



Contraception et traitement hormonal de la ménopause après cancer gynécologique et mammaire

21^{eme} rencontre Tourangelle

Florence Coussy
Département d'oncologie médicale, Institut Curie
28/09/2018

Collège de Gynécologie CVL

Contraception 04/2018

- Etude cas –témoins
- Association CIN2 et DIU levo 1,02 (IC95= 1, 05-1,18)
- Pas d'asso entre CIN 3 et DIU levo
- Pas d'asso avec DIU au CU

Collège de Gynécologie CVL

Contraception et THM après cancer mammaire

Contraception:

25% des cas avant 50 ans

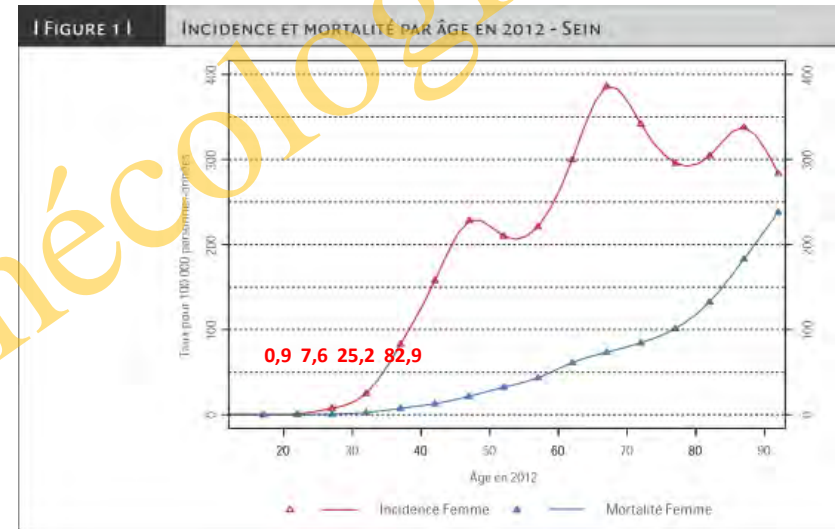
10% avant 40 ans

en augmentation

THM:

THS: Age moyen de survenue du cancer du sein: 61 ans

THM: Gestion des symptômes chez les femmes plus jeunes

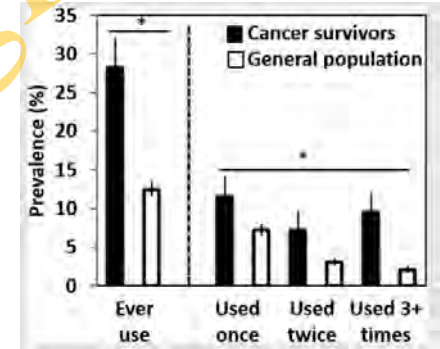


Contraception après cancer mammaire

- Pourquoi:

- Eviter une grossesse non désirée

Cancer du sein: 11,3% d'utilisation de la contraception d'urgence = population sans cancer



616 femmes ayant eu un cancer, 22% cancer du sein
Fertil steril, Medica, 2018

- Pour planifier la grossesse et respecter un délai de 'sécurité'

2-3 ans après cancer infiltrant et à >2 mois d'arrêt du tamoxifene

Contraception après cancer mammaire

Pour qui:

- Si chimiothérapie:

aménorrhée est souvent **transitoire**

41% des femmes (20-45 ans) retrouvent des cycles dans les 6 mois post CT
(+29% dans les 1 an)

<35 ans: **risque aménorrhée prolongée 5%**

toxicité ovarienne, risque intermédiaire pour les 30-39 ans

Elevé pour les 40-49 ans

(levine, JCO, 2009)

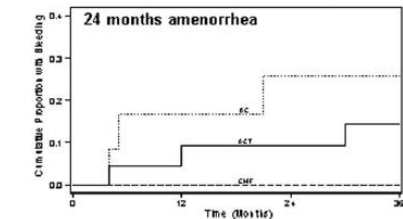
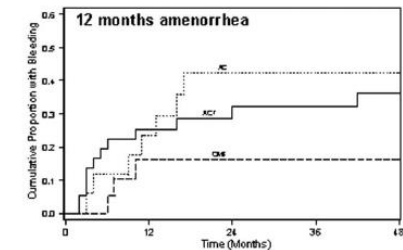
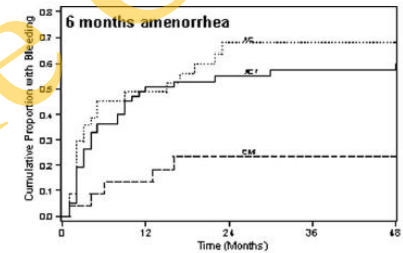
-Si hormonothérapie par tamoxifène:

Aménorrhée ou spanioménorrhée fréquente

- Ovulation possible
- Diagnostic de ménopause difficile ++

➡ Diagnostic de ménopause définitive difficile

Contraception pour toute femme non ménopausée au diagnostic traitée par tamoxifène



Sukumvanich P, et al., Cancer 2010

Contraception après cancer mammaire : en pratique

1. Les médecins:

197 réponses évaluables de FNCGM, GERM, SFG
Hamy et al, Eur J Gyneco, Oncol, 2013

Contraception	Nb de patientes	%
DUI	144	73,1%
	cuivre 107	
	au LNG 9	
Progestatif	40	20,3%
	Macroprogestatif 35	
	microprogestatif 5	
COP	2	1%
Préservatifs	14	7%
Stérilisation tubaire	7	3,5%
Agonistes GnRH	2	1%

2. Les patientes:

Panelli, International Journal of Woman's Health, 2017

10 patientes USA:

- 1) les médecins qui traitent le cancer ne se concentrent pas sur les questions de **gynécologie**
- 2) il y a un **manque d'information** sur les options et les risques de la contraception
- 3) les femmes **craignent** les grossesses non désirées mais ont peu de conseils sur la prévention
- 4) **les proches** sont une source fiable d'information sur la contraception
- 5) l'information sur la contraception devrait être fournie **peu après le diagnostic**.

=> **Nécessité d'informations et de consensus**

Recommandations, OMS 2015

ÉTAT/ CARACTERISTIQUES	Contraception estroprogestative	Contraception estroprogestative injectable	anneau intravaginal patch contraceptif	pilule progestative	acétate de médroxyprogestérone éнанthate de noréthistérone	implant	DIU Cuivre	DIU levonor
	COC	CIC	P/AIV	PPS	AMPR/NET-EN	LNG/ETG implants	DIU-Cu	DIU-LNG
d) Cancer du sein								
(i) en cours	4	4	4	4	4	4	1	4
(ii) en rémission depuis 5 ans	3	3	3	3	3	3	1	3

	Preservatifs	Spermicides	Diaphragme
d) Cancer du sein			
(i) en cours	1	1	1
(ii) en rémission depuis 5 ans	1	1	1

Catégories utilisées dans la présente publication pour définir la recevabilité d'un contraceptif :

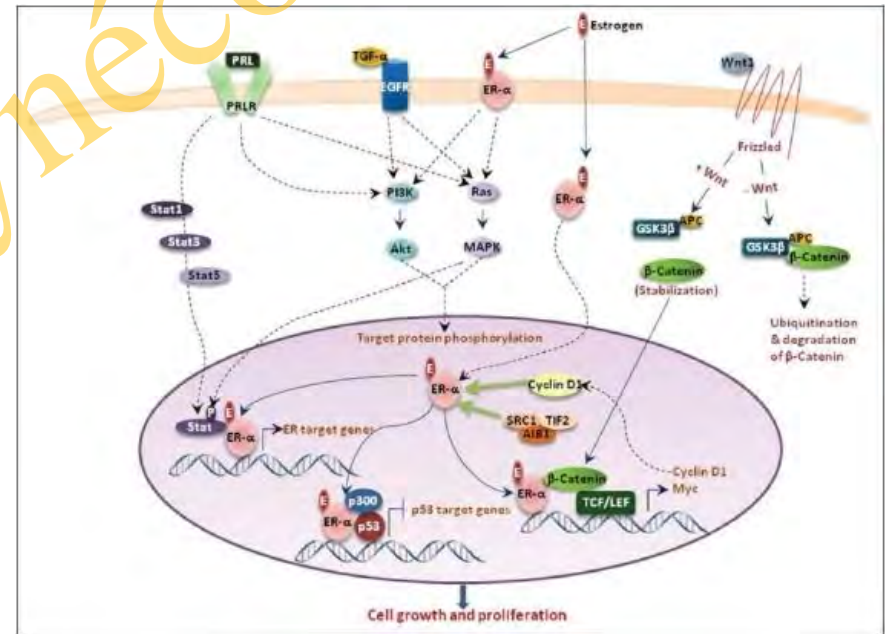
1	État où l'utilisation de la méthode contraceptive n'appelle aucune restriction.
2	État où les avantages de la méthode contraceptive l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés.
3	État où les risques théoriques ou avérés l'emportent généralement sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode.
4	État équivalent à un risque inacceptable pour la santé en cas d'utilisation de la méthode contraceptive.

Contraception hormonales (1)

Contraceptifs hormonaux combinés (pilule, anneau vaginal, patch transdermique)

Implants contraceptifs, pilules micro-progestatives, depot-MPA injectable :

- Effet promoteur des E2
- Risque CO et cancer du sein



Recommandations, OMS 2015

ETAT/ CARACTERISTIQUES	Contraception estroprogestative	Contraception estroprogestative injectable	anneau intravaginal patch contraceptif	pilule progestative	acétate de médroxyprogestérone éнанthate de noréthistérone	implant	DIU Cuivre	DIU levonor
	COC	CIC	P/AIV	PPS	AMPR/NET-EN	LNG/ETG implants	DIU-Cu	DIU-LNG
d) Cancer du sein	X 3	X 3	X 3	X 3	X 3	X 3	1	4
(i) en cours							1	3
(ii) en rémission depuis 5 ans							1	3

Preservatifs Spémicides Diaphragme

d) Cancer du sein			
(i) en cours	1	1	1
(ii) en rémission depuis 5 ans	1	1	1

Méthode	Indice de Pearl en pratique courante
Stérilisation tubaire	0,5
DIU au cuivre	0,8
Préservatif masculin	15
Préservatif féminin	21
Diaphragme et spermicide	16
Cape cervicale (nullipares)	20
Spermicides	29
Cape cervicale (multipares)	40
Méthodes naturelles	25
Retrait	27
Pas de méthode	85

Recommandations, OMS 2015

ETAT/ CARACTERISTIQUES	Contraception estroprogestative COC	Contraception estroprogestative injectable CIC	anneau intravaginal patch contraceptif P/AIV	pilule progestative PPS	acétate de médroxyprogestérone éнанthane de noréthistérone AMPR/NET-EN	implant LNG/ETG implants	DIU Cuivre DIU-Cu	DIU levonor DIU-LNG
d) Cancer du sein	X 3	X 3	X 3	X 3	X 3	X 3	1	4
(i) en cours							1	3
(ii) en rémission depuis 5 ans							1	3

	Preservatifs	Spémicides	Diaphragme
d) Cancer du sein			
(i) en cours	1	1	1
(ii) en rémission depuis 5 ans	1	1	1

- DIU Levonorgestrel
- Agoniste de la GnRH
- CO d'urgence
- Sterilisation tubaire

DIU au Levonorgestrel

DIU levonorgestrel
Agonistes de la GNRH
Contraception d'urgence
Stérilisation tubaire

DONNEES INDIRECTES:

➤ Etude retrospective de registre (Finlande et Allemagne) :

5113 cancer du sein / 20,452 controles

Utilisatrices DIU levo versus DIU Cu adjusted OR, **0.99; 95% CI, 0.88–1.12**

Utilisatrice au moment du diagnostic adjusted OR, **0.85; 95% CI, 0.52–1.39**

Dinger, Contraception 2011

➤ Données registre national cancer / registre national remboursement

Toutes finnoises 30-49 ans utilisatrices DIU LNG : 93843 femmes. 855324 années femmes

SIR: 1,19 (IC95%)= **1,13-1,25**

Soini T, Obstet gynecol 2014

Collège de Gynécologie

DIU au Levonorgestrel

DIU levonorgestrel

Agonistes de la GNRH

Contraception d'urgence

Stérilisation tubaire

- Série **rétrospective** multicentrique Belge
Critère principal : taux de récurrence de cancer du sein
199 femmes : **79** DIU LNG, 120 pas de DIU

HR ajusté 1,86 (0,86-4,00)

Analyse en sous-groupe

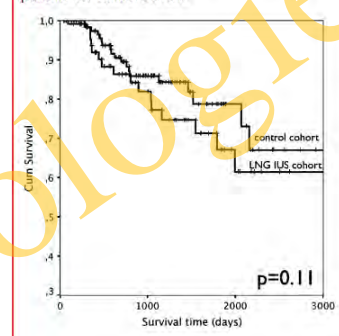
38 femmes : DIU au LNG au moment du diagnostic

HR=3,39(1,01-11,35)

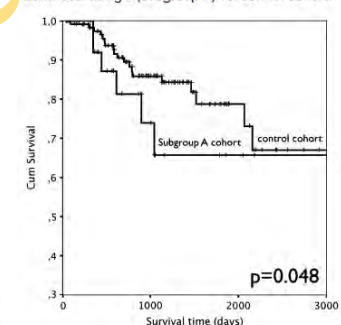
41 femmes : pose du DIU au LNG après le diagnostic :

HR=1,48 (0,62-3,49)

Kaplan-Meier survival curve: LNG IUS breast cancer patients vs. control cohort.



Kaplan-Meier survival curve: LNG IUS breast cancer patients who had a LNG IUS at time of diagnosis and continued using it (subgroup A) vs. control cohort.



Trinh BX et al, Fertil Steril, 2008.

➤ Meta-analyse Cochrane

Patientes ayant un cancer du sein traité par tamoxifène

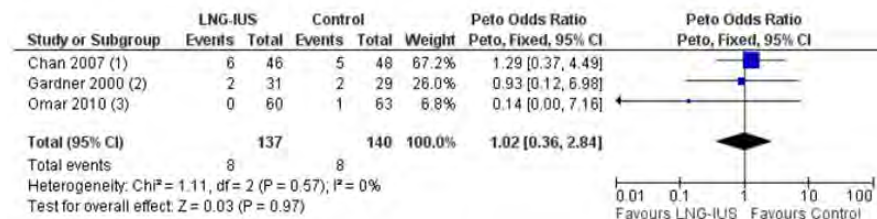
4 essais randomisés

Obj 1^{er}: csq endométriale

faible puissance

Durée de suivi courte

RR= 1,02 (IC95%=0,36-2,84)



Cochrane, 2015

- ➔ **Après un diagnostic de cancer du sein chez une femme porteuse d'un DIU-LNG, il faut retirer le DIU-LNG et prévoir un relais contraceptif non hormonal**

Agoniste de la GnRH

DIU levonorgestrel
Agonistes de la GnRH
Contraception d'urgence
Stérilisation tubaire

Hormonothérapie :

- Femme non ménopausée avec en association avec HT pour femmes a haut risque
- Parfois prescrits au cours de traitement par Tamoxifène :
Indications gynécologiques (kyste ovarien, hyperestrogénie)

Contraception efficace :

pas d'AMM

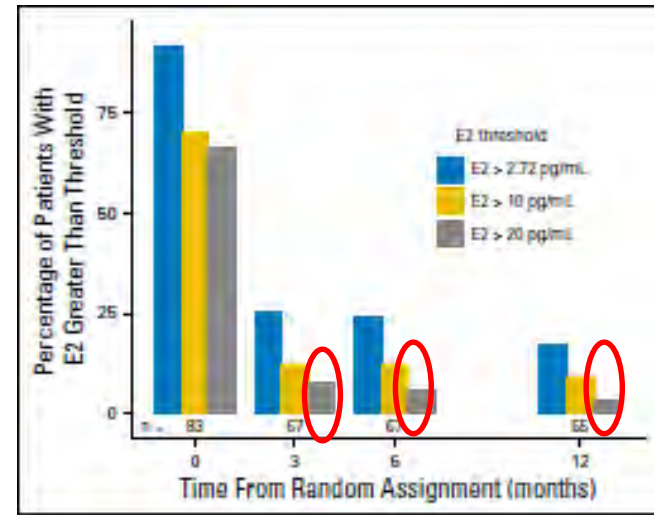
vérifier injection régulière

Tamoxifène x 5 ans

Tamoxifène x 5 ans + suppression ovarienne

Exémestane x 5 ans + suppression ovarienne

R



Contraception d'urgence

DIU levonorgestrel
Agonistes de la GNRH
Contraception d'urgence
Stérilisation tubaire

The United Kingdom Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (2016)

- DIU au Cuivre : utilisation sans restriction
- Levonorgestrel 1,5 mg et Ulipristal Acetate

Pas d'étude publiée en post cancer du sein

Catégorie 2 : bénéfiques > risques

Emergency Contraception (EC) Copper-bearing intrauterine device (Cu-IUD) Ulipristal acetate (UPA) Levonorgestrel (LNG)		EC do not protect against STI/HIV. If there is a risk of STI/HIV (including during pregnancy or postpartum), the correct and consistent use of condoms is recommended, either alone or with another contraception method. Male condoms reduce the risk of STI/HIV.		
CONDITION *See additional comments at end of section	CATEGORY			CLARIFICATION/EVIDENCE
	Cu-IUD	UPA	LNG	
Breast conditions				
Breast cancer				Clarification: Although the prognosis of women with breast cancer may be affected by hormonal methods of contraception, the benefit of oral EC is considered to outweigh risks.
a) Current breast cancer	1	2	2	
b) Past breast cancer	1	2	2	

Stérilisation tubaire à visée contraceptive

4 Loi du 4 juillet 2001 du code de la Santé Publique

- Information +++

- * Modalités, risques, conséquences
- * Caractère irréversible
- * Information sur les alternatives

Délai de réflexion de 4 mois

Consentement éclairé

Première consultation médicale
la demande de stérilisation à visée contraceptive

Délai de réflexion
4 mois

Seconde consultation médicale
la confirmation écrite de la demande

L'intervention chirurgicale de stérilisation
dans un établissement de santé

Contraception après cancer du sein

- Contraception **non hormonale** doit être privilégiée
- **DIU au cuivre** en première intention : caractère réversible, sa longue durée d'action, et sa très bonne efficacité
- La stérilisation chirurgicale définitive est une alternative possible au DIU au cuivre pour les femmes ne désirant plus avoir d'enfant.
- Les **contraceptions hormonales** quelles qu'elles soient sont considérées comme **contre-indiquées** après un cancer du sein (quel que soit le délai , le type de cancer du sein)
- Après un diagnostic de cancer du sein chez une femme porteuse d'un DIU-LNG, il faut retirer le DIU-LNG et prévoir un relais contraceptif non hormonal.

Contraception après cancer du sein:

Manque de
DATA

FEERIC

**Vous avez eu un cancer du sein ?
Vous avez entre 18 et 43 ans ?**

Nous recherchons des **volontaires** pour participer à une étude nationale sur la **fertilité et la contraception après un cancer du sein**

Vous pouvez aider :

- 1 En répondant à un questionnaire en ligne à l'inscription
- 2 Puis à un questionnaire de suivi, tous les 6 mois pendant 3 ans

Alors inscrivez vous sur seintinelles.com !



les seintinelles
Contre le cancer, notre meilleure arme c'est vous.

Etude FEERIC: FErtilité, grossEsse, et contRaception après Cancer du sein en France
Coordination scientifique: Dr Anne-Sophie HAMY-PETIT
Chef de projet - Laura Sablone
Laura.sablone@seintinelles.com

Promoteur: Institut Curie
Essai national financé par l'Institut du Cancer

Pour en savoir plus, flashez-moi !



INSTITUT Curie UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES FONDATION ARC POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER INSTITUT NATIONAL DU CANCER

THM après cancer mammaire

Essai HABITS

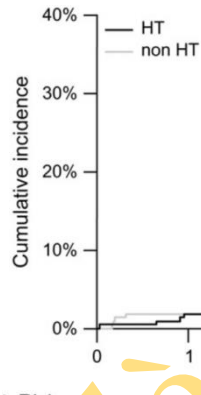
442 patientes

E2+acetate de noresthisterone

Risque de récidence : 2,4 (IC95% 1,3-4,2)

p=0,003

Holmberg, JNCI, 2008



Essai Stockholm

378 patientes

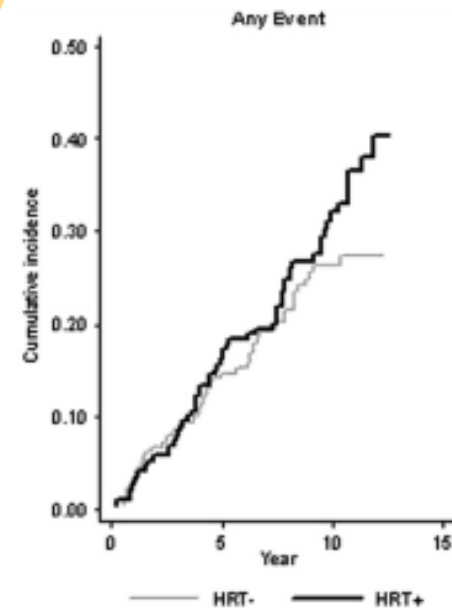
THS selon âge (E2+MPA)

Risque de récidence:1,3 (IC95%0,9-1,9)

Sur-risque cancer CL: HR 3,6 IC95% 1,2-10,9

p=0,016

Fahle, EJC, 2013



Arrêt prématuré pour analyse intermédiaire: RR=1,8, IC95=1,03-3,01

THM après cancer mammaire

- **Contre indiqué**

- **Gestion:**

- 1) **Syndrome climatérique: bouffées de chaleur**

- 2) **Sècheresse vaginale**

- 3) **Déminéralisation osseuse en particulier sous IA**

Gestion non hormonale des bouffées de chaleur

Recommandation hygiéno-dietétique (non spécifique cancer, variable selon étude)

- Activité physique
- Alimentation

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/clonidine
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

Niveau de preuve

GESTION NON MEDICAMENTEUSE

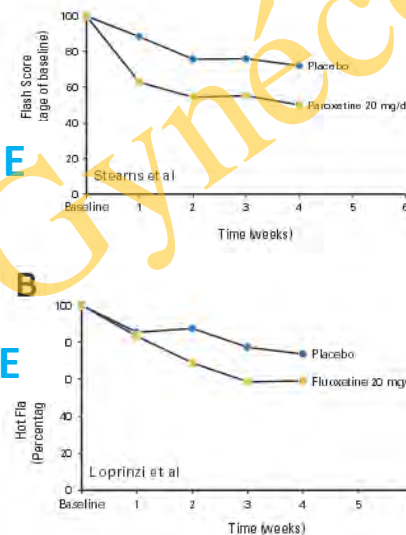
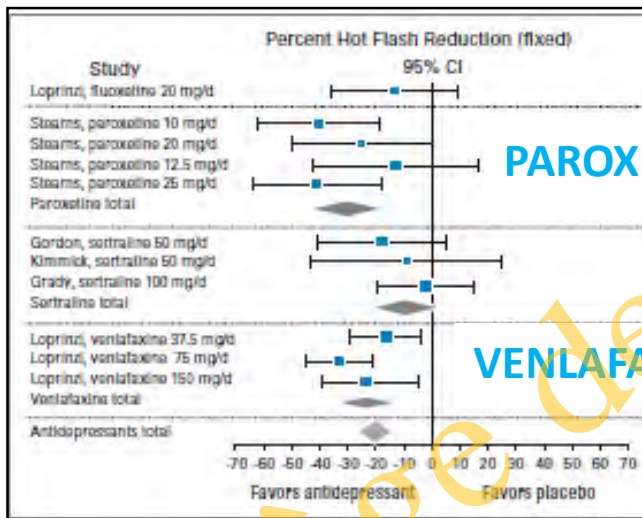
Hypnose
Acupuncture
Auriculothérapie

IRS/IRSNA/gabapentine

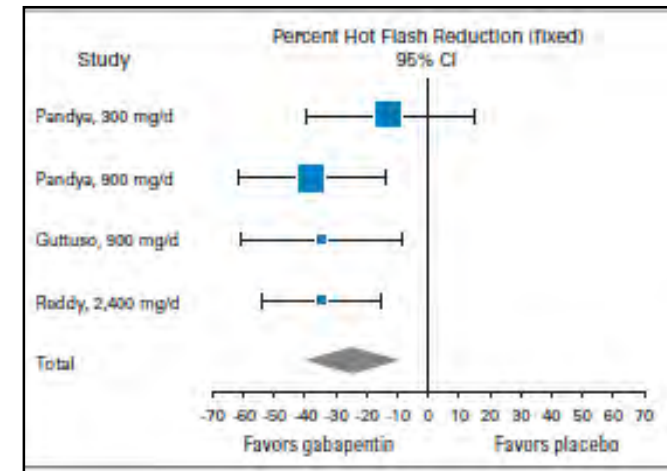
GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/clonidine
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

- Analyse poolée (12 études)
- Non spécifique cancer sein



GABAPENTINE

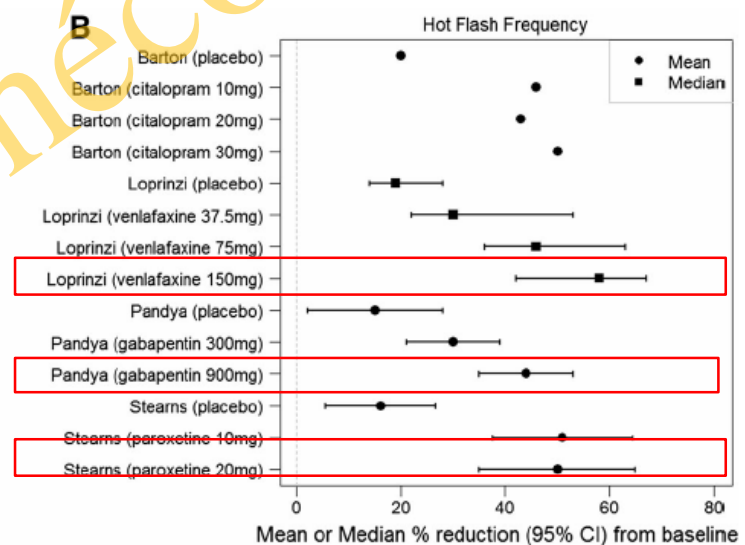
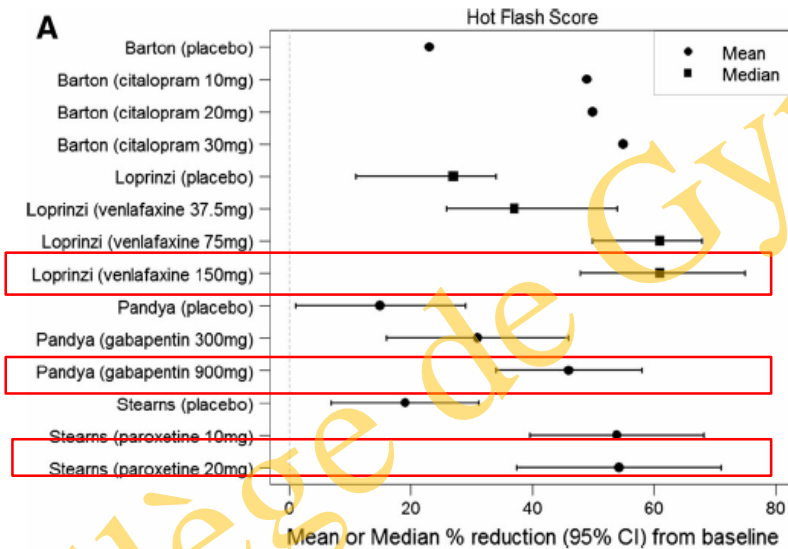


ISRS/IRSNA :

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/clonidine
 Extrait de pollen
 Béta-alanine
 Autres

13 essais randomisés
 Femmes apres cancer du sein



ISRS/IRSNA

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/clonidine
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

Avantages	Inconvénients
Remboursé	Hors AMM
Efficace sous hormonothérapie mais interaction +++	Effets secondaires : <ul style="list-style-type: none">- Troubles du sommeil- Asthénie- Nausée- Constipation- Bouche sèche
Prescription sur double indication?	Courte durée de traitement interaction

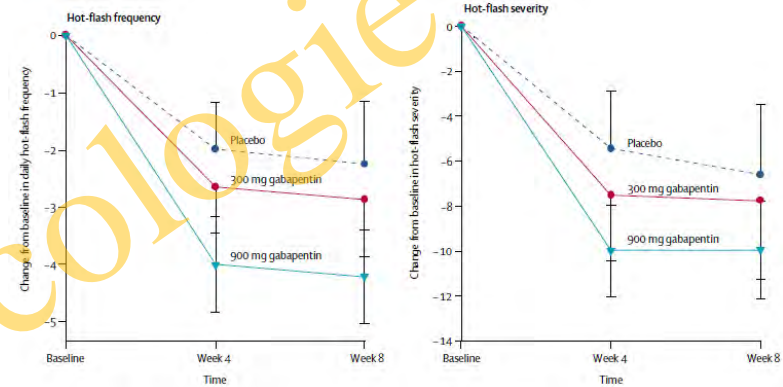
- Intéret de Venlafaxine - Effexor® et Paroxétine - Deroxat®
- Paroxétine : approuvé par FDA dans cette indication
- Ne pas utiliser si patiente sous tamoxifène

Gabapentine

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/clonidine
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

- Essai randomisé vs placebo
 - 420 patientes avec cancer du sein
 - gabapentine 300mg/j (n=123) vs 900mg/j (n=129) vs placebo (n=119)
- p=0.0001 a 4 weeks et p=0.007 a 8 weeks



Avantages	Inconvénients
Remboursé	Hors AMM
Efficace sous hormonothérapie	Effets secondaires : -Tbles de l'appétit -Tbles de l'humeur -Somnolence, vertiges -Nausées -Arthro-myalgies -Leucopénie
	Courte durée de traitement

Clonidine

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/ **clonidine**
 Extrait de pollen
 Béta-alanine
 Autres

- **Essai randomisé** (Pandya, 2000) : clonidine (catapressan) 0,1mg/j vs placebo

149 patientes sous Tamoxifène pdt 12 semaines

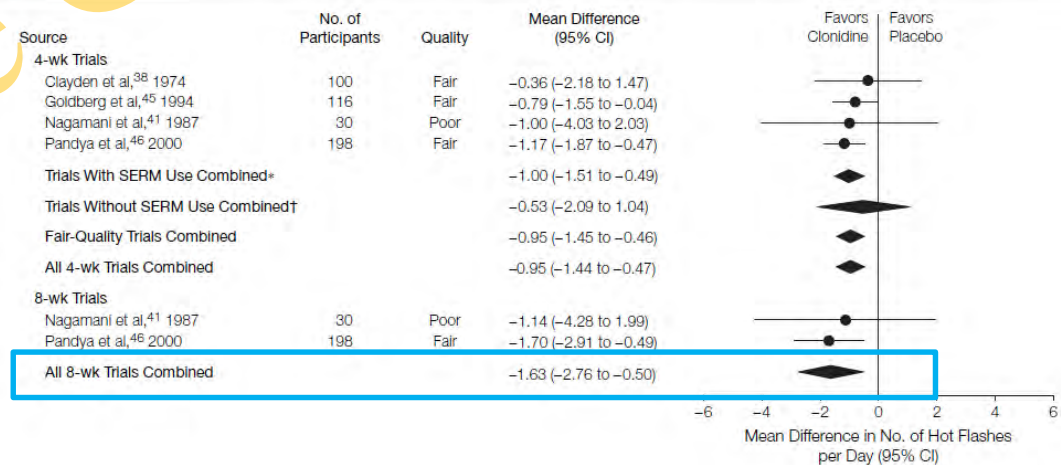
Diminution de fréquence des Bdc > placebo à S4 et S8

Mais : 41% de troubles du sommeil avec clonidine vs 21%

45 patientes perdues de vue

- Meta analyse 2006:

Figure 3. Trials of Clonidine



Clonidine

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/ **clonidine**
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

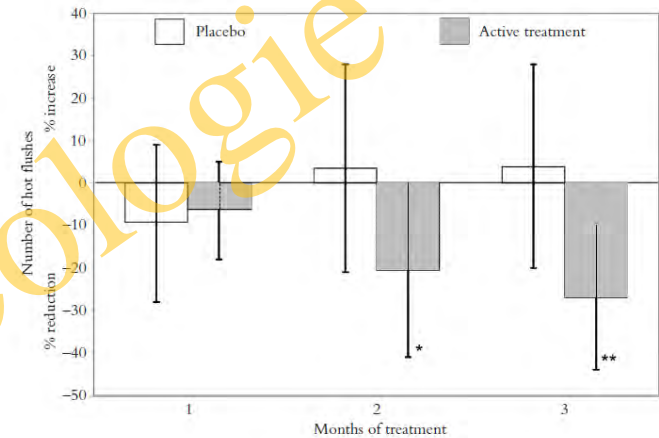
Avantages	Inconvénients
Remboursé	Hors AMM
	Effets secondaires : -Troubles du sommeil -Bouche sèche -Constipation -Baisse TA
	Courte durée de traitement

Extrait de pollen

GESTION MEDICAMENTEUSE

IRS/IRSNA/Gabapentine/ clonidine
Extrait de pollen
 Béta-alanine
 Autres

- Extrait de pollen + extrait de pistil : Serelys®
 - Essai randomisé vs placebo, contrôlé :
 - 64 patientes **sans** d'ATCD de cancer
 - 3 mois
 - Peu d'EI
-
- Pas d'effets oestrogéniques in vitro et in vivo (rat), pas d'interaction avec CYP2D6 in vitro



Avantages	Inconvénients
Peu d'effet secondaires	Coût/Non remboursé
Durée de traitement plus longue	
« Naturel »	

Autres

GESTION MEDICAMENTEUSE

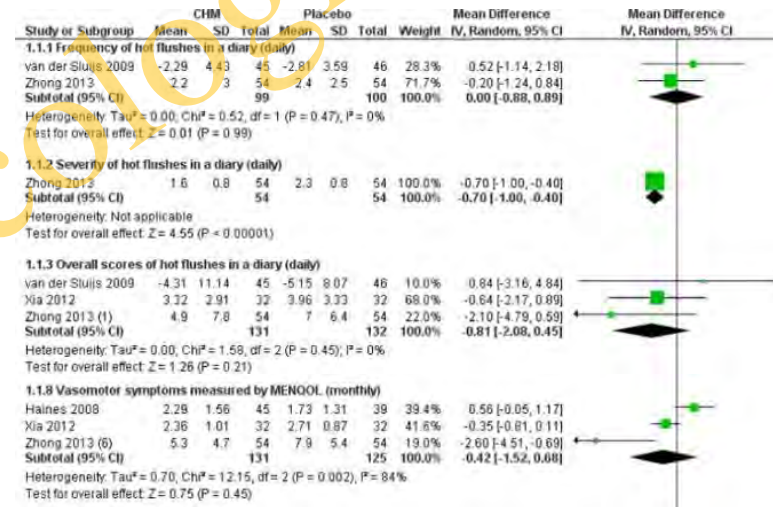
IRS/IRSNA/Gabapentine/ clonidine
Extrait de pollen
Béta-alanine
Autres

- Béta-alanine – Abufène® : acide aminé
 - Efficacité similaire au placebo
 - Non remboursé depuis 2011
 - Seul essai vs placebo (1991) incluait 44% de femmes non ménopausées
 - MAIS pas d'EI, souvent abordable
- Homéopathie
 - Très peu de données dans la littérature

Herbes médicinales chinoises

- Méta-analyse Cochrane sur 22 études randomisées, 2902 patientes (90% chinoises)
- Pas d'ATCD de cancer
- 21 formules différentes, 91 ingrédients
- **Pas de bénéfice vs placebo**
- Peu d'effets secondaires (diarrhées, sensibilité mammaire, inconfort gastrique, mauvais goût : tjrs modérés)

➔ **MEFIANCE**
(interaction)



Hypnose

GESTION NON MEDICAMENTEUSE

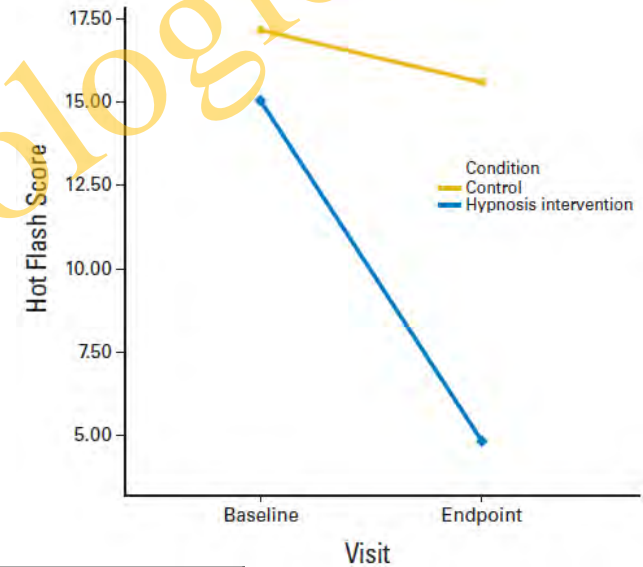
Hypnose
Acupuncture
auriculothérapie

Essai randomisé prospectif (hypnose VS rien)

51 patientes randomisées analysable

ATCD cancer du sein

Baisse de **68%** du score de bouffées de chaleur
(après 5 semaines de traitement)



Avantages	Inconvénients
Pas d'effets secondaires	Coût
Méthode non médicamenteuse	CI : troubles de la personnalité type borderline, psychotiques, PTSD
Apprentissage de l'auto-hypnose	Disponibilité

Acupuncture

GESTION NON MEDICAMENTEUSE

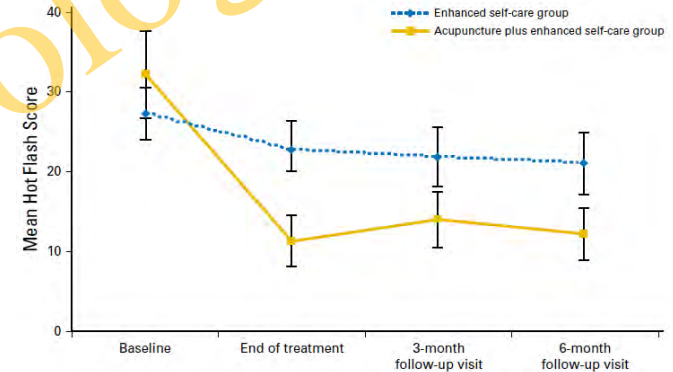
Hypnose
Acupuncture
auriculothérapie

- **Meta-analyse** (Wang, J C Res The 2018): **18 essais** femmes avec ATCD de Kc du sein
↓ Bdc significative pendant le ttt (non significatif après)

- **Essai AcCliMaT, randomisé, contrôlé** (Lesi G. et al, JCO, 2016)

10 sessions acupuncture hebdo vs livret de recommandations hygiéno-diététiques

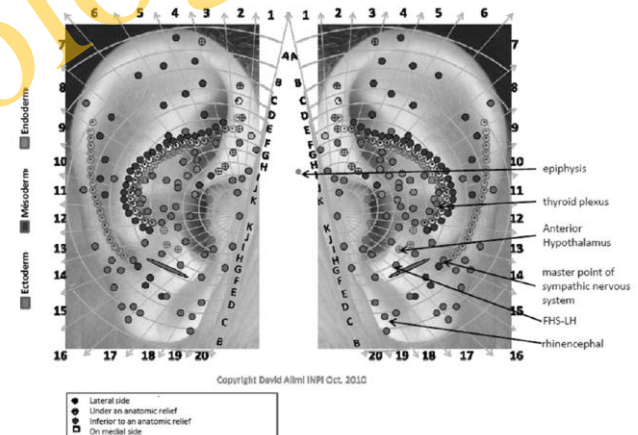
190 patientes avec ATCD cancer du sein, dont 90% sous HT



Avantages	Inconvénients
Pas d'effets secondaires	Coût
Méthode non médicamenteuse	Peur des aiguilles
Au moins aussi efficace que venlafaxine, gabapentine	Disponibilité

Auriculothérapie

- Acupuncture au niveau des oreilles
 1. Etude sur 16 patientes avec ATCD cancer du sein : effet bénéfique
 2. Etude sur 49 patientes dont 41 avec cancer : 69% de satisfaction



Sècheresse vaginale

- Sous HT: 30 à 60% des patientes souffrent de sécheresse vaginale
- Associée à inconfort sexuel et baisse de qualité de vie
- Symptôme le moins pris en charge
- Enjeu d'observance de l'HT

GESTION MEDICAMENTEUSE
Hydratants/Lubrifiants
E2 locaux

GESTION MECANIQUE
Laser

Sècheresse vaginale

- **Efficacité plus courte que les estrogènes locaux**

- **Gels hydratants a base d'eau**

Replens[®], Monasens[®], Mucogyne[®]

- ↳ 2 études spécifiques (1 randomisée et 1 observationnelle; ATDC cancer de sein)
n=70 patientes suivies entre 2 et 4 mois.
methodologie très limite

- **Gels à base de silicone**

Essai randomisé, double aveugle, avec cross-over

- 38 patientes
- 20% préféraient silicone vs 11% eau (NS)
- Confort sexual: NS
- Confort à la penetration: silicone>eau

Hickey M. et al, Breast Cancer Res Treat, 2016

Estrogènes locaux

- Variation du taux d'estrone sanguin après traitement par ovules de promestriene 10mg/j pendant 1 mois : NS
n = 17 patientes avec cancer gynécologique
- Données sur impact sur risque de récurrence/mortalité

Auteur	Année	Nombre de patientes	Type de traitement local	Médiane d'utilisation (mois)	Suivi (ans)	Risque de récurrence
Vassilopoulos-Sellin et al. (7)	1997	6	Estrogènes conjugués équins	47	8	Aucune récurrence
O'Meara et al. (8)	2001	75	Estrogènes conjugués équins Diénoestrol	-	3,7	0,46 (IC ₉₅ : 0,21-1,01)
Dew et al. (9)	2003	69	Estriol Estradiol	12	5,5	0,57 (IC ₉₅ : 0,2-1,58)

- Faible nombre de patientes
Type de traitement local?

Estrogènes locaux

- Faible passage systémique
- Etudes rassurantes (durée du suivi/versus placebo...)
- Proméstriène (Colpotrophine[®]) : pas de passage systémique
- Explications à la patiente des données actuelles
 - ⇒ nécessité d'essai clinique
 - ⇒ En cours : E2 vs Replens (Risque de récurrence comme objectif secondaire, NCT 01984138)

Laser CO₂: LAAVA study

Atrophie vulvovaginale
symptomatique
N=26 cancer sein

Laser CO₂
X3/4 sem

12 sem.

Évaluation

- Amélioration des symptômes (EVA)
- Amélioration du score de sexualité (FSFI)
- Satisfaction (échelle de Likert)

→ 3 séances de laser CO₂ permettent d'améliorer significativement les symptômes et la sexualité liés à l'atrophie vulvovaginale

Variable	Modification médiane absolue	p
Sécheresse	5,10	< 0,001
Démangeaison	2,76	< 0,001
Brûlure	2,85	0,003
Dysurie	2,11	< 0,001
Dyspareunie	4,31	< 0,001

En pratique

THM : Contre –indiqué après cancer du sein

Bouffées de chaleur

- privilégier prise en charge non médicamenteuse (hypnose, acuponcture, auriculothérapie)
- prise en charge médicamenteuses : attention aux interactions et effets secondaires

(gabapentine: titration initiale sur 3 jours , débuté a 300mg/j->900mg/j, arret progressif

Venlafaxine: 75 mg/j, paraxetine:10mg/j CI avec tamoxifene

Clonidine: 0,15mg/j)

Secheresse vaginale:

- 1^{ere} intention: Lubrifiant
- 2nd intention : E2 vaginale dose minimale efficace
- Option: Laser (accès/Prix): en cours d'essai dans certaines hopitaux/CLCC

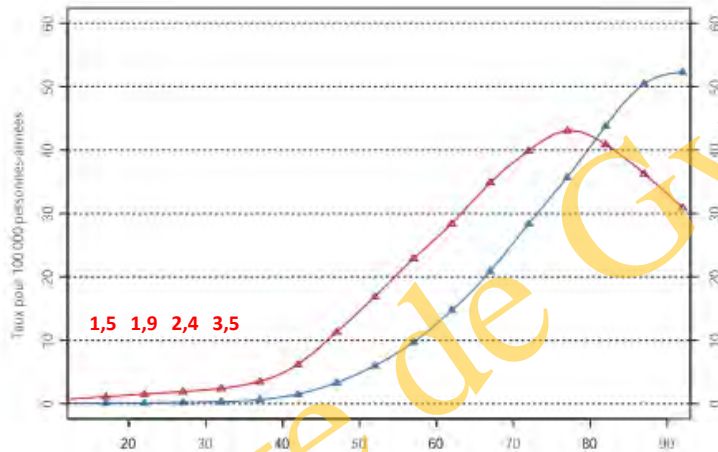
Contraception et THM après cancer gynécologique

Préservation de la fertilité, contraception et traitement hormonal de la ménopause chez les femmes traitées pour tumeurs malignes rares de l'ovaire : recommandations du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO)

Contraception et THM après cancer ovaire

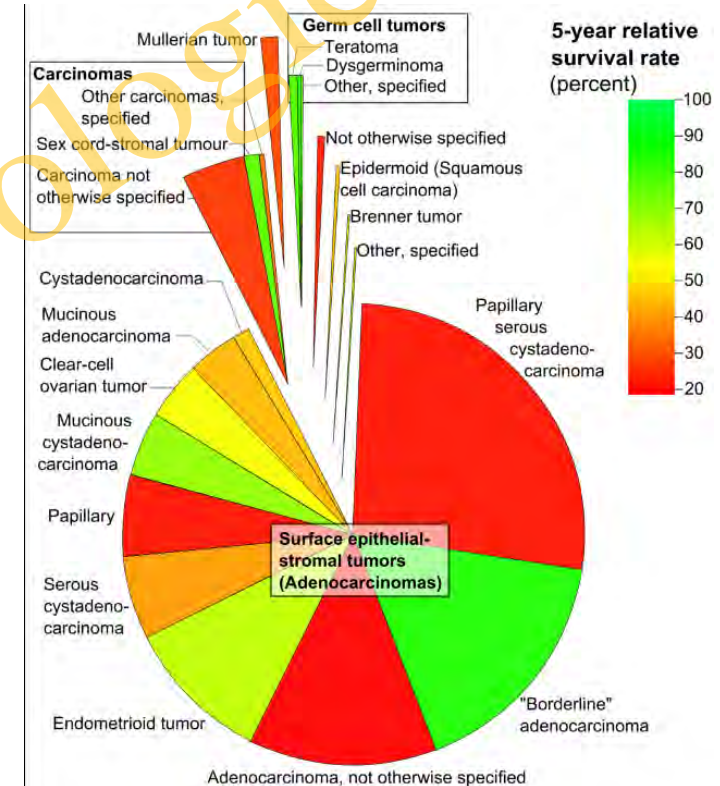
➤ Cancer ovaire:

Age médian au diagnostic: 66 ans
13% des cas avant 50 ans



INVS 2012

➤ 90% des tumeurs de l'ovaires -> épithéliales (70% séreuses, 10-20% endometrioides)



Contraception après cancer de l'ovaire?

OPTIONS

Une chirurgie conservatrice peut être proposée chez la femme désirant une grossesse, pour

les **stades IA grade 1, cancers non à cellules claires** et si la patiente est parfaitement compliant à une surveillance régulière :

- annexectomie unilatérale et inspection de l'ovaire controlatéral, biopsie de l'ovaire restant uniquement en cas d'anomalie macroscopique ;
 - conservation de l'utérus dont la cavité doit être vérifiée par hystérocopie et curetage
 - stadification complète sous réserve des conditions d'opérabilité
-
- surveillance régulière basée sur l'examen clinique, les marqueurs et une imagerie systématique (échographie abdomino-pelvienne) ;
 - une annexectomie controlatérale (associée éventuellement à une hystérectomie) après l'obtention des enfants désirés ou après 40 ans en l'absence de grossesse est recommandée après discussion avec la patiente.

Contraception après tumeur de l'ovaire?

Basée sur des données indirectes:
RR de cancer de l'ovaire après CO
ou absence de données mais hormono.in/dependante

Préservation de la fertilité, contraception et traitement hormonal de la ménopause chez les femmes traitées pour tumeurs malignes rares de l'ovaire : recommandations du réseau national dédié aux cancers gynécologiques rares (TMRG/GINECO)

Rousset Jablonski et al , Bulletin du cancer , 2018

Classification OMS	Type de la tumeur	Contraception hormonale
Epithéliales (90%)	Sereux de haut grade	oui
	Sereux de bas grade >IA/B	deconseillé
	Mucineux	oui
	Endometrioides	Oui (de haut grade) Déconseillée bas grade
Germinales	Teratomes, dysgerminomes, Choriocarcinome	oui
Tumeurs du stroma et des cordons sexuels , tumeurs stéroïdes	Granulosa	granulosa adulte : CI des E2 (OK progestatif) pas de data pour les autres
Borderline		Oui RCP si implants...

THS après cancer de l'ovaire

- **Meta-analyse**

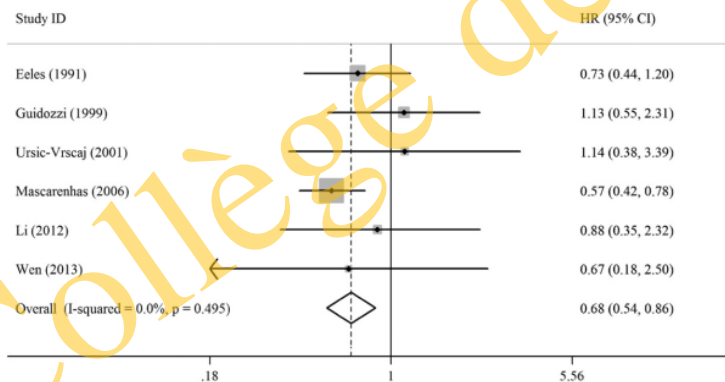
4 études de cohortes, 2 essais randomisés

419 cancers ovaire épithéliaux avec THS/1029 cancer ovaire sans THS

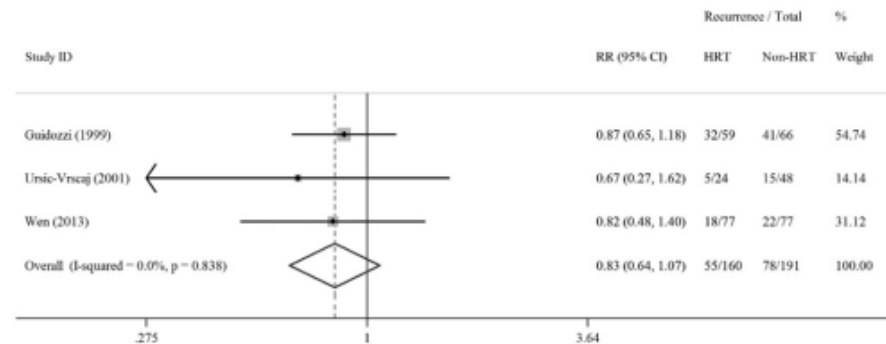
Quelques soit grade/stade (Type histologique)

HRT= E2 seuls ou E2+progestatif

OS HR: 0,69 IC95=0,61-0,79



SSR HR: 0,83 IC95=0,64-1,07



THS après tumeurs de l'ovaire

Classification OMS	Type de la tumeur	THS
Epithéliales (90%)	Séreux de haut grade	oui
	Séreux de bas grade >IA/B	non
	Séreux de bas grade I A/B	a discuter

Adenocarcinomes séreux de bas grade:

- Hormonodépendante
- Fréquence de RH
- Réponse au tamoxifène et IA

THS après tumeurs de l'ovaire

Classification OMS	Type de la tumeur	THS
Epithéliales (90%)	Sereux de haut grade	oui
	Sereux de bas grade >IA/B	non
	Sereux de bas grade I A/B	a discuter
	Mucineux	oui
	Endometrioides	Prudence notamment pour celles de bas grade

Adenocarcinomes endometrioides de bas grade:
Hormondependance

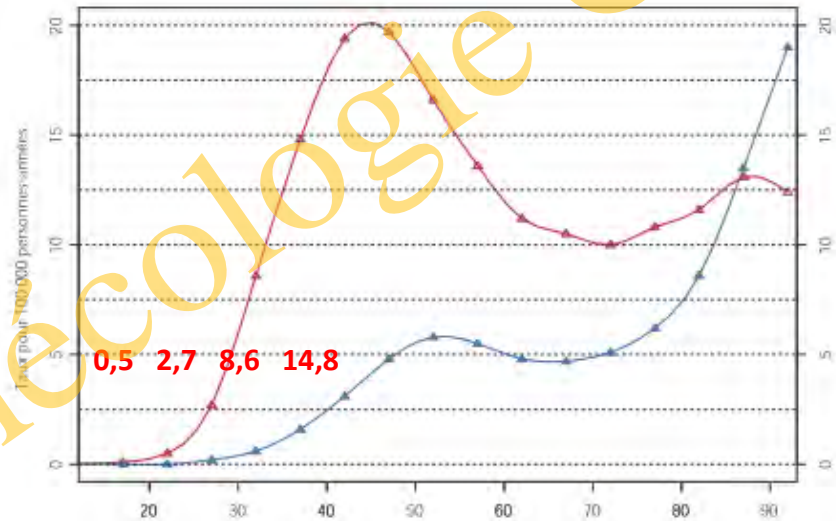
THS après tumeurs de l'ovaire

Classification OMS	Type de la tumeur	THS
Epithéliales (90%)	Sereux de haut grade	oui
	Sereux de bas grade >IA/B	non
	Sereux de bas grade I A/B	a discuter
	Mucineux	oui
	Endometrioides	Prudence notamment pour celles de bas grade
	Cellules Claires	oui
Germinales	Teratomes, dysgerminomes, Choriocarcinome	oui
Tumeurs du stroma et des cordons sexuels , tumeurs steroïdes	granulosa	Stade >1B: NON Stade IA/B: cas par cas
Borderline		Oui pour BL séreuse sans implant ou BL mucineuse

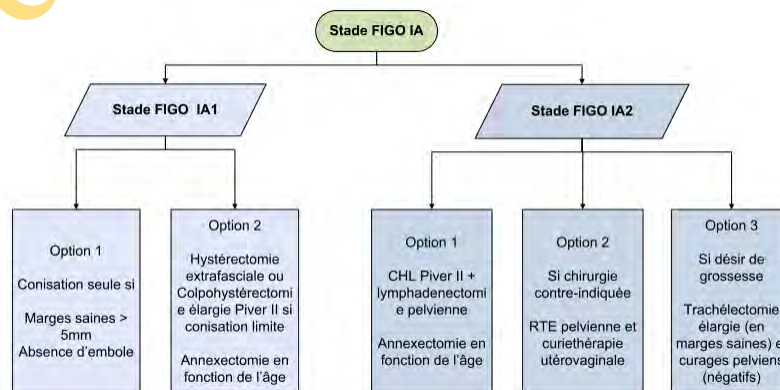
Contraception après cancer col utérin

- pic de fréquence : 45 ans

- Contraception?



Femmes jeunes avec traitement conservateur: stade précoce <5% des cancers invasifs du col



Contraception après cancer col utérin

Données indirectes:

- La contraception augmente le risque de manière proportionnelle à la durée de prise
- le risque diminue à l'arrêt

Etude prospective 17032 femmes 25-39 ans

DUREE

Cancer incidence in relation to total duration OC use (months)

Site of cancer	Nonuser		Up to 48		49-72		73-96		97+		All durations	
	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR
Uterus: cervix ^{1,2,4,6}	7	1	10	2.3 (0.8-7.1)	6	2.2 (0.6-7.5)	10	3.6 (1.2-11.1)	28	4.8 (2.0-12.9)	54	3.4 (1.6-8.9)

DELAI D'ARRET

Cancer incidence in relation to interval since last OC use (months)

Site of cancer	Nonuser		Up to 48		49-144		145-240		241-336		337+	
	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR
Uterus: cervix	7	1	26	4.3 (1.8-11.8)	15	3.2 (1.2-9.2)	10	3.6 (1.2-11.1)	2	1.2 (0.1-6.2)	1	1.6 (0.0-12.6)

Vessey 2013

AGOJ, 2017, Iversen

Contraception après cancer du col de l'utérus

- Les données de la littérature disponibles à ce jour ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant l'usage des contraceptions hormonales après un cancer du col de l'utérus
- **Après traitement d'une dysplasie**: évaluation du risque de lésions liées à HPV et de récurrence de dysplasie cervicale chez des femmes utilisant une contraception orale, essentiellement estroprogestative: (Frega 2008, cas témoins ;n=1320).
Après 5 ans: absence d'impact lié à la prise contraceptive.
- Ainsi, après un CIN, il n'existe pas d'argument contre-indiquant les contraceptions hormonales oestro-progestative ou micro progestative, ou par DIU

THS après cancer du col

DONNEES INDIRECTES:

EPIC, 308 036 femmes, suivi médian: 9 ans

Utilisation THS associé à ↓ risque de cancer du col invasif **HR = 0.5, 95% CI: 0.4–0.8**

Roura, Plos one 2016

DONNEES DIRECTES:

- 1 essai randomisé: cancer col stade II/III, n=120 (dont 80 THS)

Histo non détaillée

Pas de différence en terme de récurrence ou de survie à 5 ans

Ploch, Gynecol oncol, 1987

- Si épidermoïde: pas de CI au THS
- Si adénocarcinome: peu de données mais non CI

Cancer de l'endomètre

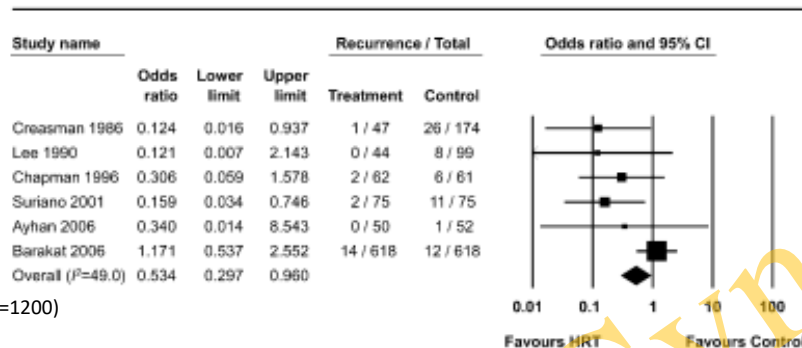
Caractéristiques	Type I	Type II
Répartition	70-80%	20-30%
Terrain	Excès d'oestrogènes exogène ou endogène (obésité)	Absence d'excès oestrogénique
Statut ménopause	Pré et péri-ménopause	Post ménopause
Précurseur	Hyperplasie atypique	Carcinome intra-épithélial
Grade histologique	Bas	Elevé
Invasion myométriale	Variable, souvent superficielle	Variable, souvent profonde
Type histologique	ADK endométrioïde	ADK séreux ADK à cellules claires
Evolution	Indolente	Agressive

Contraception après cancer endomètre

- Les indications de traitement conservateur: RARES
femmes jeunes désirant conserver leur fertilité (tumeurs endométrioïdes de stade IA et de grade 1)
- OPTION/ ttt conservateur cancer endomètre: DIU-LNG ou macroprogestatifs (usage hors AMM): possible , pour une durée limitée, en attendant l'hystérectomie
- **L'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés, des macroprogestatifs , de la dépôt-MPA et des micro-progestatifs est possible en attendant le traitement du cancer de l'endomètre**

THS après cancer endomètre

OS

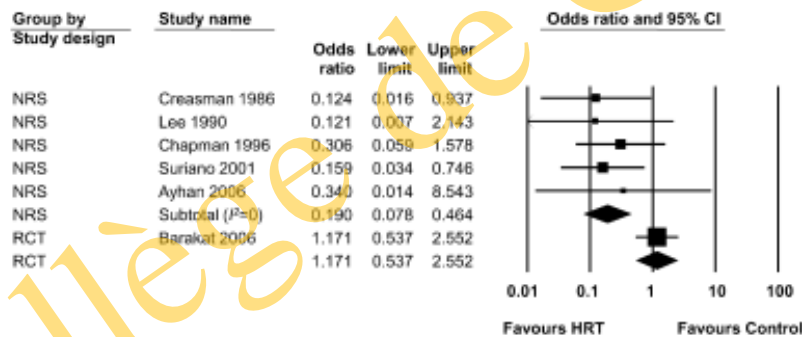


1 seul essai R (n=1200)

Stade précoce

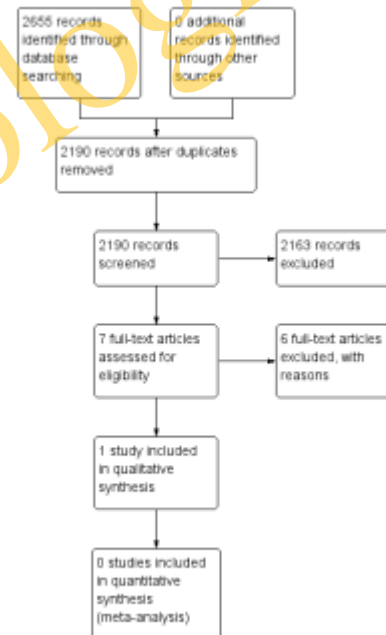
Arrêt précoce pour pb de recrutement.

PFS



Shim, European Journal of cancer, 2014

Figure 2. Study flow diagram.



Cochrane , Mai 2018

THS apres cancer endometre

- Non consensuel
- Classiquement CI dans les adenocarcinomes de type 1 (hormonodependants)

Aucune etude clinique n'a rellement prouvé l'effet nefaste du THS apres cancer de l'endometre

Design et puissance insuffisantes pour conclure à la reelle inocuité

Recommandation INCA:

- Chez les femmes de moins de 50 ans : pas de contre-indication à un THS uniquement oestrogénique
- Chez les femmes de plus de 50 ans : mêmes indications et CI que la population générale.
- **A discuter chez les femmes non ménopausée au diagnostic, stade précoce**

THS et contraception après cancer gynécologique

	CONTRACEPTION	THS
CANCER OVAIRE (sereux de haut grade)	OUI	OUI
CANCER COL	-	OUI (moins de data pour adenoarcinome)
CANCER ENDOMETRE	Dans l'attente du ttt: DIU Cu, DIU LNG,progestatif,	INCA: rassurant A discuter chez les femmes non ménopausée au diagnostic, stade précose

1^{ère} édition



Gynécologie médicale & Cancer

Vendredi 25 janvier 2019

Comité scientifique : Dr Florence Coussy,
Dr Anne-Sophie Hamy-Petit, Pr Fabien Reyrol

8h30 - Accueil

9h - Introduction - Pr Fabien Reyrol (Institut Curie, Paris)

Cancer du sein triple négatif : quoi de neuf en 2019 ?

Modérateurs : Dr Coraline Dubot (Institut Curie, Saint-Cloud)

9h15 - Introduction - Dr Florence Ledoux
(Hôpital Saint-Louis, Paris)

9h20 - Particularité de la chimiothérapie dans
les cancers du sein triples négatifs
Dr Sophie Frank (Institut Curie, Paris)

9h40 - Thérapies ciblées : le futur pour les cancers
du sein triples négatifs ?
Dr Florence Coussy (Institut Curie, Paris)

10h - Oncogénétique et cancer du sein triple négatif
Dr Claire Sénéchal (Institut Bergonié, Bordeaux)

10h20 - Pause Café

Cancer du sein et fertilité : ENFIN des données !

Modérateurs : Dr Clémentine Cohade (Hôpital
Paulle de Viguière, Toulouse), Dr Magali Provansal
(Institut Paoli Calmette, Marseille)

10h50 - Introduction - Dr Christine Rousset-Jablonski
(Centre Léon Bérard, Lyon)

10h55 - Préservation de la fertilité : résultats de la
cohorte Curie - Aulene Toussaint (Institut Curie, Paris)

11h15 - AMH et patientes mutées
Dr Laurie Denis-Laroque (Centre Léon Bérard, Lyon)

11h35 - Etude FEERIC (Fertilité, grossesse, et
contraception après un cancer du sein)
Julie Labrosse (Institut Curie, Paris)

11h55 - Fertility-on-line : un algorithme pour
prédire la fertilité après cancer
Dr Enora Laas (Institut Curie, Paris)

12h15 - Pause déjeuner

Le gynécologue médical : qui suis-je ? d'où viens-je ? où vais-je ?

Modérateurs : Pr Fabien Reyrol (Institut Curie, Paris)

14h - Introduction

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit (Institut Curie, Paris)

14h10 - Historique de la gynécologie médicale
Pr Anne Gampel (Paris)

14h30 - Mon projet de recherche en 10 minutes
Dr Florence Coussy (Institut Curie),

Dr Anne-Sophie Hamy-Petit (Institut Curie),

Dr Christine Rousset-Jablonski (Lyon),

Dr Claire Saule (Institut Curie),

Dr Charlotte Sonigo (Clamart)

15h45 - Table ronde « Carrière en gynécologie
médicale » Dr Claire Sénéchal (Institut Bergonié,
Bordeaux), Dr Alette Dezellus (ICO, Saint-
Herblain), Dr Magali Provansal (Institut Paoli
Calmette, Marseille)

16h15 - Etat des lieux de la gynécologie
médicale - AIGM

Gynécologie médic@le et c@ncer 3.0 : se fédérer à l'heure des réseaux sociaux

16h35 - Réseaux sociaux pour les Nuis : in progress

17h - Conclusion - Pr Fabien Reyrol (Institut Curie, Paris)

Je vous remercie

Collège de Gynécologie Médicale & Cancer

Inscription <https://bit.ly/2x2Lqzb>

Lieu Amphithéâtre Constant Burg
12 rue Lhomond 75005 Paris



Avec le soutien
institutionnel de



BONUS

Collège de Gynécologie CVL

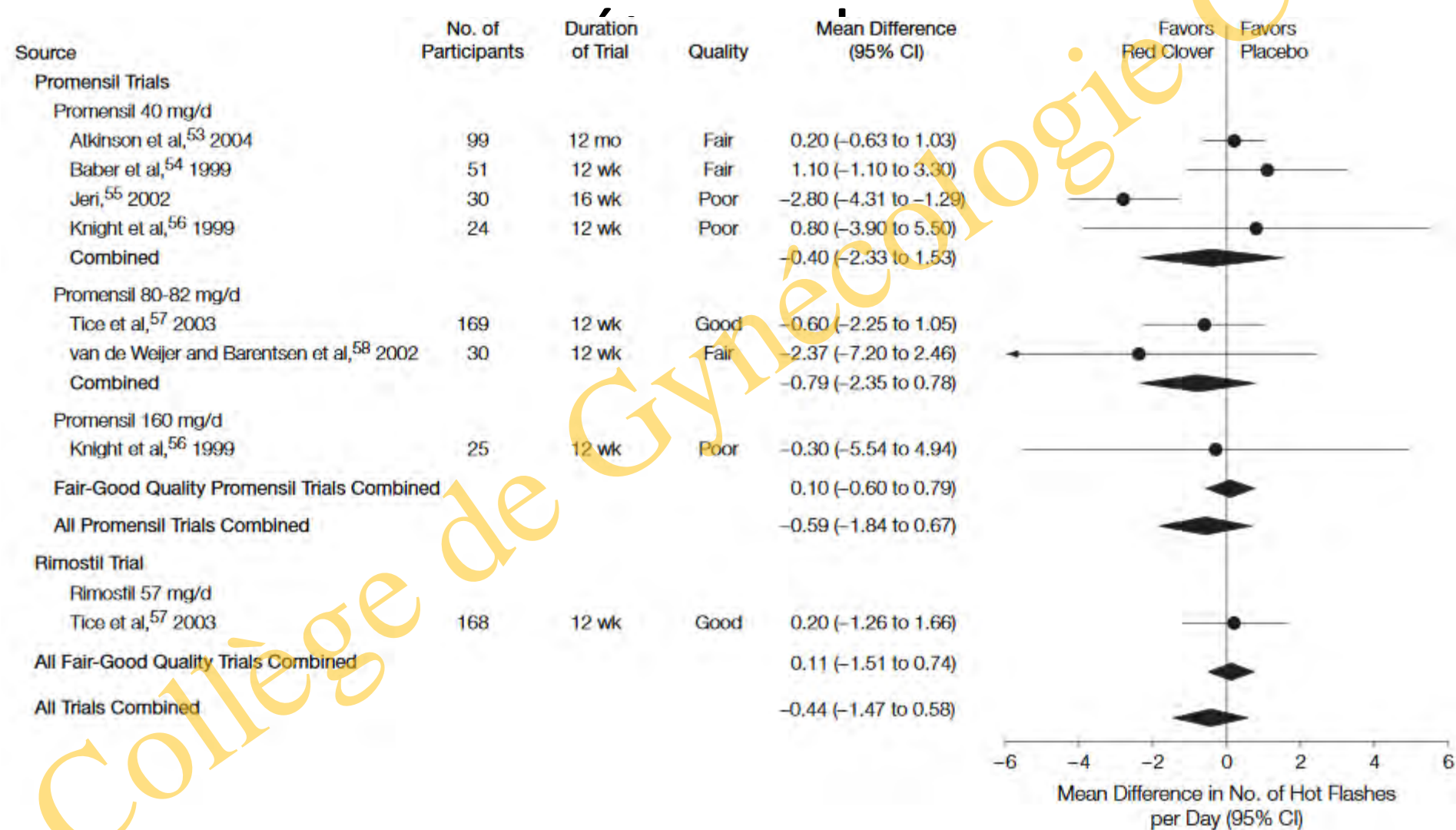
Produits naturels

- Phytoestrogènes (soja, graines de lin, autres isoflavones), actée à grappe noire
- Pas de bénéfice sur Bdc. Innocuité ?

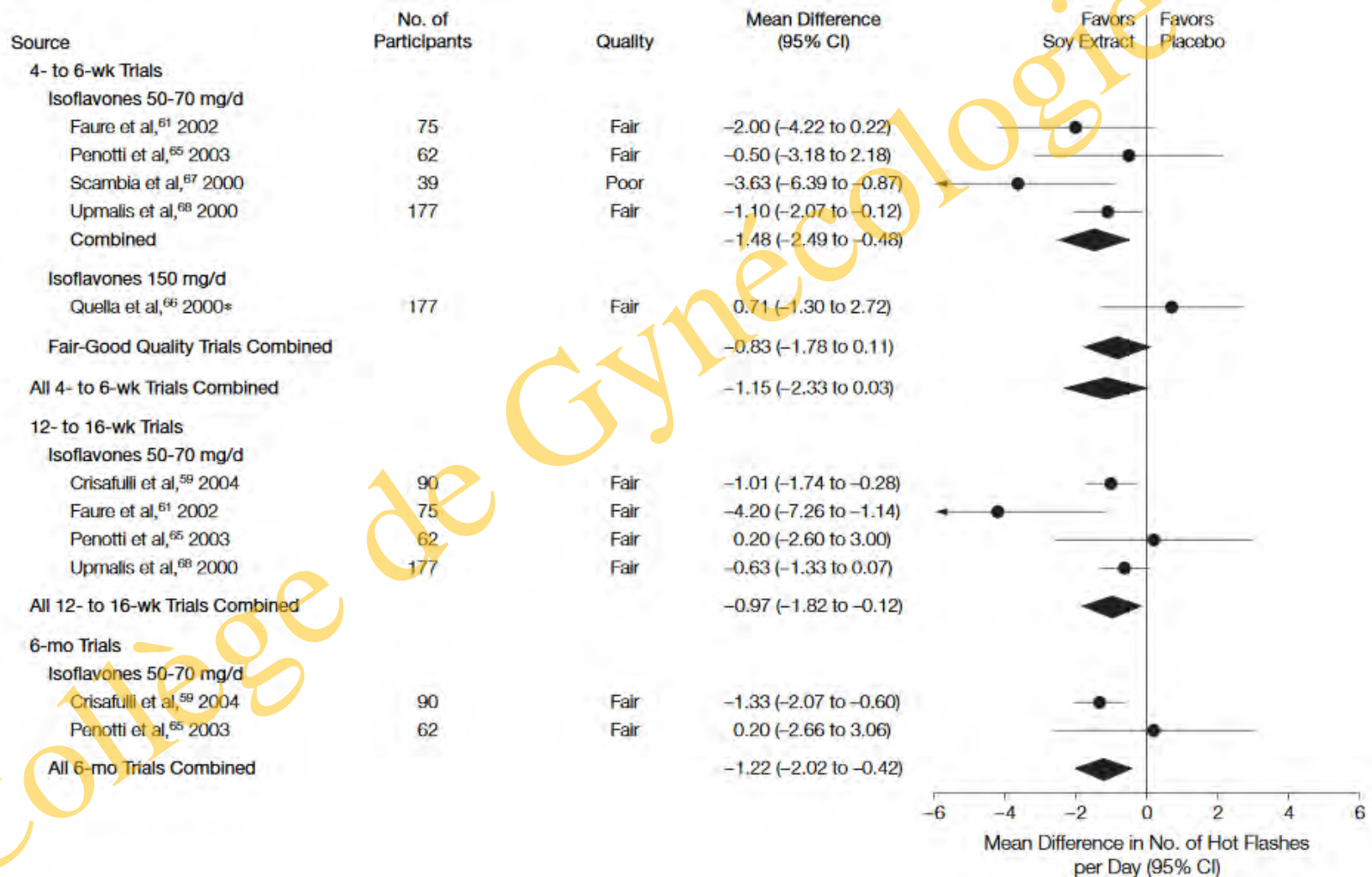
Table 4 Summary of results: natural health products

Study	Treatment	n	Breast cancer history (% patient)	Duration (weeks)	Variations			
					Frequency	p value	Score	p value
Phytoestrogens, isoflavones and other derivatives versus placebo								
Pruthi et al. [32]	Flaxseed 7.5 g/d	94	50 %	6	-29 %	0.90	-4.9 U/d	0.29
	Placebo (c)	94	52 %		-25 %		-3.5 U/d	
MacGregor et al. [33]	Isoflavones 70 mg/d	36	100 %	12	-	-	-	0.806 ^a
	Placebo (c)	36	100 %		-		-	
Nikander et al. [34]	Phytoestrogens 114 mg/d	32	100 %	3	-	-	-	0.992 ^b
	Placebo (c)	32	100 %		-		-	
Van Patten et al. [35]	Isoflavones 90 mg/d	78	100 %	12	-	-	-30 %	ns
	Placebo (c)	79	100 %		-		-40 %	
Quella et al. [36]	Phytoestrogens 150 mg/d	87	100 %	8	-	-	-44 % ^c , -21 % ^c , -35 % ^c	0.78
	Placebo (c)	88	100 %		-		-40 % ^c , -22 % ^d , -35 % ^e	
Black cohosh versus placebo								
Pockaj et al. [37]	Black cohosh 40 mg/d	66	59 %	8	-	-	-15 %	0.10
	Placebo (c)	65	69 %		-		-31 %	
Jacobson et al. [38]	Black cohosh 40 mg/d	42	100 %	2 months	-27 % overall	0.86	-	-
	Placebo (c)	43	100 %		-		-	
Tamoxifen versus tamoxifen + black cohosh								
Hernandez et Pluchino [39]	Tamoxifen 20 mg/d+black cohosh 40 mg/d	90	100 %	60 days	46.7 % ^d	-	-	-
	Tamoxifen 20 mg/d (c)	46	100 %		-		-	
St. John's wort versus placebo								
Al-Akoum et al. [40]	St. John's wort 900 mg/d	22	55 %	3 months	-2.3 HF/d	0.11	-3.8 U/d	0.10
	Placebo (c)	25	68 %		-1 HF/d		-1.8 U/d	

Extrait de trèfle rouge (isoflavones) :



Extrait de soja (isofalvones) : méta-analyse



Estrogènes locaux

- Etude observationnelle dérivée de la WHI
- 45 663 femmes de 50 à 79 ans, sans THS
- Suivi médian 7.2 ans
- Comparaison avec et sans estrogènes vaginaux
- Pas de différence d'incidence de cancer du sein, colo-rectal, endométrial
 - ni TVP/EP, AVC
 - diminution maladie coronarienne, fracture de hanche chez non-hystérectomisées