

Etude « Women's Health Initiative »

Thérapie hormonale postménopausale chez la femme – jusqu'à quel âge ?

En 2002, le premier article provenant de l'étude Women's Health Initiative (WHI) a été présenté de manière spectaculaire par un petit groupe d'auteurs sans consulter la majorité des investigateurs principaux, avec la conséquence que les medias ont mal interprété l'étude et déclenché un tollé général contre tout THM, indiqué ou non.

Depuis, la situation s'est calmée, mais la peur de faire une faute en continuant un traitement hormonal aussi longtemps que nécessaire et indiqué reste profonde. Que faut-il faire ?

L'étude WHI : Le grand malentendu

Avant l'arrêt inattendu et précoce de l'étude « Women's Health Initiative » (WHI), l'opinion prévalait que le traitement hormonal après la ménopause (THM) était un traitement à bas risque. En plus de l'effet immédiat sur les symptômes climatériques, le THM promettait une protection contre plusieurs maladies chroniques, p. ex. l'ostéoporose ou les maladies coronariennes.

Le WHI est la plus grande étude prospective contrôlée randomisée jamais entreprise sur le traitement hormonal après la ménopause. 16'000 femmes avaient été recrutées. Les coûts estimés s'élèvent autour d'un milliard de dollar US. Mais, on constate rétrospectivement que plusieurs fautes majeures avaient été faites dans les critères d'inclusion pour cette étude: l'âge moyen variait pour les 4 bras de 63.2 (SD 7.1) à 63.6 (SD 7.3), et était d'environ 12 ans plus élevé que l'âge moyen de la ménopause; de plus un pourcentage élevé des femmes n'était pas en bonne santé et porteur de facteurs de risque. Par exemple,

- ▶ le BMI moyen était entre 28.5 (SD 5.8) et 30.1 (SD 6.2)
- ▶ 36.4% à 48% des femmes incluses souffraient d'une hypertension artérielle, en partie non traitée
- ▶ environ 15% possédaient des valeurs de cholestérol élevées ayant besoin d'être traitées
- ▶ la moitié fumait régulièrement des cigarettes (« smokers »).

A noter que l'étude WHI utilisait des oestrogènes conjugués équins (CEE) et l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). La MPA est considérée aujourd'hui comme progestatif à éviter en cas de traitement prolongé. Le profil pharmacologique des CEE est différent de celui de l'oestradiol 17-bêta naturel.

Malgré ces conditions de base défavorables, le premier article publié de l'étude WHI en 2002 arrive à la conclusion principale que, parmi les risques globaux pour la santé, « les bénéfices d'un THM dépassent les risques, et la mortalité totale n'est pas affectée » (1). La figure 1 présente les résultats préliminaires disponibles en 2002. Il n'y a que deux risques qui changent de manière significative: la diminution des fractures totales (bénéfique), et l'augmentation du risque thrombo-embolique (défavorable). Les valeurs statistiques corrigées ne démontrent aucun changement significatif



Pr Martin Birkhäuser
Bâle

tif pour les incidences des maladies cardiovasculaires et du cancer du sein sous THM.

Malheureusement, cet article a été écrit et présenté de manière spectaculaire, biaisé et confus par un petit groupe d'auteurs sans consulter la majorité des investigateurs principaux (2), avec la conséquence que les medias ont mal interprété l'étude et déclenché un tollé général contre tout THM, indiqué ou non.

Effet protecteur probable sous CEE seuls

A l'étonnement général, les résultats publiés ultérieurement sous CEE seuls ne confirmaient nullement cette attitude négative dominante après l'année 2002. Les publications WHI entre 2004 et 2013 sous CEE seuls suggéraient un effet préventif pour les maladies coronariennes, une baisse du risque du cancer du sein et une baisse de la mortalité globale chez les femmes qui ont commencé le THM avant l'âge de 60 ans ou pendant les premières 10 années après le début de la ménopause (« fenêtre d'opportunité ») (3).

L'étude WHI nous a appris que l'effet du THM sur la plupart des organes varie selon l'âge et selon le temps écoulé depuis la dernière exposition physiologique aux hormones. Les recherches faites simultanément surtout en Europe nous enseignent que la manière d'administrer l'oestradiol et le choix du progestatif influence de manière décisive les risques d'un THM (4-8).

FIG. 1 Résultats préliminaire de l'étude WHI (2002) (1)

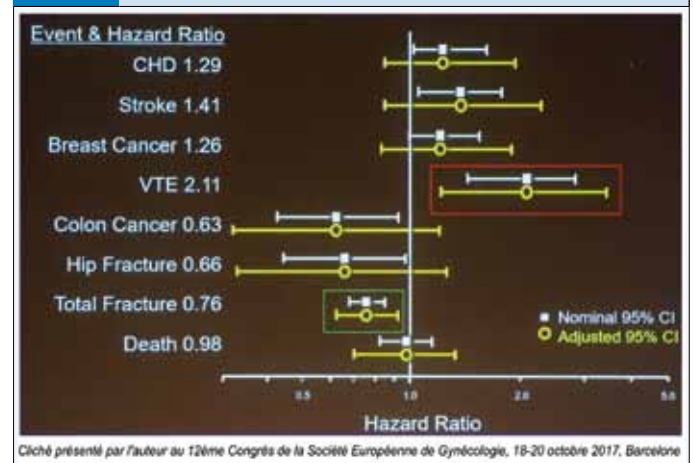
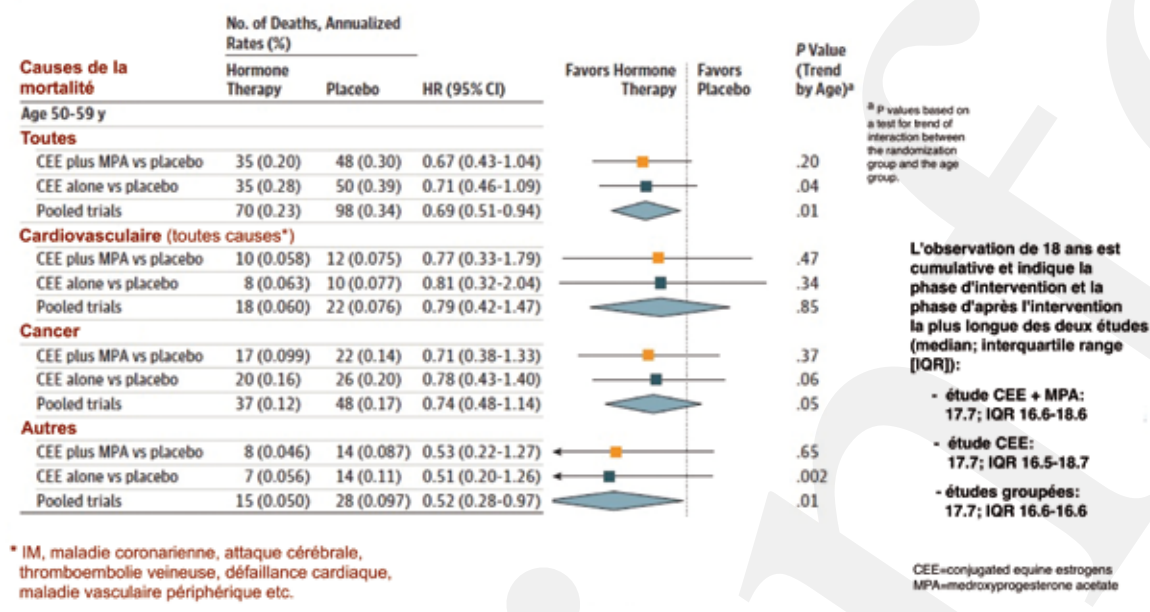


FIG. 2 Mortalité dans l'étude WHI : résultats après l'observation cumulative de 18 ans (26)

Groupe d'âge: 50-59 ans



TAB. 1 Mortalité dans l'étude WHI : résultats après l'observation cumulative de 14 ans (3)

	Hazard ratio	95% interval de confiance	Changement absolu par 10000 années-femmes
Maladie coronarienne	0.65	0.44-0.96	-11
Infarctus du myocarde	0.60	0.39-0.91	-11
Diabetes mellitus ^{1,2} (diagnostiqué récemment)	0.66	0.93-1.12	-10
Accident cérébro-vasculaire	0.96	0.60-1.55	-1
Embolie pulmonaire ¹	1.06	0.52-1.11	+1
Cancer du sein	0.76	0.52-1.11	-7
Cancers tous	0.80	0.64-0.99	-18
Mortalité totale	0.78	0.59-1.03	-12

¹ Population totale (subanalyse en fonction de l'âge pas possible)
² Rapporté par la patiente

Données cumulatives provenant du groupe des femmes de 50-59 ans de l'étude WHI sous traitement par oestrogènes équinés conjugués (Lobo R 2014/Birkhaeuser M 2017)

qui ont arrêté leur THM entre 1994 et 2009, que le risque d'une mort cardiovasculaire augmente durant la première année après l'arrêt du THM de manière significative (ratio de la mortalité standardisée 1.26; 95% CI 1.16-1.37) pour s'abaisser par la suite. Finalement, basé sur deux registres US importants, Sarrel et al (11) ont calculé que l'omission d'un traitement indiqué par oestrogènes seuls provoquait une mortalité d'excès corrigée de 48'835 cas par année.

Où sommes-nous en 2017?

La figure 2 présente les résultats les plus récents de l'étude WHI publiés en septembre 2017 après une observation cumulée de 18 ans pour le groupe d'âge de 50 à 59 ans (12). La mortalité totale et la mortalité due à toute autre cause que cardiovasculaire ou cancéreuse diminuent de manière significative pour les femmes sous THM. Pour des raisons statistiques (nombres trop petits), une analyse séparée de la mortalité due aux maladies coronariennes n'était plus possible. La mortalité cardio-vasculaire n'inclut donc pas seulement les maladies coronariennes, mais aussi les thrombo-embolies veineuses (TEV) et d'autres maladies cardiaques et vasculaires. Puisque l'incidence des TEV augmente avec l'âge, le bénéfice total de ce groupe hétérogène ne peut être significatif. La sous-analyse par groupe d'âge encore possible dans la publication de 2013 (3) avait démontré une réduction significative du risque de l'infarctus du myocarde et des maladies coronariennes chez les femmes de 50-59 ans traitées par CEE seuls (P nominal < 0.05 pour trend par âge) (tab. 1). Ces résultats de l'étude WHI ont été confirmés par l'étude DOPS trouvant un risque réduit de l'infarctus du myocarde et de la mortalité cardiaque (HR 0.48; 95% CI 0.26-0.87 sous THM) (13) et par l'étude ELITE récente démontrant une protection de l'intima media de la carotide par THM (14), les deux utilisant l'oestradiol 17-bêta et non les CEE chez la femme à l'intérieur de la fenêtre d'opportunité.

Dans la publication de l'étude WHI de 2017 (12), la population totale sans distinction d'âge ne présente aucun risque cancéreux ou cardio-

Les conséquences néfastes de l'arrêt irréflichi d'un THM indiqué

Aux États-Unis, la conséquence de l'étude WHI a été une diminution continue de la substitution hormonale de 80-85% jusqu'en 2015. De l'arrêt du THM résulte une baisse de la densité osseuse et une augmentation progressive du risque des fractures du col de fémur (9). Le Hazard ratio (HR) monte rapidement de 1.16 (ns) dans la première année sans THM à 1.77 (95% CI 1.44-2.18) 5 ans plus tard. Comparé aux femmes continuant le THM, le risque relatif (RR) d'une fracture du col de fémur s'élève à 1.55 (95% CI, 1.36-1.77; p=0,0001). Pendant la première année après une fracture, la mortalité atteint 25% (9). L'évolution est identique pour le système cardiovasculaire. Mikkola et al. (10) démontrent chez 332'202 femmes finlandaises de > 40 ans,

vasculaire augmenté significativement, malgré le fait que beaucoup de sujets aient commencé leur THM après la période de la fenêtre d'opportunité, et aient atteint ou dépassé entre-temps les 70 ans. Sous CEE seuls, la population totale présente une diminution significative de la mortalité due à une démence et à un cancer du sein. Cette dernière observation n'est pas confirmée par plusieurs autres études. La DOPS trouve un trend non-significatif pour une baisse du risque du cancer du sein jusqu'à la durée thérapeutique maximale de 16 ans (13). La Nurses' Health Study (NHS) suggère que le risque de cancer du sein reste inchangé jusqu'à une durée de la prise d'hormone de 19 ans, et qu'il commence à monter lentement après 20 ans d'administration (15).

Que faire après 5 à 10 ans de traitement?

Les auteurs du dernier article provenant de l'étude WHI (12) concluent qu'un traitement hormonal avec CEE plus MPA pour une durée médiane de 5.6 ans ou avec CEE seuls pour 7.2 ans n'est pas associé à un risque augmenté de la mortalité totale, cardiovasculaire ou cancéreuse pendant un follow-up de 18 ans.

Grâce à ces données récentes, l'opinion des «leader» américains en matière de ménopause a changé comme le certifient les citations encadrées dans cet article.

Malgré le fait que tout le monde sait qu'en moyenne 50%–70% des femmes autour de 50 ans souffrent de symptômes vaso-moteurs (VMS) fréquents, les recommandations cliniques sous-estiment systématiquement leur durée.

Voici les faits (16–20):

- ▶ dans les pays de l'ouest, l'incidence globale de VMS peut aller jusqu'à 88%.
- ▶ environ 25% de toutes les femmes souffrent encore à l'âge de 65 de bouffées de chaleur.
- ▶ les VMS continuent fréquemment jusqu'à l'âge de 80–90 ans.
- ▶ parmi un groupe de femmes de 85 ans décrit récemment, environ 16% indiquaient encore des VMS pendant la journée et/ou durant la nuit, 10% étant fortement ou modérément gênées par ces symptômes. Parmi ces femmes âgées de 85 ans, 6.5% suivaient encore un THM.
- ▶ il a été démontré que les femmes qui souffrent de VMS ont un risque plus élevé pour les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et un état dépressif (21).

Le THM est réputé pour être le traitement le plus efficace des symptômes climactériques. Est-ce que nous devons laisser les femmes plus âgées sans traitement hormonal, parce qu'il n'y a pas d'étude prospective qui couvre une durée thérapeutique de 30 ans? Poursuivre un THM bien toléré chez une patiente de 70 ans est du point de vue pharmacologique et pathophysiologique autre chose que de commencer un THM chez une femme du même âge qui n'en a jamais eu auparavant. Les données présentées plus haut ne nous livrent aucun argument majeur pour arrêter brusquement à l'âge de 60 ans un THM qui ne présente aucune complication. Toutes les recommandations internationales récentes (22–24) sont d'accord que le THM ne doit pas être limité dans le temps de manière arbitraire. Les effets préventifs probables des oestrogènes (p.ex. sur la morbidité et la mortalité coronariennes) sont des bénéfices additionnels, mais ils ne représentent pas d'indications en soi. Par contre, la prévention de fractures de fragilité est une indication indépendante.

L'étude HERS a démontré, chez des femmes à l'âge moyen de 67 ans, que même le commencement du THM ne modifie pas le risque car-

Déclarations récentes de plusieurs chercheurs principaux de l'étude WHI

1. Source: «Getting Clinical Care back on Track»

[Manson JE, Kaunitz AM. N Engl J Med 2016;374:803-6]

«WHI results are being used inappropriately in making decisions about treatment for women in their 40s and 50s»

«A consensus has emerged that the benefits of hormone therapy are likely to out-weigh the risks»

«Systemic hormone therapy is the most effective treatment currently available for climacteric symptoms and should be recommended for women with moderate-to-severe vasomotor symptoms, in the absence of contraindications»

«Untreated menopausal symptoms are associated with higher health care costs and loss of work productivity»

«The gap in provision of appropriate treatment has left an opening for a burgeoning market for untested and unregulated alternative treatments» ... «This constellation of circumstances could be harmful to the health of peri- and post-menopausal women»

«Reluctance to treat menopausal symptoms has derailed and fragmented the clinical care of midlife women, creating a large and unnecessary burden of suffering»

2. Source «The evidence base for HRT: what can we believe?»

[Langer RD. Climacteric 2017;20(2):91–6]

«Not all women have indications for HRT, but for those who do and who initiate within 10 years of menopause, benefits are both short-term (vasomotor, dyspareunia), and long-term (bone health, coronary risk reduction)».

«The unmistakable and deliberate focus of the small group of self-appointed authors was to trumpet a finding of harm from breast cancer – the science and statistics notwithstanding.»

3. Source: «Misconceptions About Hormone Therapy Persist»

[Interview of Tara Haele (medscape) with JoAnn Pinkerton (executive director of the North American Menopause Society), Machel Seibel and James Simon, October 27, 2017]

Commenting the first paper of the WHI trial, published in 2002:

«It's easier to get out a message of fear than of hope. But the good news is that Hormone Treatment [HT] is safe, it's effective, women can use it, and we have newer options [of HT] for women.»

«There is a generation of women from 2002 to 2017 who have purposefully avoided hormone therapy as a result of misinformation. That's deprived them of the most effective treatment available for the alleviation of menopause symptoms and for reduced risk from chronic diseases, including heart disease, osteoporosis, and type 2 diabetes. It's affected women's ability to work, it's affected their relationships with intimate partners because of loss of libido, and it's subjected them to an increased risk of chronic illness — all because of misinformation and fear of estrogen.»

«The media played a substantial role in perpetuating that fear.»

diovasculaire (25): à dose modérée, il n'y a ni bénéfice ni risque. Cette observation est confirmée par la NHS. Il serait donc fort inattendu que la continuation d'un traitement hormonal instauré depuis 10 ans puisse influencer négativement le risque cardiovasculaire chez une femme en bonne santé, normo-tendue, sans obésité morbide, non fumeuse et sans facteurs de risques familiales. D'autre part, il n'y a pas de données solides quant au risque de cancer du sein pour un THM à faible dose de > 20 ans. Il faut donc se fier aux observations résumées plus haut. S'il y a un risque, il est faible.

Conclusion

En conclusion, il est essentiel de tenir compte d'éventuels facteurs de risques préexistants personnels lors de l'analyse de la balance risque-bénéfice pour la poursuite d'un THM supporté jusqu'alors sans effets secondaires. En pratique, les risques d'un THM après l'âge de 60-65 ans peuvent être minimisés en respectant les règles suivantes:

- ▶ Le dosage d'un THM individualisé pour améliorer les symptômes climériques ne doit pas être plus élevé que nécessaire. Cependant, un dosage faible suffisant pour traiter les VMS peut être insuffisant pour prévenir une fracture.
- ▶ Chez toute patiente ≥ 60 ans, comme chez toute femme à haut risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, risque accru de thromboembolie, etc.), il est recommandé d'administrer le THM par voie transdermique: puisque les risques de TEV et d'attaques cérébrales augmentent avec l'âge qui – avec l'obésité – est le facteur de risque principal, il faut éviter tout autre facteur potentiel de risque, comme l'administration pérorale d'oestrogènes.
- ▶ S'il y a nécessité de prescrire un progestatif, il faut utiliser exclusivement la progestérone micronisée ou la dydrogestérone (6-8).
- ▶ En cas d'une contre-indication au THM rare, des alternatives non-hormonales doivent être utilisées. L'efficacité est assurée par des études cliniques pour l'administration de SSRI, de SNRI, de gabapentine, et (partiellement) pour celle d'extrait de cimifuga racemosa, d'isoflavones, de houblon ou de l'acupuncture.
- ▶ Il faut informer entièrement la patiente du régime prévu pour la poursuite de son THM. Elle doit comprendre sa balance risque-bénéfice personnelle à long-terme, y compris les aspects mal connus.
- ▶ L'indication au THM doit être revue chaque année. Les éventuels effets secondaires sérieux d'un THM continué après ≥ 10 ans peuvent ainsi être évités ou découverts à temps.

Malgré les avantages incontestés d'un THM, il serait pourtant faux de se laisser gagner à nouveau par une euphorie mal placée, comme c'est arrivé dans les années 1990: chaque THM a besoin d'une indication claire et incontestable.

Note de l'éditeur

En complément à l'article du Pr émérite M. Birkhäuser, l'éditeur souhaite rendre les lecteurs intéressés attentifs aux recommandations récemment publiées de l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) (1).

Dans cette mise à jour des recommandations de 2012 concernant spécifiquement l'utilisation d'une substitution hormonale en prévention primaire de maladies chroniques chez les femmes postménopausées, l'US Preventive Services Task Force recommande de ne pas utiliser une substitution combinée œstro-progestative (femmes ménopausées) ou oestrogénique seule (femmes post-ménopausées ayant subi une hystérectomie). Le niveau de cette recommandation est « D », autrement dit cette recommandation contre le traitement est faite parce qu'il existe une « certitude modérée ou élevée que le traitement n'apporte pas de bénéfice ou que les effets adverses dépassent les bénéfices » (1).

Dans ce document, qui revoit les évidences concernant plusieurs maladies chroniques, il est aussi intéressant de souligner que les résultats de la Women Health Initiative Memory Study (WHIMS) n'a pas confirmé ceux des études observationnelles qui suggéraient un effet protecteur de la substitution hormonale. Les femmes (âge 65 à 79 ans et sans démence au début de l'étude) prenant la combinaison œstro-progestative avaient même un risque 2 fois plus élevé (HR 2.05, IC 95% 2.21-3.48) que celles ayant reçu le placebo de développer une démence (2). Les femmes prenant un œstrogène

Messages à retenir

- ◆ Les symptômes vasomoteurs peuvent continuer jusqu'à l'âge de 80 à 90 ans. Toutes les recommandations internationales récentes sont d'accord que le THM ne doit pas être limité dans le temps de manière arbitraire. Cependant, la prévention des maladies cardiovasculaires et de la démence n'est pas une indication.
- ◆ Chez la femme en bonne santé sans facteurs de risque particuliers les avantages du THM pèsent plus lourd que les risques.
- ◆ Après l'âge de 60 ans, le dosage d'un THM individualisé ne doit pas être plus élevé que nécessaire. Cependant, un dosage faible suffisant pour traiter les VMS peut être insuffisant pour prévenir une fracture.
- ◆ Chez toute patiente ≥ 60 ans, il est recommandé d'administrer le THM par voie transdermique. S'il y a nécessité de prescrire un progestatif, il faut utiliser exclusivement la progestérone micronisée ou la dydrogestérone.
- ◆ Il faut informer entièrement la patiente des conséquences positives et négatives possibles d'une continuation du traitement hormonal pour une durée supérieure de 5 à 10 ans. L'indication au THM doit être revue avec elle chaque année.

Pr Martin Birkhäuser

Professeur émérite pour l'Endocrinologie gynécologique et la Médecine de la reproduction, Université de Berne
Gartenstrasse 67, 4052 Bâle
martin.birkhaeuser@balcab.ch

✚ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

seul avaient elles aussi un risque significativement accru (HR 1.38, IC 95% 1.01-1.89) de développer l'outcome combiné « démence ou un trouble cognitif léger (MCI) », (mais pas une démence seule) comparé à celles sous placebo (3).

Il est aussi spécifié que cette recommandation concerne la prévention de maladies chroniques mais ne concerne pas le traitement des symptômes ménopausiques ou d'une ménopause précoce et/ou induite chirurgicalement pour les situations pour lesquelles une substitution devrait être envisagée (4).

▼ Pr Christophe Büla
Christophe.Bula@chuv.ch

Références:

1. US Preventive Services Task Force Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2017;318:2224-33
2. Shumaker SA et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2003;289:2651-2
3. Shumaker SA et al. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2004;291:2947-58
4. Reynolds EE et al. Should this patient receive hormone therapy for her menopausal symptoms? Ann Intern Med 2018;168:203-9

Références:

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33
2. Langer RD. The evidence base for HRT: what can we believe? *Climacteric* 2017;20:91-6
3. Manson JAE et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68
4. Canonico M et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-31
5. Renoux C et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:c2519
6. Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11
7. Cordina-Duverger E et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016
8. Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73
9. Karim R et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18(11):1172-7
10. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015;100:4588-94
11. Sarrel PM et al. The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years. *Am J Public Health* 2013;103:1583-8
12. Manson JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318(10):927-38
13. Schierbeck LL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012;345:e6409
14. Hodis HN et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol (ELITE). *N Engl J Med* 2016;374:1221-31
15. Chen WY et al. Unopposed Estrogen Therapy and the Risk of Invasive Breast Cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32
16. Obermeyer CM. Menopause across cultures. A review of the evidence. *Menopause* 2000;7:184-92
17. Hunter MS et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *BJOG* 2012;119:40-50
18. Huang AJ et al. Persistent Hot Flushes in Older Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2008;168(8):840-6
19. Vikström J et al. Hot flushes still occur in a population of 85-year old Swedish women. *Climacteric* 2013;16:453-9
20. Freeman EW et al. Duration of Menopausal Hot Flushes and Associated Risk Factors. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1095-1104
21. Benagiano G, Farris M. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? *Maturitas* 2004; 47:245-53
22. de Villiers TJ et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-5
23. Baber RJ et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-50
24. Position Statement. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-53
25. Hulley S et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13
26. Manson JAE et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318(10):927-38