

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF DE LA MENOPAUSE. RISQUES ET BENEFICES

SFAR Rachida.

Malgré une prescription qui date maintenant de quelques dizaines d'années, le traitement hormonal substitutif de la ménopause oscille encore entre certitudes et suppositions :

- sur son efficacité : protection cardiovasculaire, prévention des fractures aux âges avancés...
- sur son innocuité : augmentation du risque de cancer du sein, du risque thromboembolique...
- sur ses nouvelles cibles potentielles : prévention du vieillissement cérébral et cognitif...

Notre propos est de tenter de faire le point sur les rapports bénéfices-risques du THS en se conformant aux notions actuelles d'evidence-based medicine. Pour cela, nous disposons certes d'une littérature abondante, mais la plupart des études sont méthodologiquement imparfaites.

LE THS, C'EST QUOI ?

- Il s'agit d'un traitement hormonal donné après la ménopause pour pallier la carence oestrogénique. Un progestatif est associé pour éviter les effets prolifératifs sur l'endomètre (hyperplasies ou cancers), il est donc inutile en cas d'hystérectomie.
- Il n'y a pas de traitement standard, mais une multitude d'oestrogènes, de progestatifs, d'associations de différents produits, plusieurs voies d'administration (orale, cutanée, injectable, intravaginale) et schémas posologiques possibles (cyclique avec 10 à 15 jours de progestatif, combiné continu...).
- Les oestrogènes le plus couramment utilisés sont :
 - les oestrogènes conjugués équinés, les plus utilisés dans le monde et les mieux évalués ;
 - l'estradiol oral ou transdermique (en gel ou en patch).
- Les progestatifs le plus couramment utilisés sont :
 - l'acétate de médroxyprogestérone : c'est le plus prescrit et le plus étudié dans le monde ;
 - les dérivés de la nortestostérone, comme l'acétate de noréthistérone ;
 - les progestatifs de type norprégnane (nomégestrol, promégestone);
 - la progestérone naturelle (micronisée) et son isomère (dydrogestérone).

THS : BENEFICE SUR LA QUALITE DE VIE DES FEMMES

- **THS ET SYMPTOMES FONCTIONNELS DE LA MENOPAUSE :**
Des essais cliniques randomisés testant des traitements différents ont démontré une supériorité des traitements hormonaux sur le placebo pour soulager les symptômes fonctionnels mesurés à l'aide d'une échelle remplie par les patientes listant 11 symptômes (bouffées de chaleur avec ou sans sueurs, paresthésies, insomnie, nervosité, tristesse, vertiges, asthénie, arthralgies ou myalgies, céphalées, palpitations, fourmillements).
Les résultats vont tous dans le même sens et suggèrent un effet dose, les doses

d'estrogènes les plus importantes étant plus efficaces sur les symptômes, ce qui permet l'adaptation de la posologie des estrogènes sur les symptômes fonctionnels.

- **THS ET SYMPTOMES GENITO-URINAIRES :**

Une méta-analyse des études de l'efficacité des traitements de la ménopause sur les symptômes génito-urinaires (incontinence d'effort, mictions impérieuses, vaginite atrophique avec dyspareunie, infections urinaires récidivantes) relève une amélioration des symptômes subjectifs statistiquement plus importante avec les estrogènes qu'avec le placebo. Cette différence n'est pas significative pour les signes objectifs (volume des pertes d'urines, urodynamique).

- **THS ET QUALITE DE VIE :**

Un essai clinique contrôlé chez 242 femmes sur 12 semaines a montré que la qualité de vie en relation avec la santé et le bien-être était très significativement améliorée dans le groupe estradiol transdermique par rapport au groupe placebo. La qualité de vie était significativement améliorée par un THS comparé à un traitement non hormonal des symptômes.

BENEFICE OSSEUX DU THS

- Le THS ralentit la perte osseuse post-ménopausique mais a un effet supposé sur la réduction de l'incidence des fractures.

- **THS ET PERTE OSSEUSE :**

L'efficacité des estrogènes pour ralentir la perte osseuse (mesurée le plus souvent par densitométrie) a été démontrée par plusieurs essais cliniques randomisés, contre placebo, sur des durées de 1 à 3 ans, et avec des traitements différents.

- **THS ET RISQUE FRACTURAIRE :**

Ce ne sont que des études d'observation, études cas-témoins, qui ont montré une réduction de 50 % de l'incidence des fractures liées à l'ostéoporose chez les femmes traitées par estrogènes conjugués équinés. Ces études n'étant pas randomisées, on ne peut avoir la certitude que la réduction des fractures observée est due au traitement et pas à la sélection des patientes. L'effet des autres traitements sur les fractures n'a pas été évalué, notamment en raison d'un recul insuffisant.

BENEFICE CARDIOVASCULAIRE DU THS

- **MENOPAUSE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE :**

Plusieurs études épidémiologiques, dont celle de Framingham, ont mis en évidence une incidence plus élevée de la maladie coronarienne, mais aussi du risque cardiovasculaire général, chez les femmes ménopausées non traitées par rapport aux femmes non ménopausées.

- **PREVENTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE PAR LE THS. MYTHE OU REALITE ?**

De nombreuses études d'observation (études de cohorte, études cas-témoins) ont mis en évidence une réduction du risque de cardiopathies ischémiques chez les femmes prenant des estrogènes (le plus souvent estrogènes conjugués équinés, sans progestatif). Aucune réduction des accidents vasculaires cérébraux n'a été mise en évidence. Ces études ont inclus un très grand nombre de femmes. La « Nurses Health Study » par exemple comporte à elle seule une cohorte de 48 470 infirmières américaines suivies depuis plus de dix ans. Le nombre de patientes prises en compte dans les méta-

analyses avoisine 100 000. L'importance de la réduction des cardiopathies ischémiques est estimée de 30 à 50 %, et ce résultat a moins de 1 % de chances d'être dû au hasard ($p = 0,01$). Tous ces éléments traduisent une bonne précision de l'estimation du risque relatif, donc une bonne puissance statistique. Cependant, dans la mesure où les études ne sont pas randomisées, leur "puissance méthodologique" est faible, et ne permet en rien de conclure à une relation de causalité entre THS et moindre risque le moindre risque de cardiopathies ischémiques observé peut être dû à des biais, inhérents au plan expérimental des études de cohorte ou aux études cas-témoins, et pas au traitement.

- **L'ESSAI CLINIQUE HERS :**
C'est le seul grand essai de prévention, randomisé en double aveugle, dont les résultats sont actuellement connus.

Etude HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)

- **Objectif :**
évaluer l'efficacité d'un THS pour prévenir les infarctus du myocarde chez les femmes coronariennes.
- **Nombre de femmes :**
2 763
- **Durée du suivi :**
4,1 ans en moyenne
- **Plan expérimental :**
essai clinique randomisé, en double aveugle, à deux groupes parallèles :
 - estrogènes conjugués équins (0,625 mg) associés à acétate de médroxyprogestérone (2,5 mg)
 - placebo
- **Résultats :**
 - 176 infarctus du myocarde, fatals ou non, dans le groupe placebo, et 172 dans le groupe traité : pas de différence entre les groupes
 - pas de différence entre les groupes pour les autres critères de l'étude : revascularisation coronaire, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardiaque récupéré, accident vasculaire cérébral constitué et transitoire
 - diminution de 14 % du cholestérol LDL, augmentation de 8 % du cholestérol HDL et augmentation de 10 % des triglycérides
 - risque de thrombose veineuse profonde presque 3 fois supérieur dans le groupe traité
 - risque de pathologie biliaire 1,5 fois supérieur dans le groupe traité.
- **Conclusion :**
le traitement testé n'a pas réduit le risque coronarien pour les patientes incluses.

(JAMA1998 ; 280 : 605-13)

- **THS ET MODIFICATIONS DU PROFIL LIPIDIQUE**
 - **EFFETS DES OESTROGENES :**
Les effets des estrogènes sont relativement clairs et dépendent essentiellement de la voie d'administration et de la dose utilisée.
L'apport oral d'estrogènes conjugués équins (utilisés dans la plupart des études

épidémiologiques), du valérate d'estradiol ou du 17 β -estradiol entraîne :

- une augmentation du HDL-Cholestérol de 8 à 20 % et
- une diminution du LDL-Cholestérol de 4 à 16 %.
- Le cholestérol total est peu modifié, avec une baisse de 4 à 9 %,
- les triglycérides augmentent de 20 % en moyenne en restant le plus souvent dans les zones normales chez les femmes non dyslipidémiques avant traitement.

La lipoprotéine A est reconnue comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant, en particulier en raison de son rôle athérogène et thrombogène potentiel. Les données de l'influence du THS sur la lipoprotéine A sont encore peu importantes, limitées à un petit nombre de patientes traitées pendant de courtes périodes. Certains auteurs ont rapporté l'absence de modifications de la lipoprotéine A sous 17 β -estradiol (2 mg/j), alors que trois études ont signalé un abaissement de 14 à 32 % sous estrogènes conjugués équinés (0,625 et 1,25 mg/j).

Par voie percutanée ou transdermique, les modifications ne sont pas significatives ou sont beaucoup plus modestes.

L'évolution du profil lipidique est donc favorable sur 3 paramètres [HDL C, LDL C, lipoprotéine A]. L'augmentation potentiellement délétère des triglycérides par augmentation de synthèse des VLDL, si elle reste dans les zones normales, ne semble pas contrebalancer cet effet bénéfique.

L'impact des estrogènes sur le métabolisme hépatique pose bien sûr le problème du retentissement potentiel sur les facteurs de l'hémostase, mais les études récentes ne montrent pas d'effets aux doses utilisées

○ EFFETS DES PROGESTATIFS :

La grande diversité des progestatifs utilisés rend complexe l'analyse de leurs effets sur le métabolisme lipidique. Leurs différences résident essentiellement dans leur pouvoir androgénique, qui s'oppose aux effets métaboliques ou vasculaires directs des estrogènes, ce qui est susceptible d'en réduire l'effet protecteur. La dose utilisée pondère en partie cette influence.

La progestérone naturelle et son dérivé proche, la dydrogestérone, ne sont pas androgéniques. Les progestatifs de synthèse sont schématiquement séparables en progestatifs à noyau prégnane ayant des effets androgéniques nuls ou faibles (dérivés de la 17 OH-progestérone, dérivés de la 19 norprogestérone), et en progestatifs norstéroïdes dérivés de la 19 nortestostérone ayant des effets androgéniques plus importants.

Les progestatifs naturels et dérivés ne changent pas les modifications observées sous estrogènes. Les dérivés à noyau prégnane (dans les études ont été essentiellement utilisées la médroxyprogestérone et la medrogestone) ne modifient pas les résultats concernant l'augmentation des Triglycérides et la baisse du LDL-C, mais semblent diminuer légèrement l'élévation du HDL-C et renforcer la diminution du CT.

Les données sur les effets des norstéroïdes associés à un traitement estrogénique mettent en évidence un abaissement plus important du CT et du LDL-C et une annulation de l'élévation des TG. En ce qui concerne le HDL-C, la plupart des études retrouvent une annulation de l'augmentation obtenue sous estrogènes, et plus rarement une inversion d'effet selon le produit, la dose et le schéma utilisés.

Enfin, plusieurs études utilisant un dérivé naturel ou un norstéroïde à faible dose en association avec un estrogène ont montré un abaissement de 15 à 50 % de la lipoprotéine A.

● THS ET MODIFICATIONS DES PARAMETRES NON LIPIDIQUES :

Les modifications du risque cardiovasculaire à la ménopause et sous THS ne sont pas limitées aux variations du profil lipidique. L'amélioration du profil lipidique,

initialement considérée comme facteur essentiel, n'expliquerait en fait que 30 % de l'effet protecteur. Les effets potentiels des estrogènes sur l'endothélium, la vasomotricité, le métabolisme glucidique jouent probablement un rôle important qu'il reste à préciser, ainsi que l'impact du traitement progestatif associé sur ces facteurs. Le THS semble avoir un effet favorable sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Sous THS, il est rapporté une moindre prise de poids et une absence de détérioration du profil tensionnel, de la tolérance glucidique et des facteurs de la coagulation.

- **QUE RETENIR ?**

Les études épidémiologiques de cohorte objectivent une augmentation de 2 à 3 fois du risque cardiovasculaire après la ménopause et une diminution de l'ordre de 50 % du risque relatif sous THS. Mais ces études, faites avec les estrogènes conjugués équinés, n'ont pas été randomisées.

L'essai clinique randomisé de prévention secondaire HERS n'a pas montré de bénéfice du THS chez 2763 patientes coronariennes suivies 4,1 ans en moyenne, mais a confirmé un risque accru de thrombose veineuse profonde et de pathologie biliaire.

L'effet des estrogènes sur l'appareil cardiovasculaire suscite un grand intérêt en raison de leur possible effet protecteur. L'amélioration du profil lipidique, initialement considérée comme facteur essentiel, n'expliquerait en fait que 30 % de l'effet protecteur. Les cellules de la paroi vasculaire pourraient donc représenter la cible principale des estrogènes, ce que suggèrent à la fois des travaux expérimentaux et des travaux cliniques.

Les estrogènes par voie orale entraînent une augmentation du HDL-cholestérol et une diminution du LDL-cholestérol, mais aussi de la lipoprotéine A, l'ensemble allant dans le sens d'un moindre risque cardiovasculaire. Mais il y a une élévation des triglycérides pouvant aller jusqu'à 20 %. Les effets de l'apport d'estrogènes par voie percutanée ou transdermique sont encore discutés, et de toute façon plus limités.

L'association d'un progestatif est susceptible, en fonction de son pouvoir androgénique, de s'opposer à l'effet bénéfique des estrogènes. Le bénéfice potentiel de la diminution des triglycérides et du renforcement de l'abaissement de la lipoprotéine A avec certains progestatifs n'est pas démontré.

- Y a-t'il une indication de THS de la ménopause dans le cadre de la prévention cardiovasculaire ?

AUTRES BENEFICES DU THS

- D'autres bénéfices du THS sont relevés dans certaines études :
 - Amélioration de la perception cognitive et possible prévention de la maladie d'Alzheimer et de la dégénérescence maculaire sénile, première cause de cécité chez le vieillard.
 - Réduction de l'incidence du cancer du colon sous THS.
- Ces constats méritent des études épidémiologiques plus approfondies.

THS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

- L'association cancer du sein TSH fait l'objet de nombreux articles contradictoires. Toutes les grandes études épidémiologiques confirment une augmentation du risque de cancer du sein. La méta analyse d'Oxford publiée dans le LANCET en 1997 a réanalysé 90% de toutes les études épidémiologiques concernant cette association. Au total 51 études

provenant de 21 pays ont été colligés. Ce travail concerne 53865 femmes en post ménopause (17 949 cas et 35 916 contrôles) parmi lesquelles 17 730 ont utilisé un THS. 34% des femmes ont utilisé le THS plus de cinq ans. D'après cette méta analyse :

- La ménopause diminue le risque de développer un cancer du sein quelque soit l'âge de sa survenue.
- Les auteurs notent une augmentation du risque avec l'augmentation de l'âge de la ménopause.
- Le risque du cancer du sein augmente de 1.028 pour chaque année de ménopause retardée.
- L'augmentation de l'incidence du cancer du sein liée au THS, l'augmentation du risque serait de 1.023 par année d'utilisation.
- Le risque absolu imputé au THS est de :
 - 2 pour 1000 femmes prenant la THS pendant 5 ans.
 - 6 pour 1000 femmes prenant le traitement pendant 10 ans.
 - 12 pour 1000 femmes traitées pendant 15 ans.Cette étude ne permet pas de différencier un type d'œstrogène ni de rassurer sur l'adjonction de progestatif comme élément protecteur.
Les cancer du sein découverts sous THS sont de meilleur pronostic.
- La méta analyse Oxford confirme que le THS permet de découvrir un cancer à un stade plus précoce avec moins de risque d'atteinte ganglionnaire et avec moins de métastases.
- La méta-analyse du Lancet concerne 51 études sur 161.116 femmes ; elle confirme un risque relatif de 1,35 chez les utilisateurs d'estrogènes pendant 5 ans ou plus, avec une augmentation annuelle du risque de 2,3% pour chaque année d'utilisation d'estrogènes (Lancet, 1997, 350, 1047-59).
- La « Nurses Health Study » a évalué le risque de cancer du sein lié à la prise d'estrogènes. Le risque relatif était de 1,46 pour les femmes prenant des estrogènes seuls pendant plus de 5 ans lorsqu'elles commençaient leur traitement à l'âge de 50-54 ans. Lorsque le traitement était initié entre 55 et 59 ans, le risque relatif à la prise d'estrogènes était de 1,54 et de 1,71 pour les femmes prenant des estrogènes, plus de 5 ans à partir de 60-64 ans (N. Engl J Med., 1995, 332, 1589-93).
- SCHAIRER et coll. démontrent que, pour l'ensemble de la population étudiée (46.355 femmes), le risque absolu attribuable au traitement pendant 10 ans est de 0,2% des femmes traitées par les estrogènes seuls et 1,6% des femmes traitées par les estroprogestatifs (JAMA, 2000, 283, 485-91).
- QUELQUES NUANCES A APPORTER :
 - Une erreur grave d'interprétation des résultats des études consiste à confondre le risque relatif et le risque absolu. Un risque relatif de 1,3 ne veut pas dire qu'il y a 30% de cancers en plus, mais que 3 femmes de plus sur 100 auront un cancer. D'autre part, pour les statisticiens et les épidémiologistes, un risque relatif jusqu'à 2 peut être non significatif.
 - Sur le plan scientifique, seules des études bien menées (prospectives, randomisées et contrôlées) pourront estimer avec certitude les risques de cancer mammaire attribuables aux estrogènes et estroprogestatifs. De telles études sont en cours (Women's Health Initiative Study). Elles seront analysables à partir de 2005. Les études actuellement disponibles souffrent de nombreux biais : les femmes sous THS ne ressemblent pas dans leur comportement social à celles qui ne prennent pas de traitement, elles sont mieux suivies, il existe un biais dû au surpoids et à la consommation d'alcool (responsable de pics d'estradiol).

- Il existe une augmentation spontanée du risque de cancer du sein avec l'âge.
- La légère augmentation de risque de cancer du sein observée avec le THS pourrait provenir :
 - d'un meilleur dépistage, les femmes traitées étant mieux surveillées ;
 - d'une stimulation de tumeurs latentes pré-existantes, parvenant ainsi plus tôt au seuil de dépistage radiologique : autrement dit pouvoir promoteur du THS et non initiateur. A l'appui de cette considération importante, le fait que l'augmentation du risque disparaît 2 à 5 années après arrêt du THS.
- Enfin, il n'est pas démontré que les progestatifs réduisent le risque de cancer du sein, ni qu'ils l'augmentent.
- QUE DIRE AUX PATIENTES?
- La relation entre cancer du sein et hormonothérapie est très plausible : le THS semble avoir à long terme le même effet sur l'augmentation du risque du cancer du sein qu'une ménopause très tardive. Toutefois, dans une perspective risque-bénéfice, les bénéfices du THS dépassent le plus souvent ses risques.
- Préciser le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein que peut induire le THS :
 - 2 cas pour 1000 femmes traitées pendant 5 ans
 - 6 cas pour 1000 femmes traitées pendant 10 ans
 - 12 cas pour 1000 femmes traitées pendant 15 ans
- Les durées du traitement doivent tenir compte de ces données et surtout des objectifs fixés pour ce THS. La durée du THS peut être différente dans le cas de l'amélioration de la qualité de vie ou de la prévention de la fracture ostéoporotique.
- Informer de l'effet néfaste de l'alcool.
- Tenir compte des symptômes pour ajuster le THS, éviter les mastodynies, modifier la posologie ou le schéma si apparaît une surdensité à la mammographie.
- Il est admis de ne prescrire que des œstrogènes chez les femmes hystérectomisées.
- L'arrêt du traitement vient progressivement annuler l'augmentation de l'incidence des cancers du sein mais diminue la protection vis à vis de l'ostéoporose et des fonctions cognitives.
- Il faut discuter de l'apport des autres molécules Raloxifène et Tibolone. Les SERM (Specific estrogen Receptor Modulators) qui ont une action anti œstrogène sur le sein (Tamoxifène, Raloxifène) réduiraient l'incidence du cancer du sein. Après une première étude très encourageante montrant que le Tamoxifène réduit le risque de 45%, deux études l'une anglaise l'autre italienne viennent modérer l'enthousiasme en précisant l'absence de différences significatives entre placebo et Tamoxifène. Une étude prospective randomisée comparant le Raloxifène (modulateur des récepteurs œstrogéniques) avec placebo a montré que le Raloxifène diminue le risque de cancer du sein avec récepteur œstrogénique RE positif de 90%. Mais non le risque de cancer du sein RE négatif.
- La réalisation de la balance (risques / bénéfices) doit être individuelle.
- Il est en outre important d'expliquer qu'il n'est pas démontré scientifiquement de risque cumulatif des œstrogènes des autres facteurs de risques tels que une histoire familiale de risque de cancer mammaire, la présence d'une hyperplasie atypique ou d'autres affections prolifératives bénignes. Toutefois, les études épidémiologiques pourraient ne pas avoir la puissance statistique de démontrer de telles associations. La prudence recommande donc d'éviter la prescription d'œstrogènes et d'estroprogestatifs chez les personnes présentant des facteurs de risques supplémentaires de cancer mammaire.

AUTRES RISQUES DU THS

- **THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE :**
Le risque de thrombose veineuse profonde (phlébite ou embolie pulmonaire) est multiplié par 2 à 3 chez les femmes sous THS (étude HERS).
- **PATHOLOGIE BILIAIRE :**
Le risque de pathologie biliaire est accru de 30 % environ (étude HERS).
- **CANCER DE L'ENDOMETRE :**
Il y a un risque accru de cancer de l'endomètre (RR = 2,2 à 7) sous traitement estrogénique seul, mais pas lorsque le traitement est estroprogestatif. Dans l'essai clinique randomisé PEPI (JAMA 1995 ; 273 : 199-208), 34 % des femmes du groupe estrogène seul avaient une hyperplasie de l'endomètre, contre 1% dans les autres groupes (estrogène + progestatif, placebo). Pour cette raison, il est recommandé de ne pas prescrire d'estrogène seul aux femmes non hystérectomisées. Inversement, il n'est pas utile de prescrire un progestatif à une femme hystérectomisée.

CONCLUSION :

- La seule indication du THS validée par des essais cliniques randomisés est le traitement des troubles fonctionnels de la ménopause.
Les contre-indications sont liées au risque de thrombose veineuse profonde, de pathologie biliaire et de cancer hormonodépendant (sein, endomètre). Ces risques doivent être expliqués aux patientes, pour qu'elles connaissent les signes d'alarme et les situations susceptibles d'aggraver ce risque (immobilisation...), et doivent être mis en balance avec les effets bénéfiques attendus. Pratiquement tous les types de traitement ont été testés dans cette indication, et le choix de la voie d'administration (orale ou patch) et de la posologie (continue "sans règles" ou cyclique) peut être laissé à la patiente. La dose la meilleure pour une patiente donnée est la plus faible qui permet de maîtriser les symptômes. La durée du traitement dépend logiquement de la durée des symptômes, de 6 mois à 2 ans en moyenne.
- La prévention primaire ou secondaire du risque cardiovasculaire n'est pas une indication de THS.
Le THS ne prévient pas la morbidité et la mortalité par infarctus chez les femmes coronariennes ; le THS ne doit par conséquent être prescrit à ces patientes qu'après qu'auront été pesés les avantages et les inconvénients.
Chez les femmes indemnes de cardiopathie ischémique, la preuve d'une efficacité pour prévenir les maladies cardiovasculaires n'est pas faite (une étude en prévention primaire est en cours aux Etats-Unis). Pour les femmes présentant d'autres facteurs de risque, il existe des thérapeutiques validées, comme les antihypertenseurs ou les hypolipémiants.
- La prévention des fractures liées à l'ostéoporose n'est pas non plus une indication validée par des essais randomisés.
L'amélioration de la masse osseuse peut être un objectif thérapeutique pour des patientes à risque de fracture, ce que l'on ne sait pas déterminer de façon fiable. Une « masse osseuse basse » (avec une définition précise) pourrait constituer une indication, mais cela implique qu'il existe une politique de dépistage pour identifier ces patientes, ce qui n'est pas le cas actuellement.

- Enfin, si le risque de cancer de l'endomètre est maîtrisé par l'adjonction d'un progestatif, une possible augmentation du risque de cancer du sein incite à la prudence.