



**HAL**  
open science

## La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein

Gabriel André

► **To cite this version:**

Gabriel André. La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein. 26èmes Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Nov 2004, Nancy, France. pp.396-402. hal-03573655

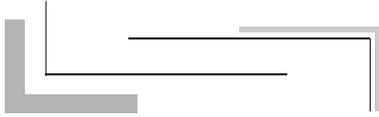
**HAL Id: hal-03573655**

**<https://hal.science/hal-03573655>**

Submitted on 14 Feb 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# La contraception chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein

Contraception in women with a previous history of breast cancer

**Mots clés :** Contraception, Cancer du sein, Hormones.

**Keywords :** Contraception, Breast cancer, Hormones.

G. André <sup>(1)</sup>

**L**a contraception chez les femmes atteintes de cancer du sein pose un vrai problème. En France, 10 % des 42 000 nouveaux cas concernent des femmes de moins de 40 ans et 25 à 30 % des femmes de moins de 50 ans. La survenue d'une grossesse n'est actuellement plus contre-indiquée, mais doit être programmée, après réflexion, au moment adéquat.

Disons tout de suite que nous ne savons pas grand chose de l'effet exact d'une contraception hormonale chez une femme ayant eu un cancer du sein et l'idéal serait d'avoir recours à une contraception non hormonale, mais ce n'est pas toujours possible.

## Les contraceptions non hormonales

Les méthodes locales offrent des crèmes et des ovules spermicides, associés ou non à un diaphragme ou à une éponge imprégnée de crème. S'y ajoutent les préservatifs masculins et même féminins. Toutes ces méthodes sont astreignantes et souvent mal acceptées par le couple et leur efficacité n'est pas absolue.

Les stérilets au cuivre semblent ici bien adaptés sous réserve qu'ils soient supportés (métrorragies ou douleurs).

---

1. 15, rue Ohmacht, 67000 Strasbourg.

## Les contraceptions hormonales

### *La pilule estroprogestative (OP)*

La pilule estroprogestative est, a priori, contre-indiquée. Cela dit, nous ne disposons d'aucune étude montrant que l'éthinyl-estradiol (EE) associé à un progestatif soit délétère. Les arguments sont plutôt indirects : augmentation dans certains sous-groupes du risque de cancer du sein en cas de pilule estroprogestative. L'étude norvégienne de *Dumeaux [1]* étudie plus de 100 000 femmes âgées de 30 à 70 ans entre 1991 et 1997. Le risque est augmenté de 25 % pour les utilisatrices habituelles de contraception orale et le risque augmente avec la durée. Le point le plus important de cette étude est la relation étroite entre la dose cumulée d'EE de la pilule et le risque de cancer du sein ( $p = 0,002$ ). Pour les progestatifs, seul le lévonorgestrel entraînait un risque majoré avec une augmentation de la dose cumulée. L'étude collaborative du *Lancet* de 1996 avait aussi mis en évidence une petite augmentation du risque (RR : 1,24 ; 1,15-1,33), risque qui disparaît après 10 ans d'arrêt. Une réanalyse récente de l'étude de *Brinton* publiée en 1995 [2] a montré une réduction du risque avec les préparations les plus faiblement dosées sans qu'il n'y ait de différence apparente entre les progestatifs. *Narod [3]* a tenté de préciser le risque d'une contraception orale chez des patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2. Comparées à des femmes sans contraception orale, celles porteuses de la mutation BRCA1, ou ayant utilisé la pilule au moins 5 ans, ont une augmentation du risque relatif de cancer du sein (OR : 1,33 ; 1,11-1,60). Cette augmentation se retrouve chez celles qui ont utilisé une contraception avant l'âge de 30 ans (OR : 1,29 ; 1,09-1,52) et celles qui ont un cancer diagnostiqué avant 40 ans (OR : 1,38 ; 1,11-1,72). Dans le même esprit, l'administration d'une pilule estroprogestative à une femme dont la mère ou la sœur ont eu un cancer du sein, s'accompagne d'un risque significativement augmenté (RR : 3,3 ; 1,6-6,7) [4]. Tous ces arguments concernant des femmes qui n'ont pas de cancer du sein peuvent conduire à penser que la contraception orale estroprogestative est plutôt contre-indiquée en présence d'un cancer du sein.

### *La contraception progestative*

#### **Les progestatifs macrodosés**

Les progestatifs macrodosés sont une option bien française. Un progestatif antigonadotrope peut être administré 3 semaines sur 4 ou même en continu. La freination ovarienne ainsi obtenue [5] a pour conséquence un taux d'estradiol résiduel bas (entre 30 et 60 pg/ml), ce qui constitue sûrement un avantage dans la situation qui nous préoccupe. Toute la question est de savoir si la forte dose de progestatifs nécessaires ne va pas contrebalancer, voire inverser cet effet favorable.

L'étude de *Pons [6]*, randomisée en double aveugle, avec double cross over versus placebo, est la plus intéressante. Vingt et une femmes ont reçu pendant 20 jours 5 mg d'acétate de nomégestrol pendant 4 cycles ou 1 cp de placebo. Douleurs spontanées, provoquées, placards mastosiques sont significativement diminués sous progestatif et il en est de même pour les répercussions mammographiques. Cette réduction spectaculaire des mastodynies pourrait-elle avoir un impact sur le risque de cancer du sein ? L'étude de *Plu-Bureau* (rétrospective) va dans ce sens [7]. Elle évalue l'impact des mastodynies sur le risque de cancer du sein. Qua-

tre-vingt-dix-sept mois de mastodynies sont associés à un risque de cancer multiplié par 5 par rapport à un groupe témoin ne présentant pas de douleurs mammaires. Les mêmes auteurs [8] ont également montré (dans une étude prospective d'observation) que les progestatifs anti-gonadotropes, administrés en moyenne 7 ans chez des femmes à risque entre 40 et 50 ans, s'accompagnaient d'une réduction du risque de cancer du sein. Cette réduction était significative pour les progestatifs norstéroïdes.

Ces données rassurantes semblent tout à fait paradoxales au vu de l'étude WHI [9] où la MPA, associée à un estrogène conjugué équin (ECE), s'accompagne d'un risque accru de cancer du sein contrairement à l'ECE administré seul. En fait, le progestatif a, au niveau de la glande mammaire, un comportement sans doute différent lorsqu'il est administré seul ou avec un estrogène. Cline [10], sur le modèle de la guenon castrée, s'est intéressé à l'index prolifératif, le Ki67, lors de l'administration in vivo de plusieurs séquences hormonales. Les ECE augmentent le Ki67 et l'association ECE + MPA entraîne un surcroît de prolifération, ce qui était attendu. Ce qui l'était moins, est la valeur basse du Ki67 sous MPA seule, le niveau de prolifération étant ici comparable à celui obtenu avec le tamoxifène. On connaît l'importance de la synthèse in situ d'estradiol rendue possible par l'équipement enzymatique du tissu mammaire : 17OH désydrégénase, sulfatase, aromatase, transforment l'estrone, l'estrone sulfate et les androgènes en estradiol. Le risque de développer un cancer du sein est corrélé avec le contenu en aromatase de la glande mammaire [11] et l'expression de l'estrone sulfatase est inversement proportionnelle au temps de survie sans récurrence chez les femmes ayant un cancer du sein [12]. Cette activité enzymatique conduit à une concentration d'estradiol intraglandulaire supérieure à celle du plasma pour le sein normal et encore plus pour le sein cancéreux. Tout ce qui réduit cette concentration d'estradiol est bénéfique pour le sein et les antiaromatases en sont un excellent exemple. Pasquini [13] a montré in vitro la capacité de la plupart des progestatifs à réduire de façon conséquente toutes ces étapes enzymatiques concourantes à l'accumulation d'estradiol. La tibolone (dérivée d'un progestatif norstéroïde) a le même effet, et la diminution de l'estradiol intramammaire qu'elle entraîne est une des explications de son effet favorable sur le sein de la femme ménopausée (pas de mastodynies, pas d'augmentation de la densité mammaire). Les ponctions à l'aiguille fine ont, en outre, permis d'objectiver une diminution de la balance prolifération sur apoptose.

Les progestatifs seuls à dose antigonadotrope n'ont cependant pas été évalués vis-à-vis de la balance prolifération sur apoptose, ni a fortiori, font l'objet d'études randomisées en cas de cancer du sein.

Le produit le plus étudié est le MPA "retard" : le dépoprovera, administré en intramusculaire à dose antigonadotrope. Nous disposons de quatre études. La méta-analyse de Skegg [14] montre un risque marqué pour les femmes qui utilisent ce mode de contraception long-temps, et avant 35 ans. Le surrisque disparaît toutefois 5 ans après la dernière prise. La très récente étude d'observation de Strom [15] n'a cependant pas trouvé d'augmentation de risque avec le MPA implantable ou injectable.

### Les progestatifs microdosés

La micro-pilule progestative pure diffère-t-elle fondamentalement du stérilet au norgestrel (Mirena®) ? Des dystrophies ovariennes avec follicules persistants et des taux supra physiologiques d'estradiol ont été décrits dans les deux situations, mais sont sans doute plus importantes avec les

micro-pilules compte tenu de la cinétique très particulière du progestatif. Le norgestrel administré per os à 30 µg/24 heures s'accompagne rapidement d'un pic plasmatique bref de 1 000 à 2 000 pg/ml qui décroît très rapidement, ne dépassant souvent plus les 100 pg/ml au bout de 24 heures [16]. L'aire sous la courbe permet d'évaluer la norgestrélemie moyenne à 200-300 pg/ml sur 24 heures. Avec le Mirena®, un taux plasmatique constant est obtenu ; il se situe en 50 et 200 pg/ml et a tendance à se réduire avec le temps [17]. Les taux moyens d'estradiol restent modérés et relativement stables avec le temps : une étude longitudinale concernant 86 femmes a retrouvé 168 pg/ml à 3 mois et 104, 128 et 109 pg/ml respectivement à 1, 2 et 3 ans [18]. Force est donc de constater que la différence entre les deux méthodes au lévonorgestrel n'est pas très différente en ce qui concerne l'imprégnation progestative globale. Un avantage peut cependant être donné au Mirena® vu le faible pourcentage de dystrophie ovarienne et une lévonorgestrélemie plus faible. Trois points importants sont à souligner [18] :

- la présence de règles ne saurait prédire une fonction ovulatoire normale ;
- les taux d'estradiol et de progestérone ne sont pas différents parmi les patientes normalement réglées et celles en aménorrhée ;
- 85 % des cycles restent ovulatoires sous Mirena®.

Deux options plus récentes avec le désogestrel ou son métabolite l'étonogestrel peuvent être proposées : la micro-pilule Cerazette® ou l'Implanon®.

Là aussi, la micro-pilule Cerazette® (0,075 mg de désogestrel) permet un meilleur blocage relatif de l'axe gonadotrope que son équivalent au lévonorgestrel. Les dystrophies ovariennes sont moins fréquentes mais atteignent quand même 30 à 40 % et les taux moyens d'estradiol à 6 et à 12 mois sont respectivement de 90 et 74 pg/ml pour Cerazette® et 168 et 133 pg/ml pour la micro-pilule au norgestrel [19].

L'Implanon® est un implant dermique d'étonogestrel d'une durée de vie de 3 ans. Il entraîne le plus souvent une aménorrhée avec anovulation [20]. Les taux d'estradiol observés sont en moyenne compris entre 50 et 150 pg/ml. La conséquence de cette anovulation, accompagnée d'un blocage anti-gonadotrope incomplet, est la persistance d'une activité folliculaire résiduelle avec parfois une hyperestrogénie importante. En l'état actuel de nos connaissances, il n'existe aucune donnée permettant de les conseiller chez une femme antérieurement traitée pour cancer du sein.

Un autre problème, pas résolu non plus, est celui de la contraception orale de la femme sous tamoxifène. La progestérone est un régulateur important des RE et dans le tissu mammaire normal [21], les RE sont trouvés plus fréquemment dans les échantillons recueillis en phase folliculaire (68 %) qu'en phase lutéale (32 %). Toute la question est alors de savoir si la diminution des RE, consécutive à l'administration d'un progestatif, permet encore au tamoxifène d'exercer son effet plein ?

## En pratique

### Les progestatifs : des idées claires impossibles ?

Les travaux in vitro, in vivo chez l'animal et ceux de la pharmacologie clinique sont souvent contradictoires. L'activité des progestatifs de synthèse diffère selon leurs structures (affinité variable pour le récepteur à la progestérone, mais aussi pour les récepteurs aux androgène-

nes, estrogènes, glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) et les molécules sont nombreuses ! Une autre difficulté réside dans l'impossibilité de transposer les données du sein normal au sein pathologique. *Longman [22]* avait déjà montré que si les estroprogestatifs simulaient davantage (in vitro) les cellules cancéreuses que les cellules normales, et que si le progestatif avait un effet neutre (in vitro) sur les cellules normales, il avait un effet stimulant sur les cellules cancéreuses. En revanche, *Vignon [23]* a montré, sur les cellules T47D très riches en récepteur à la progestérone, un effet antagoniste des progestatifs vis-à-vis de l'estradiol sur la prolifération cellulaire. Les travaux de *Botella [24]* sur le même modèle et avec le noméggestrol acétate vont dans le même sens.

De même, les résultats de *Desreux [25]*, utilisant des cellules épithéliales mammaires transposées à la souris nude avec l'acétate de noméggestrol, montrent que l'arrêt du progestatif est suivi dans les 48 heures d'un pic d'apoptose. Le résultat pourrait laisser penser à la supériorité des schémas continus, mais il ne s'applique déjà plus en présence de cellules d'un fibro-adénome...

Face à ces travaux contradictoires, comment le prescripteur peut-il avoir les idées claires ? Les études randomisées font cruellement défaut !

### **Avant de faire un choix**

Gardons présent à l'esprit que ces femmes jeunes ayant eu un cancer du sein ne se sont pas vues proposer une castration (du moins définitive). La perspective d'une grossesse est, chez elles, de plus en plus souvent envisagée et les sécrétions ovariennes spontanées vont se poursuivre de nombreuses années jusqu'à la ménopause. Cette activité estroprogestative spontanée va s'accompagner d'un surcroît de risque de cancer du sein même s'il est jugé modeste. Rappelons à cet égard l'effet favorable d'une ménopause précoce sur le risque de cancer du sein, l'effet bénéfique de la castration en cas de cancer mammaire. En préménopause, l'activité ovarienne se poursuit et cette imprégnation hormonale persistante, nécessaire à la qualité de vie et à la féminité, va aussi entraîner un surcroît de prolifération au niveau du tissu mammaire...

Toute la difficulté est d'apprécier ce risque par rapport à celui d'un progestatif antigonadotrope. La réduction du pool estrogénique est sans conteste bénéfique pour le sein, mais quel est l'effet du progestatif ?

Quel est par ailleurs l'effet d'un progestatif microdosé en présence de cycles ovulatoires ou d'une activité ovarienne résiduelle ?

C'est toute la question, et en l'absence de démonstration, c'est l'acte de foi du prescripteur qui prévaudra.

### **Mais alors, quelle contraception proposer ?**

Si une contraception non hormonale à préconiser en priorité n'est pas acceptée, personne ne peut, à l'heure actuelle, se prononcer formellement sur le choix d'une contraception hormonale.

Les pilules OP restent contre-indiquées pour la plupart des auteurs et nous les suivrons, même si nous sommes toujours à la recherche d'arguments convaincants.

Pour les progestatifs macrodosés antigonadotropes, nous retenons l'intérêt de la diminution importante du pool estrogénique et les résultats favorables sur les symptômes mammaires. Mais quel est l'effet du progestatif donné seul sur la glande mammaire ? Même si les études

fondamentales sont intéressantes, les données en clinique humaine sont encore insuffisantes pour les préconiser sans restriction.

Pour les progestatifs microdosés, certes la dose est plus faible, mais les taux d'estradiol sont maintenus, voire majorés en cas de dystrophie ovarienne.

Le stérilet Mirena®, au norgestrel, n'est pas très différent, nous l'avons vu, des micro-pilules progestatives. Cependant, un taux de norgestrel plasmatique plus bas et la faible fréquence des hyperestrogénies, nous font préférer cette méthode si une contraception hormonale est discutée.

Enfin, nous ne pouvons que souhaiter très ardemment la mise en place d'études prospectives pour nous sortir du flou dans lequel nous sommes.

## Références bibliographiques

- [1] Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 2003;105:844-50.
- [2] Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003;88:50-7.
- [3] Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K, Isaacs C, Weber B, Friedman E, Gershoni-Baruch R, Rennert G, Pasini B, Wagner T, Daly M, Garber JE, Neuhausen SL, Ainsworth P, Olsson H, Evans G, Osborne M, Couch F, Foulkes WD, Warner E, Kim-Sing C, Olopade O, Tung N, Saal HM, Weitzel J, Merajver S, Gauthier-Villars M, Jernstrom H, Sun P, Brunet JS. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1773-9.
- [4] Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, Olson JE, Couch FJ, Anderson KE, Pankratz VS, Sellers TA. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Jama* 2000;284:1791-8.
- [5] Couzinet B, Young J, Kujas M, Meduri G, Brailly S, Thomas JL, Chanson P, Schaison G. The antigonadotropic activity of a 19-nor-progesterone derivative is exerted both at the hypothalamic and pituitary levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4191-6.
- [6] Pons JY, Bernard AM, Thomas JL. L'acétate de Norgestrel dans le traitement des mastopathies bénignes. *Le sein* 1966;6:3-7.
- [7] Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, Asselain B, Mauvais-Jarvis P. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer* 1992;65:945-9.
- [8] Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994;70:270-7.
- [9] Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial-do things look any better? *JAMA* 2004;291:1769-71.
- [10] Cline JM, Soderqvist G, von Schoultz E, Skoog L, von Schoultz B. Effects of conjugated estrogens, medroxyprogesterone acetate, and tamoxifen on the mammary glands of macaques. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:221-9.
- [11] Dowsett M. Future uses for aromatase inhibitors in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;61:261-6.
- [12] Utsumi T, Yoshimura N, Takeuchi S, Ando J, Maruta M, Maeda K, Harada N. Steroid sulfatase expression is an independent predictor of recurrence in human breast cancer. *Cancer Res* 1999;59:377-81.
- [13] Pasqualini JR. The selective estrogen enzyme modulators in breast cancer: a review. *Biochim Biophys Acta* 2004;1654:123-43.
- [14] Skegg DC, Noonan EA, Paul C, Spears GF, Meirik O, Thomas DB. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *JAMA* 1995;273:799-804.
- [15] Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein 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;69:353-60.

- [16] Weiner E, Victor A, Johansson ED. Plasma levels of d-norgestrel after oral administration. *Contraception* 1976; 14:563-70.
- [17] Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci* 1991;626:43-9.
- [18] Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990;22:85-90.
- [19] Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by deso - gestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999;14:982-5.
- [20] Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-7S.
- [21] Soderqvist G, von Schoultz B, Tani E, Skoog L. Estrogen and progesterone receptor content in breast epithelial cells from healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:874-9.
- [22] Longman SM, Buehring GC. Oral contraceptives and breast cancer. In vitro effect of contraceptive steroids on human mammary cell growth. *Cancer* 1987;59:281-7.
- [23] Vignon F, Bardon S, Chalbos D, Rochefort H. Antiestrogenic effect of R5020, a synthetic progestin in human breast cancer cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1124-30.
- [24] Botella J, Duranti E, Duc I, Cognet AM, Delansorne R, Paris J. Inhibition by nomegestrol acetate and other synthetic progestins on proliferation and progesterone receptor content of T47-D human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:41-7.
- [25] Desreux J, Kebers F, Noel A, Francart D, Van Cauwenberge H, Heinen V, Peyrollier K, Thomas JL, Bernard AM, Paris J, Delansorne R, Foidart JM. Effects of a progestogen on normal human breast epithelial cell apoptosis in vitro and in vivo. *Breast* 2003;12:142-9.0