

Contraception hormonale et cancers

*« Docteur, je ne veux pas de la pilule,
elle va me donner le cancer! »*

Sylvie Mesrine

Contraception hormonale et cancers

Problèmes méthodologiques:

- biais de sélection, biais de rappel dans les études cas-témoin, biais de dépistage
- latence pour l'apparition des cancers, durée nécessaire du suivi;
- faible incidence des cancers à l'âge de la contraception
- variation des formulations œstroprogestatives et des habitudes d'utilisation dans le temps

Contraception combinée, cancers du colon et du foie

Cancer du colon

Méta-analyse Fernandez 2001, 8 études cas-contrôle, 4 de cohorte

RR: 0,82 (95% CI: 0,74–0,92)

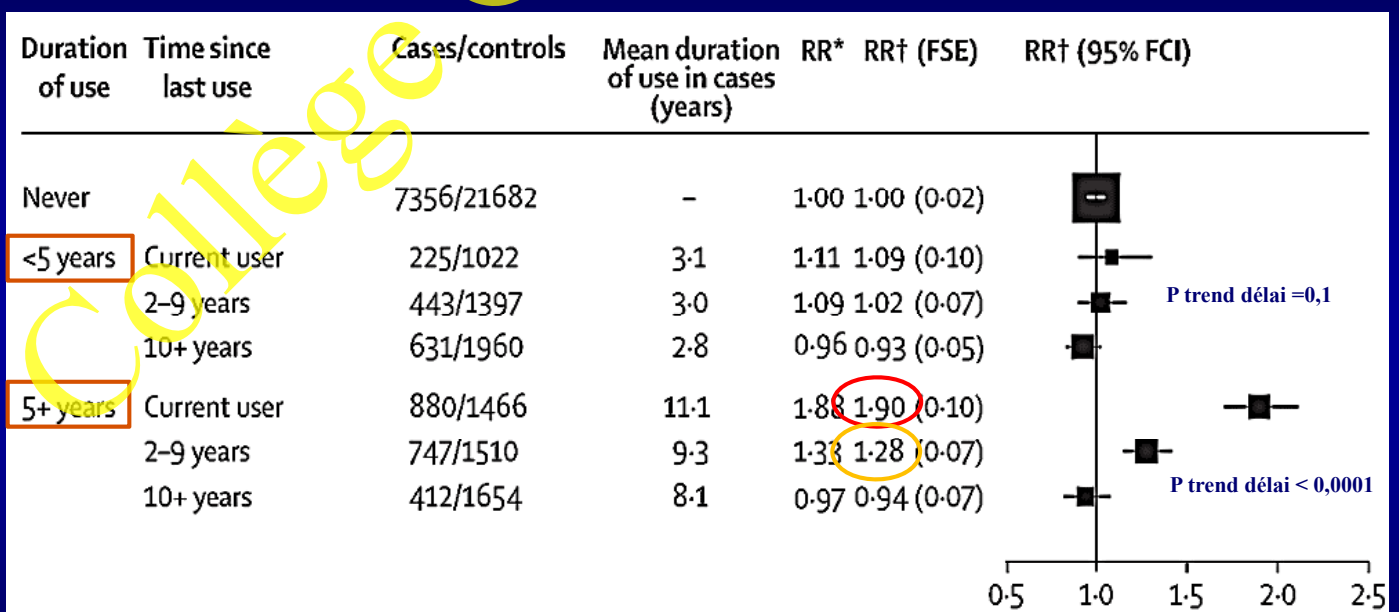
RR : 0,46 (95% CI: 0,30–0,71) si utilisation depuis moins de 10 ans

Cancer du foie

Méta-analyse Maheswari 2007 12 études cas-contrôles

OR : 1,57 (95% CI : 0,96–2,54), peut-être augmentée si durée >5 ans

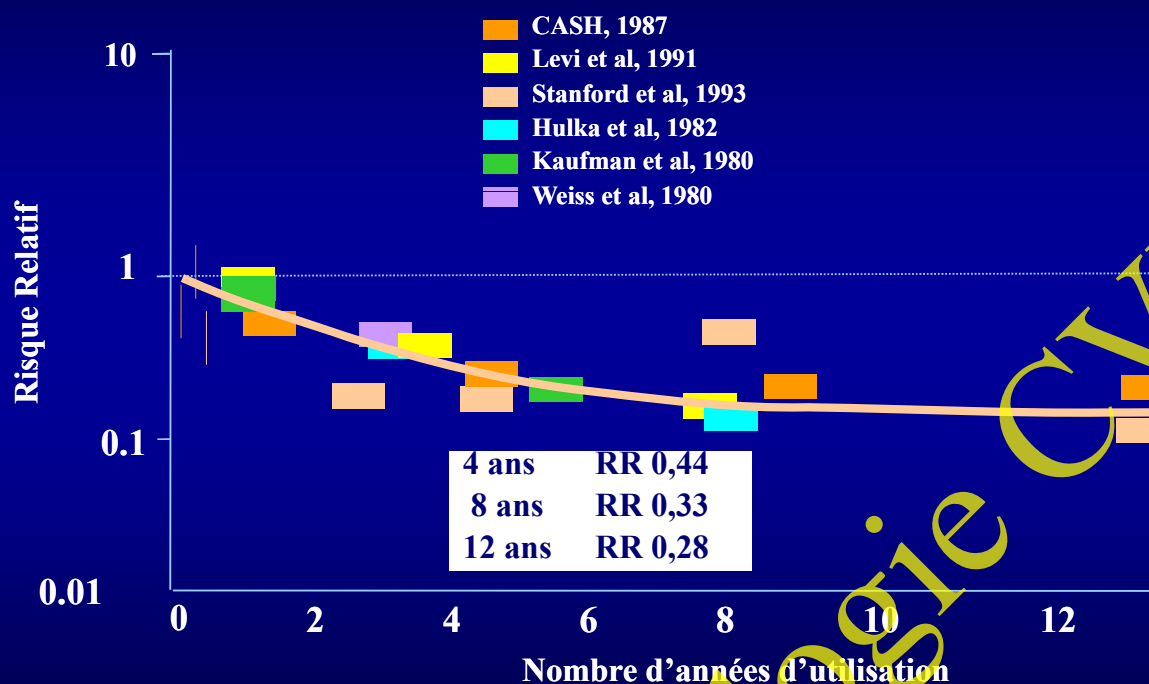
RR de cancer de l'endocol selon la durée et le délai depuis l'arrêt de la contraception orale



16573 femmes avec cancer du col et 35 509 femmes sans, 24 études

Intern Coll Epidemiol Studies Cervical Cancers, Lancet, 2007, 370, 1609-1621

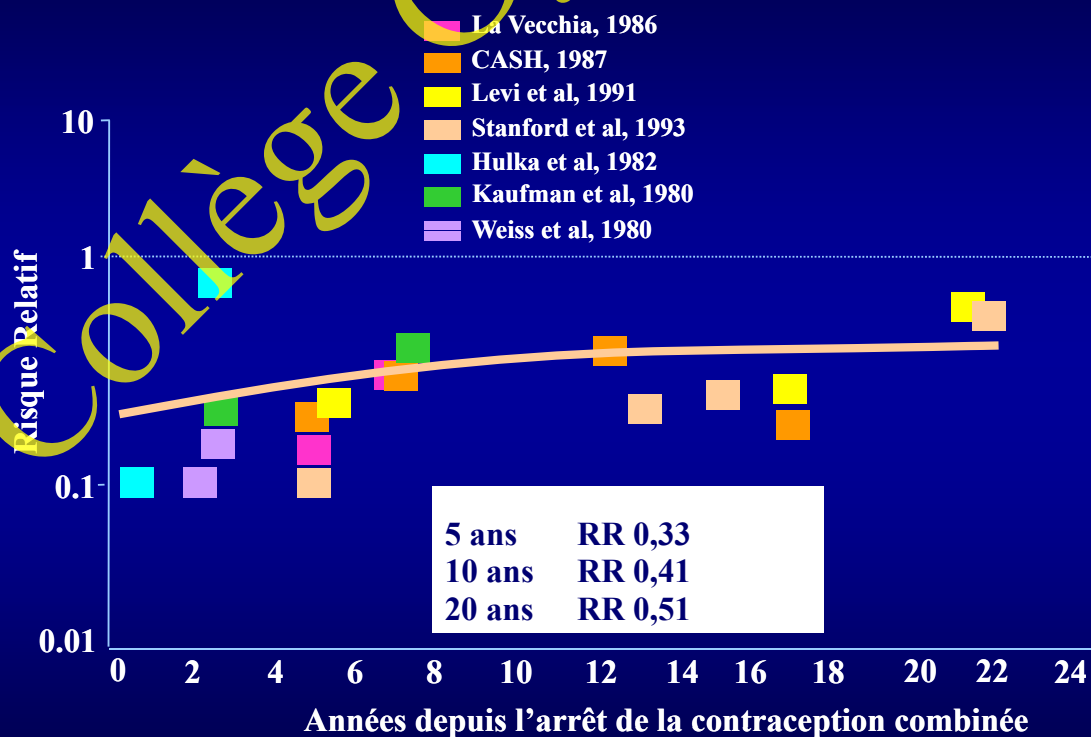
RR de cancer de l'endomètre selon la durée d'utilisation de la contraception combinée



Slide Source:
ContraceptionOnline
www.contraceptiononline.org

Schlesselman JJ, Hum Reprod, 1997,12,1851-1863

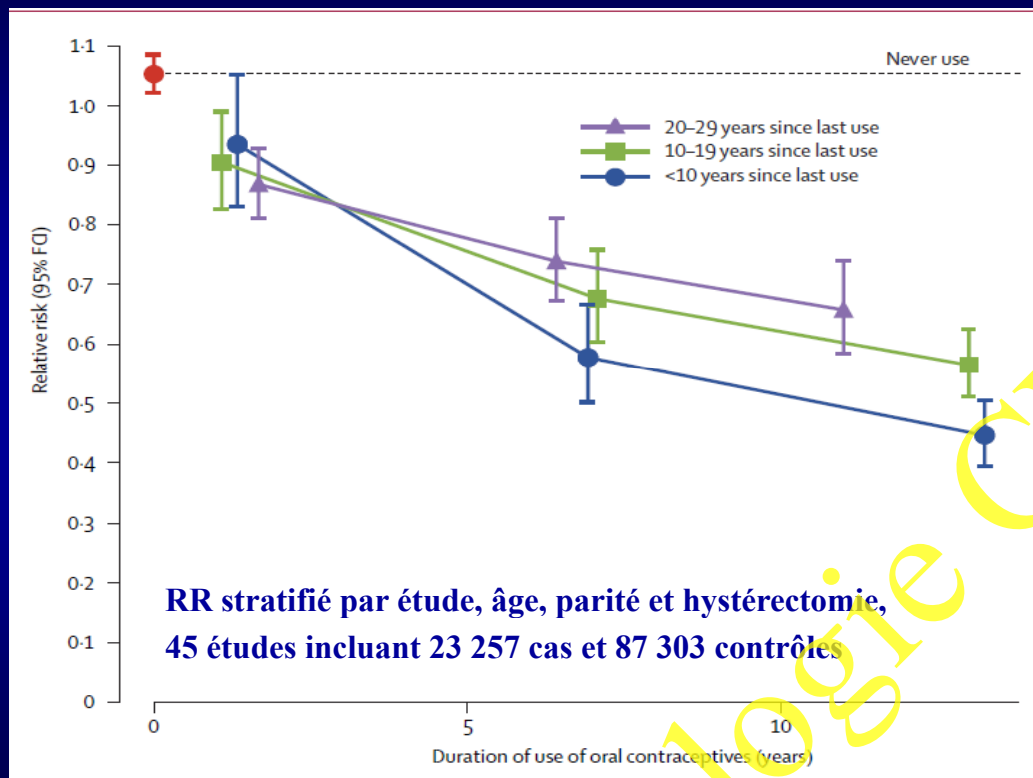
RR de cancer de l'endomètre en fonction du délai depuis l'arrêt de la contraception combinée



Slide Source:
ContraceptionOnline
www.contraceptiononline.org

Schlesselman JJ, Hum Reprod, 1997,12,1851-1863

RR de cancer de l'ovaire par durée de prise et temps écoulé depuis l'arrêt de la contraception orale



Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Lancet, 2008, 371, 303-314

RR de cancer de l'ovaire selon durée de prise et âge de début de la contraception orale

	Ever-users*	Duration of use of oral contraceptives			Percent decline in the risk for every 5 years use (95% CI), comparing ever-users
		<5 years	5-9 years	10+ years	
First use before age 20 years					
Relative risk (99% FCI)	0.71 (0.63-0.81)	0.95 (0.80-1.13)	0.65 (0.53-0.81)	0.50 (0.40-0.64)	24.6 (17.0-31.6)
First use at age 20-24 years					
Relative risk (99% FCI)	0.69 (0.64-0.74)	0.81 (0.73-0.90)	0.68 (0.59-0.78)	0.50 (0.43-0.58)	19.6 (14.4-24.5)
First use at age 25-29 years					
Relative risk (99% FCI)	0.72 (0.66-0.79)	0.84 (0.75-0.95)	0.64 (0.53-0.78)	0.50 (0.41-0.61)	20.4 (14.3-26.0)
First use at age 30 years or older					
Relative risk (99% FCI)	0.75 (0.69-0.82)	0.84 (0.76-0.93)	0.63 (0.53-0.74)	0.56 (0.46-0.68)	17.6 (11.6-23.2)

RR stratifié par étude, âge, parité et hystérectomie, 45 études incluant 23 257 cas et 87 303 contrôles

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Lancet, 2008, 371, 303-314

RR de cancer de l'ovaire selon le temps depuis l'arrêt et la décennie de prise (\approx dose) de contraception orale

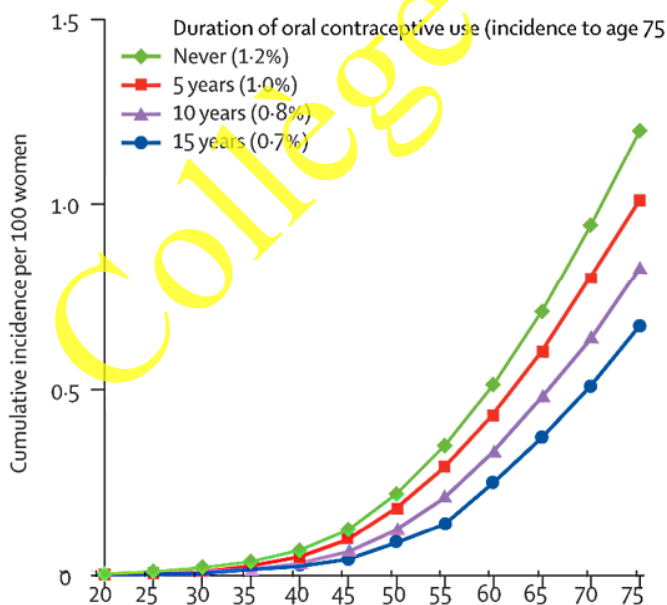
	Mid-year of use of oral contraceptives*			Test for heterogeneity by year of use (p value), comparing ever-users
	1960s (mostly high dose)	1970s (mostly medium dose)	1980s (mostly low dose)	
Current use or use that ceased less than 10 years previously				
Relative risk (99% FCI)	0.52 (0.36-0.75)	0.59 (0.51-0.70)	0.55 (0.46-0.65)	0.6
Last use 10-19 years previously				
Relative risk (99% FCI)	0.70 (0.59-0.83)	0.65 (0.59-0.72)	0.70 (0.53-0.93)	0.6
Last use 20-29 years previously				
Relative risk (99% FCI)	0.78 (0.70-0.88)	0.73 (0.67-0.81)	Insufficient data	0.5
Last use 30 or more years previously				
Relative risk (99% FCI)	0.88 (0.77-1.00)	0.79 (0.57-1.11)	No data	0.5

RR stratifié par étude, âge, parité et hystérectomie, 45 études incluant 23 257 cas et 87 303 contrôles

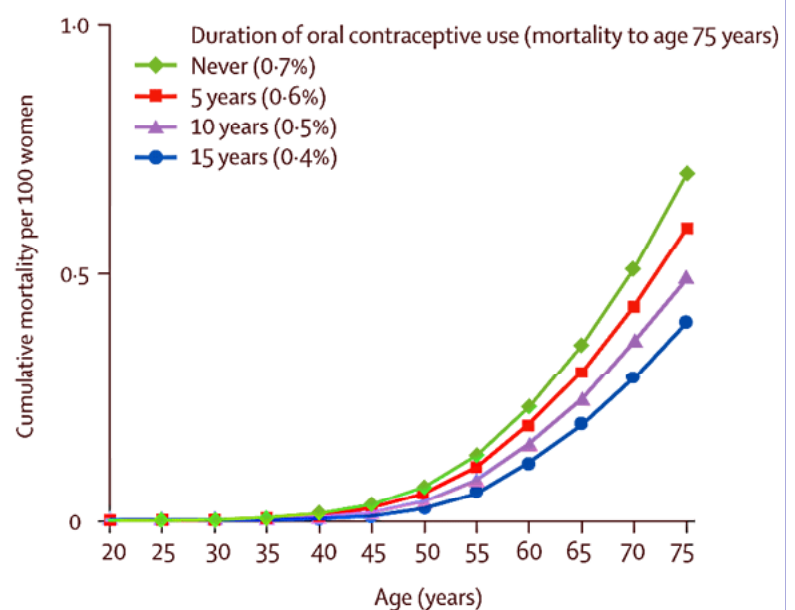
Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Lancet, 2008, 371, 303-314

Incidence et mortalité cumulative par cancer de l'ovaire dans des pays à forte incidence, selon la durée de prise de la contraception orale

A Cumulative incidence of ovarian cancer per 100 women



B Cumulative mortality from ovarian cancer per 100 women



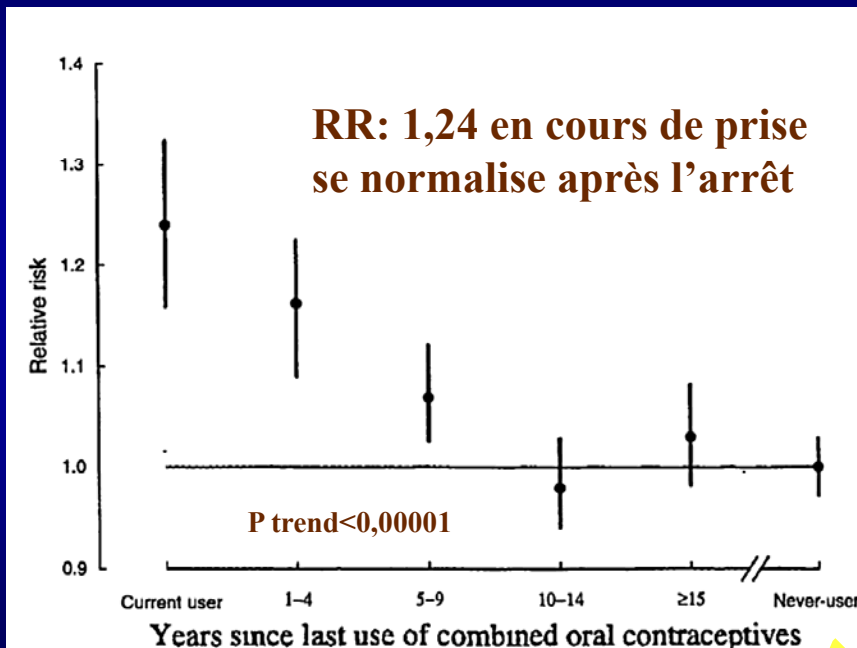
45 études incluant 23 257 cas et 87 303 contrôles

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Lancet, 2008, 371, 303-314

RR de cancer du sein selon la prise de contraception orale

54 études de cohorte ou cas-témoin, 53 297 cancers, 100 239 témoins

RR stratifié par étude, âge au dg, parité, âge 1^{ère} naissance, âge fin fécondité



Après prise en compte du délai depuis l'arrêt, pas de variation du RR selon:

- la durée depuis la 1^{ère} prise
- la durée d'utilisation
- les ATCD familiaux,
- le morphotype,
- la prise d'alcool,
- la prise ayant ou après la 1^{ère} grossesse

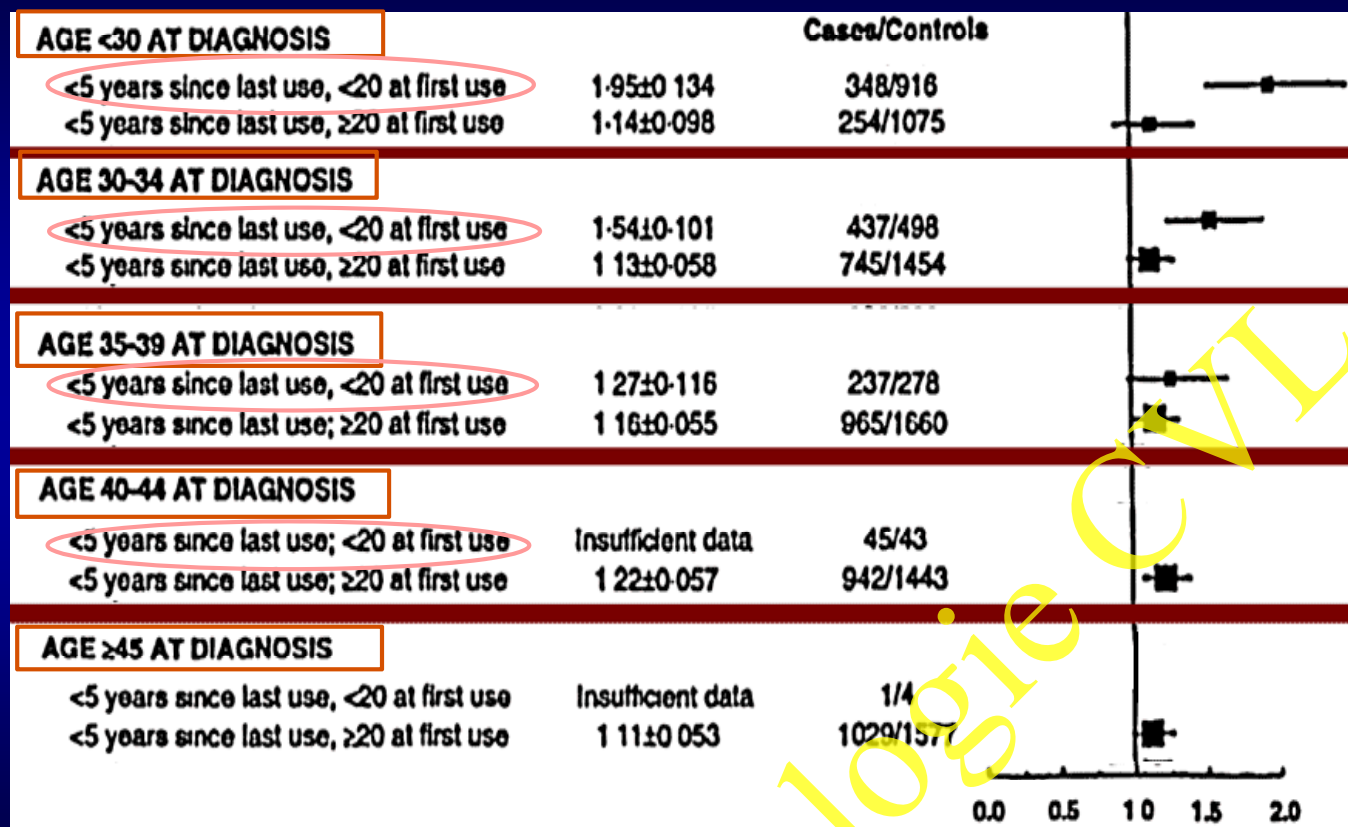
Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

RR de cancer selon le délai depuis l'arrêt et l'âge de début de la contraception orale

	RR*±SD	RR* & 99% CI
NEVER-USER	1 00±0.018	
CURRENT USER		
Age at first use <20 yr	1 59±0.093	
20-24 yr	1 17±0.065	
25-29 yr	1 16±0.077	
≥30 yr	1 25±0.069	
<i>(p heter=0,005)</i>		
LAST USE 1-4 YEARS AGO		
Age at first use <20 yr	1 49±0.093	
20-24	1 15±0.060	
25-29	1 09±0.072	
≥30 yr	1 11±0.055	
<i>(p heter=0,006)</i>		

Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

RR de cancer selon l'âge au diagnostic et la durée de prise du CO



Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

RR de cancer selon l'âge de prise de la contraception

	Controls (n = 815)	Cases (n = 1,073)*	
		n (%)	OR (95% CI) [†]
Oral contraceptive use			
No [‡]	110 (14)	152 (14)	1.00 (—)
Yes	701 (86)	920 (86)	0.93 (0.69-1.24)
Age at first use (y)			
Nonuser [‡]	110 (14)	152 (14)	1.00 (—)
<20	461 (66)	652 (71)	1.01 (0.75-1.37)
≥20	240 (34)	267 (29)	0.76 (0.55-1.06)
Year of first use			
Nonuser [‡]	110 (14)	152 (14)	1.00 (—)
≤1975	77 (9)	228 (21)	3.10 (2.01-4.61)
>1975	624 (77)	691 (65)	0.74 (0.55-0.99)

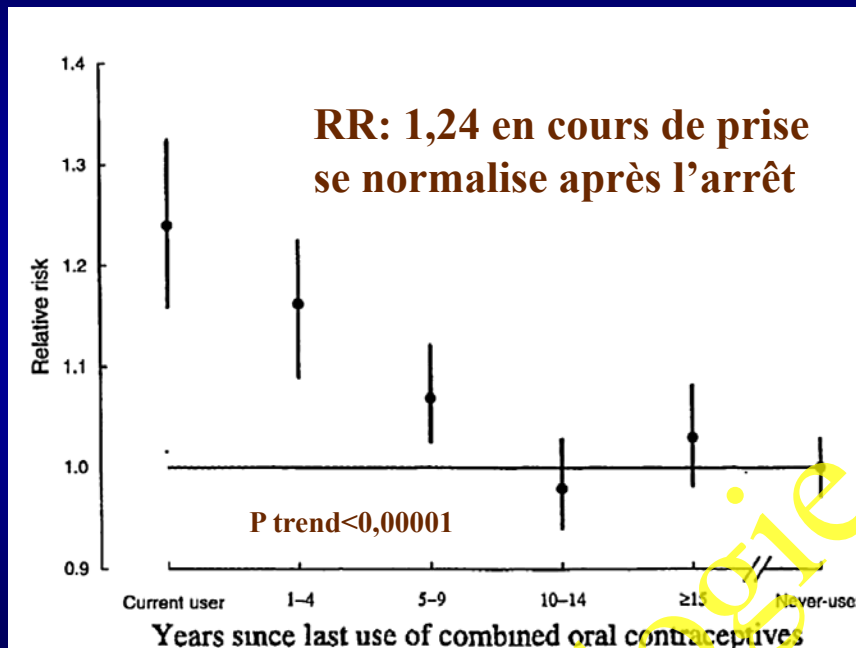
1073 cas de cancers du sein diagnostiqués avant 40 ans entre 1996 et 1998 (peu entre 1992 et 1996) et 815 contrôles

Milne, Cancer Epid Biom Prev, 2005, 14, 350-356

RR de cancer du sein selon la prise de contraception orale

54 études de cohorte ou cas-témoin, 53 297 cancers, 100 239 témoins

RR stratifié par étude, âge au dg, parité, âge 1^{ère} naissance, âge fin fécondité



Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

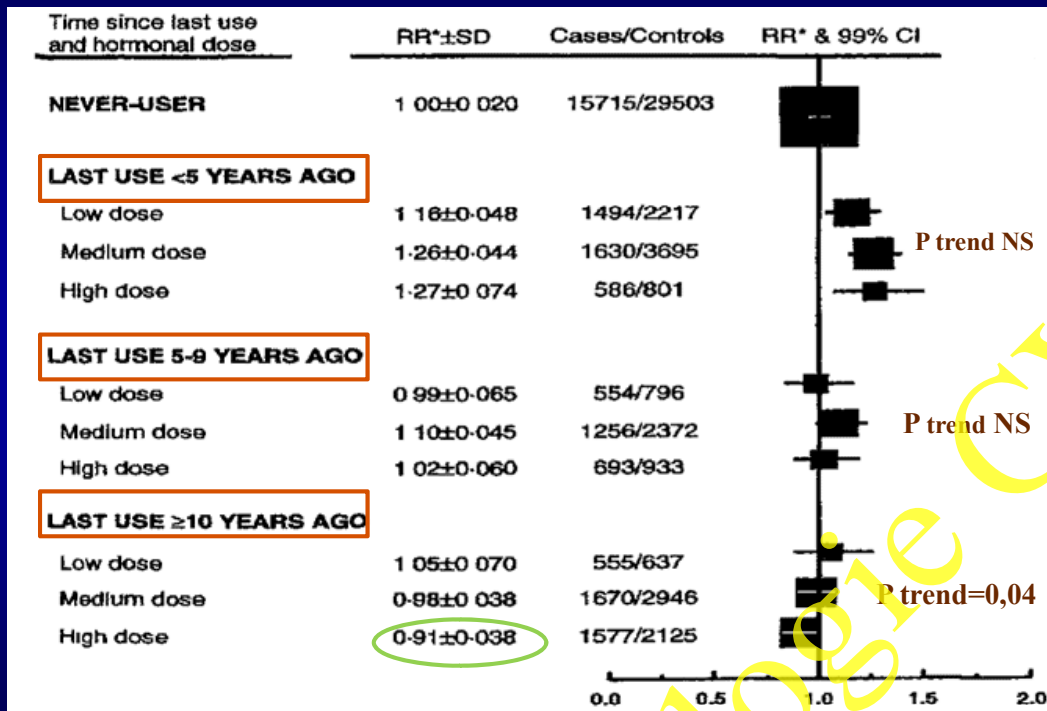
RR de cancer en post-ménopause selon le temps depuis la première prise et la durée de la contraception

Time since first use (year) ^b	All postmenopausal women		HRT never users		HRT ever users	
Duration of use (year)	Cases	RR ^a [CI 95%]	Cases	RR ^a [CI 95%]	Cases	RR ^a [CI 95%]
Never use	951	1 (ref)				
<25						
[0-4]	116	1.03 [0.84-1.25]	31	0.90 [0.62-1.30]	85	1.09 [0.86-1.37]
[4-9]	56	1.03 [0.79-1.36]	13	0.78 [0.45-1.36]	43	1.15 [0.84-1.56]
10+	51	1.16 [0.87-1.55]	22	1.60 [1.03-2.49]	29	0.96 [0.66-1.39]
[25-30]						
[0-4]	68	0.85 [0.66-1.09]	23	1.01 [0.66-1.54]	45	0.79 [0.58-1.07]
[4-9]	42	0.84 [0.61-1.15]	14	1.05 [0.61-1.79]	28	0.76 [0.52-1.12]
10+	51	0.80 [0.60-1.07]	9	0.55 [0.28-1.06]	42	0.89 [0.65-1.22]
≥30	P trend délai depuis 1 ^{ère} utilisation = 0,01					
[0-4]	33	0.88 [0.62-1.24]	9	1.00 [0.51-1.93]	24	0.84 [0.56-1.26]
[4-9]	16	0.80 [0.48-1.31]	3	0.72 [0.23-2.26]	13	0.81 [0.47-1.41]
10+	21	0.63 [0.41-0.98]	6	0.92 [0.41-2.06]	15	0.56 [0.34-0.94]

E3N: 68 670 femmes post-ménopausées de 40 à 64 ans incluses en 1990 (nées entre 1925 et 1950)

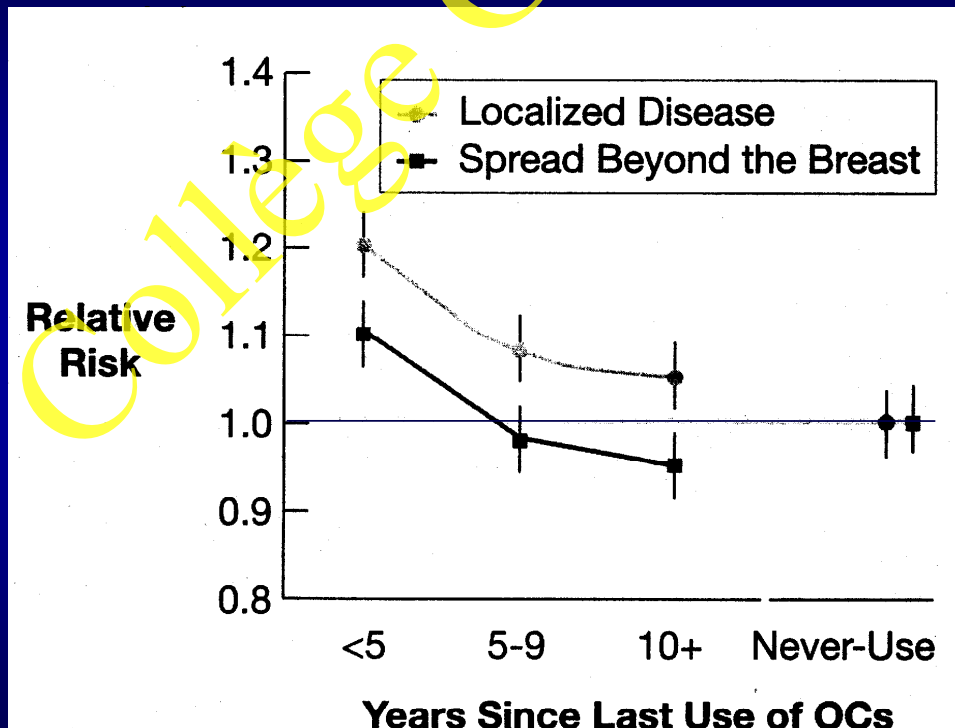
Dumeaux, Cancer Causes Control, 2005, 16, 537-544

RR de cancer du sein selon le délai depuis l'arrêt et la dose d'œstrogènes du contraceptif



Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

RR de cancer du sein et extension en fonction du délai depuis la dernière prise de contraception orale



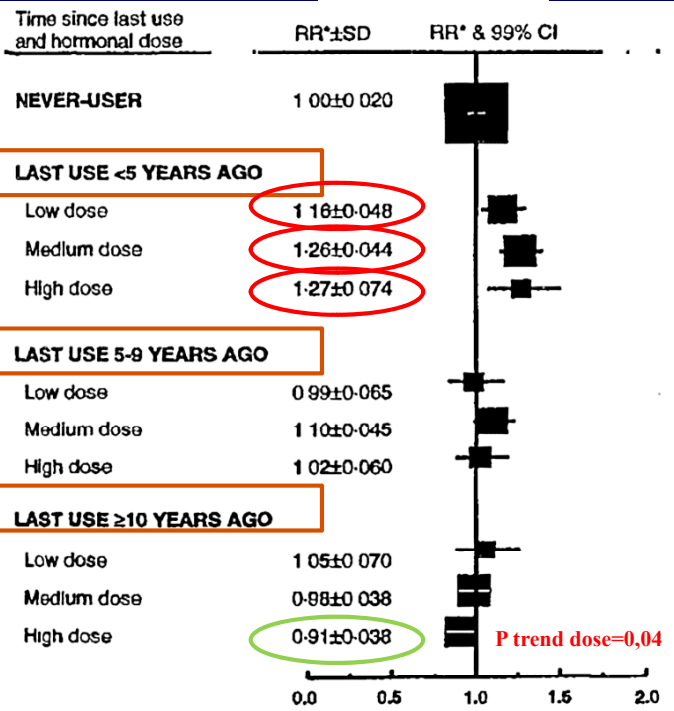
Effet biologique

Ou dépistage plus précoce?

Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

RR de cancer du sein et extension en fonction du délai depuis la dernière prise de contraception orale

Tous cancers



Coll Group, Lancet, 1996, 347, 1713-1727

Conclusion: cancer du sein et contraception orale

- légère augmentation du RR de cancer du sein pendant la prise de pilule
- de bon pronostic
- sans augmentation de la mortalité
- une nouvelle méta-analyse incluant des données plus récentes est urgente

RR de cancer du sein et progestatifs en préménopause

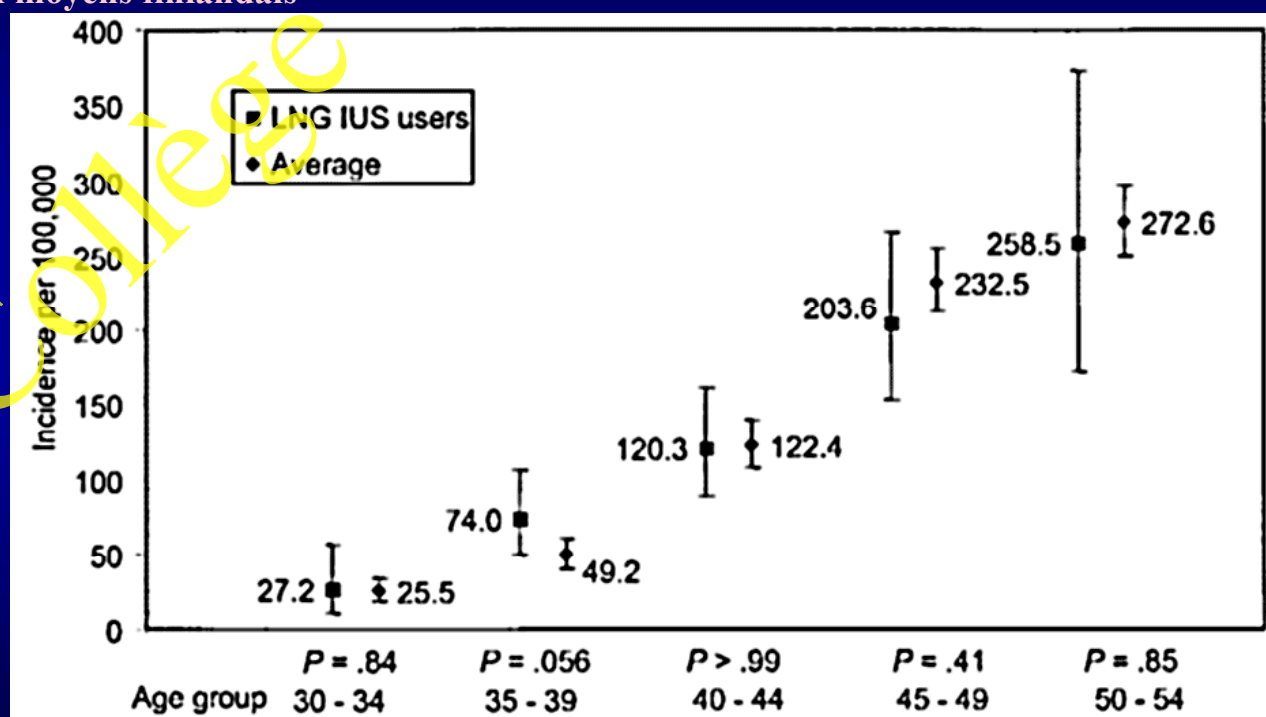
E3N: 73 664 femmes incluses en 1990, entre 40 et 64 ans, prise de progestatifs après 40 ans, 2390 cancers du sein diagnostiqués après l'inclusion

Recency of use	Duration of use (years)					
	<4.5			≥4.5		
	[PY; cases]	RR ^a	95% CI	[PY; cases]	RR ^a	95% CI
Current use	[58 751;193]	1.09	0.92-1.29	[9 946;42]	1.44	1.03-2.00
Past use	[132 341;525]	0.97	0.87-1.07	[23 193;120]	1.06	0.88-1.27
Trend (per year since last use)		0.99	0.98-1.01		0.97	0.95-1.01

Fabre, Br J Cancer, 2007, 96, 841-844

LNG-DIU et risque de cancer du sein

Taux de cancers d'après registres de 17 000 femmes finlandaises sous LNG-DIU, comparés aux taux moyens finlandais



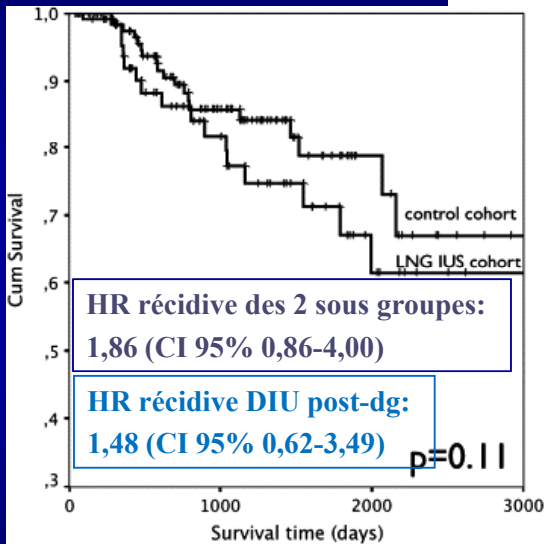
Backman, Ob Gyn, 2005, 106, 813-817

LNG-DIU après cancer du sein

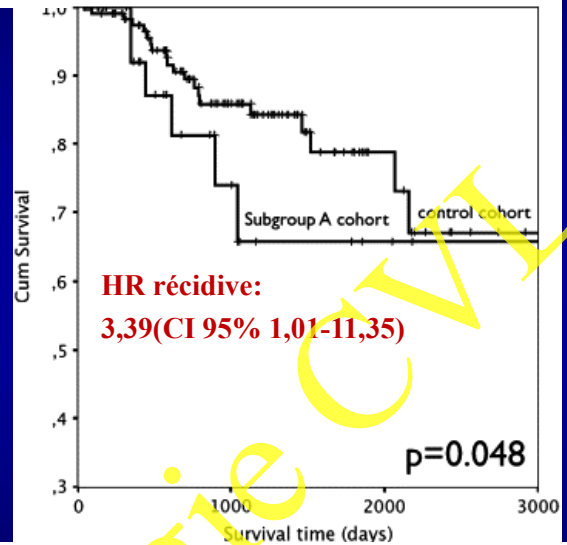
Cohorte rétrospective de femmes avec cancer du sein, suivi moyen 2,8 ans:

120 contrôle sans LNG DIU

Courbes de survie



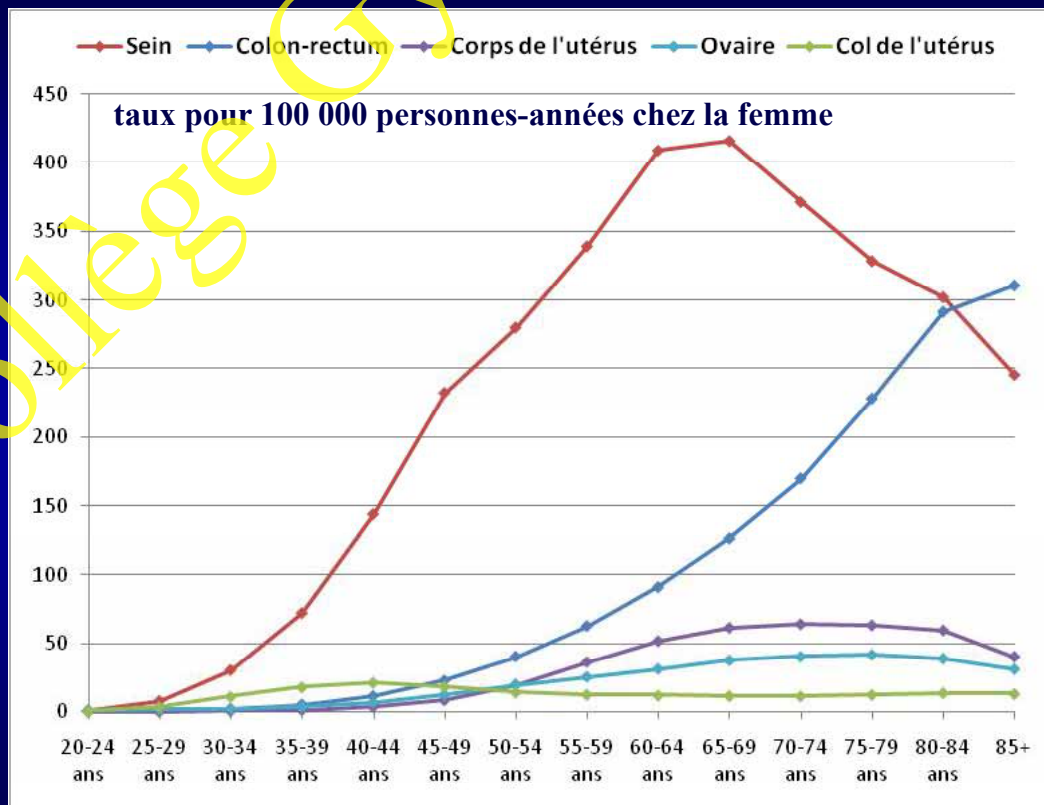
79 femmes sous LNG DIU après le cancer, dt 41 insérés après le dg



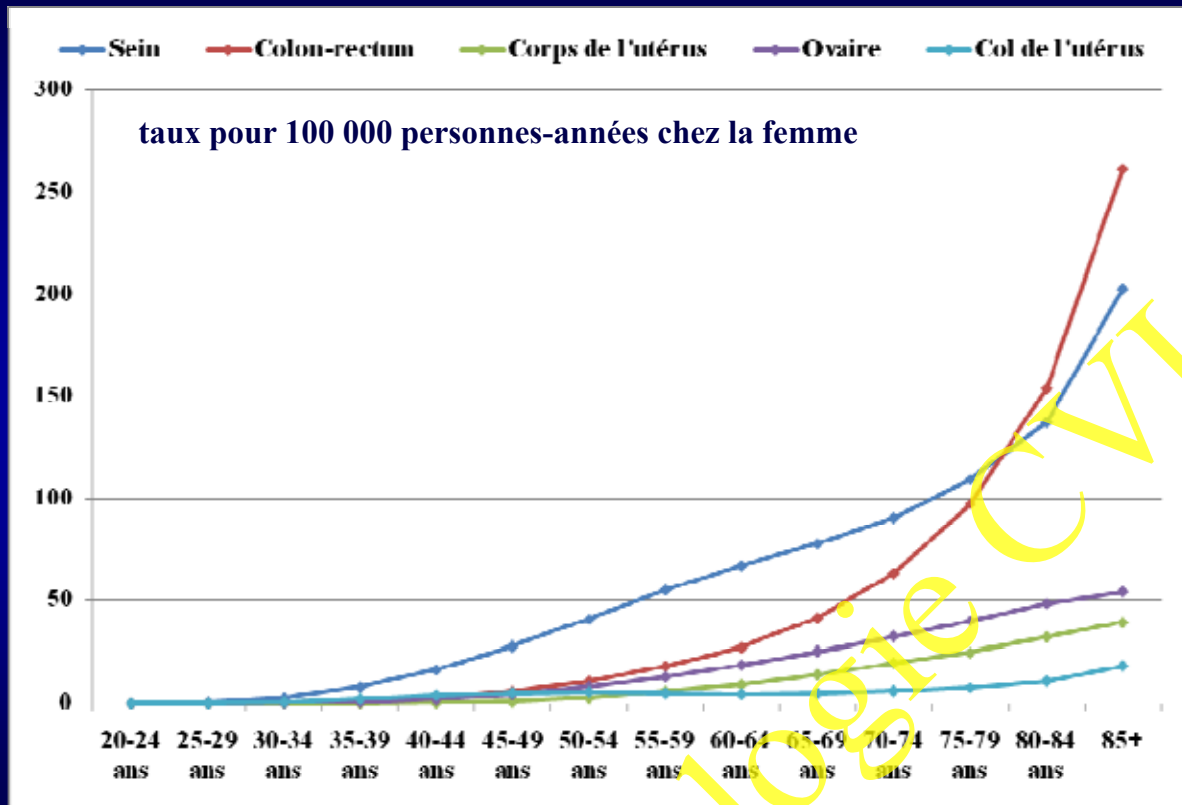
38 femmes sous LNG DIU au dg non retiré

Trinh, Fertil Steril, 2008, 90, 17-22

Incidence par âge de cancers en France (2005)



Mortalité par âge des cancers en France (2005)



INVS

RR de cancers selon la durée de la contraception œstroprogestative

17032 femmes recrutées de 25 à 39 ans entre 1968 et 1974, données contraceptives actualisées jusqu'à 45 ans, données de morbidité jusqu'en 2004 (55 à 75 ans) (Angleterre, Ecosse)

Total duration of oral contraceptive use (months)

Cancer site	Up to 48		49 to 96		97 or more		All durations	
	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR
Oesophagus and stomach (1,2,3)	7	0.8 (0.3-1.9)	9	0.7 (0.3-1.7)	7	0.5 (0.2-1.2)	23	0.6 (0.3-1.3)
Rectum and colon (1,4)	26	1.1 (0.6-1.7)	23	0.8 (0.4-1.2)	26	0.8 (0.5-1.2)	75	0.8 (0.6-1.2)
Lung (1,2,3,5)	17	1.2 (0.6-2.3)	30	1.5 (0.8-2.5)	38	1.4 (0.8-2.3)	85	1.4 (0.9-2.1)
Malignant melanoma (1,2,3,6)	9	0.4 (0.2-0.9)	21	0.9 (0.5-1.5)	24	1.0 (0.6-1.7)	54	0.8 (0.5-1.2)
Other skin (1,2,3)	61	1.1 (0.8-1.5)	86	1.2 (0.9-1.6)	77	1.0 (0.7-1.3)	224	1.1 (0.9-1.4)
Breast (1,3,7)	141	0.9 (0.8-1.1)	182	0.9 (0.8-1.1)	207	1.0 (0.8-1.2)	530	1.0 (0.8-1.1)
Uterine cervix (1,2,3,5,8)	9	2.9 (0.9-9.9)	16	3.3 (1.2-10.4)	28	6.1 (2.5-17.9)	53	4.2 (1.8-12.0)
Uterine body (1,4)	12	0.6 (0.3-1.1)	11	0.4 (0.2-0.8)	4	0.1 (0.0-0.4)	27	0.3 (0.2-0.6)
Ovary (1)	28	1.0 (0.6-1.7)	10	0.3 (0.1-0.6)	10	0.3 (0.1-0.5)	48	0.5 (0.3-0.7)
Kidney and bladder (1,4)	6	0.6 (0.2-1.5)	15	1.1 (0.6-2.2)	11	0.7 (0.3-1.5)	32	0.8 (0.5-1.5)
Lymphomas and leukaemias (1)	23	1.1 (0.6-1.8)	28	1.0 (0.6-1.7)	32	1.1 (0.7-1.7)	83	1.1 (0.7-1.6)
Other known (1)	34	1.2 (0.8-1.9)	26	0.8 (0.5-1.3)	36	1.1 (0.7-1.7)	96	1.0 (0.7-1.5)
Uncertain (1,3)	6	1.0 (0.3-2.7)	9	1.1 (0.4-2.6)	19	1.8 (0.9-3.9)	34	1.4 (0.7-2.7)

Cancers estimés en plus ou en moins (USA, 1995-97) pour 1000 femmes blanches de 20 à 59 ans sous OP

Hypothèses	Relative Risk		
	4 y OC	8 y OC	P-value*
Breast			
20-34	1.50	1.73	<.001
35-44	1.08	1.10	.009
45-59	1.02	1.03	.376
Cervix	1.33	1.48	<.001
Ovary	0.60	0.49	<.001
Endometrium	0.46	0.34	<.001
Colorectal	0.83	0.83	-
Liver	2.04	2.64	<.001

	4 y OC use	8 y OC use
Breast	2.2	3.1
Cervix	1.4	2.1
Ovary	-2.6	-3.3
Endometrium	-4.3	-5.2
Colorectal	-1.4	-1.4
Liver	0.4	0.7
Total	-4.2	-4.0

Burkman, Am J Ob Gyn, 2004, 190, S5-S22

Conclusion:

- La méta-analyse sur le cancer du sein est trop ancienne
- Il faudrait des études considérant l'incidence et la mortalité cumulée de 20 à 75 ans pour conclure
- Les données sont globalement rassurantes