

# « La pilule donne-t-elle vraiment le cancer » ?

S. Mesrine

L'IARC (International Agency for Research on Cancer) a classé les contraceptifs oraux combinés comme carcinogènes, en raison de l'augmentation du risque de cancer du sein et de l'endocol sous ces traitements.

Cependant, des effets protecteurs sur les cancers de l'ovaire, du colon et de l'endomètre existent également, persistant pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre vingt ans après l'arrêt de la contraception. Malheureusement, les études permettant de répondre à la question de la balance bénéfiques-risques de la contraception orale en terme de cancers sont actuellement très rares.

(La majeure partie du texte proposé provient du rapport de l'ANAES publié en 2004: Recommandations pour la pratique clinique STRATÉGIES DE CHOIX DES MÉTHODES CONTRACEPTIVES CHEZ LA FEMME Décembre 2004)

## Sommaire:

Cancer du sein .....	1
Cancer colorectal .....	2
Cancer de l'ovaire.....	3
Cancer de l'endocol .....	3
Cancer de l'endomètre.....	3
Cancer du foie .....	4
Mélanome.....	4
Evaluation globale des risques de cancer sous contraception orale .....	4
Au total.....	5
Références .....	5

## Cancer du sein

Une association même faible entre contraception hormonale et cancer du sein aurait des conséquences importantes puisque les contraceptifs hormonaux sont des médicaments largement utilisés dans le monde (ESHRE Capri Workshop Group, 2002). La contraception hormonale la plus utilisée est la contraception orale combinée œstroprogestative.

Une réanalyse d'études épidémiologiques publiée en 1996 a étudié l'association du risque de cancer du sein et de l'utilisation de contraceptifs oraux (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996a,b). Les données sont basées sur l'analyse de 53 297 femmes ayant un cancer du sein et 100 239 contrôles, habitant en majorité les Etats-Unis ou l'Europe. Le résultat principal de cette étude est l'existence d'une faible augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices en cours de contraceptifs oraux, qui commence à diminuer peu de temps après l'arrêt du traitement et disparaît 10 ans après l'arrêt de la contraception. Le RR de cancer du sein était estimé à 1,24 [95% intervalle de confiance (CI) 1,15–1,33] pour les utilisatrices en cours comparées aux non-utilisatrices. Dix ans après l'arrêt, le RR diminuait à 1,01 (95% CI 0,96–1,05). Les cancers apparus chez les utilisatrices de contraception orale étaient 12% moins souvent (95% CI 5–19) métastatiques que chez les non utilisatrices. Cette faible élévation du risque de cancer du sein chez les femmes utilisatrices en cours ou peu de temps après l'arrêt de contraceptifs oraux était surtout marquée avant 35 ans, âge où l'incidence du cancer du sein est faible (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996a). Le nombre absolu de cancers du sein attribuables à la prise de contraceptifs oraux par des femmes jeunes était dans l'étude du Collaborative Group pour des femmes de 20 à 24 ans et 25 à 29 ans, utilisatrices en cours ou dans les 10 ans suivant l'arrêt de contraceptifs oraux, respectivement de 1,5 cas (95% CI 0,7–2,3) et 4,7 cas (95% CI 2,7–6,7) pour 10 000 (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996a).

Une importante étude cas-contrôle a évalué le risque de cancer du sein associé à la prise en cours ou passée de contraceptifs oraux chez des femmes de 35 à 64 ans. Cette étude, incluant 4575 femmes avec cancer du sein et 4682 contrôles trouvait un RR de cancer du sein de 1,0 (95% CI 0,8–1,3) chez les femmes utilisatrices en cours de contraceptifs oraux et 0,9 (0,8–1,0) pour les ex-utilisatrices. Le RR n'augmentait pas pour de longues périodes d'utilisation ou de doses fortes d'œstrogènes (Marchbanks et al., 2002). Le RR de cancer du sein associé à la prise de contraceptifs oraux n'était pas augmenté chez les femmes aux antécédents familiaux de cancer du sein, ou ayant initié

la contraception à un âge relativement jeune. L'utilisation en cours ou passée de contraceptifs oraux n'était donc pas associée à une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les femmes âgées de 35 à 64 ans.

Une proportion relativement faible de cancers du sein survient avant l'âge de 50 ans. L'utilisation de contraceptifs oraux ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein à un âge plus tardif, où l'incidence du cancer du sein est plus élevée.

Les études épidémiologiques publiées depuis la réanalyse de 1996 sont en général en accord avec celle-ci. Le risque de cancer du sein est plus élevé pour des dosages d'éthinylestradiol supérieurs à 35 mcg/jour et avec des doses cumulées élevées de progestatifs (Althuis et al., 2002; Dumeaux et al., 2003). Le risque de cancer du sein est augmenté par de longues durées d'utilisation des contraceptifs oraux (Kumle et al., 2002; Dumeaux et al., 2003) et le risque relatif est plus élevé avant l'âge de 35 ans (Althuis et al., 2002). La tendance à la diminution du risque de cancer du sein après l'arrêt des contraceptifs oraux noté dans la Collaborative Study a été cependant confirmée par une seule (Althuis et al., 2002) des quatre études ultérieures évaluant le risque de cancer du sein en fonction de l'utilisation récente ou passée de contraceptifs oraux (Althuis et al., 2002; Kumle et al., 2002; Dumeaux et al., 2003; Newcomer et al., 2003). Une étude cas-contrôle a trouvé que l'utilisation de contraception orale est plus associée aux cancers de type lobulaire que canalaire (Newcomer et al., 2003). Dans une étude restreinte aux porteuses des mutations BRCA1 ou BRCA2, le RR de cancer du sein associé à l'utilisation de contraception orale était significativement augmenté à 1,20 (95% CI 1,02, 1,40) chez les porteuses de BRCA1 et non augmenté à 0,94 (95% CI 0,72, 1,24) chez les porteuses de BRCA2 (Narod et al., 2002), mais les cas de cancers étaient survenus avant le recrutement, avec un risque de biais de survie. Cette augmentation du risque chez les porteuses de mutation BRCA1 n'est pas retrouvée dans une autre étude plus récente (Milne et al., 2005): différence due à un dosage d'œstrogènes plus élevé dans l'étude de Narod, car OP prises avant 1975 ? Deux études de cohorte incluant des femmes avec des antécédents familiaux du premier degré ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancer du sein associé à la prise de contraceptifs oraux débutés après 1975 (Gabrick et al., 2000 ; Silvera et al., 2005).

La mortalité par cancer du sein n'est pas augmentée dans deux études de cohorte anglaise de grande taille selon la prise antérieure de contraception orale (Beral et al., 1999 ; Vessey et al., 2003). Deux études de suivi d'une cohorte de patientes atteintes de cancer du sein sur 10 ou 15 ans ne trouvent pas non plus de modification de la mortalité par cancer du sein selon la prise antérieure de contraception œstroprogestative (Trivers et al., 2007, Wingo et al., 2007) avec la possibilité cependant d'une augmentation de la mortalité par cancer du sein en cas d'utilisation de pilule dosées à 50 mcg/jour d'EE dans les 5 ans avant le diagnostic (Trivers et al., 2007), non confirmée dans l'autre étude (Wingo et al., 2007).

L'utilisation de contraception œstroprogestative et progestative pure semble augmenter le risque de cancer du sein de façon identique (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996a, Kumle et al., 2002). En analogie de ce qui est rapportée dans l'étude de Marchbanks, une étude ne montre pas d'augmentation du risque de cancer du sein associée à l'utilisation de contraception progestative pure injectable ou par implant chez des femmes âgées de 35 à 64 ans (Strom et al., 2004).

### *Cancer colorectal*

Une méta-analyse de 2001 prenant en compte les résultats de 4 études de cohortes et de 8 études cas-témoins a rapporté l'existence d'un léger effet protecteur sur la survenue de cancer colorectal associé à la contraception orale œstroprogestative (RR 0,82 (CI 0,74 - 0,92] (Fernandez et al., 2001)). La quasi-totalité des études de cohorte et cas-témoins qui ont suivi cette méta-analyse ont confirmé l'effet protecteur. Les 2 études de cohortes déjà décrites pour le cancer du sein et basées sur les registres nationaux anglais, donnent des résultats similaires en terme de mortalité spécifique. Celle du RCGP (Beral et al., 1999 ), rapportait un risque relatif de 0,6 (CI 0,4-0,9) et celle du planning familial d'Oxford (Vessey et al., 2003), un risque relatif de 0,8 (CI 0,4-1,9), mais non significatif. Deux études de cohorte ont depuis trouvé un RR significativement diminué de 0,6 à 0,8 de cancer du col chez les utilisatrices/non utilisatrices de contraception œstroprogestative (Kabat et al., 2008, Lin et al., 2007).

### *Cancer de l'ovaire*

Le Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer a analysé récemment les données de 23 257 femmes avec un cancer ovarien (cas) et 87 303 femmes indemnes (contrôles) de 45 études épidémiologiques de 11 pays. Le RR de cancer de l'ovaire associé à l'utilisation de contraception orale a été estimé en stratifiant par étude, âge, parité et hystérectomie. La diminution du risque de cancer de l'ovaire était d'autant plus importante que la durée d'utilisation de contraception orale était grande ( $p < 0.0001$ ). Cette réduction du risque persistait plus de 30 ans après l'arrêt de la contraception, mais en s'atténuant progressivement. La diminution de risque pour 5 ans d'utilisation était de 29% (95% CI 23–34%) pour des arrêts depuis moins de 10 ans, 19% (14–24%) pour des arrêts depuis 10 à 19 ans, et 15% (9–21%) pour des arrêts depuis 20 à 29 ans. La prise de contraception durant les années 1960, 1970, et 1980 était associée à des diminutions de risque de même amplitude, bien que la dose moyenne d'œstrogènes utilisées dans les années 1960 étaient plus du double de celles utilisées dans les années 1980. L'incidence des tumeurs mucineuses (12% du total) semblait peu affectée par la prise de contraception orale, alors que la réduction du risque variait peu entre les autres types histologiques. Dans des pays développés, 10 ans de prise de contraception orale est estimée réduire l'incidence du cancer ovarien avant l'âge de 75 ans de 12 à 8 cas pour 1000 utilisatrices et la mortalité de 7 à 5 pour 1000; environ 2 cancers de l'ovaire et une mort par cancer avant l'âge de 75 ans sont prévenus par 5000 femmes-années de prise de contraception orale .

### *Cancer de l'endocol*

Les données de 16 573 femmes avec cancer de l'endocol et 35 509 femmes sans cancer de l'endocol, issues de 24 études de différents pays (85 % des données publiées), ont été réanalysées récemment par l'International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC, 2007). Le risque relatif de cancer de l'endocol a été stratifié par étude, âge, nombre de partenaires sexuels, âge au premier rapport, parité, tabagisme et dépistage cervical.

Le risque de cancer de l'endocol chez les utilisatrices en cours augmente avec l'augmentation de la durée d'utilisation (RR pour plus de 5 ans d'utilisation vs jamais d'utilisation : 1,90 [95% CI 1,69-2,13]). Le risque diminue après l'arrêt de la prise, et redevient identique à celui des non-utilisatrices 10 ans après l'arrêt. Le même profil de risque est constaté pour les cancers invasifs et in situ, et pour les femmes positives au HPV.

Les données étaient insuffisantes pour analyser le risque lié aux contraceptifs oraux progestatifs purs. L'utilisation de progestatifs injectables plus de 5 ans est liée à une faible augmentation du risque de cancer invasif de l'endocol (RR pour plus de 5 ans d'utilisation en cours : 1,22 (95% CI 1,01–1,46),  $p=0.03$ ).

Le cancer de l'endocol est secondaire à une infection par l'HPV, et les femmes sous contraception orale sont plus exposées à cette infection que celles qui utilisent des préservatifs (Sasieni, 2007). Cependant, il n'y a pas d'association évidente positive ou négative entre la positivité du test HPV et l'utilisation ou la durée d'utilisation de la contraception orale (Green et al, 2003). Par contre, in vitro, le  $17\beta$ -œstradiol stimule la transcription ARN de l'HPV. La clairance de l'HPV dépend de l'immunité cellulaire, et les hormones influencent la réponse cytokine. Des souris transgéniques HPV-16 E7 développent un cancer cervical seulement après exposition au  $17\beta$  œstradiol, suggérant que celui-ci peut jouer un rôle dans l'initiation des CIN en cas d'infection HPV persistante. Par ailleurs, les CIN régressent plus rapidement et la clairance de l'HPV est plus rapide chez les femmes utilisant un préservatif ; les femmes sous contraception orale sont donc à risque accru d'évolution de l'infection à HPV, même si la contraception orale n'avait pas de rôle causal dans la cancérogenèse de l'endocol (Sasieni, 2007). L'association entre cancer de l'endocol et contraception œstroprogestative est limitée aux utilisatrices récentes, ce qui suggère que la contraception orale joue probablement un rôle de cofacteur dans la transformation maligne. Le fait que l'association avec le cancer invasif n'est pas plus importante que l'association avec les CIN3 suggère que les hormones exogènes ne jouent pas de rôle ultérieur dans l'évolution CIN3-cancer invasif (Sasieni, 2007).

10 ans d'utilisation de contraception orale de 20 à 30 ans est estimé augmenter l'incidence cumulative du cancer de l'endocol à l'âge de 50 ans de 7,3 to 8,3 per 1000 dans les pays en voie de développement, et de 3,8 to 4,5 per 1000 dans les pays développés.

### *Cancer de l'endomètre*

L'utilisation de contraception orale diminue le risque de cancer de l'endomètre d'environ 50%, mais le nombre limité de patientes âgées ayant utilisé la contraception orale ne permet pas d'estimation précise de la persistance de la diminution du risque à distance de l'arrêt de la prise. Cependant, la réduction du risque de cancer de l'endomètre

semble persister au moins 15 à 20 ans après l'arrêt (ESHRE, 2005 ; IARC, 2008). La dernière méta-analyse publiée date de 1997, de méthodologie peu explicite (Schlesselman, 1997), et portait sur 10 études cas-témoins et 1 étude de cohorte publiées entre 1980 et 1993. Elle rapportait un effet protecteur qui augmentait avec la durée d'utilisation (test de tendance  $p < 0001$ ). Le risque relatif de cancer de l'endomètre associé à la prise de contraceptifs oraux était estimé à 0,44 après 4 ans d'utilisation, 0,33 après 8 ans d'utilisation et 0,28 après 12 ans d'utilisation. L'effet persistait même après arrêt de la contraception, le risque relatif s'établissant à 0,33 cinq ans après l'arrêt, à 0,41 dix ans après et à 0,51 vingt ans après. Les études qui ont suivi apportent des résultats comparables. Les 2 études de cohortes déjà décrites pour le cancer du sein et basées sur les registres nationaux anglais, apportent des résultats similaires en terme de mortalité spécifique. Celle du RCGP (Beral et al, 1999) rapportait un risque relatif de 0,3 (CI 0,1-1,4) et celle du planning familial d'Oxford (Vessey et al, 2003), un risque relatif de 0,2 (CI 0,0- 0,8).

### *Cancer du foie*

Une méta-analyse récente (Maheswari et al, 2007) comprenant 12 études cas-contrôles (739 cas de cancer du foie et 5223 contrôles) trouvait un OR de cancer du foie de 1,57 (95% CI = 0,96–2,54,  $p = 0,07$ ) chez les utilisatrices passées ou en cours de contraception orale avec une hétérogénéité importante entre les études. L'exclusion d'une large étude européenne multinationale diminuait l'hétérogénéité et augmentait le OR poolé à 1,70 (95% CI = 1,12–2,59,  $p = 0,01$ ). Huit études rapportaient des OR ajustés sur différents facteurs de risque, l'OR poolé estimé était à 1,45 (95% CI = 0,93–2,27,  $p = 0,11$ ). Six études montraient une augmentation significative du risque de cancer du foie de 2 à 20 fois avec des durées plus longues d'utilisation de contraception orale, mais avec des données rapportées trop imprécises pour en permettre la méta-analyse.

Au total, cette méta-analyse suggère l'absence d'une association significative entre l'utilisation d'une contraception orale de brève durée (< 5 ans) et le risque de cancer du foie. Les études disponibles ne permettent pas de conclure définitivement sur l'augmentation du risque de cancer du foie pour des durées d'utilisation plus longues, d'autant que l'existence d'éventuels facteurs confondants (hépatites virales, prise d'alcool, diabète) n'est pas prise en cause dans la plupart des études.

### *Mélanome*

Deux méta-analyses ont été identifiées dans la littérature (ANAES, 2004). La première datant de 1997 et portant sur 18 études cas-témoins ne mettait pas en évidence d'augmentation statistiquement significative du risque de mélanome chez les femmes utilisatrices d'une contraception orale (OR = 0,95 (CI 0,87 -1,04)). La seconde, portant sur 10 études cas-témoins, confirmait l'absence d'augmentation de risque de mélanome associé à la prise d'au moins un an de contraception orale (OR = 0,86 (0,74-1,01)).

### *Evaluation globale des risques de cancer sous contraception orale*

Les deux cohortes déjà citées pour le cancer du sein ne montrent pas d'augmentation de mortalité chez les utilisatrices de contraception orale (Beral et al, 1999 ; Vessey et al, 2003).

Un essai de calcul de risques de cancers chez les femmes américaines de 20 à 59 ans après utilisation de 4 ou 8 ans de contraception orale, basé sur l'incidence des cancers aux Etats-Unis, et les RR de cancer sous contraception orale donnés par les méta analyses, concluait à un effet neutre voire favorable de la contraception orale sur l'incidence cumulée des cancers du sein chez les femmes de 20 à 59 ans. Les résultats dépendent cependant forcément des RR estimés utilisés pour les calculs et de l'épidémiologie des cancers de chaque pays et sont donc sujets à caution (Burkman et al, 2004)

Deux cohortes de femmes sous contraception ont publié plusieurs articles mais l'une d'entre elles a un suivi très incomplet rendant difficile l'interprétation des résultats sur le long terme (Beral et al, 1999). L'Oxford Family Planning association study a un suivi plus régulier, bien que les femmes arrivées à 45 ans étaient supposées ne plus être exposées à la prise de contraceptifs oraux et que les données d'exposition n'ont pas été actualisées au-delà de cet âge (Vessey et al, 2006). Cette étude a suivi 17 032 femmes âgées de 25 à 39 ans recrutées entre 1968 et 1974 dans un centre de planning familial, suivies jusqu'en 2004., Le RR de cancer du sein chez les femmes ayant utilisé la

contraception orale comparées aux non utilisatrices est globalement de 1,0 (CI 0,8-1,1) et le RR combiné de cancers gynécologiques (endomètre, endocol, ovaire) est de 0,7 (CI 95% 0,5-0,8).

### *Au total*

Les données paraissent rassurantes, mais beaucoup d'aspects restent encore à préciser (incidence cumulée des cancers et mortalité de 20 ans à 75 ans, RR de cancer du sein après 35 ans, etc).

### *Références*

*La majeure partie du texte proposé provient du rapport de l'ANAES publié en 2004:*

*Recommandations pour la pratique clinique*

*STRATÉGIES DE CHOIX DES MÉTHODES CONTRACEPTIVES CHEZ LA FEMME*

*Décembre 2004*

- Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB and Brinton LA (2002) Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 88,50–57.
- Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999;318(7176):96-100.
- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Apr;190(4 Suppl):S5-22
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996a) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347,1713–1727.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996b) Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception* 54,1S–106S.
- Dumeaux V, Alsaker E and Lund E (2003) Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer* 105,844–850.
- The ESHRE Capri Workshop Group Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception. *Hum Reprod Update.* 2005;11:513-25
- Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2001;84(5):722-7.
- 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 Oct 11;284(14):1791-8.
- Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer.* 2003 Jun 2;88(11):1713-20.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy IARC Monographs, Volume 91, 2008
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S : Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.
- Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use, hormone replacement therapy, reproductive history and risk of colorectal cancer in women *Int J Cancer.* 2008 Feb 1;122(3):643-6.
- Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO and Lund E (2002) Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian- Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11,1375–1381.
- Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Oral contraceptives, reproductive factors, and risk of colorectal cancer among women in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):794-801
- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, Bernstein L, Malone KE, Ursin G, Strom BL et al. (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 346,2025–2032.

• Milne RL, Knight JA, John EM, Dite GS, Balbuena R, Ziogas A, Andrulis IL, West DW, Li FP, Southey MC, Giles GG, McCredie MR, Hopper JL, Whittemore AS. Oral contraceptive use and risk of early-onset breast cancer in carriers and noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):350-6.

• Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M et al. (2002) Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94,1773–1779.

• Newcomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Longnecker MP and Greenberg ER (2003) Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 106,961–964.

• Sasieni P. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet.* 2007 Nov 10;370(9599):1591-2.

• Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. *A practitioner's guide to meta-analysis. Hum Reprod* 1997;12:1851-63.

• Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control.* 2005 Nov;16(9):1059-63.

• 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 May;69(5):353-60.

• Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ, Flagg EW, Moorman PG, Kaufman JS, Cai J, Porter PL, Brinton LA, Eley JW, Coates RJ. Oral contraceptives and survival in breast cancer patients aged 20 to 54 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Sep;16(9):1822-7

• Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. *Lancet* 2003;362(9379):185-91.

• Wingo PA, Austin H, Marchbanks PA, Whiteman MK, Hsia J, Mandel MG, Peterson HB, Ory HW: Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):793-800.

Collège Gynécologue