Fenêtre optimale d'interruption temporaire de l'hormonothérapie chez les jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs : une étude nationale par émulation d'essai clinique

Floriane Jochum[1], Anne-Sophie Hamy[2], Fabien Reyal[3], Elise Dumas[4], Chérif Akladios[1]

[1] Service de chirurgie gynécologique et sénologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

[2] Oncologie médicale, Institut Curie, Paris

[3] Chirurgie sénologique, gynécologique et reconstructrice, Institut Curie, Paris

[4] Institut de Mathématiques, EPFL Lausanne

Contact : jochum.floriane@gmail.com

Introduction

- Chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs (RH+), le maintien d'une hormonothérapie prolongée est essentiel pour réduire le risque de récidive.
- Cependant, un projet de grossesse peut nécessiter une interruption temporaire de ce traitement.
- L'essai POSITIVE a montré que l'interruption temporaire de l'hormonothérapie entre 18 et 30 mois n'était pas associée à un excès de récidive à court terme. Toutefois, il ne permettait pas d'identifier une fenêtre optimale d'interruption, et son suivi demeuraient limités. De plus, les participantes présentaient majoritairement une maladie à faible ou risque intermédiaire (93 % stades I–II, 62 % chimiothérapie), limitant la généralisabilité des résultats.

L'objectif : Évaluer, à l'échelle nationale, l'impact de différentes stratégies d'interruption de l'hormonothérapie sur la survie sans récidive, afin de proposer des recommandations personnalisées chez les patientes jeunes atteintes de cancer du sein précoce RH+.

Matériel et Méthodes

Étude de cohorte nationale, basée sur les données du Système National des Données de Santé (SNDS), incluant les femmes ≤ 42 ans atteintes d'un cancer du sein précoce RH+ diagnostiqué entre 2011 et 2020

Approche méthodologique : Emulation de deux essais cliniques avec « clone-censor-weight» et modèles structuraux marginaux

Critère de jugement principal : Survie sans récidive (récidive locorégionale, controlatérale, métastatique ou décès)

Premier essai émulé – POSITIVE-like
Réplication de l'essai POSITIVE avec interruption de l'hormonothérapie entre 18 et 30 mois.
Deux groupes contrôles: pas d'interruption de l'HT avant 24 mois et avant 60 mois
Temps zéro: 18 mois après le début de l'hormonothérapie

Second essai émulé
Comparaison de 11 fenêtres d'interruption (6 à 60 mois, par intervalle de 6 mois)
Deux groupes contrôles: pas d'interruption de l'HT avant 24 mois et avant 60 mois
Temps zéro: Début de l'hormonothérapie

Résultats

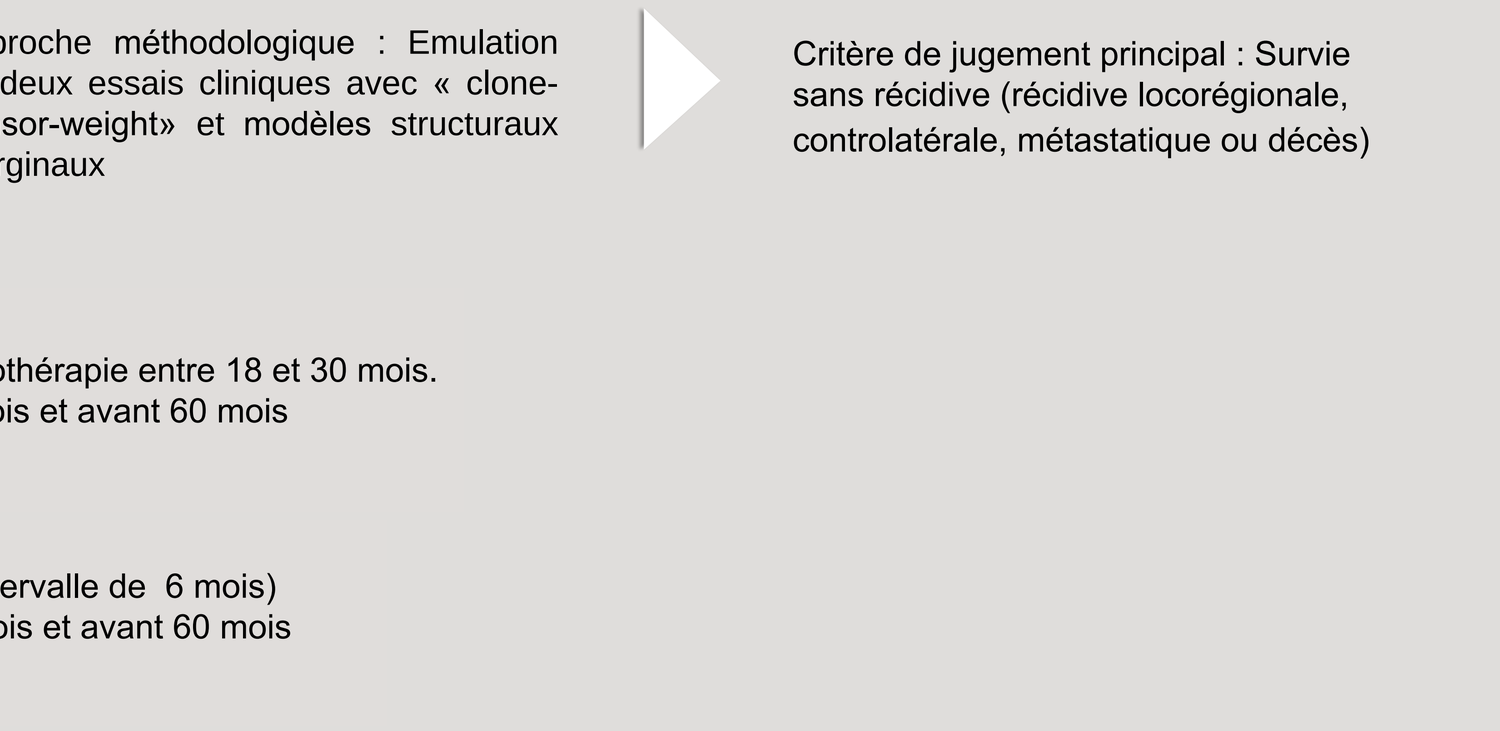
Premier essai émulé – POSITIVE-like (n = 10,883 patientes)

Résultats globaux :
- Incidence cumulée à 5 ans plus élevée dans le groupe interruption 18-30 mois vs sans interruption (24 et 60 mois)

Analyse stratifiée par chimiothérapie :
- Avec chimiothérapie (haut risque) : Risque significativement accru d'événements si interruption entre 18-30 mois
- Sans chimiothérapie (faible risque) : Pas de différence avec les patientes ayant poursuivi l'hormonothérapie pendant au moins 24 mois; Risque plus faible chez celles ayant continué pendant au moins 60 mois

→ L'impact de l'interruption est modulé par le risque initial de récidive

Figure 1. Incidence cumulée pondérée des récidives selon l'interruption de l'hormonothérapie entre 18 et 30 mois ("POSITIVE-like") comparée à une hormonothérapie continue ≥24 mois ou ≥60 mois.



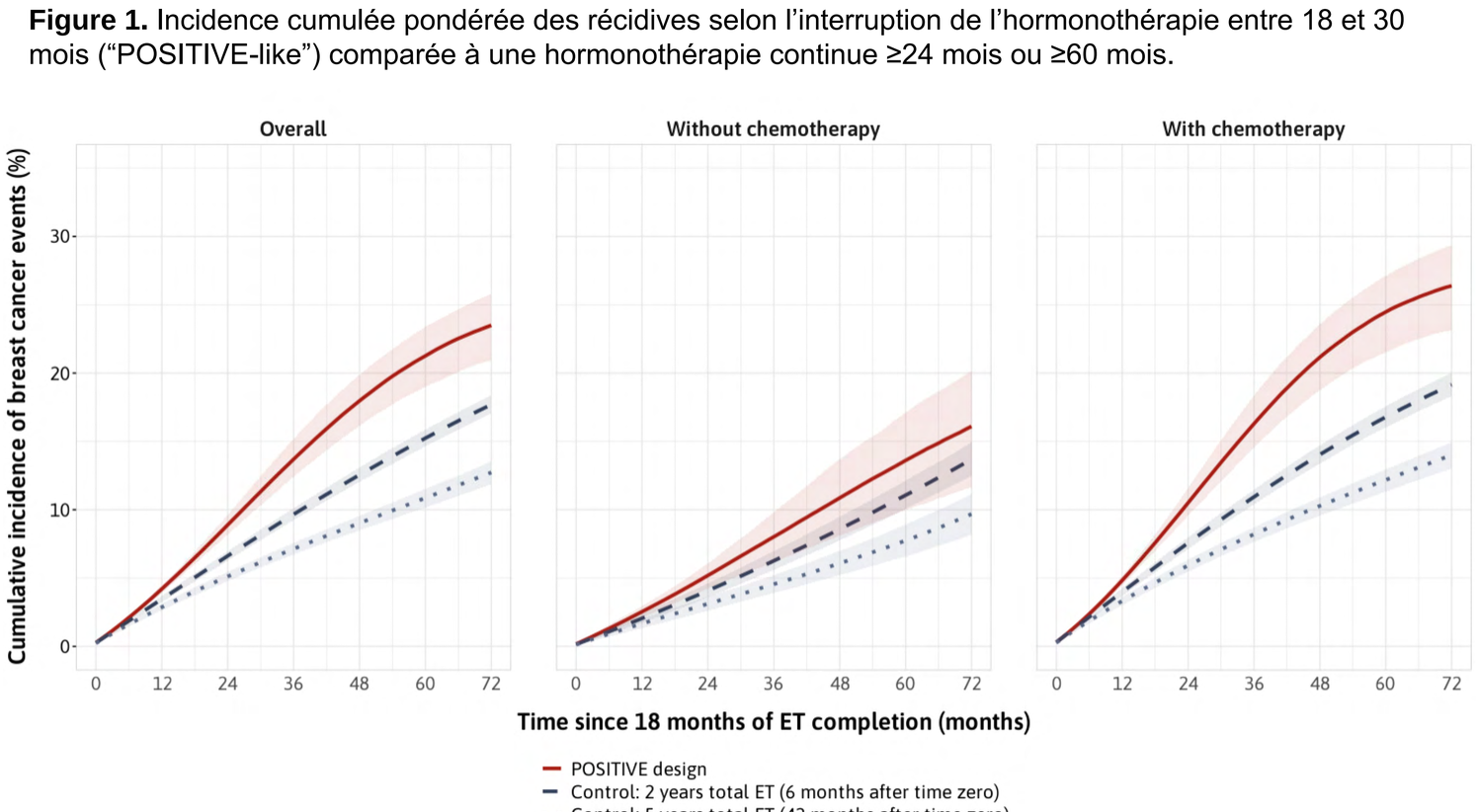
Second essai émulé (n= 22,870 patientes)

Résultats globaux :
- Gradient de risque clair : plus l'interruption est précoce, plus le risque de récidive est élevé

Analyse stratifiée par chimiothérapie :
- Avec chimiothérapie : Gradient plus prononcé, risque substantiel en cas d'interruption avant 30-36 mois
- Sans chimiothérapie : Augmentation du risque uniquement pour interruptions très précoces (avant 18-24 mois)

→ La durée d'exposition à l'HT avant interruption est un déterminant majeur du risque de récidive

Figure 2. Incidence cumulée pondérée des récidives selon la fenêtre d'interruption de l'hormonothérapie (de 6 à 60 mois).



Conclusion

Cette étude nationale par émulation d'essai confirme et étend les résultats de POSITIVE :

- Interruption sûre après 18-24 mois chez les patientes à faible risque ou risque intermédiaire (sans chimiothérapie)
- Prudence nécessaire chez les patientes à haut risque : risque accru si interruption avant 30-36 mois
- Gradient de risque décroissant avec l'augmentation de la durée d'exposition à l'HT

Implications pratiques : ✓ Approche personnalisée indispensable selon le profil de risque ✓ Discussion individualisée intégrant pronostic oncologique, objectifs reproductifs et préférences ✓ Pour les patientes à haut risque : privilégier une exposition plus prolongée (≥30 mois) avant interruption

Cette étude apporte des données robustes issues d'une large cohorte réelle pour guider les décisions cliniques concernant la planification de grossesse sous HT.