

# Contraception hormonale ne contenant qu'un progestatif et contraception non hormonale chez les survivantes du cancer du sein : Une analyse et une opinion de comité communes de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et de la Société des gynécologues oncologues du Canada

Les présentes analyse et opinion de comité ont été examinées et approuvées par les comités exécutifs et les Conseils de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et de la Société des gynécologues oncologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Jenna McNaught, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

Robert L. Reid, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

## COMITÉ SPÉCIAL COMMUN SOGC/GOC SUR LE CANCER DU SEIN

Diane M. Provencher, présidente, MD, FACOG, FRCSC, Montréal (Québec)

Robert H. Lea, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

John F. Jeffrey, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

Amit Oza, MD, BS, FRCP, FRCPC, Toronto (Ont.)

Robert L. Reid, MD, FACOG, FRCSC, FSOGC, Kingston (Ont.)

Kenneth D. Swenerton, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

## Résumé

**Objectif :** Examiner la relation entre la contraception ne contenant qu'un progestatif et le cancer du sein, et faire des recommandations en ce qui concerne la contraception chez les survivantes du cancer du sein.

**Issue :** Incidence du cancer du sein chez les utilisatrices d'un mode de contraception ne contenant qu'un progestatif.

**Mots clés :** Breast cancer, contraceptives, progestins, progesterone

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans les bases de données PubMed et Medline au moyen des termes suivants : *breast cancer, progesterone, contraception, depot medroxyprogesterone acetate, Micronor, Mirena et subdermal implant*. Seules les citations en anglais ont été retenues. Des recherches ont été menées dans les références afin de trouver d'autres articles pertinents. La qualité des résultats a été décrite au moyen de la classification établie par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique.

**Avantages, désavantages et coûts :** Offrir des avantages fiables, qu'ils soient de nature contraceptive ou non, aux survivantes du cancer du sein, par opposition au risque de récurrence de ce cancer.

## Déclarations sommaires :

1. La progestérone et les progestatifs peuvent exercer un effet prolifératif, antiprolifératif ou neutre sur le tissu mammaire, selon le type, le moment de l'administration et la dose du progestatif utilisé. (I)
2. Le recours à l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) n'entraîne pas une hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)
3. Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'autant d'études que les contraceptifs oraux combinés, les pilules de progestatif seul ne semblent pas entraîner la hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)
4. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour émettre des commentaires au sujet du risque ou du risque de récurrence du cancer du sein dans le cas des implants contraceptifs dans la population générale (II-2C) ou chez les survivantes du cancer du sein. (III)
5. Les données limitées disponibles semblent indiquer que le système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU-LNG) ne semble pas

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

entraîner une hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)

6. La stérilisation et le dispositif intra-utérin de cuivre (DIU) sont les moyens de contraception non hormonaux les plus fiables. (II-1)
7. Il est possible que d'autres moyens non hormonaux s'avèrent également appropriés, compte tenu du déclin de la fertilité attribuable au vieillissement et faisant suite à la chimiothérapie. (III)
8. Des recherches supplémentaires se penchant sur la contraception ne faisant appel qu'à un progestatif chez les survivantes du cancer du sein sont requises. (III)

**Recommandations :**

1. Le recours à l'acétate de médroxyprogestérone-retard chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages liés ou non à la contraception l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)
2. Le recours à la pilule de progestatif seul chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages connus l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)
3. Le recours au système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU-LNG) chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages liés ou non à la contraception qui lui sont propres l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)
4. Les moyens de contraception non hormonaux devraient être offerts aux survivantes du cancer du sein à titre d'options de première intention. (III-C)

**Validation :** La présente opinion de comité a été examinée par le comité spécial commun SOGC/GOC sur le cancer du sein.

**Commanditaires :** La GOC et la SOGC.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, n° 7, 2006, p. 627-639

**INTRODUCTION**

Bien que le cancer du sein soit l'affection maligne la plus couramment diagnostiquée chez les femmes, il ne vient qu'au deuxième rang (derrière le cancer du poumon) en matière de décès causés par le cancer chez celles-ci. Chez les femmes parvenant à atteindre l'âge de 90 ans, le risque de présenter un cancer du sein au cours de la vie est de 1 sur 9, tandis que le risque d'en mourir est de 1 sur 27. En 2004, il y avait environ 21 200 nouveaux cas de cancer du sein (5 200 décès) chez les Canadiennes, ce qui représente un ratio décès-cas relativement faible (par comparaison avec d'autres affections malignes) de 0,25<sup>1</sup>. Un pour cent des Canadiennes sont les survivantes d'un cancer du sein diagnostiqué au cours des 15 dernières années<sup>1</sup>.

Au Canada, l'incidence du cancer du sein a commencé à se stabiliser; cependant, le taux comparatif de mortalité a connu un déclin de 2,7 % par année entre 1993 et 2000<sup>1</sup>. En 2000 (dernière année pour laquelle des données sont disponibles), le taux comparatif de mortalité était de 25 par 100 000, ce qui constitue le taux le plus faible depuis 1950<sup>1</sup>. Cette bonne nouvelle pour les femmes présentant un cancer du sein et leurs fournisseurs de soins signifie qu'un nombre accru de femmes survivent au cancer du sein. La plupart de

ces cas surviennent chez les femmes âgées; toutefois, on estime que 21 % des femmes ayant présenté un cancer du sein en 2004 étaient âgées de moins de 50 ans et qu'un nombre proportionnellement moindre (12 %) de ces décès surviennent chez ces jeunes femmes<sup>1</sup>. Cela signifie donc qu'il existe une population de femmes présentant des antécédents de cancer du sein qui pourraient encore avoir des besoins en matière de contraception, et ce, malgré le fait que la fertilité d'une femme puisse également être affectée par la prise en charge du cancer du sein.

La probabilité qu'une femme devienne ménopausée, de façon transitoire ou permanente, à la suite d'un traitement d'appoint dépend en grande partie de son âge et du type de chimiothérapie utilisée<sup>2,3</sup>. Les alcoylants, tels que le cyclophosphamide (lequel est utilisé dans la plupart des schémas de chimiothérapie visant le cancer du sein), sont considérés comme étant les plus gonadotoxiques<sup>2</sup>. Goodwin et coll. de Toronto<sup>4</sup> ont constaté que, à la suite des schémas courants « CMF » ou « CEF » (cyclophosphamide, méthotrexate ou épirubicine, fluorouracil), que 15 % des femmes de 35 ans étaient ménopausées à un an et que 40 % des femmes de 40 ans et 75 % des femmes de 45 ans étaient devenues ménopausées un an à la suite du traitement. Ils ont également constaté que l'ajout de tamoxifène, ou le recours à un traitement au tamoxifène seulement, entraînait une hausse légère, mais significative sur le plan statistique, du risque qu'une femme connaisse une ménopause<sup>4</sup>. Dans le cas du schéma « AC » (doxorubicine et cyclophosphamide), le risque de ménopause à la suite de la chimiothérapie est moindre en raison de la présence d'une dose cumulative moindre de cyclophosphamide; en moyenne, 34 % des femmes de tous âges qui bénéficient d'un schéma « AC » deviennent ménopausées, par comparaison avec un risque global de 69 % dans le cas du schéma « CMF »<sup>5</sup>.

La carence ovarienne attribuable à la chimiothérapie semble survenir plus tôt chez les femmes de plus de 40 ans et présente alors une probabilité moindre de réversibilité<sup>3,6</sup>. Seulement 4,4 % des cas de cancer du sein affectent des femmes de moins de 40 ans au Canada (seulement 0,4 % de ces cas affectent des femmes de moins de 30 ans)<sup>1</sup>. En revanche, 17 % des cas de cancer du sein affectent, au Canada, des femmes dont l'âge se situe entre 40 et 49 ans<sup>1</sup>. Ainsi, chez les femmes préménopausées, celles qui ont plus de 40 ans courent des risques accrus de présenter un cancer du sein; cependant, la plupart d'entre elles deviendront ménopausées à la suite du traitement<sup>4</sup>. Le nombre relativement peu élevé de survivantes du cancer du sein de moins de 40 ans courent moins de risques de devenir aménorrhéiques; ainsi, leurs préoccupations au sujet de la fertilité se poursuivront. Pour les femmes qui souhaitent

une grossesse, la prise en charge du cancer du sein peut entraîner des contrecoups considérables; cependant, pour les autres femmes, le recours à un moyen de contraception fiable peut s'avérer souhaitable.

L'existence d'une relation entre les hormones et le cancer du sein est soupçonnée depuis longtemps, et ce, en raison des résultats épidémiologiques. La récente étude *Women's Health Initiative* (WHI) a signalé que les femmes postménopausées en santé faisant appel à un schéma combiné continu d'œstrogènes conjugués équinés et d'acétate de médroxyprogestérone (OCE/AMP) pendant plus de cinq ans connaissaient une faible hausse de l'incidence du cancer du sein, par comparaison avec les sujets témoins<sup>7</sup>. Dans le cadre de la deuxième branche « œstrogènes seuls » de la WHI, le recours aux OCE seuls pendant sept ans n'a pas été associé à une hausse de l'incidence du cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie<sup>8</sup>. Les résultats de ces deux essais ne peuvent faire l'objet d'une comparaison directe, puisqu'ils ont fait appel à deux populations présentant des caractéristiques et des facteurs de risque différents. Par exemple, les participantes à l'essai « œstrogènes seuls » étaient plus âgées, plus obèses, leur recours précédent à l'hormonothérapie était supérieur et leur âge moyen à l'atteinte de la ménopause était moindre que ceux des participantes à l'essai « OCE/AMP combinés »<sup>9</sup>. Malgré cela, plusieurs auteurs en ont conclu que ces données (conjointement avec d'autres données observationnelles semblant indiquer un risque accru de cancer du sein chez les femmes ayant recours à un schéma combiné « œstrogènes / progestatif », par comparaison avec les femmes ayant recours à un schéma « œstrogènes seuls ») révèlent la présence d'un effet indésirable des progestatifs sur le cancer du sein.

De même, deux études comparatives randomisées menées en Suède (l'essai « HABITS » [*hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?*]<sup>10</sup> et l'essai Stockholm<sup>11</sup>) se sont penchées sur le risque de récurrence chez les femmes postménopausées ayant survécu à un cancer du sein de stade précoce prises en charge au moyen d'une hormonothérapie substitutive, par comparaison avec un groupe de femmes n'ayant bénéficié d'aucun traitement. Ces études ayant eu recours à des méthodes similaires, elles ont été amalgamées puisque, en raison de difficultés quant au recrutement, aucune d'entre elles ne disposait d'une efficacité statistique adéquate<sup>11</sup>. Ces études, qui ont débuté en 1997, ont pris fin prématurément en décembre 2003, puisque l'analyse commune de leurs résultats combinés indiquait que la récurrence du cancer du sein était associée de façon significative au recours à l'hormonothérapie substitutive (densité de l'incidence [DI], 1,8; intervalle de

confiance [IC] à 95 %, 1,03–3,10), par comparaison avec l'absence de traitement<sup>12</sup>. Toutefois, lorsque ces résultats ont été analysés séparément, on a constaté que l'essai HABITS indiquait une hausse substantielle de la récurrence du cancer du sein (DI, 3,3; IC à 95 %, 1,5–7,4)<sup>10</sup>, tandis que l'essai Stockholm n'indiquait aucune différence significative sur le plan statistique (DI, 0,82; IC à 95 %, 0,35–1,9)<sup>11</sup>.

On a constaté que ces deux essais étaient nettement hétérogènes, ce qui signifie que les différences quant à leurs résultats ne sont pas simplement attribuables à la chance. Les auteurs de l'essai Stockholm ont lancé l'hypothèse selon laquelle les différences en matière d'exposition au progestatif pourraient expliquer les écarts quant aux résultats. Dans le cadre de l'essai HABITS, 46 % des femmes avaient recours à des schémas combinés continus, tandis que dans le cadre de l'essai Stockholm, 50 % des femmes avaient recours à un schéma « d'échelonnement » (l'AMP n'étant administrée que pendant deux semaines tous les trois mois en vue de minimiser l'exposition au progestatif). On a émis l'hypothèse que l'exposition accrue au progestatif dans le cadre de l'essai HABITS pourrait expliquer le taux supérieur de récurrence constaté<sup>11,12</sup>. Avant de généraliser ces résultats, il est important de faire preuve de prudence. Ces études ont été amalgamées pour des raisons statistiques; il est impossible de les analyser séparément sans perte d'efficacité statistique. D'autres différences existaient entre les protocoles d'étude et les populations de patientes, en ce qui concerne le cancer avec atteinte des ganglions et avec récepteurs hormonaux positifs, et le recours au tamoxifène<sup>11</sup>. Dans le cadre de l'essai Stockholm, une permutation considérable a été constatée entre les schémas; de plus, l'on a permis aux femmes du groupe témoin d'avoir recours à une œstrogénothérapie par voie vaginale. Ainsi, il est possible que d'autres facteurs que les différences en matière d'exposition au progestatif aient été mis en jeu.

Il existe également des différences évidentes entre le recours aux hormones chez les femmes postménopausées et le recours aux hormones à des fins contraceptives chez les femmes préménopausées. Selon les critères d'admissibilité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les moyens de contraception ne contenant qu'un progestatif sont de catégorie « 4 » chez les femmes qui présentent un cancer du sein actuel ou récent (ce qui signifie qu'ils ne devraient pas être utilisés) et de catégorie « 3 » chez les femmes qui ne présentent plus de cancer depuis cinq ans (ce qui signifie qu'ils ne devraient généralement pas être utilisés, à moins que les autres moyens ne soient pas disponibles ou acceptables)<sup>13</sup>.

Le comité spécial commun SOGC/GOC sur le cancer du sein a décidé de se pencher sur tout résultat indiquant une

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations**

Niveaux des résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>55</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>55</sup>.

relation entre la contraception ne contenant qu'un progestatif et le cancer du sein. Le présent document examinera des données portant sur l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR), la pilule ne contenant qu'un progestatif, le système intra-utérin à libération de lévonorgestrel et les implants sous-cutanés, ainsi que sur leurs divers effets quant à l'incidence du cancer du sein. Les recommandations au sujet de la contraception chez les survivantes du cancer du sein feront ensuite l'objet de discussions. La contraception hormonale combinée ne fera pas l'objet de discussions dans le présent document. Le niveau des résultats et la qualité des recommandations sont décrits au moyen des critères et de la classification établis par le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique (Tableau 1)<sup>14</sup>.

### **DONNÉES TIRÉES D'ÉTUDES MENÉES *IN VITRO* ET CHEZ L'ANIMAL**

La relation entre les progestatifs et les tissus mammaires est complexe et souvent contradictoire. Les progestatifs peuvent exercer un effet prolifératif, neutre ou antiprolifératif sur le tissu mammaire<sup>15,16</sup>. L'activité mitotique à l'intérieur du sein est accrue au cours de la phase lutéale d'un cycle menstruel normal; de plus, il est possible qu'elle soit liée à des taux élevés de progestérone<sup>17,18</sup>. Les biopsies par aspiration à l'aiguille effectuées au cours de la deuxième moitié du cycle menstruel ont révélé une

prolifération nettement accrue du tissu mammaire chez les femmes qui prenaient un contraceptif oral combiné, par comparaison avec celle qui est constatée chez les femmes qui connaissaient un cycle naturel; de plus, une corrélation positive significative a été établie entre les taux sériques de progestérone ou de lévonorgestrel et la prolifération du tissu mammaire<sup>19</sup>.

En revanche, Foidart et coll. se sont penchés sur l'effet d'un gel topique hormonal ou placebo appliqué sur les seins de 40 femmes postménopausées pendant les deux semaines précédant l'exécution d'une chirurgie mammaire bénigne, et ce, dans le cadre d'un essai à l'insu randomisé<sup>16</sup>. Ils ont constaté que la combinaison progestérone-estradiol limitait considérablement la hausse de la prolifération épithéliale qui avait été constatée avec l'estradiol seul. Le gel ne contenant que de la progestérone entraînait un faible niveau de prolifération qui était nettement plus élevé que celui qu'entraînait le placebo, mais bien moins élevé que celui qu'entraînait l'estradiol seul. Une étude semblable menée auprès de femmes préménopausées a indiqué que l'administration percutanée d'estradiol entraînait la hausse du nombre de cellules épithéliales en prolifération et que la progestérone entraînait l'effet contraire<sup>20</sup>.

L'effet d'une substance en matière de genèse tumorale peut également dépendre du moment choisi pour son administration. Par exemple, bien que les progestatifs aient inhibé le

développement tumoral lorsqu'ils ont été administrés à des rats avant l'administration d'une substance initiatrice (tels que le diméthylbenzantracène), le recours à la séquence opposée a entraîné l'effet contraire<sup>21</sup>. Les effets peuvent également varier en fonction du type et de la dose de progestatif utilisés, ainsi que de la durée et du schéma de traitement<sup>22</sup>.

On estime que l'hormone de croissance (GH) et le facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) favorisent la prolifération du tissu mammaire. Une étude a démontré que la progestérone pouvait entraîner la sécrétion de ces facteurs de croissance à partir d'explants humains de cancer du sein *in vitro*<sup>23</sup>. La sécrétion d'hormones de croissance des lignées cellulaires malignes a connu une hausse en réaction à la progestérone, et ce, même en l'absence de récepteurs de la progestérone. Les progestatifs synthétiques ont exercé des effets variables sur ces facteurs de croissance, selon le type de progestatif utilisé, le statut des lignées cellulaires quant aux récepteurs et le caractère malin ou non des lignées cellulaires<sup>23</sup>.

Les données tirées d'études menées chez l'animal sont également contradictoires. Un risque accru de voir apparaître des tumeurs mammaires a été constaté chez les beagles et les souris à qui l'on avait administré de fortes doses d'AMP; cependant, les études menées chez les rats et les singes n'ont pas obtenu de résultats similaires<sup>24,25</sup>. Chez les macaques à qui l'on avait administré des œstrogènes conjugués équinés, avec ou sans AMP, selon des doses équivalant à celles qui sont utilisées dans le cadre de l'hormonothérapie administrée aux femmes postménopausées, l'ajout d'AMP a accentué la prolifération des cellules mammaires attribuable aux œstrogènes; cependant, aucun cas de prolifération n'a été constaté chez les sujets seulement traités à l'AMP<sup>26</sup>. Il a été démontré (dans le cadre de cette étude et d'autres études) que les OCE provoquent l'expression des récepteurs de la progestérone<sup>21,26</sup>. L'AMPR et l'AMP en microsphères biodégradables ont tous deux inhibé le développement des tumeurs mammaires provoquées chez les rats<sup>27</sup>.

Ces résultats soulignent la complexité de l'effet de la progestérone et des progestatifs sur les tissus mammaires normaux et malins, ainsi que le caractère incomplet de notre compréhension du phénomène et l'absence d'un consensus à son sujet, tel que le démontre les points de vue opposés que contient la littérature traitant de ce phénomène<sup>15,16</sup>.

## **DÉCLARATION SOMMAIRE**

1. La progestérone et les progestatifs peuvent exercer un effet prolifératif, antiprolifératif ou neutre sur le tissu mammaire, selon le type, le moment de l'administration et la dose du progestatif utilisé. (I)

## **DONNÉES TIRÉES D'ÉTUDES MENÉES CHEZ L'HOMME**

### **AMPR**

L'AMPR (« Depo-Provera ») et sa relation avec le risque de cancer du sein ont suscité la rédaction d'un plus grand nombre d'articles que tous les autres moyens de contraception ne contenant qu'un progestatif combinés. En 1967, l'AMPR a été lancé en tant que contraceptif selon la posologie actuelle de 150 mg IM toutes les 12 semaines<sup>28</sup>; en 1978, l'AMPR était utilisé dans 70 pays<sup>28</sup>. Toutefois, la controverse entourant une possible association avec le cancer du sein a empêché la *American Food and Drug Administration* d'approuver l'AMPR jusqu'en 1992, année au cours de laquelle les deux plus importants essais cas-témoins (lesquels font l'objet de discussions ci-dessous) ont été publiés; l'AMPR n'a été approuvé au Canada qu'en 1997<sup>29</sup>. Le malaise entourant une possible association avec le cancer du sein a pris naissance dans les années 1970, en raison de signalements indiquant que des beagles traités au moyen de fortes doses d'AMPR en venaient à présenter des tumeurs mammaires bénignes et malignes<sup>24,25</sup>. Depuis ce temps, le caractère approprié du beagle en tant que modèle pour la tumorigenèse du sein chez l'homme fait l'objet de débats, la plupart des experts en venant à la conclusion que cet animal ne constitue pas un modèle approprié en raison de sa prédisposition génétique au cancer du sein<sup>25,28,30,31</sup>.

Les premières études épidémiologiques ont obtenu des résultats contradictoires et présentaient certaines difficultés méthodologiques. Aucun cas de cancer du sein n'a été constaté au sein d'une cohorte de 1 527 femmes (dont 1 270 avaient été exposées à l'AMPR) qui avaient subi un examen des seins en Thaïlande; cependant, cette recherche présentait un biais manifeste en ce qui a trait à l'échantillonnage<sup>32</sup>. Au début des années 1980, une étude de cohorte<sup>33</sup> et un essai cas-témoins<sup>34</sup> se sont penchés sur une population composée principalement de femmes noires (issues d'une clinique de planification familiale de Géorgie) auxquelles l'on avait administré de l'AMPR de façon expérimentale avec la permission de la FDA. Aucune de ces études n'a constaté une hausse du risque. Dans le cadre de l'étude de cohorte<sup>33</sup>, un groupe de 5 003 femmes qui avaient reçu de l'AMPR entre 1967 et 1976 ont fait l'objet d'un suivi jusqu'en 1980; on a constaté que le nombre de cas de cancer du sein était inférieur à ce qui avait été prédit en fonction des données par âge du *National Cancer Institute*, et ce, même après avoir tenté de neutraliser l'effet de la sous-constatation attribuable au diagnostic effectué dans d'autres hôpitaux (risque relatif [RR], 0,69; IC à 95 %, 0,3–1,4). Dans le cadre d'une étude cas-témoins menée auprès de la même population, Greenspan et coll. ont constaté un rapport de cotes (RC) de 1,0, fondé sur 30 cas et

179 témoins<sup>34</sup>. Cette étude avait l'avantage d'avoir eu recours à une collecte informatisée de données prospectives au sujet de l'exposition au contraceptif, éliminant ainsi le biais de rappel; cependant, le nombre de participantes était très faible : seulement cinq cas d'exposition et un seul cas dans le cadre duquel plus de deux injections d'AMPR avaient été administrées.

Lee et coll. se sont penchés sur l'exposition à l'AMPR et aux contraceptifs oraux chez 171 femmes, au Costa Rica, présentant un cancer du sein diagnostiqué entre 1982 et 1984, par comparaison avec 826 témoins en population générale. Ils ont constaté un RC de 2,6 (IC à 95 %, 1,4–4,7) pour quelque utilisation d'AMPR que ce soit chez les 19 cas exposés et les 49 témoins exposés<sup>35</sup>. Seuls 10 cas avaient eu recours à l'AMPR pendant plus d'un an. Ils n'ont pas démontré la présence d'un effet accru en fonction de la hausse de la durée d'utilisation continue; bien qu'un RC accru ait été constaté dans toutes les catégories d'utilisation, les femmes pour lesquelles il s'était écoulé le plus de temps depuis leur première utilisation présentaient le RC le plus élevé (4,0), ce qui est contraire aux résultats obtenus plus tard, comme nous le soulignons ci-dessous. Une des principales critiques adressées à cette étude tournait autour du fait que seulement 67 % des cas admissibles de cancer du sein ont fait l'objet d'une entrevue, principalement en raison du décès de 20 % d'entre elles; ainsi, il est possible que les résultats aient été influencés par un biais de survie ou dans les réponses. En présumant qu'aucun des cas décédés n'avait eu recours à l'AMPR, les auteurs ont estimé que le RC aurait quand même été de 1,5 (IC à 95 % non révélé); toutefois, ils ont fait preuve d'une grande sagesse envers leurs résultats, les considérant comme « insuffisants » et soulignant la nécessité d'avoir recours à d'autres études pour infirmer ou confirmer leurs données<sup>35</sup>.

Le premier des essais cas-témoins plus importants à été l'étude menée en Nouvelle-Zélande par Paul et coll. en 1989<sup>36</sup>. Ils se sont penchés sur 891 femmes (dont l'âge se situait entre 25 et 54 ans, et dont le cancer du sein avait été diagnostiqué entre 1983 et 1987) et ont comparé leur utilisation d'AMPR à celle de 1 864 témoins issus de la communauté. Les femmes ont fait l'objet d'une entrevue téléphonique approximativement six mois à la suite de l'obtention du diagnostic (ou « date de référence » pour les témoins). L'hypothèse de l'étude n'a pas été révélée aux sujets et l'état des patientes n'a pas été révélé aux intervieweurs au début de l'entrevue (la présence d'un cancer du sein était habituellement révélée à la suite de la consignation des antécédents en matière de contraception). Une corroboration a été effectuée au moyen des dossiers des omnipraticiens pour certaines des utilisatrices récentes;

ces résultats concordaient étroitement avec les antécédents de ces femmes en matière de contraception.

En fonction de 110 cas traités et de 252 témoins traités, le RC global était de 1,0 (IC à 95 %, 0,8–1,3) et aucune hausse du risque n'a été associée à l'accroissement de la durée d'utilisation<sup>36</sup>. Par comparaison avec les témoins, il était plus probable que les femmes qui présentaient un cancer du sein ayant été diagnostiqué avant qu'elles n'aient atteint l'âge de 35 ans aient eu recours à l'AMPR (RC, 2,0; IC à 95 %, 1,0–3,8). Bien qu'aucune hausse du risque de cancer du sein n'ait été constatée chez les femmes qui avaient commencé à prendre de l'AMPR après l'âge de 25 ans, on a constaté une tendance non significative en ce qui concerne la hausse du risque chez les femmes qui avaient utilisé de l'AMPR avant cet âge (RC, 1,5; IC à 95 %, 0,85–2,6). Cette tendance est devenue significative chez les femmes qui avaient utilisé de l'AMPR pendant six ans ou plus et qui avaient débuté avant l'âge de 25 ans (RC, 4,2; IC à 95 %, 1,1–16,2); toutefois, l'IC est plutôt étendu puisque cette constatation n'était fondée que sur quatre cas traités et six témoins traités. Une légère hausse du risque a été constatée chez les femmes qui avaient récemment utilisé de l'AMPR; en ce qui concerne une utilisation dans les cinq dernières années, le RC était de 1,6 (IC à 95 %, 1,0–2,5)<sup>36</sup>.

L'étude menée en 1991 par l'OMS cherchait à comparer 869 femmes présentant un cancer du sein à 11 890 témoins hospitalisés au Kenya, au Mexique et en Thaïlande<sup>31</sup>. De façon globale, les chercheurs n'ont pu constater une relation significative entre l'utilisation d'AMPR et le cancer du sein (RC redressé, 1,2; IC à 95 %, 0,96–1,52). Le risque ne s'est pas accru en fonction de la durée d'utilisation; il ne s'également pas accru chez les femmes qui avaient commencé à prendre de l'AMPR plus de quatre ans auparavant. Une faible hausse du risque a été constatée chez les femmes qui avaient commencé à prendre de l'AMPR au cours des quatre dernières années (RC global, 2,02; IC à 95 %, 1,35–3,01), particulièrement chez les femmes de moins de 35 ans (RC, 2,19; IC à 95 %, 1,23–3,89). Les utilisatrices actuelles présentaient, globalement, un RC élevé de 1,65 (IC à 95 %, 1,08–2,52), particulièrement si elles avaient commencé à prendre de l'AMPR au cours des quatre dernières années (RC, 2,58; IC à 95 %, 1,48–4,49). Cette étude n'a pas constaté une hausse significative du risque dans le cas de l'utilisation d'AMPR avant l'âge de 25 ans.

Lors des discussions portant sur les sources possibles de biais, les auteurs ont songé au biais de dépistage, soit la question de savoir si les utilisatrices d'AMPR avaient été soumises à une surveillance accrue en ce qui concerne le cancer du sein, laquelle aurait donné lieu à un dépistage accru. Toutefois, lorsqu'ils ont analysé les dimensions et le stade des tumeurs au moment du diagnostic, rien

n'indiquait que les utilisatrices d'AMPR présentaient des tumeurs de dimensions moindres et de stade moins avancé, comme ce à quoi l'on s'attendrait de tumeurs ayant bénéficié d'un dépistage précoce attribuable à la surveillance accrue. De plus, aucun de ces pays ne disposait d'un programme de dépistage organisé et l'examen des seins ou l'enseignement de l'auto-examen des seins ne faisaient pas encore partie des pratiques systématiques au sein de ces centres de planification familiale<sup>31</sup>.

Les résultats de ces deux essais semblables ont été regroupés pour un total de 1 768 cas et de 13 905 témoins<sup>30</sup>. L'analyse combinée n'a permis de constater aucune hausse globale du risque de cancer du sein associée à l'utilisation d'AMPR (RC, 1,1; IC à 95 %, 0,97–1,4); de plus, aucune hausse du risque en fonction de la durée de la durée d'utilisation n'a été constatée. Les femmes de moins de 35 ans au moment du diagnostic présentaient un rapport de cotes de 1,5 en ce qui concerne quelque utilisation d'AMPR que ce soit (IC à 95 %, 1,0–2,2), le tout étant accompagné de l'inexplicable résultat selon lequel le risque le plus élevé se manifestait chez celles qui n'avaient reçu qu'une seule injection d'AMPR. Aucune tendance vers une hausse du risque en fonction de la durée de la durée d'utilisation n'a également été constatée pour ce groupe d'âges. Une hausse significative du risque a été constatée dans le cas d'une utilisation d'une durée supérieure à deux ans avant l'âge de 25 ans, lorsque les femmes de tous âges ont été combinées (RC de 4,1 pour une période d'utilisation de 25 à 36 mois avant l'âge de 25 ans et un RC de 2,9 pour une période d'utilisation de plus de 36 mois), le tout étant fondé sur cinq et six cas traités, respectivement.

L'utilisation récente ou actuelle a entraîné une hausse du risque de cancer du sein et présenté un rapport de cotes de 2,0 (IC à 95 %, 1,5–2,8) dans le cas d'une utilisation ayant débuté au cours des cinq dernières années<sup>30</sup>. Seules les utilisatrices actuelles de moins de 35 ans présentaient un risque élevé (RC, 2,1; IC à 95 %, 1,1–3,8). Aucune hausse du risque de cancer du sein n'a été constatée chez les femmes qui avaient eu recours à l'AMPR plus de cinq ans auparavant, et ce, peu importe la durée de leur utilisation. En fait, les femmes qui avaient eu recours à l'AMPR pendant au moins deux ans, plus de cinq ans auparavant, couraient un risque moindre de présenter un cancer du sein (RC, 0,60; IC à 95 %, 0,37–0,98)<sup>30</sup>.

Dans le cadre de l'analyse groupée, l'utilisation récente s'est manifestée comme étant un facteur de risque clé<sup>30</sup>. Il s'en est dégagé que le jeune âge ne constituait pas tant un facteur de risque en soi-même qu'un marqueur de substitution de l'utilisation récente. La théorie selon laquelle l'AMPR ou quelque progestatif que ce soit pourrait accroître la prolifération au sein d'une tumeur déjà présente est

plausible et compatible avec ces résultats, lesquels indiquent un risque accru dans le cas d'une utilisation récente, sans aucune hausse globale du risque. Chez les utilisatrices récentes, la constatation selon laquelle le risque augmente à la suite d'une seule injection n'a aucun sens sur le plan biologique. Puisque l'on n'a constaté aucune hausse du risque en présence d'une exposition accrue, il est difficile de défendre quelque effet que ce soit sur la promotion tumorale; si un tel effet existait, l'exposition cumulative aurait dû entraîner une hausse du risque.

Une récente étude cas-témoins multicentrique menée aux États-Unis comparait 4 575 femmes sélectionnées à partir d'un échantillon au hasard, âgées entre 35 et 64 ans, et présentant un cancer du sein diagnostiqué entre 1994 et 1998 à 4 682 témoins sélectionnés au hasard et appariés provenant de la même ville<sup>37</sup>. Bien que le nombre total de sujets de cette étude ait été supérieur à celui des études mentionnées ci-dessus, le nombre de femmes exposées à l'AMPR est comparable (94 cas traités et 110 témoins traités) puisque cette étude a écarté les femmes moins âgées. Cette étude s'est également penchée sur les implants contraceptifs, mais le nombre de sujets était faible. Ils n'ont pu constater une hausse du risque en ce qui concerne quelque utilisation d'AMPR (RC, 0,9; IC à 95 %, 0,7–1,2) ou d'implants (RC, 0,7; IC à 95 %, 0,2–2,1) que ce soit. Le risque est demeuré non significatif à la suite de la neutralisation de multiples facteurs parasites, y compris l'état ménopausique; de plus, aucune différence n'a été constatée lorsque les résultats ont été examinés par groupes d'âges de 10 ans. Le risque n'était pas accru chez les utilisatrices actuelles (au cours de la dernière année), les femmes en ayant récemment fait l'essai (au cours des cinq dernières années), les femmes y ayant recours depuis plus de deux ans ni chez celles qui avaient commencé à l'utiliser avant l'âge de 25 ou de 35 ans. Ici, les auteurs ont constaté une diminution du risque chez les femmes qui avaient fait leur première utilisation d'AMPR au cours de la dernière année (RC, 0,3; IC à 95 %, 0,1–0,94), contrairement aux autres études. Parmi les limites de cette étude, on trouve la faible exposition à l'AMPR chez les sujets et le caractère limité de l'utilisation à long terme, toutes deux explicables par le fait que ce médicament n'a été approuvé par la FDA qu'en 1992<sup>37</sup>.

Une autre étude cas-témoins portant sur une population sud-africaine noire / mixte comptant une utilisation beaucoup plus accrue d'AMPR n'a indiqué aucune hausse du risque chez 419 cas et 1 625 témoins hospitalisés âgés entre 20 et 54 ans (RC, 0,9; IC à 95 %, 0,7–1,2)<sup>38</sup>. Près de 70 % de cette population avait eu recours à des progestatifs injectables, principalement de l'AMPR, mais également de l'énanthate de noréthistérone, lequel est administré par injection tous les deux mois. Le risque n'était pas

significativement élevé chez les utilisatrices à long terme ou récentes, et ce, dans quelque groupe d'âge que ce soit. Les utilisatrices qui avaient commencé à avoir recours à l'AMPR à l'âge de 18 ans ou moins n'ont pas présenté une hausse du risque. Les utilisatrices actuelles âgées entre 35 et 44 ans ont été le seul sous-groupe à présenter un risque significativement élevé de cancer du sein (RC, 2,3; IC à 95 %, 1,3–4,1). Les utilisatrices actuelles de moins de 35 ans ou âgées entre 45 et 54 ans n'ont pas présenté un risque significativement élevé; toutefois, lorsque ces groupes d'âges ont été combinés, le rapport de cotes global pour les utilisatrices actuelles était de 1,6 (IC à 95 %, 1,1–2,3). Les risques associés à l'AMPR n'ont pas été différents de ceux qui étaient associés à la noréthistérone (utilisée par 13 cas et 64 témoins).

Ces résultats sont particulièrement rassurants, en raison de la forte utilisation d'AMPR au sein de cette population. Si l'AMPR exerçait réellement un effet indésirable sur le risque de cancer du sein, l'incidence de ce dernier aurait dû être accru au sein de cette population où 70 % des femmes avaient eu recours à ce médicament. Ce ne fut pas le cas. L'incidence du cancer du sein au sein de cette population d'étude était de 23,1 par 100 000<sup>38</sup>. Les données nationales sud-africaines s'étalant de 1993 à 1995 indiquent un taux d'incidence standardisé selon l'âge (TISA) global de 25,1 par 100 000 femmes, ainsi qu'une incidence du cancer du sein plus faible chez les femmes de race noire (11,3 par 100 000) que chez les femmes de race blanche (70,2 par 100 000)<sup>39</sup>. Au Canada, pendant la même période, le TISA du cancer du sein était d'environ 99 par 100 000 femmes<sup>1</sup>. De toute évidence, il existe de nombreuses différences génétiques et associées au mode de vie entre leur population et la nôtre. La population sud-africaine compte, par exemple, plus de grossesses et de plus longs intervalles d'allaitement, facteurs dont la propension à entraîner une baisse spectaculaire de l'incidence du cancer du sein a été démontrée<sup>40</sup>. Quoi qu'il en soit, l'incidence du cancer du sein en Afrique du Sud est comparativement assez faible, et ce, malgré un recours très répandu à l'AMPR.

Compte tenu des résultats principalement rassurants de ces quatre essais cas-témoins les plus importants, tout porte à croire que les utilisatrices d'AMPR ne courent pas un risque significativement élevé de présenter un cancer du sein dans la population générale. D'une étude à l'autre, on ne compte pas les mêmes sous-groupes présentant un risque légèrement accru, ce qui semble indiquer que les associations constatées pourraient être fallacieuses. L'absence d'une relation posologie-réaction entre l'AMPR et le risque de cancer du sein tend à réfuter la thèse de l'association causale.

Il a également été signalé que l'AMPR entraînait la diminution de la densité mammographique. Dans le cadre d'un exposé de cas<sup>41</sup>, on a signalé que deux femmes soumises à la mammographie présentaient une hausse sensible de la densité mammaire à la suite de l'abandon d'une utilisation à long terme d'AMPR. Cela s'avère intéressant tant parce que la hausse de la densité mammaire complique le dépistage, en générant une hausse du nombre de balayages faux négatifs, que parce que la hausse de la densité mammographique a été liée à une prolifération glandulaire mammaire accrue, ce qui peut refléter une hausse du risque de cancer du sein<sup>4,15</sup>. Si la constatation voulant que l'AMPR entraîne une diminution de la densité mammaire en venait à être soutenue par d'autres données, cela ne ferait que renforcer les renseignements rassurants à l'égard de la relation entre le risque de cancer du sein et l'utilisation d'AMPR.

### AMPR chez les survivantes du cancer du sein

Il est difficile de s'avancer quant à la façon dont ces données peuvent être appliquées aux survivantes du cancer du sein. Les femmes qui présentent des antécédents de cancer courent déjà un risque accru de récurrence; ainsi, une des interprétations possibles de ces données pourrait faire valoir que toute hausse légère potentielle du risque attribuable à l'AMPR (si une telle hausse du risque existe réellement) semblerait négligeable par comparaison avec un tel risque de fond élevé. Cependant, les femmes qui présentent un cancer sont, de façon compréhensible, peu enclines à courir quelque risque que ce soit en ce qui a trait à leur maladie. D'un autre côté, une forte dose d'AMPR est parfois administrée à titre de traitement d'appoint dans les cas de cancer du sein avancé ou récurrent<sup>42</sup>.

De tous les contraceptifs ne contenant qu'un progestatif, l'AMPR est celui qui permet l'atteinte de la concentration générale en progestatif la plus élevée. Idéalement, le recours à l'AMPR devrait être écarté en faveur de l'utilisation de contraceptifs non hormonaux chez les survivantes du cancer du sein; cependant, dans certaines circonstances, les effets de l'AMPR n'étant pas liés à la contraception peuvent conférer des avantages supplémentaires qui l'emportent sur les risques potentiels.

### DÉCLARATION SOMMAIRE

2. Le recours à l'AMPR n'entraîne pas une hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)

### Recommandation

1. Le recours à l'AMPR chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages liés ou non à la contraception l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)

### Contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif

La pilule de progestatif seul (PPS) est offerte au Canada sous le nom de Micronor (en emballages de 28 comprimés identiques, chacun de ces comprimés contenant 0,35 mg de noréthindrone)<sup>29</sup>. L'utilisation des PPS est beaucoup moins répandue que celle des contraceptifs oraux combinés. Les PPS sont principalement prescrites aux femmes qui allaitent et aux femmes pour lesquelles les œstrogènes sont contre-indiqués.

Une ancienne étude cas-témoins menée au Royaume-Uni, portant sur l'utilisation de contraceptifs oraux chez 1 176 femmes qui présentaient un cancer du sein et 1 176 témoins, révélait que le même nombre de femmes dans chacun de ces groupes (2,8 % et 2,5 %, respectivement) affirmaient avoir recours à la PPS<sup>43</sup>.

L'étude *Cancer and Steroid Hormone Study* du *Centre for Disease Control* (CDC) était une étude cas-témoins portant sur des femmes âgées de 20 à 54 ans qui présentaient un cancer du sein diagnostiqué entre 1980 et 1982<sup>44</sup>. Bien qu'elle ait été centrée sur les contraceptifs oraux combinés, cette recherche traitait également de l'effet de la PPS sur l'incidence du cancer du sein. Aucune hausse globale du risque de cancer du sein n'a été signalée.

Le *UK National Case-Control Study Group* s'est penché sur le risque propre au cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 36 ans et a constaté une légère baisse du risque de 0,85 ( $P = 0,05$ ) par année d'utilisation de PPS après plus de 12 mois, ainsi qu'une tendance à la baisse du risque en fonction de la hausse de la durée d'utilisation, le tout étant fondé sur 123 cas traités, 116 témoins traités et un total de 3 152 femmes-mois<sup>45</sup>. Ce résultat a perdu son importance lorsque l'utilisation au cours des trois années précédant le diagnostic a été exclue. Au Royaume-Uni, les PPS comptaient 0,35 mg de noréthindrone, ainsi que 0,50 mg de diacétate d'éthynodiol.

L'importante méta-analyse menée par le *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* s'est principalement penchée sur le risque de cancer du sein associé aux contraceptifs oraux combinés<sup>46</sup>. Bien que seulement 0,8 % de leur population d'étude ait utilisé des PPS, les résultats signalés pour les PPS étaient semblables à ceux provenant de leur analyse globale qui visait tous les contraceptifs oraux. Une tendance non significative à la baisse du risque a été constatée lorsque des PPS avaient été utilisées au cours des cinq dernières années (RR, 1,17;  $P = 0,06$ ); cependant, rien n'indique la présence d'une hausse du risque dix ans ou plus à la suite de l'abandon<sup>46</sup>.

En fonction du peu de données disponibles, il semble peu probable que le recours à la pilule de progestatif seul soit associé à une hausse globale du risque de cancer du sein. La *Collaborative Reanalysis* a éveillé des soupçons quant à

l'utilisation récente à titre de facteur de risque; cependant, cette préoccupation semble avoir été traitée par l'étude cas-témoins nationale du R.-U. Quoi qu'il en soit, les contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif exposent leurs utilisatrices à de forts taux de progestatif; il serait donc prudent d'en éviter l'utilisation chez les survivantes du cancer du sein.

### DÉCLARATION SOMMAIRE

3. Bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'autant d'études que les contraceptifs oraux combinés, les PPS ne semblent pas entraîner la hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)

### Recommandation

2. Le recours à la PPS chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages connus l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)

### Implants contraceptifs

Bien que le système Norplant d'implants au lévonorgestrel ne soit plus disponible, nous disposons d'une petite quantité de données au sujet du risque de cancer du sein associé à son utilisation. Dans le cadre d'une étude cas-témoins de faible envergure<sup>47</sup>, rien n'indiquait une hausse du risque associé à l'utilisation du système Norplant (5 cas traités; 7 témoins). La surveillance post-commercialisation menée dans huit pays en développement et portant sur 7 977 femmes ayant fait l'objet d'un suivi pendant cinq ans (39 337 femmes-années d'observation) n'est pas parvenue à constater quelque hausse du risque de cancer du sein que ce soit chez les utilisatrices du système Norplant, par comparaison avec les femmes ayant choisi d'avoir recours à un dispositif intra-utérin (DIU) de cuivre ou à la stérilisation chirurgicale<sup>47</sup>. Les tumeurs mammaires bénignes nécessitant une biopsie n'ont également connu aucune hausse chez les utilisatrices du système Norplant, par comparaison avec les témoins. Ce rapport ne dispose pas de la puissance statistique ni des données de suivi à long terme qui seraient nécessaires pour démontrer une légère différence, en matière de risque de cancer du sein, dans le cas du système Norplant.

Implanon est un implant à bâtonnet unique qui n'est pas encore offert au Canada ou aux États-Unis; il est toutefois disponible dans certains pays du Moyen-Orient et d'Europe. Il libère de l'étonorgestrel, lequel est un métabolite actif du désorgestrel, ainsi que le même progestatif que celui que libère l'anneau vaginal. Ce produit n'étant sur le marché que depuis très peu de temps, nous ne

disposons d'aucune donnée quant à l'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices passées ou actuelles.

## **DÉCLARATION SOMMAIRE**

4. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour émettre des commentaires au sujet du risque ou du risque de récurrence du cancer du sein dans le cas des implants contraceptifs dans la population générale (II-2C) ou chez les survivantes du cancer du sein. (III)

### **SIU-LNG**

De même, très peu d'études ont été publiées au sujet du risque de cancer du sein chez les utilisatrices du SIU-LNG (« Mirena »). La quantité libérée de lévonorgestrel est faible (20 µg par jour) et la quantité soumise à une absorption générale est encore moindre; de tous les moyens ne faisant appel qu'à un progestatif, ce système semble être celui qui permet l'atteinte des plus faibles taux généraux de progestatif<sup>48</sup>. Une étude n'est pas parvenue à constater une quelconque hausse du risque, par comparaison avec l'utilisation d'un DIU de cuivre, en 3 416 femmes-années d'utilisation; cependant, la puissance statistique de cette étude ne permettait pas la détection d'une faible différence en ce qui a trait à ce qui est certainement un événement rare chez les femmes en âge de procréer<sup>49</sup>. Les participantes avaient également fait l'objet d'un dépistage du cancer du sein avant d'être admises à l'étude<sup>48</sup>. De façon semblable, des données post-commercialisation issues de Finlande n'ont pas permis de constater une quelconque hausse du nombre de cas de cancer du sein entre 1990 et 2000 chez 17 360 utilisatrices du SIU-LNG, par comparaison avec l'incidence de cette maladie au sein de la population féminine générale; cependant, les auteurs à l'origine de ces données admettent que la présence de facteurs parasites (tels que le statut socioéconomique et la parité) est possible<sup>50</sup>.

Un intéressant essai comparatif randomisé s'est penché sur l'effet d'un SIU-LNG sur l'endomètre stimulé au tamoxifène pendant 12 mois, chez 122 femmes postménopausées subissant un traitement contre le cancer du sein<sup>51</sup>. Cet essai ne traitait que très peu des effets possibles du progestatif à faible dose sur le risque de récurrence du cancer du sein. Les auteurs en ont mentionné les effets principalement locaux en raison de sa faible absorption générale et ont estimé qu'il n'entraînerait « qu'un faible risque d'effet indésirable quant à l'efficacité du tamoxifène sur les cellules cancéreuses du sein »<sup>51</sup>. Malheureusement, cet essai n'a pas généré suffisamment de données sur les taux de récurrence du cancer du sein à long terme pour nous permettre de tirer quelque conclusion significative que ce soit sur le sujet. Au fur et à mesure que d'autres études sur le rôle potentiel du SIU-LNG dans la

protection endométriale chez les femmes traitées au tamoxifène seront publiées, nous serons peut-être en mesure d'obtenir plus de renseignements au sujet des effets, le cas échéant, du SIU-LNG sur la récurrence du cancer du sein, ce qui permettrait d'en clarifier le caractère convenable à titre de contraceptif chez les survivantes préménopausées du cancer du sein.

La sensibilité des seins peut constituer l'un des effets indésirables initiaux du SIU-LNG<sup>48,49</sup>; ainsi, il semble que ce dernier engendre un certain effet hormonal général sur les seins, du moins au cours des quelques premiers mois à la suite de son insertion (période où les taux de lévonorgestrel sont les plus élevés)<sup>52</sup>. Par conséquent, il est impossible pour l'instant d'écarter la possibilité que le SIU-LNG exerce un effet sur le risque de cancer du sein.

De plus amples données sur l'innocuité de ce système s'avèrent requises avant que l'on puisse en recommander l'utilisation à titre de contraceptif de première intention pour les survivantes du cancer du sein. Pour certaines femmes, cependant, les avantages liés ou non à la contraception du SIU-LNG pourraient en justifier l'utilisation. Dans la dernière édition du document de l'OMS intitulé « Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de moyens contraceptifs », une observation a été ajoutée indiquant que « les craintes relatives à l'évolution de la maladie [cancer du sein] sont moins prononcées dans le cas des DIU LNG que dans celui des COC [contraceptifs oraux combinés] ou des PS [progestatifs seuls] fortement dosés », et ce, bien que cet organisme considère toujours le SIU-LNG comme étant de « catégorie 4 » pour les femmes qui présentent un cancer du sein actuel ou récent<sup>13</sup>. Aucune référence n'a été mentionnée.

## **DÉCLARATION SOMMAIRE**

5. Les données limitées disponibles semblent indiquer que le SIU-LNG ne semble pas entraîner une hausse du risque de cancer du sein dans la population générale. (II-2)

### **Recommandation**

3. Le recours au SIU-LNG chez une survivante du cancer du sein peut être envisagé dans les cas où les avantages liés ou non à la contraception qui lui sont propres l'emportent sur quelque hausse potentielle inconnue que ce soit du risque de récurrence. (III-C)

## **CONCLUSIONS**

La plupart des renseignements au sujet du risque de cancer du sein associé aux contraceptifs ne contenant qu'un progestatif sont centrés sur l'AMPR et les données disponibles sont pour la plupart rassurantes. Le caractère limité des données sur la PPS ne permet pas de résoudre la

**Tableau 2 Taux d'échec (au cours de la première année d'utilisation) des moyens de contraception courants (adapté de la référence 54)**

Moyen	Grossesses non souhaitées au cours de la première année d'utilisation (%)	
	Utilisation typique	Utilisation parfaite
Aucun moyen	85	85
Retrait	27	4
Condom féminin	21	5
Diaphragme	16	6
Condom masculin	15	2
Contraceptifs hormonaux combinés : pilule, timbre, anneau	8	0,3
Pilule de progestatif seul	8	0,3
AMPR	3	0,3
DIU de cuivre (Para Guard)	0,8	0,6
SIU-LNG	0,1	0,1
Ligature des trompes	0,5	0,5
Stérilisation masculine	0,15	0,1

AMPR : Acétate de médorprogestérone-retard; DIU : Dispositif intra-utérin; SIU-LNG : Système intra-utérin à libération de lévonorgestrel.

question de savoir si une hausse du risque est associée à l'utilisation récente; cependant, un tel effet serait, le cas échéant, très faible. Nous ne disposons que de très peu de données sur les implants et le SIU-LNG. Aucune donnée ne traite particulièrement de l'utilisation de contraceptifs ne contenant qu'un progestatif chez les survivantes du cancer du sein.

Comme nous en avons discuté ci-dessus, les données issues de la science fondamentale semblent indiquer que les progestatifs peuvent exercer un effet prolifératif et peut-être même mitogénique sur le tissu mammaire, selon le type, le moment de l'administration et la dose du progestatif utilisé; toutefois, les spécialistes du domaine semblent avoir des points de vue contradictoires en ce qui concerne ces effets. Les relations complexes qui régissent la croissance et la différenciation des tissus épithéliaux mammaires ne sont pas encore totalement élucidées.

Dans le cas des survivantes du cancer du sein, les moyens contraceptifs non hormonaux, dont le DIU de cuivre, les méthodes de barrière (condoms masculin et féminin, diaphragme, éponge, etc.) et la stérilisation permanente ou les méthodes naturelles de planification familiale, devraient être envisagés en premier lieu. Ces moyens sont décrits en détail dans le Consensus canadien sur la contraception de la SOGC<sup>53</sup>. En présumant qu'une grossesse n'est pas souhaitée, l'efficacité de la contraception revêt (pour des raisons physiques et psychosociales) une importance cruciale au sein de cette population; ainsi, le recours à un DIU de cuivre ou à la stérilisation s'avérerait le plus

approprié en raison de leurs faibles taux d'échec. Reportez-vous au Tableau 2 pour connaître les taux d'échec des moyens contraceptifs courants au sein de la population générale.

Les taux d'échec de tous les moyens contraceptifs connaissent une baisse au fur et à mesure du déclin de la fertilité attribuable au vieillissement; ainsi, il est possible que des moyens présentant des taux d'échec inacceptables pour une jeune femme puissent s'avérer tout à fait appropriés pour une femme dans la quarantaine. Puisque le déclin de la fertilité s'accroît à la suite d'une chimiothérapie (en présumant que celle-ci n'entraîne pas purement et simplement une insuffisance ovarienne prématurée), un moyen contraceptif présentant un taux d'échec plus élevé peut s'avérer acceptable au sein de la faible population de femmes qui ont toujours leurs règles à la suite d'un traitement contre le cancer du sein.

Dans les cas où un moyen contraceptif ne contenant qu'un progestatif, tel que le SIU-LNG, offre des avantages liés ou non à la contraception qui lui sont propres, il est possible que le recours à ce moyen de contraception s'avère approprié, tant et aussi longtemps que son utilisatrice est consciente du fait que les données disponibles sont insuffisantes pour que l'on puisse assurer sans équivoque l'innocuité du moyen en question. L'AMPR et la PPS exposent le sein à des taux relativement élevés de progestatifs synthétiques; ainsi, compte tenu des incertitudes entourant leur innocuité à long terme chez les survivantes du cancer du sein, il est probablement indiqué

d'éviter d'avoir recours à ces moyens de contraception jusqu'à ce que l'on dispose de plus de données sur le sujet.

Des recherches supplémentaires se centrant particulièrement sur les risques propres aux moyens de contraception ne contenant qu'un progestatif chez les survivantes du cancer du sein s'avèrent requises; cependant, compte tenu du fait que la clientèle visée n'est pas très nombreuse et que la communauté médicale hésite généralement à prescrire quelque hormone que ce soit à la suite d'un traitement contre le cancer du sein, de telles études seront difficiles à mener. La recherche se penchant sur le rôle du SIU-LNG dans la protection endométriale chez les femmes traitées au tamoxifène pourrait en venir à clarifier davantage l'effet (ou l'absence d'effet) de ce système sur la récurrence du cancer du sein.

## DÉCLARATIONS SOMMAIRES

6. La stérilisation et le DIU de cuivre sont les moyens de contraception non hormonaux les plus fiables. (II-1)
7. Il est possible que d'autres moyens non hormonaux s'avèrent également appropriés, compte tenu du déclin de la fertilité attribuable au vieillissement et faisant suite à la chimiothérapie. (III)
8. Des recherches supplémentaires se penchant sur la contraception ne faisant appel qu'à un progestatif chez les survivantes du cancer du sein sont requises. (III)

## Recommandation

4. Les moyens de contraception non hormonaux devraient être offerts aux survivantes du cancer du sein à titre d'options de première intention. (III-C)

## RÉFÉRENCES

1. Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2004. Disponible en ligne à : [http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit\\_86755361/27/54/195991114CCS\\_stats2004\\_fr.pdf](http://www.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86755361/27/54/195991114CCS_stats2004_fr.pdf). Consulté le 25 mai 2005.
2. Shannon C, Smith IE. « Breast cancer in adolescents and young women », *Eur J Cancer*, vol. 39, 2003, p. 2632-42.
3. Shapiro CL, Recht A. « Side effects of adjuvant treatment of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 344, n° 26, 2001, p. 1997-2008.
4. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. « Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis », *J Clin Oncol*, vol. 17, n° 8, 1999, p. 2365-70.
5. Moore HCF. « Fertility and the impact of systemic therapy on hormonal status following treatment for breast cancer », *Curr Oncol Rep*, vol. 2, 2000, p. 587-93.
6. Friedlander M, Thewes B. « Counting the costs of treatment: the reproductive and gynecological consequences of adjuvant therapy in young women with breast cancer », *Intern Med J*, vol. 33, 2003, p. 372-9.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. « Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 288, n° 3, 2002, p. 321-33.
8. The Women's Health Initiative Steering Committee. « Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 291, n° 14, 2004, p. 1701-12.
9. Reid RL. « Breast cancer risk and postmenopausal hormone therapy », *Council on Hormone Education CME Newsletter*, vol. 2, n° 3, 2004, p. 3-8. Disponible en ligne à : <http://www.hormonecme.org>. Consulté le 6 mai 2005.
10. Holmberg L, Anderson H. « HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomized comparison: trial stopped », *Lancet*, vol. 363, 2004, p. 453-5.
11. von Schoultz E, Rutqvist LE. « Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial », *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, n° 7, 2005, p. 533-5.
12. Chlebowski RT, Anderson GL. « Progestins and recurrence in breast cancer survivors », *J Natl Cancer Inst*, vol. 97, n° 7, 2005, p. 471-2.
13. Organisation mondiale de la santé. *Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de moyens contraceptifs*, 3<sup>e</sup> éd., OMS : Genève, 2004.
14. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994, p. xxxvii.
15. Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. « Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, n° 1, 2001, p. 16-23.
16. Foidart J-M, Colin C, Denoo X, Desreux J, Béliard A, Fournier S et coll. « Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells », *Fertil Steril*, vol. 69, n° 5, 1998, p. 963-9.
17. Longacre TA, Bartow SA. « A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle », *Am J Surg Pathol*, vol. 10, n° 6, 1986, p. 382-93.
18. Olsson H, Jernstrom H, Alm P, Kreipe H, Ingvar C, Jonsson PE et coll. « Proliferation of the breast epithelium in relation to menstrual cycle phase, hormonal use, and reproductive factors », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 40, n° 2, 1996, p. 187-96.
19. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, Söderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K et coll. « Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 65, 2001, p. 163-9.
20. Chang KJ, Lee TTY, Linares-Cruz G, Fournier S, de Lignières B. « Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo », *Fertil Steril*, vol. 63, 1995, p. 785-91.
21. King RJB. « Biology of female sex hormone action in relation to contraceptive agents and neoplasia », *Contraception*, vol. 43, n° 6, 1991, p. 527-42.
22. Lange CA, Richer JK, Horwitz KB. « Hypothesis: progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals », *Mol Endocrinol*, vol. 13, n° 6, 1999, p. 829-36.
23. Milewicz T, Kolodziejczyk J, Krzysiek J, Basta A, Sztéfko K, Kurek S et coll. « Cyproterone, norethindrone, medroxyprogesterone and levonorgestrel are less potent local human growth hormone and insulin-like growth factor 1 secretion stimulators than progesterone in human breast cancer explants expressing the estrogen receptor », *Gynecol Endocrinol*, vol. 16, n° 4, 2002, p. 319-29.
24. Frank DW, Kirton KT, Murchison TE, Quinlan WJ, Coleman ME, Gilbertson TJ et coll. « Mammary tumours and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years », *Fertil Steril*, vol. 31, n° 3, 1979, p. 340-6.
25. Jordan A. « Toxicology of depot medroxyprogesterone acetate », *Contraception*, vol. 49, 1994, p. 189-201.

26. Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. « Effects of conjugated estrogens, medroxyprogesterone acetate, and tamoxifen on the mammary glands of macaques », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 48, 1998, p. 221–9.
27. Labrie F, Li S, Bélanger A, Côté J, Mérand Y, Lepage M. « Controlled release low dose medroxyprogesterone acetate (MPA) inhibits the development of mammary tumors induced by dimethyl-benz(a) anthracene in the rat », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 26, 1993, p. 253–65.
28. Rosenfield A, Maine D, RoCHAT R, Shelton J, Hatcher RA. « The Food and Drug Administration and medroxyprogesterone acetate: what are the issues? », *JAMA*, vol. 249, n° 21, 1983, p. 2922–8.
29. Black A, O'Grady T, Pymar H. « Consensus canadien sur la contraception, chapitre 5 : Contraception hormonale ne contenant qu'un progestatif », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, n° 3, 2004, p. 275–82.
30. Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Merik O, Thomas DB. « Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies », *JAMA*, vol. 273, n° 10, 1995, p. 799–804.
31. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. « Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study », *Lancet*, vol. 338, 1991, p. 833–38.
32. McDaniel EB, Pardthaisong T. « Incidence of breast nodules in women receiving multiple doses of medroxyprogesterone acetate », *J Biosoc Sci*, vol. 5, 1973, p. 83–8.
33. Liang AP, Greenspan-Levenson A, Layde PM, Shelton JD, Hatcher RA, Potts M et coll. « Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections », *JAMA*, vol. 249, n° 21, 1983, p. 2909–12.
34. Greenspan AR, Hatcher RA, Moore M, Rosenberg MJ, Ory HW. « The association of depo-medroxyprogesterone acetate and breast cancer », *Contraception*, vol. 21, n° 6, 1980, p. 563–9.
35. Lee NC, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Grimaldo C, Whatley AS, Rovira EZ. « A case-control study of breast cancer and hormonal contraception in Costa Rica », *JNCI*, vol. 79, n° 6, 1987, p. 1247–54.
36. Paul C, Skegg DC, Spears GF. « Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer », *Br Med J*, vol. 299, 1989, p. 759–62.
37. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT et coll. « Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer », *Contraception*, vol. 69, 2004, p. 353–60.
38. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S et coll. « Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives », *Am J Epidemiol*, vol. 151, 2000, p. 396–403.
39. Vorobiof DA, Sitas F, Vorobiof G. « Breast cancer incidence in South Africa », *J Clin Oncol*, vol. 19, n°18 (suppl.), 2001, p. 125s–7s.
40. Collaborative Group on Hormonal Factors and Breast Cancer. « Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease », *Lancet*, vol. 360, 2002, p. 187–95.
41. Dillis CL, Schreiman JS. « Change in mammographic breast density associated with the use of Depo-Provera », *Breast J*, vol. 9, n° 4, 2003, p. 312–15.
42. Kloke O, Klassen U, Oberhoff C, Hartwich G, Szanto J, Wolf E et coll. « Maintenance treatment with medroxyprogesterone acetate in patients with advanced breast cancer responding to chemotherapy: results of a randomized trial », *Breast Cancer Res Treat*, vol. 55, 1999, p. 51–9.
43. Vessey M, Baron J, Doll R, McPherson K, Yeates D. « Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiological study », *Br J Cancer*, vol. 47, 1983, p. 455–62.
44. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. « Oral contraceptive use and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 15, n° 7, 1986, p. 405–11.
45. UK National Case-Control Study Group. « Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women », *Lancet*, le 6 mai 1989, p. 974–82.
46. 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*, vol. 347, 1996, p. 1713–27.
47. International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. « Post-marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I. contraceptive efficacy and reproductive health », *Contraception*, vol. 63, 2001, p. 167–86.
48. Sturridge F, Guillebaud J. « A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system », *Drug Saf*, vol. 15, n° 6, 1996, p. 430–40.
49. Sivin I, Stern J. « Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR) », *Fertil Steril*, vol. 61, n° 1, 1994, p. 70–7.
50. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A et coll. « Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 106, n° 4, 2005, p. 813–7.
51. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F et coll. « Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomized controlled trial », *Lancet*, vol. 356, 2000, p. 1711–17.
52. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Luukkainen T. « Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel IUD », *Contraception*, vol. 21, n° 3, 1980, p. 225–32.
53. Black A, Francoeur D, Rowe T, éditeurs. « Consensus canadien sur la contraception : Directives cliniques de la SOGC n° 143, parties 2 et 3 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p. 255–96, 389–436.
54. Trussell J. The essentials of contraception: efficacy, safety and personal considerations », dans Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson AL, Cates W Jr, Guest F et coll. *Contraceptive technology*, 18<sup>e</sup> éd. rév., New York : Ardent Media, 2004.
55. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994.