30** (1.10–1.55)
 - **sDHEA 1.17** (1.04–1.32)
 - **Testostérone totale 1.18** (1.03–1.35)
 - Testostérone libre 1.08 (0,97-1,21) (mais impact après ajustement sur BMI et facteurs reproductifs)
 - Pas d'impact du taux de progestérone en phase lutéale
- **Impact SHBG ?**
 - Taux SHBGx2 : RR 0,82 (0,70-0,95)
- Données de biobanque UK 30.000 femmes pré-ménopausées *Br J Can 2021*
 - Pas d'impact des taux de stéroïdes, ni SHBG



Hormones endogènes en période post-ménopausique

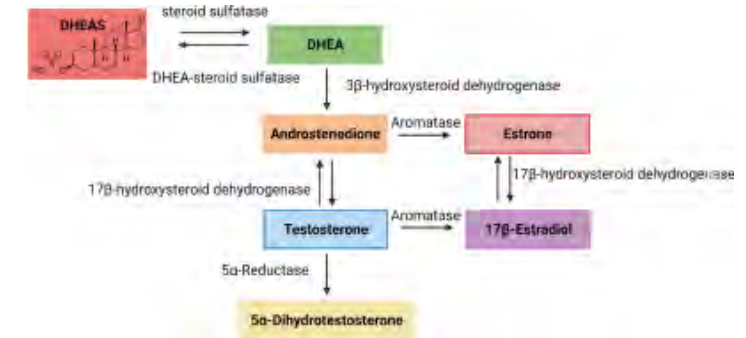


Table 2. RR of Invasive Breast cancer for Doubling of Hormone Levels

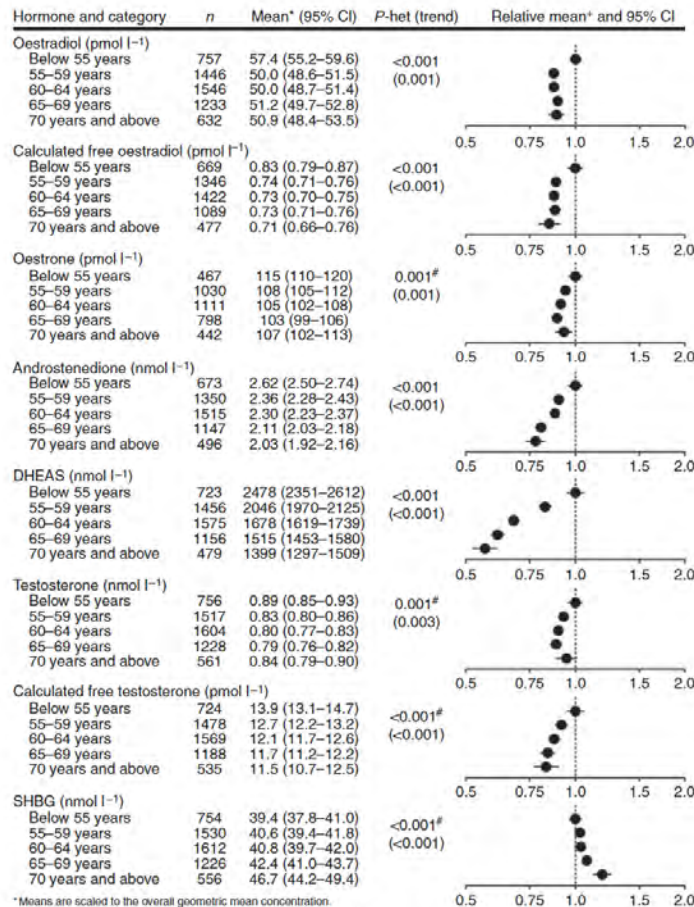
Hormone	Hormones Included Individually		Hormones Included Simultaneously	
	RR	95% CI	RR	95% CI
Estrone	1.33	1.14 to 1.54	1.04	0.84 to 1.29
Estradiol	1.30	1.13 to 1.49	0.99	0.80 to 1.23
Estrone sulfate	1.37	1.22 to 1.54	1.28	1.08 to 1.51
Testosterone	1.29	1.09 to 1.53	1.16	0.94 to 1.43
DHEAS	1.15	1.04 to 1.29	0.99	0.87 to 1.13
SHBG	0.82	0.70 to 0.95	0.90	0.76 to 1.08
Prolactin	1.24	1.04 to 1.47	1.22	1.02 to 1.46

- Ajouts taux hormonaux et en particulier Estrone sulfate, testosterone, and prolactin améliorent précision score Gail y compris pour cancer ER-
- Si ER+ : ajout SHBG en +

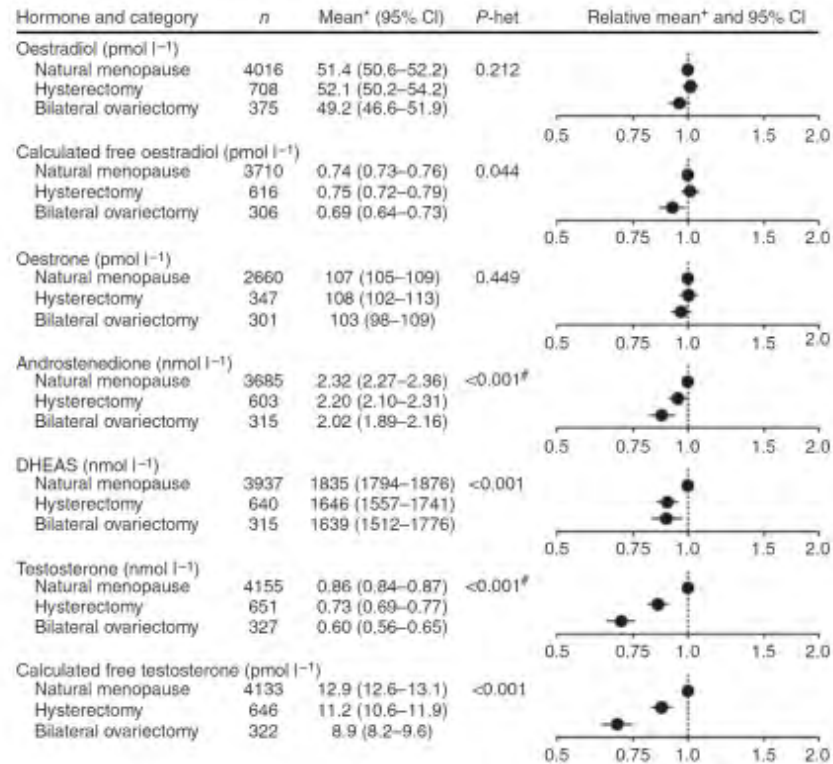
Hormones endogènes en période post-ménopausique : modulation

Cross-sectional analyses of breast cancer risk factors and circulating hormone concentrations in more than 6000 postmenopausal women controls in 13 prospective studies

Evolution des taux hormonaux selon l'âge



Ménopause naturelle / chirurgicale



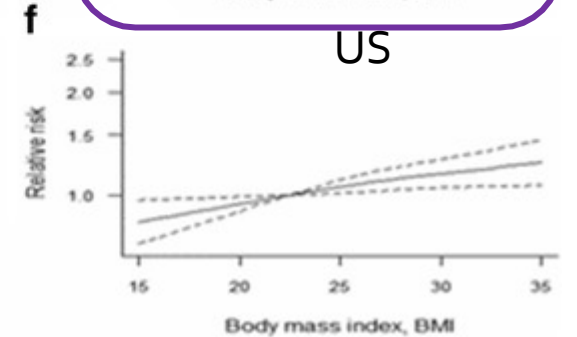
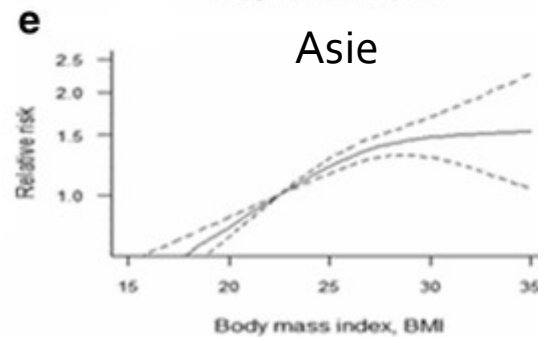
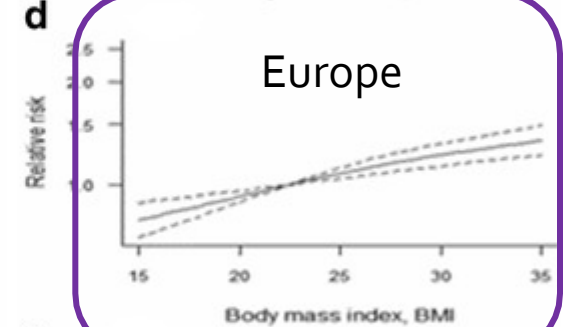
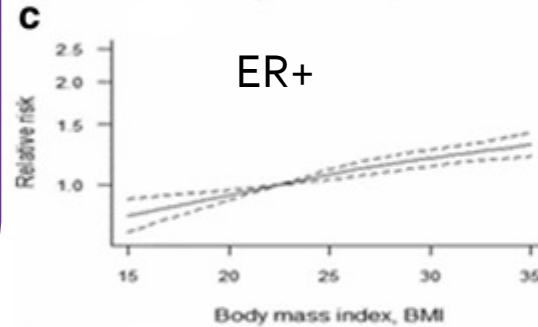
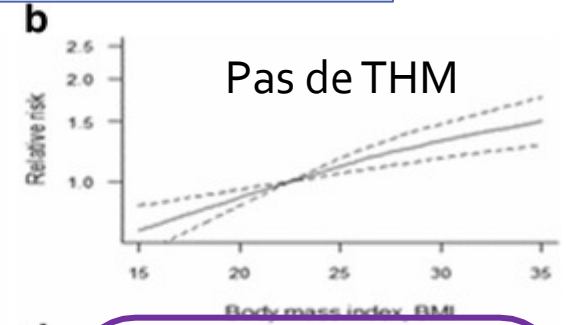
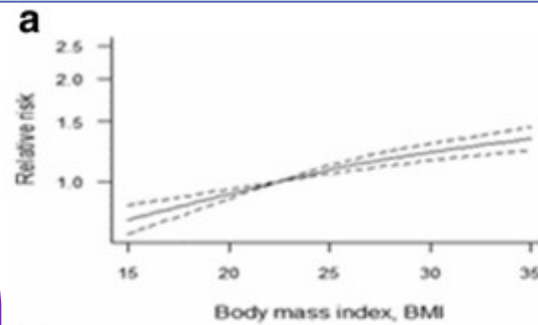
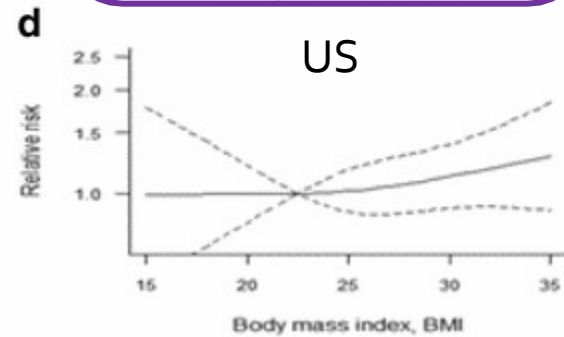
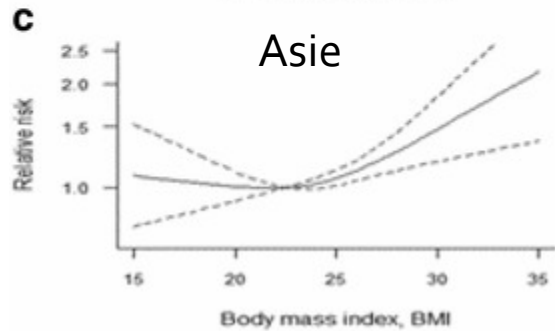
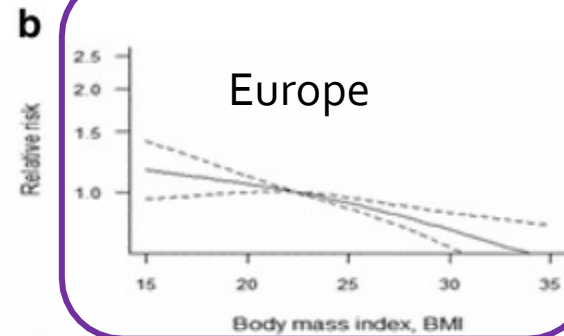
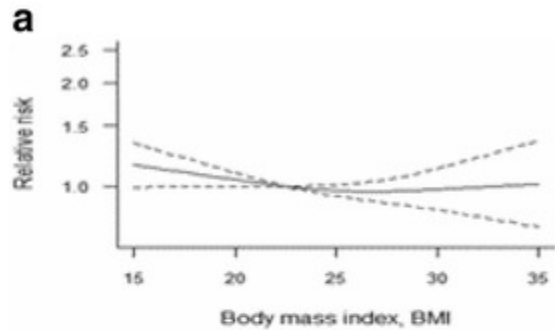
Tabac

Tabac > 15 cig/j

↗ taux E2, E2 libre, estrone, Testo totale, testo libre, delta4, SDHA

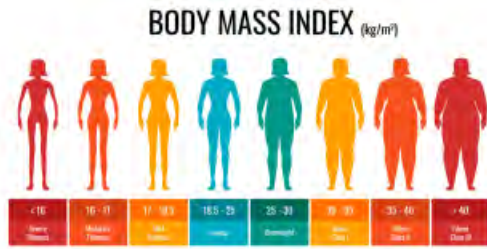
Modulation des taux hormonaux endogènes

Impact du BMI



BMI et risque de cancer en pré-ménopause

BMI et risque de cancer en post-ménopause



Impact du BMI

• Pré-ménopause :

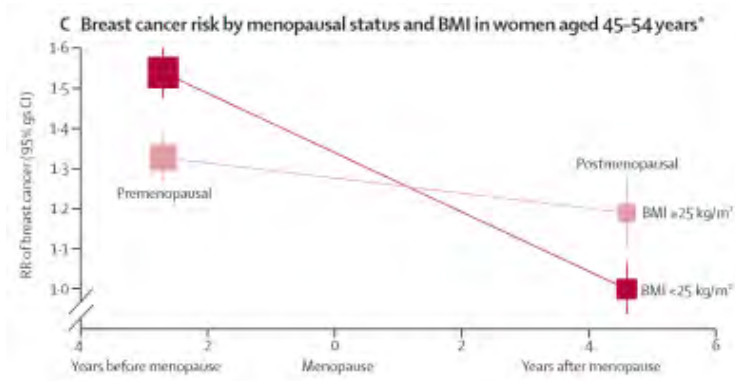
- Taux E2 plus faible mais \searrow SHBG \rightarrow E2 libre positivement associé au BMI
- \nearrow estrone, DHEAS, testostérone, testostérone libre
- Plus d'anovulations : taux Progestérone \searrow

• Post-ménopause : Aromatisation dans tissu gras en post-méno \rightarrow taux circulants esrogènes supérieurs

- Impact du BMI post-méno sur risque K sein atténué en cas de prise de THM

• Autres facteurs :

- insulino-résistance, IGF1
- leptine, adipocytokines, MAP kinases
- Inflammation





Taux hormonaux en post-ménopause

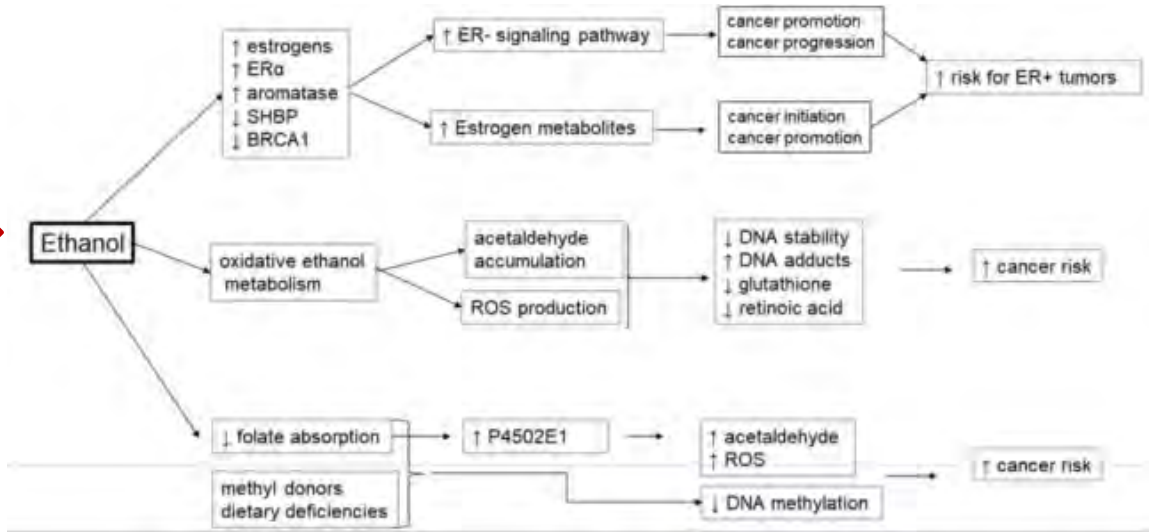
Hormone and category	n	Mean* (95% CI)	P-tet (trend)	Relative mean* and 95% CI
Oestradiol (pmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	1020	43.6 (42.2-45.0)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1354	48.1 (46.8-49.5)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1157	50.1 (48.6-51.6)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	806	54.6 (52.6-56.6)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	1055	63.9 (61.9-65.9)	<0.001#	
Calculated free oestradiol (pmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	945	0.55 (0.53-0.58)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1250	0.67 (0.65-0.69)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1066	0.74 (0.72-0.77)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	732	0.83 (0.80-0.87)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	937	1.04 (1.01-1.08)	<0.001#	
Oestrone (pmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	758	92 (89-95)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	980	99 (96-102)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	781	108 (105-112)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	495	115 (110-119)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	617	135 (130-140)	<0.001#	
Androstenedione (nmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	946	2.14 (2.06-2.22)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1263	2.22 (2.15-2.29)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1077	2.28 (2.20-2.36)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	731	2.33 (2.23-2.43)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	947	2.49 (2.40-2.58)	<0.001#	
DHEAS (nmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	1021	1658 (1586-1732)	0.002	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1353	1834 (1765-1904)	(0.049)	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1152	1856 (1782-1934)		
27.5-29.9 kg m ⁻²	793	1840 (1751-1934)		
30.0+ kg m ⁻²	1005	1788 (1711-1869)		
Testosterone (nmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	1039	0.78 (0.75-0.81)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1400	0.79 (0.76-0.82)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1195	0.81 (0.78-0.84)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	827	0.84 (0.81-0.88)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	1045	0.91 (0.87-0.94)	<0.001#	
Calculated free testosterone (pmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	1036	9.6 (9.2-10.1)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1389	11.0 (10.6-11.5)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1189	12.4 (11.9-12.9)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	821	13.9 (13.3-14.7)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	1037	16.5 (15.8-17.3)	<0.001#	
SHBG (nmol l⁻¹)				
<22.5 kg m ⁻²	1081	56.2 (54.5-58.0)	<0.001#	
22.5-24.9 kg m ⁻²	1423	46.7 (45.4-47.9)	<0.001#	
25.0-27.4 kg m ⁻²	1209	40.1 (39.0-41.3)	<0.001#	
27.5-29.9 kg m ⁻²	835	35.5 (34.3-36.8)	<0.001#	
30.0+ kg m ⁻²	1050	30.2 (29.2-31.1)	<0.001#	

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet 2012

Hormones endogènes en période pré-ménopausique : modulation ?

- BMI
- Impact de l'âge de la menarche : non
- Parité : pas de lien avec taux hormonaux
-  • Tabac : ↗ Androstenedione, DHEAS, testostérone et testostérone libre
-  • Alcool: ↗ Androstenedione, DHEAS, testostérone et testostérone libre

Hormones endogènes en période pré- et post-ménopausique : Impact de l'alcool



Hormone and category	n	Mean* (95% CI)	P-tet (trend)	Relative mean* and 95% CI
Oestradiol (pmol l⁻¹)				
No alcohol	2074	50.8 (49.8–52.0)	0.002	
<10 g per day alcohol	1305	50.7 (49.3–52.1)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	593	51.0 (49.0–53.1)		
20+ g per day alcohol	422	56.2 (53.6–58.9)		
Calculated free oestradiol (pmol l⁻¹)				
No alcohol	1937	0.73 (0.71–0.75)	<0.001	
<10 g per day alcohol	1158	0.73 (0.70–0.75)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	478	0.76 (0.73–0.80)		
20+ g per day alcohol	366	0.83 (0.79–0.88)		
Oestrone (pmol l⁻¹)				
No alcohol	1168	106 (103–109)	<0.001	
<10 g per day alcohol	983	104 (101–107)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	320	111 (106–117)		
20+ g per day alcohol	248	119 (112–126)		
Androstenedione (nmol l⁻¹)				
No alcohol	1902	2.25 (2.19–2.32)	0.001	
<10 g per day alcohol	1326	2.21 (2.14–2.29)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	473	2.42 (2.29–2.56)		
20+ g per day alcohol	359	2.51 (2.35–2.67)		
DHEAS (nmol l⁻¹)				
No alcohol	2005	1686 (1634–1740)	<0.001	
<10 g per day alcohol	1377	1817 (1749–1887)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	531	1958 (1843–2080)		
20+ g per day alcohol	393	2114 (1970–2268)		
Testosterone (nmol l⁻¹)				
No alcohol	2084	0.80 (0.78–0.83)	0.092	
<10 g per day alcohol	1406	0.82 (0.79–0.85)	(0.025)	
10–19 g per day alcohol	545	0.86 (0.81–0.91)		
20+ g per day alcohol	397	0.86 (0.81–0.92)		
Calculated free testosterone (pmol l⁻¹)				
No alcohol	2078	12.0 (11.6–12.4)	<0.001	
<10 g per day alcohol	1403	12.1 (11.6–12.6)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	538	13.4 (12.6–14.3)		
20+ g per day alcohol	394	13.8 (12.8–14.8)		
SHBG (nmol l⁻¹)				
No alcohol	2100	42.0 (41.1–42.8)	<0.001	
<10 g per day alcohol	1423	42.6 (41.6–43.7)	<0.001	
10–19 g per day alcohol	543	39.1 (37.5–40.6)		
20+ g per day alcohol	397	37.8 (36.0–39.6)		

*Means are scaled to the overall geometric mean concentration.
*Values are depicted as a proportion of the mean in the first subset (dotted line).

Préménopause

Essai clinique : Ingestion 40g alcool → pic E2 25 minutes après

Essais randomisés

Ingestion 30g alcool/j

→ impact sDHEA sans impact sur E2 - Testo

Lifestyle : alimentation, activité physique et perte de poids

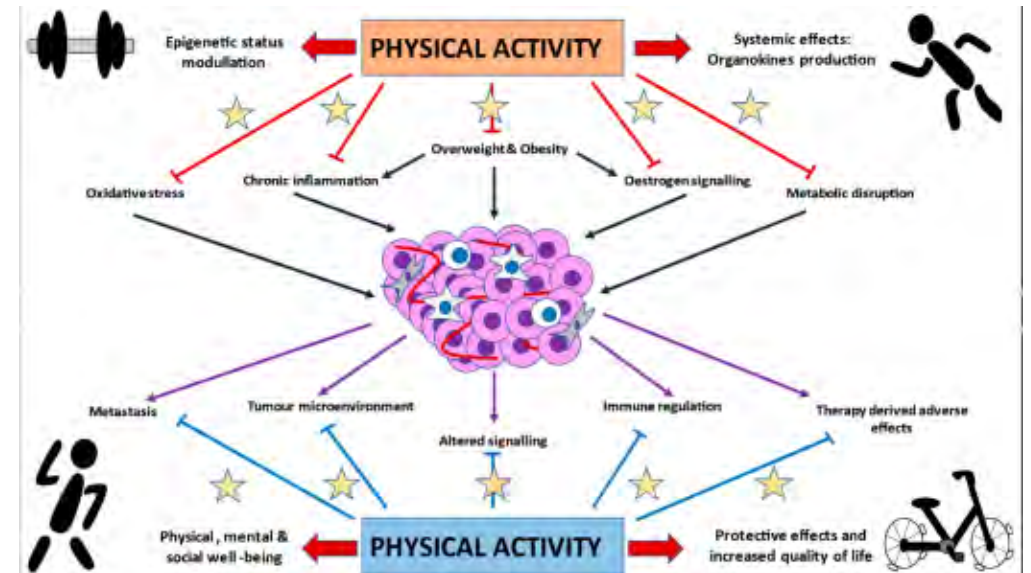
- Alimentation

- • Consommation viande rouge : ↓ SHBG
- Forte consommation produits laitiers : ↑ E2 total et libre
- • Consommation de graisses : ↑ sDHEA et Estrone
- Régime méditerranéen : métabolites urinaires estrogènes modifiés

Wiggs AG Front Endocrinol 2021

- • Activité physique

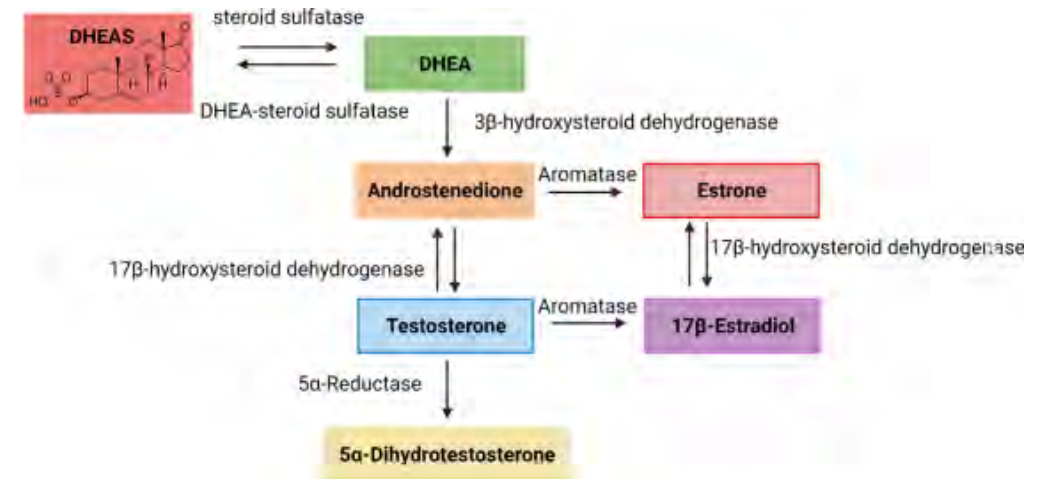
- Impact y compris avant perte de poids
 - ↑ SHBG
 - ↓ estradiol et estrone
 - Facteurs métaboliques : leptine, adiponectine, insuline
 - Inflammation



Hormones endogènes en période pré-pubère



- Cohorte Dietary Intervention Study in Children de 1987 à 1998 → IRM mammaire entre 25 et 29 ans mesure densité mammaire
- 117 femmes
- **Liens densité mammaire – taux DHEAs et SHBG en pré-ménarche**
 - Pas de lien avec taux en most-ménarche
- Pas de lien avec taux d' E2, Pg, Androstenedione, Testostérone
- Production surrénalienne
 - Adrenarche
 - Métabolisé en androgènes / estrogènes
 - → impact développement glande mammaire / densité future
 - Interaction insulino-résistance / IGF1



Grossesse et allaitement : grossesses



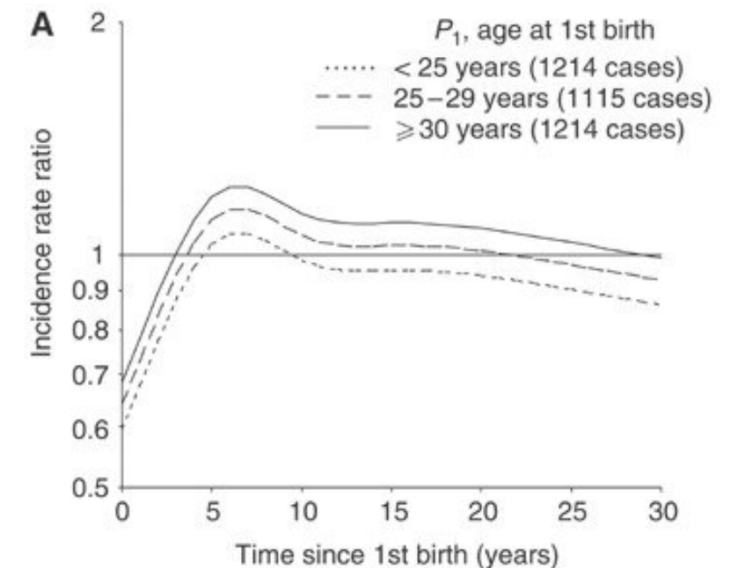
- **Impact à court terme :**

- **Profil hormonal unique :** Taux élevés d'estrogènes, de progestérone et d'IGF1 → prolifération
 - Risques cancers RH+ et RH-
- **Changements immunitaires.**

- **Post-partum :** remodelage du tissu mammaire → environnement inflammatoire

- **Impact à long terme :**

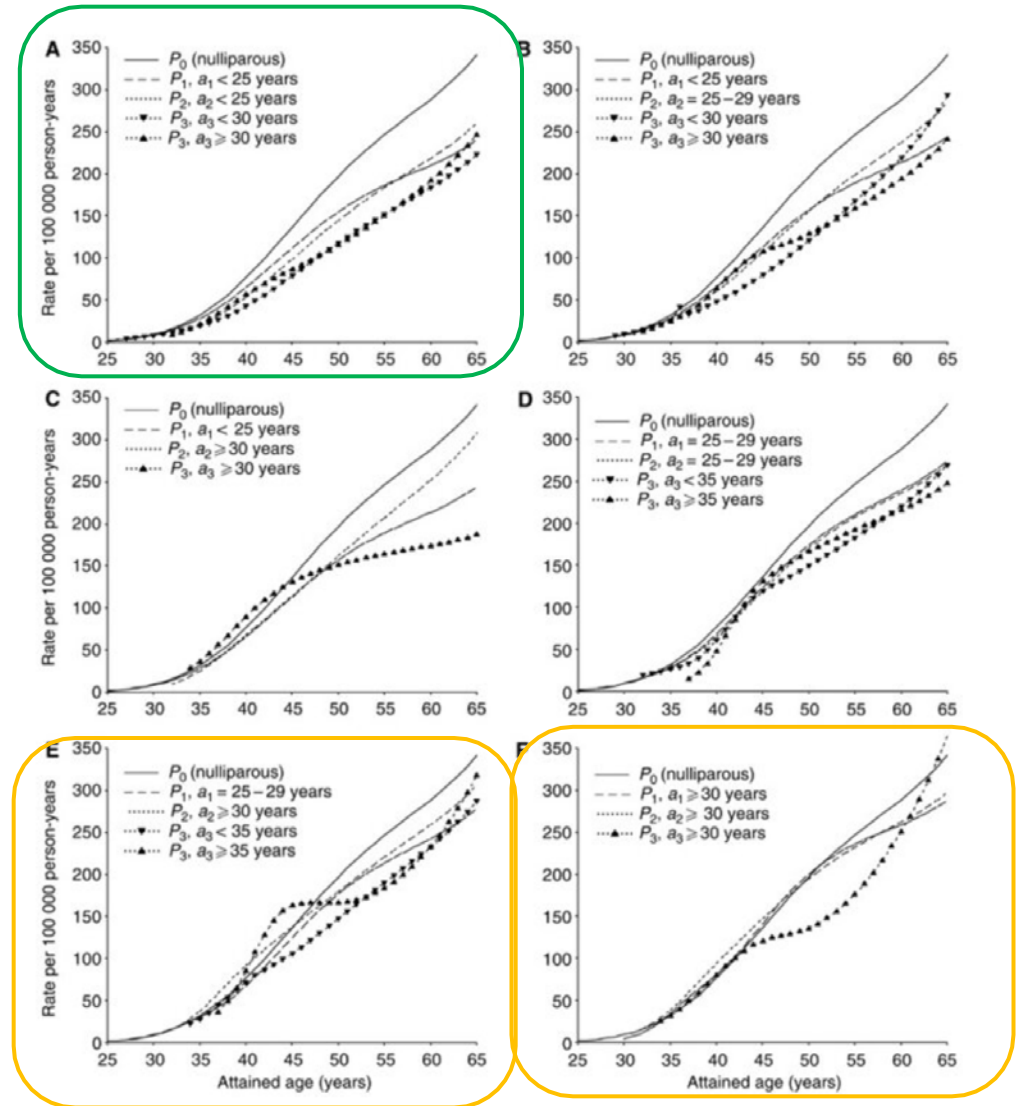
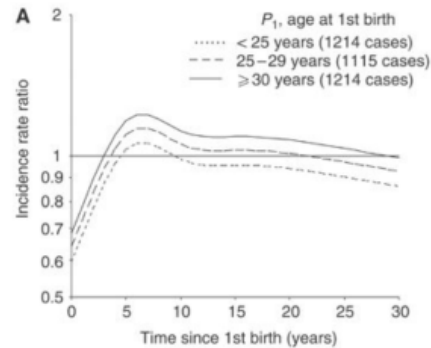
- Différentiation glandulaire - mécanisme d'involution mammaire
- Pas d'effet sur les taux hormonaux post-méno



Grossesse et allaitement : grossesses

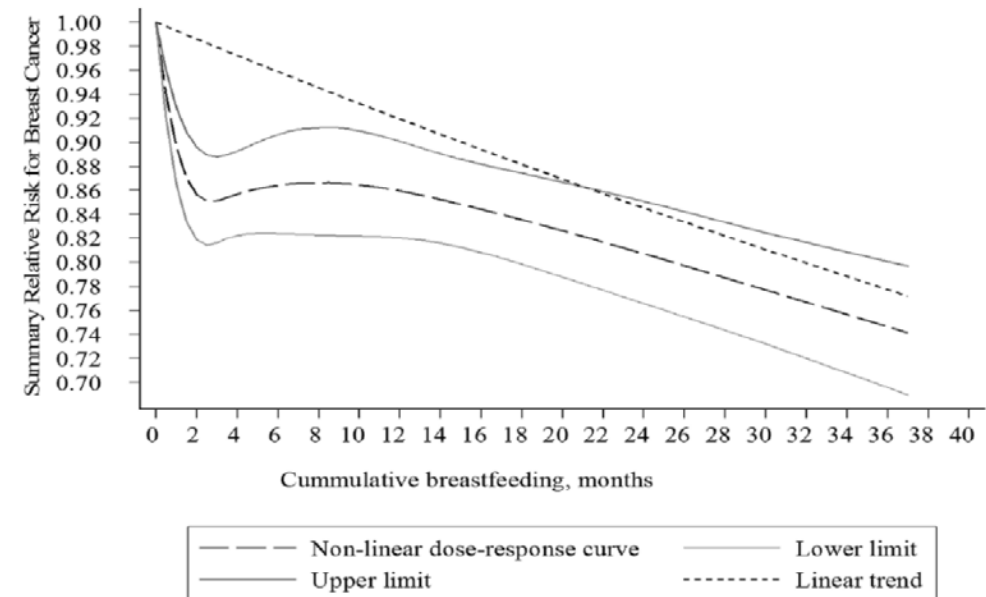
- Etude prospective norvégienne 1,7 million de femmes
- Suivi 20 – 74 ans
- Impacts de
 - Parité : oui / non
 - Nombre de G
 - Chaque G : -12% de risque de K post-méno
 - Age à la première grossesse
 - Age à chaque grossesse

Albrektsen, Br J Can 2005



Grossesse et allaitement

- **Allaitement : ever vs never :**
 - SSR = 0,86 (IC95% 0,80-0,93) pour risque pré-méno
 - SSR = 0,89 (IC95% 0,83-0,95) pour risque post-méno
- **Allaitement exclusif : ever vs never : SRR=0,72 (IC95% 0,58-0,90)**
- **Impact sur sur le risque de cancer RH-**
 - OR 0.90; 95% CI 0.82-0.99
- **Mécanismes**
 - Aménorrhée par l'effet antigonadotrope de la Prolactine
 - Modifications locales : métabolisme graisseux / glucose → **Baisse insulinémie**
 - Différenciation glandulaire → impact sur densité mammaire
 - Ocytocine : influence prolifération / différenciation cellulaire
 - Facteurs immunitaires



Meta-analyse de 65 études
Unar-Munguia M, J Hum Lact 2017

Take home messages

Risque élevé RR > 4,0	Risque modéré 2,0 < RR ≤ 4,0	Risque faible 1,1 < RR ≤ 2,0
<ul style="list-style-type: none"> • Age élevé • Pays (Amérique Nord, Europe de Ouest) • ATCD personnel de <u>Ksein</u> • ATCD familiaux de K sein précoce (2 app 1^{er} degré avec un cas < 40 ans) • Prédisposition génétique (gènes majeurs : BRCA1/2, p53, PTEN) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Mastopathies</u> prolifératives avec cellules atypiques • Irradiation thoracique (hautes doses) • ATCD familiaux de CS (1 app 1^{er} degré < 50 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> • Puberté précoce • Ménopause tardive • <u>Nulliparité</u> • 1^{ère} grossesse tardive • Absence allaitement • THS • CO • Obésité post-ménopausique • <u>Mastopathies</u> prolifératives sans atypie cellulaire • Alcool • Niveau socioéconomique élevé • ATCD familiaux de CS (1 app 1^{er} degré > 50 ans ou 2^{ème} dg) • Polymorphismes gènes mineurs

- Facteurs de risques faibles...?
 - Mais 37% cancer du sein liés à des FDR évitables
 - 15% alcool
 - 8,4% surpoids / obésité
 - 4,5% alimentation
 - 4,4% tabac
 - 3% activité physique
 - 3% Allaitement

IARC

(cancers attribuables mode de vie et environnement en France en 2015)

Take home messages



Age ménarche

Expositions in-utero

Age ménopause

BMI

Alcool

Exposition hormonale pré-pubère

Taux hormonaux pré- et post-méno

Tabac

Alcool

Alimentation

Activité physique

Grossesses, allaitement

Age 1^è G, parité, allaitement

