

À PROPOS DE L'AUTEURE

Denise Black, M.D.

La Dre Denise Black est diplômée de la faculté de médecine de l'Université du Manitoba et c'est également dans la province du Manitoba qu'elle a accompli son programme de résidence en gynécologie-obstétrique. Au cours de sa carrière qui s'étend sur quatre décennies, elle a exercé en milieu universitaire et dans des pratiques privées. À l'université, la Dre Black a occupé le poste de directrice du programme de formation médicale de troisième cycle en obstétrique et en gynécologie et a été examinatrice pour le Collège royal. Elle a également été conseillère en obstétrique et en gynécologie de l'équipe VIH du Manitoba durant les premières années où la zidovudine (AZT) était d'abord utilisée pour réduire la transmission verticale. L'accès à des soins contraceptifs appropriés en temps opportun est une passion professionnelle, et la mobilisation, l'éducation et l'élimination des obstacles à l'accès sont une mission personnelle. La Dre Black a publié des articles traitant de la contraception et de la ménopause et a participé à la rédaction des lignes directrices de la SOGC.



Affiliations

Département d'obstétrique et de gynécologie, Université du Manitoba

HORMONOTHÉRAPIE DE LA MÉNopause : MISE À JOUR 2023

Introduction

La publication de l'étude WHI (Women's Health Initiative) en 2002 a entraîné une chute abrupte du recours à l'hormonothérapie de la ménopause (HTM). Avant la publication, environ 43 % des femmes âgées de 45 à 74 ans prenaient l'HTM; après la publication, ce pourcentage a chuté à 11 %.¹ Le principal moteur de cette chute était la crainte du cancer du sein. Depuis l'étude WHI, la formation médicale sur la ménopause est inadaptée; il est estimé que 41 % des facultés de médecine ne proposent pas de formation sur la ménopause dans leur programme de premier cycle.² La même étude a fait ressortir des lacunes importantes dans les connaissances sur la gestion de la ménopause chez les médecins praticiens.

Les femmes ménopausées posent des questions et attendent des réponses. Des groupes de défense tels que la Fondation canadienne de la ménopause encouragent les femmes à reconnaître l'incidence des symptômes de la ménopause sur leur lieu de travail, leurs relations personnelles et leur santé. Étant donné que l'HTM est considérée comme un traitement de première intention (en l'absence de contre-indications), il incombe aux professionnels de la santé d'avoir une connaissance pratique de l'HTM.

Indications de l'HTM

Les indications de l'HTM sont variables. Selon les lignes directrices canadiennes, l'HTM est indiquée pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs de la ménopause. Le traitement peut être instauré en toute sécurité chez les femmes ne présentant aucune contre-indication et qui sont âgées de moins de 60 ans ou dont les dernières règles remontent à moins de 10 ans.³ Les indications de la North American Menopause Society englobent le traitement des symptômes vasomoteurs incommodes et la prévention de la perte osseuse.⁴ Les indications de l'International Menopause Society au Royaume-Uni sont beaucoup plus permissives, préconisant que l'HTM est indiquée pour la gestion des troubles liés à la ménopause, dont les symptômes vasomoteurs, les douleurs musculaires et articulaires, et les troubles du sommeil.⁵

Contre-indications à l'HTM

Les contre-indications à l'HTM sont indiquées dans le **Tableau 1**.

Évaluation des patientes pour la prescription de l'HTM

La pertinence des différents types d'HTM dépend de l'évaluation des risques individuels auxquels est

Contre-indications aux œstrogènes	Contre-indications aux progestatifs
<ul style="list-style-type: none"> • Saignement vaginal anormal non diagnostiqué • Cancer du sein connu, suspecté ou antécédents de cancer du sein • Cancers œstrogéno-dépendants connus ou suspectés (cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire) • Coronaropathie • Thrombo-embolie veineuse évolutive ou antécédents de thrombo-embolie veineuse • AVC évolutif ou antécédents d'AVC • Thrombophilie connue • Hépatopathie évolutive • Grossesse connue ou suspectée 	<ul style="list-style-type: none"> • Saignement vaginal anormal non diagnostiqué • Cancer du sein actuel ou antécédents de cancer du sein

Tableau 1. Contre-indications à l'hormonothérapie systémique de la ménopause; d'après de Yuksel N et al, 2021.³

exposée une patiente. L'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire (MCV), de thrombo-embolie veineuse (TEV), des facteurs mammaires et de la présence ou de l'absence d'un utérus déterminera le choix le plus approprié de l'HTM.

Le risque de MCV est évalué en fonction de la présence ou non d'une hypertension significative, d'une hyperlipidémie (surtout de taux élevés de triglycérides [TG]), d'un diabète de type 2 (DT2) ou d'une intolérance au glucose, d'une obésité (IMC > 35), d'un tabagisme et d'un âge supérieur à 65 ans.

Le risque de TEV est évalué en fonction de la présence ou non d'une obésité (IMC > 35), d'antécédents de TEV, d'une mutation prothrombotique et d'un âge supérieur à 65 ans.⁶

Le risque mammaire est évalué en fonction des antécédents familiaux, de la présence d'une mutation génétique et de la densité mammaire. La présence ou l'absence d'un utérus détermine la nécessité d'une protection de l'endomètre.

Choix d'un traitement

En ce qui concerne les patientes présentant une indication d'HTM et aucune contre-indication, les données confirment que les œstrogènes transdermiques offrent un avantage en termes d'innocuité lorsqu'ils sont administrés à la dose la plus faible pour soulager les symptômes des femmes exposées à un risque accru de MCV ou de thromboembolie veineuse. Chez les femmes de ce groupe à haut risque et dont l'utérus est présent, il est recommandé d'utiliser de la progestérone micronisée pour la protection de l'endomètre, car elle n'augmente pas davantage le risque thrombo-embolique et est considérée comme métaboliquement favorable pour le risque de MCV.⁷ Dans ce groupe, l'utilisation du SIU libérant du lévonorgestrel à 52 mg est également approuvée, mais ce dispositif est hors indication au Canada.

Des données observationnelles semblent indiquer que l'utilisation d'une hormonothérapie n'est pas contre-indiquée et n'augmente pas davantage le risque de

cancer du sein chez les femmes qui ont subi une biopsie mammaire bénigne, qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein, ou qui présentent un variant génétique BRCA1 ou BRCA2 et ont subi une ovariectomie.⁴ L'augmentation de la densité mammaire est un facteur de risque connu pour le cancer du sein. Selon une méta-analyse récente reposant sur des données de mammographie numérique, les femmes dont les seins sont classés dans la catégorie D du système BI-RADS (densité la plus élevée) sont exposées à un risque de cancer du sein 3,89 fois plus élevé (2,47 à 6,13) que celles dont les seins sont classés dans la catégorie A.⁸ Les traitements estroprogestatifs augmentent la densité mammaire de façon proportionnelle à la dose, quel que soit le choix du progestatif.⁹ Pour les femmes qui ont des seins denses, un agent qui n'augmente pas la densité mammaire (complexe œstrogénique à action tissulaire sélective [CEATS] ou tibolone) peut s'avérer bénéfique.¹⁰ Chez les femmes dont l'utérus est présent et qui prennent des œstrogènes systémiques, une protection adéquate de l'endomètre est indiquée.

Produits disponibles au Canada

Au Canada, il existe une grande diversité de produits, de posologies et de voies d'administration. Les œstrogènes oraux sont disponibles sous forme de monothérapie ou ils peuvent être utilisés en association avec des agents de protection endométriale. Les œstrogènes transdermiques sont disponibles sous forme de timbres (qui sont changés une ou deux fois par semaine) ou de gels à usage quotidien. Les agents progestogènes sont disponibles sous forme de progestérone naturelle micronisée ou de progestatifs synthétiques, et sont utilisés dans le cadre d'un traitement d'association ou d'une monothérapie. L'utilisation du SIU libérant un progestatif pour la protection de l'endomètre dans le cadre d'une HTM est hors indication au Canada; toutefois, des données probantes indiquent que le système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU-LNG) à 52 mg procure une protection de l'endomètre jusqu'à 5 ans lorsqu'il

Génériques	Marques	Forces disponibles	Posologie initiale
Estrogènes			
Oraux			
Estrogènes conjugués	Prémarine	Comprimés à 0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg	0,3 à 0,625 mg une fois par jour
Estradiol-17β (micronisé)	Estrace Lupin-estradiol	Comprimés à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg Comprimés à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0,5 à 1 mg une fois par jour
Timbre transdermique			
Timbres d'estradiol-17β deux fois par semaine	Estradiol Derm Estradot Oesclim	Timbres à 50 µg, 75 µg, 100 µg Timbres à 25 µg, 37,5 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg Timbres à 25 µg, 50 µg	25 à 50 µg deux fois par semaine
Timbres d'estradiol-17β une fois par semaine	Climara	Timbres à 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg	25 à 50 µg une fois par semaine
Gel transdermique			
Gel d'estradiol-17β	Estrogel	Gel à 0,06 % 0,75 mg d'estradiol par dose mesurée de 1,25 g (= 1 pression sur le flacon-doseur)	Une à deux doses mesurées par pression une fois par jour
	Divigel	Gel à 0,1 % Sachets contenant 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg	Sachet de 0,5 à 1 mg une fois par jour
Progestatifs			
Manifestations orales			
Médorogestérone	Provera Apo-medroxy Pro-Doc Limitee Teva-medroxy-progesterone	Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	2,5 mg par jour pour un traitement continu; 5 mg par jour pendant 12 à 14 jours/mois pour un schéma thérapeutique cyclique
Progestérone (micronisée)	Prometilum PMS-progesterone Reddy-progesterone Teva-progesterone	Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg	100 mg par jour pour un traitement continu; 200 mg par jour pendant 12 à 14 jours/mois pour un schéma thérapeutique cyclique
Acétate de noréthindrone	Norlutate	Comprimés à 5 mg	5 mg une fois par jour
Intra-utérin			
SIU libérant du lévonorgestrel	Mirena ^{††} Kyleena ^{††}	52 mg par SIU 19,5 mg par SIU	Pendant 5 ans Pendant 5 ans
Hormonothérapie en association avec d'autres traitements			
Voie orale			
Estradiol-17β (E2) et NETA	Activelle Activelle LD	Comprimé d'E2 à 1 mg et de NETA à 0,5 mg Comprimé d'E2 à 0,5 mg et de NETA à 0,1 mg	Un comprimé par jour
Estradiol-17β (E2) et DRSP	Angeliq	Comprimé d'E2 à 1 mg et de DRSP à 1 mg	Un comprimé par jour
Timbre transdermique			
Estradiol-17β (E2) et NETA	Estalis 140/50 Estalis 250/50	Timbre d'E2 à 50 µg et de NETA à 140 mg Timbre d'E2 à 50 µg et de NETA à 250 mg	Pour le timbre 140/50, application deux fois par semaine
CEATS			
EC et bazédoxifène	Duavive	Comprimé d'EC à 0,45 mg et de bazédoxifène à 20 mg	Un comprimé par jour
Stéroïde synthétique			
Tibolone	Tibela	Comprimé oral à 2,5 mg	Un comprimé par jour

Tableau 2. Produits d'hormonothérapie systémique de la ménopause au Canada; d'après de Yuksel N et al, 2021.³

† Non approuvé par Santé Canada pour l'hormonothérapie de la ménopause.

‡ Mirena est le seul SIU-LNG commercialisé au Canada qui dispose de données probantes sur la protection de l'endomètre.

EC : estrogène conjugué; DRSP : drospirénone; SIU : système intra-utérin; NETA : acétate de noréthindrone; MSRE : modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques; CEATS : complexe estrogénique à action tissulaire sélective.

est utilisé à titre d'HTM, même à des doses plus élevées d'estrogènes (**Tableau 2**).¹¹

Traitements innovants

Deux nouvelles hormonothérapies à base de progestérone/ de progestatif sans estrogène sont disponibles au Canada. Toutes deux sont des traitements d'association à dose fixe, sous forme d'un seul comprimé oral.

La tibolone est un stéroïde synthétique. La molécule mère n'a pas d'effet métabolique, mais après l'ingestion, elle exerce différentes actions sur divers tissus en raison du métabolisme tissulaire sélectif. Certains métabolites ont des effets estrogéniques sur les os, le vagin et le cerveau (pour les symptômes vasomoteurs), alors qu'un isomère a des effets progestogènes (protection de l'endomètre) et des propriétés légèrement androgènes. Le sein n'est pas stimulé en raison d'une activité enzymatique locale qui inhibe la formation d'estrogènes actifs au niveau mammaire.¹² Dans une étude clinique, l'utilisation de la tibolone durant six mois n'a pas augmenté la densité mammaire.¹³ Au cours des six premiers mois d'utilisation, environ 20 % des patientes chez qui l'utérus est présent auront des saignements ou des microrragies imprévus; après douze mois, ce taux diminue à environ 10 %.¹⁴ Ces résultats sont similaires à ceux des traitements estroprogestatifs.

Les estrogènes conjugués associés au bazedoxifène (EC/BZA) sont le premier produit à procurer un soulagement des bouffées de chaleur et une protection de l'endomètre sans l'utilisation d'un progestatif. Ce produit est considéré comme un complexe estrogénique à action tissulaire sélective [CEATS] et repose sur l'utilisation d'un modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (MSRE) pour assurer une protection de l'endomètre. Le bazedoxifène (composant du MSRE) exerce un puissant effet antagoniste sur l'endomètre. L'association unique de cet estrogène et de ce MSRE soulage les symptômes vasomoteurs. Des taux de saignements imprévus de 10 % au cours des six premiers mois et de 1,8 % par la suite ont été signalés; cette incidence est très similaire à celle d'un placebo.¹⁵ Après 24 mois d'utilisation, il y a une légère diminution de la densité mammaire, similaire à celle obtenue avec le placebo.¹⁶

Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés sont une mastalgie et des saignements imprévus. Les taux varient entre les préparations d'HTM.

Dans le cas d'une utilisation continue de traitements estroprogestatifs et de la tibolone, les saignements imprévus au cours des six premiers mois d'utilisation sont signalés dans une proportion d'environ 20 à 25 %. En l'absence de risque accru de cancer de l'endomètre, aucun examen n'est imposé durant cette période. Tout saignement survenant après les six premiers mois de traitement doit faire l'objet d'examens appropriés.¹⁷ Si les examens approfondis s'avèrent négatifs et que le

saignement persiste, le passage à l'association EC/BZA (chez les patientes qui ne sont pas considérées à risque accru de TEV ou de MCV) peut atténuer les problèmes de saignement.¹⁸

La mastalgie est un effet indésirable courant durant les trois premiers mois d'utilisation d'un traitement estroprogestatif, avec des taux approximatifs de 25 %. Avec la tibolone ou l'association EC/BZA, les taux de mastalgie sont similaires à ceux obtenus avec le placebo.

Premières craintes

Lors de la première publication originale de l'étude WHI, les gros titres ont fait sensation sur l'augmentation des risques cardiovasculaires (CV) et de cancer du sein.

Depuis cette publication, de nombreux travaux scientifiques ont clarifié les risques CV. Une revue Cochrane qui a stratifié le risque CV selon l'âge au moment de l'instauration de l'HTM a montré une réduction statistiquement significative de 48 % de la coronaropathie chez les femmes ayant commencé l'HTA avant l'âge de 60 ans ou moins de 10 ans après leurs dernières règles.¹⁹ Ces données ont joué un rôle important dans l'apaisement des craintes liées au risque CV.

Il est difficile de dissiper les craintes liées au cancer du sein, tout comme il est difficile de quantifier le risque de cancer du sein dû à l'HTM. Les lignes directrices reconnaissent que la relation entre l'HTM et le cancer du sein est complexe. Elles insistent sur une modification du mode de vie. Certains traitements peuvent être considérés comme plus « bienveillants pour le sein » que d'autres, en particulier la progestérone micronisée par rapport aux progestatifs synthétiques, et peut-être l'association EC/BZA.¹⁰

Durée d'utilisation

Après la publication de l'étude WHI, l'idée que la durée d'utilisation de l'HTM devait être limitée à cinq ans ou moins s'est ancrée dans la culture populaire. Les lignes directrices actuelles indiquent que la durée moyenne des bouffées de chaleur est de 7,4 ans. L'utilisation prolongée est autorisée, à condition que l'HTM ait été instaurée avant l'âge de 60 ans ou moins de 10 ans après les dernières règles. Chez les femmes de plus de 65 ans qui ont choisi de poursuivre l'HTM, il est recommandé que les utilisatrices d'estrogènes oraux passent à un estrogène transdermique à la dose efficace la plus faible. Le raisonnement actuel est que l'HTM doit être prescrite à la patiente appropriée, à la dose appropriée, et pendant la durée appropriée.⁴

Un suivi annuel est préconisé pour déterminer si la patiente souhaite poursuivre ou arrêter l'HTM et pour évaluer la présence éventuelle de nouvelles affections concomitantes.

Il n'existe pas d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) à long terme pour évaluer l'incidence de l'hormonothérapie sur les taux de cancer du sein. Une étude a montré une augmentation progressive du risque

lors d'une utilisation prolongée; toutefois, ces données sont difficiles à généraliser, car les préparations évaluées dans l'étude n'étaient pas les schémas actuellement utilisés. Très peu de patientes de l'étude utilisaient la progestérone micronisée, et aucune n'utilisait l'association EC/BZA.²⁰ Il est important de conseiller les patientes sur le manque de données robustes permettant de prédire l'incidence de l'utilisation prolongée de l'HTM sur le risque de cancer du sein.

Résumé

Depuis l'étude WHI, notre compréhension scientifique des risques et des bienfaits de l'HTM a fortement évolué. Nous avons tiré les enseignements suivants :

1. **L'instauration du traitement moins de 10 ans après les dernières règles de la patiente, ou avant l'âge de 60 ans, offre les plus grands avantages avec le moins de risques.**
2. **En l'absence de contre-indications, les femmes présentant un risque CV ou thrombo-embolique veineux accru doivent utiliser un estrogène transdermique à la dose la plus faible pour obtenir un soulagement efficace des symptômes. Si une protection de l'endomètre est nécessaire, il convient d'utiliser de la progestérone micronisée ou un SIU-LNG à 52 mg (hors indication au Canada).**
3. **Les seins denses sont un facteur de risque de cancer du sein. Les femmes dont les seins sont denses doivent utiliser un agent qui n'en augmente pas davantage la densité, tel que l'association EC/BZA ou la tibolone.**
4. **Il n'existe pas de « règle des cinq ans » pour la durée d'utilisation de l'HTM. La nouvelle règle est l'utilisation du traitement approprié, à la dose appropriée, pendant la durée appropriée.**
5. **Bien que l'utilisation à court terme de l'HTM (surtout les options « plus bienveillantes pour le sein ») ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein, il n'existe pas de données probantes de qualité relatives aux risques d'un traitement à long terme. Les patientes sont capables de prendre leurs propres décisions quant aux résultats incertains.**
6. **Les effets indésirables les plus courants sont les saignements imprévus et la mastalgie. La réduction de la dose du médicament ou le passage à un agent dont le profil de saignement ou de sensibilité est différent est une option qui pourrait présenter un avantage.**

Correspondance

Dre Denise Black

Courriel : drdsblack@gmail.com

Divulgations financières

Bureau/honoraires des conférenciers : Abbvie, Amgen, Bayer, BioSyent, Société canadienne de la ménopause, Merck, Organon, Pfizer, Searchlight, The Academy.

Honoraires de consultation : Bayer, BioSyent, Duchesnay, Ethical Remedies, Merck, Organon, Pfizer, Searchlight.

Références

1. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy—where are we now? *Climacteric*. 2021 Jan 2;24(1):3-10.
2. Armeni E, Mili N, Siliogka E, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Menopause medical education around the world: the way forward to serve women's health. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2022 Aug 5:100387.
3. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, Fortier M. Guideline no. 422a: menopause: vasomotor symptoms, prescription therapeutic agents, complementary and alternative medicine, nutrition, and lifestyle. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021 Oct 1;43(10):1188-204.
4. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, Maki PM, Manson JE, Pinkerton JV, Santoro NF, Shifren JL. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-94.
5. Baber RJ, Panay N, Fenton AT. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Mar 3;19(2):109-50.
6. Black D. The safety of oral versus transdermal estrogen. *Menopause*. 2020 Nov 1;27(11):1328-9.
7. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Dec 1;35(6):101578.
8. Berg WA, Seitzman RL, Pushkin JA. Implementing the National Dense Breast Reporting Standard, Expanding supplemental screening using current guidelines, and the proposed Find It early act. *Journal of Breast Imaging*. 2023 Apr 15:wbad034.
9. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jan 1;95(1):30-7.
10. Jacobson M, Mills K, Graves G, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422f: Menopause and breast cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021 Dec 1;43(12):1450-6.
11. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric*. 2015 Jul 4;18(4):470-82.
12. Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines: a report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005 May 16;51(1):21-8.
13. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002 Apr 1;186(4):717-22.
14. Hammar ML, Van De Weijer P, Franke HR, Pornel B, Von Mauw EM, Nijland EA, TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007 Dec;114(12):1522-9.
15. Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/ conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2009 Sep 1;92(3):1039-44.
16. Harvey JA, Pinkerton JV, Baracat EC, Shi H, Chines AA, Mirkin S. Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause*. 2013 Feb 1;20(2):138-45.
17. Black, D. Diagnosis and medical management of premenopausal and postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2023;26(3):222-228.
18. Kim SE, Lee DY, Choi D. Tissue-selective estrogen complex for women who experience breast discomfort or vaginal bleeding when on hormone therapy. *Menopause*. 2019 Apr 1;26(4):383-6.
19. Boardman HM, Hartley I, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD002229.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-68.