

Contraception orale et BRCA

M. Espié

Centre des
maladies du sein

Hôpital

Saint Louis

CO et cancer du sein: Métaanalyse (1)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- 54 études reprises; 53 297 cancers versus 100 239 témoins : $RR = 1,07 (+/- 0,017)$
 - $RR = 1,24$ (IC: 1,15- 1,33) si CO en cours et pour les dix ans qui suivent
 - $RR = 1,01$ (IC: 0,95- 1,05) après dix ans d'arrêt

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO: Métaanalyse (2)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Pas de réponse claire sur le risque lié à la durée, la dose ou le type de CO
- Risque plus important en cas de début de prise avant 20 ans **RR= 1,22 (+/- 0,04)**
- Sous CO d'avantage de tumeurs localisées **RR= 0,88 (0,81-0,95)** , M-: **RR = 0,70**

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO et cancer du sein: Métaanalyse

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Promotion de tumeurs déjà initiées ? (idem grossesse)
- Avance au diagnostic ? (cf stade précoce)
- Promotion de tumeurs moins agressives ?
- Rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence?
- Rôle particulier en cas de mutation chromosomique (BRCA1/2 ...) ?

CO et cancers du sein

Auteurs	Cas/témoins	RR	IC
Newcomb 1996 (avant 45 ans)	6751/9311	1,1 2,0	1,0-1,2 1,1-3,9
Marchbanks 2002	4575/4682	1	0,8-1,3
Hankinson 1997 (avant 45 ans)	3383 cancers apparus	1,1 1,07	0,94-1,32 0,7-1,65
Kumle 2002 (après arrêt)	1008 cancers apparus	1,6 1,2	1,2-2,1 1,1-1,4
Dumeaux 2003 NOWAC	851 cancers apparus	1,25	1,07-1,46
Vessey 2006	844 cancers apparus	1,0	0,8-1,1

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- Métaanalyse des études cas/témoins publiées après 1980
- OR = 1,19 (1,09-1,29)
- OR nullipare = 1,24 (0,92-1,67)
- OR nullipare \geq 4 ans = 1,29 (0,85-1,96)
- CO avant première grossesse à terme OR = 1,44 (1,28-1,62)
- CO > 4 ans avant première grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)
- CO après grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- 60 études cas/témoins recensées, 26 études exclues
- Exclusion des études prospectives (17)
- Choix des OR non ajustés
- Résultats hétérogènes entre les études
- Pas de données en fonction du type de CO et des doses utilisées
- « Les pilules prescrites après 1980 seraient plus à risque car leur puissance progestative est plus forte »

CO, Antécédents familiaux et Cancers du sein

- Étude cas-témoins aux USA : 4730 patientes atteintes appariées à 4646 témoins, 554 cas avec ATCD au 1^{er} degré
- Pas d'élévation du risque liée à la prise de contraception orale quelle qu'en soit la durée, ni en fonction de la durée d'utilisation avant une première grossesse, y compris chez les femmes dont les mères ont eu un cancer du sein à un jeune âge

Murray P, Obstet Gynecol 1989; 73: 977-983

CO et Antécédents familiaux

- Étude menée parmi une cohorte de 426 familles « de cancers du sein »
- 394 sœurs et filles , 3002 petites filles et nièces de cas et 2754 femmes mariées aux membres de la famille
- RR = 3,3 (1,6-6,7) pour les sœurs et les filles, RR = 1,2 (0,8-2) pour les petites filles et les nièces et RR = 1,2 (0,8-1,9) pour les « mariées »
- Le risque concerne les utilisations de pilule d'avant 1975 (fortes doses d'E+P ?)

CO, ATCD familiaux et cancer du sein

- Étude prospective de cohorte canadienne portant sur 27 318 femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein
- 16 ans de suivi, 1707 cancers du sein apparus dont 795 avec des ATCD au premier degré
- HR = 0,88 (0,73-1,07) effet durée significatif pour la réduction du risque ($p = 0,03$)
- HR = 1,03 (0,78-1,38) si ATCD au premier degré

CO et BRCA1/BRCA2

- 50 femmes juives originaires d'Europe de l'Est, 14 mutations BRCA1 ou BRCA2 authentifiées (36 témoins appariés)
- si CO > 49 mois OR = 6,4 (IC: 0,8- 49,4)
- si CO > 49 mois et avant une première grossesse à terme OR = 7,3 (IC: 1- 54,9)

Ursin, Cancer research, 1997; 57: 3678-3681

CO et BRCA1-2

- Étude cas-témoins norvégienne, 1423 femmes avec antécédents familiaux dont 98 avec une mutation de BRCA1
- RR = 0,9 (0,68-1,18) pour l'ensemble des femmes et RR = 2 (0,36- 10,9) en cas de mutation. Pas d'interaction évidente entre une mutation et la CO
- HR = 1,99 pour 5 ans, 2,05 pour 10 ans, 1,69 pour 15 ans et 0,69 pour plus de 15 ans de prise
- Effet identique à celui observé chez les femmes non mutées

Heimdal, *Cancer Detection and Prevention*: 2002; 26: 23-27

CO et BRCA1/2

- Étude cas témoins 1311 femmes avec mutation authentifiée appariées à 1311 témoins
- En cas de mutation BRCA2 : pas d'élévation du risque OR = 0,94 (0,72- 1,24)
- En cas de mutation BRCA1 : petite élévation retrouvée OR = 1,2 (1,02-1,40)

Narod, JNCI 2002; 94: 1773-9

CO et BRCA1/2

- OR = 1,29 (1,09-1,52) pour une prise avant 30 ans
- OR = 1,33 (1,11-1,60) pour plus de 5 ans de prise
- OR = 1,38 (1,11-1,72) si diagnostic avant 40 ans
- OR = 1,42 (1,17-1,75) si prise avant 1975
- Différence USA/Israël et Europe (pas d'élévation significative en Europe)

Narod, JNCI 2002; 94: 1773-9

CO et BRCA1-2

- Étude cas témoins australo-américaine (83 femmes mutées dans une cohorte de 1156 femmes avec un cancer du sein diagnostiqué avant 40 ans)
- En cas de mutation BRCA1: OR = 0,22 (0,10-0,49)
- En cas de mutation BRCA2: OR = 1,02 (0,34-3,09)
- En l'absence de mutations: OR = 0,93 (0,69-1,24) sauf en cas d'utilisation avant 1975 OR = 1.52 (1,22-1,91)

Milne RL, CEBP 2005; 14: 350-6

CO âge et BRCA

- 245 cas de cancers du sein survenus avant 40 ans, chaque cas a été apparié avec trois témoins
- En cas de prise:
 - avant 20 ans: OR = 2,10 (1,32- 3,33)
 - Avant une première grossesse: OR = 1,63 (1,02-2,62)
- L'augmentation du risque est limitée au cas survenus avant 36 ans

CO âge et BRCA

- Parmi les 245, 231 cas ont accepté d'avoir une détermination de BRCA: 14 cas de BRCA1 et 5 cas de BRCA2
- En cas de mutation et d'utilisation avant 20 ans 3 fois plus de risque qu'en cas d'utilisation après 20 ans ou qu'en cas d'absence d'utilisation
- Pas d'élévation du risque en cas d'utilisation après 20 ans

CO et BRCA

- 497 cas BRCA1 et 307 BRCA2 dont respectivement 195 et 128 cancers du sein diagnostiqués
- BRCA1: OR = 0,77 (0,53-1,12) pas d'effet durée
- BRCA2: OR = 1,62 (0,90-2,92) mais si utilisation de plus de 5 ans: OR = 2,06 (1,08-3,94) soit OR par année d'utilisation = 1,08 ($p = 0,008$)

CO, BRCA et cancer du sein

- 1593 femmes mutées, 1181 BRCA1, 412 BRCA2, 846 cancers du sein observés
- HR = 1,47 (1,16-1,87)
- Pas de différence en fonction:
 - Du temps depuis l'arrêt
 - De l'âge lors du début de la prise
 - Du statut BRCA1 ou 2
- Risque accru en cas d'utilisation > 4 ans avant une première grossesse
 - HR = 1,49 (1,05-2,11) pour BRCA1
 - HR = 2,58 (1,21-5,49) pour BRCA 2

CO, BRCA et cancer du sein

- Étude cas témoins en Californie: 1469 femmes âgées de 20 à 49 ans, atteintes d'un cancer du sein comparées à 444 témoins
- 94 mutations BRCA mises en évidence
- Pas de lien avec la CO: OR = 0,68 (0,33-1,38)
- Pas d'effet durée, pas de risque majoré en cas d'utilisation avant 30 ans
- Pour les pilules d'après 1975, OR = 0,55 (0,22-1,39) pour BRCA1 et 0,94 (0,28-3,14) pour BRCA2

CO et BRCA

Études	Patientes	RR	IC
Ursin 1997	14/36	7,3	1-54,9
Heimdall 2002	98/1423	2,0	0,36-10,9
Narod 2002	1311/1311	1,20 BRCA1 0,94 BRCA2	1,02-1,40 0,72-1,24
Milne 2005	83/1156	0,22 BRCA1 1,02 BRCA2	0,10-0,49 0,34-3,09
Haile 2006	195/497 128/307	0,77 BRCA1 1,62 BRCA2	0,53-1,12 0,90-2,92
Brohet 2007	846/1593	1,47 BRCA1/2	1,16-1,87
Lee 2008	94/1469	0,68 BRCA1/2	0,33-1,38

CO et risque de cancer du sein controlatéral en cas de mutation BRCA

- Étude cas témoins:
 - 705 femmes avec un cancer du sein controlatéral asynchrone comparées à 1398 femmes avec un cancer du sein unilatéral (181 femmes présentant une mutation BRCA1/2)
 - Pas de mutation et CO: RR = 0,87 (0,66-1,15)
 - BRCA2 et CO: RR = 0,82 (0,21-3,13)
 - BRCA1 et CO: RR = 2,38 (0,72-7,83)

CO et BRCA1/BRCA2

- la CO augmente-t-elle la prolifération cellulaire en cas de mutation BRCA et chez certaines jeunes femmes prédisposées?
- elle empêcherait l'effet protecteur des cycles anovulatoires de l'adolescence
- le sein serait plus sensible aux carcinogènes entre 10 et 20 ans (cf irradiations)

CO, Cancer de l'ovaire et BRCA1 ou BRCA2

- 207 femmes avec mutation (179 BRCA1, 28 BRCA2) appariées à 161 de leurs sœurs comme témoins
- En cas de CO, **OR = 0,5 (0,3-0,8)**
- Le risque est d'autant réduit que la durée de la prise est longue ($p < 0,001$)
- 60% de réduction pour 6 ans et plus
- Cette réduction du risque est observée pour BRCA1 et BRCA2

Narod, NEJM 1998; 339: 424-428

CO, Cancer de l'ovaire et BRCA1 ou BRCA2

- 840 femmes avec un cancer du sein dont 244 avec une mutation authentifiée (29%)
- Une réduction du risque liée à l'usage de la CO n'a été retrouvée que chez les femmes sans mutation (RR = 0,53 pour ≥ 5 ans)
- Pas de réduction observée en cas de mutation (RR = 1,07 pour ≥ 5 ans)

Modan, NEJM 2001; 345: 235-240

CO, Cancer de l'ovaire BRCA1-2

- 36 femmes atteintes mutées appariées à 381 femmes atteintes sans mutation
- OR = 0,54 (0,26-1,13) en cas de mutation
- OR = 0,55 (0,41-0,73) en l'absence de mutation
- 13% de réduction du risque par année d'utilisation ($p < 0,001$) en cas de mutation et 6% ($p < 0,001$) en l'absence de mutation
- Le risque est également diminué en cas de ligature de trompes et de grossesses multiples

CO, Cancer de l'ovaire BRCA1-2

- 451 femmes avec une mutation dont 147 atteintes et 304 non atteintes
- OR = 0,85 (0,53-1,36)
- OR = 0,62 (0,35-1,09) pour 6 ans et plus d'utilisation
- Le risque décroît de 5% par année d'utilisation (p= 0,01)

CO et risque de cancer de l'ovaire en cas de mutation BRCA

- 799 patientes mutées (670 BRCA1, 128 BRCA2, 1 les deux) appariées à 2424 femmes témoins (2043 BRCA1, 380 BRCA2, 1 les deux)
- CO et BRCA1: OR = 0,56 (0,45-0,71) $p < 0,0001$
- CO et BRCA2: OR = 0,39 (0,23-0,66) $p = 0,0004$
- Parité et BRCA1: OR = 0,67 (0,46-0,96)
- Parité et BRCA2: OR = 2,74 (1,18-6,41)
- Allaitement et BRCA1: OR = 0,74 (0,56-0,97)
- Allaitement et BRCA2: OR = 0,72 (0,41-1,29)

CO, BRCA et cancer de l'ovaire

- 2281 femmes avec une mutation BRCA1 et 1038 avec une mutation BRCA2, 253 cancers de l'ovaire
- En cas de mutation BRCA1
 - HR = 0,52 (0,37-0,73)
 - la réduction du risque est plus importante en cas d'utilisation prolongée ($p < 0,0004$)
 - HR = 0,35 (0,22-0,55) si > 5 ans
- Chiffre de cancer trop faible pour conclure pour BRCA2

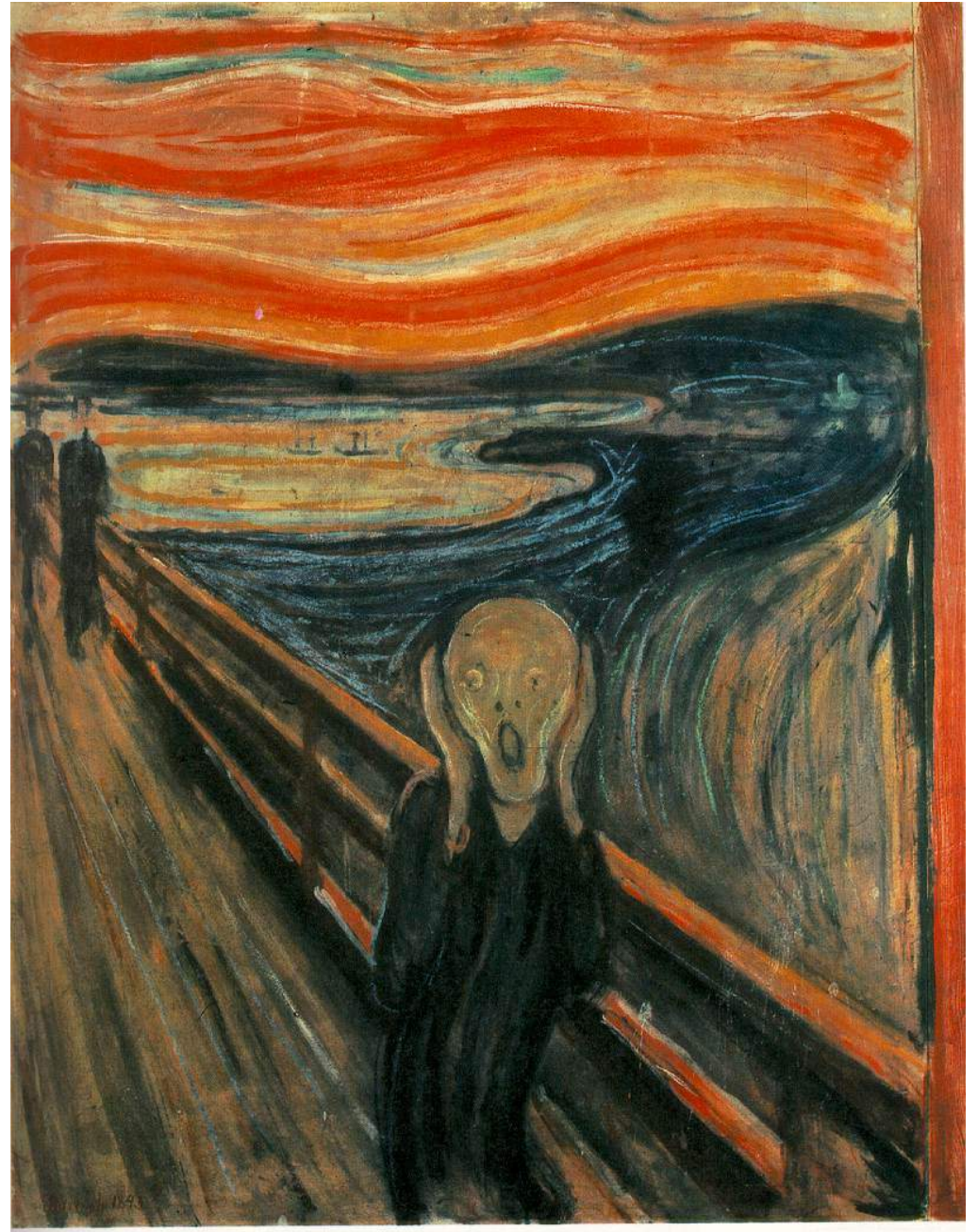
CO et BRCA

- L'utilisation de la contraception orale à visée contraceptive n'est pas contre indiquée à ce jour même en cas de mutation BRCA1 ou 2 authentifiée
- Il semble logique de ne pas la proposer pour traiter l'acné, les dysménorrhées ou pour régulariser les cycles...



Je vous remercie

THS et
BRCA



Ovariectomie, BRCA, cancer du sein et THS

- 462 patientes avec une mutation BRCA authentifiée avec une ovariectomie prophylactique
- Réduction du risque de survenue du cancer du sein: HR = 0,40 (0,18-0,92)
- Réduction en cas de prise de THS: HR = 0,37 (0,14-0,96)
- Pas de réduction de l'effet préventif de l'ovariectomie

THS, BRCA1 et Cancer du sein

- Étude cas-témoins: 472 femmes ménopausées avec une mutation BRCA1
- HR = 0,58 (0,35-0,96) $p = 0,03$ en cas d'utilisation d'un THS
- Estrogènes seuls: OR = 0,51 (0,27-0,98) $p = 0,04$
- Estrogènes + progestatifs: OR = 0,66 (0,34-1,27) $p = 0,21$
- Pas de modification des résultats en fonction de la durée d'utilisation du THS ni en fonction du délai éventuel depuis l'arrêt

THS, BRCA1 et Cancer du sein

- Pas de différence en fonction des RE
- Résultats identiques que la ménopause soit naturelle ou chirurgicale
- Les estrogènes pourraient induire la différenciation de cellules pré-cancéreuses ou leur apoptose et avoir un effet préventif, ils pourraient accroître l'expression de BRCA (non muté) et favoriser la stabilité génétique
- Le tamoxifène ou l'ovariectomie agissent à un stade plus tardif de la carcinogenèse sur des cellules cancéreuses

THS et risque de cancer du sein controlatéral en cas de mutation BRCA

- 705 femmes avec un cancer du sein controlatéral asynchrone comparées à 1398 femmes avec un cancer du sein unilatéral (181 femmes présentant une mutation BRCA1/2)
- Pas de mutation et THM: RR = 1,09 (0,84-1,42)
- BRCA2 et THM: RR = 0,58 (0,15-2,25)
- BRCA1 et THM: RR = 0,87 (0,22-3,54)

THS, BRCA et cancer de l'ovaire

- 2281 femmes avec une mutation BRCA1 et 1038 avec une mutation BRCA2, 253 cancers de l'ovaire
- Pas d'association ni pour BRCA1 ($p = 0,70$) ni pour BRCA2 ($p=0,90$) A. Antoniou, CEBP 2009, 18: 601-10
- 36 femmes atteintes mutées appariées à 381 femmes atteintes sans mutation
- Aucun lien avec le THS Mc Guire V, AJE 2004; 160:613-618