
Pascale This
Isabelle Grosdemouge

CONTRACEPTION APRES CANCER DU SEIN






La fonction ovarienne après cancer du sein

- **Est très variable en fonction du traitement**
- **de la carence estrogénique profonde**
- **à l'hyper-estrogénie...**
- **Varie en fonction du temps**
- **Et conduit parfois à des messages paradoxaux.**

La fonction ovarienne après traitement d'un cancer du sein : situations

Pas de traitement adjuvant	Pas de facteurs péjoratifs (cancers intra-canalaire)
Chimiothérapie	Tt adjuvant est nécessaire les RH sont négatifs
Tamoxifène Seul ou après chimio	RH positifs
Tamoxifène + agonistes de la LH-RH	Adjonction d'un agoniste : indications gynécologiques D'emblée ou secondairement
Agonistes seuls Agonistes + anti-aromatases	Prescription hors AMM En fonction des équipes (sur-expression de cERB-B2)

Fonction ovarienne après traitement d'un cancer du sein : état hormonal

Pas de traitement adjuvant	Fonction hormonale antérieure
Chimiothérapie	Variable selon l'âge et type de chimio Cycles conservés femmes jeunes Aménorrhée/ Ménopause précoce
Tamoxifène Seul ou après chimio	Tout peut se voir Cycles ovulatoires ou aménorrhée ou Hyper-estrogénie E2 
Tamoxifène + agoniste de la LH-RH	Aménorrhée E2  FSH 
Agoniste de la LH-RH Anti-aromatase + agonistes	Aménorrhée E2  FSH 

Fonction ovarienne après traitement d'un cancer du sein : préoccupations

Pas de traitement adjuvant	Contraception
Chimiothérapie	Contraception Ménopause
Tamoxifène Seul ou après chimio	Contraception Surveillance gynécologique
Tamoxifène + agoniste de la LH-RH	Effet de la suppression ovarienne Surveillance osseuse
Agoniste de la LH-RH Ou Anti-aromatase + agoniste	Effet de la suppression ovarienne Surveillance osseuse



Conséquences de la chimiothérapie sur la fonction ovarienne



Fonction ovarienne après chimiothérapie

- Le risque de ménopause/aménorrhée après chimio dépend :
 - **Des définitions de la ménopause (Bines JCO 1996)**
 - **Des femmes étudiées (âge)**
 - **De la durée du suivi +++**
- Le risque est plus important avec les alkylants (Cyclophosphamide)
- Le risque augmente avec la dose cumulée (durée/ intensité)
- Le risque d'aménorrhée augmente avec l'âge

Fonction ovarienne après chimiothérapie

- L'aménorrhée s'installe d'autant plus vite que l'âge augmente
 - < 40 ans 6 à 16 mois
 - > 40 ans 2 à 4 mois
- L'insuffisance ovarienne est progressive
- L'aménorrhée est parfois réversible
- (jusqu'à 24 mois/29 mois environ)
- Dans certaines études, l'aménorrhée chimio-induite est corrélée à un meilleur pronostic (mais âge : facteur confondant)

Fonction ovarienne après chimiothérapie

Probabilité d'aménorrhée dans l'année qui suit la chimiothérapie

(Goodwin 1999)

- Chez 183 femmes non ménopausées
- L'âge et la chimiothérapie sont des facteurs prédictifs indépendants et puissants de survenue d'une aménorrhée
- A 40 ans :
 - la chimiothérapie fait passer le risque d'aménorrhée de 5 %
 - à plus de 40 %

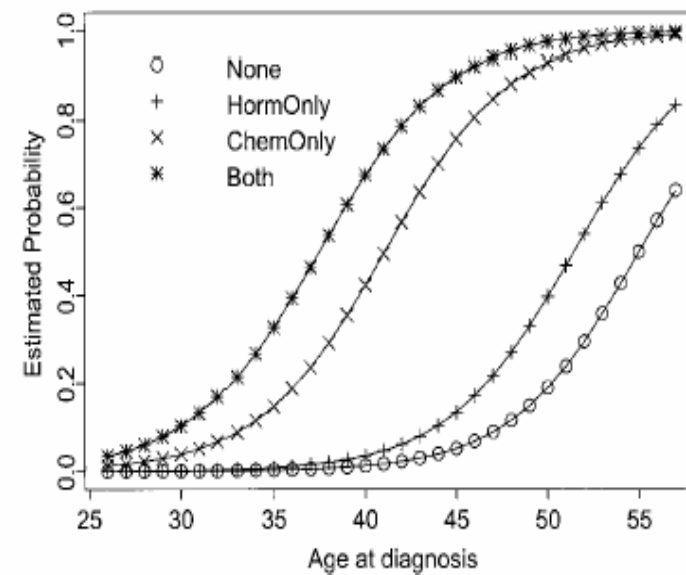


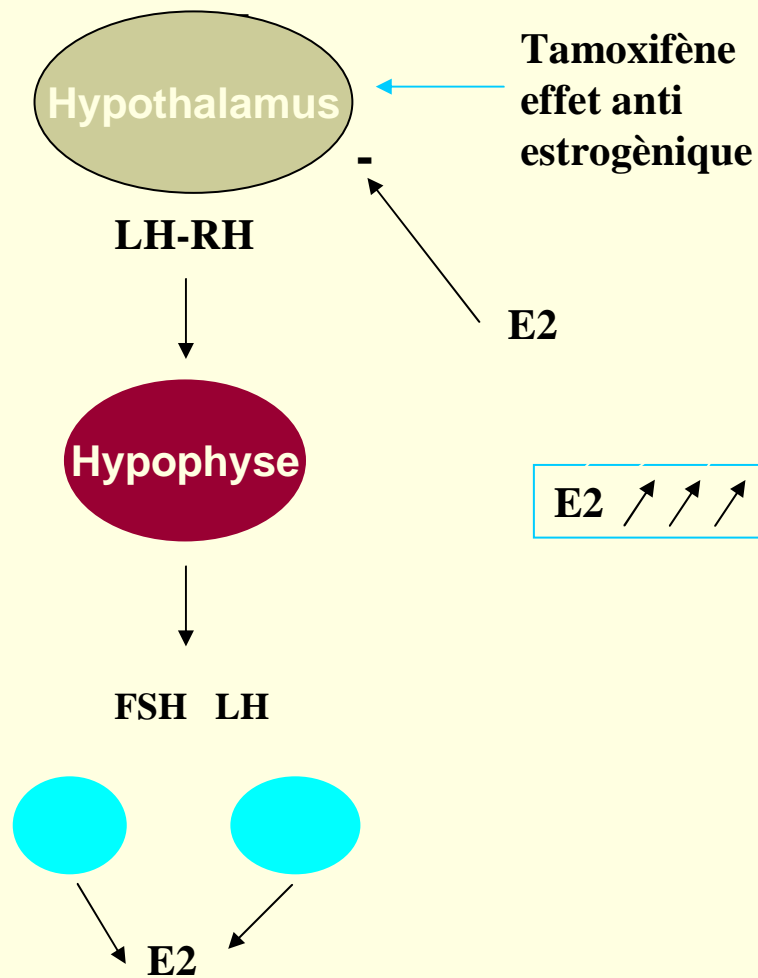
Fig 1. Probability of menopause during the first year after diagnosis (from model shown in Table 3).

Aménorrhée après chimiothérapie

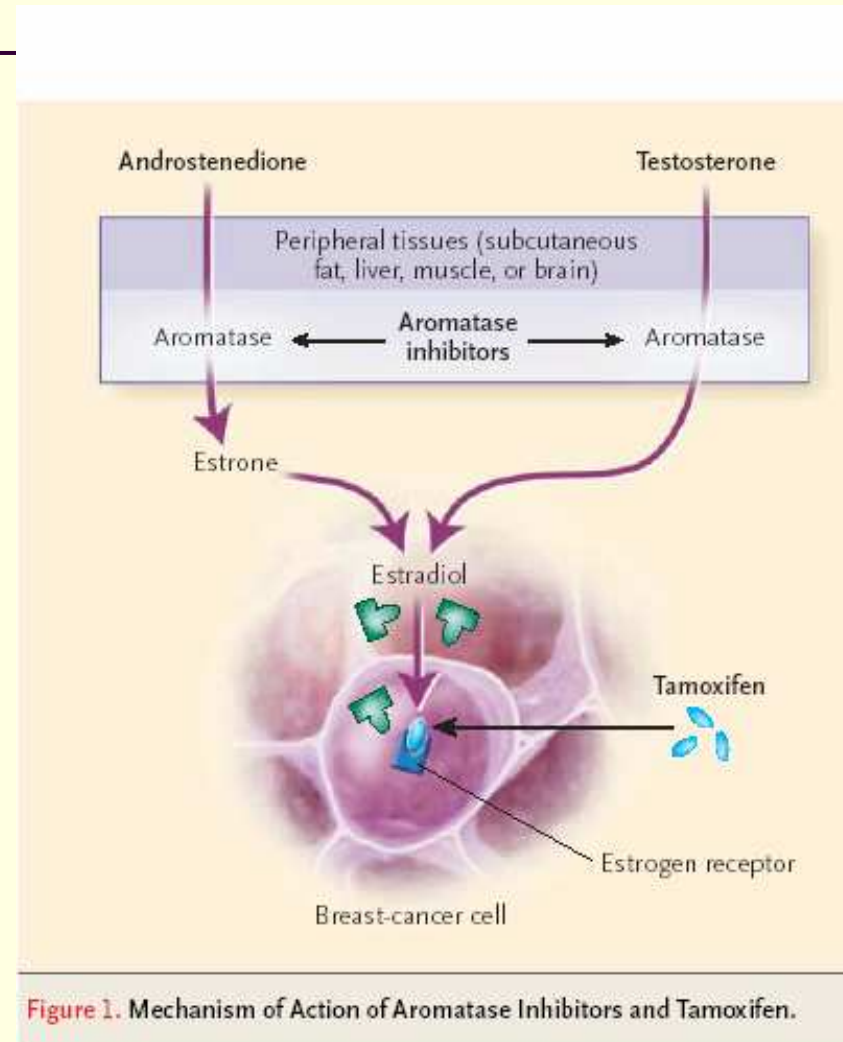
- Quand parler de ménopause ?
 - **Après deux ans d'aménorrhée.**
- Un message paradoxal :
 - **La nécessité d'une contraception**
- Savoir évoquer les conséquences sur le cycle menstruel et la fertilité lors de l'instauration des traitements



Tamoxifène chez la femme non ménopausée : quel effet ?



sept 2009



Profil hormonal sous Tam chez la femme non ménopausée

- Chez la femme en période d'activité génitale:
 - **sous Tam**
 - **aménorrhée (30-39 ans) <5%**
 - **(>40ans) 5-30 % (Goodwin)**
 - **parfois cycles conservés.**
 - **élévation de E2 x2 ou 3 voire x 5 ev jusqu'à 1500 pg/ml ,**
 - **en moyenne > 230 pg/ml au taux de base (Powles)**
 - **Mais certaines femmes gardent des taux d'estradiol modérés**
 - **(notamment après chimiothérapie)**
 - **LH et FSH « anormalement normales »**
 - **Mécanisme d'action :**
 - **Tam : anti-estrogénique hypothalamo-hypophyse**

Physio-pathologie : actions du Tam chez la femme non ménopausée

- Tam : inducteur de l'ovulation
- Gerhard , Arch Gynecol 1979 :
- Comparaison de l'efficacité du Tamoxifène et du Clomifène chez 20 femmes :
- taux d'ovulation : Tam 70% vs Clomifène 50% NS
- Tam éventuellement supérieur à Clomid dans certains sous -groupes pour induire une ovulation et une grossesse
- Tam : tératogène
- Contraception avant, pendant, et jusqu'à deux mois après l'arrêt



Quelle contraception après cancer du sein ?

Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme.

Recommandations pour la pratique clinique
Décembre 2004.

ANAES/AFSSAPS

Classification de l'OMS

- **Catégorie 1** : la méthode peut être utilisée sans aucune restriction
- **Catégorie 2** : les avantages de la méthode l'emportent en général sur les inconvénients
- **Catégorie 3** : les **risques théoriques l'emportent sur les avantages** procurés par l'emploi de la méthode, qui n'est en règle pas recommandée, à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou acceptables.
- **Catégorie 4** : l'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable. Il est recommandé de **ne pas utiliser** la méthode.

Après cancer du sein : contraceptions à privilégier (ANAES 2004)

- **Dispositif intra utérin au cuivre**
- Méthodes dites « locales »
 - **Préservatifs féminins et masculins**
 - **Spermicides**
- **Stérilisation tubaire** à visée contraceptive (chez les femmes qui ne souhaitent plus de grossesses)


Après cancer du sein : contraceptions non recommandées ou à proscrire (ANAES 2004)

- Contraception orale estro-progestative
- Nouvelles voies d'abord (patch/anneau)
- Contraception progestative pure
- Implant progestatif (Implanon[®])
- Dispositif intra utérin à la progestérone Mirena[®]
- Toutes ces méthodes sont classées dans la **catégorie 4** chez les femmes après un cancer du sein,
- et **dans la catégorie 3** après 5 ans de rémission.
- Si diagnostic de cancer du sein chez une **femme ayant un Mirena, le remplacer si possible par un DIU au cuivre.**

Contraception après cancer du sein (ANAES/OMS 04)

POSSIBILITÉ D'UTILISATION DES DIFFÉRENTES MÉTHODES CONTRACEPTIVES EN FONCTION DES SITUATIONS À RISQUE LES PLUS FRÉQUENTES, ADAPTÉ D'APRÈS L'OMS 2004 (14) ET LE PRÉSENT ARGUMENTAIRE.

Situations à risque pathologique	Contraception orale combinée COC	Timbres et anneaux vaginaux (OP)	Contraception orale μ -progestative	Macroprogestatifs	Implants étonogestrel	Progestatifs injectables	DIU au cuivre	DIU imprégné lévonorgestrel	Stérilisation féminine	Spermicides	Préservatifs	Autres méthodes barrières (capes, diaphragme)	Méthodes naturelles
Antécédents familiaux (1 ^{er} degré)	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Cancer du sein													
- Actuel	--	--	--	--	--	--	++	--	SC	++	++	++	++
- En rémission > 5 ans	-	-	-	-	-	-	++	-	++	++	++	++	++



DIU au levonorgestrel et cancer du sein

DIU au levonorgestrel

- Indications et avantages du DIU-LNG :
- DIU libérant un progestatif dans la cavité utérine : levonorgestrel (20ug/j)
- Efficacité contraceptive +++
- Indication approuvée dans le traitement des ménorragies fonctionnelles
- Possiblement utile : hyperplasie endométriale, adénomyose, endométriose
- Intérêts après un cancer du sein ?
- Femmes avec ménorragies fonctionnelles, notamment sous tamoxifène

DIU au levonorgestrel et prévention des effets endométriaux du tamoxifène (1)

- Gardner (Lancet 2000) :
- Essai randomisé contrôlé
- 122 femmes sous tamoxifène depuis au moins 1 an
- Surveillance versus surveillance + DIU LNG 1 an
- Echo pelvienne endo-vaginale de base, 6 mois, 12 mois
- Hystérocopie diagnostique de base et à 12 mois
- Contrôle : 52 DIU LNG : 47
- Polypes 8% (C) versus 2 % (DIU LNG) $p=0.4$
- DIU LNG : réponse déciduale (85%) vs 0% (C) $p=0.001$
- pas de nouveaux polypes, mais saignements plus fréquents.
- Pas de données sur l'effet préventif / risque de cancer de l'endomètre

DIU au levonorgestrel et prévention des effets endométriaux du tamoxifène (2)

- Chan BJOG 2007 :
- 113 femmes (66 prémp / 47 postmp)
- Randomisation DIU LNG vs Contrôle *avant* Tam
- Hystérocopie diagnostique et biopsie endomètre de base et à 12 mois
- Polype 1.8 % (DIU LNG) vs 15.5% (C) $p=0.017$
- RR 0.12 (0.02-0.91) à 12 mois
- Pas de différence pour les fibromes sous muqueux (1.8 vs 3.4%)
- À 6 mois, significativement plus de spottings (DIU LNG)
- Endomètre atrophique : 90.9% (DIU LNG) vs 56.9%(C) $p<0.001$
- Conclusion : **Le DIU au LNG réduit la fréquence d'apparition des polypes sous Tam.**

Risque de cancer du sein et DIU au levonorgestrel

- Backman Obs Gyn 2005 :
- Étude post marketing laboratoire Scherring
- 17 360 femmes Finlandaises portant un DIU-LNG
- Incidence des cancers du sein par tranche d'âge.
- Comparaison à des données issues des registres Finlandais
- Pas de différences de risque de cancer du sein entre utilisatrices de DIU-LNG et contrôles
- Limites :
 - 77.6 % de réponses
 - Pas de données sur la contraception des femmes « contrôles »
 - Et pas d'ajustement sur les facteurs de risque de cancer du sein

DIU au levonorgestrel après cancer du sein

- Étude de Trinh (Fertil steril 2008) :
- Étude rétrospective :
- 79 femmes traitées pour un K du sein : DIU LNG
- Versus 120 femmes contrôles : pas de DIU LNG
- Appariées âge au diagnostic, stade, grade, traitement Suivi : 2.8 /2.9 ans
- Récidive : 21.5 % (DIU LNG) vs 16.6 % (C) NS
- Sous groupe A : DIU LNG *au moment du diagnostic, non retiré* (n=38)
- Sous groupe B : DIU LNG *après le diagnostic du cancer du sein* (n=41)
- A: RR de récurrence/ vs C = 3.39 (1.01-11.35)
- B: RR = 1.48 (0.62-3.49)
- Mais : étude rétrospective, petit effectif, suivi limité, pas d'appariement sur le délai depuis le diagnostic méthodologie discutable +++

DIU au levonorgestrel et cancer du sein

- Réserves liées au passage systémique de LNG (DIU /20ugLNG/j):
 - Taux plasmatiques moyens de 150 à 200 pg/ml (diminuent avec le temps)
 - Peu différents des taux obtenus avec une contraception microprogestative type Microval°
- Effets secondaires : mastodynies, hyper séborrhée, céphalées, dépression ...
- Effets sur le tissu mammaire ?
- Interaction avec le tamoxifène ?
- Mentions légales
 - Le retrait devra être envisagé en cas de survenue ou de récurrence d'une tumeur hormono dépendante y compris cancer du sein



En pratique

Les préservatifs

- Acceptables chez les femmes :
 - **Ayant une activité sexuelle irrégulière, inconstante**
 - **Et une fonction ovarienne déjà perturbée**
 - **Utiles en prévention des MST**
- Nettement insuffisants chez les femmes :
 - **Jeunes**
 - **Réglées très régulièrement**
 - **Fertiles**
 - **Et sexuellement actives**
 - **En pratique courante: 14 grossesses pour 100 femmes au cours des 12 premiers mois d'utilisation, et 3 en utilisation optimale !**
- Moins efficaces que les contraceptions hormonales ou mécaniques en pratique courante ++++

Le dispositif intra-utérin

- Actuellement méthode contraceptive de première intention
- Aucun risque cancéreux et cardio-vasculaire ++++
- Risque de maladie inflammatoire pelvienne lié à la pose : dans les 3 semaines suivant l'insertion
- Évaluation du risque infectieux indispensable
- Aucun risque de stérilité tubaire démontré y compris chez les nullipares
- Cette méthode n'est donc plus contre-indiquée chez les nullipares
- Choisir de « petits stérilets ».
- C'est la méthode de choix après un cancer du sein....

La stérilisation tubaire

- Loi du 04 juillet 2001
- Recours possible à la **stérilisation tubaire à visée contraceptive**
- 1ère consultation :
 - **Informations complètes sur différentes techniques utilisables**
 - **Sur les modalités, les conséquences, les risques**
 - **Caractère irréversible +++**
 - **Information sur les alternatives**
 - **Remise d'un dossier d'information écrit**
 - **Attestation de consultation médicale**
- Délai de réflexion de 4 mois
- 2ème consultation : confirmation par écrit
- Intervention dans un établissement de santé

La stérilisation tubaire

- Méthode Essure °
- Dépôt d'un micro-implant dans chaque trompe
- Lors d'une hystéroscopie
- Le plus souvent pas d'anesthésie générale
- En ambulatoire
- Intervention rapide
- Récupération en quelques heures
- Pas de cicatrices
- **NON** réversible
- Nécessité de la poursuite d'une contraception pendant 3 mois
- Visite de contrôle (radio)

En pratique :

- A chaque fois que c'est possible : proposer le DIU au cuivre
- Deux autres options possibles:
 - **Les méthodes barrières :**
 - chez les femmes dont la fertilité est déjà diminuée
 - chez les femmes qui ont besoin d'une contraception occasionnelle
 - **Les stérilisations à visée contraceptive :** chez les femmes qui l'acceptent, et qui n'ont plus de désir de grossesse.

Situations cliniques complexes (1) :

- Femme jeune, fertile +++
- Avec contre-indication formelle au dispositif intra-utérin (ATCD infectieux, malformations utérines)
- Ne souhaitant pas recourir aux méthodes barrières
- Mettre en balance les inconvénients d'une contraception hormonale,
- et ceux d'une grossesse trop précoce, et/ou non désirée
- Pendant les deux ou trois premières années, pour certains oncologues,
- Recours aux agonistes de la LH-RH (indication « gynécologique »)
- Mais mal tolérés....

Situations cliniques complexes (2)

- Les femmes qui ont des ménorragies :
 - **Notamment sous tamoxifène**
 - **Notamment avec les DIU au cuivre**
 - **Prendre en compte : désir ultérieur de grossesse/ avis chirurgical gynécologue (ablation de l'endomètre)**

- Le recours au DIU au levonorgestrel :
 - **En deuxième intention**
 - **Après information de la patiente**
 - **Accord de l'équipe d'oncologie**
 - **Et d'autant plus acceptable qu'on est à distance du traitement (plus de 5 ans)**

Dans ces situations :

- Raisonner en terme de stratégies Bénéfices/ Risques
- Prendre en compte le « contexte gynécologique global »
- Le recours à une contraception hormonale est en pratique exceptionnel.
- Il sera d'autant moins « discutable » :
 - Qu'aucune autre méthode « neutre » n'est possible
 - Que l'on est « à distance » du diagnostic du cancer du sein (> 5 ans)
 - Que la patiente n'a pas fait le « deuil » de sa fertilité
 - Que la patiente est bien informée
 - Que la proposition a été discutée en RCP...
 - Et que la décision médicale est partagée

