Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

PATHOLOGIES MAMMAIRES ET **CONTRACEPTION**

Dr BONNET BENSIMON Charlotte
Gynécologue Médicale
Praticien Attachée au Centre des Maladies du Sein à Saint louis

Cours du DU des Maladies du Sein Janvier 2023

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

PLAN

1) **Contraception et risque de mastopathie bénigne ; risque d'évolution vers un KS**

2) Cancer du sein et contraception

3) Femmes à risque et contraception

4) Contraception après KS

CONTRACEPTION ET RISQUE DE MASTOPATHIE BÉNIGNE

Ory et al ; NEJM 1976	Vessey et al ; Contraception 2007	Rohan et al ; Int. J. Cancer. 1999
Questionnaires sur utilisation des COP	Impact de la COP sur la survenue de pathologies bénignes du sein	Eude cas-témoin canadienne sur le dépistage du cancer du sein
7254 femmes de 25 à 49 ans dans la région de Boston en 1970	- 17 032 femmes âgées de 25 à 39 ans incluses entre 1968 et 1974 - 17 centres de PMI au Royaume Uni	- 2 116 patientes ayant une mastopathie bénigne - 5 338 témoins
69% de réponse	Suivies jusqu'en 1994	Après 7 ans de prise
Moins de cs pour MFK et FA si COP > 1 an	Diminution du taux de prise en charge hospitalière pour **FA ou MFK** chez les utilisatrices de **COP** **- Effet d'autant plus important que l'usage est précoce et sa durée longue**.	**- Pas d'association** entre la prise d'une **contraception orale** et les **mastopathies non proliférantes** - **Diminution du risque** pour les **mastopathies proliférantes sans atypie** (RR = 0,64, IC95 [0,47- 0,87]) - Augmentation **non significative** pour les mastopathies proliférantes avec atypies (RR = 1,51, IC95 [0,86-2,65])

CONTRACEPTION ET RISQUE D'ÉVOLUTION VERS UN KS CHEZ LES PATIENTES AYANT UNE MASTOPATHIE BÉNIGNE

Plu-Bureau, et al. Br J Cancer. 1994

- Etude prospective
- Inclusion de 1150 femmes avec une mastopathie bénigne (FA, MFK, hyperplasie, kyste, mastodynie ou écoulement mamelonnaire)
- Entre 1976 et 1979, issues de 2 centres (Institut Gustave Roussy et Hôpital Necker)

- **Pas d'effet tout progestatif confondu**
- L'utilisation de **progestatifs dérivés de la 19-nortestosterone réduit** le risque de cancer du sein (RR : 0,48, IC95% [0,25-0,90])

Kabat, et al. Cancer Epidemiol. 2010

- Etude cas-témoin : 661 cas KS / 696 témoins
- 1357 patientes ayant une **mastopathie bénigne documentée histologiquement**

- En analyse **univariée**, l'utilisation d'une **contraception orale** était associée à une **diminution du risque de cancer du sein**
- **Association non statistiquement significative en analyse multivariée**

PLAN

1) Contraception et risque de mastopathie bénigne ; risque d'évolution vers un KS

2) **Cancer du sein et contraception**

3) Femmes à risque et contraception

4) Contraception après KS

EN JUILLET 2005, LE CENTRE INTERNATIONNAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC) A CLASSÉ LES CONTRACEPTIFS OESTRO-PROGESTATIFS COMME CANCEROGÈNES ET CONFIRMÉ EN 2012

Cogliano et al., Lancet Oncol, 2005

Vessey et al. Contraception. 2013	*Iversen L et Al. Am J Obstet Gynecol. 2017*	*Gierisch JM et Al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013*	Collaborative group, Lancet. 1996	*Mørch LS, et Al. N Engl J Med. 2017*
17032 Femmes (25-32) suivies jusqu'en 2010	46 022 femmes suivies pendant une médiane de 40,7 ans	Méta-analyse		1,8M de femmes(15-49) suivies pendant 10,9 ans
Augmentation du risque de K du **col**	Pas d'augmentation du risque de K du col	Augmentation avec la durée de prise de COP et un contexte d'infection à HPV		
Diminution RR de K de l'**endomètre** et de l'**ovaire**	Diminution RR K endomètre et ovaire	Diminution du risque de K du colon et de l'endomètre		
Pas d'augmentation du risque de KS	**Pas d'augmentation du risque de KS**	**Légère augmentation** pendant la prise de COP : (OR, 1.08; CI, 1.00-1.17)	**Légère augmentation** si COP jusqu'à 10 ans après son arrêt (RR-1,2)	Augmentation si prise > 5 ans **quelque soit le traitement hormonal**
			Risque disparait 10 ans après l'arrêt KS moins avancés	Risque persiste 5-10 ans après l'arrêt

VESSEY ET AL. CONTRACEPTION. 2013

17032 femmes (25-32ans)

Entre 1968 et 1974 en Angleterre et en Ecosse

Suivies jusqu'en 2010

Augmentation du risque de cancer du **col de l'utérus.**

Diminution du risque de cancer de l'**endomètre** et de l'**ovaire (#durée)**

Pas d'augmentation du risque de cancer du sein

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

Site of cancer	Nonuser		Up to 48		49–72		73–96		97+		All durations	
	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR	No	RR
Oesoph & stom[1,3,4]	29	1	11	0.8 (0.3–1.6)	8	0.8 (0.3–1.8)	7	0.7 (0.3–1.7)	13	0.6 (0.3–1.1)	39	0.7 (0.4–1.1)
Rectum & colon[1]	92	1	41	1.0 (0.7–1.4)	29	1.1 (0.7–1.6)	20	0.8 (0.4–1.3)	49	0.8 (0.6–1.2)	139	0.9 (0.7–1.2)
Liver & gallbladder[1]	10	1	6	1.4 (0.4–4.2)	3	1.0 (0.2–4.1)	4	1.4 (0.3–5.0)	5	0.8 (0.2–2.4)	18	1.1 (0.5–2.6)
Pancreas[1]	24	1	9	0.9 (0.4–2.0)	5	0.8 (0.2–2.0)	4	0.6 (0.2–1.8)	19	1.2 (0.6–2.3)	37	1.0 (0.6–1.7)
Lung[1,2,3,4]	44	1	25	1.1 (0.7–1.9)	22	1.4 (0.8–2.4)	28	1.7 (1.0–2.8)	59	1.4 (0.9–2.1)	134	1.4 (1.0–2.0)
Skin: melanoma[1,3,4,5]	47	1	16	0.6 (0.3–1.2)	11	0.7 (0.3–1.4)	13	1.0 (0.5–1.9)	30	1.0 (0.6–1.6)	70	0.8 (0.6–1.2)
Skin: other[1,3]	181	1	109	1.4 (1.1–1.7)	79	1.5 (1.2–2.0)	56	1.1 (0.8–1.5)	114	1.0 (0.8–1.2)	358	1.2 (1.0–1.4)
Breast[1]	382	1	199	1.0 (0.9–1.2)	134	1.1 (0.9–1.3)	100	0.8 (0.7–1.1)	272	1.0 (0.9–1.2)	705	1.0 (0.9–1.1)
Uterus: cervix[1,2,4,6]	7	1	10	2.3 (0.8–7.1)	6	2.2 (0.6–7.5)	10	3.6 (1.2–11.1)	28	4.8 (2.0–12.9)	54	3.4 (1.6–8.9)
Uterus: body[1,5]	68	1	22	0.7 (0.4–1.2)	10	0.5 (0.2–1.0)	10	0.5 (0.2–1.1)	14	0.3 (0.2–0.6)	56	0.5 (0.3–0.7)
Ovary[1]	74	1	34	1.0 (0.6–1.4)	9	0.4 (0.2–0.8)	9	0.4 (0.2–0.8)	17	0.3 (0.2–0.6)	69	0.5 (0.4–0.7)
Bladder & kidney[1,2,5]	36	1	7	0.4 (0.2–1.0)	10	1.0 (0.4–2.0)	11	1.1 (0.5–2.2)	18	0.7 (0.4–1.3)	46	0.8 (0.5–1.2)
Brain[1]	17	1	7	0.8 (0.3–2.1	1	0.2 (0.0–1.2)	4	0.8 (0.2–2.6)	8	0.8 (0.3–1.9)	20	0.7 (0.4–1.4)
Thyroid[1]	7	1	3	0.7 (0.1–3.0)	4	1.5 (0.3–5.8)	1	0.4 (0.0–3.5)	5	1.2 (0.3–4.5)	13	1.0 (0.4–2.9)
Lymph & haem[1]	73	1	42	1.2 (0.8–1.8)	26	1.2 (0.7–1.9)	22	1.1 (0.6–1.7)	44	0.9 (0.6–1.3)	134	1.1 (0.8–1.4)
Other known site[1]	44	1	24	1.1 (0.6–1.8)	12	0.8 (0.4–1.6)	9	0.7 (0.3–1.4)	27	0.9 (0.6–1.5)	72	0.9 (0.6–1.4)
Uncertain site[1,4]	23	1	13	1.2 (0.6–2.5)	7	1.0 (0.4–2.4)	7	1.0 (0.4–2.4)	26	1.5 (0.8–2.7)	53	1.2 (0.8–2.1)

Superscript numbers refer to confounding variables taken into account in each analysis. RR indicates RR with 95% CI. Nonusers taken as reference group.
Confounding variables: 1, age; 2, parity; 3, social class; 4, smoking; 5, body mass index; 6, age at first marriage.
Trend tests reaching significance at 5% or lower level. Uterine cervix, p<.001; uterine body, p<.001; ovary, p<.001.

IVERSEN L ET AL. AM J OBSTET GYNECOL. 2017

46 022 femmes recrutées en 1968-1969, au Royaume-Uni

Suivies pendant une médiane de 40,7 ans

4661 cancers

TABLE 2
Risk of cancer among "ever" and "never" users of oral contraceptives in the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study

Malignancies	International Classification of Diseases, version 8	Standardized rate, n[a]		Incidence rate ratio[b] (99% confidence interval)	Attributable risk[c]	Attributable risk, %	Preventive fraction, %
		Ever users	Never users				
Esophagus & stomach	150–151	14.51 (129)	16.59 (73)	0.87 (0.59–1.27)	−2.08		12.5
Colon & rectum	153–154	47.85 (418)	59.16 (270)	0.81 (0.66–0.99)	−11.31		19.1
Liver & gallbladder	155–156	4.65 (41)	5.72 (25)	0.87 (0.45–1.69)	−1.07		18.7
Pancreas	157	13.33 (114)	13.47 (61)	1.00 (0.66–1.52)	−0.14		1.0
Lung	162	59.16 (553)	49.19 (205)	1.17 (0.95–1.45)	9.97	16.8	
Skin							
Melanoma	172	19.76 (173)	18.34 (78)	1.12 (0.78–1.60)	1.42	7.2	
Other	173	103.04 (882)	93.73 (423)	1.11 (0.95–1.29)	9.31	9.0	
Breast	174	159.94 (1422)	155.16 (649)	1.04 (0.91–1.17)	4.78	3.0	
Invasive cervix	180	15.45 (147)	11.56 (45)	1.31 (0.84–2.04)	3.89	25.2	
Endometrium	182	19.42 (168)	29.56 (127)	0.66 (0.48–0.89)	−10.14		34.3
Ovary	183	22.10 (194)	33.27 (142)	0.67 (0.50–0.89)	−11.17		33.6
Bladder & kidney	188–189	17.64 (159)	20.25 (88)	0.87 (0.61–1.23)	−2.61		12.9
Central nervous system & pituitary	191,1943	5.73 (51)	6.95 (32)	0.76 (0.42–1.36)	−1.22		17.5
Thyroid	193	2.42 (22)	2.28 (10)	1.02 (0.37–2.74)	0.14	5.8	
Site unknown	199	23.61 (212)	28.22 (122)	0.84 (0.63–1.13)	−4.61		16.3
Lymphatic & hematopoietic	200–208	31.90 (281)	43.18 (189)	0.74 (0.58–0.94)	−11.28		26.1
Other cancers		37.25 (336)	38.95 (166)	0.96 (0.75–1.23)	1.49	4.1	
Main gynecologic	180,182,183	56.51 (503)	74.31 (312)	0.76 (0.63–0.91)	−17.80		24.0
Any cancer	140–209	542.44 (4661)	566.09 (2341)	0.96 (0.90, 1.03)	−23.65		4.2

[a] Standardized rate per 100,000 woman-years and for age, parity, smoking, and social class; [b] From Poisson regression adjusted for age, parity, smoking, and social status; [c] Per 100,000 woman-years.

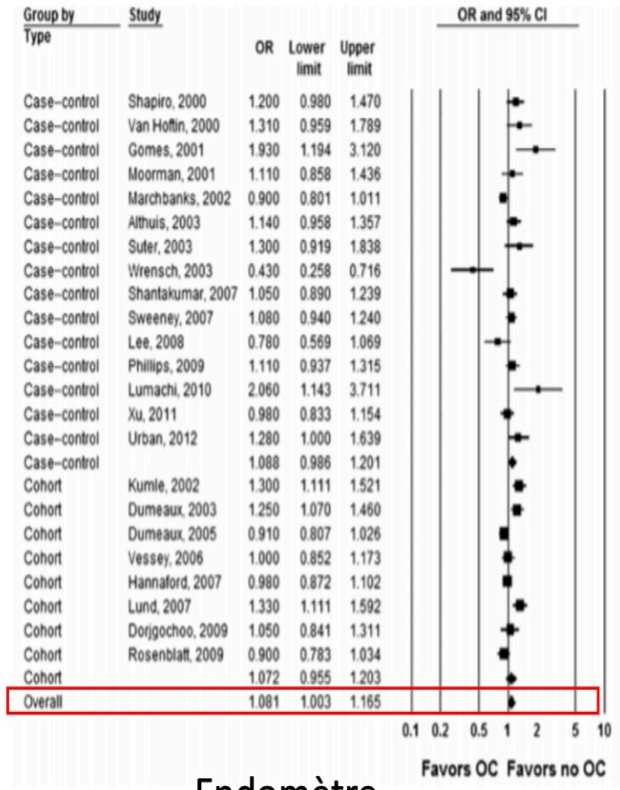
GIERISCH JM ET AL. CANCER EPIDEMIOL BIOMARKERS PREV. 2013

KS RR augmenté pendant la prise de COP : OR, 1.08; CI, 1.00-1.17

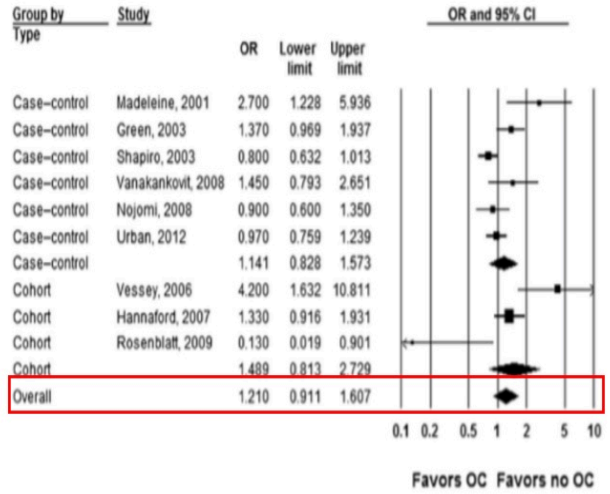
Risque de cancer du col augmenté avec la durée de prise de COP et un contexte d'infection à HPV

Réduction du risque de cancer du colon et de l'endomètre

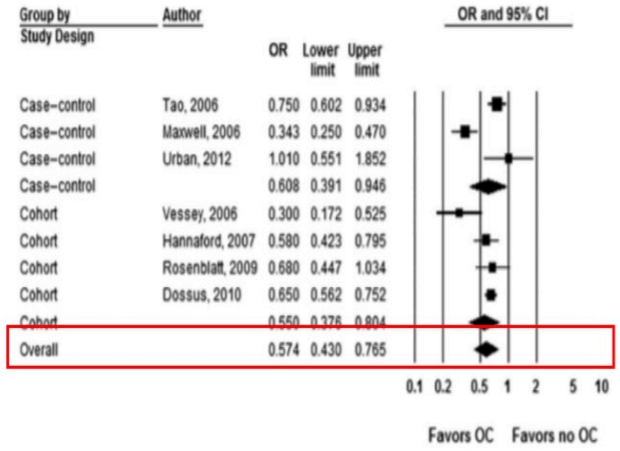
Sein



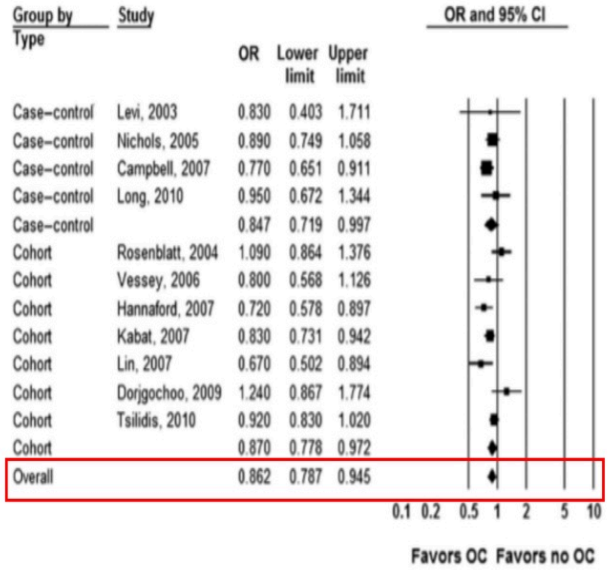
Col utérin



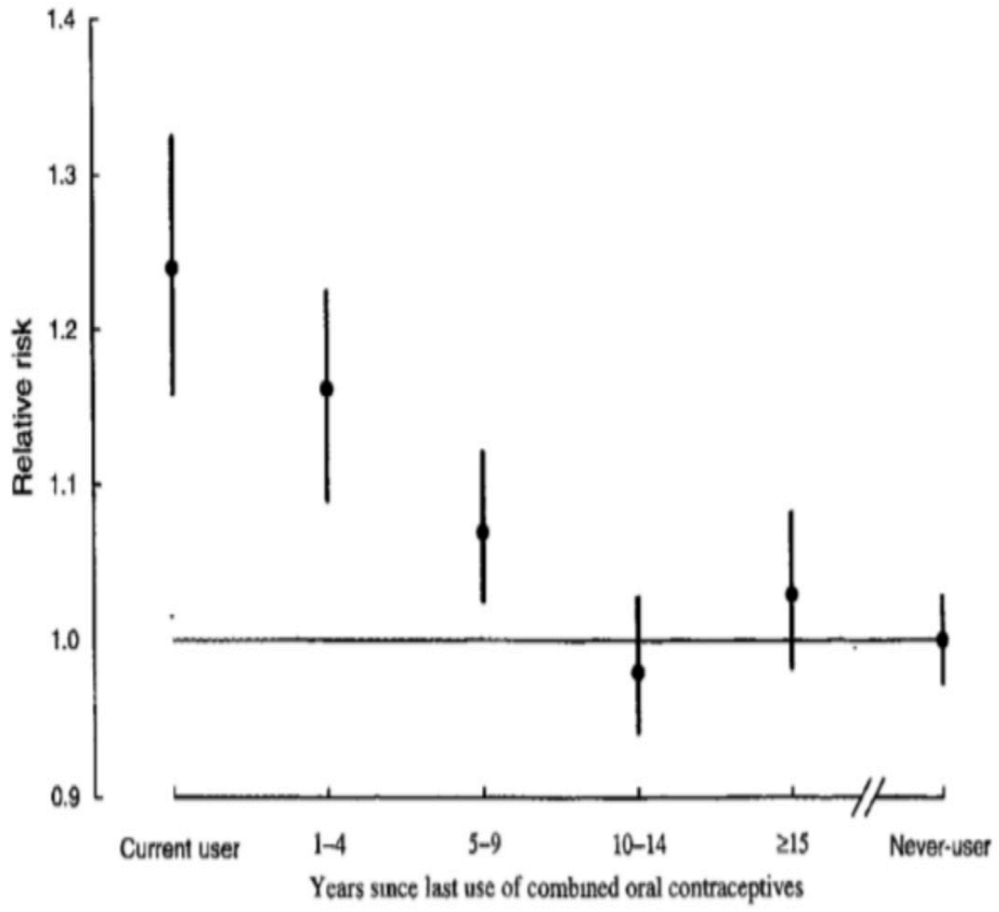
Endomètre



Colorectal



COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. LANCET. 1996



- N= 53297 femmes atteintes de cancer du sein et 100 239 femmes non atteintes
- Multicentrique : 54 études / 25 pays

- KS : RR =1.2 si COP **et** jusqu'à 10 ans après son arrêt
- **Pas d'excès significatif de risque de cancer du sein, 10 ans ou plus après l'arrêt** (RR = 1,01 [0,96-1,05], NS)
- Les KS chez les femmes après COP étaient cliniquement moins avancés (p = 0,002)

MORCH LS, ET AL. N ENGL J MED. 2017

- 1,8M de femmes (15-49a)
- suivies en moyenne pendant 10,9 ans
- 11 517 cas de KS apparus
- Augmentation absolue chez les utilisatrices actuelles ou récentes **de tout contraceptif hormonal**

Table 2. Relative Risk of Breast Cancer, According to Duration of Use of Hormonal Contraceptives and Time since Last Use, among Women Followed until December 31, 2012.

Variable	No. of Person-Yr	No. of Breast-Cancer Events	Age-Adjusted Incidence Rate (no. of events/ 100,000 person-yr)	Adjusted Relative Risk (95% CI)*	P Value†	Age-Adjusted Risk Difference (95% CI) (no. of events/ 100,000 person-yr)
Never used hormonal contraception	7,815,180	5955	55	1.00 (Reference)		Reference
Used hormonal contraception >6 mo previously	4,348,722	2883	58	1.08 (1.03 to 1.13)		3 (1 to 6)
Duration of current or recent use of hormonal contraception‡						
Any hormonal contraception	7,308,437	2679	68	1.20 (1.14 to 1.26)	0.002	13 (10 to 16)
<1 yr	1,170,657	266	58	1.09 (0.96 to 1.23)		3 (−5 to 10)
1 to <5 yr	3,339,451	909	64	1.18 (1.10 to 1.27)		9 (4 to 13)
5 to 10 yr	2,118,912	899	69	1.24 (1.15 to 1.34)		14 (9 to 19)
>10 yr	679,417	605	74	1.38 (1.26 to 1.51)		19 (13 to 25)
Combined oral contraceptives	6,424,088	1935	68	1.19 (1.13 to 1.26)	<0.001	13 (10 to 17)
<1 yr	1,084,435	194	54	1.03 (0.89 to 1.19)		−1 (−8 to 8)
1 to <5 yr	2,980,688	603	64	1.17 (1.07 to 1.27)		9 (3 to 14)
5 to 10 yr	1,808,425	652	70	1.27 (1.16 to 1.38)		15 (8 to 21)
>10 yr	550,540	486	76	1.46 (1.32 to 1.61)		21 (14 to 28)

Table 3. Relative Risk of Breast Cancer, According to Time since Use and Duration of Use of Any Type of Hormonal Contraception, among Women Followed until December 31, 2012.*

Duration of Use of Hormonal Contraceptive	Relative Risk of Breast Cancer (95% CI)		
	<1 Yr since Recent Use	1 to <5 Yr since Recent Use	5 to 10 Yr since Recent Use
<1 yr	0.96 (0.78–1.19)	0.96 (0.85–1.09)	1.01 (0.88–1.15)
1 to <5 yr	1.04 (0.88–1.23)	1.06 (0.96–1.18)	1.07 (0.94–1.20)
5 to 10 yr	1.33 (1.11–1.59)	1.16 (1.02–1.33)	1.30 (1.06–1.58)
>10 yr	1.52 (1.17–1.98)	1.16 (0.89–1.49)	NA†

Table 4. Relative Risk of Breast Cancer among Women Using Various Types of Hormonal Contraception Who Were Followed until December 31, 2012.*

Variable	No. of Person-Yr	No. of Breast-Cancer Events	Age-Adjusted Incidence Rate	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	Age-Adjusted Risk Difference (95% CI)
			no. of events/100,000 person-yr		*no. of events/100,000 person-yr*
Never used hormonal contraception	7,815,180	5955	55	1.00 (Reference)	Reference
Used hormonal contraception >6 mo previously	4,348,722	2883	58	1.08 (1.03 to 1.13)	3 (1 to 6)
Current or recent use of combined hormonal contraception					
Oral combined ethinyl estradiol, 50 μg					
Norethisterone	52,895	23	46	1.01 (0.67 to 1.52)	−9 (−30 to 12)
Levonorgestrel	73,125	54	64	1.21 (0.93 to 1.59)	9 (−9 to 27)
Oral combined ethinyl estradiol, 20 to 40 μg					
Norethisterone	153,603	39	67	1.09 (0.80 to 1.50)	12 (−12 to 35)
Levonorgestrel	638,936	380	72	1.33 (1.20 to 1.48)	17 (9 to 25)
Norgestimate	635,732	180	72	1.22 (1.20 to 1.48)	18 (5 to 30)
Desogestrel	1,453,690	368	64	1.12 (1.01 to 1.25)	9 (1 to 17)
Gestodene	2,633,355	705	69	1.20 (1.11 to 1.30)	14 (8 to 20)
Drospirenone	503,700	102	60	1.05 (0.86 to 1.28)	6 (−8 to 20)
Cyproterone	272,804	77	90	1.44 (1.15 to 1.81)	36 (11 to 60)
Estradiol valerate and dienogest	6,380	7	101	1.62 (0.77 to 3.41)	46 (−30 to 122)
Nonoral combined hormonal contraception					
Patch	10,842	2	60	0.85 (0.21 to 3.41)	5 (−1 to 11)
Vaginal ring	91,313	20	53	0.97 (0.62 to 1.50)	−2 (−32 to 28)
Current or recent use of progestin-only products					
Oral contraceptive					
Norethisterone	128,848	78	58	1.00 (0.80 to 1.25)	3 (−10 to 16)
Levonorgestrel	10,547	16	102	1.93 (1.18 to 3.16)	47 (−4 to 99)
Desogestrel	77,847	42	69	1.18 (0.87 to 1.60)	14 (−8 to 36)
Nonoral contraceptive					
Implant	42,217	9	46	0.93 (0.48 to 1.79)	−9 (−42 to 25)
Levonorgestrel-releasing intrauterine system	503,441	571	70	1.21 (1.11 to 1.33)	16 (9 to 22)
Depot medroxyprogesterone acetate	19,308	5	51	0.95 (0.40 to 2.29)	−4 (−49 to 42)

* Recent use was defined as discontinuation of hormonal contraception within the previous 6 months.
† Relative risks were adjusted for age, calendar year, level of education, the polycystic ovary syndrome, endometriosis, parity, and family history of premenopausal breast or ovarian cancer.

- 1,8M de femmes (15-49ans)
- suivies en moyenne pendant 10,9 ans
- 11 517 cas de KS apparus
- Augmentation absolue chez les utilisatrices actuelles ou récentes **de tout contraceptif hormonal**

Table 3. Relative Risk of Breast Cancer, According to Time since Use and Duration of Use of Any Type of Hormonal Contraception, among Women Followed until December 31, 2012.*

Duration of Use of Hormonal Contraceptive	Relative Risk of Breast Cancer (95% CI)		
	<1 Yr since Recent Use	1 to <5 Yr since Recent Use	5 to 10 Yr since Recent Use
<1 yr	0.96 (0.78–1.19)	0.96 (0.85–1.09)	1.01 (0.88–1.15)
1 to <5 yr	1.04 (0.88–1.23)	1.06 (0.96–1.18)	1.07 (0.94–1.20)
5 to 10 yr	1.33 (1.11–1.59)	1.16 (1.02–1.33)	1.30 (1.06–1.58)
>10 yr	1.52 (1.17–1.98)	1.16 (0.89–1.49)	NA†

PLAN

1) Contraception et risque de mastopathie bénigne ; risque d'évolution vers un KS

2) Cancer du sein et contraception

3) **Femmes à risque et contraception**

4) Contraception après KS

FEMMES À RISQUE ET CONTRACEPTION

ATCD familiaux de cancer du sein

- Revue de la littérature de 10 études et d'une méta-analyse (sur 54 études) publiées entre 1996 et 2008
- **Pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les patientes prenant un COP et ayant des antécédents familiaux de cancer du sein**
- *Doute persistant pour les contraceptions orales prises avant 1975 (4 études)*

Gaffield ME et al. Contraception. 2009

BRCAm

- Méta-analyse sur 18 études regroupant 2855 femmes avec un cancer du sein
- **Pas d'augmentation significative du risque** :

- RR = 1,13, IC95% [0,88-1,45]
- BRCA1 : RR = 1,09, IC95% [0,77-1,54]

- BRCA2 : RR = 1,15, IC 95% [0,61-2,18]

- *Surrisque significatif pour les CO avant 1975 (RR : 1,47, IC95% [1,06- 2,04]),* **non retrouvé pour les CO récentes (RR : 1,17, IC95% [0,74- 1,86])**

Iodice S, et Al. Eur J Cancer. 2010

PLAN

1) Contraception et risque de mastopathie bénigne ; risque d'évolution vers un KS

2) Cancer du sein et contraception

3) Femmes à risque et contraception

4) **Contraception après KS**

CONTRACEPTION APRÈS KS

2.4 % des KS avant 35 ans

6.6% des KS avant 40 ans

=> Besoin d'une contraception

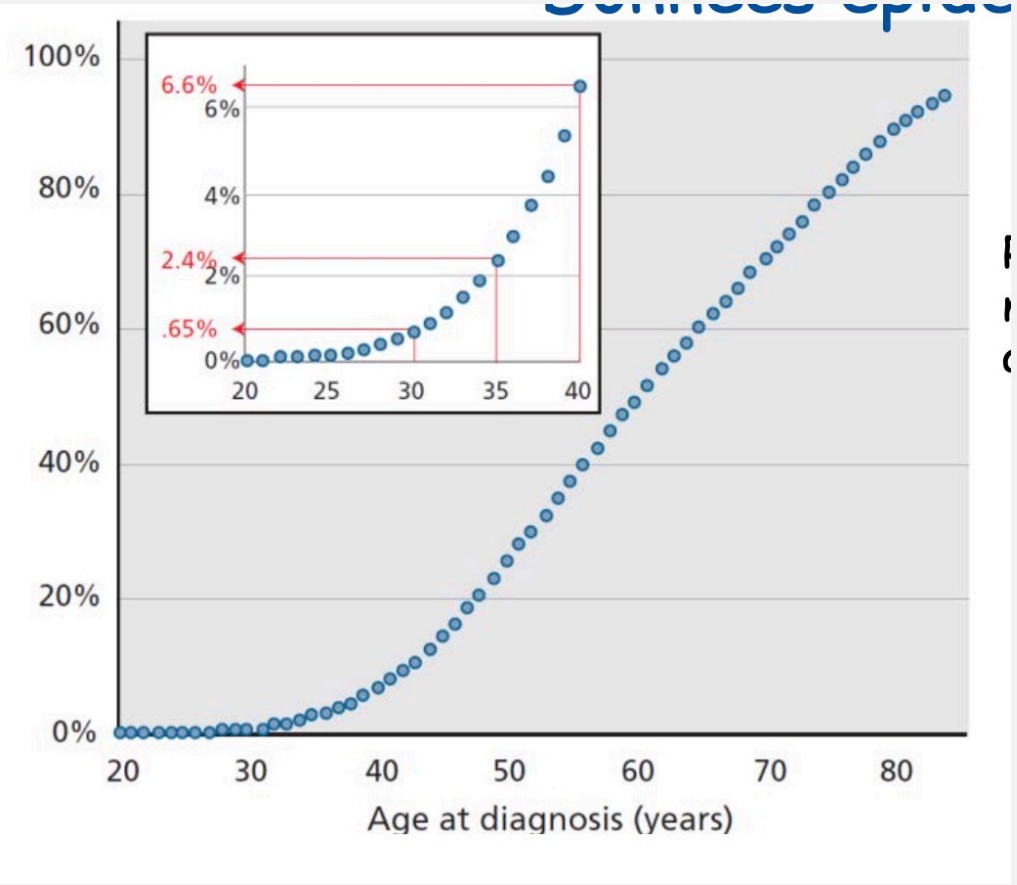
=> Traitements tératogènes

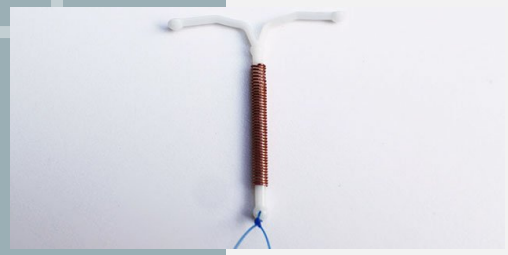
=> CIF aux traitements hormonaux

DIU au cuivre

Préservatif

Ligature des trompes





CONCLUSION, TAKE HOME MESSAGE

- **On se détend** : Résultats contradictoires et même si augmentation du risque pendant et après utilisation RR 1.2 en moyenne
- Pas de CI à l'utilisation de contraception hormonale : si pathologie bénigne du sein, si ATCD familiaux **et même si** mutation BRCA
- En pratique de gynécologue médicale : On respecte les CI formelle et relative liées à l'utilisation de la COP. On réfléchit à 2 fois entre 35-40 ans. **On fait pas après 40 ans**.