

Contraception hormonale et cancer du sein : Une question de contexte

Robert L. Reid, MD, FRCSC

Université Queen's, Kingston, Ontario

En octobre 2006, une méta-analyse a été publiée dans la revue *Mayo Clinic Proceedings* au sujet des effets des contraceptifs oraux combinés (COC) sur le cancer du sein préménopausique¹. Contrairement aux tentatives précédentes d'examiner les effets des contraceptifs oraux (CO) sur le cancer du sein, cette étude ne couvrait que des signalements dans le cadre desquels le diagnostic de cancer du sein avait été posé après 1980 et dont les cas et les témoins avaient moins de 50 ans. Cette approche méthodologique avait pour but de fournir un meilleur aperçu de l'effet du recours aux CO modernes sur le cancer du sein chez les femmes en préménopause. Parmi les 60 publications potentielles ayant été identifiées, 39 ont satisfait à ces critères d'inclusion. Ce ne sont pas toutes ces études qui ont pu être incluses dans toutes les parties de l'analyse, puisque des renseignements importants s'avérant nécessaires pour la stratification des sujets étaient absents de certaines d'entre elles.

On a eu recours à des techniques méta-analytiques standard, les données ayant été extraites de façon indépendante par deux arbitres scientifiques. En plus de vérifier la conception des études, les détails quant à l'exposition et les critères d'évaluation, les auteurs ont recueilli des renseignements sur l'utilisation des CO (permettant de savoir si les sujets avaient déjà eu recours ou non à des CO, et ce, à quelque moment que ce soit de leur vie) chez l'ensemble des sujets (pares et nullipares), ainsi que sur leur utilisation avant ou après la première grossesse menée à terme (PGMT) chez les femmes pares. Cependant, aucun critère d'évaluation de la qualité n'a été appliqué, ce qui pourrait avoir contribué à l'hétérogénéité des résultats en ce qui a trait aux effets des CO chez les femmes nullipares.

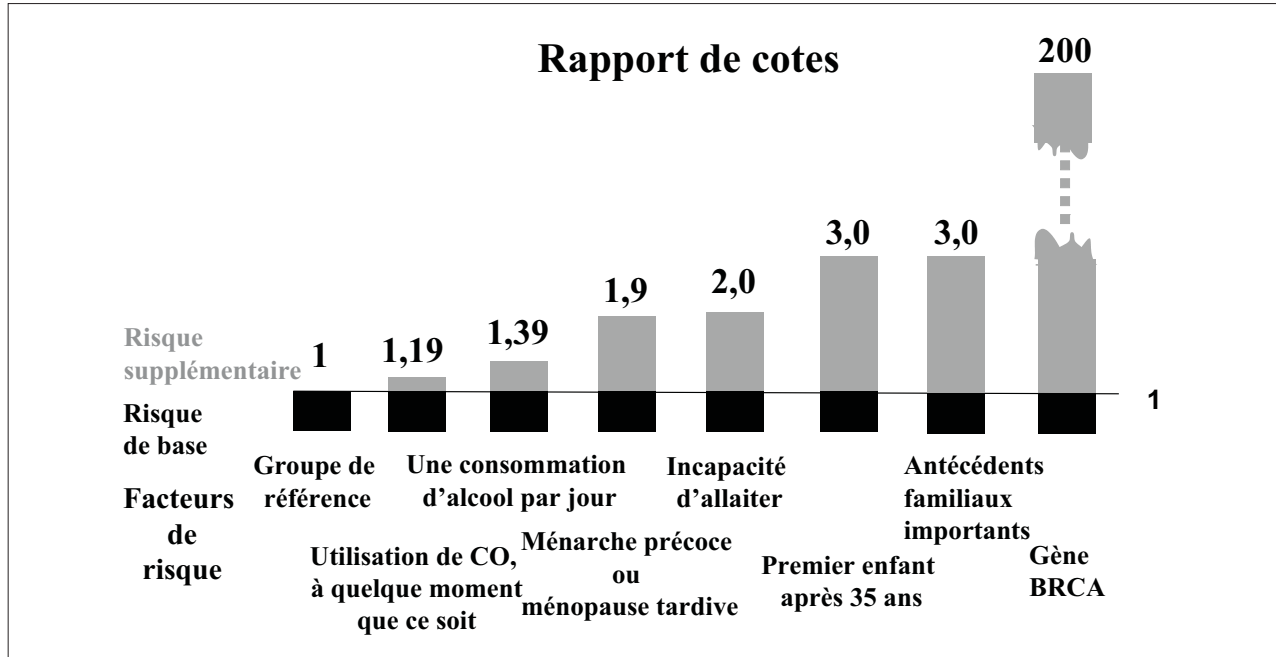
Il y a dix ans, l'étude marquante *Collaborative Reanalysis* s'est penchée sur les données groupées d'origine issues de 54 études épidémiologiques représentant 53 297 femmes

atteintes d'un cancer du sein et 100 239 témoins (ce qui représentait 90 % de la littérature publiée sur le sujet à l'époque)². Ces auteurs ont signalé un risque relatif (RR) d'obtenir un diagnostic de cancer du sein de 1,24 (1,15–1,33) chez les femmes ayant à ce moment recours à des COC et au cours des 10 années suivant l'abandon des COC. Ce RR passait à 1,16 (1,08–1,23), d'une à quatre années à la suite de l'abandon du recours à des CO, et à 1,07 (1,02–1,13), de cinq à neuf ans à la suite de l'abandon. Aucune hausse du risque n'a été constatée chez celles qui avaient abandonné le recours à des CO depuis 10 ans. Les risques attribuables absolus calculés à partir de ces résultats étaient faibles, compte tenu de la grande faiblesse des taux de base de cancer du sein chez les femmes préménopausées (environ 42 femmes sur 100 000 par an). Certaines estimations laissent entendre que dans le cas des femmes ayant recours à des COC de l'âge de 16 à 19 ans, 0,5 cas additionnel de cancer du sein par 100 000 femmes serait constaté au cours de la période d'utilisation et pendant les 10 années de suivi (période au cours de laquelle le RR demeure légèrement accru); dans le cas de celles qui ont recours à des COC de l'âge de 20 à 24 ans, 1,5 cas additionnel de cancer serait constaté; et dans le cas de celles qui ont recours à des COC de l'âge de 25 à 29 ans, 4,7 cas additionnels de cancer seraient constatés.

Cependant, dans le cadre de l'étude *Collaborative Reanalysis*, 66 % des cas de cancer étaient constatés chez des femmes de 45 ans ou plus et la moitié des cas avait été diagnostiqués avant 1984, ce qui semble indiquer que les résultats reflétaient des issues fondées sur des scénarios différents (anciens) d'exposition aux hormones contraceptives.

En 2002, Marchbanks et ses collègues ont rédigé un rapport rassurant qui laissait entendre que les CO n'exerçaient que peu d'effets sur le risque de cancer du sein chez les femmes dont l'âge se situe entre 35 et 64 ans³. Ces chercheurs ont interviewés 4 575 femmes atteintes d'un cancer du sein et 4 682 témoins. Ils ont constaté que le RR de cancer du sein chez les femmes qui avaient à ce moment recours à des CO

Comparaisons des risques relatifs de cancer du sein



était de 1,0 (de 0,8 à 1,3), tandis que chez celles qui y avaient déjà eu recours, il était de 0,9 (de 0,8 à 1,0). Le RR ne connaissait pas une hausse uniforme en fonction de la prolongation des périodes d'utilisation ou de la hausse des doses d'œstrogènes. Les résultats étaient semblables tant chez les femmes de race blanche que chez les femmes de race noire. L'utilisation de CO par des femmes présentant des antécédents familiaux de cancer du sein n'était pas associée à une hausse du risque de cancer du sein, pas plus que le fait d'avoir commencé à en utiliser à un jeune âge.

En plus de n'inclure que des études ayant fait appel à des ensembles de cas plus récents, le rapport rédigé par Kahlenborn et coll.¹ comprenait six nouveaux ensembles de données issus d'études qui n'avaient pas encore été publiées au moment de la *Collaborative Reanalysis*. Le rapport de cotes (RC) courant (en ce qui concerne le diagnostic de cancer du sein préménopausique chez celles qui ont eu, à un quelconque moment de leur vie, recours à des COC) de 1,19 (1,09–1,29) était remarquablement semblable à celui qu'avait signalé la *Collaborative Reanalysis*.

Bien que les résultats de cette étude soient peu différents de ceux de la *Collaborative Reanalysis* de 1996, l'analyse par sous-groupe des effets du recours à des CO avant ou après la PGMT nous révèle d'importants nouveaux renseignements. Les données indiquant que le sein est plus sensible aux agressions carcinogènes avant la différenciation qui survient au cours de la PGMT sont

éloquents^{4,5}. L'allaitement peut entraîner une baisse supplémentaire (pouvant atteindre 50 %) des taux de cancer du sein⁶.

Compte tenu des changements qu'a connu le recours aux contraceptifs hormonaux au cours des 25 dernières années (utilisation débutant plus tôt et se prolongeant plus longtemps, intervalles sans hormones raccourcis, utilisation de nouveaux progestatifs et une riche gamme de nouveaux systèmes d'administration), la compréhension de l'effet de la contraception hormonale au cours de cette période potentiellement vulnérable du développement mammaire s'avère particulièrement importante.

Chez les femmes pères, Kahlenborn et coll. ont constaté que le RC en ce qui concerne le cancer du sein était accru lorsque des COC avaient été utilisés avant la PGMT (1,44 [1,28–1,62]), plutôt qu'après (1,15 [1,06–1,26])¹. Cela s'inscrit donc dans la suite logique d'un effet indésirable des COC à un moment où la différenciation mammaire est incomplète. Cependant, il est également établi que le risque de cancer du sein que connaît une femme est directement lié à son âge au moment de sa première grossesse à terme (c.-à-d. que plus la mère est jeune, plus son risque à vie de cancer du sein est faible)⁷. Par conséquent, le recours à la contraception en vue de reporter la grossesse pourrait, en théorie, entraîner une hausse du risque de cancer du sein. Voilà qui pourrait expliquer les résultats selon lesquels le recours à des CO exerçait son effet maximal chez les

femmes pares lorsqu'il avait pour but de reporter la PGMT (RC 1,44), tandis que chez les femmes nullipares, il exerçait un effet moindre sur le risque de cancer du sein (RC 1,29). Pour éviter que le fait de reporter la PGMT ne constitue une variable confusionnelle, cet effet devrait être étudié chez des groupes de femmes qui ont connu une grossesse au même âge, la moitié des participantes ayant eu recours à une contraception hormonale et l'autre moitié, n'y ayant jamais eu recours.

De par sa nature, le recours à une méta-analyse ne permet pas à ses auteurs de neutraliser l'effet des facteurs de risque connus du cancer du sein chez chacune des participantes, tels que l'âge à l'apparition des premières règles; néanmoins, il est possible que les femmes qui connaissent une maturation sexuelle précoce soient justement celles qui commencent à avoir recours à des CO de façon précoce et avant la PGMT. L'apparition précoce des premières règles est un facteur de risque bien établi en ce qui concerne le cancer du sein : les femmes dont les premières règles apparaissent avant l'âge de 12 ans courent un risque de 30 % plus élevé que celui que courent les femmes dont les premières règles apparaissent après l'âge de 15 ans⁸.

Pour être en mesure de comprendre et d'interpréter la signification des RC présentés dans le cadre de l'étude de Kahlenborn et coll., nous devons déterminer le niveau de risque absolu qui est attribuable à la contraception hormonale et le replacer dans son contexte en le comparant à d'autres risques connus (génésiques et autres). Comme toujours, les risques possibles d'une intervention doivent être mis en balance avec ses avantages potentiels. Il est impossible de trop insister sur l'importance d'offrir des modes de contraception sûrs et fiables aux jeunes femmes. Les avantages n'étant pas liés à la contraception considérables de la contraception hormonale (dont des baisses significatives de l'incidence des cancers de l'ovaire et de l'endomètre) ont récemment fait l'objet d'une analyse⁹.

En Amérique du Nord, le taux absolu de cancer du sein préménopausique est d'environ 42 cas par 100 000 femmes par an¹⁰. Cette donnée permet le calcul du risque attribuable (c.-à-d. le nombre de cas de cancer du sein préménopausique directement attribuables à l'utilisation, à quelque moment que ce soit, de CO) en fonction des RC fournis par Kahlenborn et coll¹. Le risque global de cancer du sein préménopausique attribuable au recours à des COC est de huit cas additionnels de cancer du sein par 100 000 anciennes utilisatrices par année (ou 0,8 cas additionnel par 10 000 femmes ayant utilisé des COC par année). En présence d'une utilisation avant la PGMT, le risque attribuable est de 1,8/10 000 utilisatrices par année, tandis qu'en présence d'une utilisation après la PGMT, il est de 0,6/10 000 utilisatrices par année. Dans l'éditorial qu'il a

rédigé pour accompagner cette étude, l'épidémiologiste James Cerhan en est venu correctement à la conclusion que le risque relatif identifié était « faible » et que le risque absolu était « très faible »¹¹. Le risque semble être légèrement supérieur pour les femmes qui ont recours à des COC avant leur PGMT.

Enfin, il est essentiel de songer à la façon dont le risque de cancer du sein est influencé par d'autres facteurs, puisqu'il s'agit de la seule façon de replacer les risques de la contraception hormonale dans leur contexte. Des variables liées au mode de vie, telles que le manque d'exercice, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme et l'obésité postménopausique, et des variables génésiques, telles que l'apparition précoce des premières règles, la ménopause tardive, la première grossesse menée à terme après l'âge de 35 ans (en 2005, 25 % des Nord-Américaines avaient reporté leur première grossesse jusqu'après l'âge de 35 ans) et la diminution de la pratique de l'allaitement, constituent toutes des facteurs connus entraînant une hausse significative du risque de cancer du sein¹²⁻¹⁷. Chacun de ces facteurs accroît davantage le risque de cancer du sein que les risques attribués aux COC par Kahlenborn et coll¹. Les facteurs familiaux et génétiques sont ceux qui exercent le plus grand effet sur le risque de cancer du sein préménopausique; leurs RC vont de 3, chez celles qui présentent de lourds antécédents familiaux, jusqu'à 200, chez les porteuses de mutations du gène BRCA (Figure)¹⁸.

En résumé, la méta-analyse récemment menée par Kahlenborn et ses collègues a démontré l'existence d'une hausse légère mais significative du risque de cancer du sein préménopausique chez les femmes qui utilisent des COC, le risque en question étant légèrement supérieur dans le cas des femmes qui ont recours à des COC avant leur première grossesse menée à terme. Le risque absolu pour une femme donnée est très faible. Selon la classification des événements indésirables établie par le CIOMS de l'Organisation mondiale de la Santé, cette issue serait considérée « rare » pour la plupart des femmes (< 1 /10 000)¹⁹.

De plus en plus de femmes choisissent de reporter leur première grossesse de façon à poursuivre leurs études et à favoriser leur carrière. Puisque l'âge moyen au moment des premières relations sexuelles est moindre que jamais auparavant, le report de la première grossesse au moyen d'une utilisation efficace de la contraception engendre des avantages indéniables sur le plan social. Les femmes se doivent de comprendre les risques et les avantages associés à la contraception hormonale, et les fournisseurs de soins de santé se doivent de leur en faire part de façon à ce que les risques de cancer du sein soient replacés dans leur contexte, par comparaison avec d'autres facteurs génésiques et liés au mode de vie.

RÉFÉRENCES

1. Kahlenborn C, Mudugino F, Potter DM, Severs WB. « Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis », *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, n° 10, 2006, p. 1290–302.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiologic studies », *Lancet*, vol. 347, n° 9017, 1996, p. 1713–27.
3. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR et coll. « Oral contraceptives and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 346, 2002, p. 2025–32.
4. Colditz GA, Frazier AL. « Models of breast cancer show that risk is set by events in early life: prevention efforts must shift focus », *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, vol. 4, 1995, p. 567–71.
5. Russo J, Hu YF, Silva ID, Russo IH. « Cancer risk related to mammary gland structure and development », *Microsc Res Tech*, vol. 52, 2001, p. 204–23.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of data from 47 epidemiologic studies in 30 countries including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease », *Lancet*, vol. 360, 2002, p. 187–95.
7. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B et coll. « Age at first birth and breast cancer risk », *Bull World Health Org*, vol. 43, 1970, p. 209–21.
8. Brinton LA, Schaiere C, Hoover RN et coll. « Menstrual factors and risk of breast cancer », *Cancer Invest*, vol. 6, 1988, p. 145–54.
9. The ESHRE Capri Working Group. « Non contraceptive health benefits of combined oral contraception », *Hum Reprod Update*, vol. 11, n° 5, 2005, p. 513–25.
10. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ et coll., éditeurs *SEER Cancer Statistics Review 1975–2003*, Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2003. Disponible à : http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/results_merged/sect_04_breast.pdf. Consulté le 1^{er} janvier 2007.
11. Cerhan JR. « Oral contraceptive use and breast cancer risk: Current status », *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, n° 10, 2006, p. 1287–9.
12. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL et coll. « Women's Health Initiative Cohort Study. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study », *JAMA*, vol. 290, 2003, p. 1331–6.
13. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. « Physical activity and the risk of breast cancer », *N Engl J Med*, vol. 336, n° 18, 1997, p. 1269–75.
14. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE et coll. « Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk », *JAMA*, vol. 278, 1997, p. 1407–11.
15. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L et coll. « Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States) », *Cancer Causes Control*, vol. 13, n° 8, 2002, p. 741–51.
16. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver E, Bernstein L, Deapen D et coll. « Active smoking, household passive smoking and breast cancer: evidence from the California Teachers Study », *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, 2004, p. 29–37.
17. Smith-Warner SA. « Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies », *JAMA*, vol. 279, n° 7, 1998, p. 535–40.
18. Singletary AE. « Rating risk factors for breast cancer », *Ann Surgery*, vol. 237, n° 4, 2003, p. 474–82.
19. Venulet J, Bankowski Z. Conseil des organisations internationales des sciences médicales, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. « Harmonising adverse drug reaction terminology: the role of the Council for International Organizations of Medical Sciences », *Drug Saf*, vol. 19, n° 3, 1998, p. 165–72.