Dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel et risque de cancer du sein ?

Référence
Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: a nationwide cohort study. Acta Oncol 2016;55:188-92.

Analyse de
Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB)

Minerva a analysé en 2011 (1) une étude randomisée réalisée chez des femmes de moins de 40 ans dans le contexte de ménorragies (2). Versus un traitement oral par médroxyprogestérone, elle a montré l'efficacité d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant du lévonorgestrel avec une bonne tolérance. Ces données ont été confirmées par une autre étude randomisée versus soins courants, analysée en 2013 dans Minerva (3,4). Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2015 (5) va dans le même sens, plaçant ce DIU en première intention pour le traitement médical, l'hystérectomie étant la thérapie la plus efficace. Une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration également publiée en 2015 (6) a montré que le DIU au lévonorgestrel permet aussi de réduire l'incidence de polypes et d'hyperplasies endométriaux chez les femmes sous traitement adjuvant par tamoxifène pour un cancer du sein. Les auteurs rapportaient qu'il n'y avait pas dans les études randomisées de données mettant en évidence un risque accru de cancer du sein attribuable au DIU au lévonorgestrel.

Cependant, une étude finlandaise sur registres publiée en 2016 (7) suggère un risque accru de cancer du sein avec le DIU au lévonorgestrel. Les auteurs ont identifié dans le registre national de remboursement 93843 femmes âgées de 30 à 49 ans ayant bénéficié d'au moins une prescription du DIU entre 1994 et 2007 pour ménorragie. Dans cette cohorte de femmes, le registre national du cancer a identifié la survenue d'un cancer du sein chez 2015 femmes dont 1598 canalaires et 376 lobulaires. Les utilisatrices ont apparu avoir un risque accru (exprimé en **rapport d'incidence standardisé**) de cancers mammaires canalaires et lobulaires de respectivement 1,20 (avec IC à 95% de 1,14 à 1,25) et 1,33 (avec IC à 95% de 1,20 à 1,46). Il faut remarquer que le risque augmente surtout après 5 ans de suivi, mais ne semble pas augmenter durant les premières années. En cas de renouvellement d'au moins une fois de la prescription, une nouvelle augmentation significative du risque de cancers invasifs canalaires et lobulaires de respectivement 1,37 (avec IC à 95% de 1,21 à 1,53) et 1,73 (avec IC à 95% de 1,37 à 2,15) est observée. La même équipe, avec la même méthodologie, avait par ailleurs publié chez ces femmes des risques réduits de cancers endométriaux, ovariens, pancréatiques et pulmonaires (8,9).
L'étude finlandaise a l'avantage de porter sur un très grand nombre de patientes. Elle a le désavantage de la méthodologie des mégadonnées, utilisant des banques de données qui n'ont pas été conçues au départ pour répondre à la question posée. Des biais de sélection sont toujours à craindre avec ce genre d'approche. Nous n'avons aucune idée de la durée d'utilisation du médicament. Comme le DIU est associé à des risques diminués ou augmentés selon les cancers, il conviendrait d'avoir une analyse de mortalité globale pour déterminer son influence en termes de survie.

Conclusion

Une étude finlandaise sur registres a évalué le risque de développer un cancer du sein chez des femmes de moins de 50 ans ayant bénéficié, pour ménorragies, d'un dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel. A l'heure actuelle, ce type de DIU est considéré comme un des meilleurs traitements de cette affection gynécologique. Les résultats de cette étude montrent que l'utilisation de ces DIU est associée à un risque de cancer du sein significativement plus élevé tant pour les formes canalaires (x 1,2) que lobulaires (x 1,33). Bien que la méthodologie se basant sur des banques de mégadonnées ne soit pas idéale, les résultats observés doivent être considérés comme une alerte devant mener à réaliser de nouvelles études. Il convient cependant d'avertir du risque potentiel de cancer du sein les femmes qui se voient proposer ce type de DIU.

Références

1. Vandevelde C. Stérilet au lévonorgestrel pour les ménorragies. MinervaF 2011;10(4):43-4.
2. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:625-32.
3. La rédaction Minerva. Stérilet avec lévonorgestrel pour les ménorragies : confirmation. Minerva bref 15/11/2013.
4. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al; ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. N Engl J Med 2013;368:128-37.
5. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 4.
6. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 12.
7. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: a nationwide cohort study. Acta Oncol 2016;55:188-92.
8. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. Obstet Gynecol 2014;124:292-9.
9. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, et al. Impact of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on the cancer risk of the ovary and fallopian tube. Acta Oncol 2016;1-4.