

Paris, le 18 novembre 2004

Traitements Hormonaux Substitutifs :

Quels traitements ?

Quels risques de cancer du sein ?

Depuis 1990, l'Inserm surveille la santé de près de 100 000 femmes appartenant à la cohorte E3N de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN).

L'équipe de Françoise Clavel-Chapelon (Inserm, IGR) s'est intéressée à l'influence du traitement hormonal substitutif (THS) sur le risque de cancer du sein.

Les résultats de cette étude font aujourd'hui l'objet d'une publication dans « International Journal of Cancer ».

Ils révèlent que l'utilisation d'une combinaison contenant des oestrogènes et un progestatif de synthèse augmente le risque de cancer du sein. Ce « sur-risque » existe même lorsque la durée de prescription ne dépasse pas deux ans. Toutefois, lorsque les œstrogènes sont combinés avec de la progestérone micronisée, le risque ne semble pas être augmenté.

Cette étude prospective est la plus fiable et la plus précise entreprise à ce jour en France pour évaluer le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées sous Traitement Hormonal Substitutif. Elle confirme les données antérieures (augmentation du risque parmi les femmes utilisatrices de THS) et précise l'impact que peut avoir un traitement à court terme ainsi que l'influence des différentes combinaisons hormonales et de leur mode d'administration.

Jusqu'à présent, on savait que certaines combinaisons œstroprogestatives, notamment celles utilisées aux Etats-Unis et en Europe du Nord, augmentaient le risque de cancer du sein. Ce sur-risque existe-t-il avec les THS utilisés en France ? Les THS mis en œuvre en France combinent des œstrogènes, généralement administrés sous forme de patchs ou de gels, à de la progestérone micronisée¹ ou à des progestatifs de synthèse (ceux-ci étant souvent différents des progestatifs évalués dans les précédentes études).

Par ailleurs, les autorités sanitaires recommandent désormais un THS de courte durée. Quel est le risque associé à ces traitements courts ?

Données méthodologiques

Pour répondre à ces questions, les épidémiologistes de l'Inserm ont analysé les données concernant 54 548 femmes ménopausées, sur les 99 897 participantes de l'étude E3N (voir encadré). Suivies depuis 1990, ces femmes livrent régulièrement, par auto-questionnaires, des informations extrêmement précises sur leur état de santé, leur statut hormonal et leur consommation de traitements hormonaux. C'est ainsi que l'on connaît en particulier, la survenue d'une pathologie cancéreuse.

¹ de structure chimique identique à celle de la progestérone naturellement sécrétée par l'ovaire.

L'analyse des chercheurs de l'Inserm porte tout d'abord sur les risques de cancer du sein en fonction de la durée du THS (inférieur à 2 ans, compris entre 2 et 4 ans, et supérieur à 4 ans).

Les résultats prennent également en compte la composition du THS ainsi que la voie d'administration des œstrogènes. Afin d'évaluer avec un minimum de biais les effets de la prise de THS dès l'initiation du traitement, seules les femmes n'ayant jamais utilisé de THS au début du suivi ont été intégrées dans cette analyse. De fait, les durées de traitement étudiées sont encore courtes et le suivi devra nécessairement être prolongé pour estimer le Risque Relatif (RR) sur de plus longues durées.

1. Un risque accru même sur une courte durée

L'analyse globale des résultats révèle une augmentation sensible du risque de cancer du sein chez les utilisatrices de THS (la durée moyenne de traitement étant de 2,8 ans dans cette étude). Tous traitements confondus, le RR est de 1,2 (intervalle de confiance à 95 % : 1,1-1,4). Cela signifie que les femmes sous THS ont 1,2 fois plus de risque de développer un cancer du sein que les femmes qui ne suivent pas ce type de traitement (chez lesquelles le RR = 1,0 par définition²). Par ailleurs, il apparaît aussi qu'un usage de courte durée (inférieur à deux ans) peut favoriser l'évolution d'une tumeur latente.

2. L'impact des différentes hormones

- L'examen des taux de cancer selon le type d'hormones suggère qu'avec l'œstrogène utilisé seul (traitement réservé aux femmes hystérectomisées), le sur-risque de développer un cancer du sein est minime voire inexistant. En revanche, lorsqu'il est associé à un progestatif de synthèse, le risque de cancer du sein est augmenté de 40 % et ce, indépendamment de la voie d'administration de l'œstrogène.

- La combinaison (œstrogène) + (progestérone micronisée) semble dépourvue d'effet cancérogène, tout du moins à court terme. Le RR est estimé à 0,9 (intervalle de confiance à 95 % : 0,7-1,2), et est significativement inférieur à celui de la combinaison (œstrogène) + (progestatif de synthèse). Ce résultat inédit reste à confirmer pour des durées de traitement supérieures à 4 ans.

Ces données, essentielles pour l'évaluation du bénéfice/risque associé aux différents THS utilisés en France, pourront être complétées prochainement par de nouveaux résultats issus de l'étude E3N.

Un prolongement du suivi des participantes permettra d'évaluer l'impact à plus long terme de la prise de THS sur le risque de cancer du sein, mais également sur d'autres pathologies.

² Cela signifie que le risque est augmenté de 20 % (intervalle de confiance à 95 % : 10 %, 40%) par rapport au risque des femmes non utilisatrices d'un THS.

L'ETUDE E3N

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) menée par le docteur Françoise Clavel-Chapelon (Inserm-Institut Gustave Roussy), est une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100 000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990.

Les informations concernant d'une part leur mode de vie (alimentation, prise de traitements hormonaux ...) et d'autre part l'évolution de leur état de santé, sont recueillies par auto-questionnaires tous les 2 ans depuis 1990. Elles sont complétées par des données biologiques, obtenues sur 25 000 volontaires, à partir d'un prélèvement sanguin stocké à des fins de dosages ultérieurs (études cas-témoins dans la cohorte). Les données sur les facteurs de risque ont fait l'objet de plusieurs études de validation. Le taux de « perdues de vue » est très faible (moins de 6 ‰) du fait de la possibilité qu'offre la MGEN de suivre les non-répondantes. Mais c'est avant tout grâce à la fidélité et la constance des participantes, ainsi qu'à la collaboration de médecins traitants, de laboratoires d'anatomo-pathologie et d'établissements d'hospitalisation que l'étude E3N peut fournir tous ces résultats. E3N est la partie française de EPIC, vaste étude européenne coordonnée par le Centre International de Recherches sur le Cancer portant sur 500 000 européens dans 10 pays. Deux localisations cancéreuses sont étudiées en priorité du fait de leur forte incidence : le sein et le côlon-rectum.

LES PARTENAIRES

Depuis 1990, la **MGEN**, **La Ligue nationale contre le Cancer**, la société **3M**, ainsi que **l'IGR** apportent leur soutien à l'étude E3N.

□ Pour en savoir plus

Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.

International Journal of Cancer.

Agnès Fournier¹, Franco Berrino², Elio Riboli³, Valérie Avenel¹, Françoise Clavel-Chapelon¹.

1 Inserm, Villejuif

2 DPPM, Milan

3 IARC, Lyon

□ Contact chercheur

Françoise Clavel-Chapelon.

Directrice de Recherche Inserm, IGR.

Tél : 01 42 11 41 48

e-mail: clavel@igr.fr

□ Contact presse

Jérémy Bazart

Bureau de presse Inserm

Tél : 01 44 23 60 73

e-mail : jeremiebazart@tolbiac.inserm.fr



COMMUNIQUE DE PRESSE

Paris, le 18 novembre 2004

Contribution de la MGEN et de ses adhérentes aux conclusions de l'étude de l'Inserm sur le traitement hormonal substitutif

Dans le cadre de son soutien à la recherche en santé publique, la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN) a apporté son concours, financier et humain, à la réalisation de l'enquête de l'Inserm sur les risques liés au traitement hormonal substitutif (THS).

Les résultats de ces travaux, coordonnés sous la responsabilité scientifique de Françoise Clavel-Chapelon, qui vont faire l'objet d'une prochaine publication dans la revue « International Journal of Cancer », établissent en effet une corrélation entre la prise d'un traitement hormonal substitutif, associant oestrogènes et progestatifs synthétiques, et le risque de cancer du sein.

Cette étude épidémiologique E3N³ a pu être menée d'une part, grâce à la mobilisation depuis 1990 d'un panel de 100 000 adhérentes volontaires de la MGEN, nées entre 1925 et 1950, et, d'autre part, à l'importance du soutien financier de la mutuelle (plus de 400 000 €). En outre, une convention de recherche MGEN/Inserm a été signée en juillet 2002 par laquelle la participation financière de la MGEN a été déterminante pour l'exploitation de l'ensemble des données épidémiologiques.

A l'heure où le traitement des effets secondaires de la ménopause est devenu habituel, cette enquête épidémiologique en évalue opportunément les risques sur le cancer du sein et apporte une contribution scientifique décisive. La MGEN, qui en a permis la réalisation par son concours humain et financier, se voit ainsi confortée dans son rôle d'acteur de santé qu'elle entend prolonger pour le bénéfice de ses adhérents en particulier, et pour la promotion de la santé publique en général.

³ E3N est la composante française d'EPIC « European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition » sur la nutrition, les cancers et la santé.



Institut Gustave-Roussy

*De la Recherche
à la Vie*

**Alimentation, hormones et risque de cancer,
un des axes de recherche en épidémiologie à l'Institut Gustave-Roussy (IGR, Villejuif) :**

En 1990, Françoise Clavel-Chapelon a mis sur pied la première enquête prospective française sur les relations entre alimentation, hormones et cancers. Cette enquête dénommée E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale) est devenue la branche française d'une vaste étude européenne, l'European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC), portant sur environ 500 000 européens dans 10 pays et coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS, Lyon).

Cent mille femmes ont été questionnées sur leur mode de vie. Tous les deux ans, ces femmes sont interrogées par un questionnaire sur divers points : alimentation, vie reproductive, prise de traitements hormonaux, activité physique, corpulence, caractéristiques de la vie reproductive (grossesses, avortements, ménopause...), ainsi que sur leur état de santé et, en particulier, sur la survenue de cancer. Cette enquête épidémiologique est couplée à un recueil de données biologiques auprès de 25 000 femmes. Cette biothèque, constituée de sérum, plasma, globules rouges et lymphocytes, permet de rechercher la présence d'éventuels marqueurs de risque biologiques ou génétiques, chez les femmes ayant développé un cancer, comparé aux femmes qui n'en ont pas développé.

Deux localisations cancéreuses ont été étudiées en priorité du fait de leur incidence élevée : le sein et le côlon-rectum.

E3N est la première et la seule étude, en France, disposant des données qui permettent d'estimer sur des bases solides la relation entre la prise d'un traitement substitutif de la ménopause et le risque de cancer du sein. Les chercheurs ont comparé des femmes utilisatrices et des femmes non utilisatrices de ces traitements substitutifs.

L'équipe E3N, porte également ses recherches sur d'autres sujets prometteurs :

- étude du rôle des différents facteurs reproductifs sur le risque de cancer du sein, selon que le cancer est diagnostiqué avant ou après la ménopause ;
- analyse fine de la relation entre les données anthropométriques à différents âges de la vie, et le risque de cancer du sein ;
- étude de la relation entre la consommation de graisse et risque de cancer du sein ;
- étude de la relation entre l'alimentation (fruits et légumes, calcium et produits laitiers, fibres alimentaires) et le risque de tumeur colo-rectale .

L'exhaustivité des données combinée à la taille de l'étude, en font un outil exceptionnel. Les dix ans d'investissement commencent seulement à porter leurs fruits, car il a fallu attendre la survenue d'un nombre suffisant d'événements (cancer du sein et cancer colo-rectal). La richesse des résultats qui seront extraits de ces recherches devrait être à la mesure de l'investissement réalisé.

L'équipe E3N est une équipe Inserm constituée d'une quinzaine de personnes. Elle bénéficie à l'IGR, premier Centre de Lutte Contre le Cancer en Europe, de l'hébergement et de l'ensemble des services mis à disposition des équipes de recherche sur le campus.

Une équipe IGR travaille également en collaboration avec l'équipe de Françoise Clavel-Chapelon à partir de la cohorte E3N et plus spécialement à partir des données de la biothèque, à l'analyse de la relation entre biomarqueurs des apports alimentaires lipidiques et risque de cancer du sein.

Contacts presse IGR :

Chloé Louys, attachée de presse
Bertrand Devevey, directeur de la communication

Tél. : 01 42 11 50 59
Tél. : 01 42 11 40 14

E-mail : louys@igr.fr
E-mail : devevey@igr.fr

L'Institut Gustave Roussy : au cœur de la cancérologie du 21^{ème} siècle

Premier centre européen de lutte contre le cancer, l'Institut Gustave-Roussy (IGR), à Villejuif, réunit sur le même site 2 350 hommes et femmes. Leur mission : soigner les personnes atteintes par la maladie, chercher et mettre au point des thérapies nouvelles, diffuser les connaissances dans les communautés médicales et scientifiques, françaises et internationales.

Au début des années 1920, lorsqu'il crée l'Institut du Cancer qui allait prendre son nom en 1934-1950, le Professeur Gustave Roussy défend deux idées, extrêmement originales pour l'époque :

- *une approche globale de la maladie cancéreuse où chaque malade doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire qui décide de manière collégiale du meilleur traitement ;*
- *une recherche de haut niveau qui s'appuie sur une collaboration entre cliniciens et chercheurs, indispensable à la compréhension des mécanismes du cancer et au progrès des traitements.*

Ces deux idées, auxquelles s'ajoute la volonté d'enseigner, constituent les fondements de la lutte contre le cancer en France. Elles ont servi de guide pour la création, en 1945, des Centres de Lutte contre le Cancer dont l'IGR devient le premier par la taille et l'ancienneté.

Les 12 départements cliniques et les 11 unités de recherche (unités propres IGR et associées au CNRS, à l'INSERM, au CEA, à l'Université Paris-11), les plateaux techniques, les ressources technologiques et biologique constituent un ensemble unique en Europe.

Soignants, médecins et scientifiques rassemblés sur le campus de l'Institut, perpétuellement « en recherche », développent une culture d'accueil et d'évaluation des idées nouvelles.

L'IGR, depuis sa création, est à l'origine de très nombreuses innovations. Outre les premières médicales ou chirurgicales, on peut citer les concepts de pluridisciplinarité, de prise en charge de la douleur, de service dédié aux enfants, de dossier unique du patient, d'accompagnement psychologique, de soins de support, d'espace réservés à la rencontre et à l'échange avec les patients (ERI), de site d'excellence dédié à l'innovation thérapeutique... De tels concepts, comme cancéropole, qui ont vu le jour à l'IGR, sont maintenant partie intégrante du Plan Cancer du Gouvernement.

L'intégration et la place de l'IGR au niveau international (avec notamment le Japon, le Brésil et les Etats unis, sans oublier l'Europe des Instituts du Cancer qui a pour animateur le Directeur de l'IGR, le Professeur Thomas Tursz), vont stimuler le développement du premier pôle européen de recherche et de soins en cancérologie.

Les chiffres clés de l'IGR en 2003

Budget : 180 Millions d'€uros, dont 25% sont consacrés à ses activités de recherche.

Soins : 400 lits, 11 400 nouveaux patients, 149 000 consultations par an

Recherche : 11 unités de recherche, 100 essais thérapeutiques en cours, 400 publications dans des revues internationales à comité de lecture.

Enseignement : une école de Cancérologie qui dispense, en relation avec l'Université Paris XI, 5000 heures de cours par an, 2600 médecins formés, dont 100 médecins étrangers.

L'IGR est un établissement privé, à but non lucratif, participant au service public de santé ; il est habilité à recevoir des dons et legs (décret 26 novembre 1927). L'IGR présente ses activités et modalités de prise en charge sur son site www.igr.fr.

COMMUNIQUE DE LA LNCC sur la publication de Mme F. CLAVEL-CHAPELON

La Ligue Contre le Cancer a manifesté un intérêt pour le programme E3N dès le démarrage de ce projet à long terme .

La première démarche de la Ligue – qui, il faut le rappeler, est une Fédération de 101 Comités Départementaux - a été de présenter et expliquer le programme E3N dans les Comités Départementaux , en insistant sur l'importance de constituer une cohorte à grande échelle et de suivre cette cohorte pendant de longues années . Ce message a été bien perçu puisque beaucoup de Comités Départementaux se sont mobilisés , depuis 1991 , pour participer financièrement , chaque année , au programme E3N à partir des dons qu'ils collectent .

Depuis 1991 , cette participation représente au total près de 1 700 000 Euros . Elle a été utilisée par Mme F.Clavel-Chapelon pour financer une partie du personnel indispensable pour le lancement et le dépouillement des enquêtes , la constitution et la validation de la base de données . Concrètement , grâce au soutien de la Ligue , Mme F.Clavel-Chapelon a pu disposer chaque année de 4 ou 5 CDD et financer des vacances ; ce soutien a représenté jusqu'à 1/3 du budget de fonctionnement annuel du programme E3N .

En 2003 , le Comité de Pilotage Scientifique du programme E3N , mis en place par la Ligue , a recommandé que , parmi les nombreuses exploitations possibles de la base de données , une attention particulière soit portée par Mme F.Clavel-Chapelon à la question des relations entre « traitement hormonal substitutif et risques de cancer du sein » . Cette question , de grande actualité , étant d'une importance majeure pour la Ligue .

La publication de Mme F.Clavel-Chapelon , qui fait l'objet du point Presse du 18 Novembre organisé par l'INSERM , montre que cette recommandation était judicieuse .



3M partenaire de l'Inserm Une contribution engagée et concrète

Société centenaire, acteur du développement durable depuis 30 ans, 3M place le respect de l'éthique environnementale, sociale et économique au cœur de sa culture d'entreprise.

3M participe ainsi à des projets d'intérêt général et son engagement depuis 1987 aux côtés de la Ligue contre le Cancer et de l'Inserm, pour mener la plus grande étude épidémiologique jamais réalisée en France, nommée E3N, en est l'illustration.

Ce partenariat s'est traduit par un soutien financier de plus d'un million d'euros (durant plus de 10 ans) et la mise en œuvre d'actions utiles au bon déroulement de l'étude : la conduite d'une étude qualitative destinée à mesurer les attentes en matière d'information et de dialogue pour fidéliser la cohorte et la réalisation de bulletins d'information.

Par cette démarche d'accompagnement, 3M confirme son implication historique dans le secteur de la recherche et sa volonté d'être un acteur social majeur.

3M : une entreprise aux technologies diversifiées, une capacité unique d'innovation

Avec un portefeuille de 50 000 produits issus d'une centaine de filières technologiques développées par ses laboratoires, 3M (Minnesota Mining and Manufacturing) est à la fois l'une des sociétés les plus diversifiées au monde et l'une des plus expertes sur les marchés qu'elle sert.

3M est présente dans plus de 60 pays et dans sept grands secteurs : le Grand Public et les Bureaux (de la papeterie avec des marques comme Scotch® et Post-it® à l'entretien ménager avec Scotch-Brite™); l'Industrie (avec des abrasifs, des adhésifs, des colles pour le traitement de surface...), les Transports (avec des produits pour l'automobile, l'aéronautique, la marine...); la Sécurité et les Protections individuelles (système de protections respiratoires, auditives...), l'Electronique et les Télécommunications (systèmes de câblage en fibres optiques Volition™) ; la Signalisation et la Communication Graphique (avec notamment des produits issus de la technologie de la rétroréflexion) et la Santé (pharmacie, produits médicaux et produits dentaires).

3M emploie 67 000 collaborateurs dans le monde et réalise plus de 18 milliards de dollars de chiffre d'affaires.

Le modèle développé par 3M a associé, dès 1902, innovation, performance économique et engagement éthique. L'innovation est la raison d'être de 3M. Son approche s'appuie sur une double expertise : une capacité de recherche fondamentale reconnue par la communauté scientifique et une connaissance fine des métiers et besoins de ses clients. Sa vocation

première : être utile. Avec un investissement de plus d'un milliard de dollars en 2003 dans ses programmes de recherche, 3M souhaite réaliser 35 % de ses ventes avec des produits de moins de quatre ans. Cette dynamique s'illustre par le dépôt de 500 brevets par an.

L'activité santé représente 27% du Chiffre d'Affaires du groupe 3M en France, avec des technologies et solutions extrêmement diversifiées (plus de 10.000 produits) destinées à l'ensemble des professionnels de la santé.

Ces activités peuvent être regroupées en 5 secteurs :

- Pharmaceutique (spécialités en Cardiologie et Immunologie)
- Médical (produits et dispositifs médicaux pour la prévention des infections et le soins des plaies, produits vétérinaires, produits pour les industries de Santé)
- Systèmes d'Information Santé : activité de conseil destinée à aider les établissements hospitaliers dans l'analyse des données médico-économiques dans le cadre du passage à la T2A (tarification à l'activité). à l'analyse des établissements.
- Dentaire (produits dentaires et d'orthodontie)
- Hygiène (produits destinés aux industries de l'hygiène et de la cosmétique, tests de microbiologie pour les industries agroalimentaires)

Avec de forts investissements en Recherche et Développement pour la santé, le groupe 3M mène une politique active de partenariats et d'acquisitions et lance de nombreux produits nouveaux chaque année. Parmi les contributions emblématiques du groupe sur le plan de la recherche, figurent les modificateurs de la réponse immunitaire, une nouvelle classe de médicaments au potentiel d'applications thérapeutiques considérable pour le traitement d'infections virales et de tumeurs cutanées.

Contacts Presse Groupe 3M en France :

Institutionnel : Véronique Delpla Dabon – Tel. : 01 30 31 75 35 – email : vdelpladabon@mmm.com

Marché de la santé : Sophie Rapatel – Tel : 01 30 31 75 56 – email : srapatel@mmm.com