

Quelle contraception en cas de risque oncogénétique ?

Contraception in case of inherited cancer risk

C. Rousset-Jablonski*

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA sont à haut risque de développer un cancer du sein (à 70 ans, risque cumulé de 60 % pour BRCA1 et de 40 à 50 % pour BRCA2), et un cancer tubo-ovarien (40 % pour BRCA1 et 15 à 20 % pour BRCA2). En l'absence de mutation BRCA (85 % des familles testées), selon la structure familiale et les âges au diagnostic, certaines familles restent considérées comme à très haut risque.

Contraception et risques de cancer du sein et de l'ovaire

◆ Contraception estroprogestative

En population générale, la majorité des études retrouve un léger surrisque de cancer du sein en cas de prise d'une contraception estroprogestative (COP), qui disparaît progressivement après l'arrêt. Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2, 3 méta-analyses (1-3) concordent et rapportent, de façon globale, une absence d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein. Certaines études mettent cependant en évidence une augmentation du risque de cancer du sein, notamment en cas de mutation BRCA1, surtout si la prise a été prolongée, précoce, avant la première grossesse menée à terme.

En population générale, l'utilisation d'une COP est associée à une diminution du risque de cancer de l'ovaire pendant la prise, avec un effet durée, et qui persiste plus de 20 ans après l'arrêt (4). Cette réduction de risque (avec l'effet durée) est également retrouvée de façon significative chez les femmes porteuses de mutation BRCA (1-3), et serait de l'ordre de 50 %.

◆ Progestatifs seuls

Il n'existe actuellement aucune étude évaluant le risque oncologique chez les femmes porteuses de mutation BRCA, et les seules données disponibles concernent la population générale. Certaines études retrouvent une augmentation du risque mammaire en cas de prise actuelle ou récente de microprogestatifs, du même ordre qu'en cas de prise de COP. Aucune association avec le risque de cancer des annexes n'a été observée. Peu d'études sont disponibles concernant les macroprogestatifs.

◆ DIU au lévonorgestrel

Si les premières études de cohortes et cas-témoins ne retrouvaient pas de surrisque de cancer du sein, une large étude finlandaise montre une augmentation du risque (SIR [Standard Incidence Ratio] : 1,19 ; IC₉₅ : 1,13-1,25) chez les femmes ayant utilisé un dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel (LNG) dans l'indication ménorragies (5). Cette étude rapporte en outre une diminution du risque de cancer des annexes (SIR : 0,60 ; IC₉₅ : 0,45-0,76) [5].

En pratique : quelle contraception en cas de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire ?

◆ Chez les patientes indemnes

Compte tenu du possible surrisque de cancer du sein en cas de prise de COP et de la diminution du risque de cancer de l'ovaire, la COP ne peut être considérée comme un outil de prévention en soi, ni comme étant contre-indiquée. Elle peut être prescrite aux patientes indemnes porteuses de mutation BRCA. Dans les familles d'agrégation de cancers du sein sans mutation retrouvée, on retiendra surtout la potentielle augmentation du risque de cancer du sein, et la prescription d'une

* Département de chirurgie, centre Léon-Bérard, Lyon ; service de gynécologie, centre hospitalier Lyon-Sud.

COP, bien que non contre-indiquée, devra respecter certaines précautions : surveillance régulière, durée si possible limitée. Il n'existe pas actuellement d'arguments pour contre-indiquer les contraceptions microprogestatives, l'implant au désogestrel, les DIU au LNG, ou les macroprogestatifs, qui peuvent donc être prescrits. Les contraceptions non hormonales peuvent être prescrites sans restriction, puisqu'elles n'influencent pas le risque carcinologique.

◆ **Après cancer du sein**

Toutes les contraceptions hormonales sont contre-indiquées.

Syndrome de Lynch

Les patientes porteuses d'un syndrome de Lynch sont à haut risque de cancer colorectal (à 70 ans, risque cumulé de 30 à 50 %), de l'endomètre (30 %), des ovaires (10 à 20 %), du grêle, des voies excrétrices urinaires, des voies biliaires et de l'estomac.

Contraception et risques de cancer

◆ **Cancer colorectal**

Une réduction significative du risque de cancer colorectal liée à la prise de COP a été décrite dans différents types d'études (cohortes et cas-contrôles), avec un risque relatif de l'ordre de 0,8 (6). Il n'existe aucune donnée spécifique chez les femmes atteintes d'un syndrome de Lynch.

◆ **Cancer de l'endomètre**

En population générale, une réduction du risque de cancer de l'endomètre liée à la prise de COP,

de l'ordre de 30 % pendant la prise, avec un effet durée, et qui persiste jusqu'à 30 ans après l'arrêt, est retrouvée (7). Dans la plupart des études, la proportion de femmes utilisant une contraception progestative seule est faible, ne permettant pas l'analyse spécifique de l'effet de ce type de contraception. Une réduction du risque de cancer de l'endomètre (de l'ordre de 50 %) est retrouvée chez les utilisatrices de DIU au LNG (dans l'indication ménorragies) [5]. Compte tenu du mode d'action des macroprogestatifs, un effet protecteur serait attendu, d'autant qu'ils peuvent être proposés dans le traitement de l'hyperplasie endométriale ou du cancer de l'endomètre de stade peu avancé, mais aucune donnée de la littérature ne permet de l'affirmer.

En cas de syndrome de Lynch, une étude de cohorte rétrospective réalisée chez plus de 1 000 femmes prédisposées a mis en évidence une réduction du risque de cancer de l'endomètre liée à la prise d'une contraception hormonale (voie orale, injectable ou implant), significative pour une prise de plus de 1 an (HR = 0,39 ; IC₉₅ : 0,23-0,64 ; p < 0,001) [8].

En pratique : quelle contraception en cas de syndrome de Lynch ?

Il n'existe actuellement aucune contre-indication spécifique à l'utilisation des contraceptions hormonales, ou non hormonales en cas de syndrome de Lynch. L'utilisation de contraceptions hormonales semble réduire les risques de survenue des cancers de l'endomètre et de l'ovaire (et dans une moindre mesure du côlon), mais leur utilisation à visée préventive ne fait pas l'objet de recommandations. ■

C. Rousset-Jablonski déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(12):2275-84.
2. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(8):1197-207.
3. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4188-98.

4. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371(9609):303-14.
5. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014;124(2 Pt 1):292-9.
6. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contracep-

7. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1061-70.
8. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA et al. Female hormonal factors and the risk of endometrial cancer in Lynch syndrome. *JAMA* 2015;314(1):61-71.