Contraception orale hormonale et cancers gynécologiques

Yves Le Noc, Marie Françoise Huez-Robert, Gérard Bergua, Michel Gerson

Société Française de Documentation et de Recherche en Médecine Générale

sfdrmg@unaformec.org

Tirés à part : Y. Le Noc

Résumé

Même si les pratiques ont de plus en plus tendance à se diversifier, la pilule reste la première méthode contraceptive utilisée en France [1]. À côté d'effets bénéfiques hors contraception (régulation des dysménorrhées, amélioration de l'acné selon leur composition), les contraceptifs oraux (CO) ne sont pas sans risque. De nombreuses publications ont analysé le lien entre CO, risque thromboembolique veineux et risque cardiovasculaire. Sur le plus long terme, les CO peuvent-ils influer sur le risque de développement ou d'évolution de certains cancers, notamment les cancers du sein, de l'ovaire ou du col de l'utérus ?

• **Mots clés**
contraceptifs oraux hormonaux ; cancer du sein ; tumeurs de l'ovaire ; tumeurs du col de l'utérus.

Abstract. Oral hormonal contraception and gynecological cancers

Even though practices are more and more likely to diversify, the pill remains the first contraceptive method used in France [1]. Besides beneficial effects outside contraception (regulation of dysmenorrhea, improvement of acne according to their composition) oral contraceptives (OC) are not without risk. Numerous publications have analyzed the link between CO, venous thromboembolism risk and cardiovascular risk. In the longer term, can OCs affect the risk of development or progression of certain cancers, including breast, ovarian or cervical cancers?

• ***Key words***
oral contraceptives; hormonal; breast cancer; ovarian neoplasms; uterine cervical neoplasms.

DOI: 10.1684/med.2019.393

Ces dossiers sont issus de textes publiés chaque semaine dans Bibliomed®. Actualisés si nécessaire en fonction des données les plus récentes, ils ne résultent pas d'une revue systématique de la littérature, mais d'une veille documentaire en continu des principales revues médicales publiant des études fondées sur les preuves, ou des recommandations en résultant. Ils ont pour ambition de fournir au médecin généraliste une actualisation des données sur les questions pertinentes pour leur pratique retenues par le comité de rédaction[1].

La contraception hormonale augmente-t-elle le risque de cancers du sein ?

Un sur-risque modéré qui s'atténue après l'arrêt

Une revue systématique [2] de 15 études cas contrôle (36 682 femmes) et 8 études de cohorte (317 341 femmes dans 5 études et 3 981 072 années/femme dans 3 études) a comparé l'incidence du cancer du sein chez les utilisatrices et les non-utilisatrices de CO. Les résultats suggèrent qu'une utilisation de CO augmente légèrement mais significativement l'incidence du cancer du sein (OR 1,08 ; IC 95 % : 1-1,17). L'estimation de l'augmentation du risque absolu de cancer du sein sur toute la durée de vie est de 0,89 % ; nombre nécessaire pour nuire (NNH) = 113.

Il n'y avait pas de lien en fonction de la durée d'utilisation $<$ 1 an, 1 à 5 ans ou 5 à 10 ans : OR respectivement 0,95 (0,83-1,09), 1,03 (0,92-1,15) et 1,04 (0,93-1,17).

Plus le délai depuis la dernière utilisation de CO augmente plus le risque diminue, OR respectivement 1,21 (1,04-1,41) entre 1 et 5 ans, 1,17 (0,98-1,38) entre 5 et 10 ans et 1,02 (0,88-1-18), c'est-à-dire sans effet, après 20 ans. Mais ces résultats sont de faible niveau de preuve du fait d'un haut niveau d'hétérogénéité entre les différentes études.

Un risque uniquement avec la contraception orale

Une étude danoise [3] a inclus 1 797 932 femmes de 15 à 49 ans vivant au Danemark, non immigrées, après exclusion de celles ayant des antécédents de cancer, thromboembolie, traitement pour infertilité. Les données concernant l'utilisation de contraception hormonale (CH = CO ou DIU au lévonorgestrel), étaient régulièrement mises à jour tout au long du suivi, et l'utilisation était classée en actuelle, récente (arrêt $<$ 6 mois), ou antérieure (arrêt $>$ 6 mois).

Sur un suivi moyen de 10,9 $\pm$ 5,8 ans et un total de 19,6 millions personnes/années, 11 517 cancers incidents ont été relevés.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé une contraception hormonale le risque relatif (RR) chez les utilisatrices en cours ou récentes

[1] Les questions auxquelles répond ce dossier peuvent être retrouvées dans Bibliomed n° 897 du 10 septembre 2018, 902 du 15 octobre 2018, 904 du 15 novembre 2018.

était de 1,20 (1,14-1,26) augmentant avec la durée d'utilisation, de 1,09 (0,96-1,23) à 1,38 (1,26-1,51) respectivement à < 1 an et > 10 ans (p = 0,002).

Chez les femmes ayant antérieurement utilisé une CH le risque était augmenté pour une utilisation sur une longue période ≥ 5 ans, sur-risque persistant pendant au moins 5 ans après l'arrêt. Il n'y avait pas d'augmentation du risque pour une utilisation pendant moins de 5 ans.

Plusieurs études ont rapporté des données sur le RR chez les utilisatrices de CO porteuses de mutations BRCA1/2. Les données de ces études, rétrospectives, sont contradictoires, avec des facteurs de confusion (faible nombre de cas, mastectomies prophylactiques en cours de suivi...). Dans une étude de cohorte (1 593 femmes) [4] le risque augmentait principalement pour une longue durée d'utilisation (≥ 4 ans) avant la première grossesse à terme (rapport de hasard (HR) : 1,47 ; 1,16-1,87). Dans la majorité des cas il y avait une augmentation légère ou modérée du RR, non radicalement différente de celui des femmes sans risque familial.

Une différence de risque liée à la composition des produits

– **Dans l'étude danoise** il n'y avait pas de différence majeure entre les différents types de contraceptifs. Le RR était similaire, 1,21 (1,04-1,41) et 1,45 (1,26-1,67) respectivement avec les présentations triphasiques et monophasiques contenant du lévonorgestrel (LNG) (p=0,07), de même avec celles contenant de la noréthistérone ou du LNG + 50 µg d'œstrogène et les combinaisons des mêmes produits avec 20 ou 40 µg d'œstrogène.

L'effet lié à la durée d'utilisation n'était significatif que pour les produits à base de gestodène (p = 0,003). Le risque relatif ne différait pas entre le LNG d'un DIU ou par voie orale : 1,21 (1,11-1,33). Peu de cancers étaient observés liés à l'implant au LNG, à l'acétate de médroxyprogestérone, aux patchs et anneaux vaginaux : RR respectivement 0,93 (0,48-1,79), 0,95 (0,40-2,29), 0,85 (0,21-3,41) et 0,97 (0,62-1,50).

– **La Nurses' Health Study II** [5], étude prospective de 1989 à 2001, a inclus, après exclusion à la base des femmes ayant des antécédents de cancers, 116 608 infirmières américaines de 24 à 43 ans. Elles ont été interrogées, par questionnaire tous les deux ans pendant 12 ans, sur leur utilisation de CO et sa durée pendant les deux années passées et la survenue éventuelle d'un cancer du sein. Le taux de réponse des participantes toujours en vie était ≥ 90 %. Sur un suivi de 1 246 967 personnes/années 1 344 cas de cancer invasif du sein ont été diagnostiqués.

En analyse multivariée le RR était respectivement de 1,12 (0,95-1,33) et 1,33 (1,03-1,73) chez les utilisatrices passées et en cours. Chez les utilisatrices en cours le RR augmentait légèrement avec la durée d'utilisation ≥ 8 ans (1,42 ; 1,04-1,94). Il n'était pas significativement modifié en fonction de l'âge ni des autres facteurs de risque de cancer y compris en préménopause.

Chez les utilisatrices en cours, comparativement aux non utilisatrices, l'association triphasique éthinylestradiol + LNG était significativement associée, en analyse multivariée, au risque de cancer du sein (RR 3,05 ; 2,00-4,66) avec un excès de risque de 129 cas pour 100 000 personnes/années. Chez les utilisatrices passées le risque diminue avec le temps depuis l'arrêt : 1,69 (1,10-1,60) et 0,82 (0,53-1,27) avant et après 4 ans ce qui laisse supposer une élimination du risque 4 ans après l'arrêt. Toutes les préparations contenant du norgestrel étaient associées à une augmentation du risque (1,89 ; 1,05-3,41). Celles à base de noréthisterone n'étaient pas associées à une augmentation du risque de même que les formulations monophasiques à base de LNG.

Pour la pratique

L'incidence du cancer du sein est légèrement mais significativement augmentée chez les utilisatrices de contraception hormonale, uniquement par voie orale et principalement les utilisatrices récentes. Le risque, non modifié par l'âge, augmente avec la durée d'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt sur une durée de 4 à 5 ans.

Il est peu influencé par la composition des produits à l'exception des présentations à base de gestodène et triphasiques à base de lévonorgestrel.

Un sur-risque, non confirmé, a été évoqué chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 mais fortement compensé par des avantages en termes de protection du cancer de l'ovaire [4].

Par rapport aux risques multiples (médicaux, sociaux, psychologiques...) d'une grossesse non désirée il est licite, sauf contre-indications (HTA, risque de thrombose, DNID...), de proposer une contraception hormonale prenant en compte les préférences de la patiente.

La contraception hormonale protège-t-elle contre le cancer de l'ovaire ?

Le cancer de l'ovaire (KO) est le 5e cancer le plus fréquent chez les femmes en Europe [6]. Des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur de la parité, de l'hystérectomie et de la contraception orale (CO) chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs contenant d'anciens progestatifs. Mais qu'en est-il des produits à base de progestatifs plus récents et des progestatifs utilisés seuls, et cela concerne-t-il tous les cancers de l'ovaire ? Quelle est la durée de cette protection ?

Un effet préventif de longue durée lié à la contraception orale ?

121 700 femmes infirmières américaines de 30 à 55 ans ont été incluses dans une vaste étude de cohorte [7] pour

évaluer le risque de cancer épithélial de l'ovaire en relation avec les méthodes contraceptives ou l'infertilité. Le taux de suivi à l'issue était de 95 % de la population étudiée. Sur 28 ans de suivi cumulant 2 479 493 personnes/années, 861 cas de KO ont été confirmés dont 769 cancers épithéliaux primitifs.

Comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé une CO le risque relatif de KO diminuait avec la durée d'utilisation : RR 0,75 (0,54-1,05) et 0,62 (0,37-1,04) (p = 0,02) pour une utilisation respectivement entre 5 et 10 ans et > 10 ans. Le risque restait significativement plus faible (RR 0,53 ; 0,30-0,94) entre 5 et 10 ans après l'arrêt de la contraception mais l'effet protecteur s'estompait au-delà de la 20e année. Ni l'âge de début ni celui de l'arrêt n'étaient associés à une modification du risque.

À noter une diminution du risque de 34 % chez les femmes ayant subi une ligature tubaire (RR 0,66 ; 0,50-0,87) mais une augmentation chez celles utilisant un dispositif intra utérin (RR 1,76 ; 1,08-2,85) et modérément en cas d'infertilité.

Une amélioration de la survie des patientes présentant un cancer

Dans une étude de cohorte rétrospective de la Mayo Clinic [8] sur 1 398 patientes atteintes de cancer de l'ovaire, 571 n'avaient jamais utilisé antérieurement de contraception hormonale (CH), toutes les autres ayant répondu par l'affirmative quant à cette utilisation sur une durée moyenne de 60 mois (1 à 444).

Quatre ans après le début de l'étude, 562 patientes étaient décédées et 656 avaient développé une récidive. En analyse multivariée, après prise en compte des facteurs de confusion (âge des ménarches et de la ménopause, nombre de grossesses vivantes, grade et nature histologique de la tumeur, tabagisme, antécédents familiaux de 1er degré de cancer du sein ou de l'ovaire), l'usage antérieur d'une CH était associé à une meilleure survie globale (HR 0,73 ; 0,62-0,86 ; p = 0,0002) et à une survie plus favorable sans progression (HR 0,71 ; 0,61-0,83 ; p < 0,0001). Les patientes opérées ayant antérieurement utilisé une contraception avaient moins de lésions résiduelles mais avaient plus souvent débuté une chimiothérapie (cis-platinium) après la chirurgie. Elles avaient également bénéficié d'un diagnostic plus précoce et avaient moins d'enfants vivants. Il n'y avait pas de différence entre une utilisation de 1 à 48 mois ou au-delà.

Il n'est pas fait état dans cette étude de la composition des différents contraceptifs utilisés, notamment de la nature et du dosage des progestatifs.

Pas de bénéfice prouvé des progestatifs utilisés isolément

Une vaste étude de cohorte prospective danoise [9] a inclus de 1995 à 2014 toutes les femmes de 15 à 49 ans après exclusion des femmes immigrées après 1995, de celles ayant un cancer (à l'exception des tumeurs cutanées non mélaniques) ou une thrombose veineuse ou traitées antérieurement pour infertilité. 1 879 227 femmes étaient ainsi réparties en trois groupes : jamais d'utilisation de CH, utilisatrices en cours ou ayant arrêté depuis moins d'un an une CH œstroprogestative ou progestative seule et anciennes ayant arrêté depuis plus d'un an. Il était considéré a priori qu'un DIU au lévonorgestrel était utilisé pendant 4 ans, sauf si un changement était signalé ou si une grossesse était survenue avant ce délai.

Les covariables suivantes étaient prises en compte : CH, parité, tranches d'âge (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49 ans), niveau éducatif, stérilisation tubaire, hystérectomie, endométriose, syndrome des ovaires polykystiques, antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire. Des analyses complémentaires en sous-groupe ont pris en compte le statut tabagique et l'IMC avant les grossesses lorsqu'il était disponible. La contraception utilisée était combinée œstroprogestative dans 86 % des cas.

Sur 20 ans de suivi, 1249 femmes de 15 à 49 ans déclarèrent un cancer du sein, 478 chez des utilisatrices d'une CH et 771 chez celles n'y ayant jamais eu recours. L'âge moyen de survenue du cancer était de 44,4 ans (38,9-47,7). 2 à 3 % seulement avaient des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

L'utilisation d'une CH était associée à une réduction du risque de tout type de KO épithélial, en particulier séreux, mucineux, endométrioïdes, mais il n'y avait pas de réduction du risque de cancers à cellules claires ou non épithéliaux.

Il y avait peu de preuves de différences significatives entre les différents CO combinés contenant les nouveaux progestatifs associés à 30-35 µg d'ethinylestradiol : lévonorgestrel, désogestrel, gestodène, norgestimate avec un risque relatif (RR) respectivement de 0,33 (0,18-0,61), 0,45 (0,27-0,73), 0,57 (0,41-0,79) et 0,75 (0,41-1,37). Comparativement le RR avec la norethisterone et le lévonorgestrel + 50 µg d'ethinylestradiol était respectivement de 1,30 et 1,21.

Pour la pratique

Le cancer de l'ovaire est le 5e cancer le plus fréquent chez la femme. La contraception hormonale par voie orale est associée à une réduction du risque des cancers épithéliaux et à une amélioration de la survie des cancers une fois déclarés.
Cet effet protecteur lié à la contraception hormonale œstroprogestative est indépendant de l'âge de début et de la durée de la contraception et persiste jusqu'à 20 ans après son arrêt. Il n'y a pas de preuve d'un effet bénéfique des progestatifs utilisés isolément.
Les nouveaux progestatifs semblent avoir un effet protecteur plus important que les plus anciens. Mais ces nouveaux progestatifs sont parallèlement associés à une diminution des dosages d'éthinylestradiol ; cela peut-il aussi avoir une influence ?
Le risque est enfin modérément augmenté en cas d'infertilité.

Les données concernant les progestatifs seuls, y compris le DIU au lévonorgestrel, sont limitées, sans aucune preuve d'effet bénéfique sur la prévention du KO. Il n'y a pas de données concernant les formes non orales (anneaux ou patchs).

Contraception orale et cancer du col de l'utérus : quelle incidence ?

Avec environ 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès par an, le cancer du col de l'utérus (CCU) représente en France la 12e cause de cancer et la 10e cause de mortalité par cancer chez la femme [10]. Il est établi que la persistance de l'infection par certains génotypes de virus HPV est une cause primordiale de développement d'un CCU mais elle n'est sans doute pas suffisante. D'autres facteurs sont incriminés comme pouvant intervenir dans la carcinogénèse : sexualité, parité, contraception, tabac. . . La contraception hormonale augmente l'incidence du cancer du sein et au contraire a un effet protecteur en ce qui concerne le cancer de l'ovaire. Qu'en est-il du cancer du col de l'utérus ?

L'importance du contexte hormonal endogène ?

L'étude EPIC [11], large étude de cohorte prospective multicentrique a inclus entre 1992 et 2000 dans 23 centres de 10 pays d'Europe, 308 086 femmes de 35 à 70 ans, après exclusion de celles ayant à la base des antécédents de cancer ou état précancéreux, hystérectomie, difficultés de suivi, questionnaire sur le mode de vie incomplet. L'objectif était d'évaluer l'association entre les facteurs hormonaux et le risque de développer une néoplasie intraépithéliale cervicale de grade 3 (CIN3), un carcinome in situ (CIS) ou un cancer invasif du col utérin (ICC). Après un suivi médian de 9 ans 261 ICC et 804 CIN3/CIS ont été rapportés.

Dans une étude cas-témoins complémentaire les sérums de 609 cas et de 1218 témoins appariés ont été testés pour rechercher les anticorps anti HPV types 11,16,18,31,33,35,45,52,58 et les anticorps anti-*Chlamydia trachomatis* et contre l'*Herpes Virus Humain 2* (HHV 2).

Les deux études, cohorte et cas-témoins complémentaire, montrent une relation entre le contexte hormonal propre à la femme et le risque de CIN 3/CIS et ICC.

Dans l'étude de cohorte, le risque de CIN3/CIS augmentait avec le nombre de grossesses à terme comparativement à l'absence de grossesse (rapport de hazard [HR] 1,5 [1,2-1,9] et 2,3 [1,6-3,3] (p = 0,03) respectivement pour 1 et 4 ou plus grossesses à terme), et la durée d'utilisation des contraceptifs oraux (CO) (HR 1,6 [1,2-2,2 ; p = 0,01] pour 15 ans *versus* non utilisation). Le risque diminue chez les femmes ayant eu plus d'un avortement provoqué (IVG) et, dans l'étude cas témoins, parallèlement à l'abaissement de l'âge au moment de la première grossesse (HR 1 [0,6-1,8] et 0,5 [0,3-1,1] respectivement dans la tranche d'âge 25-29 ans et $\leq$ 20 ans (p = 0,03) et chez les femmes ayant un nombre cumulé plus important de cycles menstruels au cours de leur vie.

Après la ménopause le risque d'ICC n'est pas significativement modifié sauf en cas d'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause (HR 0,5 ; 0,4-0,8).

Au regard des cas séropositifs au HPV le nombre de CIN3/CIS était accru parallèlement au nombre de grossesses (OR 1,4 [0,8-2,6] et 2,6 [1,2-5,9] ; [p = 0,2] pour 1 et 4 grossesses) et par la durée d'utilisation des CO (OR 1 [0,7-1,7] et 1,6 [0,9-2,6] [p = 0,1] pour $<$ 4 ans et $\geq$ 10 ans), différences non statistiquement significatives. Il en était de même pour les ICC.

La contraception hormonale, un facteur de risque en lui-même ?

Dans une revue ancienne de 28 études en 2003 (4 études de cohorte et 24 études cas-contrôle), dans des pays développés, moitié en Europe et moitié aux USA, incluant 12 531 femmes atteintes de CCU [12], comparativement à celles n'ayant jamais utilisé de CO les risques relatifs de CCU augmentaient pour toutes les femmes parallèlement à la durée d'utilisation : 1,1 (1,1-1,2), 1,6 (1,4-1,7) et 2,2 (1,9-2,4) respectivement pour $<$ 5 ans, 5 à 9 ans et $\geq$ 10 ans.

En prenant en compte le statut HPV dans 12 études sur 3000 femmes (24 % du total) HPV + le RR sur les mêmes durées était de 0,9 (0,7-1,2), 1,3 (1,0-1,9) et 2,5 (1,6-3,9), équivalent pour les ICC et les CIN3/CIS, non modifié en fonction du nombre de partenaires sexuels, de la pratique du dépistage, du tabagisme ou de l'utilisation de contraceptifs barrière.

Chez les femmes ayant cessé la CO le RR varie en fonction de la durée totale d'utilisation et du temps écoulé depuis l'arrêt. Avant et après 8 ans après l'arrêt le RR passe de 1,4 (1,2-1,5) à 1,1 (1,0-1,2) et de 2,1 (1,8-2,4) à 1,4 (1,1-1,9) respectivement pour une durée d'utilisation inférieure ou supérieure à 5 ans.

L'utilisation de contraceptifs injectables sur de longues durées ($>$ 5 ans) augmentait légèrement mais non significativement le risque de CCU (1,2 ; 1,0-1,6). Il n'y a pas de données suffisantes en ce qui concerne les différents dosages ou les produits spécifiques des CO combinés, ni sur l'utilisation des progestatifs oraux isolément.

Une méta-analyse plus récente, en 2007, de l'Agence Internationale pour la Recherche pour le Cancer (IARC) [13, 14] intégrant et complétant les données précédentes, a réévalué l'association entre le CCU et la CO chez 16 573 femmes présentant un CCU et 35 509 indemnes. Elle confirme l'augmentation du risque avec la durée d'utilisation : RR 1,90 (1,69-2,13) pour une utilisation $\geq$ 5 ans comparativement à la non utilisation de CO, risque identique pour les ICC et les CIS et chez les femmes positives pour un HPV à haut risque. Le risque décroit 10 ans après l'arrêt de la CO ($p < 0,0001$). L'âge de début de la CO ne semble pas représenter un facteur de risque indépendant. Il est estimé que 10 ans de CO entre 20 et 30 ans augmentent l'incidence cumulée d'ICC à 50 ans de

Pour la pratique

Le cancer du col de l'utérus représente en France chaque année 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès.
Son origine est multifactorielle le HPV en étant une cause primordiale mais non exclusive. D'autres facteurs sont en cause tels que le contexte hormonal endogène de la femme et la parité.
La contraception orale hormonale combinée est à considérer comme un facteur de risque en soi qui augmente avec la durée d'utilisation et décroit après son arrêt. Elle reste néanmoins le principal outil pour limiter la multiparité qui quant à elle augmente le risque.
La vaccination anti HPV ne peut à elle seule prévenir le risque de CCU. La pratique du dépistage reste une priorité.

7,3 à 8,3/1 000 dans les pays en voie de développement et de 3,8 à 4,5/1 000 dans les pays développés.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Contraception orale hormonale et cancers gynécologiques

La contraception hormonale par voie orale augmente légèrement mais significativement le risque de cancer du sein, principalement chez les utilisatrices récentes, risque qui augmente avec la durée d'utilisation et diminue progressivement après l'arrêt sur une durée de 4 à 5 ans. Il est peu influencé par l'âge et la composition des produits à l'exception des présentations à base de *gestodène et* triphasiques à base de *lévonorgestrel.*
Elle exerce par contre un effet protecteur contre le développement des cancers épithéliaux de l'ovaire, y compris les cancers une fois déclarés, effet de longue durée qui persiste jusqu'à 20 ans après l'arrêt. Il n'y a pas de preuve d'un effet bénéfique des progestatifs pris isolément.
Concernant le cancer du col de l'utérus la contraception orale hormonale combinée est à considérer comme un facteur de risque en soi qui augmente avec la durée d'utilisation et décroît après son arrêt.

RÉFÉRENCES

1. Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C, l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? INED. *Population et Sociétés* 2014 ; 511 : 1-4.

2. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, *et al.* Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers : A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 (11) : 1931-43.

3. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New Engl J Med* 2017 ; 377 (23) : 2228-39.

4. Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study : A Report From EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3831-6.

5. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, *et al.* Oral contraceptive use and breast cancer : a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 (10) : 2496-502.

6. Ferlay J, Autier P, Boniol M, *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 ; 18 (3) : 581-92.

7. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of Oral Contraceptive Use, Other Contraceptive Methods, and Infertility with Ovarian Cancer Risk. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 (8) : 894-901.

8. Jatoi A, Foster NR, Kalli KR, *et al*. Prior oral contraceptive use in ovarian cancer patients : assessing associations with overall and progression-free survival. BMC Cancer [Internet]. 2015 [cité 8 oct 2018] ; 15 : 711. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608126/.

9. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark : prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018 ; 362 : k3609.

10. INVS. Données par localisation. Cancer du col de l'utérus. Ce qu'il faut retenir. http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus.

11. Roura E, Travier N, Waterboer T, *et al.* The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer : Results from the EPIC Cohort. *PLoS ONE* 2016 ; 11 (1) : e0147029.

12. Smith JS, Green J, de Gonzalez AB, *et al.* Cervical cancer and use of hormonal contraceptives : a systematic review. *Lancet* 2003 ; 361 (9364) : 1159-67.

13. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007 ; 91 : 1-528.

14. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. 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 ; 370 (9599) : 1609-21.