

REVUES GÉNÉRALES

Contraception

Contraception et risque carcinologique

RÉSUMÉ : La contraception hormonale est utilisée par des millions de femmes dans le monde et pendant de très nombreuses années. Quel peut être son impact sur le cancer ?

La contraception hormonale affecte-t-elle le risque de cancer (sein, ovaire, endomètre, col utérin, foie, côlon) ? Des progrès ont été réalisés dans les thérapies anticancéreuses, et les patientes peuvent dès lors rester fertiles après leur traitement et se poser des questions sur leur désir de procréation ou sur leur contraception.

Quels conseils de contraception peut-on donc donner chez une femme traitée pour un cancer ?



→ A. BÉLIARD

Professeur de Clinique,
Université de LIÈGE, Belgique.

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le risque de certains cancers. Cependant, déterminer ce risque n'est pas évident. En effet, le cancer est une maladie avec une longue période de latence, et il peut se passer des décennies entre l'exposition aux contraceptifs et l'apparition du cancer. La composition des contraceptifs présents sur le marché a aussi évoluée au cours du temps. La durée d'utilisation des contraceptifs est variable. Les études observationnelles de cohorte, les études cas-contrôle ainsi que les méta-analyses nous aident à faire le tri.

Même si de larges études de population, qui ont examiné les associations éventuelles entre l'utilisation de contraception hormonale et le risque de cancer, ont montré une diminution du risque de cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du côlon et une légère augmentation du risque de cancer du sein, du col, du foie, la contraception hormonale n'est pas associée à une augmentation globale du risque de cancer. Cela a été notamment montré dans une étude de cohorte anglaise du *Royal College of General*

Practitioners, incluant près de 50 000 femmes suivies pendant 24 ans [1-3].

Contraception hormonale et risque de cancer

1. Cancer du sein

Le risque pour une femme de développer un cancer du sein dépend de plusieurs facteurs dont l'imprégnation hormonale. Une exposition importante du tissu mammaire aux hormones pendant une période prolongée peut augmenter le risque de cancer comme une ménarche précoce, une ménopause tardive, une première grossesse tardive, pas de grossesse, etc. Les résultats des différentes études concernant le risque de cancer du sein et la contraception hormonale ne sont pas unanimes.

En 1996, l'analyse de données épidémiologiques, issues de plus de 50 études, par le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* a montré que les femmes sous contraception hormonale ont un risque légèrement plus élevé de développer un cancer du sein

par rapport à des femmes n'ayant jamais utilisé la pilule contraceptive. Ce risque concerne probablement les pilules plus fortement dosées en œstrogène, utilisées lors de ces études (contraceptifs de 35 à 50 microgrammes d'éthinylestradiol). Le risque est plus élevé chez les femmes ayant débuté leur contraception pendant l'adolescence. Cependant, 10 ans après l'arrêt de la contraception, ce risque retourne au même niveau que celui des patientes n'ayant jamais pris de pilule [4].

D'autres études n'ont pas montré d'augmentation de risque de cancer du sein suite à l'utilisation de contraception hormonale, notamment les études prospectives de cohorte comme la *Nurses' Health Study*, l'étude du *Royal College of General Practitioners* et l'étude d'*Oxford-Family Planning Association*.

2. Cancer de l'ovaire

Les contraceptifs hormonaux sont associés à une réduction du risque de cancer ovarien. Une large méta-analyse, publiée en 2008, a montré que plus l'utilisation de la contraception est longue, plus le risque de cancer de l'ovaire est diminué. Le risque diminue dès la première année d'utilisation, et on observe une diminution de 5 % par année d'utilisation [5]. L'incidence du cancer de l'ovaire augmente avec l'âge, avec un pic vers 70 ans. En revanche, la pilule contraceptive est utilisée pendant la période fertile de la femme.

Qu'en est-il de la durée de protection contre le cancer de l'ovaire avec le temps ? L'effet protecteur diminue lentement 10 ans après l'arrêt de la contraception. Cependant, une protection persiste 20 ans, voire 30 ans après l'arrêt de la pilule contraceptive. L'élément le plus important pour la durée de la protection semble être la durée d'utilisation de la contraception hormonale et non l'âge du début d'utilisation. Il semble que le type et la quantité d'hormones

utilisés dans la contraception ne modifient pas l'effet bénéfique sur le risque de cancer de l'ovaire.

3. Cancer de l'endomètre

Les contraceptifs diminuent le risque de cancer de l'endomètre (*fig. 1*). L'effet protecteur persiste 15 ans après l'arrêt du contraceptif. Il est lié au composant progestatif du contraceptif responsable de la suppression de la prolifération de l'endomètre.

4. Cancer du col

Il semble y avoir une légère augmentation du risque de cancer du col chez les femmes sous contraception hormonale combinée estroprogestative, même après ajustement pour le nombre de partenaires sexuels, le tabagisme, l'utilisation de préservatif, l'existence de frottis de dépistage antérieurs. L'*International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* a analysé les données de 24 études épidémiologiques incluant plus de 16 000 femmes [6].

Après 10 ans d'utilisation de contraception hormonale vers l'âge de 20-30 ans, on observe une augmentation de l'incidence cumulative de cancer du col invasif à l'âge de 50 ans de 3,8 à 4,5/1 000 dans les pays développés. Ce risque diminue après l'arrêt d'utilisation de la contraception (*fig. 2*). Il existe également une légère augmentation du risque après utilisation de contraception progestative injectable pendant 5 ans et plus. Le mécanisme sous-jacent n'est pas clairement élucidé. Il est possible que les hormones stéroïdes – en se liant à l'ADN de l'HPV au niveau de séquences régulant la transcription – soit diminuent, soit augmentent la transcription de certains gènes, et influencent ainsi les mécanismes pathogéniques du cancer du col [7].

5. Cancer du foie

Les données de 11 cohortes incluant 799 500 femmes n'a pas montré d'association entre le cancer du foie et l'utilisation de contraception hormonale (RR = 1,2 ; IC 95 % = 0,82-1,55) [8].

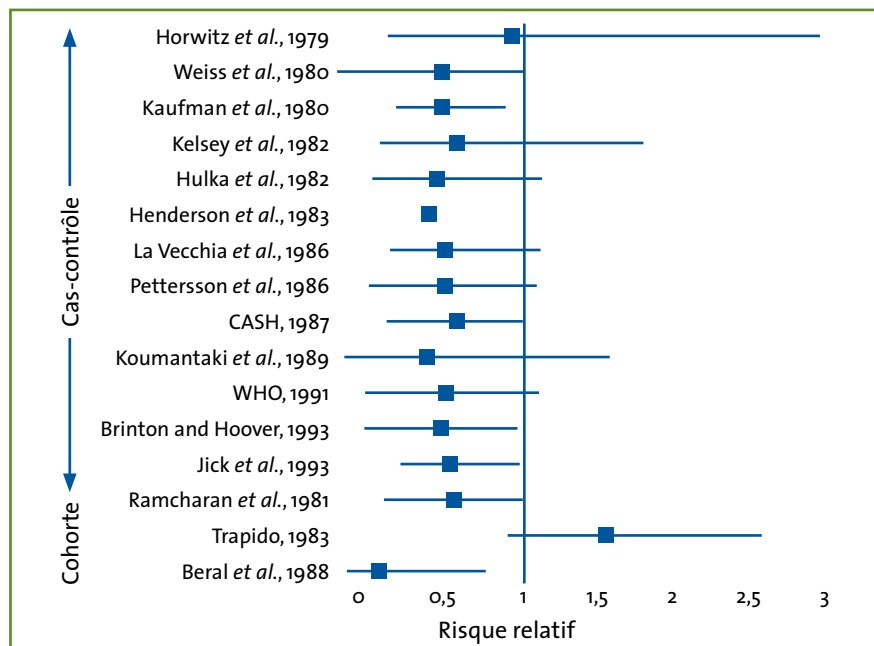


FIG. 1 : Effet de l'utilisation des contraceptifs oraux sur le risque de cancer de l'endomètre (adapté de Grimes and Economy, 1995).

REVUES GÉNÉRALES

Contraception

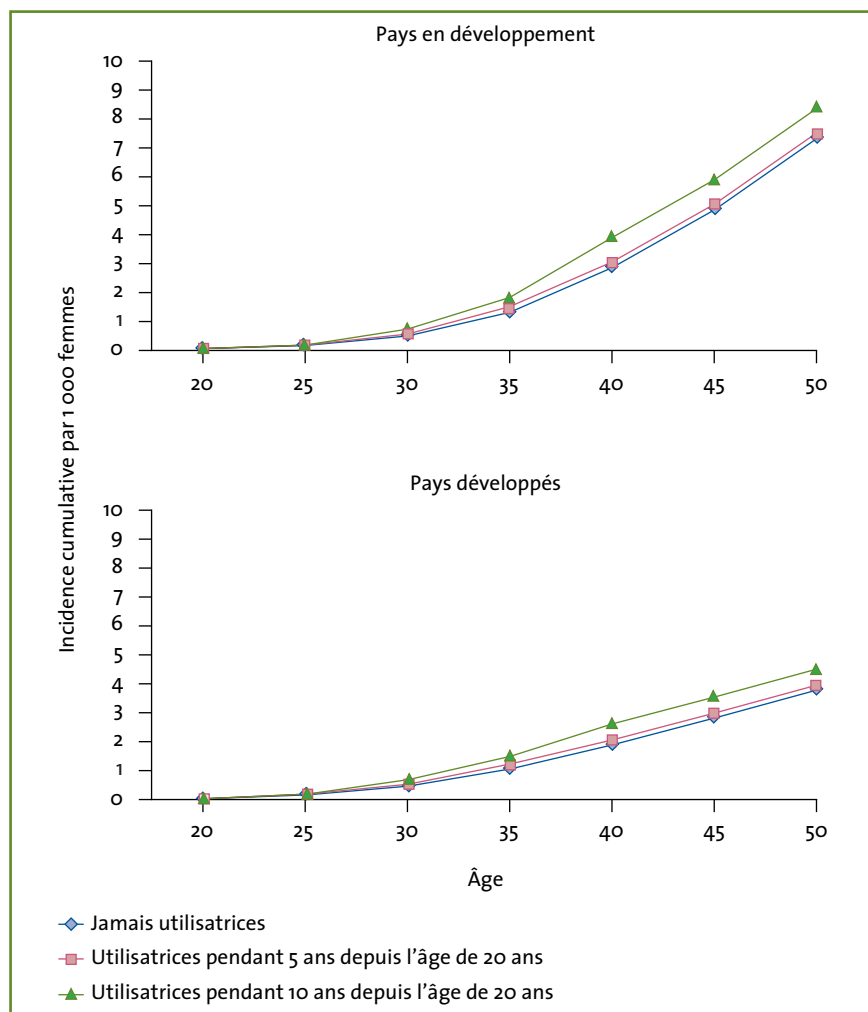


FIG. 2 : L'incidence cumulative estimée de cancer invasif du col utérin par rapport à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés.

6. Cancer colorectal

Une méta-analyse récente incluant 12 études de cohorte et 17 études cas-contrôle montre une diminution du risque de cancer colorectal avec l'utilisation de contraception hormonale. La diminution maximale du risque s'observe après une utilisation d'environ 42 mois [9].

7. Mélanome

Une méta-analyse incluant 36 études, effectuées les 30 dernières années, a montré l'absence d'association entre

le risque de mélanome et l'utilisation de la contraception hormonale [10].

8. Patientes à risque

Les patientes porteuses d'une mutation génétique BRCA1/2 ou d'un syndrome de Lynch bénéficient de l'effet protecteur de la contraception hormonale vis-à-vis du cancer de l'ovaire/endomètre/colorectal. Concernant le risque de cancer du sein pour les patientes mutées BRCA1/2, celui-ci pourrait être légèrement augmenté, mais il reste des incertitudes. Dans la majorité des études publiées, il y existe une augmentation

légère à modérée du risque de cancer du sein, mais la puissance statistique des études est faible.

Dans une large étude, l'augmentation du risque est observée uniquement pour les patientes mutées BRCA1 et pour les cancers survenus à un jeune âge. Toutefois, la balance risque/bénéfice penche pour l'effet protecteur significatif sur le cancer de l'ovaire. Les contraceptifs hormonaux, grâce à leur effet protecteur, peuvent donc être utilisés chez les patientes jeunes mutées BRCA en chimoprévention [11].

Contraception pendant et après traitement pour cancer

De nombreuses patientes qui survivent à leur cancer restent fertiles, même si leur fertilité est diminuée. Les survivants du cancer âgés de 15 à 30 ans ont en effet une fertilité diminuée de 10 à 25 % en fonction du traitement reçu. Il est donc indispensable de discuter de contraception avec ces patientes. Il existe peu de recommandations pour cette population.

Les chimiothérapies et radiothérapie ont des effets tératogènes. Il faut instaurer une contraception lors du traitement et poursuivre celle-ci au moins pendant 6 mois après l'arrêt du traitement (sans tenir compte du pronostic du cancer). Le type de cancer et les risques spécifiques vont influencer le choix contraceptif.

Vu le rôle que les hormones peuvent jouer dans le développement du cancer du sein, les contraceptifs hormonaux (estroprogestatifs et progestatifs) sont contre-indiqués chez les femmes présentant un cancer du sein. Le choix se portera donc préférentiellement pour un stérilet au cuivre. Chez les femmes sous tamoxifène, le système intra-utérin au lévonorgestrel est intéressant.

POINTS FORTS

- ➞ Les contraceptifs estroprogestatifs “modernes” (peu dosés en estrogènes) n’augmentent pas le risque de cancer du sein.
- ➞ Les estroprogestatifs diminuent le risque de cancer colorectal.
- ➞ Les progestatifs, associés ou non aux estrogènes, diminuent le risque de cancer de l’endomètre ou de l’ovaire.
- ➞ Les patientes traitées pour un cancer non hormonodépendant et sans récurrence à 6 mois, sans irradiation thoracique, anémie, risque de thrombose veineuse, ostéoporose, peuvent utiliser n’importe quel type de contraception.

Le lévonorgestrel peut contrecarrer les effets du tamoxifène sur l’endomètre tout en assurant la contraception. Une méta-analyse n’a pas montré d’augmentation de récurrence du cancer du sein chez les patientes porteuses d’un stérilet au lévonorgestrel sous tamoxifène [12-14]. Cependant, il faut rester prudent. Une étude de cohorte récente a montré une augmentation du risque de cancer lobulaire et de cancer canalaire chez les femmes utilisant le stérilet au lévonorgestrel au long cours comme méthode contraceptive [15]. Les patientes qui ont eu une irradiation thoracique (principalement dans le cas de lymphome hodgkinien) doivent éviter les estroprogestatifs et progestatifs. Il existe un risque ultérieur éventuel de développer un cancer du sein.

Pour le cancer du col (si le traitement n’est pas une hystérectomie) et les cancers non gynécologiques, les contraceptifs estroprogestatifs sont autorisés ainsi que le stérilet. Cependant, il faut évaluer le risque thromboembolique lié à l’utilisation des estroprogestatifs, qui est aussi majoré par le cancer. Les pro-

gestatifs n’augmentent apparemment pas le risque de thrombose. L’acétate de médroxyprogestérone est à éviter en cas d’ostéoporose, et le stérilet n’est pas recommandé chez les immuno-déprimées.

Bibliographie

1. NIH. National Cancer Institute: oral contraceptives and cancer risk. <http://www.cancer.gov>
2. HANNAFORD PC, SELVARAJ S, ELLIOTT AM *et al*. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner’s oral contraception study. *BMJ*, 2007;335:651.
3. POLONSKY, M. Cancer and contraception. *Contraception*, 2012;86:191-198.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996;347:1713-1727.
5. WINER E, GRALOW J, DILLER L *et al*. Clinical cancer advances 2008: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 2009;27:812-826.
6. APPLEBY P, BERAL V, BERRINGTON DE GONZALEZ A *et al*. Cervical Cancer and hormonal contraceptive: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 2007;370:1609-1621.
7. GAO T, WANG J, LI H. Transcriptome analysis reveals the effect of oral contraceptive use on cervical cancer. *Mol Med Rep*, 2014;10:1703-1708.
8. MCGLYNN KA, SAHASRABUDDHE VV, CAMPBELL PT *et al*. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*, 2015;112:1266-1272.
9. LUAN NN, WU L, GONG TT *et al*. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes and Control*, 2015;26:65-78.
10. GANDINI S, IODICE S, KOOMEN E *et al*. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2001;47:2607-2617.
11. CIBULA A, GOMPEL A, MUECK AO *et al*. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reprod Update*, 2010;16:631-650.
12. SHI Q, LI J, WU J *et al*. The role of levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer taking tamoxifen. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014;35:492-498.
13. CHIN J, KONJE JC, HICKEY M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Data Base Syst Rev*, 2009;7:CD007245.
14. FU Y, ZHUANG Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intra-uterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014;15:6419-6429.
15. SOINI T, HURSKAINEN R, GRENMAN S *et al*. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. *Acta Oncol*, 2015;4:1-5.

L’auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.