



HAL
open science

Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et cancers du sein : la tyrannie des chiffres

Marc Buyse

► **To cite this version:**

Marc Buyse. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et cancers du sein : la tyrannie des chiffres. 26èmes Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Nov 2004, Nancy, France. pp.115-122. <hal-03573667>

HAL Id: hal-03573667

<https://hal.science/hal-03573667v1>

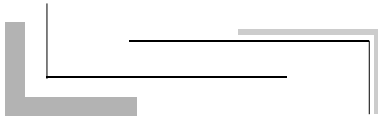
Submitted on 14 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization



Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et cancers du sein : la tyrannie des chiffres

HRT of menopause and breast cancer: tyranny of numbers

Mots clés : Traitements hormonaux, Cancer du sein, Risque absolu, Risque relatif, Odds ratio, Nombre à traiter

Keywords : HRT, Breast cancer, Absolute risk, Relative risk, Odds ratio, Requiring treatment.

M. Buyse ⁽¹⁾

L'augmentation du risque de cancer du sein consécutive à la prise de traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause a fait couler beaucoup d'encre, et déchaîné bien des passions, surtout depuis la publication de l'essai randomisé "*Women's Health Initiative*" (WHI) et de l'étude de cohorte "*Million Women Study*" (MWS) [1, 2]. Le but du présent chapitre n'est pas de contribuer à la controverse, mais plutôt de présenter de manière succincte les arguments statistiques qui la sous-tendent. Dans ce but, nous indiquerons au moyen de calculs simples l'interprétation qu'il faut donner aux différentes mesures du risque, et nous résumerons au passage quelques réserves méthodologiques qu'il convient de garder à l'esprit à propos des résultats publiés.

Les politiciens savent bien qu'en période électorale les mêmes chiffres peuvent être favorables ou dévastateurs, selon la manière dont ils sont présentés. Pour d'aucuns, c'est même là tout l'art de la statistique : faire dire aux données ce que l'on souhaite, en choisissant astucieusement la manière de faire les calculs et d'en présenter les résultats... On peut cependant adopter le point de vue exactement opposé, à savoir que la statistique a pour but de présenter le plus complètement possible les résultats expérimentaux et de les résumer de la manière la plus pertinente afin de permettre au lecteur d'étayer ses convictions sur des chiffres, plutôt que sur des arguments théoriques ou des idées préconçues.

1. International Drug Development Institute, 430, avenue Louise, 1050 Bruxelles, Belgique.

En recherche clinique, les méthodes utilisées pour quantifier les bénéfices et les risques d'un traitement ont fait l'objet d'intenses recherches au cours des vingt dernières années. Le développement de l'analyse des données de survie, en particulier, a mené à un arsenal de méthodes optimales qui font aujourd'hui l'unanimité. Parmi celles-ci, les plus couramment utilisées sont le test du logrank et le modèle de Cox [3]. Ces méthodes prennent aisément en compte une stratification, c'est-à-dire un regroupement des patients selon leurs facteurs de pronostic, ou lorsqu'il s'agit d'effectuer une méta-analyse de plusieurs essais cliniques, selon l'essai dans lequel ces malades ont été traités [4]. Les différentes publications sur l'accroissement suspecté du cancer du sein suite à la prise de THS utilisent toutes ces méthodes désormais classiques d'analyse de données de survie et de méta-analyse. Pourquoi, dans ces conditions, les résultats de ces différentes études ont-ils créé tant de controverses et de confusion ? C'est le sujet que nous abordons dans le présent chapitre, en limitant nos commentaires aux THS combinés (estroprogestatifs).

Quantification des risques : indices absolus ou relatifs ?

Il existe plusieurs manières de présenter les différences observées entre deux groupes de patients ; ainsi, dans un essai clinique randomisé, plusieurs indices d'efficacité permettent d'exprimer le bénéfice d'un nouveau traitement par rapport à un groupe contrôle [5]. De la même manière, on peut quantifier de plusieurs façons le risque d'un traitement comparativement à un groupe non traité. Le **tableau I** explicite les calculs nécessaires à l'établissement

Tableau I. Calcul des risques absolus et relatifs dans l'essai WHI (chiffres extraits du **tableau III** de la référence [1]).

Données	THS	Contrôle		
Cancer invasif du sein (= C)	199	150		
Pas de cancer invasif du sein décelé	8 307	7 952		
Nombre de patientes (= N)	8 506	8 102		
Durée moyenne de suivi (= S)	67,8 mois = 5,65 années	66,8 mois = 5,57 années		
Calculs	THS	Contrôle	Différence absolue	Différence relative
Risque absolu (= C/N)	0,0234 ¹	0,0185 ¹	0,049 ²	1,265 ³
Risque absolu annualisé (= C/N x S)	0,0041 ⁴	0,0033 ⁴	0,0008 ⁵	1,242 ⁶
<p>1. Risques absolus : $0,0234 = 199/8506$; $0,0185 = 150/8102$ 2. Différence absolue des risques : $0,049 = 0,0234 - 0,0185$ 3. Différence relative des risques : $1,265 = 0,0234/0,0185$ 4. Risques absolus annualisés : $0,0041 = 199/8506 \times 5,65$; $0,0033 = 150/8102 \times 5,57$ 5. Différence absolue des risques annualisés : $0,0008 = 0,0041 - 0,0033$ 6. Différence relative des risques annualisés : $1,242 = 0,0041/0,0033$.</p>				

des différents indices en utilisant la dernière publication de l'essai WHI, à la fois sur les données brutes de l'étude et sur la base des chiffres annualisés [1].

Ce tableau montre qu'en l'absence de THS :

- **Le risque absolu** d'un cancer invasif du sein est de 0,0033 (33 pour 10 000) par année de suivi. Dans le groupe THS, ce risque est augmenté à 0,0041 (41 pour 10 000) par année de suivi. La différence absolue est donc de 0,0008 (8 pour 10 000) par année de suivi, soit encore le chiffre souvent cité de 4 cancers invasifs diagnostiqués pour 1 000 femmes suivies pendant 5 ans [6]. Le risque absolu est parfois exprimé de manière tout à fait équivalente en termes de "nombre de patientes à traiter", qui n'est autre que l'inverse de la différence absolue des risques [5] : ainsi, pour causer un cancer invasif supplémentaire, il faut traiter 1 250 patientes (= 1/0,0008) pendant un an ou 250 (= 1/0,0008 x 5) pendant 5 ans. Tous ces chiffres supposent la constance des risques dans le temps, ce qui ne semble pas une hypothèse réaliste, comme nous le verrons ci-dessous [1, 7].

- **Le risque relatif** d'un cancer invasif du sein est de 1,242, ce qui signifie que le risque est augmenté d'environ 24 % par rapport au risque de base en l'absence de THS. En supposant à nouveau la constance des risques dans le temps, une femme sous THS aurait à tout instant son risque augmenté de 24 % par rapport à une femme non traitée. Le calcul du risque effectué dans le **tableau I** est approximatif ; un calcul plus exact exigerait le recours à un modèle de Cox sur des données individuelles (on parle dans ce cas de hazard ratio plutôt que de risque relatif [3]).

Nous reviendrons plus loin sur l'intérêt de quantifier le risque de cancer lié à l'utilisation des THS de deux manières différentes, selon que l'on s'intéresse au risque absolu ou au risque relatif. Avant d'y revenir, il est utile d'analyser les résultats publiés un peu plus en détail.

Quantification des risques : intervalles de confiance

Les risques estimés dans le **tableau I** ne sont réellement informatifs qu'accompagnés de leurs intervalles de confiance à 95 %. Le **tableau II** présente les risques et intervalles de confiance pour l'essai WHI ainsi que pour l'étude MWS, tels qu'ils sont rapportés dans ces deux études (un accès aux données individuelles des patientes serait nécessaire pour refaire les calculs).

Les risques estimés dans l'étude MWS sont moitié plus élevés que ceux estimés dans l'essai WHI. Les intervalles de confiance des risques relatifs des deux études ne se recouvrent pas, ce qui rend l'interprétation de ces résultats

Tableau II. Risques absolus et relatifs des estroprogestatifs, avec leurs intervalles de confiance, dans les études WHI (tableau III de la référence [1]) et MWS (tableau II et figure 2 de la référence [2])

	WHI	MWS
Différence absolue des risques annualisés (et intervalle de confiance à 95 %)	0,0008 (0,00003-0,0018)	0,0012 (0,0010-0,0014)
Différence relative des risques annualisés (et intervalle de confiance à 95 %)	1,24 (1,01-1,54)	2,00 (1,91-2,09)

difficile ; en effet, l'essai WHI indiquerait une élévation relative probable du risque de moins de 54 %, et l'étude MWS de plus de 91 %. Statistiquement, force est de constater que ces informations ne sont pas compatibles. Quelques hypothèses ont été émises pour réconcilier ces résultats :

- La plupart des critiques de l'étude MWS font valoir que les femmes participant à l'étude ne sont vraisemblablement pas représentatives de la population générale, puisqu'elles s'étaient présentées à une visite de dépistage. En outre, la manière dont l'information sur les THS leur était présentée peut avoir créé un biais favorisant la détection de tumeurs, préférentiellement chez les femmes sous THS.

- Les auteurs de l'étude MWS, en revanche, soulignent que si l'on limite l'analyse de l'essai WHI aux femmes qui prenaient réellement les THS dans le groupe traité, l'estimation du risque devient comparable à la leur, qui est de 6 cas de cancers pour 1 000 pour 5 ans de traitement [2]. Dans l'essai WHI, l'estimation serait alors de $(1,49 \times 0,0033 - 0,0033) \times 5 \approx 0,008$, soit 8 cas pour 1 000, à comparer à $(1,24 \times 0,0033 - 0,0033) \times 5 \approx 0,004$, soit 4 cas pour 1 000 si l'on considère toutes les patients randomisées en "intention de traiter" [1]. Il est cependant contestable de ne considérer que les femmes observant le traitement pour estimer l'impact de ce traitement dans la réalité clinique et, de surcroît, le risque relatif de 1,49 (IC 95 % : 1,13-1,96) reste très largement inférieur à celui de l'étude MWS...

Quantification des risques : impact de la durée du traitement

Comme souligné plus haut, tous les calculs effectués jusqu'à présent font l'hypothèse implicite que le risque des THS est constant dans le temps. Il existe pourtant des arguments extrêmement forts pour invalider cette hypothèse [7], à la fois sur la base des études WHI et

MWS. Le **tableau III** indique les risques relatifs par durée de traitement, séparément pour les femmes prétraitées et les non prétraitées de l'essai WHI, et pour toutes les utilisatrices actuelles de THS dans l'étude MWS.

Tous ces chiffres semblent indi-

Tableau III. Risques relatifs des estroprogestatifs (et IC à 95 %) en fonction de la durée du traitement dans les études WHI (**tableau II** de la référence [1]) et MWS (**tableau II** et **figure 2** de la référence [2]).

Année de suivi	WHI	WHI
	Femmes non prétraitées (n = 12 297)	Femmes prétraitées (n = 4 304)
1 an	0,48 (0,19-1,20)	0,90 (0,26-3,15)
2 ans	0,65 (0,34-1,25)	1,10 (0,47-2,61)
3 ans	0,96 (0,51-1,82)	3,09 (0,84-11,27)
4 ans	1,45 (0,85-2,45)	2,16 (0,66-7,05)
5 ans	1,61 (0,88-2,94)	3,56 (1,18-10,73)
6 ans et plus	1,24 (0,75-2,05)	1,99 (0,52-7,60)
Durée du traitement	MWS	
	(n = 139 596)	
< 1 an	1,45 (1,19-1,78)	
1 à 4 ans	1,74 (1,60-1,89)	
5 à 9 ans	2,17 (2,03-2,33)	
10 ans et plus	2,31 (2,08-2,56)	

quer une augmentation du risque avec la durée d'utilisation, même si le nombre de femmes prétraitées de l'essai WHI paraît insuffisant pour conclure. Dans l'essai WHI, le risque semble réduit sous THS pendant les deux premières années d'utilisation, alors que dans l'étude MWS le risque semble élevé dès la première année. Ici aussi, quelques remarques méthodologiques s'imposent :

- L'utilisation des THS provoque une diminution de la sensibilité de la mammographie de dépistage [8], qui pourrait être responsable d'un retard diagnostique des cancers du sein [9]. Ce retard pourrait être partiellement responsable de la réduction du risque de cancer observée pendant les premières années d'utilisation des THS [7].

- Les durées d'utilisation rapportées dans l'étude MWS ont été recueillies en début d'étude et sous-estiment donc la durée réelle de l'exposition, de plusieurs années selon certains [10]. L'étude MWS paraît donc particulièrement inadaptée pour évaluer le risque d'un THS de courte durée.

Au total, les données les plus fiables sur cette question sont celles de l'essai WHI. En considérant seulement les femmes non prétraitées dans cet essai (représentant les femmes en phase de ménopause pour lesquelles se pose la question d'instituer un THS), le risque relatif est de 1,09 (IC 95 % : 0,86-1,39 ; $p = \text{NS}$), soit un accroissement non significatif de 9 % du risque de cancer du sein [1, 7]. On est loin d'un doublement du risque [2] !

Quantification des risques : impact de l'âge

Dans l'étude WHI, le risque relatif augmente légèrement avec l'âge : le risque relatif global de 1,24 est de 1,20 pour les patientes de 50-59 ans, de 1,22 pour les patientes de 60-69 ans, et de 1,34 pour les patientes de plus de 70 ans. Cependant, l'augmentation est loin d'atteindre la signification statistique (test de tendance, $p = 0,20$) et dès lors cette observation est au mieux anecdotique. Dans l'étude MWS, l'effet de l'âge n'a pas été analysé explicitement, mais dans une étude de cohorte les effets de l'âge et de la durée du traitement sont intrinsèquement liés. Une autre publication récente présente des résultats assez surprenants sur l'effet éventuel de l'âge dans le cadre d'une méta-analyse de tous les essais randomisés comparant un groupe THS à un groupe contrôle, placebo ou non traité [11]. Les essais ont été groupés selon que l'âge moyen des femmes était inférieur ou supérieur à 60 ans, ce qui reflète indirectement un recrutement préférentiel de patientes plus jeunes ou plus âgées. Dans le groupe d'essais pour lesquels la moyenne d'âge était inférieure à 60 ans, la mortalité globale est significativement réduite chez les femmes sous THS, alors qu'aucune réduction n'est observée dans les autres essais (test d'interaction, $p = 0,03$). Ces résultats doivent, ici encore, être pris avec prudence. En effet, cette méta-analyse a été effectuée sur la base des données publiées et non sur des données individuelles de chaque malade. L'effet de l'âge, en particulier, n'a pas été étudié directement, mais seulement par le biais de la moyenne d'âge dans chaque essai... En outre, la mortalité cardiovasculaire n'est pas réduite et les effectifs sont modestes (53 décès dans le groupe THS et 68 dans le groupe contrôle). Une réduction possible de la mortalité globale chez les patientes de moins de 60 ans mériterait, sans aucun doute, une analyse plus convaincante.

Quantification des risques : autres critères de validité interne et externe

La validité interne d'une étude découle de sa qualité méthodologique. Ainsi, une étude prospective randomisée est a priori plus fiable qu'une étude de cohorte, même bien conduite, du fait de l'élimination des biais par la randomisation. Les résultats de l'essai WHI sont dès lors plus fiables que ceux de l'étude MWS, tout au moins dans les conditions de l'étude. En revanche, la validité externe d'une étude concerne la confiance avec laquelle on peut extrapoler ses résultats à d'autres situations que celle de l'essai. À ce titre, l'essai WHI est gravement déficient, puisque l'âge moyen des femmes recrutées était de 63 ans, que les traitements prescrits ne sont que très peu utilisés en France, et que 22 % des femmes avaient déjà reçu des THS avant randomisation, ce qui diffère assurément de la situation du prescripteur qui s'interroge sur le fait d'instaurer ou non un traitement hormonal [12]... L'étude MWS présente l'avantage d'inclure tous les THS utilisés en Grande-Bretagne chez des femmes âgées en moyenne de 56 ans, et ses résultats sont à ce titre plus pertinents. Malheureusement, les risques obtenus dans l'étude MWS sont systématiquement plus élevés que dans tous les essais randomisés conduits à ce jour ; d'où les suspicions de biais que ces résultats ont provoqués [10]. Il faut noter que la taille de l'étude MWS, pour imposante qu'elle soit, réduit l'intervalle de confiance des estimations, mais n'élimine pas les possibles biais ; elle ne compense en aucun cas le fait que l'étude soit observationnelle et non randomisée [10].

Choix d'un indice et communication des résultats

Le choix d'un indice d'efficacité (ou, dans le cas présent, d'un indice de risque) n'est pas anodin [5]. Il peut découler de considérations théoriques, d'habitudes établies par les publications antérieures dans le domaine, ou de la volonté d'influencer les lecteurs en présentant l'indice le plus favorable aux conclusions des auteurs [13]. Plusieurs auteurs ont démontré que la perception des cliniciens, quant au bénéfice ou au risque d'un traitement, pouvait différer substantiellement de la réalité des résultats des essais sur lesquels ils fondaient leur jugement [14]. L'une des études les plus étonnantes sur cette question a été menée par une équipe italienne qui a présenté à une centaine de cliniciens les résultats d'un même essai comparatif de cinq manières différentes [15]. Les cliniciens interrogés devaient se prononcer sur le fait de savoir s'ils étaient susceptibles ou non de prescrire le traitement étudié dans l'essai. Selon l'indice d'efficacité choisi pour exprimer les résultats, le pourcentage de prescripteurs potentiels variait de 23 à 78 % ! Le pourcentage de prescripteurs était le plus élevé lorsque les résultats de l'essai étaient présentés sous forme de risque relatif, car c'est cet indice qui maximise l'effet apparent du traitement. De la même manière, le "doublement" de risque de cancer du sein associé à l'utilisation des estroprogestatifs dans l'étude MWS (*figure 2* de [2], $p < 0,0001$) ne peut manquer de frapper l'imagination, même si un risque relatif aussi élevé paraît contestable pour les diverses raisons soulevées plus haut [10].

Les controverses qui ont suivi les publications des études WHI [1] et MWS [2] ont fait usage à la fois d'indices de risques absolus et relatifs. Le risque relatif est utile dans la com-

paraison d'études différentes, car il est généralement peu sensible aux différences de risque liées à la population étudiée ou à toute autre différence systématique entre les études. Le risque absolu, cependant, est plus pertinent lorsqu'il s'agit de comparer tous les risques et les bénéfices d'un traitement en termes de nombres de cas en excès ou évités dans une population donnée. Ainsi, une évaluation complète des THS implique, au minimum, le calcul du nombre de cas en excès ou évités de tumeurs, d'incidents cardiovasculaires et de fractures. En France, ces calculs ont été effectués en utilisant au mieux les données publiées par les experts de la commission de l'ANAES et de l'AFSSAPS [16]. En revanche, les auteurs de la publication de l'étude MWS n'ont considéré qu'un seul événement, le cancer invasif du sein ; ils ont multiplié son risque absolu annualisé par une durée de suivi suffisamment longue (10 ans) dans une population de taille suffisamment importante (les femmes britanniques âgées de 50 à 65 ans), et ont ainsi fait état de chiffres impressionnants qui frappent l'imagination, mais n'ajoutent rien au débat scientifique : 20000 cancers du sein potentiellement dûs aux THS en Grande-Bretagne sur les dix dernières années [2]. En supposant que ces chiffres soient fiables (et les controverses ne manquent pas à ce sujet !), une telle information n'est utile que si elle est comparée à d'autres risques et bénéfices quantifiés sur la même durée dans la même population...

Conclusion

Les publications sur l'accroissement de risque de cancer du sein consécutive à la prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause présentent beaucoup de chiffres dont l'interprétation n'est pas toujours évidente, surtout si l'on tient compte des limitations de la méthodologie de certaines études. S'il paraît en effet certain que les THS sont responsables d'une augmentation du risque de cancer du sein, la quantification de ce risque en fonction du type de traitement utilisé, de la voie d'administration, de la durée, du délai entre la ménopause et le début du traitement, de l'âge et des autres facteurs de risque individuels laisse beaucoup à désirer, faute de disposer de suffisamment de données d'essais randomisés. L'Union Européenne, qui consacre beaucoup d'énergie à peaufiner un arsenal de directives de recherche clinique tatillonnes et contraignantes, serait mieux inspirée de soutenir d'ambitieux programmes d'essais randomisés au niveau européen. Cela permettrait d'éviter à l'avenir que des questions majeures de santé publique européenne soient discutées à la lumière d'essais randomisés américains dont la pertinence à la situation européenne peut être questionnée (médicaments peu utilisés, femmes beaucoup plus âgées, etc.) ou sur la base de données observationnelles dont la fiabilité peut également être questionnée (biais de recrutement, sous-évaluation des durées de traitement, etc.). En attendant une véritable politique de recherche clinique européenne, on est en droit de trouver étonnant que le traitement de millions de femmes européennes arrivant à l'âge de la ménopause soit moins fondé sur des preuves ("evidence-based medicine") que sur des arguments passionnels, des manipulations de chiffres, et des données sujettes à caution [12].

Remerciements

L'auteur remercie vivement le Dr Anne Lesur pour ses encouragements ainsi que pour la bibliographie exhaustive fournie pour la préparation du présent chapitre. Il déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt relatif aux questions discutées dans ce chapitre.

Références bibliographiques

- [1] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*2003;289:3243-53.
- [2] Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- [3] Hill C, Com-Nougué C, Kramar A et al. *Analyse statistique des données de survie. Médecine-Sciences, Flammarion, 1996.*
- [4] Cucherat M. *La méta-analyse des Essais Thérapeutiques. Masson, Paris, 1997.*
- [5] Boissel JP, Cucherat M, Gueyffier F, Chatellier G, Buyse M, Wei L, Boutitie F, Nony P, Haugh M, Mignot G et le Groupe d'Etude des Indices d'Efficacité. *Aperçu sur la problématique des indices d'efficacité thérapeutique. 1. Eléments du problème ; 2. Description des indices ; 3. Comparaison des indices et de leur utilisation. Thérapie* 1999; 54:203-7;309-14;405-11.
- [6] Marsden J, A'Hern R, Whitehead M. More breast cancer findings from the Women's Health Initiative. *J Brit Menopause Soc* 2003;97-9.
- [7] Lè MG. THS et cancer du sein : bilan et perspectives en 2003. *La Lettre du Sénologue* 2003;21:18-24.
- [8] Séradour B, Estève J, Jacquemier J. Impact du THS sur le dépistage du cancer du sein. *La Lettre du Sénologue* 2003;21:14-5.
- [9] Boulet P, Costes R, Pujol J, Lesnik A, Taourel P. THS et cancer du sein: y a-t-il un retard diagnostique sous THS? *La Lettre du Sénologue* 2003;21:16-7.
- [10] Correspondence: the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:1327-32.
- [11] Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791-804.
- [12] Lesur A. De la difficulté d'une "information éclairée" sur le traitement hormonal de la ménopause... *La Lettre du Sénologue* 2004;23:3-5.
- [13] Naylor CD, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992;117:916-21.
- [14] Rajagopal S, Goodman PJ, Tannock IF. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: discordance between physicians' perception of benefit and the results of clinical trials. *J Clin Oncol* 1994;12:1296-304.
- [15] Bobbio M, Demichelis B, Giustetto G. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994; 343:1209-11.
- [16] ANAES. *Audition Publique - Les traitements substitutifs de la ménopause, 11 mai 2004. (<http://www.anaes.fr>).*