



Les progestatifs en cancérologie mammaire

Progestatifs et cancer du sein : données épidémiologiques

Progestins and breast cancer: epidemiologic approach

Mots-clés : Progestatifs - Cancer du sein - Facteur de risque - Épidémiologie.
Keywords: *Progestins - Breast cancer - Risk factors - Epidemiology.*

G. Plu-Bureau, J.-C. Thalabard*

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer de la femme [1]. C'est le plus fréquent des cancers dans les pays occidentaux. En France, les données d'incidence sont estimées à partir de quelques registres régionaux. L'incidence du cancer du sein a considérablement augmenté au cours du temps et particulièrement au cours des deux dernières décennies. Le nombre de nouveaux cas a pratiquement doublé en 20 ans (21 211 cas en 1980 et 41 845 cas en 2000). On observe une augmentation croissante à partir de l'âge de 35 ans jusqu'à l'âge de la ménopause. Cette augmentation ralentit ensuite atteignant 250 pour 100 000 femmes par an à l'âge de 65 ans.

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. Bien que les mécanismes de carcinogenèse restent mal déterminés, le rôle des hormones paraît essentiel. Dans les années 1970-1980, sur la base d'études expérimentales animales et d'études in vitro sur des cellules mammaires en culture, il était généralement admis que les estrogènes étaient le principal facteur hormonal impliqué dans la pathologie mammaire, tandis que la progestérone paraissait s'opposer à l'action des estrogènes, à la fois localement au niveau des cellules mammaires, et au niveau central par son effet antigonadotrope [2]. Toutefois, des controverses sont apparues dans les dernières années sur le rôle de la progestérone, et certains auteurs ont émis l'hypothèse que la progestérone pourrait avoir un effet synergique de l'estradiol dans son rôle promoteur sur la survenue de cancer du sein.

* Hôpital Hôtel-Dieu, unité de gynécologie endocrinienne, Paris.

Dans ce contexte, il est donc fondamental d'étudier l'impact à moyen et long termes sur le risque de cancer du sein de thérapeutiques hormonales progestatives utilisées seules ou en association avec une thérapeutique estrogénique, que ce soit en contraception orale (CO) ou en traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Après un bref rappel de la classification des différents progestatifs, nous discuterons les données disponibles dans ce domaine à la fois concernant l'utilisation des progestatifs seuls ou combinés aux estrogènes sur le risque de cancer du sein.

Classification des progestatifs

L'hormone naturelle progestérone est constituée par un noyau prégnane à 21 atomes de carbone [3]. Sa synthèse se fait à partir du cholestérol. La progestérone existe sous forme libre et liée à la CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*) et à l'albumine. La progestérone circule à une concentration variant de 0,03 ng/ml (phase folliculaire) à 15-25 ng/ml en phase lutéale. La progestérone agit comme tous les stéroïdes : seul le complexe hormone-récepteur est susceptible d'engendrer, par liaison à l'ADN, une synthèse de protéine afin de transmettre le message hormonal (actions génomiques). Des actions membranaires et cytoplasmiques ont aussi été décrites plus récemment. Au niveau mammaire, la progestérone induit notamment une activité enzymatique : la 17 β -hydroxystéroïde déhydrogénase qui convertit l'estradiol en estrone, dont l'activité biologique est moindre sur les tissus. Chez l'animal, et sans doute également chez la femme, un équilibre satisfaisant entre estradiol et progestérone conditionne un développement harmonieux et une bonne organisation de l'arbre galactophorique mammaire et de ses terminaisons acineuses ainsi que du tissu conjonctif et graisseux adjacent [4].

En France, contrairement aux autres pays, nous disposons d'une grande variété de molécules progestatives de synthèse (**tableau**). Les différents progestatifs sont dérivés soit de la progestérone (17OH progestérone ou 19 norprogestérone) soit de la testostérone (19 nortestostérone) [3].

On distingue :

– Un isomère de la progestérone : la dydrogestérone ou rétroprogestérone qui diffère de la progestérone naturelle par la position en α (et non en β) du groupement méthyl en C19 et par l'H en β du C9.

– **Les dérivés de la progestérone**

- La 17 hydroxyprogestérone et ses dérivés appelés prégnanes.
- Les norprégnanes dérivant du groupe précédant par perte d'un radical méthyl en C19.

– **Les dérivés de la testostérone**

• Encore appelés norstéroïdes, ils sont dérivés de la testostérone par perte du radical méthyl en C19, ce qui atténue leurs propriétés androgéniques. La fixation d'un radical en C17 leur confère des propriétés progestatives.

• C'est de cette dernière catégorie que sont dérivés les progestatifs utilisés en association avec l'éthynil-estradiol pour la CO combinée. On distingue, les progestatifs

TABLEAU. Classification de la progestérone et des progestatifs.

Classe	Molécules	Nom commercial, doses
Progestérone naturelle	Progestérone	Utrogstar® 100, 200 mg Estima® 100, 200 mg Existe en générique
Isomère de la progestérone	Dydrogestérone	Duphaston 10 mg
Dérivés de la progestérone		
Prégnanes	Médrogestone	Colprone® 5 mg
	Acétate de chlormadinone	Luteran® 2, 5, 10 mg Existe en générique
	Acétate de médroxyprogestérone	Gestoral® (arrêt de commercialisation)
	Acétate de cyprotérone	Androcur® 50 mg Kaliale® 50 mg Existe en générique
Norprégnanes	Acétate de nomégestrol	Lutenyl® 5 mg
	Promégestone	Surgestone® 0,125, 0,25, 0,5 mg
Dérivés de la testostérone		
Norstéroïdes	Acétate de noréthistérone	Primolut-Nor® 10 mg
	Lynestrenol	Orgamétril® 5 mg
Norstéroïdes en contraception microprogestative	Acétate de noréthistérone Norgestriénone Lévonorgestrel Désogestrel	Milligynon® 0,6 mg Ogyline® 0,35 mg Microval® 0,03 mg Cerazette® 0,075 mg

dits de première génération (acétate de noréthistérone, etc.), de deuxième génération (lévonorgestrel) ou de troisième génération (gestodène, désogestrel ou norgestimate). Ces progestatifs sont aussi utilisés seuls à très faibles doses. Il s'agit de la contraception dite "microprogestative".

Les effets de ces différentes molécules diffèrent à la fois selon la classe à laquelle elles appartiennent, selon chaque produit et selon la dose utilisée. Chaque molécule comporte une affinité spécifique pour le récepteur de la progestérone mais interagit aussi, selon la classe, avec d'autres récepteurs stéroïdiens, comme celui de l'estradiol et celui de la testostérone, des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.

Les norstéroïdes sont caractérisés par un puissant effet antigonadotrope (d'où leur utilisation préférentielle pour la CO combinée) et une certaine potentialité androgénique. Le métabolisme de ces molécules, après absorption orale et leur liaison aux

protéines plasmatiques, subit des variations considérables d'un individu à l'autre, et chez le même individu selon la dose et la durée d'administration. Les norstéroïdes sont susceptibles de se métaboliser en dérivés estrogéniques. Ces variations rendent compte des différences possibles d'activité de ces molécules selon les utilisatrices. Lorsqu'ils sont utilisés à très faibles doses, lors de la contraception dite "microprogestative" ou lors de leur administration par voie extradiigestive (stérilet bio-actif ou implant contraceptif), leur effet antigonadotrope n'existe pas et leur action paraît uniquement locale (diminution de la glaire cervicale et atrophie de l'endomètre).

Les dérivés prégnanes possèdent une puissante action progestative. Ces molécules se lient avec une forte affinité aux récepteurs de la progestérone. Leur durée de vie plasmatique est courte. Ces molécules n'ont pas d'affinité pour le récepteur des androgènes, d'où la minimisation d'effets secondaires de type androgénique. Mais leur pouvoir antigonadotrope est plus faible que celui des norstéroïdes. L'acétate de cyprotérone a un fort pouvoir anti-androgénique et possède une puissante activité antigonadotrope. C'est aussi dans cette catégorie que se classe l'acétate de médroxyprogestrone, très peu utilisé en France, mais le progestatif le plus largement prescrit aux États-Unis et sûrement le plus étudié, notamment dans des études de niveau de preuve élevée (essai randomisé WHI).

Les dérivés norprégnanes se lient au récepteur de la progestérone avec une forte affinité. Certaines de ces molécules possèdent un pouvoir antigonadotrope moins puissant cependant que celui des dérivés norstéroïdes. Ils ne possèdent pas d'affinité pour le récepteur des androgènes. Ils sont donc neutres vis-à-vis des marqueurs métaboliques.

Microprogestatifs et risque de cancer du sein

Ce type de contraception reste globalement peu utilisé, 5 à 15 % des femmes ont ainsi rapporté une utilisation au cours de leur vie au niveau de l'Europe du Nord [5]. L'indication repose essentiellement sur une contre-indication à l'utilisation d'estrogènes par voie orale (femmes ayant présenté un accident vasculaire thromboembolique ou présentant une maladie auto-immune, lupus, par exemple). Du fait de cette faible utilisation, peu d'études ont analysé leur impact potentiel sur le risque de cancer du sein. Cependant, la méta-analyse d'Oxford a permis de réanalyser les données provenant de sept études épidémiologiques, essentiellement cas-témoins, fournissant des informations sur ce type de contraception [6]. Cette méta-analyse a permis de comparer 725 cas de cancer du sein à 528 femmes témoins. Le risque relatif de cancer du sein estimé était de $1,12 \pm 0,064$ (déviations standard) avec un risque à $1,19 \pm 0,153$ pour les utilisatrices de plus de 4 ans. Les risques estimés sont tout à fait comparables à ceux observés avec les pilules classiques estroprogestatives.

Deux études ont récemment été publiées dans ce domaine. Il s'agit de l'étude NOWAC (étude de cohorte norvégienne) [7] et de l'étude conjointe suédoise-norvégienne : *the Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study* [8]. Ces deux études confirment les

résultats précédents et ne mettent pas en évidence d'effet de la durée pour ce type de contraception.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats doit bien sûr être prudente compte tenu des faibles effectifs analysés entraînant une puissance probablement insuffisante pour obtenir une évaluation précise du risque de cancer du sein.

Contraception injectable ou par implant

Cette contraception consiste en une injection trimestrielle d'acétate de médroxyprogestérone à la dose de 150 mg par injection. Elle a pour indication essentielle la contraception des femmes ne pouvant s'astreindre à prendre quotidiennement un comprimé. La méta-analyse d'Oxford a estimé un risque poolé à partir des données de deux études. Ainsi, 339 cas de cancer du sein et 1935 femmes témoins ont été analysés. Aucune augmentation significative du risque n'a été observée. Ces auteurs ne montraient pas d'effet durée de ce type de contraception. Deux autres études ont été plus récemment publiées. L'étude de S. Shapiro analysant des données sud-africaines incluant 484 cas de cancer du sein et 318 femmes témoins confirme ces résultats [9]. The CARE Study, étude cas-témoins américaine, a comparé 4574 cas de cancer du sein à 4682 femmes témoins [10]. Ici, seulement 2,25 % des femmes avaient déjà utilisé ce type de contraception. Aucune augmentation significative du risque de cancer du sein n'a été observée. Il existe cependant un effet durée significatif, mais il est probablement dû à un risque significativement abaissé pour les femmes ayant utilisé moins de 6 mois ce type de contraception (0,60 [IC₉₅ = 0,37-0,98]). Ce calcul repose sur 26 cas et 44 femmes témoins. Par ailleurs, cette étude a permis de fournir des résultats concernant la contraception par implant. Il s'agit dans cette étude du Norplant (implant de 6 bâtonnets délivrant de faibles doses de Lévonorgestrel pour une durée de 5 ans). Malheureusement, les données concernent très peu de femmes utilisatrices (5 cancers du sein et 7 femmes témoins). L'odds-ratio de cancer du sein est de 0,67 (IC₉₅ = 0,21-2,13). La surveillance postmarketing du Norplant a fait l'objet de publications [11]. Aucune augmentation significative du risque de cancer du sein n'a été retrouvée, mais le recul est probablement très insuffisant pour pouvoir conclure. Il existe un autre type d'implant contraceptif. Il s'agit d'un implant unique délivrant de petites doses d'étonogestrel (3 kétodésogestrel), métabolite actif du désogestrel, pour une période de 3 ans [12]. À notre connaissance, aucune étude épidémiologique étudiant le risque de cancer du sein n'a analysé ce produit dont le début de commercialisation est relativement récent.

Contraception par stérilet bio-actif

Cette contraception, mise sur le marché relativement récemment, se diffuse largement en raison de la meilleure tolérance endométriale de ce type de stérilet. Une seule étude épidémiologique a évalué le risque de cancer du sein chez les utilisatrices de ce

type de stérilet [13]. Il s'agit d'une étude postmarketing finlandaise ayant évalué l'incidence du cancer du sein chez 17 360 femmes utilisatrices. Cette incidence a ensuite été comparée à l'incidence nationale finlandaise. Aucune différence significative du taux d'incidence n'a été observée entre les deux populations. Cependant, ce type d'étude est de niveau de preuve assez faible car elle ne permet pas de prendre en compte les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Compte tenu de cette utilisation relativement importante, des données épidémiologiques seront certainement disponibles assez rapidement pour évaluer le risque de cancer du sein lié à cette utilisation.

Macroprogestatifs et risque de cancer du sein

Sur la base des éléments impliquant un déséquilibre hormonal avec insuffisance en progestérone et hyperestrogénie relative dans la genèse des mastopathies bénignes, l'utilisation d'un traitement progestatif à doses antigonadotropes en France est fréquente. Dans les années 1970, la prescription de progestatifs reposait donc sur l'hypothèse que cette thérapeutique, en particulier les dérivés 19 nortestostérone utilisés à une dose antigonadotrope, pouvait réduire le risque de cancer du sein.

Dans ce contexte, une étude de cohorte a été initiée à la fin des années 1970 à partir des consultations de deux centres de sénologie (hôpital Necker et institut Gustave-Roussy) [14, 15]. Cette cohorte est constituée de 1 150 femmes recrutées entre 1976 et 1979 et présentant une mastopathie bénigne ou une mastodynie essentielle.

Le risque de cancer du sein, après 10 ans de suivi (cumulant un total de 12 462 personnes-années), a été estimé en tenant compte des principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les progestatifs étaient divisés en deux classes selon leur potentiel hormonal : les dérivés de la 19 nortestostérone utilisés à dose antigonadotrope, et les autres progestatifs. L'utilisation de dérivés de la 19 nortestostérone était significativement associée à une diminution du risque de cancer du sein. Cette diminution était d'autant plus importante que la durée d'utilisation était longue (test de tendance linéaire $p \leq 0,02$). L'utilisation des autres progestatifs n'était pas associée à une modification de risque de cancer du sein ; concernant cette dernière catégorie, le recul d'utilisation n'était pas suffisant pour obtenir une bonne estimation de ce risque. Ces résultats suggèrent donc que certaines catégories de progestatifs utilisés à doses antigonadotropes pourraient avoir un effet bénéfique sur le risque de cancer du sein, chez des femmes présentant une mastopathie bénigne.

Cette étude est la première étude épidémiologique analysant l'effet controversé des progestatifs sur le risque de cancer du sein chez des femmes présentant une mastopathie bénigne. Les résultats sont intéressants car ils indiquent que l'utilisation de progestatifs chez les femmes non ménopausées, quel que soit leur type, n'augmente pas le risque de cancer du sein et que les norstéroïdes semblent avoir dans cette indication un effet bénéfique. Le suivi de cette cohorte se poursuit pour tenter d'évaluer à plus long terme l'effet et les autres catégories de progestatifs utilisés sur le risque de cancer du sein. Les premières analyses des données à 20 ans vont dans le même sens que celles à 10 ans de suivi.

Il est à noter qu'il s'agit d'une étude épidémiologique d'observation, dont les résultats doivent être idéalement confirmés par des essais randomisés, dont on sait qu'ils sont extrêmement difficiles à réaliser sur d'aussi longues périodes de suivi compte tenu du délai de la carcinogenèse mammaire.

Traitement hormonal de la ménopause

L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) de la carence estrogénique liée à la cessation de l'activité ovarienne a largement fluctué en fonction des différentes publications à la fois d'essais contrôlés randomisés (ECR) et de larges études épidémiologiques. Cependant, concernant le risque de cancer du sein lié à cette utilisation, les données sont relativement concordantes.

Résultats des études épidémiologiques

Le groupe d'Oxford a publié en 1996 une méta-analyse sur données individuelles du lien entre utilisation d'un THS et risque de cancer du sein [16]. Cinquante deux études ont ainsi été réunies permettant d'estimer un risque global évalué sur plus de 52 000 femmes présentant un cancer du sein et plus de 100 000 femmes témoins. Les femmes utilisant un traitement depuis plus de 5 ans au moment du diagnostic de cancer du sein ou l'ayant arrêté depuis moins de 5 ans ont une augmentation de risque évaluée à environ 30 % par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé ce type de traitement. Plus la durée d'utilisation est longue, plus le risque augmente (p tendance $\leq 0,003$). Ces résultats étaient identiques pour tous les types de traitement avec en particulier des risques équivalents pour les traitements estrogéniques seuls et les traitements combinés estro-progestatifs. Cependant, le mode d'administration des progestatifs (de façon continue ou séquentielle) en association avec l'estrogénothérapie paraît fondamental.

Résultats des essais randomisés

Les résultats des récents essais randomisés (HERS et WHI-1) ont confirmé ces résultats. L'étude HERS [17] ainsi que l'étude WHI-1 [18-20] ont évalué un traitement comportant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins associés à 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (MPA) utilisé en continu. Le risque de cancer du sein associé à ce THS est augmenté de 27 % dans l'essai HERS (risque relatif : 1,27 [0,8-1,9] ; IC₉₅) après une moyenne de suivi de 6,8 années, et de 24 % dans l'essai WHI après une moyenne de suivi de 5,6 années (1,24 [1,0-1,5]). L'essai randomisé WHI-2 analyse un traitement estrogénique seul (estrogènes conjugués équins à la dose de 0,625 mg tous les jours) chez des femmes hystérectomisées [21, 22]. Le risque lié au traitement estrogénique seul est plus faible que celui observé avec les traitements combinés. Aucune augmentation de risque de cancer du sein n'a été observée dans cet essai (risque relatif : 0,80 [0,62-1,04] IC₉₅) après une moyenne de 7,1 années de suivi. L'interprétation de ces résultats doit être prudente compte tenu des données issues d'études fondamentales et biologiques,

peu compatibles avec l'hypothèse d'absence de risque des traitements estrogéniques seuls. L'extrapolation de ces résultats à la population générale reste difficile en raison du recrutement très particulier des femmes de cette étude avec notamment un pourcentage de femmes obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) très élevé [22]. Le rôle du progestatif reste à expliquer. L'étude de cohorte française E3N montre une absence d'augmentation de risque de l'association 17 β estradiol et progestérone naturelle alors que toutes les autres combinaisons de traitement estroprogestatives augmentent de façon significative le risque de cancer du sein [23].

L'ensemble des études publiées montre que le THS combiné augmente à long terme le risque de cancer du sein. Cependant, le débat reste ouvert pour déterminer la durée à partir de laquelle le risque devient inacceptable dans la balance risque-bénéfice de ce type de traitement. Les traitements d'une durée inférieure ou égale à 5 ans ne paraissent pas augmenter ce risque de façon significative par rapport aux femmes non traitées. L'âge de la ménopause apparaît par ailleurs un des facteurs fondamentaux pour la prise de décision de prescription d'un THS, la prise en compte de l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein permettant d'adapter au cas par cas cette prescription. Concernant la différence de risque entre traitement combiné et traitement estrogénique seul, il convient cependant de noter que les résultats des études américaines concernent des traitements combinés dans lesquels le progestatif utilisé était le plus souvent l'acétate de médroxyprogéstérone. Les résultats récents français suggérant des différences de risque entre les divers traitements progestatifs utilisés restent à confirmer par d'autres études.

Conclusion

L'estradiol et la progestérone sont synergiques et antagonistes au niveau du tissu mammaire. La progestérone ne peut agir que si le tissu mammaire a été préalablement soumis à l'action de l'estradiol, et la glande mammaire n'est véritablement différenciée qu'après intervention de la progestérone. Un équilibre entre ces deux hormones est nécessaire à l'eutrophie mammaire. Le rôle des progestatifs est probablement très différent lorsqu'ils sont utilisés seuls en préménopause ou lorsqu'ils sont combinés à un estrogène après la ménopause. Par ailleurs, les doses des différents progestatifs paraissent fondamentales à évaluer vis-à-vis du risque de cancer du sein. Peu d'études épidémiologiques ont analysé la grande variété des thérapeutiques progestatives utilisées en France. Aucune étude ne permet actuellement de faire la part des interactions éventuelles entre, d'une part, l'effet à long terme des progestatifs pris en préménopause à titre contraceptif ou pour traiter des symptômes gynécologiques de cette période de la vie de la femme et, d'autre part, l'effet propre du THS à base d'estrogènes seuls ou combinés à un progestatif.

La recherche à la fois dans le domaine fondamental et épidémiologique doit donc se poursuivre afin d'améliorer nos connaissances et d'optimiser les indications de ces différentes thérapeutiques.

Références bibliographiques

- [1] Trétarre B. *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 : Sein. Rapport INVS 2004*;99-105.
- [2] Plu-Bureau G, Touraine Ph, Kuttenn F. *Sein et hormones*. EMC 2002;810-A-10.
- [3] Sitruk-Ware R, Mishelle DR Jr. *Progestins and antiprogestins in clinical practice*. Marcel Dekker Eds New York, 2000.
- [4] Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G. *Exogenous progestagens and the human breast*. *Maturitas* 2004;49:58-66.
- [5] La Vecchia C, Franceshi S. *Progestogen-only contraceptives and cancer risk*. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:113-5.
- [6] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormonal contraceptives: further results*. *Contraception* 1996;54:1S-106S.
- [7] Dumeaux V, Alsaker E, Lund E. *Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large norwegian cohort study*. *Int J Cancer* 2003;105:844-50.
- [8] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T et al. *Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the norwegian-swedish women's lifestyle and Health cohort study*. *Cancer epidemiol Bio Prev* 2002;11:1375-81.
- [9] Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M et al. *Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives*. *Am J Epidemiol* 2000;151:396-403.
- [10] Strom BL, Berlin JA, Weber A et al. *Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer*. *Contraception* 2004;69:353-60.
- [11] International Collaborative Surveillance of Norplant. *Post marketing surveillance of Norplant contraceptive implants: I-Contraceptive efficacy and reproductive health*. *Contraception* 2001;63:167-86.
- [12] Glasier A. *Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies*. *Contraception* 2002;65:29-37.
- [13] Backman T, Rauramo I, Jaakkola K et al. *Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer*. *Obstet Gynecol* 2005;106:813-7.
- [14] Plu-Bureau G, Lê M, Sitruk-Ware R et al. *Progestogen use and risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease*. *Br J Cancer* 1994;70:270-7.
- [15] Plu-Bureau G, Lê M, Thalabard JC et al. *Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a french cohort study of premenopausal women with benign breast disease*. *Canc Detect Prev* 1999;23:290-6.
- [16] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer*. *Lancet* 1997;35:1047-59.
- [17] Hulley S, Grady D, Bush T et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women*. *JAMA* 1998;280:605-13.
- [18] Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women- Principal results from the WHI randomized controlled trial*. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [19] Chlebowski RT, Hendrix SI, Langer RD et al. *Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women*. *JAMA* 2003;289:3243-53.
- [20] Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE et al. *Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin*. *Maturitas* 2006 (sous presse).
- [21] The Women's Health Initiative Steering Committee. *Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized controlled trial*. *JAMA* 2004;291:1701-12.

[22] Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-57.

[23] Fournier A, Berrino F, Riboli E et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.