



Le risque de  
cancer du col de  
l'utérus associé à la prise  
d'un contraceptif oral.

Stéphanie Lalande R<sub>1</sub>  
UMF Saint-Eustache

Superviseure: Dre Marie Nguyen  
Université de Montréal  
29 mai 2015

# UN RISQUE OU PAS?



- Avis diffère d'un médecin à l'autre
- Au moment de prescrire la pilule contraceptive, le risque associé au cancer du sein est généralement abordé alors que le cancer du col de l'utérus n'est peu ou pas soulevé.
- Spontanément, que répondriez à une patiente qui s'interroge sur un lien entre les CO et le cancer du col utérin?

# INTRODUCTION



- Usage prolongé de CO est un facteur de risque pour le cancer du col de l'utérus selon l'Agence de la Santé Publique du Canada<sup>1</sup>
- SOGC: Serait le reflet de ne pas porter le condom? Ou # de partenaires?
- Cancer du col de l'utérus n'est pas une contre-indications de la pilule contraceptive (liste de la SOGC<sup>2</sup>)
- Utilisation des CO chez 18% des femmes canadiennes (âgées entre 15 et 49) selon Statistique Canada. (2011)
- Clarifier le lien entre les contraceptifs oraux et le cancer du col de l'utérus
- Mieux informer les patientes

<sup>1</sup> Agence de la Santé Publique du Canada, [http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cancer/cancer\\_du\\_col\\_uterus-cervical\\_cancer-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cancer/cancer_du_col_uterus-cervical_cancer-fra.php)

<sup>2</sup> Consensus canadien sur la contraception, Directives cliniques de la SOGC, Mars 2004

# PICO

- POPULATION :
  - Femmes en âge de procréer
- INTERVENTION:
  - Exposition aux contraceptifs oraux
- COMPARAISON:
  - Aucune exposition aux contraceptifs oraux
- ISSUE:
  - Risque d'incidence du cancer du col de l'utérus



# MÉTHODOLOGIE



- Revue de la littérature Novembre 2014
- Recherche sur PubMed
  - Termes MESH : « Contraceptives, Oral » et « Uterine Cervical Neoplasms »,
  - Filtres : « Langue anglaise ou française » et « dans les 10 dernières années »
  - 61 articles
- Révision d'une revue systématique de 2013 : « Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. »
  - 13 articles concernant le cancer du col de l'utérus

# MÉTHODOLOGIE



- Lecture des résumés des 13 articles
- 6 articles sélectionnés pour une lecture approfondie:
  - Étude de Cohorte > Cas-Témoins
  - Population occidentale
  - Étude de plus grande taille
  - Étude plus récente
- 4 articles analysés pour ce travail
  - Rejet d'une étude de cohorte (Shanghai) de faible qualité
  - Rejet de la « pooled analysis » : regroupe plusieurs études

# ABRÉVIATIONS

- CO : Contraceptif(s) oral/oraux
- COC : Contraceptif(s) oral(aux) combiné(s)
- GP : General Practitioner
- MD : Médecin
- NHSCRs : National Health Service Central Registries
- OR : Odds Ratio
- RR : Rate ratio (Risque relatif)
- SOGC : La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada



# RÉSULTATS



## SYNTHÈSE DES ÉTUDES (1)

	1. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford–Family Planning Association contraceptive study (2013)	2. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner’s oral contraception study (2007)
Devis	COHORTE	COHORTE
Pays	Royaume-Uni	Royaume-Uni
Sites	17 Cliniques de Planning	-
Années	Suivi de 1968 à 2010	Suivi de Mai 1968 à Décembre 2004
No. Participantes	17 032	47 173
Âge moyen (ans)	25-39 ans	29 ans
Formulation/Dose	67% COC = 50mcg d’œstrogène	75% COC = 50 mcg d’œstrogène
Issue principale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque relatif ajusté de cancer comparant « ever user » et « never user »</li> <li>- RR selon durée d’usage</li> <li>- RR selon intervalle depuis le dernier usage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque relatif ajusté de cancer comparant « ever user » et « never user »</li> <li>- RR selon durée d’usage</li> <li>- RR selon intervalle depuis le dernier usage</li> </ul>
Suivi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Annuel, ad 45 ans</li> <li>- Puis notifications par NHS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>q 6 mois ad fin 1996</li> <li>Puis notifications par NHS</li> </ul>



# RÉSULTATS



## SYNTHÈSE DES ÉTUDES (2)

	3. Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women: Case–Control Study (2012)	4. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case – Control Study of Cervical Cancer (2003)
Devis	CAS-TÉMOIN	CAS-TÉMOINS
Pays	Afrique du Sud	Royaume-Uni
Sites	Hôpitaux publics de Johannesburg	5 “UK Cancer Registries”
Années	Recrutement de mars 1995 à Décembre 2006	Recrutement de 1987 à 1989
No. Participantes	5 702	1 494
Âge (ans)	18-79	33-35
Formulation/Dose	Non précisé	97% COC
Issue principale	- Exposition au contraceptif chez les cas et les témoins -Établir Association entre CO et cancer via OR	Mesure de l’exposition. Établir association entre facteurs de risques (dont CO) et cancer du col de l’utérus via OR.
Suivi	Questionnaire 6 mois suite au Dx	Questionnaire par Infirmière formée

# RÉSULTATS

## SYNTHÈSE DES RÉSULTATS (1)

	1. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford–Family Planning Association contraceptive study (2013)	2. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner’s oral contraception study (2007)
No. patients	628 000 femmes-années	- Main : 1 083 000 Femmes-années (f-a) - GP: 555 000 f-a
Exposition CO	<b>66 % “ever user”</b> 34% “never user”	- Main ; 744 000 f-a (69%) “ever user” GP ; 331 000 f-a (60%) “ever user”
# cancers du Col Utérin	61 (total)	Main : 154 cas total GP: 102 cas total
Résultats (IC 95%) ** comparé aux contrôles	- “ever user” : 54 cas - “never user” : 7 Augmentation du RR comparé au « never user »: <b>RR = 3.4</b> <b>(IC 95%: 1.6-8.9)</b>  Si Exposition > de 8 ans: <b>RR = 4.8</b> <b>(IC 95% ; 2.0-12.9)</b>	<b>Main dataset:</b> 118 cas chez “ever user” et 36 cas chez “never user”: <b>RR= 1.33 (0.92, 1.94)</b>  <b>GP dataset:</b> 1) 72 cas chez “ever user” et 30 cas chez “never user”, <b>RR = 1.49 (0.97, 2.28)</b> 2) Si exposition > de 8 ans, <b>RR = 2.73 (1.61, 4.61)</b>

# RÉSULTATS



## SYNTHÈSE DES RÉSULTATS (2)

	<b>3. Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women: Case–Control Study (2012)</b>	<b>4. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20–44 years: the UK National Case – Control Study of Cervical Cancer (2003)</b>
No. patients	#Cancer col de l’utérus: 2182 #Témoins: 1492	#Adénocarcinome: 180 #Carcinome épidermoïde: 391 #Contrôles: 923
Résultats (IC 95%) ** comparé aux contrôles	- « never user » : 56% chez cas, 63% chez témoins - « <b>ever oral, never injectable</b> » : <b>11% des cas, 10% des témoins</b> <b>OR =0.97 (0.76, 1.24)</b> -« ever injectable, ever oral » : 11% des cas, 9% des témoins -« injectable and/or oral user » pour exposition dans les derniers 10 ans : <b>OR 1.38 (1.08, 1.77)</b>	« ever user » : chez 147 des Adénocarcinomes (82%), 329 des épidermoïdes (84%) et chez 691 des contrôles (75%)  Épidermoïde : « ever vs never user » <b>OR = 1.37 (0.97 – 1.94).</b> Adénocarcinomes : « ever user vs never user » : <b>OR 1.56 (1.01-2.42)</b>  Pour prise de CO récente (≤ 5 ans) : - Adénocarcinomes : <b>OR= 2.14 (1.31-3.40)</b> - Épidermoïdes : <b>OR 1.62 (1.11-2.35)</b>

# RÉSULTATS



- Statistiquement Significatif ? : OR moins de 4
- Lien Causalité/Chrono
  - Augmentation du risque avec Exposition prolongée ET récente (Études # 1, 2 et 4)
  - Diminution du risque avec le temps (x arrêt de l'exposition)
    - (Études # 1 et 2)
- Risque non démontré entre CO et cancer du sein
  - Études #1 et #2
- Diminution du risque pour Cancer des ovaires et endomètre
  - Études #1 et #2

# DISCUSSION – VALIDITÉ INTERNE



- Force causalité Cohorte > Cas-Témoins
- Mesure Exposition, simple
  - Cohorte: suivi MD
  - Cas-Témoins: Questionnaire Standardisé et Identique dans les 2 groupes
- Biais sélection : Choix des témoins Étude #2
- Biais de mémoire: Études Cas-Témoins
- Biais de Confusion : Ajustement similaire (Tabac, âge)
  - #partenaires/VPH : Faiblesse pour études #1 et 2
- Suivi Études de cohorte: Adéquat pour apparition du cancer

# DISCUSSION – VALIDITÉ EXTERNE



- Population Occidentale, mais non Nord-Américaine
- Population + en santé : sous-estime le risque?
- Type Exposition : Formulation/Dose
  - Contraceptifs oraux combinés
  - 50 mcg Œstrogène : surestimation du risque vs risque actuel
  - Injectable plus prévalent en Afrique du Sud

# MISE EN PRATIQUE



- Faisabilité :
  - Connaître l'exposition aux Contraceptifs oraux de nos patientes
- Informer les patientes de ce risque existant
  - Risque démontré avec doses plus grande qu'actuellement
  - Attention à ne pas diminuer l'importance de la contraception : on ne souhaite pas un arrêt de la pilule!
- Considérer un dépistage annuel chez les patientes sous Contraceptifs oraux?
  - Patiente en relation stable sous CO
  - Étude : Avantage coût/bénéfices? Diminution de morbidité?

# CONCLUSION



- Une exposition récente et de longue durée aux contraceptifs oraux augmente significativement – statistiquement et cliniquement - le risque de cancer du col de l'utérus
- Études à refaire avec 35 mcg d'œstrogène
- Plus qu'un reflet de l'exposition au VPH ?
- Position ambiguë pour la SOGC
  - Reflet de ne pas porter le condom Ou # de partenaires?
- Études avec Population VPH + ou ajustement
  - « Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study.” Lancet. 2002



# RÉFÉRENCES

- 1. Statistique Canada (Mars 2015). Enquête sociale générale, 2011. Repéré à (<http://www.statcan.gc.ca/pub/89-650-x/2012001/tbl/tbl09-fra.htm>)
- 2. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013;88 (6):678-83.
- 3. Urban M, Banks E, Egger S, Canfell K, O'Connell D, Beral V, et al. Injectable and oral contraceptive use and cancers of the breast, cervix, ovary, and endometrium in black South African women: case-control study. *PLoS medicine*. 2012;9(3):e1001182.
- 4. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(11):1931-43.
- 5. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;335(7621): 651.

# RÉFÉRENCES

- 6. Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Wernli KJ, Li W, et al. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer causes & control : CCC.* 2009;20(1): 27-34.
- 7. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *British journal of cancer.* 2003;89(11): 2078-86.
- 8. Vessey M, Doll R, Peto R, Johnson B, Wiggins P. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception--an interim report. *Journal of biosocial science.* 1976;8(4):373-427.
- 9. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *British journal of cancer.* 2006;95(3):385-9.
- 10. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312): 1085-92.

# REMERCIEMENT

- Dre Marie Nguyen

