

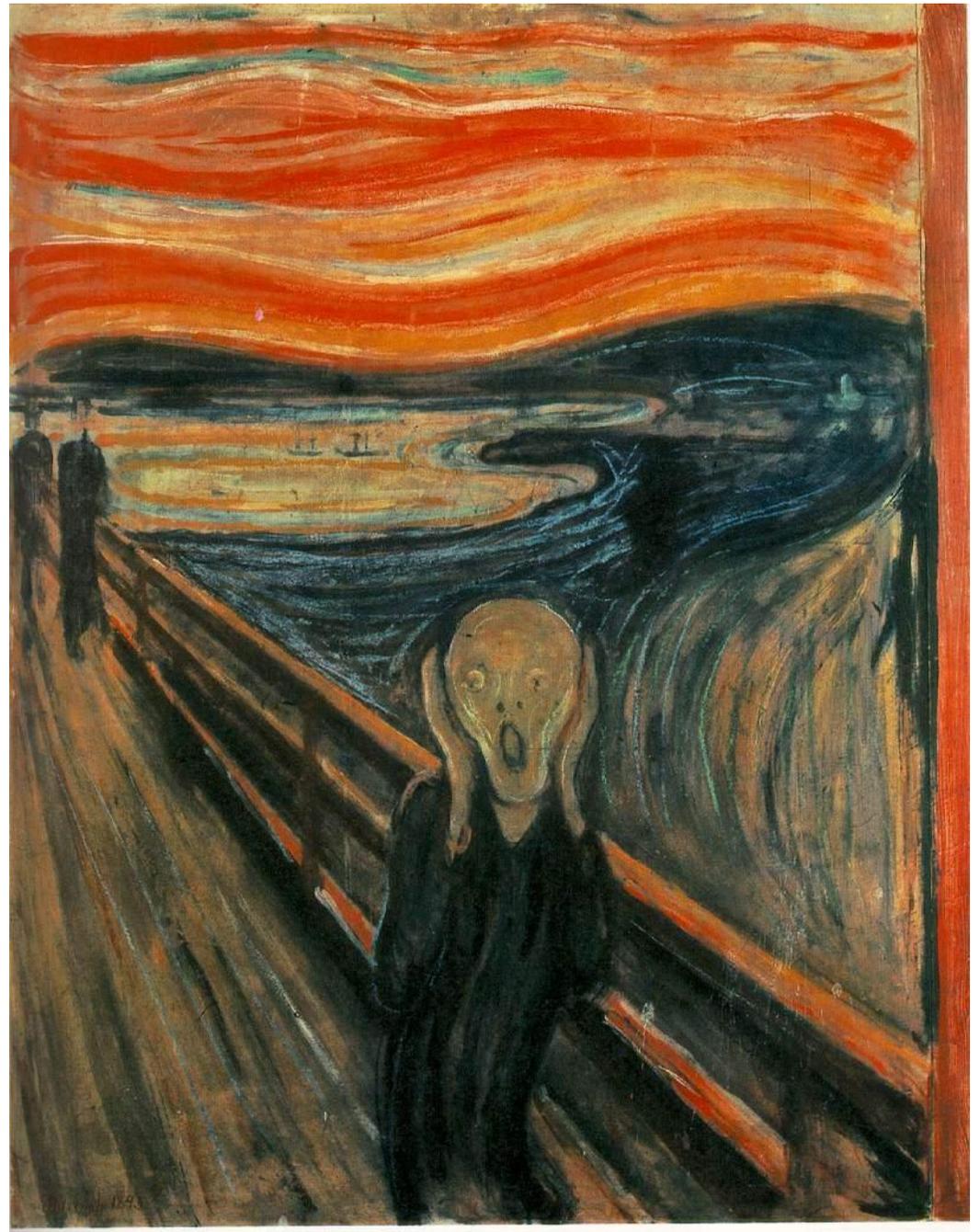
Contraception orale et risque de cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis Paris

JUILLET 2005: LE
CIRC A CLASSÉ
LES
CONTRACEPTIFS
OESTRO-
PROGESTATIFS
COMME
CANCEROGÈNES



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
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

CO et cancer du sein: Métaanalyse (1)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- 54 études reprises; 53 297 cancers versus 100 239 témoins : $RR = 1,07 (+/- 0,017)$
 - $RR = 1,24$ (IC: 1,15- 1,33) si CO en cours et pour les dix ans qui suivent
 - $RR = 1,01$ (IC: 0,95- 1,05) après dix ans d'arrêt

CO: Métaanalyse (2)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Pas de réponse claire sur le risque lié à la durée, la dose ou le type de CO
- Risque plus important en cas de début de prise avant 20 ans **RR= 1,22 (+/- 0,04)**
- Sous CO d'avantage de tumeurs localisées **RR= 0,88 (0,81-0,95)** , M-: **RR = 0,70**

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO et cancer du sein: Métaanalyse

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Promotion de tumeurs déjà initiées ? (idem grossesse)
- Avance au diagnostic ? (cf stade précoce)
- Promotion de tumeurs moins agressives ?
- Rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence?
- Rôle particulier en cas de mutation chromosomique (BRCA1/2 ...) ?

CO et cancers du sein

Auteurs	Cas/témoins	RR	IC
Newcomb 1996 (avant 45 ans)	6751/9311	1,1 2,0	1,0-1,2 1,1-3,9
Marchbanks 2002	4575/4682	1	0,8-1,3
Hankinson 1997 (avant 45 ans)	3383 cancers apparus	1,1 1,07	0,94-1,32 0,7-1,65
Kumle 2002 (après arrêt)	1008 cancers apparus	1,6 1,2	1,2-2,1 1,1-1,4
Dumeaux 2003 NOWAC	851 cancers apparus	1,25	1,07-1,46
Vessey 2006	844 cancers apparus	1,0	0,8-1,1

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- Métaanalyse des études cas/témoins publiées après 1980
- OR = 1,19 (1,09-1,29)
- OR nullipare = 1,24 (0,92-1,67)
- OR nullipare \geq 4 ans = 1,29 (0,85-1,96)
- CO avant première grossesse à terme OR = 1,44 (1,28-1,62)
- CO > 4 ans avant première grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)
- CO après grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- 60 études cas/témoins recensées, 26 études exclues
- Exclusion des études prospectives (17)
- Choix des OR non ajustés
- Résultats hétérogènes entre les études
- Pas de données en fonction du type de CO et des doses utilisées
- « Les pilules prescrites après 1980 seraient plus à risque car leur puissance progestative est plus forte »

CO et cancer du sein chez les femmes jeunes

- Étude des infirmières américaines: 1344 cas de cancers du sein observés chez 116 413 femmes âgées de 25 à 42 ans et recrutées en 1989 et suivies jusqu'en 2001
- Utilisation antérieure: RR = 1,12 (0,95-1,33)
- Utilisation en cours lors du diagnostic: RR = 1,33 (1,03-1,73) risque attribuable de 1,8% cela représente 98 femmes

CO et cancer du sein chez les femmes jeunes

- Risque majoré retrouvé pour les pilules triphasiques contenant du levonorgestrel:
 - RR = 2,79 (1,69-4,59) pour moins de 8 ans de prise
 - RR = 5,21 (2,13-12,73) pour 8 ans et plus
- En retirant ce type de pilule
 - RR = 1,12 (0,85-1,49)
- Le sur risque disparaît après 4 ans d'arrêt

CO et cancer du sein après la ménopause

- Étude cas/témoins en Suède (3016 cas/ 3263 témoins) âgées de 50 à 74 ans
- Pas d'augmentation du risque : OR = 0,98 (0,86-1,12)
- Pas d'augmentation du risque en fonction de la durée d'utilisation, en fonction de l'âge initial lors de la prise, ou du caractère récent de l'utilisation

Magnusson C. Int J Cancer 1999; 80: 231-236

CO et cancer du sein: risque en fonction de l'âge

- Si diagnostic du cancer entre:
 - 20 - 34 ans: **OR = 1,4** (IC:1-2,1)
 - 35 - 44 ans: **OR = 1**
 - 45 - 54 ans: **OR = 0,9** (0,8-1)
- Si diagnostic entre 45-54 ans et plus de 20 ans d'utilisation : **OR = 0,6** (0,3-0,8)
- Le risque est d'autant plus faible que la pilule a été débutée avant 25 ans: **RR = 0,5** (0,3-0,8)

CO et cancer du sein

- Effets identiques à ceux observés avec la grossesse?
 - Effet promoteur à court terme , effet protecteur à long terme ?
 - Diminution du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre
- avant 45 ans : 11 cas de plus / 100 000 / an
- après 45 ans : 17,8 cas de moins / 100 000 / an

CO et Cancer du sein

- Avant 35 ans RR = 2,03 (1,3-3,1)
- Entre 35 et 44 ans : RR = 1,13
- Entre 45 et 54 ans: RR = 0,73
- Le risque chez les femmes jeunes est plus associé à la survenue de cancers RE – (RR = 3,06) que RE + (RR = 1,61)
- Cancers particuliers chez les femmes jeunes (surexpression de CerbB2, Gammon 1999)?

CO et histologie des cancers du sein

- Étude cas-témoins aux USA
- 493 cancers lobulaires comparés à 5510 cancers canaux et à 9311 témoins
- RR = 2,6 (1- 7,1) pour les cancers lobulaires, le risque semblant plus net en cas d'utilisation récente ($p = 0,017$)
- Pas d'association significative avec le CCI: RR = 1,2 (0,8-1,9)

CO et type de cancer du sein

- 100 cancers lobulaires, 1164 cancers canauxaires et 1501 témoins (entre 20 et 44 ans)
- CLI: OR = 1,10 (0,68-1,78)
- CCI: OR = 1,21 (1,01-1,45)
- Pas de différence notable liée à la contraception orale

CO et cancer canalaire in situ

- Étude cas/témoins menée chez 875 femmes atteintes d'un CCIS appariées à 999 témoins aux USA
- OR = 1 (0,8-1,2)
- Pas d'effet durée
- Pas d'effet dose
- Pas de différence en fonction du type d'estrogène ou de progestatif
- Pas de différence en fonction de l'âge à la première utilisation, ni en fonction des antécédents familiaux

CO et cancers canaux in situ

Études	OR	IC
Trentham A 2000	1,24	0,76-1,42
Claus EB 2003	1	0,8-1,2
Gill JK 2006	1,04	0,76-1,42

Parité, CO et cancers du sein triple négatif

- Étude rétrospective au sein de l'étude WHI
- 155 723 femmes, 307 cancers du sein TN versus 2610 RH+
- La nulliparité est associée avec un moindre risque de survenue de cancer TN: HR = 0,61 (0,37-0,97) et avec un risque accru de cancer RH+ : HR = 1,35 (1,20-1,52)
- Pour 3 grossesses et plus par rapport à une
 - TN: HR = 1.46, (0,82 – 2,63)
 - RH+: HR = 0.88 (0,74 – 1,04)

CO et cancers du sein triple négatifs ou RH+

Étude rétrospective au sein de l'étude WHI

155 723 femmes, 307 cancers du sein TN versus 2610 RH+

	Cancers RH+	Cancers TN
Pas d'utilisation	1 (référence)	1 (référence)
< 5 ans	0,97 (0,87 à 1,08)	0,84 (0,65 à 1,18)
5 ans- 9 ans	1,04 (0,89 à 1,20)	1,30 (0,88 à 1,93)
> 10 ans	0,80 (0,68 à 0,94)	1,11 (0,72 à 1,70)

CO, Antécédents familiaux et Cancers du sein

- Étude cas-témoins aux USA : 4730 patientes atteintes appariées à 4646 témoins, 554 cas avec ATCD au 1^{er} degré
- Pas d'élévation du risque liée à la prise de contraception orale quelle qu'en soit la durée, ni en fonction de la durée d'utilisation avant une première grossesse, y compris chez les femmes dont les mères ont eu un cancer du sein à un jeune âge

CO, ATCD familiaux et cancer du sein

- Étude prospective de cohorte canadienne portant sur 27 318 femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein
- 16 ans de suivi, 1707 cancers du sein apparus dont 795 avec des ATCD au premier degré
- $HR = 0,88 (0,73-1,07)$ effet durée significatif pour la réduction du risque ($p = 0,03$)
- $HR = 1,03 (0,78-1,38)$ si ATCD au premier degré

CO et antécédents familiaux

- Revue de 10 études et d'une méta-analyse publiées entre 1996 et 2008
- Globalement, pas d'augmentation du risque ni dans les études de cohorte ni dans les études cas-témoins
- Doute persistant pour les pilules d'avant 1975
- Pour l'OMS: pas de restriction à l'usage de la CO en cas d'antécédent familial (2008)

CO et BRCA1/BRCA2

- 50 femmes juives originaires d'Europe de l'Est, 14 mutations BRCA1 ou BRCA2 authentifiées (36 témoins appariés)
- si CO > 49 mois OR = 6,4 (IC: 0,8- 49,4)
- si CO > 49 mois et avant une première grossesse à terme OR = 7,3 (IC: 1- 54,9)

CO et BRCA1/2

- Étude cas témoins 1311 femmes avec mutation authentifiée appariées à 1311 témoins
- En cas de mutation BRCA2 : pas d'élévation du risque OR = 0,94 (0,72- 1,24)
- En cas de mutation BRCA1 : petite élévation retrouvée OR = 1,2 (1,02-1,40)

CO et BRCA1/2

- OR = 1,29 (1,09-1,52) pour une prise avant 30 ans
- OR = 1,33 (1,11-1,60) pour plus de 5 ans de prise
- OR = 1,38 (1,11-1,72) si diagnostic avant 40 ans
- OR = 1,42 (1,17-1,75) si prise avant 1975
- Différence USA/Israël et Europe (pas d'élévation significative en Europe)

CO et BRCA

Études	Patientes	RR	IC
Ursin 1997	14/36	7,3	1-54,9
Heimdall 2002	98/1423	2,0	0,36-10,9
Narod 2002	1311/1311	1,20 BRCA1 0,94 BRCA2	1,02-1,40 0,72-1,24
Milne 2005	83/1156	0,22 BRCA1 1,02 BRCA2	0,10-0,49 0,34-3,09
Haile 2006	195/497 128/307	0,77 BRCA1 1,62 BRCA2	0,53-1,12 0,90-2,92
Gronwald 2006	591/1482	0,8 BRCA1	0,5-1,2
Brohet 2007	846/1593	1,47 BRCA1/2	1,16-1,87
Lee 2008	94/1469	0,68 BRCA1/2	0,33-1,38

CO, BRCA et cancer du sein une méta-analyse

- 18 études inclues, regroupant 2855 femmes avec un cancer du sein et 1503 avec un cancer de l'ovaire
- Pas d'augmentation significative du risque:
- **SRR = 1,13 (0,88-1,45)**
- Pas d'effet durée
- Risque majoré pour les pilules prescrites avant 1975 : SRR = 1,47 (1,06-2,04)
- **BRCA1 SRR = 1,09 (0,77-1,54)**
- **BRCA2 SRR = 1,15 (0,61-2,18)**

CO et BRCA 1/2

- L'utilisation de la contraception orale à visée contraceptive n'est pas contre indiquée à ce jour même en cas de mutation BRCA1 ou 2 authentifiée
- Il semble logique de ne pas la proposer pour traiter l'acné, les dysménorrhées ou pour régulariser les cycles...

La CO augmente-t-elle le risque de cancer du sein controlatéral?

- Étude cas témoins en Californie: 708 patientes avec un cancer du sein bilatéral asynchrone comparées à 1395 patientes avec un cancer du sein unilatéral
- L'utilisation de la CO avant le diagnostic n'augmente pas le risque : OR = 0,88 (0,67-1,16)
- Pas d'effet durée, pas de risque majoré en cas d'utilisation à un jeune âge
- Pas de risque accru en cas d'utilisation après le diagnostic du premier cancer: OR = 1,56 (0,71-3,45)

Contraception progestative et cancer du sein

- Aucune donnée sur les progestatifs prescrits en France (nomégestrol acétate, chlormadinone, promégestone...)
- L 'acétate de médroxyprogestérone sous sa forme injectable, le levonorgestrel ou la norethistérone sont les produits les plus étudiés

Contraception progestative et cancer du sein

Équipes	RR	RR/âge	Progestatifs
Skegg	1,1 (0,7-1,5)	< 34 ans: 2,3	Lévonorgestrel noréthistérone
Shapiro	0,9 (0,7-1,2)	35-44 ans: 2,3	MPA inj
Strom	0,9 (0,7-1,2)	Pas d'effet	MPA inj, implants
NSWLH	1,6 (1-2,4)	NP	NP (ni injectables, ni implants)
NOWAC	1,14 (0,77-1,70)	NP	microprogestatifs

Norplant au levonorgestrel

- Données « post-marketing » sur 7977 utilisatrices suivies pendant 5 ans: pas d'augmentation du risque par rapport à des utilisatrices de DIU au cuivre (Contraception 2001)
pas d'excès de mastopathies bénignes
- Pas de données sur Implanon (étonorgestrel)

DIU au levonorgestrel (20µg/j) et cancer du sein

- 17 360 femmes utilisatrices en Finlande dont l'incidence de survenue de cancer du sein a été comparée à l'incidence de la population finlandaise par tranche d'âge
- 30-34 ans: 27,2 vs 25,5 /100 000 femmes/an
- 35-39 ans: 74 vs 49,2
- 40-44 ans: 120,3 vs 122,4
- 45-49 ans: 203,6 vs 232,5
- 50-54 ans: 258,5-272,6
- Pas d'augmentation d'incidence mise en évidence

DIU au levonorgestrel et risque de cancer du sein

- Étude cas-témoins en Finlande et en Allemagne
- 5113 patientes âgées de moins de 50 ans lors du diagnostic avec un cancer du sein diagnostiqué entre 2000 et 2007 appariées avec 20 452 témoins
- 1085 utilisatrices parmi les cas (22%) et 1130 (21%) utilisatrices d'un DIU au cuivre (respectivement 4261 et 4298 chez les témoins)
- Pas d'augmentation du risque par rapport aux utilisatrices d'un DIU au cuivre: OR = 0,99 (0,88-1,12) (en cours d'utilisation: OR = 0,85 IC: 0,52-1,39)
- Cancers infiltrants: OR = 1,00 (0,88-1,13) m+: OR = 0,91

DIU au levonorgestrel après cancer du sein

- Étude rétrospective menée en Belgique
- 79 patientes utilisant ce DIU appariées à 120 patientes ne l'utilisant pas
- Deux sous groupes:
 - Des patientes qui ont continué à utiliser ce DIU après le diagnostic
 - Des patientes qui ont commencé à l'utiliser après avoir été traitées
- Suivi moyen: 2,8 ans

DIU au levonorgestrel après cancer du sein

- Taux de rechute:
 - Utilisatrices: $17/79 = 21,5\%$
 - Non utilisatrices: $20/120 = 16,6\%$
 - HR = 1,86 (0,86-4,00) NS (HR = 1,47, IC: 0,77-2,80 en données brutes)
- Analyse de sous groupes à posteriori:
 - Utilisatrices au moment du diagnostic et ayant poursuivi l'utilisation: (38 patientes) HR = 3,39 (1,01-11,35)
 - Utilisatrices après le diagnostic: (41 patientes)
HR = 1,48 (0,62-3,49) NS

Contraception progestative et cancer du sein

- La contraception progestative ne semble pas avoir un rôle protecteur par rapport à la survenue ultérieure de cancer du sein
- L'excès de cancer du sein observé essentiellement chez les femmes jeunes est peut-être lié à un biais de surveillance ou à un éventuel effet promoteur, il semble identique à celui observé sous pilule oestroprogestative

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)

Co et mortalité

Causes de décès	HR	IC
coronariennes	0,75	0,63-0,88
Cœur autres	0,85	0,60-1,20
Cérébro-vasculaires	1,05	0,84-1,30
Circulatoires autres	0,94	0,71-1,25
Maladies hépatiques	1,32	0,80-2,16
Violences	1,49	1,09-2,05
Suicides	1,26	0,73-2,18
Maladies autres	0,84	0,74-0,97

CO et mortalité par cancer du sein

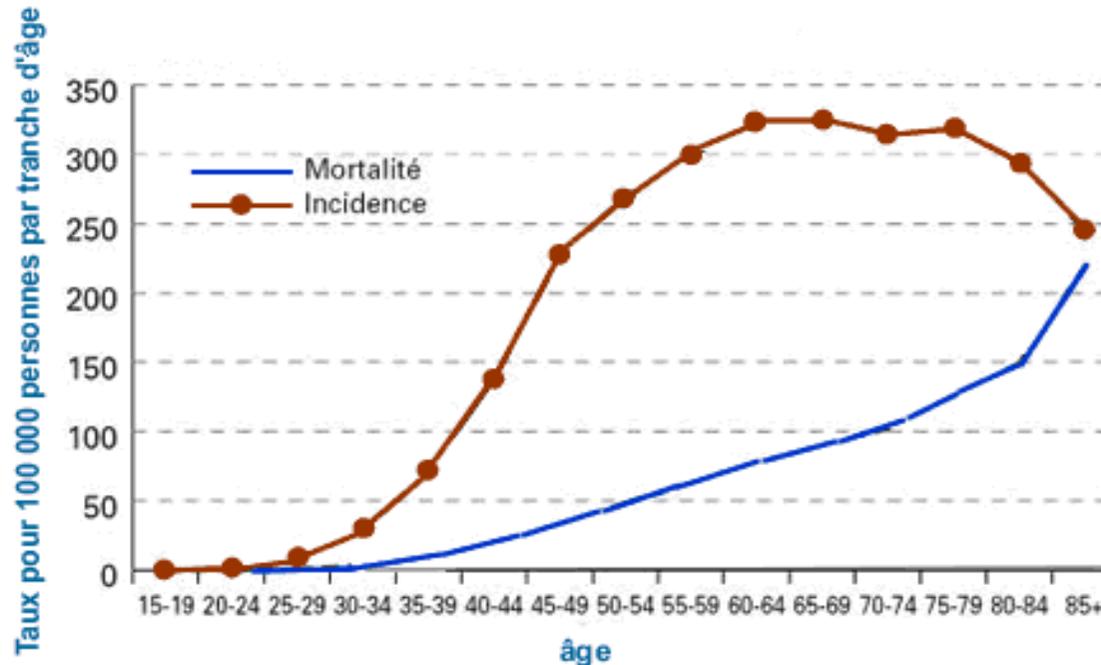
- Etudes conjointes (CARE et CTS) aux USA
- CARE: 4565 patientes âgées de 35-64 ans, médiane de suivi de 8,6 ans, 1064 décès
- CTS: 3929 patientes âgées de 28-91 ans, médiane de suivi: 6,1 ans, 523 décès
- Pas d'association retrouvée avec l'utilisation de la CO
 - CARE: RR = 1,01 (IC= 0,86-1,19)
 - CTS: RR = 0,84 (IC = 0,67-1,05)
 - Réduction de la mortalité (toutes causes) pour plus de 10 ans d'utilisation dans l'étude CARE: RR = 0,67, IC = 0.47-0.96

Conclusions

- Toutes femmes confondues la CO n'augmente pas le risque de cancer du sein
- Il semble exister un sur risque chez certaines femmes jeunes
 - Lors d'un début de prise à l'adolescence et longtemps avant une première grossesse?
 - En cas de mutation BRCA???
 - En cas de polymorphismes génétiques (NADPH quinone oxoréductase NQO1) orientant l'éthynil estradiol vers des dérivés quinones? (Fowke J, 2004)
 - Par un biais de surveillance ?

Conclusions

- Le risque de cancer du sein pourrait être diminué après la ménopause
- Il convient cependant de garder en mémoire que l'incidence du cancer du sein avant 40 ans reste faible (2388 cas/52 000)



JE VOUS REMERCIE

Adam et Eve Cathédrale d'Auch

