

Pilule et cancer du sein: que nous apprend l'étude de l'Oxford Family Planning

Marc Espié

Centre des maladies du sein
Hôpital Saint Louis Paris AP-HP

CO et cancers : OFPA (2013)

- 17 032 femmes âgées de 25 à 39 ans recrutées entre 1968 et 1974 en Angleterre et en Ecosse et suivies jusqu'en 2010
- Majoritairement des pilules à 50 µg d'estrogènes (60%)
- Pas d'augmentation des cancers non hormono dépendants
- **Pas d'augmentation du risque de développer un cancer du sein:**
 - RR = 1 (0,9-1,1) 1087 cas
- Augmentation du risque de développer un cancer du col:
 - RR = 3,4 (1,6-8,9) 61 cas
- Diminution du risque de développer un cancer de l'endomètre:
 - RR = 0,5 (0,3-0,7) 124 cas
- Diminution du risque de développer un cancer de l'ovaire:
 - RR = 0,5 (0,4-0,7) 143 cas

CO et cancers : OFPA (2013)

Sites	Cas (N)	RR
Œsophage et estomac	39	0,7 (0,4-1,1)
Rectum et colon	139	0,9 (0,7-1,2)
Foie et vésicule	18	1,1 (0,5-2,6)
Pancréas	37	1,0 (0,6-1,7)
Poumons	134	1,4 (1,0-2,0)
Mélanome	70	0,8 (0,6-1,2)
Peau (autres)	358	1,2 (1,0-1,4)
Sein	705	1,0 (0,9-1,1)

CO et cancers : OFPA (2013)

Sites	Cas (N)	RR
Col utérin	54	3,4 (1,6-8,9)
Endomètre	56	0,5 (0,3-0,7)
Ovaire	60	0,5 (0,4-0,7)
Vessie et rein	46	0,8 (0,5-1,2)
Cerveau	20	0,7 (0,4-1,4)
Thyroïde	13	1,0 (0,4-2,9)
Lymphomes et leucémies	134	1,1 (0,8-1,4)
Autres sites	72	0,9 (0,6-1,4)
Site incertain	53	1,2 (0,8-2,1)

CO et cancers : OFPA (2013)

- 50% d'augmentation du nombre de cancers par rapport à l'analyse précédente (2006)
- Net effet durée pour:
 - Cancer de l'endomètre CO > 8 ans : RR= 0,3 (0,2- 0,6) p< 0,001
 - Cancer des ovaires CO > 8 ans: RR = 0,3 (0,2-0,6) p< 0,001
 - Cancer du col CO > 8 ans: RR = 4,8 (2,0-12,9)p< 0,001
- Pas d'effet durée pour:
 - Cancer du sein CO > 8 ans: RR = 1 (0,9-1,2)
 - Tous les autres cancers

CO et cancers : OFPA (2013)

- Des données concernant des pilules majoritairement avec de fortes doses d'estrogènes (50 µg)
- Des données concernant essentiellement une utilisation antérieure de la pilule
 - 79 femmes étaient des utilisatrices en cours ou avaient utilisé la CO depuis moins de 48 mois, RR = 1,1 (0,9-1,4)
- Des données superposables à celle du RCGP

CO et risque de cancers RCGP (1)

45 920 femmes suivies pendant 36 ans

Sites	RR	IC
Colon-rectum	0,72	0,58-0,90
Vésicule/foie	0,55	0,26-1,17
Poumons	1,05	0,82-1,35
Mélanome	0,92	0,65-1,29
Col (infiltrant)	1,33	0,92-1,94
Endomètre	0,58	0,42-0,71

CO et risque de cancers RCGP (2)

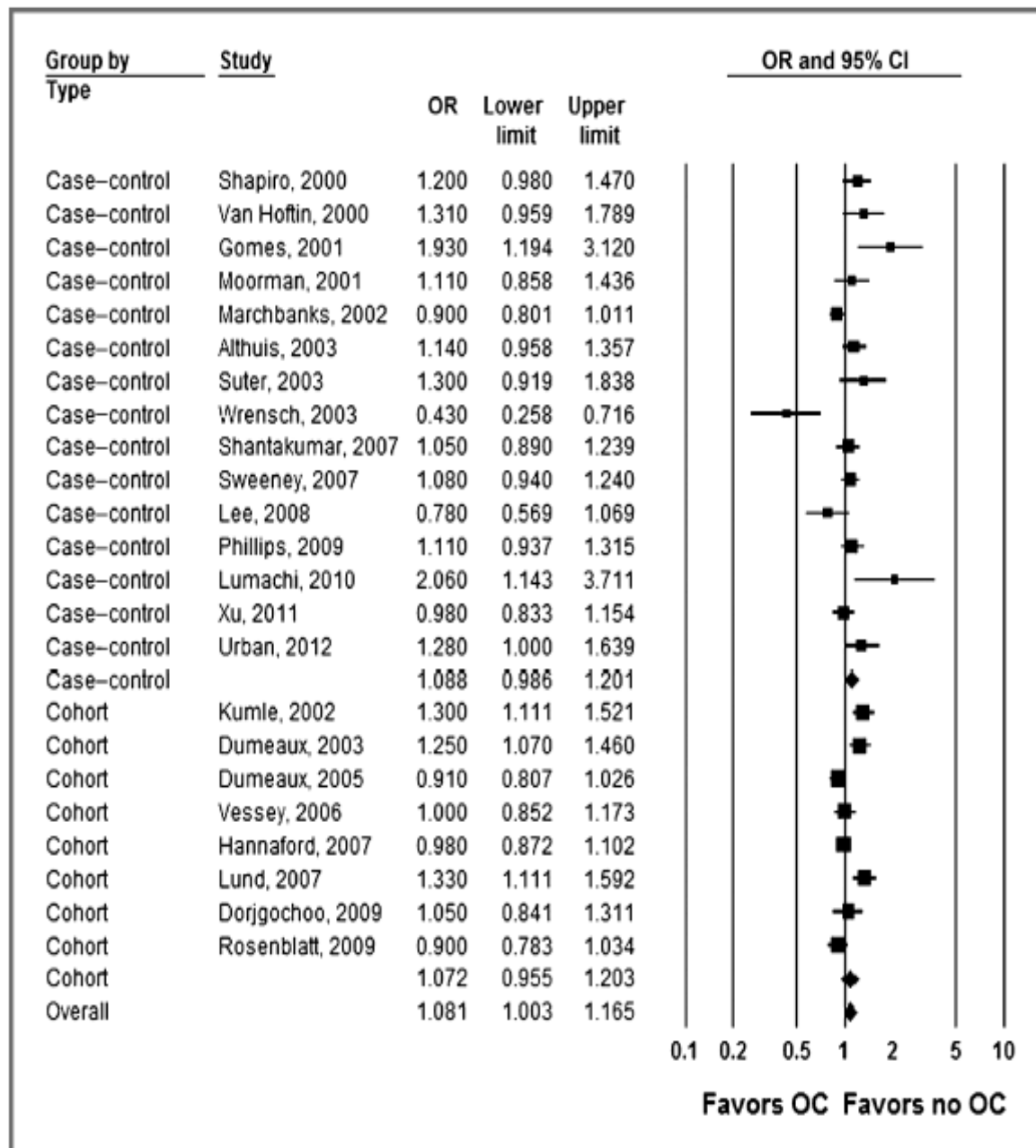
Sites	RR	IC
Ovaires	0,54	0,40-0,71
Sein	0,98	0,87-1,10
SNC	1,34	0,73-2,47
Site inconnu	0,64	0,43-0,95
Autres cancers	0,88	0,79-0,98
Gynécologiques	0,71	0,60-0,85
Tous cancers	0,88	0,83-0,94

Métaanalyse CEBP 2013

- Revue colligeant 44 études concernant le cancer du sein, 12 pour le col, 11 pour le colorectal et 9 pour l'endomètre publiées à partir de 2000
- 76 articles retenus (63 études) 1671 articles exclus
 - Sein: RR = 1,08 (1,00-1,17)
 - études américaines RR = 1,03 (0,93-1,14)
 - Col: RR = 1,2 (0,91-1,60)
 - Colorectal= 0,86 (0,79-0,85)
 - Endomètre= 0,57 (0,43-0,77)

CO et risque de cancer du sein

- Pas d'effet durée mis en évidence
- Risque plus élevé avec une utilisation récente, disparition du sur risque après 10 ans d'arrêt
- Hétérogénéité des études cas témoins



CO et cancer du sein avant 49 ans en fonction du type d'hormones

- Étude cas témoins aux USA
- 1102 femmes avec un cancer du sein âgées de 20 à 49 ans entre 1990 et 2009, 21 952 témoins
- Utilisation récente: OR = 1,5 (1,3-1,9)
 - Cancers RH+: OR = 1,7 (1,3-2,1)
 - Cancers RH-: OR = 1,2 (0,8-1,8)
- « Faible dose » : 20 µg, « modérée » : 30-35 µg ou 50 µg de mestranol, « fortes »: 50 µg ou 80 µg de mestranol

CO et cancer du sein avant 49 ans en fonction du type d'hormones

- Faibles doses: OR = 1 (0,6-1,7),
- Doses modérées: OR = 1,6 (1,3-2,0)
- Doses fortes: OR = 2,7 (1,1-6,2)
- Estranes : OR = 1,6 (1,3-2,0)
- Gonanes: OR = 1,4 (1,0-2,0) pas d'effet durée
 - Pas de risque accru avec le norgestimate :OR = 1,2 (0,6-2,2)
- Progestatifs:
 - Estranes (norethindrone, acétate de noréthindrone et ethynodiol diacetate)
 - Gonanes (levonorgestrel, norgestimate, norgestrel et desogestrel)

OC formulation ^a	Controls	All cases	OR (95% CI) ^b	Controls	ER ⁺ cases	OR (95% CI) ^c
	(n = 21,952)	(n = 1,102)		(n = 14,704)	(n = 738)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Never/former use	19,953 (90.9)	957 (86.8)	Reference	13,394 (91.1)	637 (86.3)	Reference
<i>Monophasic OCs</i>						
Any monophasic OC	1,614 (7.4)	114 (10.3)	1.5 (1.2–1.9)	1,068 (7.3)	79 (10.7)	1.6 (1.2–2.1)
By estrogen dose and progestin type and dose						
Low estrogen dose						
Norethindrone acetate						
1.00 mg	328 (1.5)	17 (1.5)	1.1 (0.7–1.8)	228 (1.6)	13 (1.8)	1.2 (0.7–2.0)
<u>Moderate estrogen dose</u>						
Any norethindrone						
0.50 mg	229 (1.0)	9 (0.8)	0.8 (0.4–1.6)	148 (1.0)	5 (0.7)	0.7 (0.3–1.5)
1.00 mg	358 (1.6)	27 (2.5)	1.6 (1.1–2.4)	230 (1.6)	13 (1.8)	1.2 (0.7–2.0)
1.00 mg ^c	46 (0.2)	5 (0.5)	2.3 (0.9–5.9)	26 (0.2)	5 (0.7)	4.2 (1.1–16.1)
Norethindrone acetate						
1.50 mg	300 (1.4)	30 (2.7)	2.1 (1.4–3.1)	205 (1.4)	24 (3.3)	2.5 (1.5–4.1)
Ethinodiol diacetate						
1.00 mg	86 (0.4)	11 (1.0)	2.8 (1.5–5.2)	55 (0.4)	8 (1.1)	3.2 (1.4–7.4)
Levonorgestrel						
0.15 mg	166 (0.8)	10 (0.9)	1.3 (0.7–2.5)	104 (0.7)	5 (0.7)	1.0 (0.4–2.4)
Norgestimate						
0.25 mg	96 (0.4)	6 (0.5)	1.4 (0.6–3.2)	67 (0.5)	5 (0.7)	1.7 (0.6–4.7)
<u>Triphasic OCs</u>						
Any triphasic OC	456 (2.1)	37 (3.4)	1.8 (1.2–2.5)	283 (1.9)	25 (3.4)	1.9 (1.3–2.8)
By progestin type and dose ^d						
Moderate estrogen dose						
Norethindrone						
0.71 mg	97 (0.4)	8 (0.7)	1.8 (0.9–3.7)	54 (0.4)	6 (0.8)	2.4 (1.0–5.6)
0.75 mg	132 (0.6)	19 (1.7)	3.1 (1.9–5.1) ^e	76 (0.5)	12 (1.6)	3.5 (1.7–7.4)
Levonorgestrel						
0.09 mg	153 (0.7)	13 (1.2)	1.8 (1.0–3.3)	94 (0.6)	9 (1.2)	2.1 (1.1–4.1)
Norgestimate						
0.22 mg	96 (0.4)	5 (0.5)	1.1 (0.5–2.8)	67 (0.5)	4 (0.5)	1.3 (0.5–3.4)

Mortalité CO et cancer du sein NHS

- NHS: 121 577 femmes (63 626 non utilisatrices, 57 951 utilisatrices)
- 31 286 décès, 36 ans de suivi
- Durée moyenne d'utilisation: 4,1 ans
- Davantage d'utilisatrices de THS, de fumeuses et de grossesse à un plus jeune âge chez les utilisatrices
- Pas de différence de mortalité toutes causes confondues HR = 1,01(0,98-1,03)
- Pas d'excès de mortalité par cancer: HR = 1,00 (0,96-1,04)

Mortalité CO et cancer du sein NHS

- Excès de morts violentes et par accidents: HR=1,20 (1,04-1,37)
- Cancer du sein: HR= 1,08 (0,98-1,18)
 - Excès de mortalité en cas de longue durée d'utilisation
 - Pas d'excès après 10 ans d'arrêt
- Cancer des ovaires: HR= 0,86 (0,74-1,00)
 - Diminution de mortalité en cas de longue durée d'utilisation
- Maladie cérébro-vasculaire: HR=0,90 (0,80-1,01)
- Autres maladies: HR=1,05 (1,00-1,10)

CO et mortalité (OFPA 2010)

- 17 032 femmes, recrutées entre 1968–1974, suivies jusqu'en mars 2009, 1715 décès
- Mortalité globale: HR = 0,87 (0,79–0,96)
- Mortalité par cancer: HR = 0,9 (0,8-1,0)
- Cancer du sein: HR = 1,0 (0,8-1,2)
- Cancer de l'ovaire: HR = 0,4 (0,3-0,6)
- Cancer de l'endomètre: HR = 0,3 (0,1-0,8)
- Cancer du col: HR = 7,3 (1,2- 305) (19 cas en tout)
- Mortalité cardiovasculaire: HR = 0,9 (0,7-1,1)

CO et décès par cancers (RCGP)

- 46 112 femmes suivies sur une période de 39 ans
- 4600 décès
- RR de décès toutes causes = 0,88 (0,82-0,93)
- RR de décès par cancers = 0,85 (0,78-0,93)
 - Cancer du sein: 0,90 (0,74-1,08)
 - Cancer de l'ovaire: 0,53 (0,38-0,72)
 - Cancer de l'endomètre: 0,43 (0,21- 0,88)
 - Cancer du col: 1,34 (0,74-2,44)
 - Cancer du colon: 0,62 (0,46-0,83)
 - Cancer du foie/vésicule: 0,65 (0,30-1,39)
 - Mélanome: 0,73 (0,33-1,61)

Conclusions

- Toutes femmes confondues la CO n'augmente pas le risque de cancer du sein ou très faiblement
- Il semble exister un sur risque chez certaines femmes jeunes en cours d'utilisation
- On ne peut exclure un effet promoteur sur des cellules cancéreuses pré existantes
- Il convient cependant de garder en mémoire que l'incidence du cancer du sein avant 40 ans reste faible



Je vous remercie