

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2006
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Contraception et cancers

O. GRAESSLIN¹, C. QUÉREUX¹, D. FORTIER¹, M. ESPIÉ²
(Reims, Paris)

Deux principales questions se posent [13] : la contraception augmente-t-elle le risque de développer un cancer et quelle contraception utiliser après cancer, en particulier hormonodépendant, chez les femmes dont la fécondité reste préservée après traitement du cancer ?

LA CONTRACEPTION AUGMENTE-T-ELLE LE RISQUE DE CANCER ? [1, 13]

Cette interrogation concerne les cancers hormonodépendants et le sein en particulier. Elle a été relancée en août 2005 par la parution d'un avis alarmant du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) sur le risque cancéreux, en particulier du sein, chez les utilisatrices de pilule estroprogestative [8]. Cet avis ne repose pas sur une étude nouvelle mais sur une actualisation de données connues ; ses conclusions restent toutefois pondérées : « **l'utilisation des contraceptifs oraux modifie légèrement le risque de cancer, en l'aug-**

1. Institut Mère Enfant Alix de Champagne – CHU Reims – 51092 REIMS CEDEX
2. Centre des maladies du sein – Hôpital Saint Louis – 75475 PARIS CEDEX 10

mentant au niveau de certains sites : sein, col, foie, et en le réduisant en d'autres : endomètre, ovaires ».

LES DONNÉES CONCERNANT LE SEIN

Avec la contraception estro-progestative

– Globalement, la majorité des études un peu anciennes n'ont pas retrouvé d'élévation du risque de cancer du sein sous contraception orale. Il en est ainsi de la méta-analyse de Romieu [39] : dans les 27 études cas-témoins, il n'y a pas d'association retrouvée pour 24 études, alors que, pour 3 d'entre elles, le risque est augmenté. Il n'y a pas d'augmentation du risque en fonction de la durée et, à plus de 10 ans, le risque relatif (RR) est de 1,14 (IC à 95 % : 0,9-1,4). Toutefois le RR atteint 1,72 (1,3-2,1) pour 4 ans de prise avant une première gestation. Dans les 5 études prospectives, il n'apparaît pas d'effet délétère avec un RR à 1,06 (0,92-1,22). La méta-analyse de Thomas [52] a repris 15 études cas-témoins sans montrer d'élévation du risque : RR = 1 (1-1,1) et 5 études prospectives où il n'y a pas non plus d'élévation du risque avec un RR à 1,04 (0,96-1,13) sans augmentation de risque en fonction de la durée d'utilisation.

– Depuis 1996, la **méta-analyse de référence** est celle du *Collaborative Group and Hormonal Factors in Breast Cancer* parue dans le *Lancet* [10]. Cette méta-analyse regroupe 54 études conduites dans 25 pays, surtout en Europe et en Amérique du Nord, 10 de cohorte et 44 cas-témoins. Elle étudie un ensemble de 153 536 femmes dont 53 297 atteintes de cancer du sein. L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer du sein était de 49 ans, 9 % des femmes avaient moins de 35 ans, 25 % étaient âgées de 35 à 44 ans, 33 % de 45 à 54 ans et 33 % avaient 55 ans et plus. Dans l'ensemble, le risque de cancer du sein des femmes ayant pris la pilule à un moment de leur vie par comparaison aux femmes ne l'ayant jamais prise était discrètement augmenté à 1,07. Pour les femmes en cours d'utilisation, **le risque relatif était de 1,24** (1,15-1,33) et cette augmentation apparaissait transitoire, décroissant après l'arrêt de la pilule et disparaissant après 10 ans : RR à 1,01 (0,96-1,05).

L'interprétation de ces chiffres mérite une réserve car il y a **un biais de diagnostic** possible et majeur lié au diagnostic du cancer, la différence observée pouvant être due à un meilleur suivi des consul-

tantes ; à l'inverse, la diminution avec le temps d'arrêt pourrait être aussi due à un relâchement du suivi chez les patientes qui ne sont plus sous contraception hormonale.

Parmi les autres renseignements intéressants de cette méta-analyse, il faut retenir un risque plus important en cas de début de prise avant 20 ans (RR = 1,22) et une tendance à l'augmentation du risque avec la durée d'utilisation (RR à 1,16 pour 10 à 14 ans d'utilisation). À l'inverse, dans cette étude, l'augmentation du risque était la même chez les nullipares et, chez les autres, l'âge au moment de la première grossesse n'était pas un facteur de risque. Dans le cas des femmes à antécédents familiaux de cancer du sein, l'emploi des contraceptifs oraux ne semblait pas faire augmenter particulièrement le risque. Enfin les cancers du sein chez les femmes ayant utilisé la pilule ont été plus souvent découverts à un stade local : RR = 0,88 (0,81-0,95) et le taux de métastases apparaissait également moindre (RR = 0,70).

Dans cette étude, il n'y a toutefois pas de réponse claire sur le risque lié à la dose ou au type de contraception orale ni sur la durée de celle-ci. En tout cas, la majoration du risque en cours d'utilisation et sa réduction après son arrêt sont en faveur d'un effet **promoteur** d'une tumeur déjà initiée (comme au cours d'une grossesse) et non pas d'un effet carcinogénétique initiateur de tumeur.

Les études plus récentes

Elles n'ont globalement pas apporté d'idées nouvelles mais ne remettent pas en cause la conclusion d'un **effet modeste promoteur** rapporté dans l'étude de référence du *Lancet*.

- L'étude de Newcomb [33] cas-témoins compare 6 751 cas appariés à 9 311 témoins et montre un RR à 1,1 (1-1,02) sans décrire d'augmentation du risque en fonction de la durée mais signalant un risque élevé chez les femmes de moins de 45 ans en cas d'utilisation récente RR = 2 (1,1-3,9).

- Dans l'étude de cohorte de la *Nurse's Health Study* [19], de 1976 à 1992 avec douze ans de suivi, 3 383 cas de cancers ont été observés. Il n'y a pas d'élévation du risque lié à la contraception orale : RR=1,11 (0,94-1,32) y compris pour des durées de prise supérieures à 10 ans, sans élévation du risque chez les femmes de moins de 45 ans. Enfin, il n'a pas été noté d'élévation du risque pour 5 ans ou plus d'utilisation avant une première grossesse : RR = 0,57 (0,24-1,31).

- L'étude multicentrique américaine [24] est une enquête nationale menée auprès de 4 575 femmes atteintes d'un cancer du sein et de 4 682 contrôles ajustés en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, de la présence ou non d'antécédent de cancer. Toutes les candidates,

âgées de 35 à 64 ans, ont répondu à un questionnaire. Sur l'ensemble de la cohorte, 77 % des cancéreuses, et 79 % des témoins avaient eu recours à une contraception orale. Le RR en cours d'utilisation est à 1 (0,8-1,3) et le RR après l'arrêt est à 0,9 (0,8-1). Il n'y a pas de lien avec la durée d'utilisation ou la dose d'estrogène ni en cas d'utilisation à un jeune âge ou d'antécédent familial de cancer du sein.

- L'étude de Kumle [23] est une étude de cohorte prospective menée en Norvège et en Suède de 1991 à 1999 chez 13 027 femmes ayant rempli un questionnaire : 1 008 cancers infiltrants sont apparus. Le risque relatif en cours d'utilisation est de 1,6 (1,2-2,1), comparable entre une contraception estroprogestative et une contraception purement progestative. Il y a dans cette étude un effet durée significatif avec $p = 0,005$.

Contraception orale et histologie des cancers du sein

Selon l'étude cas-témoins conduite aux États-Unis par Newcomer [34] ayant comparé 493 cancers lobulaires à 5 510 cancers canauxaires et 9 311 témoins, le risque de cancer lobulaire est plus élevé RR : 2,6 (1,7,1), risque certainement plus net en cas d'utilisation récente. Il n'y a par contre pas d'association significative avec le carcinome intracanauxaire RR = 1,2 (0,8-1,9), ce qui est aussi le cas dans l'étude Claus [7] cas-témoins menée chez 875 femmes atteintes d'un carcinome canauxaire *in situ* appariées à 999 témoins aux USA. L'odd ratio est de 1 (0,8-1,2), sans effet durée ni effet dose ni différence en fonction du type d'hormone ou de l'âge à la première utilisation ou encore des antécédents familiaux.

Contraception et BRCA

L'utilisation de contraception orale a été étudiée dans des familles porteuses des gènes de prédisposition BRCA1 et BRCA2.

- L'étude Narod [30] cas-témoins a comparé 1 311 femmes avec mutation authentifiée appariées à 1 311 témoins. En cas de mutation BRCA2, il n'y a pas d'élévation du risque OR = 0,94 (0,72-1,24). En cas de mutation BRCA1, il y a une discrète élévation : OR = 1,2 (1,02-1,40). L'OR est augmenté pour une prise avant l'âge de 20 ans, pour plus de 5 ans de prise, si le diagnostic a lieu avant 40 ans et enfin si la prise a lieu avant 1975, ce qui a été le cas de 50 % de la population et sous-entend l'utilisation de contraceptifs plus dosés.

- Dans l'étude cas-témoins australo-américaine conduite par Milne [26] comparant 1 156 cancers du sein diagnostiqués avant 40 ans (47 BRCA1 et 36 BRCA2) comparés à 815 témoins, le RR en cas de mutation BRCA1 est à 0,22 (0,10- 0,49) ; il est plus élevé, non signi-

CONTRACEPTION ET CANCERS

ficatif pour le BRCA2 avec OR à 1,02 (0,34-3,09) alors qu'en l'absence de mutation, l'OR est à 0,93 (0,69-1,24).

De ces travaux, on peut penser que l'utilisation de **la contraception orale n'augmente pas les malchances de cancer en cas de mutation BRCA1 ou 2.**

Contraception progestative et cancer du sein

Globalement, les résultats sont contradictoires et de faible niveau de preuve. De plus, ils ne renseignent aucunement sur les progestatifs couramment prescrits en France à base de nomégestrol, chlormadinone ou promégestone. En effet, la plupart des molécules utilisées dans la littérature internationale sont l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), le lévonorgestrel ou la noréthistérone.

On dispose de 4 études principales :

- Dans la cohorte NOWAC (*Norwegian Women and Cancer Study*), l'étude de 96 362 femmes dont 851 cancers après ajustement montre un RR de 1,14 (0,77-1,70) avec des progestatifs purs [12].

- Dans la cohorte NSWLH (*Norwegian-Swedish womens' life style and health cohorte study*), norvégienne et suédoise [23], 13 027 femmes de 30 à 49 ans chez lesquelles 1 008 cancers ont été observés. Le RR est identique pour les contraceptions estroprogestative : 1,5 (1-2) et progestative RR 1,6 (1-2,4).

- Dans l'étude cas-témoins néo-zélandaise de Skegg [45] l'observation a porté sur 891 femmes atteintes de cancer, âgées de 25 à 54 ans appariées à 1 864 témoins. Les progestatifs seuls (lévonorgestrel ou noréthistérone) sont utilisés par 6,9 % des cas de cancers du sein et 4,4 % des témoins. Le RR est de 1,1 (IC : 0,73-1,5) mais il est plus élevé avant 34 ans : RR 2,30 (1,2-4,3). Le risque est augmenté si l'utilisation d'une pilule progestative a eu lieu dans les 10 dernières années: RR = 1,6 (1-2,4) et, à l'inverse, le risque est diminué si l'utilisation remonte à plus de 10 ans auparavant RR = 0,44 (0,22-0,90).

- Dans l'étude cas-témoins conduite en Afrique du Sud par Shapiro [43] et comparant 419 femmes atteintes *versus* 1 625 témoins utilisant une contraception par MPA injectable *versus* des estroprogestatifs, le risque relatif est à 0,9 (0,7-1,2) *versus* 1,2 sous estroprogestatifs. Il n'y a pas d'effet durée ni en fonction du délai par rapport à la dernière utilisation. Par contre, en cours d'utilisation, le risque paraît majoré entre 35 et 44 ans, RR = 2,3 (1,3-4,1).

- L'étude de Strom [47] a porté sur 4 575 cancers du sein diagnostiqués entre 1994 et 1998 appariés à 4 682 témoins, la contraccep-

tion étant assurée par soit le MPA injectable soit des implants au lévonorgestrel. Le RR est à 0,9 (0,7-1,2) sans noter de différence notable selon l'utilisation en cours ou l'utilisation dans les 5 ans ou encore un début d'utilisation avant l'âge de 35 ans. Il n'y a pas dans ce travail d'effet durée et globalement on peut conclure à l'absence d'augmentation du risque avec les progestatifs implantables.

On retiendra de **la contraception progestative qu'elle ne semble pas avoir d'effet protecteur sur le sein, sans pour autant augmenter significativement le risque mammaire.** L'excès de cancers du sein chez la femme jeune, observé par certains, est peut-être lié à un biais de surveillance mais un éventuel effet promoteur n'est pas exclu.

Mortalité par cancer du sein et contraception orale

Il est très important de souligner qu'il n'y a pas d'augmentation de mortalité par cancer du sein liée à la contraception orale. Trois études ont étudié ce paramètre :

- L'étude prospective de l'*Oxford Family Planning Association* [57] est une étude de cohorte anglaise basée sur un registre de cancer et portant sur 1 732 femmes suivies pendant plus de 25 ans ; le RR est de 0,8 (0,5-1,2), non significatif.

- L'étude des infirmières américaines [9] montre un risque relatif à 1,09 (0,87-1,36) y compris en cas d'antécédents familiaux mais le RR est augmenté en cours d'utilisation : 1,63 (1,07-2,49).

- L'étude du *Royal College of General Practitioners* [4] a porté sur 48 000 anglaises dont la moitié étaient sous contraception orale suivie pendant plus de 25 ans. Il n'y a aucune différence significative de mortalité par cancer du sein selon l'utilisation ou non de la contraception orale RR = 1,1 (0,8-1,4).

CONTRACEPTION ET CANCER DU COL

Il est admis que la contraception orale est associée à une augmentation du risque de CIN de haut grade et de cancer infiltrant depuis trois méta-analyses :

– Celle de Delgado [11] rapportée en 1992 comportant 18 études et celle de Schlesselman [42] en 1995 sur 11 études concluaient à une légère augmentation du risque.

– La méta-analyse la plus récente est celle de Smith parue en 2003 [46] à propos de 28 études dont 4 de cohorte ou cas-témoins portant sur 12 531 femmes ayant un cancer du col. Il y a une légère augmentation du risque corrélée avec la durée de prise : RR = 1,1 (1,1-1,2) pour moins de 5 ans de prise, 1,6 (1,4-1,7) pour 5 à 9 ans de prise et 2,2 (1,9-2,4) pour 10 ans et plus de prise. Le risque se normalise après 8 ans sans pilule.

– Il faut ajouter la cohorte de l'Université d'Oxford [54] dont la réanalyse montre une étroite relation entre l'usage de la contraception orale et la durée de prise après 8 ans : le RR est de 6,1 (2,5-17,9) par rapport à des non-utilisatrices.

Il n'est pas douteux que le facteur de risque essentiel de cancer du col est le **portage prolongé d'HPV**. Il est possible que l'augmentation du risque soit lié à une non-protection vis-à-vis des IST des femmes sous pilule, moins enclines que les autres à utiliser des méthodes barrières que les patientes ne prenant pas la pilule. L'étude de Moreno [29] souligne le risque de l'HPV en montrant que sous pilule il n'y a pas d'augmentation du risque chez les patientes HPV négatives alors que le risque augmente chez les femmes HPV positives : RR à 1,29 (0,88-1,91) pour les cancers infiltrants et 2,54 (0,95-6,78) pour les *in situ*. L'étude de Castle [6] ne confirme pas cette idée chez 1 812 femmes HPV positives suivies 10 ans, ne trouvant pas de corrélation avec la pilule : RR = 0,61 (0,32-1,1) mais avec le **tabac** RR=4,3 (2-9,3) à plus d'un paquet par jour et 2,9 (1,4-6,1) à moins d'un paquet par jour.

Toutes les études souffrent de biais possibles liés à la pratique d'un dépistage augmenté chez les femmes suivies du fait de la contraception, mais il semble y avoir une modeste élévation, en soulignant toutefois l'importance des cofacteurs : tabac, pratiques sexuelles et surtout le portage d'HPV ; on sait en effet le rôle promoteur possible des hormones, E2 en particulier, sur l'expression des gènes de l'HPV, E6 et E7 notamment, facilitant l'intégration du génome viral et la prolifération cellulaire.

Il paraît surtout important de redire que le cancer du col est précédé d'une longue période de pré-cancer (CIN de haut grade) avant que la basale ne soit franchie, ce qui laisse tout le temps à un **dépistage**, par frottis ou peut-être, dans un avenir proche, par *testing* viral couplé ou non au frottis en dépistage primaire.

CONTRACEPTION ET CANCER DU FOIE

- La principale méta-analyse [42] regroupe sept études entre 1986 et 1993 et retient un OR à 1,91 à 4 ans de prise de pilule, 3,06 à 8 ans et 4,12 à 12 ans mais elle ne tient pas compte des facteurs de risque habituels du cancer du foie : alcool, cirrhose et hépatite B.

- Une étude cas-témoins restreinte aux cas sans infection VHB et VHC et sans signe de cirrhose du foie retrouve toutefois des risques du même ordre RR = 2,8 (1,2-6,3), stable après 6 ans RR = 2,3 (1-5). Cette étude manque néanmoins de puissance avec seulement 51 cas observés [50].

La littérature signale donc une **légère augmentation** mais le nombre de cas observés n'en sera guère changé du fait de la fréquence très rare de ce cancer, que l'on estime à 33 cas nouveaux par an en France dans la tranche des 15-44 ans [38].

CONTRACEPTION ET MÉLANOME

Si l'étude des infirmières américaines [15] a montré une élévation du RR à 2 (1,2-3,4) majorée par une prise supérieure à 10 ans, RR=3,4 (1,7-7), deux méta-analyses et une étude de cohorte n'ont pas confirmé ces chiffres :

- Celle publiée en 1997 porte sur 18 études cas-témoins [36] et n'observe pas d'augmentation : OR = 0,95 (0,87-1,04).

- Celle publiée en 2002 relate 10 études cas-témoins [21] et note après au moins un an de pilule un OR à 0,86 (0,74-1,01), à propos de 239 cas appariés à 3 199 témoins. Il n'y a pas de lien décrit avec l'âge lors de l'utilisation ni avec la durée d'utilisation.

- L'étude de cohorte de Vessey [56] s'est intéressée aux pathologies cutanées et à la contraception orale entre 1968 et 1974 chez 17 032 femmes suivies jusqu'en 1994 : 48 mélanomes sont apparus soit un risque relatif à 0,8 (0,4-1,4).

L'hormonodépendance du mélanome avait été évoquée autrefois du fait d'une incidence élevée avant 50 ans et du fait de l'action des estrogènes sur l'augmentation des mélanocytes (mélasma de la grossesse). On sait maintenant que **le soleil est le facteur de risque principal**.

LA CONTRACEPTION PRÉVIENT CERTAINS CANCERS : UNE BONNE NOUVELLE SOUVENT MÉCONNUE

Plusieurs études épidémiologiques ont confirmé que la contraception orale combinée conférait une protection substantielle contre le cancer de l'ovaire et le cancer de l'endomètre. Cette protection est de longue durée. Plus récemment, certaines études ont montré que le risque de cancer colo-rectal pouvait être diminué chez les patientes sous contraception estroprogestative. Cette diminution du risque montre que **la pilule peut avoir un rôle anti-carcinogène** venant contrebalancer les éventuels effets annoncés de promotion, du cancer du sein en particulier.

Il faut néanmoins garder à l'esprit que les études épidémiologiques traitant de ce sujet sont essentiellement des études observationnelles, mais dont la puissance est incontestable du fait de larges effectifs de patientes. Il faut aussi noter l'hétérogénéité de certaines séries quant au type et aux doses de molécules utilisées, aux durées de prise, au profil des utilisatrices et aux facteurs environnementaux.

Les données concernant l'ovaire

La protection conférée par la pilule estroprogestative vis-à-vis du cancer de l'ovaire est l'un des faits les mieux établis, avec un support biologique fort pour conforter cette hypothèse. En effet, une des hypothèses étiologiques dominante dans la genèse du cancer de l'ovaire est le traumatisme épithélial répété engendré par les ovulations. La pilule, par le blocage de la FSH et de la LH, inhibe la folliculogénèse et l'ovulation [53]. Elle diminue également la sécrétion de testostérone, connue pour stimuler l'épithélium ovarien. La pilule diminue également l'IGF1, agent mitogène. Des études déjà anciennes avaient montré que, sous pilule, le risque de kyste fonctionnel était diminué, ainsi que le risque de kyste séreux (OR = 0,4 : 0,01-0,9).

Les principales études

Depuis 1977, plus d'une dizaine d'études publiées ont suggéré que les femmes sous pilule étaient à moindre risque de cancer de l'ovaire :

- En 1983, les résultats d'une étude préliminaire publiée dans le *New England Journal of Medicine* par la « *Cancer and Steroid Hormon study of the center for disease control* » (CASH) a établi que l'utilisation de la pilule diminuait le risque de cancer de l'ovaire, que le risque décrois-

sait en fonction de la durée de prise et que l'effet persistait longtemps après l'arrêt de la pilule [49].

- En 1987, une large étude cas-contrôle utilisant les mêmes données (CASH), incluant 546 femmes de 20 à 54 ans avec un cancer de l'ovaire et 4 228 contrôles, a rapporté un RR de 0,6 pour les femmes ayant utilisé la pilule, comparé à celles ne l'ayant jamais utilisée [49]. L'effet protecteur était noté chez celles qui avaient pris la pilule pendant au moins 3 à 6 mois, se prolongeant 15 ans après la cessation de prise. Cette protection était indépendante du type de pilule et concernait tous les types de cancer épithélial de l'ovaire.

- Dans l'étude « *Oxford Family Planning Association Contraceptive Study* » rapportée en 1995 [55], 17 032 femmes ont été recrutées parmi 17 centres de planification en Angleterre et en Écosse entre 1968 et 1974. Plus de 15 000 femmes ont été observées jusqu'à l'âge de 45 ans. Parmi celles-ci, 5 881 n'avaient jamais utilisé la pilule, 3 520 femmes l'avaient utilisée pour une durée de 8 ans ou plus et 5 891 d'entre elles pour des durées variables. Le RR de cancer de l'ovaire pour celles ayant utilisé la pilule par rapport à celles qui ne l'avaient jamais utilisée était de 0,4 avec une très forte corrélation négative entre la durée d'utilisation de la pilule et le risque de cancer de l'ovaire.

- Dans une étude cas-contrôle australienne [44] incluant 794 femmes avec un cancer épithélial de l'ovaire et 853 contrôles, les effets de la pilule ont été évalués par rapport au nombre estimé de cycles ovulatoires. Le risque relatif de cancer de l'ovaire diminuait de 7 % par année d'utilisation de la pilule et persistait plus de 15 ans. Il a également été montré que l'utilisation de la pilule avant la première grossesse avait un effet bénéfique.

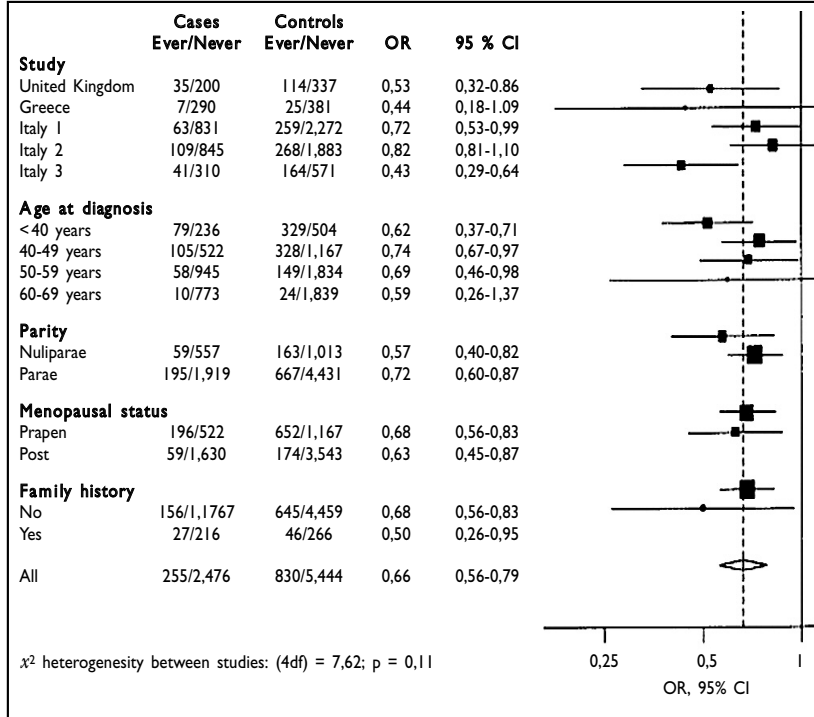
- Dans l'une des méta-analyses les plus récentes [5] compilant les données de 6 études cas-témoins réalisées entre 1978 et 1999, on retrouve un OR à 0,66 (0,56-0,79), avec une diminution du risque persistant bien au-delà de l'arrêt de la pilule (Figure 1).

Contraception, cancer de l'ovaire et doses d'estrogènes et de progestatifs

- Dans une étude cas-contrôle récente, le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes sous pilule est établi en fonction des doses d'estrogène et de progestatif. 747 femmes de 20 à 69 ans ayant un cancer épithélial de l'ovaire diagnostiqué entre 1994 et 1999 ont été comparées à 1 307 patientes contrôles. Pour les patientes sous pilule, le RR de cancer de l'ovaire était diminué de 40 %. La protection conférée par la pilule est apparue indépendante de la dose d'estrogène ou de progestatif : les femmes utilisant la pilule avant 1972, ces pilules conte-

CONTRACEPTION ET CANCERS

Figure 1. Résultats de la méta-analyse de Bosetti concernant le risque de cancer de l'ovaire chez les utilisatrices de COP [5]



nant en général 50 μg d'estrogène ou plus, étaient protégées de la même façon que les patientes ayant pris une pilule après les années 1980, lorsque les pilules contenaient moins de 50 μg d'estrogène [32].

– Une étude récente et similaire réalisée aux États-Unis a permis d'évaluer le risque de cancer de l'ovaire chez les patientes sous mini-pilule à 30 μg ou 20 μg d'estrogène. Cette étude a clairement montré que les faibles doses conféraient le même type de protection [40].

Contraception, cancer de l'ovaire, familles à risque ou porteuses de mutations BRCA1 ou 2

Les gènes de prédisposition de type BRCA exposent au risque de cancer de l'ovaire : 40 à 50 % pour BRCA1, 10 à 25 % pour BRCA2.

– Dans l'étude CASH, Gross et Schlesselman [16] montraient que les femmes qui avaient une histoire familiale de cancer de l'ovaire et

qui utilisaient la contraception estroprogestative pendant 10 ans pouvaient réduire leur niveau de risque de cancer de l'ovaire en dessous de celui des femmes sans histoire familiale et qui n'utilisaient pas la contraception estroprogestative.

- Narod [31] dans une étude portant sur 207 patientes ayant une mutation de type BRCA1 (179 cas) ou BRCA2 (28 cas) appariées à 161 de leurs sœurs comme témoins, retrouve une diminution du risque de cancer de l'ovaire chez ces femmes ayant cette prédisposition génétique (OR = 0,5 [0,3-0,8]). Le risque est d'autant plus réduit que la durée de la prise est longue avec une réduction de 60 % du risque chez les patientes prenant la pilule pendant 6 ans et plus. Cette réduction du risque est observée tant pour BRCA1 que pour BRCA2. Les mêmes constatations sont faites par Mc Guire [25] en 2004, avec un RR à 0,54 (0,26-1,13) en cas de mutation contre un RR à 0,55 (0,41-0,73) en l'absence de mutation. La réduction du risque est de 13 % par année d'utilisation de la pilule en cas de mutation et de 6 % en son absence.

- Whittemore [59] chez 451 femmes ayant une mutation (dont 147 sont atteintes d'un cancer de l'ovaire) établit la même protection avec un odd ratio à 0,62 (0,35-1,09) pour 6 ans et plus d'utilisation, avec une décroissance de 5 % par année d'utilisation.

- Les seules données contradictoires portant sur cette population génétiquement prédisposée viennent de l'étude de Modan [27] où, dans une population de 840 femmes avec un cancer de l'ovaire dont 144 ont une mutation, la réduction du risque liée à l'usage de la contraception n'est rapportée que chez les femmes sans mutation (RR=0,53 pour plus de 5 ans d'utilisation) contre un RR à 1,07 en présence de mutation. Le nombre de grossesses réduit cependant significativement ce risque.

Contraception, cancer de l'ovaire et type histologique

- **Tumeurs borderline** (malignité atténuée) : dans une revue de 12 études américaines comportant 370 patientes atteintes de tumeurs de l'ovaire à malignité atténuée, Harris [18] met en évidence une diminution du risque de 0,63 (0,4-0,9) pour plus de 5 ans de prise. Les mêmes constatations sont faites sur une étude de cohorte scandinave (13 551 femmes suivies de 1991 à 2000) [22].

- Les **patientes endométriosiques** ont un risque légèrement augmenté de développer un carcinome ovarien avec un OR à 1,32 (1,06-1,65) [28]. La prise de la contraception estroprogestative dans cette population réduit ce risque de façon significative [OR = 0,21 (0,08-0,58)].

CONTRACEPTION ET CANCERS

Les arguments épidémiologiques sont donc fortement en faveur d'une **réduction significative de risque de cancer de l'ovaire chez les patientes sous pilule et pour une durée prolongée**. Ceci peut plaider, dans certains pays, pour l'instauration de la pilule chez les femmes à risque, mais chez les femmes génétiquement prédisposées, l'annexectomie prophylactique reste la solution la plus pertinente au-delà d'un certain âge.

Les données concernant l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est le plus souvent un cancer estrogéno-dépendant qui survient dans plus de 90 % des cas chez la femme après la ménopause. Les facteurs de risque spécifiques connus comportent les traitements hormonaux à base d'estrogènes seuls, les antécédents d'infertilité, l'obésité, le tabac et l'hypertension artérielle.

Même si les contraceptifs combinés contiennent des estrogènes, la plupart des études épidémiologiques ont montré une réduction du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes utilisant la pilule comparativement à celles ne l'ayant jamais utilisée. L'effet protecteur de la pilule vis-à-vis du cancer de l'endomètre semble être **en rapport avec le progestatif** de synthèse contenu dans la pilule : sous contraceptif oral combiné, on observe une inhibition de la prolifération endométriale avec une atrophie des glandes qui sont fines et espacées, un stroma prédécidualisé et une réduction significative du nombre de vaisseaux spiralés.

Contraception, cancer de l'endomètre : les études épidémiologiques

La réduction du risque endométrial chez les femmes sous pilule est de l'ordre de 50 % et semble directement liée à la durée d'utilisation. Cette réduction persiste 15 à 20 ans après son arrêt.

- La première étude de l'OMS (*Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptive, 1988*) a en effet montré que le risque de carcinome endométrial chez les femmes qui avaient utilisé la pilule était estimé à 0,55. Cette étude était basée sur 130 cas et 835 contrôles issus de 9 centres [51].

- Plusieurs autres études sont venues confirmer ces données qui sont également valables chez les femmes jeunes développant un cancer endométrial [35, 58]. Une étude américaine [20] analysant les données de deux séries cas-témoins de cancer de l'endomètre a montré que le risque de cancer de l'endomètre était réduit chez les femmes

ayant utilisé la pilule pendant 5 ans, quel que soit le type de progestatif et la dose utilisés.

- Dans l'étude de Stanford [48], où 405 femmes atteintes de cancer invasif de l'endomètre ont été comparées à 297 contrôles, l'utilisation de la pilule était associée à un risque diminué de cancer de l'endomètre avec un OR à 0,4, sachant que les patientes ayant utilisé la contraception combinée pendant plus de 10 ans avaient un risque à 0,2, et que la protection conférée au-delà de 20 ans après l'arrêt de la pilule était encore significative (OR 0,7) par rapport à celles qui n'avaient pas utilisé la pilule. Cette corrélation négative avec le risque de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de pilule était diminuée chez les patientes nulligestes mais l'utilisation ultérieure d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ne modifie pas l'effet protecteur de la pilule vis-à-vis du cancer de l'endomètre.

- Une méta-analyse basée sur 10 études épidémiologiques [41] confirme la diminution de l'incidence de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de pilule (40 à 50 %) corrélée à la durée de prise (RR à 0,44 à 4 ans, 0,33 à 8 ans, 0,28 à 12 ans), persistant 10 à 20 ans après l'arrêt, que les pilules soient normodosées ou minidosées et concernant tous les types histologiques de cancer endométrial.

En pratique, et à partir du registre danois des cancers, un calcul prospectif sur l'effet préventif de la contraception orale combinée a été effectué. L'utilisation prolongée de la pilule permettrait, pour une année, de réduire le nombre de cancers de l'endomètre et de l'ovaire de 700 cas, pour une augmentation attendue de 135 cas de cancers du sein et du col [60]. Ainsi, il existe des arguments épidémiologiques solides pour confirmer **l'effet bénéfique de la pilule sur le risque de cancer de l'endomètre**, sachant que cet effet protecteur persiste 10 à 20 ans après l'arrêt de la contraception.

Les données concernant le cancer colo-rectal

L'âge médian de survenue du cancer colo-rectal est de 70 ans, touchant 3 hommes pour 2 femmes. Grâce au dépistage précoce, qui est possible, la survie globale a été améliorée et est de l'ordre de 90%. Il existe des formes familiales et des formes héréditaires (APC, syndrome de Lynch) pour lesquelles les risques sont significativement augmentés par rapport à la population générale. La contraception estroprogestative confère un rôle protecteur similaire à celui conféré par le THS.

Sur le plan biologique

Les stéroïdes sexuels de synthèse contenus dans la pilule pourraient agir par le biais d'un changement de la synthèse et de la sécrétion de la bile, amenant à une réduction de la concentration en acides biliaires dans le colon. Il s'agit là du mécanisme probablement le plus important dans cette réduction du risque. Néanmoins, on sait que les estrogènes inhibent la croissance des cellules cancéreuses du colon *in vitro*, que le gène des récepteurs aux estrogènes pourrait avoir un rôle suppresseur de tumeur (l'hyperméthylation de la région promotrice régule la croissance de la muqueuse colique), et que les estrogènes réduisent également la concentration sérique de l'IGF-1, agent mitogène connu.

Les études épidémiologiques

- L'étude cas-témoins récente d'Hannaford [17] montre chez les patientes en cours d'utilisation de la pilule un OR à 0,38 (0,11-1,32), et un OR à 0,89 (0,58-1,33) pour les femmes ayant utilisé la pilule par le passé. Chez les patientes ayant utilisé une contraception orale et bénéficiant, après la ménopause, d'un traitement hormonal substitutif, l'OR est mesuré à 0,34 (0,15-0,79).

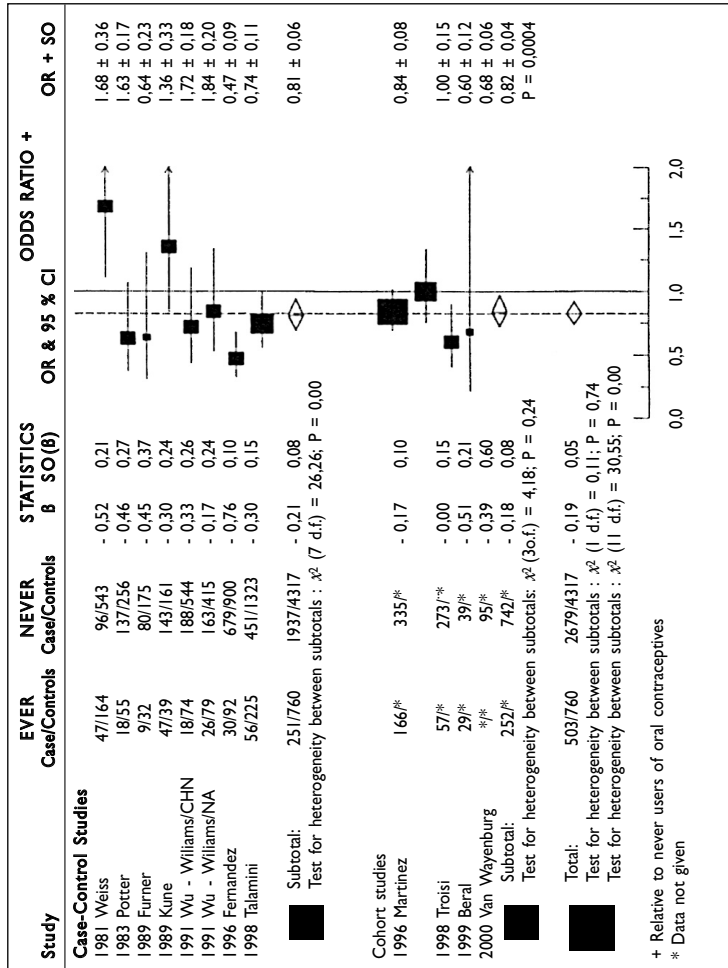
- La méta-analyse de Fernandez [14], publiée en 2001, colligeant 8 études cas-témoins et 4 études de cohortes retrouve une réduction significative du risque de cancer colo-rectal chez les patientes sous pilule, le RR étant estimé à 0,82 (0,30-0,71) (Figure 2). Les études épidémiologiques récentes ont confirmé cette réduction du risque (étude du RCGP : RR = 0,6, cohorte d'Oxford : RR = 0,8).

En résumé, la réduction de risque vis-à-vis du cancer du colon semble significative mais moindre que la protection conférée par la pilule au niveau ovarien et endométrial.

FAUT-IL CHANGER NOS PRATIQUES À LA SUITE DU RAPPORT DU CIRC ? [37]

Ce rapport pourrait être un argument pour arrêter plus tôt la pilule dès 35-40 ans, période où il y a encore peu de cancers mais ceci est à pondérer eu égard aux très nombreux bénéfices de la pilule. Pour la majorité des femmes en bonne santé, les bénéfices excèdent largement les risques en matière de santé publique (OMS) ; l'abandon de la pilule ne protégerait pas contre le cancer du col, lié à l'HPV et au

Figure 2. Résultats de la méta-analyse de Fernandez sur le risque de cancer colorectal chez les utilisatrices de COP [14]



tabac... ni contre celui du sein, surtout lié à l’allongement de la durée de vie, au recul de l’âge de la première naissance et aux mauvaises habitudes alimentaires. Par contre, l’abandon augmenterait sûrement le taux d’IVG.

Il ne faut toutefois pas banaliser l’usage des hormones : il y a une différence entre une exposition dans la fourchette puberté-ménopause

et une exposition en sus de cette fourchette (THS) ; par ailleurs, les hormones utilisées ne sont pas les mêmes et la séquence progestative est plus longue. C'est aussi l'occasion de redire la nécessité d'examiner les seins à chaque consultation, même avant 30 ans, de savoir informer les femmes des dires de la littérature et de savoir répondre à leurs questions.

LA CONTRACEPTION APRÈS CANCER

Généralités [13]

Environ 20 % des cancers gynécologiques atteignent des femmes encore en âge de procréer qui, grâce à l'évolution des techniques, bénéficieront de traitements volontiers conservateurs. C'est le cas pour certains cancers de l'ovaire, tumeurs germinales de stade I traitées par annexectomie et chimiothérapie ou tumeurs *borderline* sans implants péritonéaux mais aussi des cancers du col micro-invasifs de stade Ia1 (moins de 3 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur), traités par conisation, ou encore du cancer de l'endomètre de la femme jeune, sans envahissement myométrial, traité par fortes doses de progestérone ou progestatifs. Pour toutes ces femmes, même si la sexualité risque d'avoir été altérée, la contraception est une nécessité si elles n'ont pas de projet de grossesse ou après sa réalisation. Enfin, le problème de la contraception se pose pour toutes les patientes non ménopausées ayant été traitées pour cancer du sein sans qu'une aménorrhée définitive s'installe, ce qui n'est le cas que dans 10 % environ des observations chez les femmes antérieurement bien réglées.

Quelle contraception ?

Le choix dépend en premier lieu de l'éventuelle hormonodépendance de la tumeur traitée mais aussi, bien sûr, de l'âge, de l'avis de la patiente et des pathologies annexes, cardiovasculaires en particulier.

– *Après cancer de l'ovaire*, de nombreuses études ayant montré un effet favorable des estroprogestatifs sur la survenue d'un tel cancer, il est logique de proposer ce type de contraception, bloquant l'ovulation et donc les remaniements ovariens.

– *Après cancer de l'endomètre* traité médicalement, une contraception progestative anti-proliférative endométriale paraît très légitime qu'il s'agisse de micro- ou de macroprogestatifs ou encore de DIU au lévonorgestrel ; néanmoins l'AMM de ces différents médicaments

mentionne souvent comme contre-indication : « cancer du sein et de l'endomètre ».

– *Après cancer du col*, traité par conisation ou trachélectomie, il y a une certaine interrogation. Ce n'est pas un cancer hormonodépendant, donc la contraception hormonale serait possible, pourtant il est admis qu'elle augmente le risque de CIN et de cancer du col par un mécanisme non totalement démontré impliquant l'action de l'estradiol sur les gènes E6 et E7 du virus HPV, principal facteur de risque de cancer du col.

– *Après cancer du sein*, la contraception est, pour les femmes jeunes, une nécessité et se doit d'être réversible car un projet de grossesse est médicalement acceptable, celle-ci ne modifiant pas le pronostic ultérieur.

– **Les contraceptifs hormonaux ont une contre-indication de principe :**

- *Les estroprogestatifs* sont formellement contre-indiqués même si la preuve de leur nocivité n'a jamais été apportée.
- *Sur les progestatifs*, l'unanimité n'est pas faite au regard de la littérature.

Les pregnancies et non-pregnances sont possibles mais le principe de précaution doit rendre prudent. Avec eux, la « freination ovarienne ainsi obtenue a pour conséquence un taux d'estradiol résiduel bas, ce qui est un avantage après cancer du sein, mais la forte dose de progestatif ne va-t-elle pas contrebalancer voire inverser cet effet favorable ? » [2].

Il en est de même avec les microprogestatifs qui altèrent les gonadotrophines sans inhiber l'ovulation et engendrent parfois un climat d'hyperestrogénie peu souhaitable dans cette situation. Le Vidal cite dans les contre-indications de Microval® ou Milligynon® : « cancer du sein et de l'endomètre » et pour Cérazette® : « tumeurs sensibles aux progestatifs ; cancer du sein et de l'endomètre ».

Avec le *DIU au lévonorgestrel*, l'épidémiologie n'est pas en faveur d'une augmentation de risque selon une étude finlandaise sur 17 360 femmes porteuses d'un DIU au lévonorgestrel [3]. Le cancer du sein n'est pas cité dans le Vidal parmi les contre-indications mais il est dit dans les précautions d'emploi « que le retrait du DIU devrait être envisagé en cas de diagnostic d'une tumeur hormonodépendante y compris cancer du sein ». Le principe de précaution doit rendre prudent et il paraît sage, hors nécessité absolue, de ne pas insérer ce type de DIU après cancer du sein et de choisir un modèle au cuivre. Enfin, Implanon® a les mêmes contre-indications de « tumeurs progestogène-dépendantes ».

CONTRACEPTION ET CANCERS

– Pour toutes ces raisons, **la contraception de base** après cancer du sein est volontiers le **DIU** chargé de 380 mm² de cuivre, à placer tôt chez les patientes de moins de 40 ans, du fait d'un retour rapide de la fécondité après la fin d'une éventuelle chimiothérapie. La stérilisation a également une place de choix mais elle est rarement demandée, sans doute par crainte de la femme de cumuler deux événements négatifs, son cancer et la perte de la fonction reproductive. Les méthodes locales ou naturelles sont bien sûr possibles mais outre un indice de Pearl médiocre, inacceptable dans ce type de situation, l'astreinte d'utilisation est plutôt rebutante pour des patientes suffisamment perturbées par les événements qu'elles ont eu à vivre.

CONCLUSION

L'utilisation des contraceptifs hormonaux modifie légèrement le risque de cancer en l'augmentant au niveau de certains sites, le sein par une probable action promotrice et le col avec une possible action co-carcinogène mais les bénéfices de la contraception hormonale sur le bien-être général et sur la prévention de certains cancers, ovaire notamment, excèdent largement les risques en matière de santé publique et ne remettent pas en cause la place de la contraception hormonale.

Restons sereins... mais vigilants.

Après cancer hormonodépendant, du sein en particulier, il est sage de s'abstenir de toute contraception à composante hormonale ; le DIU au cuivre est la contraception de référence.

Résumé

«L'utilisation des contraceptifs oraux modifie légèrement le risque de cancer en l'augmentant au niveau de certains sites : col, sein, foie, et en le réduisant en d'autres : endomètre, ovaire.» (CIRC 2005. *Lancet Oncology* 2005; 6: 552-553):

- Pour le cancer du sein, l'étude de référence reste la grande méta-analyse de 1996: globalement, le risque est légèrement augmenté chez les utilisatrices ou les récentes utilisatrices ayant depuis cessé (RR = 1,24 ; IC 1,15-1,33) comparées aux patientes n'ayant jamais utilisé de contraception estro-progestative. Le risque disparaît après 10 ans d'arrêt.

- Vis-à-vis du cancer du col, le problème est plus simple car, si l'augmentation du risque est confirmée dans la plupart des études, elle l'est aux dépens des CIN, facilement détectables par le dépistage primaire grâce au frottis. Elle s'explique probablement par une action des hormones sur l'expression des gènes E6 et E7 des papilloma virus, propre à faciliter l'intégration du génome viral et la prolifération cellulaire. Le vaccin prophylactique modifiera probablement ces données.

- Le risque de cancer hépatocellulaire est augmenté dans des populations ayant une fréquence faible d'infection au virus de l'hépatite B mais les cancers du foie restent très rares dans nos contrées ce qui donne peu d'incidence à une légère augmentation.

- À l'inverse, le rapport souligne la notion déjà connue que les risques de cancer de l'endomètre et de l'ovaire sont significativement réduits, tout comme celui du colon, ce qui reste durable de nombreuses années après l'arrêt de la pilule bien que l'on ait moins d'information sur les composés minidosés actuels.

Pour la majorité des femmes en bonne santé les bénéfices de la contraception hormonale excèdent largement les risques en termes de santé publique et il n'y a pas lieu de changer nos pratiques, mais il faut rester vigilant et redire la nécessité d'examiner les seins à chaque consultation, même avant 30 ans, et de veiller au rythme des frottis.

Après un cancer hormonodépendant, sein en particulier, il est sage de s'abstenir de toute contraception à composante hormonale; le DIU au cuivre est la contraception de référence.

Bibliographie

1. ANAES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. ANAES – AFSSAPS – INPES – Service des recommandations professionnelles de l'ANAES. Décembre 2004.
2. Andre G. La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein. 26^e journée de la SFSPM – Nancy, novembre 2004.
3. Backman T, Rauramo I, Jaakola K, Inki P, Koskenvuo M. Use of the levo-norgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstetrics and gynecology* 2005; 106: 815-7.
4. Beral V, Hermon C, Kay C, Hannford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow-up of cohort of 46 000 women. From Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96-100.
5. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002; 102: 262-5.
6. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1406-14.
7. Claus E. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancers Treat* 2003; 81: 129-136.
8. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, Straif K., Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncology* 2005; 6: 552-553.
9. Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the nurse's health study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 821-26.
10. Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 1996; 54 (suppl.) I S-106 S.
11. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 368-76.
12. Dumeaux V, Alsaker E, Luna E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian Cohort Study. *Int J Cancer* 2003; 105: 844-50.
13. Espie M, Perret F. Contraception et cancer - In contraception D. Serfaty. Masson edit. 2002: 154-65.
14. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722-7.
15. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer* 1999; 8: 918-923.
16. Gross TP, Schlesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 419-24.
17. Hannaford P, Elliott A. Use of exogenous hormones by women and colorectal cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2005; 71: 95-8.
18. Harris R, Whittemore AS, Intyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. III. Epithelial tumors of low malignant potential in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1204-11.
19. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurse's Health Study, United states). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 65-72.
20. Jick SS, Walker AM, Jick H. Oral contraceptives and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 931-5.
21. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 2002; 86: 1085-92.
22. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T,

- Adami HO, Lund E. Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Br J Cancer* 2004; 90: 1386-91.
23. Kumle M., Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lun DE. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-swedish women's life style and health cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1375-81.
24. Marchbanks PA, Mc Donald JA, Wilson HG, Folger SG, Maudel MG. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002, 346: 2025-32.
25. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 613-8.
26. Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, Andrulis IL, West DW, Li FP, Southey MC, Giles CG, Mc Credie MR, Hopper JL, Whittemore AS. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 350-6.
27. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U et al. National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345: 235-40.
28. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 733-40.
29. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. International agency for research on cancer. Multicentric cervical cancer study group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-92.
30. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1373-9.
31. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 424-8.
32. Ness RB, Grisso JA, Klapper JA, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 233-41.
33. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, Trentham-Dietz A, Willett WC. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United states). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 524-532.
34. Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP, Greeberg ER. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003; 106: 961-4.
35. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, Pedersen B, Jonsson L, Eriksen PS, Ottesen B. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23-9.
36. Pfahberg A, Hassan K, Wille L et al. Systemic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risks. *Public Health Rev* 1997; 25: 309-315.
37. Quereux C, Graesslin O. Soupçons sur la pilule: on se calme! Editio. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 731-2.
38. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosdande P, Launoy G, Menegoz F. Cancer incidence and mortality in France over the period 1878-2000: *Rev Epidemiol Santé Publique* 2003; 51: 3-30.
39. Romieu I, Berlin JA., Colditz G.A. Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253-63.
40. Sanderson M, Williams MA, Weiss NS, Hendrix NW, Chauhan SP. Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. Does dose matter? *J Reprod Med* 2000; 45: 720-6.
41. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral

CONTRACEPTION ET CANCERS

- contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1851-63.
42. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use of the risk of cancer in women in the united states. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 793-801.
43. Shapiro S, Rosenberg L, Hofflan M, Truter H, Cooper D, Rao S. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progesterone contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 396-403.
44. Siskind V, Green A, Bain C, Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11: 106-10.
45. Skegg DCG, Paul C, Spears GFS, Williams SM. Progestogen-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 513-9.
46. Smith JS, Green J, Bernigton de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-67.
47. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Berstein L, Burkman RT, Daling JR, Deapen D, Folger SG, Malone KE, Marchbanks PA, Simon MS, Ursin G, Weiss LK, Spirtas R. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004; 69: 653-60.
48. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ et al. Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54: 243-8.
49. The Cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the national institute of child health and human development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1983; 316: 650-5.
50. The Collaborative MILT S Project Team. Oral contraceptives and liver cancer. Results of the multicenter international Liver Tumor Study. *Contraception* 1997; 56: 274-84.
51. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 263-9.
52. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of epidemiologic literature. *Contraception* 1991; 43: 597-642.
53. Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptives and cancer. A review of the evidence. *Drug Safety* 1996; 14: 260-272.
54. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study 1968-2004. *Br J Cancer* 2006; 95: 385-9.
55. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives - findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995; 71: 1340-2.
56. Vessey MP, Painter R, Powell J. Skin disorders in relation to oral contraception and other factors, including age, social class, smoking and body mass index. Findings in a large cohort study. *Br J Dermatol* 2000; 143: 815-20.
57. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003; 362: 185-91.
58. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 277-84.
59. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911-5.
60. Winther JF, Dreyer L, Tryggvadottir L. Avoidable cancers in the Nordic countries. Exogenous hormones. *APMIS Suppl.* 1997; 76: 132-40.

