



GYNAIX OPTIS

Samedi 18 janvier 2020

MAISON MÉDITERRANÉENNE DES SCIENCES
DE L'HOMME - AIX-EN-PROVENCE

RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL (MENOPAUSE, AMP)

CHRISTOPHE AMIEL



INTRODUCTION

Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

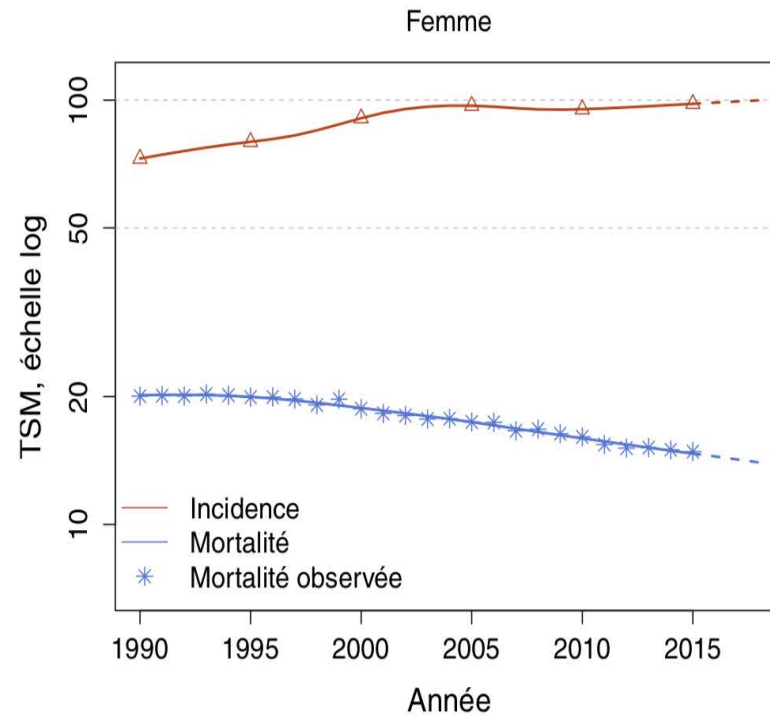
Étude à partir des registres
des cancers du réseau Francim

Volume 1 - Tumeurs solides

Auteurs

Gautier Defossez
Sandra Le Guyader-Peyrou
Zoé Uhry
Pascale Grosclaude
Marc Colonna
Emmanuelle Dantony
Patricia Delafosse
Florence Molinié
Anne-Sophie Woronoff
Anne-Marie Bouvier
Nadine Bossard
Laurent Remontet
Alain Monnereau

FIGURE 2 | Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (taux standardisés monde TSM) - Échelle logarithmique - Sein



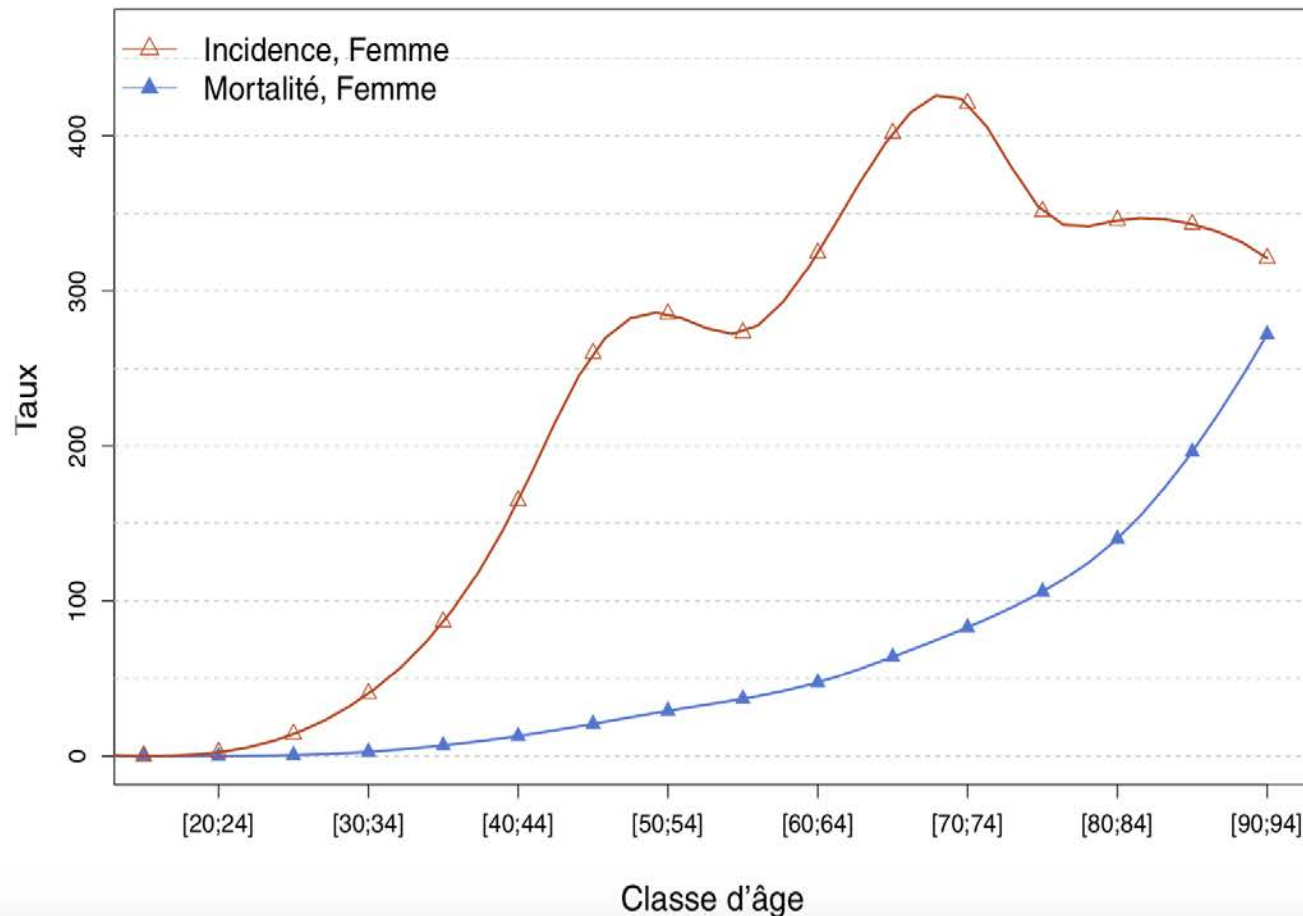
Le taux d'incidence (TSM) de ce cancer est en augmentation sur la période d'étude, avec un accroissement en moyenne de +1,1 % par an entre 1990 et 2018 (de 72,8 pour 100 000 à 99,9) et de +0,6 % par an sur la période récente 2010-2018 (Tableau 5, Figure 2).

Le taux de mortalité (TSM) suit une évolution inverse du taux d'incidence avec une diminution moyenne de -1,3 % par an entre 1990 et 2018 (TSM de 20,2 pour 100 000 en 1990 à 14,0 en 2018), et de -1,6 % par an sur la période récente 2010-2018. En moyenne sur

RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL



FIGURE 1 | Taux d'incidence et de mortalité selon la classe d'âge en France en 2018 (courbe transversale de l'âge) - Sein



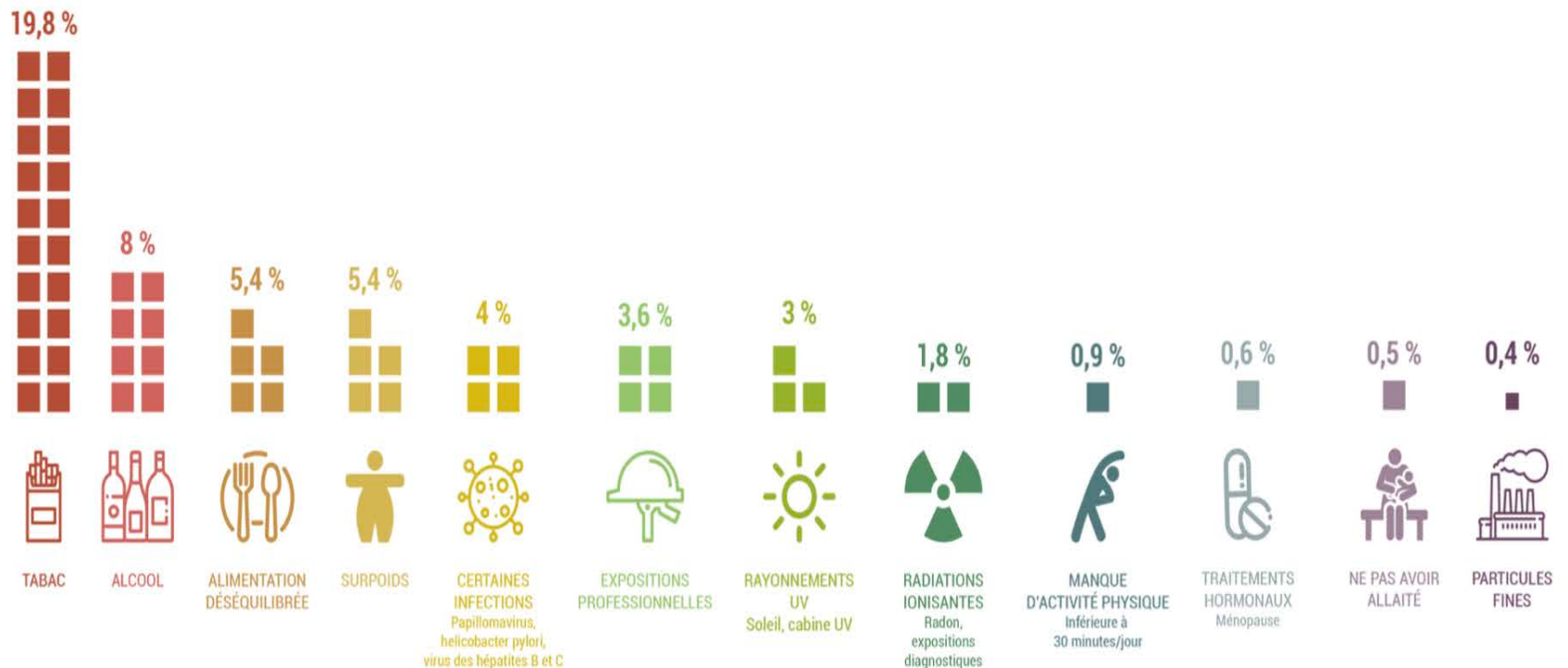
RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL



Proportion des cancers liés aux principaux facteurs de risque

On peut prévenir 40 % des cas de cancers (142 000/an) grâce à des changements de comportements et des modes de vie

(Source : CIRC / INCa 2018)



PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

Les effets de substances perturbatrices du système endocrinien sur la santé ont été suspectés à partir des années 1960 aux États-Unis. Ils ont été évoqués la première fois en 1991 lors de la conférence de Wingspread durant laquelle différents scientifiques internationaux se sont accordés pour considérer que des phénomènes affectant la reproduction et la santé de la faune et l'espèce humaine étaient liés à une « perturbation endocrinienne ». Cette hypothèse sera à l'origine de nombreuses études et réunions internationales qui permettront de faire progressivement émerger cet enjeu environnemental et de santé publique.

QUELQUES NOTIONS CLÉS

Une définition en construction
D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme qui peuvent interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets néfastes sur cet organisme ou sur ses descendants » (1).

Néanmoins, il n'existe pas, à ce jour, de définition réglementaire com-

POINTS CLÉS

- Des molécules soupçonnées d'avoir un potentiel effet de perturbateur endocrinien sont présentes dans notre environnement quotidien.
- Les niveaux de preuve de leur impact sur la santé sont aujourd'hui variables selon les molécules avec pour certaines d'entre elles, un faisceau de probabilité d'effets sur la santé reproductive, les troubles métaboliques et/ou la cancérogenèse. Aucune conclusion n'est généralisable à tous les perturbateurs endocriniens.
- Plusieurs de ces substances ont un effet cancérogène « avéré » ou « suspecté » pour l'homme.
- L'estimation des effets des perturbateurs endocriniens sur la santé soulève de nombreux défis méthodologiques.
- La stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens a pour objectif de réduire l'exposition de la population et de l'environnement aux perturbateurs endocriniens.

mune et officielle à l'ensemble de la législation européenne concernant les substances perturbatrices endocriniennes (cf. paragraphe 4).

D'ici 2021, l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail) est chargée d'établir une liste des substances pouvant présenter des propriétés perturbatrices endocriniennes, en se basant sur des listes et rapports existants et des études bibliographiques.

Des molécules identifiées comme présentant un potentiel perturbateur endocrinien sont présentes dans de nombreux produits de consommation courante (2) à l'instar :

— **des dérivés phénoliques (bisphénols, parabènes, halogéno-phénols)** qui se trouvent dans les contenants alimentaires (canettes, boîtes de conserve, bouteilles en plastique, pots de yaourts, films alimentaires), les cosmétiques (crèmes hydratantes, gels douche, shampoings, maquillage), les tickets de caisse, les lentilles de contact, les

- **traitements hormonaux de la ménopause (THM)**, qu'ils soient à base d'oestrogènes seuls ou d'estroprogestatifs (combinaison d'oestrogènes et de progestatifs) (8). Ainsi, les femmes prenant des THM estroprogestatifs ont un risque augmenté de cancer :
 - du sein, et ce risque augmente si la prise de THM a lieu depuis plus de 5 ans (9). Ce risque diminue ensuite 5 ans après l'arrêt de toute prise ;

RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL



— — — — —

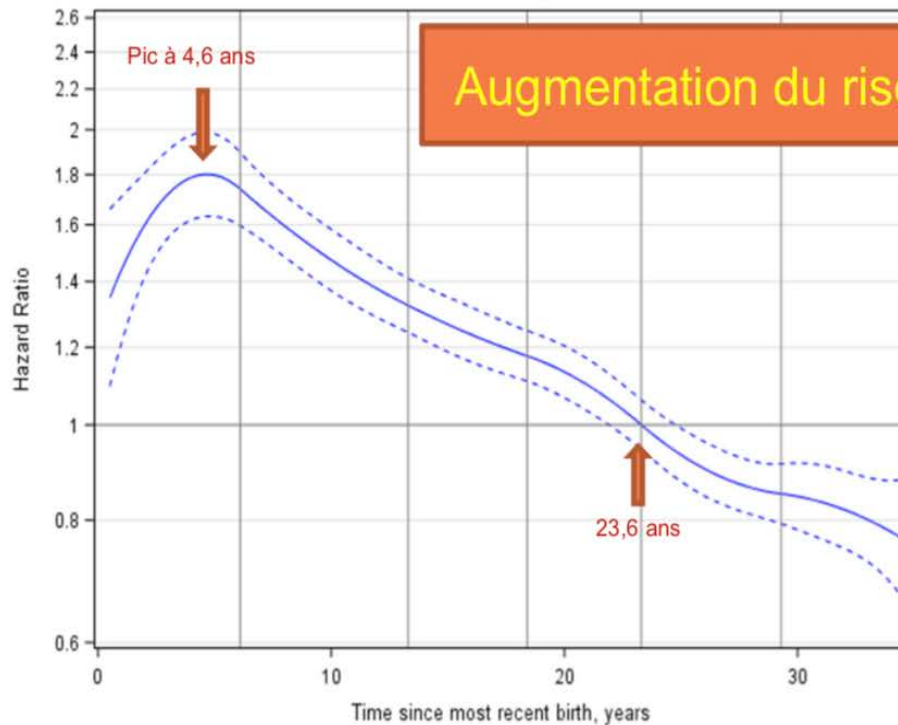
FDR connus non modifiables	FDR connus modifiables
• Age, sexe • Génétique (BRCA1/2 +++) • Antécédents familiaux de CS • Antécédents mammaires de cancers ou maladies bénignes (hyperplasies atypiques, lésions prolifératives sans atypie)	• Alimentation • Alcool • Tabac • Surpoids • Activité physique
• Age de la ménarche • Age de la ménopause	• THS • CO
• <i>Parité</i> • <i>Age à la 1^{ère} grossesse</i>	• Allaitement maternel
	• Travail de nuit • Radiations ionisantes

GROSSESSE ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

- Grossesse = Exposition à des niveaux très élevés d'hormones
- Effet délétère lié à
 - Prolifération des cellules mammaires pendant la grossesse → favorise la croissance de cellules cancéreuses occultes
 - Involution du tissu mammaire dans le postpartum → facilite migration cellulaire et métastase
- Effet bénéfique lié
 - Activation de la différenciation terminale des cellules mammaires procurant à long terme une « protection » (résistance à la carcinogenèse)
 - Modification des cellules souches mammaires conférant une protection
 - Baisse de la sensibilité aux oestrogènes après la grossesse

Effet paradoxal et non linéaire de la grossesse sur le risque de CS

Risque de CS selon le temps écoulé depuis la dernière grossesse



Augmentation du risque immédiatement après l'accouchement

- Majeur à 5 ans
 - Présent jusqu'à 24 ans
- } après la dernière grossesse

Effet protecteur de la grossesse 24 ans après la dernière grossesse

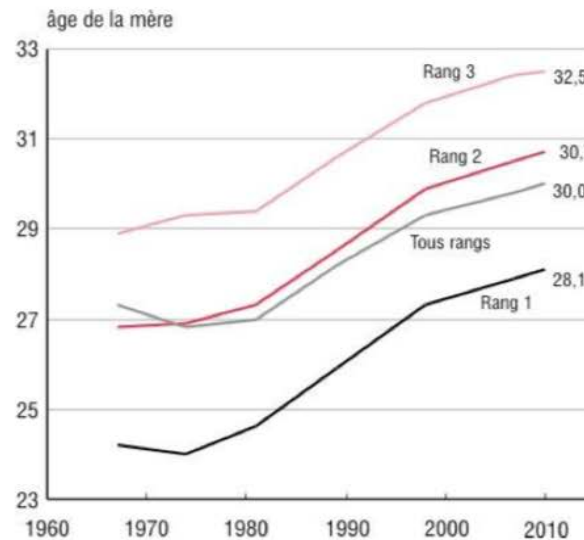
Source : Nichols et al., Ann Intern Med, 2019.

Comparaison aux nullipares. HR ajusté sur âge atteint, étude et parité (en continu).

- Uniquement grossesse à terme
 - Pas d'impact des grossesses interrompues et des traitements de fertilité
- Effet délétère à court terme avec une augmentation transitoire du risque après la naissance (et jusqu'à 10 ans ou plus selon les études)
 - ↗ avec une 1^{ère} grossesse tardive (>35 ans)
- Suivi d'un effet protecteur à long terme
 - ↗ avec la précocité de la 1^{ère} grossesse
 - Age <20 ans ↘ risque de 50%
 - ↗ avec la parité
 - ↘ risque de 7% pour chaque grossesse additionnelle
- Ces effets varient selon des facteurs temporels
 - Délai depuis le dernier accouchement
 - Age à la grossesse la plus récente
 - Intervalles entre les grossesses

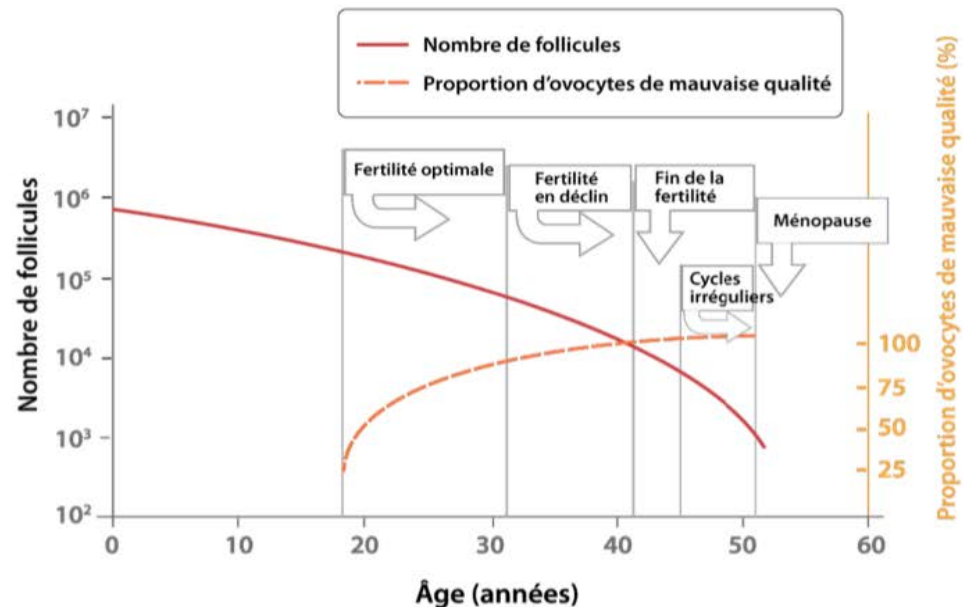
TRAITEMENTS DE L'AMP ET CANCER DU SEIN

- **L'âge maternel augmente**
Phénomène de société
Etudes / carrière professionnelle
Trouver le bon partenaire
Liberté de choisir le « bon » moment



	Âge moyen des mères
1995	28,9
2000	29,3
2005	29,6
2013 (p)	30,2
2014 (p)	30,3

- **L'âge maternel augmente**
Phénomène de société
Etudes / carrière professionnelle
Trouver le bon partenaire
Liberté de choisir le « bon » moment
- **Fertilité diminue avec l'âge**



- **L'âge maternel augmente**
Phénomène de société
Etudes / carrière professionnelle
Trouver le bon partenaire
Liberté de choisir le « bon » moment
- **Fertilité diminue avec l'âge**
- **Vieillesse ovarien non compensé par les techniques d'AMP**

Cadre législatif : révision de la loi de bioéthique



**→ Autorisation de la congélation d'ovocytes dite de
« convenance » ou pour âge**

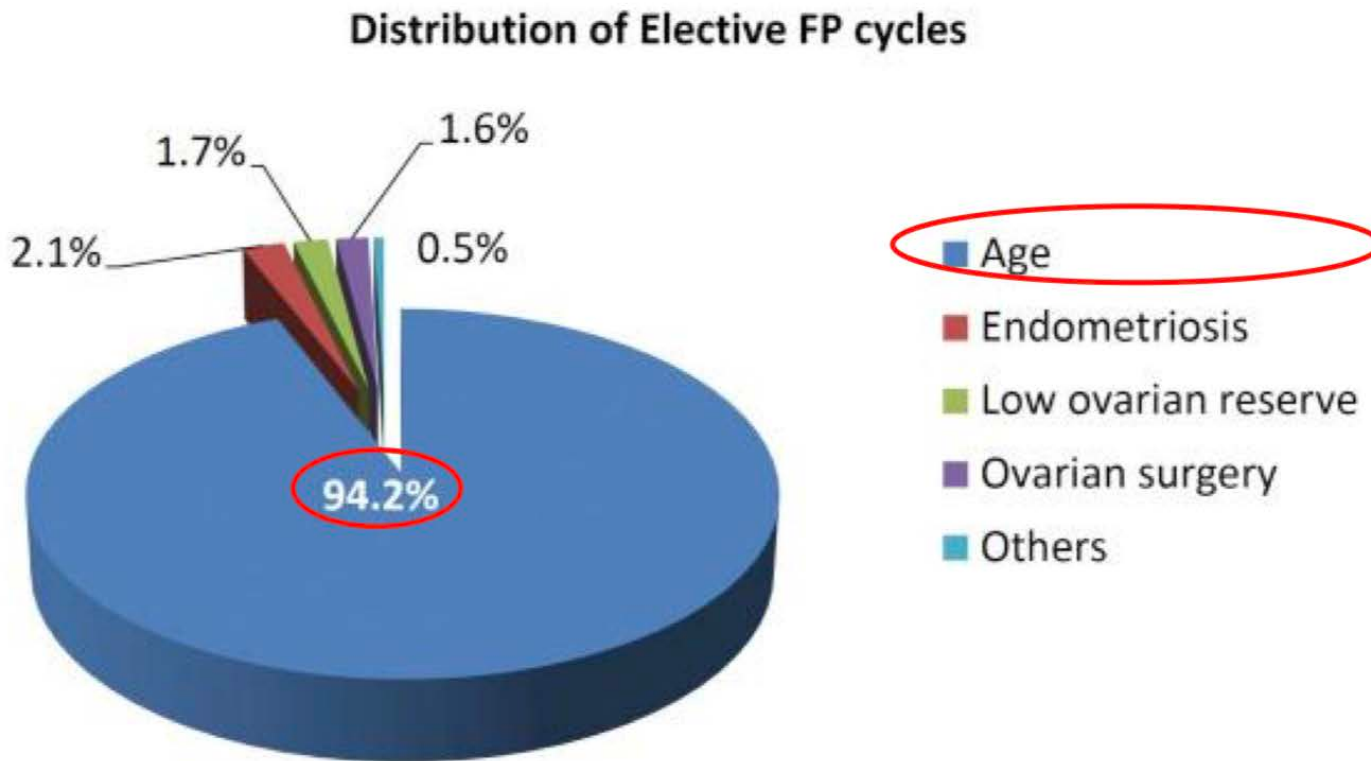
Une personne majeure, homme comme femme, qui répond aux critères d'âge – qui seront fixées par décret par le Conseil d'Etat – peut recourir à la conservation de ses gamètes pour réaliser une PMA ultérieurement. Le coût de l'autoconservation sera à sa charge.

Congélations d'ovocytes «de convenance»: impact sur le cancer du sein

Espagne



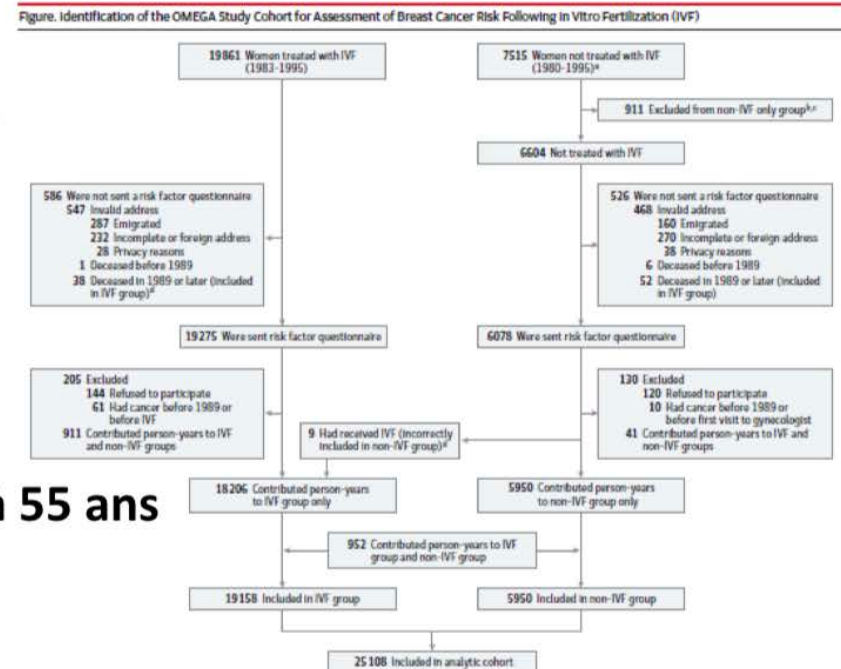
1468 femmes, vitrification ovocytaire pour préservation de la fertilité hors cancer; IVI, Janvier 2007-avril 2015



2016

**25108 femmes atcd de ttt pour infertilité
FIV vs hors FIV entre 1980 et 1995**
Pays Bas
Suivi moyen de 21.1 ans

Incidence cumulative de cancer du sein à 55 ans
3.0% : atcd de FIV
2.9% : pas d'atcd de FIV ($P = 0.85$).



Risque de cancer du sein si atcd FIV/ pop générale
➔ SIR: 1.01 [95%CI, 0.93-1.09]

Risque de cancer du sein si atcd FIV / infertilité sans FIV
➔ HR : 1.01 [95%CI, 0.86-1.19]

2014

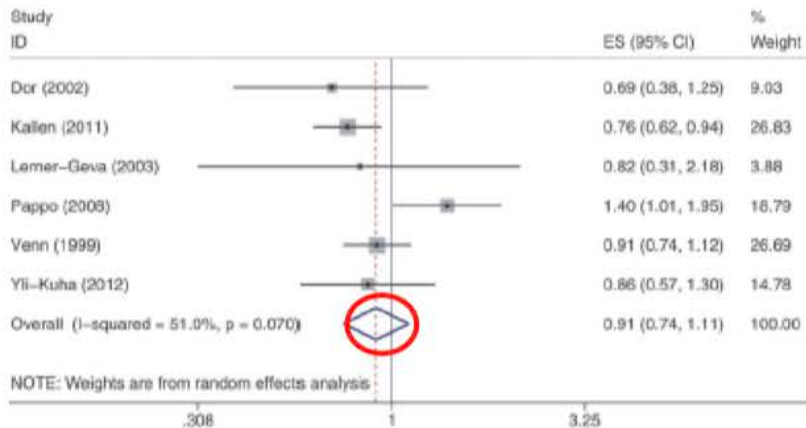
8 études de cohorte
1 554 532 patientes
14561 cancer du sein
(dont 576 atcd de FIV)

Human Reproduction Update, Vol.20, No.1 pp. 106–123, 2014
Advanced Access publication on July 24, 2013 doi:10.1093/humupd/dmt034

human
reproduction
update

IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Theodoros N. Sergentanis¹, Andreas-Antonios Diamantaras¹,
Christina Perlepe¹, Prodromos Kanavidis¹, Alkistis Skalkidou²
and Eleni Th. Petridou^{1,*}



→ RR: 0.91 (0.74 – 1.11)

	Population contrôle	OR	p
Exclusion 1ère année de suivi	Population générale	0,91 (0,74-1,11)	P=0,341
	Femmes infertiles	1,02 (0,88-1,18)	P=0,80
Suivi total	Population générale	0,92 (0,75-1,13)	P=0,450
	Femmes infertiles	1,02 (0,88-1,18)	P=0,784

Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation

BMJ 2018 ; 362 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2644> (Published 11 July 2018)

Cite this as: *BMJ* 2018;362:k2644

2018

**225 786 femmes ayant eu
recours à une technique d'AMP
Grande Bretagne
1991-2010
Suivi moyen 8,8 ans**

 OPEN ACCESS

Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation

Carrie L Williams,¹ Michael E Jones,² Anthony J Swerdlow,² Beverley J Botting,¹ Melanie C Davies,³ Ian Jacobs,^{3,4} Kathryn J Bunch,⁵ Michael F G Murphy,⁶ Alastair G Sutcliffe¹

Table 2 | Relative and absolute excess risks of cancers of breast, ovary, and corpus uteri among 225 786 women who underwent assisted reproduction in Great Britain, 1991-2010, including and excluding the first year after the start of treatment

Type of cancer	Follow-up (No of person years)	No of observed cancers	No of expected cancers	Standardised incidence ratio (95% CI)	Absolute excess risk (95% CI) per 100 000 person years at risk
Including first year of follow-up					
Breast*	2 257 789	2578	2641.2	0.98 (0.94 to 1.01)	-2.8 (-7.1 to 1.8)
Corpus uteri†	2 257 789	164	146.9	1.12 (0.95 to 1.30)	0.8 (-0.3 to 2.0)
Ovary‡	2 257 789	405	291.82	1.39 (1.26 to 1.53)	5.0 (3.3 to 6.9)
Excluding first year of follow-up					
Breast*	2 004 121	2384	2501.6	0.95 (0.92 to 0.99)	-5.9 (-10.6 to -1.0)
Corpus uteri†	2 004 121	157	141.79	1.11 (0.94 to 1.30)	0.8 (-0.4 to 2.1)
Ovary‡	2 004 121	356	271.9	1.31 (1.18 to 1.45)	4.2 (2.44 to 6.10)

*Breast cancer=ICD-9 codes 1740-1749, 2330, and 2383; ICD-10 codes C500-C509, D050-D059, and D486.

†Corpus uteri cancer=ICD-9 codes 1820-1828 and ICD-10 code C54.

‡Ovarian cancer=ICD-9 codes 1830-1839 and 2362; ICD-10 codes C56, C570-C574, C481, C482, and D391.

Tous cancers du sein confondus : SIR 0.98

Williams, BMJ, 2018

2018

**225 786 femmes ayant eu
recours à une technique d'AMP
Grande Bretagne
1991-2010
Suivi moyen 8,8 ans**

 OPEN ACCESS

Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation

Carrie L Williams,¹ Michael E Jones,² Anthony J Swerdlow,² Beverley J Botting,¹ Melanie C Davies,³ Ian Jacobs,^{3,4} Kathryn J Bunch,⁵ Michael F G Murphy,⁶ Alastair G Sutcliffe¹

	Observés	Attendus	SIR
Cancer du sein tout confondus	2578	2461.2	0,98 (0.94 – 1.01)
Cancer du sein invasif	2272	2371.4	0,96 (0,92-1,00)
Cancer du sein in situ	291	253.5	1,15 (1,02-1,29)

- ➔ Augmentation du risque 1,7 cas par 100.000 personnes/années
- ➔ Association avec le nombre de cycle de stimulation

Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility: systematic review and meta-analysis of population-based studies

[Alessandra Gennari](#) , [Mauro Costa](#), [Matteo Puntoni](#), [Laura Paleari](#), [Andrea De Censi](#), [Maria Pia Sormani](#), [Nicoletta Provinciali](#) & [Paolo Bruzzi](#)

[Breast Cancer Research and Treatment](#) **150**, 405–413(2015) | [Cite this article](#)

2015

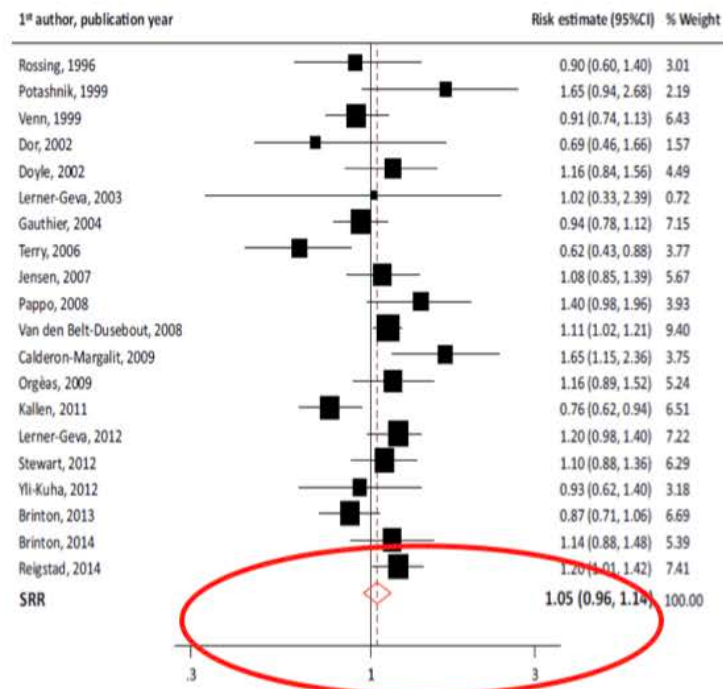
20 études de cohorte
207 914 femmes
2347 cancers du sein
Toutes AMP confondues

Breast Cancer Res Treat (2015) 150:405–413
DOI 10.1007/s10549-015-3328-0

EPIDEMIOLOGY

Breast cancer incidence after hormonal treatments for infertility:
systematic review and meta-analysis of population-based studies

Alessandra Gennari · Mauro Costa · Matteo Puntoni ·
Laura Paleari · Andrea De Censi · Maria Pia Sormani ·
Nicoletta Provinciali · Paolo Bruzzi



Abstract

The increasing practice of hormonal infertility treatments (HITs) raised concerns about their effects on breast cancer (BC) risk. Available evidence reported conflicting results. The aim of this study was to assess the potential association between HITs and BC risk. The literature was searched through November 2014. Eligible studies included cohort studies reporting BC incidence in women undergone HITs. Data were analyzed with standard meta-analytic techniques. Subgroup analyses were performed by type of intervention (IVF vs. NO IVF), follow-up duration (<10 vs. >10 years), and type of control (population vs. infertile). 20 eligible studies (207.914 women, 2347 BC) were retrieved: no increased risk was detected (SRR = 1.05, 95 % CI 0.96-1.14), with a significant heterogeneity ($I^2 = 59\%$, $p = 0.001$) among studies. In the seven studies with the in vitro fertilization (IVF) procedure, no increase in BC risk was observed (SRR = 0.96, 95 % CI 0.80-1.14); in the three NO IVF studies, an increased BC risk was identified (SRR = 1.26, 95 % CI 1.06-1.50). A borderline interaction between type of intervention (IVF vs. NO IVF) and BC risk was observed ($p = 0.06$). An increased risk with longer follow-up (≥ 10 vs. <10 years) was detected (SRR = 1.13, 95 % CI 1.02-1.26 vs. SRR = 0.95, 95 % CI 0.85-1.06). Overall, HITs are not associated with an increased BC risk. In particular, no increased risk was observed in women undergoing IVF. Conversely, an increased in BC risk cannot be ruled out with older treatment protocols based on clomiphene. The long-term administration of clomiphene outside the current indications should be discouraged because of a possible increase in BC risk.



ARTICLE

Epidemiology

Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in *BRCA1/2* mutation carriers

Inge A. P. Derks-Smeets^{1,2}, Lieske H. Schrijver³, Christine E. M. de Die-Smulders^{1,2}, Vivianne C. G. Tjan-Heijnen^{2,4}, Ron J. T. van Golde^{2,5}, Luc J. Smits⁶, Beppy Caanen¹, Christi J. van Asperen⁷, Margreet Ausems⁸, Margriet Collée⁹, Klaartje van Engelen¹⁰, C. Marleen Kets¹¹, Lizet van der Kolk^{1,2}, Jan C. Oosterwijk^{1,3}, Theo A. M. van Os^{1,4}, HEBON, Matti A. Rookus³, Flora E. van Leeuwen³ and Encarna B. Gómez García^{1,2}

Pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez patientes mutées BRCA ayant eu une stimulation

**→ Femmes qui congèlent leur ovocytes
« pour âge » et qui réutilisent leurs
ovocytes en vue de l'obtention d'un
grossesse sont potentiellement plus à
risque de cancer du sein que la
population générale**

- **Effet à long terme**

- ✓ **Rôle des traitements dans l'induction du cancer ?**

Âge moyen de la survenue des cancers gynéco (ovaires, endomètre, seins) $\pm$ 60 ans

Age moyen des patientes prises en charge pour infertilité $\pm$ 30 ans

➔ **Nécessité d'un suivi de 30 à 40 ans**

Venn Lancet 1995



RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence



*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer**



Summary

Background Published findings on breast cancer risk associated with different types of menopausal hormone therapy (MHT) are inconsistent, with limited information on long-term effects. We bring together the epidemiological evidence, published and unpublished, on these associations, and review the relevant randomised evidence.

Lancet 2019; 394: 1159–68

Published Online

August 29, 2019

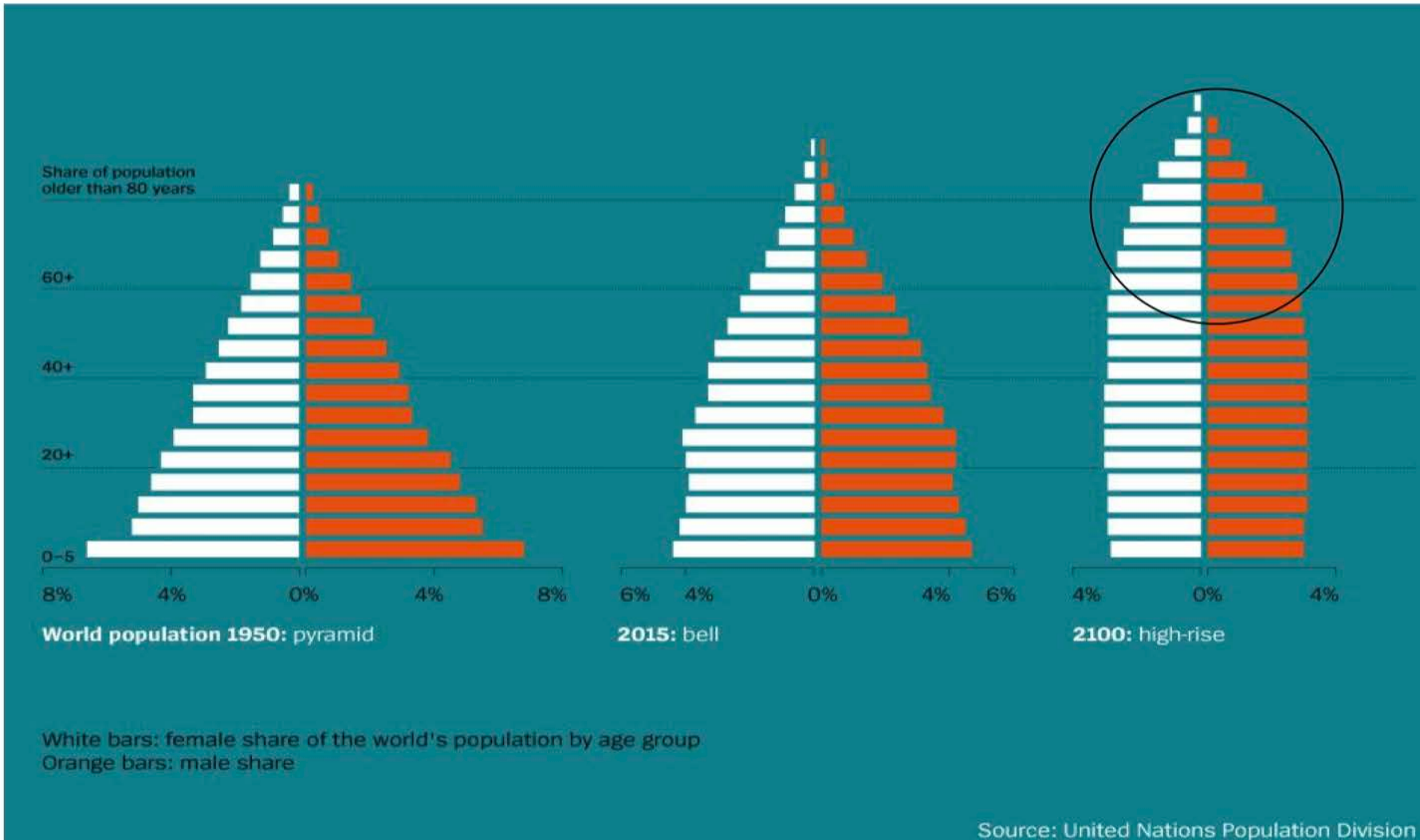
TRIBUNE

Traitement hormonal de la ménopause et cancer du sein : une nouvelle polémique inutile

Mis en ligne le 30/09/2019

Auteurs : Bureau exécutif du GEMVi : Dr Gabriel André, Pr Léon Boubli, Pr Anne Gompel, Pr Claude Hocké, Dr Brigitte Letombe, Pr Patrice Lopès (président), Pr Geneviève Plu-Bureau et Pr Florence Trémollières

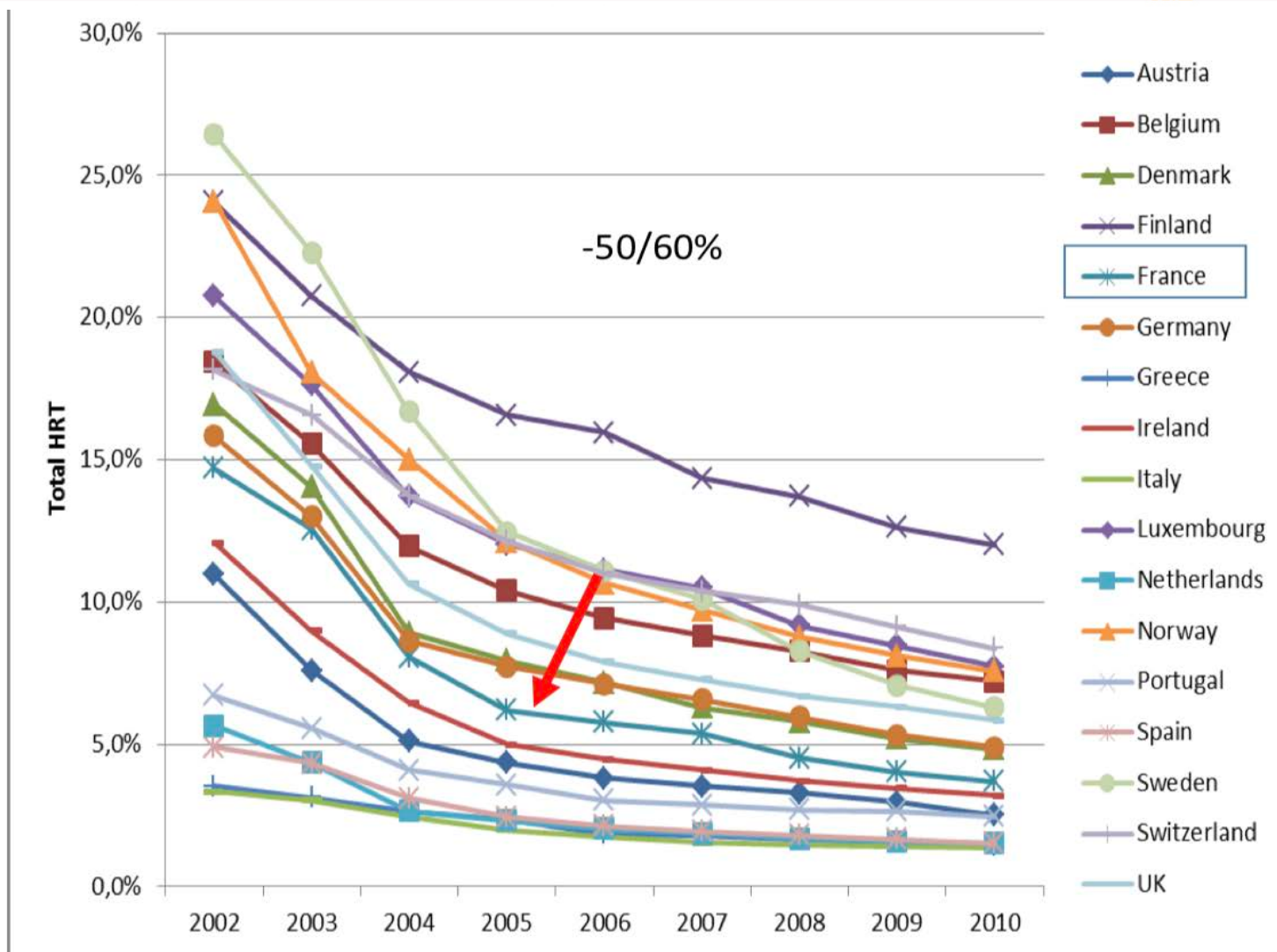
Pyramide des âges la population vieillit!



Les sns climatériques persistent après 60 ans

	Ensemble	45 à 50 ans	61 à 65 ans
<i>Base</i>	1001	207	291
Au moins un symptôme « ménopause »	82%	94%	<u>73%</u>
Des bouffées de chaleur	60%	64%	<u>53%</u>
Des sueurs nocturnes	46%	51%	<u>35%</u>
Une prise de poids (effective ou sensation)	41%	40%	38%
Des troubles du sommeil	30%	36%	<u>23%</u>
Des changements d'humeur	28%	38%	<u>21%</u>
Une sècheresse vaginale	27%	26%	30%
Des coups de fatigue	27%	35%	24%
Une baisse du désir sexuel	26%	34%	<u>21%</u>
Des cycles irréguliers	16%	33%	<u>7%</u>
Des douleurs articulaires	14%	17%	11%
Des problèmes de peau	11%	10%	10%
Des maux de tête/ migraines	11%	17%	<u>5%</u>
Des troubles de la mémoire	9%	12%	8%
Des troubles urinaires (fuites, infections)	9%	10%	7%

RISQUE DE CANCER DU SEIN APRES TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE



Diminution du THM chez les femmes de 45–69 ans en Europe

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative
Randomized Controlled Trial

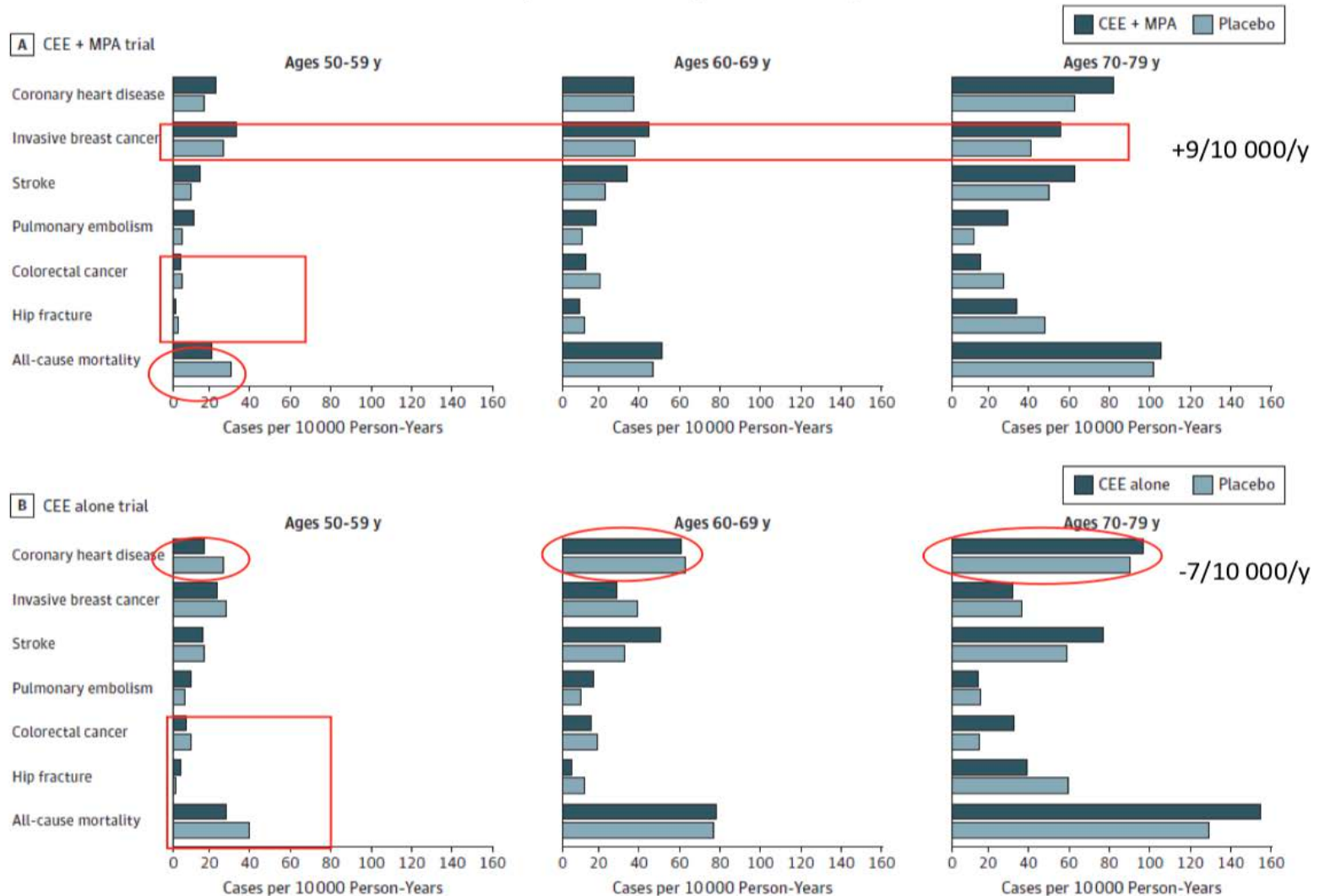
Writing Group for the
Women's Health Initiative
Investigators

Context Despite decades of accumulated observational evidence, the balance of risks and benefits for hormone use in healthy postmenopausal women remains uncertain.

MHT and breast cancer risk: the evidence

- Combined Estrogen Progestin > Estrogen alone, RR 1,2-2/1-1,3
- Continuous > sequential
- Duration effect
- RR ceased after discontinuation: promoter effect
- Increase > lobular than ductal
- Better differentiation, Luminal A, +/-B, ER+ except in the WHI
- **Evaluate: basal risk : breast density, family history, other risk factors → Selection of patients?** IBIS score or others
- At autopsy: 3-15% of women 40–80 years old have breast cancer < 1cm

(Manson et al, JAMA 2013)





🏠 > Les résultats

L'ÉTUDE

LES RÉSULTATS

ESPACE PARTICIPANT

ESPACE SCIENTIFIQUE

CONTACT

LES RÉSULTATS

Filtrez par thématique

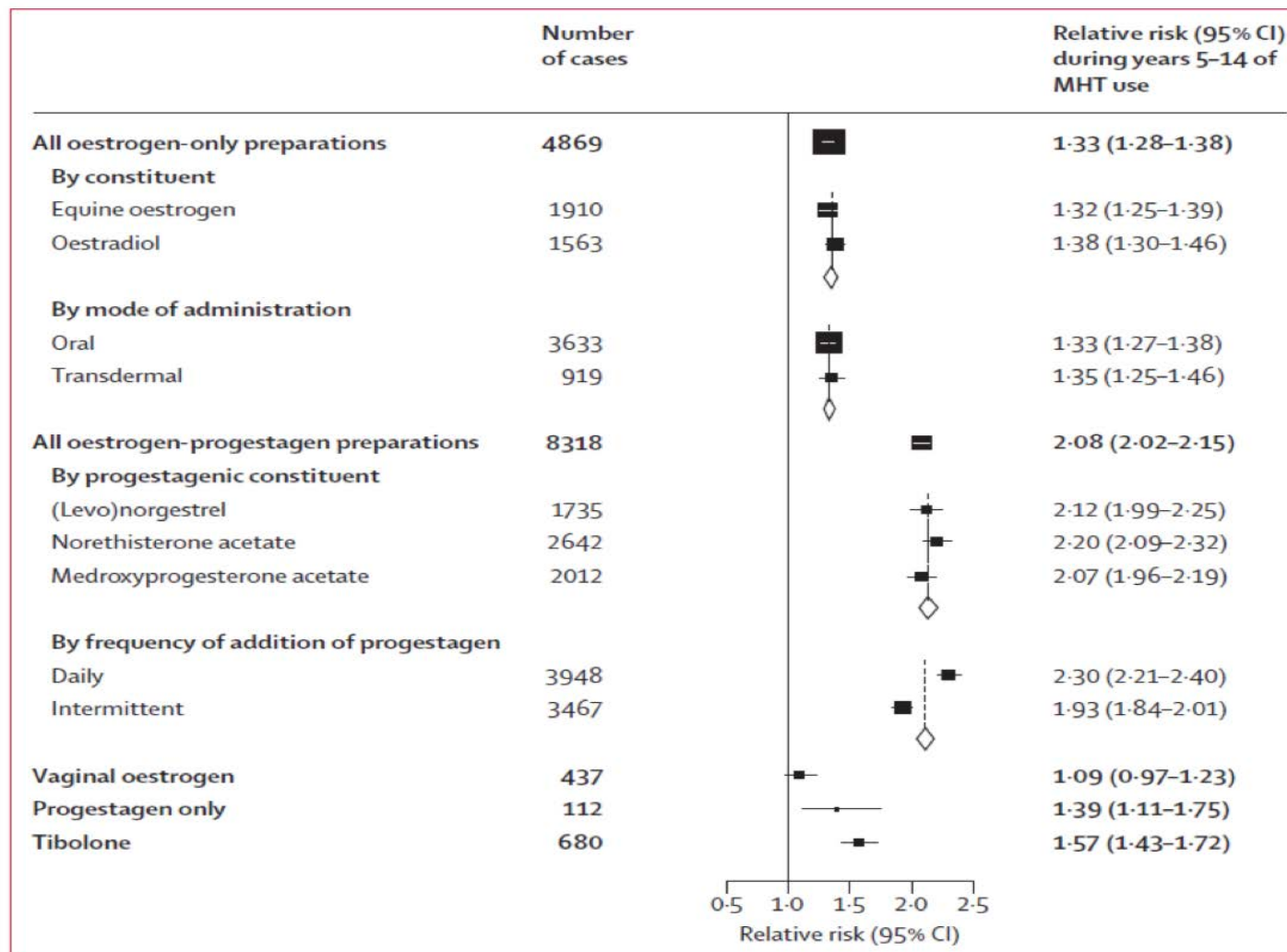
Choisissez un mot clé ▼

Progesterone and progestin

- E3N (Clavel Chapelon et al): cohort
E2+ progesterone and dydrogesterone <6ans **RR =1**
- Finland : registers (Lytinen et al)
E2+ dydrogesterone at 5 years: **RR=1**
- Cordina-Duverget E et al (Plos One 2013) French case control study : **RR= 0.80 (0.44-1.43)**

Meta analysis

(V.Beral et al , Lancet Sept 2019)



Interaction with lifestyle factors

(Holm et al Hormones and Cancer:2018; 9:254–264)

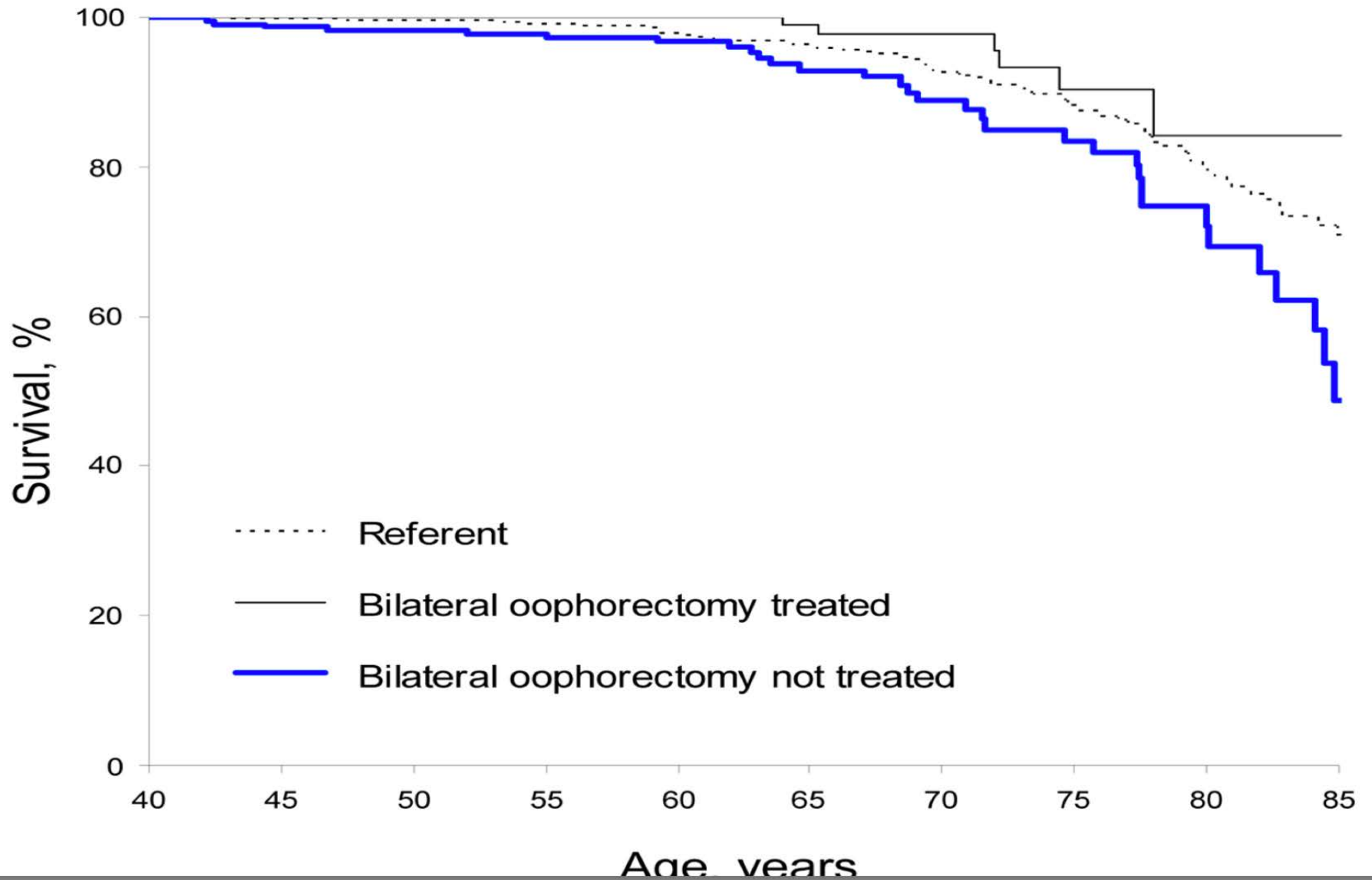
9,152 women aged 50–64 years at entry (1993–1997) were followed
Up to 2013 for incidence of cancer, 1992 women were diagnosed with breast C

- Alcohol: HR=1.25 (1.11 - 1.41)
- HT use* :HR= 1.84(1.62 - 2.11)
 - Estrogen alone: HR=1.40 (1.21–1.63),
 - EP: HR=1.98 (1.78–2.21)
- **association of HT + Alcohol HR=2.11 (1.85 - 2.39)**
- Obesity HT and high BMI lower than additive effects of the two exposures : HR 1.81 =(1.58 - 2.08)

UK 2010/ PAF

(Parkin DM et al, Br J Cancer. 2011; 105(Suppl 2): S77–S81)

	Breast	Endometrium	Ovary	Colon rectum
Alcohol	6.4			6.9
Ow/obesity	8.7	33.7		12.2
PA	3.4	3.8		3.6
MHT	3.2	1.2	0.7	DECREASE



MHT and Mortality

(Benkhadra et al, JCEM, 2015)

- MHT does not affect the risk of death from all causes (43 RCTs)
- **But from 2 RCTs with mean age less than 60 and 3 RCTs with MHT started less than 10 years after menopause.**
- **showed a reduction of mortality with MHT**
→ RR= 0.70 (0.52-0.95).

Balance benefit/risk +++

- Impact on quality of life of climacteric symptoms
- Efficacy of non hormonal alternatives as first line
- Risk factors of osteoporosis
- Discussion with the patient++
- Personalisation of the screening
- POI: benefits > risk even in BRCA carriers



GYNAIX OPTIS

Samedi 18 janvier 2020

MAISON MÉDITERRANÉENNE DES SCIENCES
DE L'HOMME - AIX-EN-PROVENCE

MERCI

