

Idées reçues en Gynécologie Médicale

*« La contraception orale est contre-indiquée chez les femmes mutées BRCA indemnes »...
Vrai ou faux?*

Dr Geoffroy ROBIN

Hôpital Jeanne de Flandre - CHRU de Lille



La contraception orale en France en 2017

- Pilules oestroprogestatives associant:
 - Un progestatif norstéroïdien (2^{ème} ou 3^{ème} génération) ou autre progestatif (drospirénone, NOMAC, CMA, CPA...)
 - Un oestrogène de synthèse (EE) ou naturel
- Pilules microprogestatives
 - Dérivés norstéroïdiens de 2^{ème} et 3^{ème} génération microdosés
- Macroprogestatifs per os (hors AMM en France)
 - Prégnanes ou norprégnanes



Et les contraceptions hormonales non orales?

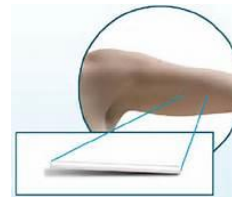
- L'anneau vaginal oestroprogestatif



- Le patch cutané oestroprogestatif



- Implant sous-cutané progestatif



Dr Decanter

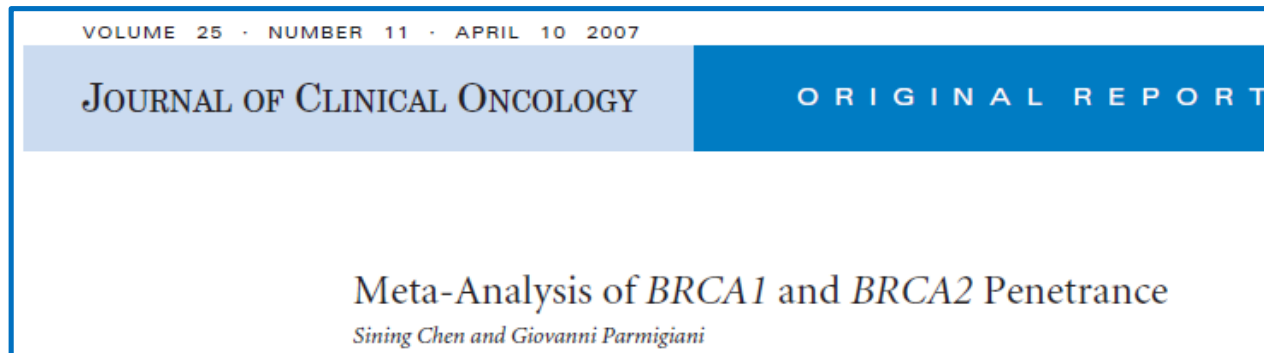
- Les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel



- L'injection trimestrielle de DMPA (macroprogestatif)



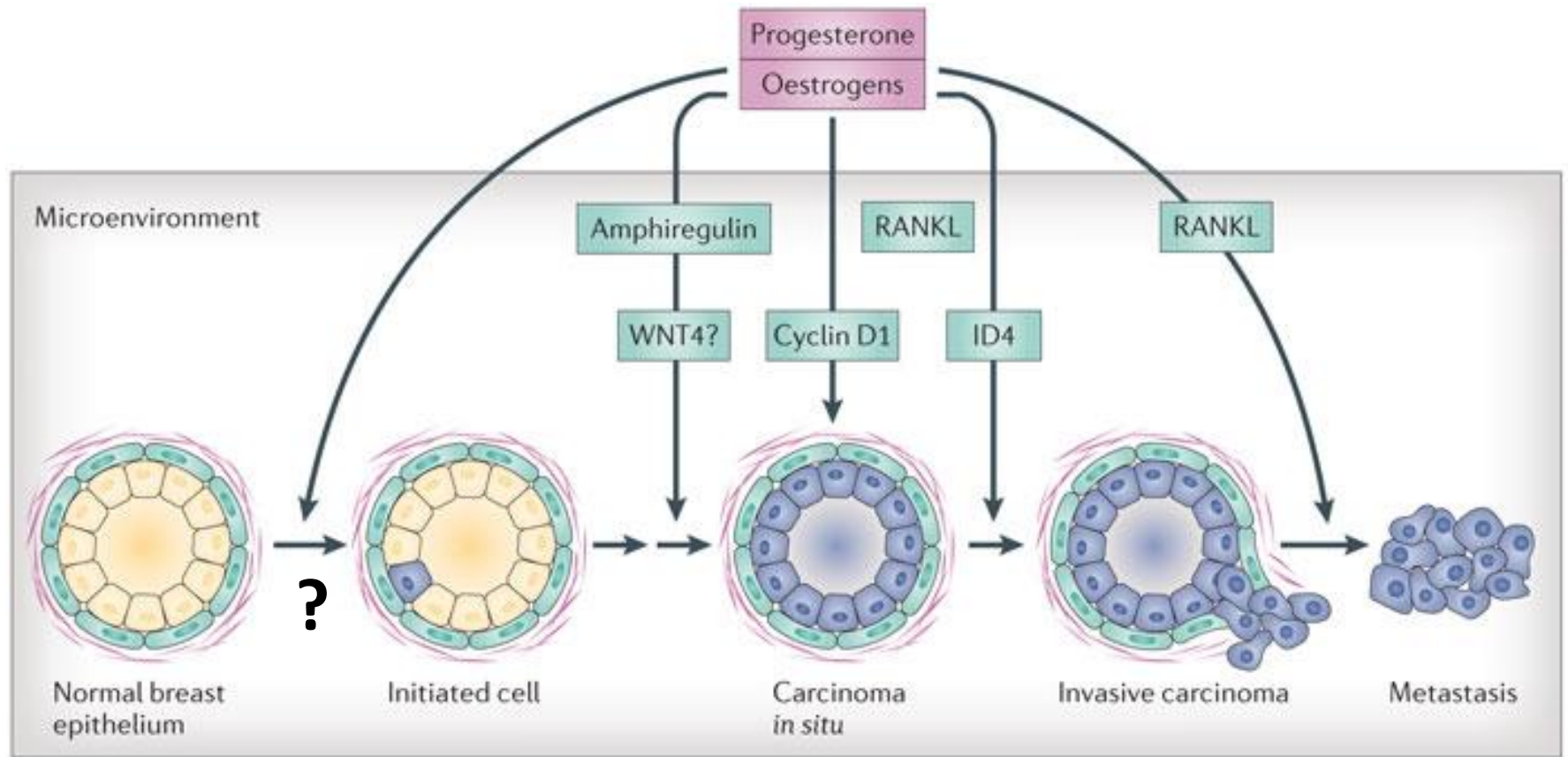
Mutations BRCA et risque de cancers gynécologiques



	Mutation BRCA1	Mutation BRCA2
Risque cumulé de cancer du sein [IC 95%]	57% [47-66]	49% [40-57]
Risque cumulé de cancer des ovaires/annexes [IC 95%]	40% [35-46]	18% [13-23]

Risques cumulés à l'âge de 70 ans de cancer du sein et de l'ovaire selon le gène BRCA muté

Carcinogénèse mammaire et hormones : hypothèses



Nature Reviews | Cancer

Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer gynécologique dans la population générale

- Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer du sein
- Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer des ovaires/annexes

Contraception orale et risque de cancer du sein

1. Effet des pilules oestroprogestatives

- Majorité des études : pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein, de façon globale chez les femmes ayant utilisé une COP

Cibula et al. Hum Reprod Update 2010

- Certains auteurs démontrent sur-risque de cancer du sein en cours de prise de COP (surtout en cas de prise prolongée)
—RR situé entre 1,2 et 1,6 (faible mais significatif), mais diminution après l'arrêt de la COP

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1996

Kumle et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002

Hunter et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010

2. Effet des pilules progestatives

- Microprogestatifs : moins d'études, mais conclusions superposables à celles concernant la pilule oestroprogestative

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1996

Dumeaux et al. Int J Cancer 2003

- Macroprogestatifs : études discordantes

Plu-Bureau et al. Br J Cancer 1994

Fabre et al. Br J Cancer 2007

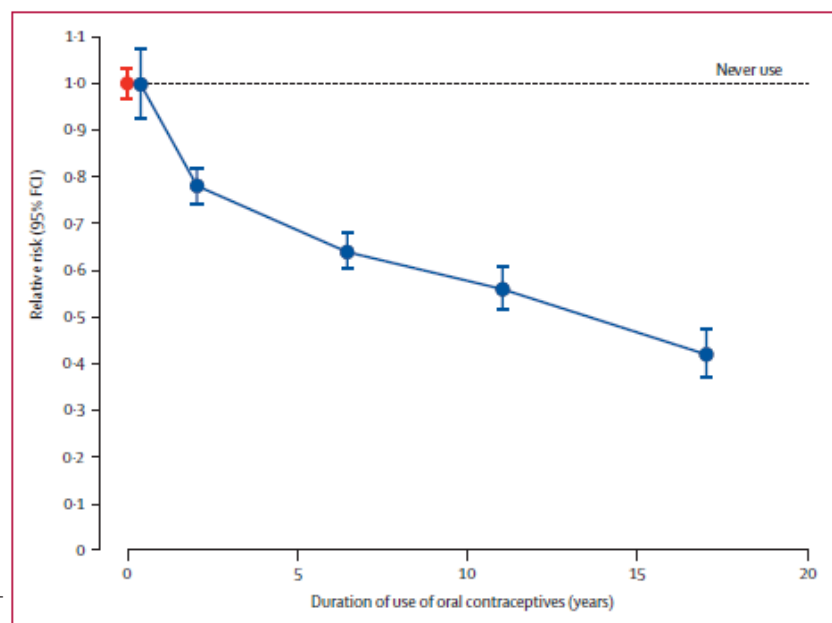
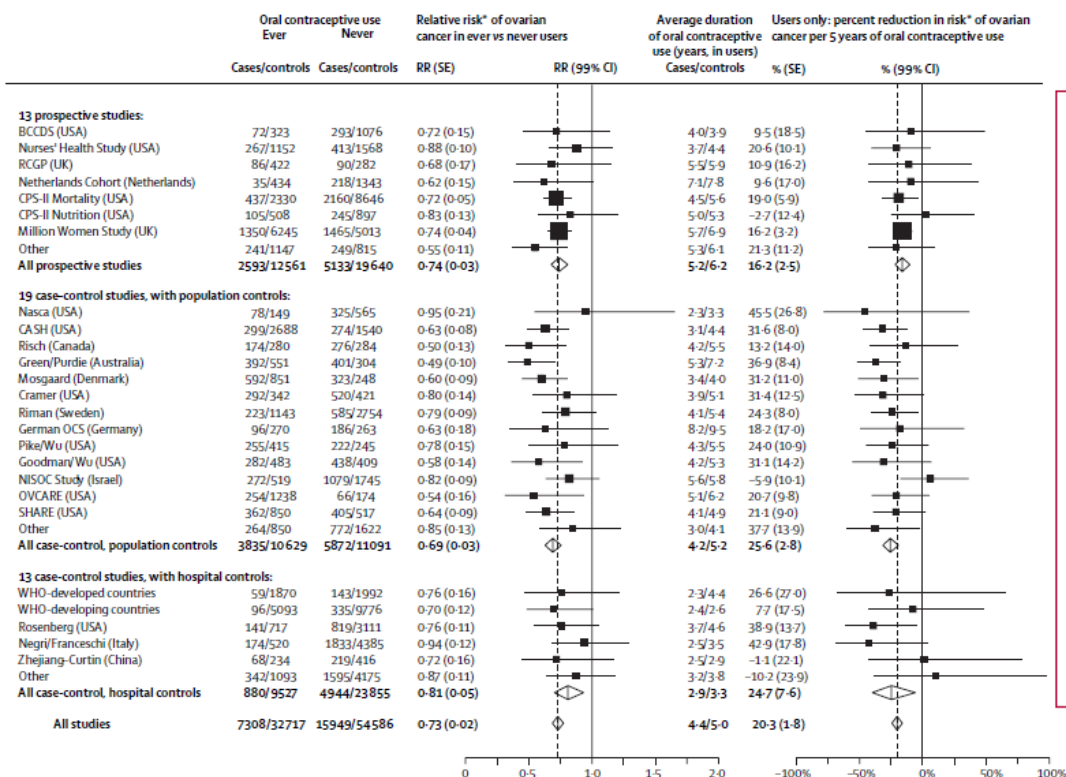
Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer gynécologique dans la population générale

- Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer du sein
- **Effet des contraceptions orales sur le risque de cancer des ovaires/annexes**

Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*

The Lancet. Vol 371 January 26, 2008



Quel effet de la contraception
orale sur le risque de cancer des
annexes chez les femmes
mutées BRCA indemnes?

Reproductive and Hormonal Factors, and Ovarian Cancer Risk for *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers: Results from the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2). February 2009

Antonis C. Antoniou,¹ Matti Rookus,² Nadine Andrieu,³ Richard Brohet,² Jenny Chang-Claude,⁴ Susan Peock,¹ Margaret Cook,¹ D. Gareth Evans,⁵ Rosalind Eeles,⁶ EMBRACE, Catherine Nogues,⁷ Laurence Faivre,⁸ Paul Gesta,⁹ GENESPO, Flora E. van Leeuwen,² Margreet G.E.M. Ausems,¹⁰ GEO-HEBON, Ana Osorio,¹¹ Trinidad Caldes,¹² Jacques Simard,¹³ Jan Lubinski,¹⁴ Anne-Marie Gerdes,¹⁵ Edith Olah,¹⁶ Christine F rhauser,¹⁷ Hakan Olsson,¹⁸ Brita Arver,¹⁹ Paolo Radice,²⁰ Douglas F. Easton,¹ and David E. Goldgar²¹

Methods: We used data on 2,281 *BRCA1* carriers and 1,038 *BRCA2* carriers from the International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study to evaluate the effect of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer risk for mutation carriers. Data were analyzed within a weighted Cox proportional hazards framework.

Table 2. Ovarian cancer HR estimates in *BRCA1* and *BRCA2* carriers combined and separately, under weighted cohort analysis

Factor	All		HR (95% CI)	P	<i>BRCA1</i>		HR (95% CI)	P	<i>BRCA2</i>		HR (95% CI)	P
	Unaffected	Ovarian cancer			Unaffected	Ovarian cancer			Unaffected	Ovarian cancer		
Parity*												
Nulliparous	675	18	1.00		486	15	1.00		189	3	1.00	
Parous	2,371	234	1.42 (0.79-2.57)	0.24	1,583	185	1.40 (0.75-2.61)	0.30	788	49	1.93 (0.51-7.39)	0.34
Full-term pregnancies (reference group: nulliparous)*												
0	675	18	1.00		486	15	1.00	0.02	347	12	1.00	
1	502	40	2.33 (1.23-4.43)	0.01	354	31	2.24 (1.13-4.43)		363	17	0.56 (0.19-1.64)	0.29
2	1,112	99	1.35 (0.74-2.48)	0.33	749	82	1.35 (0.71-2.56)	0.36	198	11	0.40 (0.11-1.47)	0.17
3	531	62	1.28 (0.65-2.52)	0.48	333	51	1.30 (0.63-2.66)	0.48	79	12	0.54 (0.16-1.86)	0.33
≥4	226	33	0.76 (0.65-1.66)	0.49	147	21	0.67 (0.28-1.62)	0.38				
Full-term pregnancies*												
0	675	18	0.43 (0.23-0.81)	0.01	486	15	0.45 (0.23-0.88)	0.02	347	12	1.00	
1	502	40	1.00		354	31	1.00		363	17	0.56 (0.19-1.64)	0.29
2	1,112	99	0.58 (0.38-0.89)	0.01	749	82	0.60 (0.38-0.96)	0.03	198	11	0.40 (0.11-1.47)	0.17
3	531	62	0.55 (0.34-0.89)	0.02	333	51	0.58 (0.35-0.97)	0.04	79	12	0.54 (0.16-1.86)	0.33
≥4	226	33	0.33 (0.17-0.63)	0.001	147	21	0.30 (0.14-0.64)	0.002				
Age at full-term pregnancy*												
<20	269	30	1.00		187	21	1.00		82	9	1.00	
20-24	946	104	1.11 (0.65-1.89)	0.71	653	82	1.21 (0.66-2.20)	0.53	293	22	0.57 (0.18-1.81)	0.34
25-29	822	64	0.84 (0.47-1.49)	0.55	543	53	0.95 (0.51-1.79)	0.88	279	11	0.28 (0.08-1.02)	0.05
≥30	334	36	1.50 (0.81-2.78)	0.19	200	29	1.60 (0.82-3.14)	0.17	134	7	1.04 (0.25-4.33)	0.96
Nulliparous	675	18	0.74 (0.35-1.56)	0.43	486	15	0.82 (0.37-1.84)	0.63	189	3	0.29 (0.06-1.45)	0.13
Breast-feeding*												
Never	741	74	1.00		468	58	1.00		273	16	1.00	
Ever	1,630	160	0.88 (0.62-1.26)	0.50	1,115	127	0.90 (0.61-1.32)	0.59	515	33	0.72 (0.27-1.91)	0.51
Nulliparous	675	18	0.70 (0.38-1.29)	0.25	486	15	0.72 (0.38-1.39)	0.33	189	3	0.42 (0.09-1.91)	0.26
Breast-feeding duration (mo)*												
Never	741	74	1.00		468	58	1.00		273	16	1.00	
1-5	712	62	0.79 (0.52-1.20)	0.27	481	47	0.81 (0.52-1.26)	0.35	231	15	0.59 (0.19-1.89)	0.38
6-12	534	55	1.06 (0.67-1.68)	0.82	374	44	1.05 (0.64-1.73)	0.84	160	11	1.07 (0.32-3.60)	0.92
13-24	262	21	0.55 (0.29-1.03)	0.06	181	16	0.52 (0.26-1.04)	0.07	115	6	0.64 (0.14-2.88)	0.56
>24	94	12	0.71 (0.29-1.70)	0.44	60	11	0.71 (0.28-1.80)	0.47				
Nulliparous	675	18	0.70 (0.38-1.28)	0.25	486	15	0.72 (0.38-1.38)	0.33	189	3	0.42 (0.09-1.93)	0.27
Age at menarche†												
<12	527	34	1.00		359	24	1.00		168	10	1.00	
12-14	2,009	178	0.92 (0.58-1.46)	0.74	1,367	146	0.94 (0.57-1.57)	0.83	642	32	0.91 (0.33-2.51)	0.86
≥15	495	36	0.65 (0.36-1.19)	0.17	328	26	0.66 (0.34-1.27)	0.21	167	10	0.86 (0.23-3.24)	0.82
OC use‡												
Never	646	120	1.00		429	92	1.00		217	28	1.00	
Ever	2,295	120	0.55 (0.40-0.76)	0.0003	1,557	98	0.52 (0.37-0.73)	0.0002	738	22	1.04 (0.42-2.54)	0.94
OC duration of use (y)‡												
Never	646	120	1.00		429	92	1.00		217	28	1.00	
>0-1	299	40	1.04 (0.66-1.62)	0.88	183	36	1.03 (0.64-1.65)	0.91				
>1-3	313	25	0.60 (0.35-1.03)	0.06	206	18	0.51 (0.28-0.93)	0.03	332	13	1.33 (0.52-3.39)	0.56
>3-5	279	10	0.41 (0.19-0.87)	0.02	170	8	0.40 (0.17-0.91)	0.03				
>5	1,208	40	0.35 (0.22-0.55)	5 × 10 ⁻⁶	849	33	0.34 (0.21-0.54)	6 × 10 ⁻⁶	359	7	0.59 (0.16-2.24)	0.44

Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis

S. Iodice ^{a,*}, M. Barile ^b, N. Rotmensz ^a, I. Feroce ^b, B. Bonanni ^b, P. Radice ^c, L. Bernard ^d, P. Maisonneuve ^a, S. Gandini ^a

Inclusion de 17 études

- 5 études de cohorte
- 12 études cas-témoins

BRCA1

Runnebaum, 2001
Whittemore, 2004
Gronwald, 2006
McLaughlin, 2007
Antoniou, 2009

SRR 0.51 (95% CI: 0.40-0.65)

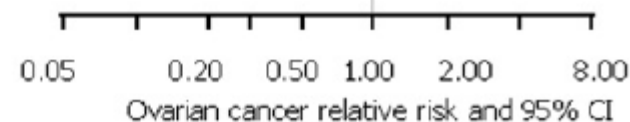
BRCA2

Runnebaum, 2001
Whittemore, 2004
McLaughlin, 2007
Antoniou, 2009

SRR 0.50 95% CI (0.29, 0.89)

BRCA1/2

SRR 0.50 95% CI (0.33, 0.75)



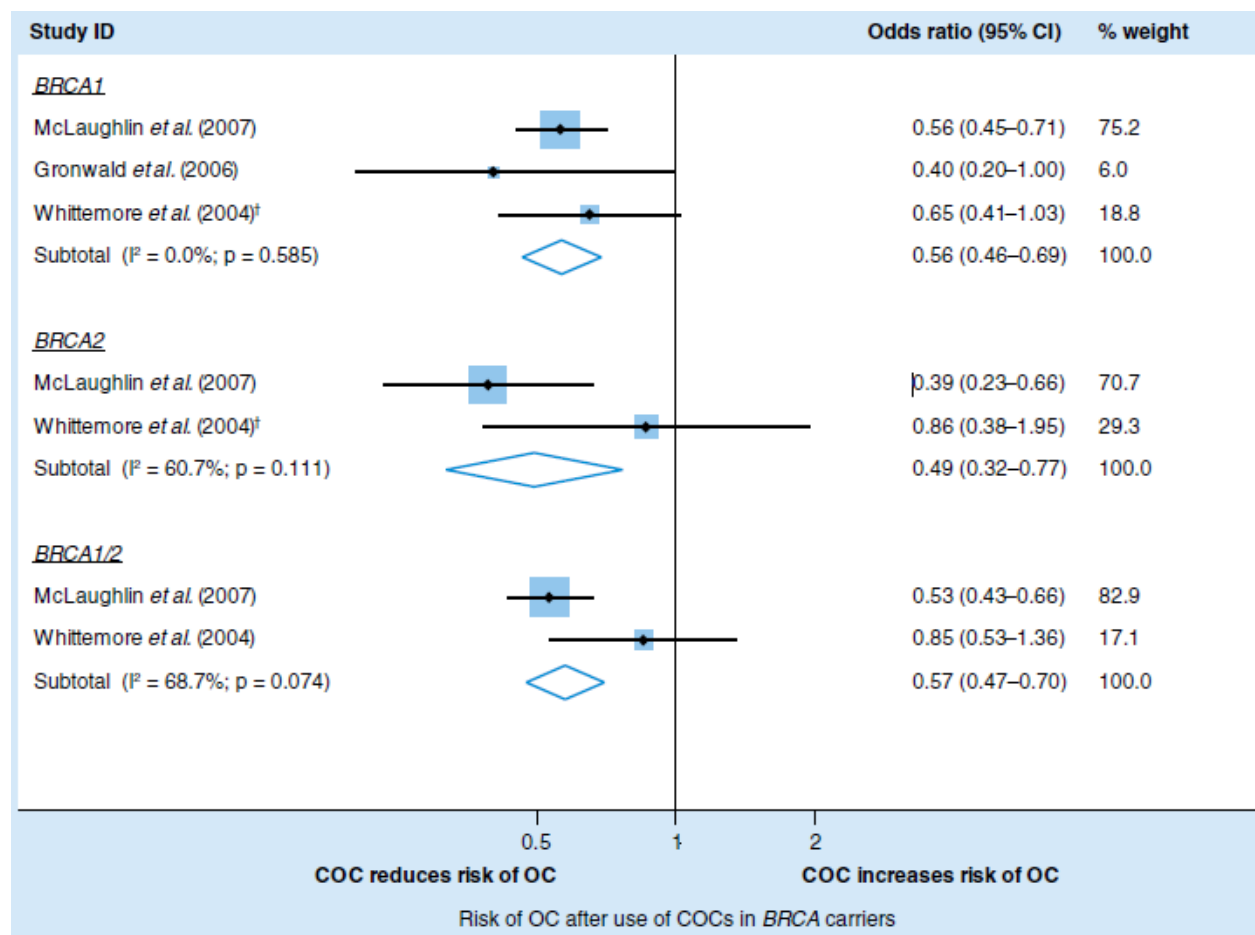
Exposure	Genes with mutation	Categories of exposure ^a	No. of studies	No. of cases ^b	SRR (95% CI) ^c	P-value ^d
Ovarian cancer OC users	BRCA1/2	Ever users	5	1503	0.50 (0.33, 0.75)	0.88
	BRCA1	Ever users	5	1251	0.51 (0.40, 0.65)	
	BRCA2		4	286	0.52 (0.31, 0.87)	
Duration of use	BRCA1/2	1 year	4	1336	0.96 (0.94, 0.97)	<0.01 ^e
		5 years			0.80 (0.73, 0.88)	
		10 years			0.64 (0.53, 0.78)	

Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in *BRCA* mutation carriers: a meta-analysis

Expert Rev. Anticancer Ther. 11(8), 1197–1207 (2011)

David Cibula^{†1}, Michal Zikan¹, Ladislav Dusek² and Ondrej Majek²

- 13 études incluses
- Seulement COP orales
- COP = chimio-prévention du cancer des annexes chez femmes *BRCA* ??

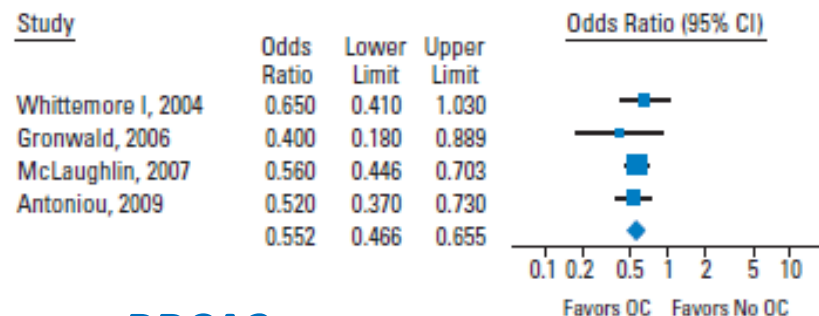


Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

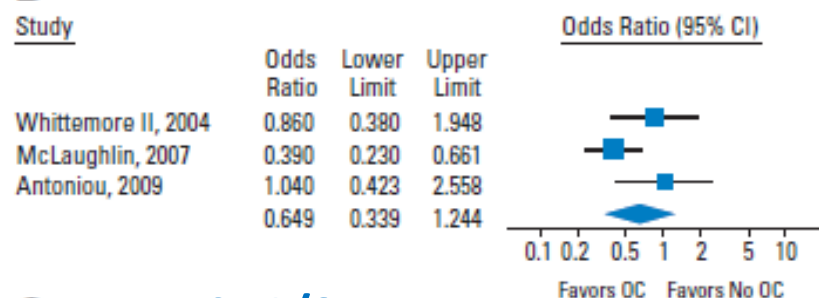
Patricia G. Moorman, Laura J. Havrilesky, Jennifer M. Gierisch, Remy R. Coeytaux, William J. Lowery, Rachel Peragallo Urrutia, Michaela Dinan, Amanda J. McBroom, Vic Hasselblad, Gillian D. Sanders, and Evan R. Myers

Inclusion de 20 études au total

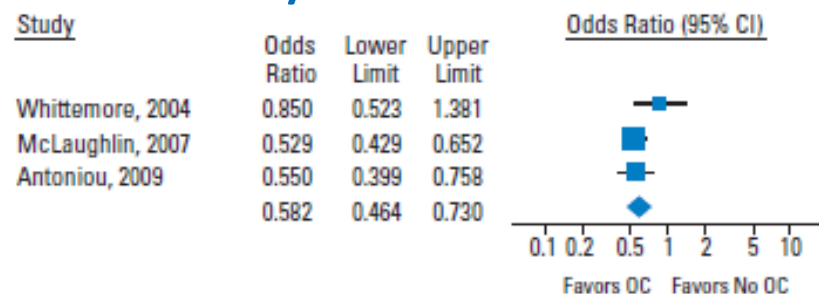
A BRCA1



B BRCA2



C BRCA1/2



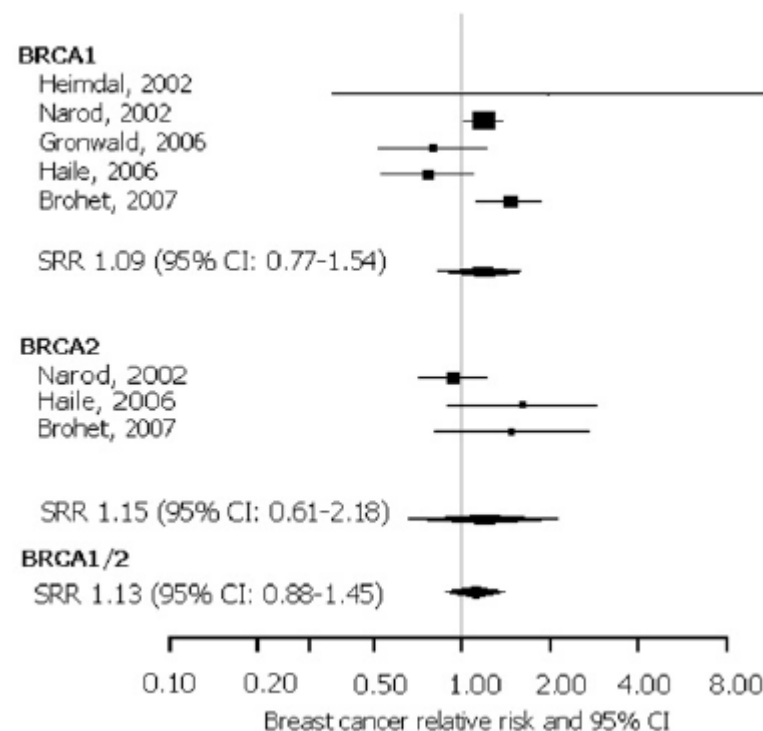
Quel effet de la contraception
orale sur le risque de cancer du
sein chez les femmes mutées
BRCA indemnes?

Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: A meta-analysis

S. Iodice ^{a,*}, M. Barile ^b, N. Rotmensz ^a, I. Feroce ^b, B. Bonanni ^b, P. Radice ^c, L. Bernard ^d,
P. Maisonneuve ^a, S. Gandini ^a

Inclusion de 17 études

- 5 études de cohorte
- 12 études cas-témoins



Exposure	Genes with mutation	Categories of exposure ^a	No. of studies	No. of cases ^b	SRR (95% CI) ^c	P-value ^d
Breast cancer						
OC users	BRCA1/2	Ever users	5	2855	1.13 (0.88, 1.45)	0.70
	BRCA1	Ever users	5	2148	1.09 (0.77, 1.54)	
	BRCA2		3	707	1.15 (0.61, 2.18)	
Duration of use	BRCA1/2	1 year	4	2828	1.01 (0.99, 1.03)	0.20 ^e
		5 years			1.06 (0.95, 1.18)	
		10 years			1.13 (0.91, 1.40)	
Time since stopping	BRCA1/2	< 10 years	3	2109	1.14 (0.83, 1.56)	0.03
		>10 years	3		1.46 (1.07, 2.07)	
Year at start	BRCA1/2	Before 1975	3	2160	1.47 (1.06, 2.04)	0.07
		After 1975			1.17 (0.74, 1.86)	
Age at start	BRCA1/2	<20 years	3	2229	1.28 (0.91, 1.79)	0.53
		>20 years			1.24 (0.80, 1.90)	

Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis

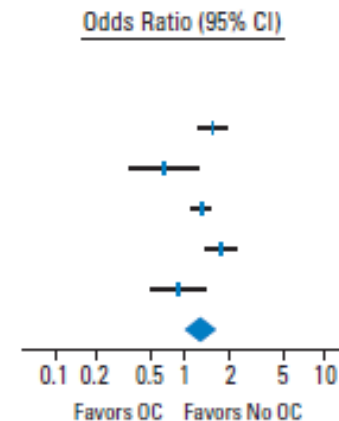
Patricia G. Moorman, Laura J. Havrilesky, Jennifer M. Gierisch, Remy R. Coeytaux, William J. Lowery, Rachel Peragallo Urrutia, Michaela Dinan, Amanda J. McBroom, Vic Hasselblad, Gillian D. Sanders, and Evan R. Myers

Inclusion de 20 études au total

Pas d'effet durée démontré

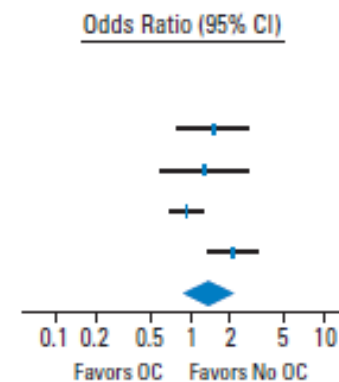
A BRCA1

Study	Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
Brohet, 2007	1.470	1.131	1.911
Haile, 2006	0.640	0.352	1.165
Narod, 2002	1.200	1.024	1.406
Bernholtz, 2011	1.715	1.307	2.251
Gronwald, 2006	0.800	0.500	1.280
	1.191	0.916	1.548



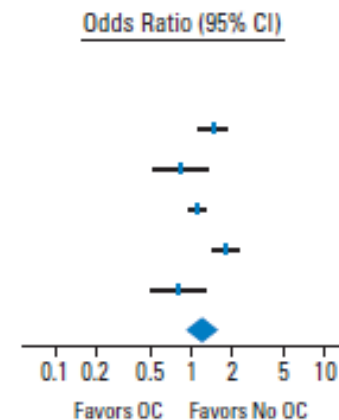
B BRCA2

Study	Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
Brohet, 2007	1.490	0.811	2.737
Haile, 2006	1.290	0.606	2.744
Narod, 2002	0.940	0.716	1.234
Bernholtz, 2011	2.070	1.339	3.201
	1.364	0.888	2.097



C BRCA1/2

Study	Odds Ratio	Lower Limit	Upper Limit
Brohet, 2007	1.473	1.158	1.874
Haile, 2006	0.839	0.525	1.341
Narod, 2002	1.128	0.984	1.293
Bernholtz, 2011	1.808	1.435	2.277
Gronwald, 2006	0.800	0.500	1.280
	1.213	0.931	1.580

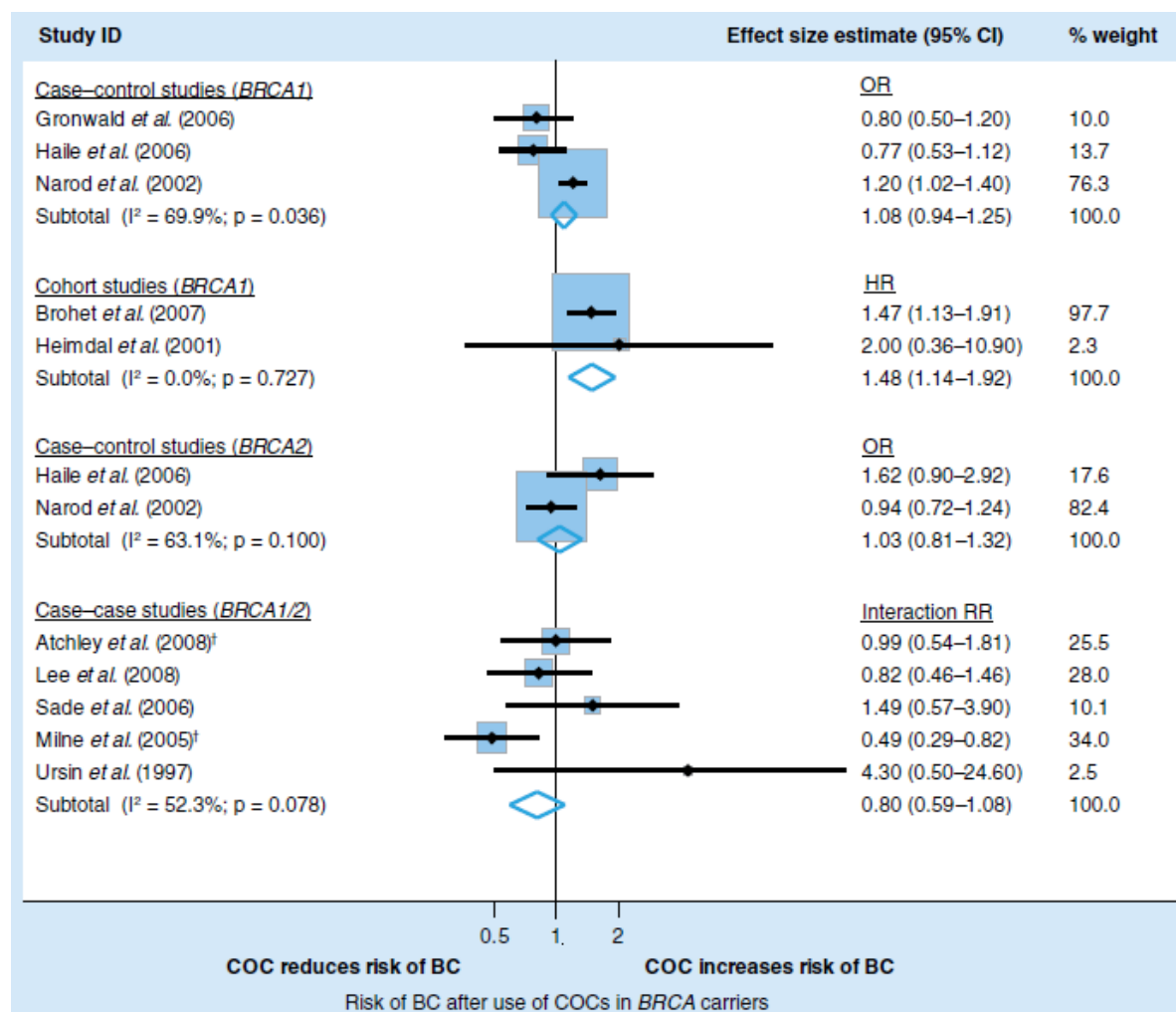


Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in *BRCA* mutation carriers: a meta-analysis

Expert Rev. Anticancer Ther. 11(8), 1197–1207 (2011)

David Cibula^{†1}, Michal Zikan¹, Ladislav Dusek² and Ondrej Majek²

- 13 études incluses
- Seulement COP orales



Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in *BRCA1* mutation carriers

Joanne Kotsopoulos · Jan Lubinski · Pal Moller · Henry T. Lynch · Christian F. Singer · Charis Eng · Susan L. Neuhausen · Beth Karlan · Charmaine Kim-Sing · Tomasz Huzarski · Jacek Gronwald · Jeanna McCuaig · Leigha Senter · Nadine Tung · Parviz Ghadirian · Andrea Eisen · Dawna Gilchrist · Joanne L. Blum · Dana Zakalik · Tuya Pal · Ping Sun · Steven A. Narod · Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group



- Etude cas-témoins (1048 cas/1084 témoins) chez femmes mutées **BRCA1**
- OR cancer du sein chez utilisatrices de CO = 1,18 (1,03-1,36)
- Risque variable en fonction de l'âge lors de l'initiation de la CO
 - Avant 20 ans : OR = 1,45 (1,20-1,75)
 - Entre 20 et 25 ans = 1,19 (0,99–1,42)
 - Entre 25 et 30 ans = 1,06 (0,84–1,33)
 - Plus de 30 ans = 0,98 (0,76–1,27)

- Effet lié à la durée d'utilisation

Variable	Controls (n)	Cases (n)	OR (95 % CI) ^a	P
Oral contraceptive use				
Never	1,084	1,048	1.00	
Ever	1,408	1,474	1.18 (1.03–1.36)	0.02
Trend per year			1.01 (1.00–1.03)	0.05
Duration of use (years)				
Never	1,084	1,018	1.00	
0–<5	629	630	1.14 (0.97–1.35)	0.11
5–<10	431	455	1.19 (0.99–1.43)	0.07
10–<15	225	258	1.27 (1.02–1.60)	0.04
15–<30	123	131	1.23 (0.92–1.65)	0.16
Trend ^b				0.02

Synthèse

/Synthèse

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein
et des annexes et stratégies de réduction
du risque

Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

CONTRACEPTION

CONCLUSIONS

Contraception et risque de cancer du sein et des annexes

Cancer du sein

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il n'y a pas d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein.
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, un faible sur-risque de cancer du sein a été décrit dans deux études mais n'est pas retrouvé dans les deux principales méta-analyses. **Niveau de preuve : B1.**
- La prise de microprogestatifs ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein en population générale. Une possible augmentation du risque de cancer du sein a été décrite pour une prise prolongée de macroprogestatifs ainsi qu'avec l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au levonorgestrel. Il n'y a pas de données disponibles pour la population spécifique des femmes porteuses de mutations de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B2.**

Cancer des annexes

- L'utilisation des contraceptifs oraux diminue le risque de cancer des annexes, y compris chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Niveau de preuve : A.

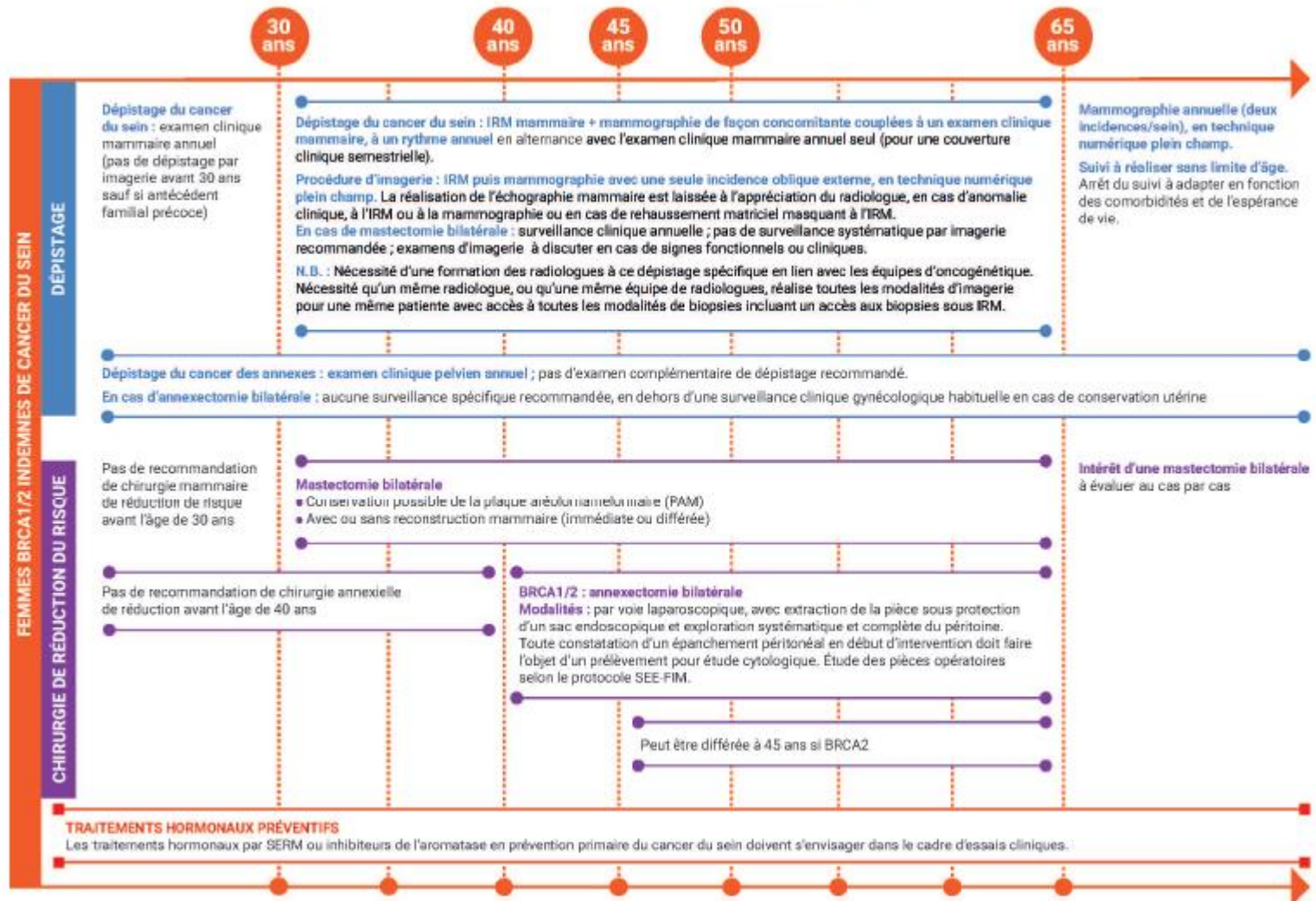
RECOMMANDATIONS

Contraception

- L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein.

Pas de modification des recommandations de suivi en cas d'utilisation d'une contraception orale

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



Conclusion

- Non les contraceptions hormonales ne sont pas contre-indiquées chez les femmes mutées BRCA1/2 indemnes !!
 - *Risque annexiel → données assez robustes et très rassurantes*
 - *Risque mammaire → données hétérogènes mais plutôt rassurantes*
- Compte-tenu de la balance bénéfices-risques des contraceptions orales dans ce contexte :
 - *Prescrire seulement si besoin contraceptif ou autre indication gynécologique (endométriose, ménorragies, hyperandrogénie...)*
 - *Durée si possible limitée (surtout si BRCA1 ?)*
 - *Maintenir le suivi recommandé par l'InCa*
- Pas de recommandations pour recommander les contraceptions orales (COP++) comme chimioprévention du cancer des annexes/ovaires compte-tenu du risque mammaire moins clair.
- Ne pas oublier la prise en compte des FDR vasculaires artériels et veineux avant toute contraception oestroprogestative +++

FIN

Merci de votre attention