

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Le THM chez la femme ménopausée de 50 à 60 ans : quelle balance bénéfices-risques ?

F. TRÉMOLLIÈRES, C. RIBOT *
(Toulouse)

L'horizon du traitement hormonal de la ménopause (THM) s'est profondément modifié au cours de ces dernières années. Les résultats, et surtout la médiatisation à outrance des études WHI et MWS notamment, ont conduit à une profonde remise en cause de ce traitement tant de la part de nos autorités de santé [1], mais également de beaucoup de médecins ainsi que de nos patientes. Cette remise en cause s'est traduite par une baisse drastique des prescriptions, en particulier au cours des années 2003-2004. En 2007, on estime que le chiffre de ventes du THM en France était de l'ordre de 8,7 millions d'unités, alors qu'il était de 23 millions en 2002, ce qui représente une baisse de 62 % des ventes.

Si on se réfère aux dernières recommandations de l'AFSSAPS, le THM ne devrait plus être proposé à titre systématique chez une femme ne présentant aucun symptôme gênant et à faible risque d'ostéoporose.

* Centre de Ménopause - Hôpital Paule de Viguer - 31059 Toulouse cedex 9
Correspondance et demandes de tirés-à-part : Dr. Florence Trémollières
E-mail : tremollieres.f@chu-toulouse.fr

- Chez la femme symptomatique, l'AFSSPAS reconnaît que le THM reste irremplaçable après évaluation de la balance risque/bénéfice tout en adaptant la prescription en termes de doses et de durée à la correction de la symptomatologie.
- Chez les femmes à risque d'ostéoporose, les premières recommandations qui ne préconisaient le THM qu'en 2^e intention, « en cas d'intolérance aux autres traitements de l'ostéoporose », ont été modifiées en novembre 2004 en raison de l'incohérence de la situation en pratique. Le THM fait à nouveau partie des agents thérapeutiques qui peuvent être envisagés en 1^e intention pour la prévention de l'ostéoporose, et notamment en début de ménopause (femmes de 50 à 60 ans). L'AFSSPAS préconise néanmoins de ne le proposer que chez les femmes symptomatiques.

Cette situation n'est pas sans conséquences dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose qui reste, en France, une des préoccupations associées à la ménopause. En effet, les recommandations actuelles, en limitant l'utilisation du THM dans cette indication, privilégient avant tout l'aspect curatif de l'ostéoporose, c'est-à-dire l'utilisation de médicaments chez des femmes à risque fracturaire accru (T-score < -2,5), et donc le plus souvent âgées de plus de 60-65 ans. Le versant préventif qui a constitué le champ d'utilisation privilégié du THM pendant près de 50 ans est désormais quasiment ignoré. Ce point est d'autant plus regrettable que le THM est le seul agent dans le cadre des traitements de l'ostéoporose à pouvoir apporter une réponse globale, efficace et adaptée au contexte spécifique de l'ostéoporose post-ménopausique. Le climat de crainte engendré autour du THM a eu pour conséquence immédiate de ne plus pouvoir répondre efficacement à la demande des femmes en début de ménopause, et cela même en cas de syndrome climatérique et en l'absence de toute contre-indication réelle. Or, nous disposons actuellement de données récentes qui remettent largement en question, notamment lorsqu'il est administré en début de ménopause, certains des risques imputés au THM et confirment bien que le bilan global d'un « traitement hormonal » doit être apprécié en fonction des molécules utilisées et de l'âge des patientes qui le reçoivent.

Nous envisagerons ici les données récentes qui témoignent de l'influence de l'âge de début du THM et du type de schéma thérapeutique sur le rapport bénéfice-risque de ce traitement.

I. QUELS SONT LES EFFETS D'UN THM ADMINISTRÉ EN DÉBUT DE POST-MÉNOPAUSE ?

Outre son efficacité sur le syndrome climatérique, l'intérêt majeur du THM est son action protectrice démontrée sur le tissu osseux et une action préventive probable sur le risque coronarien.

1. Effets au plan osseux

Les conséquences de la carence œstrogénique sur le tissu osseux sont précoces et irréversibles. La perte minérale osseuse et les altérations de la micro-architecture osseuse débutent dès les dernières années de la péri-ménopause [2, 3] pour ne s'atténuer que 4 à 5 ans après la ménopause. Ces modifications rapides vont faire le lit de l'ostéoporose chez des femmes au contenu minéral osseux déjà abaissé. L'efficacité préventive du THM sur ces altérations était amplement documentée [4]. Ce traitement apparaît donc particulièrement adapté à cette période, d'autant plus que son efficacité est plus nette lorsque le niveau du remodelage osseux est élevé.

De plus, le traitement hormonal a une efficacité antifracturaire, même dans des situations à faible risque. L'étude WHI a confirmé de manière irréfutable cette efficacité et ceci pour tous les types de fracture par fragilité, avec le même niveau de réduction du risque de fracture dans les bras « œstroprogestatifs » [5] et « œstrogènes » seuls [6]. En termes de risque absolu, l'épargne fracturaire est de 47 fractures pour 10 000 femmes traitées et par an. Cette épargne est probablement plus importante, car aucune radiographie vertébrale n'avait été réalisée de manière systématique dans l'étude WHI, alors qu'on sait que près de 2/3 des tassements vertébraux sont cliniquement asymptomatiques. Par ailleurs, il est important de souligner que la population traitée était à faible risque d'ostéoporose.

Cette efficacité anti-fracturaire du THM est d'autant plus intéressante que le risque fracturaire dans les 10-15 ans suivant la ménopause est souvent sous-estimé. Le fait que l'incidence des fractures ostéoporotiques augmente surtout après 65-70 ans a toujours conduit à privilégier une intervention thérapeutique tardive, c'est-à-dire dans des situations de risque fracturaire avéré, du fait de l'âge et de la diminution de la DMO. Des modèles mathématiques de prévision du risque absolu de fracture à 10 ans ont été élaborés à l'appui de ce concept [7], avec la disponibilité récente du modèle FRAX® de l'OMS.

Néanmoins, l'utilisation de ce type de modèle dans une population de femmes récemment ménopausées apparaît peu pertinente avec un nombre de fractures réellement observées supérieur de 30 à 100 % du nombre prédit par le modèle mathématique [8]. De plus, il est intéressant de remarquer que la discordance entre « nombre réel » de fractures et « nombre prédit » était la plus marquée chez les femmes ostéopéniques ($-1,5 < \text{T-score} < -2,5$).

2. Effets au plan cardio-vasculaire

C'est sans aucun doute au niveau des pathologies coronariennes liées à l'athérosclérose que l'influence de l'âge de début du THM est la plus convaincante, tant sur la base des données cliniques que des mécanismes physiopathologiques.

Ainsi, dans l'étude WHI, il n'a pas été observé d'augmentation du risque d'accidents coronariens, mais au contraire une diminution (- 6 cas/10 000 personnes/an) chez les femmes dont le THM a été initié moins de 10 ans après leur ménopause par rapport à celles qui l'ont débuté tardivement (+ 4 cas/10 000 personnes/an). Le risque d'accident coronarien n'était augmenté que chez les femmes de plus de 70 ans, alors qu'il était diminué chez les femmes traitées les plus jeunes de 50 à 69 ans [9, 10]. Ces données trouvent sans doute leur explication dans les actions des œstrogènes sur le système immuno-inflammatoire et l'endothélium vasculaire [11]. Du fait de leur effet pro-inflammatoire, parfois amplifié par certains progestatifs de synthèse (PGS), les œstrogènes administrés plusieurs années après la ménopause, sur un endothélium vasculaire déjà siège d'une athéromatose infraclinique, pourraient favoriser la rupture d'une plaque d'athérome instable, entraînant ainsi des accidents vasculaires en début de traitement.

En ce qui concerne le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC ischémique seul), il n'existe pas de variation significative du risque lié à la prise du THM avec l'âge. On note cependant, toujours dans l'étude WHI, une tendance à une majoration du risque relatif avec l'âge (HR : 0,70 pour 50-59 ans ; 1,05 pour 60-69 ans ; 1,14 pour 70-79 ans $p = 0,06$) [12, 13]. Les résultats récents de l'étude de cohorte des infirmières de Boston [14] montrent également qu'en termes de risque absolu d'AVC, le risque augmente essentiellement après 65 ans avec un risque absolu d'AVC de 15/100 000/an pour la tranche d'âge 50-54 ans, de 28/100 000/an pour celle de 60-64 ans et de 72/100 000/an au-delà de 65 ans. Cette

étude apporte par ailleurs quelques éléments de discussion complémentaires en termes de dose et de durée d'utilisation du THM. La relation entre le risque d'AVC et la posologie des œstrogènes apparaît probable avec une augmentation du risque relatif pour les posologies de 0,625 mg/j et de 1,25 mg/j d'œstrogènes conjugués équinés alors que la dose de 0,3 mg/j n'est pas associée à une augmentation du risque (bien que le faible nombre de cas dans cette catégorie de traitement à faible dose soit de nature à limiter la puissance statistique de l'association). Le risque apparaissait également lié à la durée du THM avec une absence d'augmentation du risque d'AVC pour les THM d'une durée inférieure ou égale à 5 ans. Pour les femmes ayant débuté ce THM dans les 4 ans post-ménopausiques, le risque était alors de 1,32 [0,95-1,83] et de 0,94 [0,58-1,53] pour celles l'ayant débuté avant l'âge de 55 ans.

Ces résultats, tout comme ceux de l'étude WHI, soulèvent, en particulier du fait de l'absence d'influence de l'ancienneté de ménopause (et contrairement au risque coronarien), le problème de la nocivité potentielle de la voie d'administration orale (au même titre que pour le risque thrombo-embolique veineux, cf. infra). Des études sur les relations entre voie parentérale et risque d'AVC apparaissent à cet égard plus qu'indispensables.

La situation est un peu différente pour le risque thrombo-embolique veineux, où le sur-risque qui se manifeste surtout en tout début de traitement hormonal apparaît plus lié au type de traitement utilisé (oral *versus* parentéral) qu'à l'âge de son administration [15, 16]. Il convient cependant de souligner que l'incidence naturelle des accidents thrombo-emboliques veineux (ATEV) est très faible entre 50 et 60 ans et que moins de 1 à 2 cas supplémentaires d'ATEV pour 10 000 femmes/an pourraient être imputables au THM. Le contexte de début de ménopause constitue ainsi, de fait, une situation exposant à un plus faible risque que chez des femmes plus âgées.

3. Effets au plan mammaire

Le fait que les œstrogènes en administration prolongée puissent, chez certaines femmes, promouvoir la croissance de tumeurs mammaires, surtout celles qui sont hormono-dépendantes, n'est guère contestable. Cette relation entre cancer du sein et le niveau d'imprégnation œstrogénique a été étayée par l'utilisation de dosages ultra-sensibles de l'œstradiol plasmatique. Ainsi, dans l'étude MORE [17],

le risque de cancer du sein dans le groupe placebo est 6,8 fois plus élevé (IC 95 % [2,2-21,0]) chez les femmes ayant un taux d'œstradiol supérieur à 10 pmol/l que chez celles ayant un taux indétectable.

En fait la question centrale, c'est-à-dire celle de la capacité d'un petit nombre seulement de femmes ménopausées recevant un THM à développer un cancer du sein, reste entière. Dans cette pathologie multifactorielle que constitue le cancer du sein, où s'intriquent des éléments endogènes qui conditionnent la réponse tissulaire aux œstrogènes (métabolismes enzymatiques, distribution tissulaire des iso-formes des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, prédisposition génique) et des facteurs environnementaux (nutrition, stress, tabagisme, alcool...etc.), le poids spécifique du traitement hormonal reste toujours débattu.

Dans ce contexte, la relation entre âge de début du THM et risque de cancer du sein reste plus difficile à analyser. En effet, le sur-risque attribué au THM a été plus souvent évalué en fonction de la durée du traitement que de son âge de début. Dans une analyse complémentaire récente de l'essai thérapeutique de la WHI et de l'étude d'observation menée en parallèle [18], le risque de cancer du sein attribuable au THM apparaît plus marqué lorsque le THM avait été débuté rapidement en début de phase post-ménopausique qu'à distance de la ménopause. Le risque relatif de cancer du sein était de 1,77 [1,07-2,93] pour les femmes qui avaient initié le THM dans les 5 premières années post-ménopausiques, et de 0,99 [0,74-1,31] pour celles qui l'avaient débuté après 5 ans de ménopause. Ces données demandent à être confirmées compte tenu du très faible nombre de cancers du sein survenus dans certaines catégories d'âge et/ou d'ancienneté de ménopause, en particulier chez les femmes les plus jeunes. La notion essentielle semble néanmoins rester celle de la durée du THM, avec une augmentation du risque pour les durées de traitement supérieures à 5 ans. Il est néanmoins actuellement nécessaire de moduler cet effet-durée par la notion d'un impact différentiel des schémas de THM, en particulier du rôle délétère de certains progestatifs (cf. infra). Les données les plus récentes de l'étude E3N [19] ont ainsi montré que les schémas basés sur l'association 17 β -œstradiol et progestérone naturelle (ou rétro-progestérone) n'étaient pas associés à une augmentation du risque de cancer du sein, contrairement à ce qui était observé avec les associations basées sur les progestatifs de synthèse. De plus, le THM aurait essentiellement un rôle promoteur, et les dernières hypothèses suggèrent la possibilité d'un effet d'activation par les progestatifs de clones cellulaires quiescents ou « dormants » qui ne sont pas détectables par les moyens de dépistage actuels [20]. La plus faible mortalité associée aux

cancers du sein survenus chez les femmes recevant un THM ainsi que chez celles non traitées doit également être prise en compte [21].

4. Effets au plan cérébro-vasculaire et cognitif

Comme pour le risque coronarien, il existe actuellement un paradoxe entre des données cliniques témoignant de l'absence d'effet protecteur du THM sur le déclin cognitif et la démence, et des données expérimentales de plus en plus nombreuses en faveur d'un effet de neuroprotection des œstrogènes. Là également, la notion d'une fenêtre d'intervention du THM pourrait être le facteur explicatif.

- L'absence d'effet protecteur du THM sur le déclin cognitif qui avait montré par les études de prévention secondaire, tel HERS, ou primo-secondaire comme la WHI [13], a été plus fortement étayée par une récente méta-analyse [22], incluant 39 769 femmes ayant participé à 28 études, dont 12 de prévention secondaire. Chez les femmes ayant reçu ou recevant un THM, le risque d'AVC de type ischémique était augmenté de 29 %. Le taux de mortalité ou de dépendance après AVC était accru de 56 %.
- Cependant, la plupart de ces études concernent des femmes qui ont reçu un THM à distance de la ménopause. Même si nous ne disposons pas (encore) de données d'études de niveau I concernant les relations entre THM en début de ménopause et déclin cognitif à distance, des études récentes plaident en faveur de l'impact délétère de la carence œstrogénique précoce sur les fonctions cognitives et sur un effet protecteur des œstrogènes [23, 24]. Ainsi, une étude récente de la Mayo Clinic [23] chez 2 390 femmes, suivies en moyenne pendant 27 ans, rapporte une augmentation du risque de déclin cognitif et de démence chez les femmes ayant eu une ménopause précoce chirurgicale. Une ovariectomie bilatérale avant l'âge de 48 ans est associée à une augmentation significative de déclin cognitif [HR = 1,6 (1,1-2,4)]. Le risque était proportionnel au jeune âge des patientes au moment de la chirurgie : le RR est de 2,89 [1,86-4,48] avant 38 ans, de 1,54 [1,06-2,23] entre 38 et 45 ans et de 1,22 [0,90-1,65] au-delà de 45 ans. De plus, l'analyse du sous-groupe ayant bénéficié d'une œstrogénothérapie montre que les femmes qui ont été traitées jusqu'à l'âge de 50 ans n'ont plus de sur-risque cognitif (RR = 0,79 [0,25-2,54]), ce qui n'est pas le cas pour celles où le traitement a été arrêté avant l'âge de 50 ans (RR = 1,89 [1,27-2,83]).

- De plus en plus de données témoignent de l'effet neuroprotecteur de l'œstradiol *in vitro* ou dans des modèles animaux [25, 26]. L'intérêt s'est surtout porté sur l'hippocampe, structure particulièrement vulnérable et dont le vieillissement, qui se traduit par une diminution des capacités d'acquisition et de mémorisation, s'associe à une diminution de volume qui est encore plus nette chez les patients atteints d'Alzheimer. L'œstradiol exerce par différents mécanismes cellulaires [27] un effet neuroprotecteur, et dans des modèles de rongeurs est capable de prévenir les effets du vieillissement au niveau de l'hippocampe. L'œstradiol prévient l'apoptose et augmente la survie neuronale, stimule la synaptogenèse et régule la transmission cholinergique. Plusieurs travaux montrent également que E2 réduit l'accumulation de B-amyloïde dans des modèles animaux de maladie d'Alzheimer. De plus, comme au plan de l'athérosclérose, l'âge de l'administration de l'œstradiol apparaît d'une importance cruciale puisque, tout au moins chez les rongeurs, les animaux jeunes ou adultes sont sensibles aux œstrogènes, contrairement aux animaux âgés chez lesquels cette sensibilité est diminuée [27].

II. QUELLES SONT LES HORMONES À PRIVILÉGIER ?

Le « traitement hormonal » de la ménopause (THM) reste basé sur l'administration d'un œstrogène associé chez les femmes non-hystérectomisées à un progestatif. Néanmoins, les schémas thérapeutiques varient en fonction de l'évolution de la pharmacologie et des habitudes thérapeutiques propres à chaque pays. Ainsi, aux USA, le traitement le plus utilisé associe les œstrogènes conjugués équins (ECE) par voie orale et un progestatif de synthèse (PGS), l'acétate de medroxyprogestérone (MPA), alors qu'en France, la préférence a été donnée depuis plusieurs années à l'œstrogène humain, le 17 β -œstradiol, associé à des progestatifs de synthèse, réputés peu ou pas androgéniques ou plus récemment à la progestérone. De fait, l'utilisation du terme générique de « THM » est critiquable car il fait abstraction de toutes les différences existant entre les molécules utilisables et laisse supposer que les résultats seront toujours similaires, quels que soient le type de molécule et le mode d'administration utilisés. Or, l'action tissulaire des stéroïdes sexuels dépend de mécanismes complexes aux

niveaux cellulaire, métabolique et génétique, et ces éléments doivent bien sûr être pris en compte dans la nature des effets observés [28].

Par exemple, l'utilisation de la voie orale pour les œstrogènes et leur association à certains progestatifs de synthèse peut augmenter la réponse immuno-inflammatoire et accroître le risque de certaines pathologies, notamment celui des pathologies vasculaires, tels les accidents thrombo-emboliques veineux, et probablement coronariens. Le sur-risque de démences pourrait également être influencé par le type d'hormone et notamment l'association au MPA, déjà mis en cause au plan coronarien. Dans l'étude WHIMS [12, 13], étude ancillaire de la WHI sur les fonctions cognitives, le risque de démence était ainsi plus élevé chez les femmes recevant l'association ECE + MPA (HR = 2,19 [1,25-3,84]) que des ECE seuls (HR = 1,7 [0,74-4,23]).

L'impact de l'addition du progestatif a également été mis en évidence sur le risque de cancer du sein. Dans l'étude WHI, le risque de cancer du sein qui était significativement augmenté dans le bras ECE + MPA au bout de 5,2 années de traitement (RR : 1,26 [1,00-1,59]), n'était pas modifié, voire légèrement diminué chez les femmes n'ayant reçu que des ECE (RR : 0,77 [0,59-1,01]) au bout de 6,8 années de suivi. De même dans la MWS, pour une durée moyenne de traitement de 2,6 ans, ce risque était respectivement de 1,30 [1,22-1,38] chez les utilisatrices d'œstrogène seul contre 2,0 [1,91-2,09] en cas de traitement œstro-progestatif. Enfin dans la cohorte E3N-EPIC [18], le risque de cancer était de 1,1 [0,8-1,6] avec les œstrogènes seuls contre 1,3 [1,1-1,5] en cas d'association œstro-progestative, pour une durée moyenne de 2,8 ans.

L'ensemble de ces données souligne donc l'intérêt à utiliser en priorité, après la ménopause surtout s'il existe un contexte de risque artériel ou veineux, un traitement hormonal véritablement substitutif, c'est-à-dire basé sur l'utilisation des stéroïdes humains, le 17 β -œstradiol administré par voie cutanée et la progestérone. Ce principe de précaution devrait redevenir la règle pour l'utilisation d'un traitement hormonal chez une femme ménopausée.

CONCLUSION

Au total, c'est certainement chez les femmes en début de ménopause que la balance risque/bénéfice du traitement est la plus favorable. Les bénéfices du THM en prévention primaire du risque

d'ostéoporose sont largement démontrés. Pour l'athérosclérose et les pathologies trombo-emboliques veineuses, les connaissances actuelles convergent pour souligner l'importance du moment d'initiation du traitement et/ou de son mode d'administration pour optimiser ses effets préventifs et réduire, sinon annuler ses risques. Pour les accidents cérébro-vasculaires et les fonctions cognitives, les preuves cliniques manquent alors que les effets protecteurs de l'œstradiol et ses mécanismes d'action sont de mieux en mieux documentés *in vivo* et *in vitro*. Il est clair que la démonstration d'un effet protecteur dans ce domaine ferait irrévocablement pencher la balance du THM sur le plan des bénéfiques. Dans l'état actuel de nos connaissances, la question essentielle reste à savoir chez quelles femmes ménopausées il est actuellement possible d'obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque. En ce sens, et en dehors du traitement symptomatique des femmes présentant un syndrome climatérique, souvent de courte durée, la prévention de l'ostéoporose en début de ménopause nous paraît une situation particulièrement propice. Nous disposons de plus de données témoignant d'un lien physiopathologique entre le statut osseux et certaines pathologies de la post-ménopause, en particulier le cancer du sein et les maladies cardio-vasculaires. Ainsi, il existe une relation épidémiologique entre le risque de cancer du sein et le fait d'avoir un haut niveau de masse osseuse. À l'inverse, l'incidence du cancer du sein est moindre chez les femmes ostéoporotiques, ce qui pourrait justifier leur ménopause avec une augmentation de leur risque d'ostéoporose, en raison dans cette situation, d'une meilleure balance bénéfice/risque potentielle du THM (meilleur bénéfice au plan osseux, moindre risque au plan mammaire).

Résumé

Depuis le début des années 2000, à la suite des résultats de grandes études menées surtout dans les pays anglo-saxons, le « traitement hormonal de la ménopause (THM) » connaît un discrédit. Les résultats de ces études, contrairement à ceux plus optimistes d'études d'observation antérieures, ont abouti à un constat globalement négatif du fait d'une balance risque/bénéfice du THM défavorable. Le THM a ainsi perdu rapidement, sans être véritablement remplacé, le rôle de premier plan qu'il a exercé pendant près de 50 ans pour beaucoup de femmes ménopausées, notamment dans la prévention de l'ostéoporose. Cependant, une analyse plus critique de ces études, la publication de données nouvelles, le progrès des connaissances sur les mécanismes de l'action cellulaire des œstrogènes ont bien montré que ce constat négatif, mais trop schématique, méritait d'être

nuancé. Des concepts surtout développés en France, mais souvent peu pris en compte ailleurs, telle sa date de début par rapport à l'ancienneté de la ménopause, sont reconnus aujourd'hui comme des éléments importants des effets observés, notamment au plan cardiovasculaire et probablement neuro-cognitif. Des questions nouvelles sont apparues portant sur les effets différentiels des THM utilisés selon leur type, en particulier sur l'effet de certaines associations œstroprogestatives sur le risque de cancer du sein.

Mots clés : ménopause, traitement hormonal, ostéoporose, risque cardio-vasculaire, cancer du sein

Bibliographie

- [1] Traitements de l'ostéoporose postménopausique (janvier 2006). <http://afssaps.sante.fr>
- [2] Pouillès JM, Trémollières F, Ribot C. Perte osseuse à la périménopause. *Presse Med* 1996;25:277-9.
- [3] Akhter JP, Lappe JM, Davies KM, Recker RR. Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. *Bone* 2007;41:111-6.
- [4] Wehrli FW, Ladinsky GA, Jones C et al. In Vivo Magnetic Resonance Detects Rapid Remodeling Changes in the Topology of the Trabecular Bone Network Following Menopause and Protective Effect of Estradiol. *J Bone Miner Res* 2008;23:730-40.
- [5] Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on the risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
- [6] 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; 291:1701-1712.
- [7] Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005;16:581-9.
- [8] Abrahamsen B, Vestergaard P, Rud B et al. Ten-year absolute risk of osteoporotic fractures according to BMD T-score at menopause : The Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2006;21:796-9.
- [9] Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 :357-65.
- [10] Rossouw J, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
- [11] Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, Laurell H, Gourdy P. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol* 2007;18:554-60.
- [12] Shumaker SA, Legault C, Thal SL 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; 289:2651-62.
- [13] Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA

- et al. Effect of Estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women; The Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003;289:2717-9.
- [14] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-6.
- [15] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, for the ESTHER Study Group. Differential associations of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-10.
- [16] Canonic M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thrombo-embolism in post menopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;115:840-5.
- [17] Cummings SR, Duong T, Kenyon E et al. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002;287:216-20.
- [18] Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-16.
- [19] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risk for breast cancer risk associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
- [20] Horwitz KB, Sartorius AS. Progestins in hormone replacement therapies reactivate cancer stem cells in women with pre-existing breast cancers: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, in press.
- [21] Schuetz F, Diel IJ, Poeschel M et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:342.
- [22] Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1:CD003122.
- [23] Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis* 2008;5:257-60.
- [24] MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006;13:28-36.
- [25] Beaulieu EE, Robel P, Schumacher M. Neurosteroids: beginning of the story. *Int Rev Neurobiol* 2005; 46:1-32.
- [26] Miller DB, O'Callaghan JP. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res* 2005; 4:123-40.
- [27] Sherwin .B, Henry JF. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estradiol on selective aspects of cognition in postmenopausal women. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29:88-113.
- [28] Ribot C, Trémollières F. Traitement hormonal chez les femmes ménopausées : tous les traitements sont-ils équivalents ? *Gynécologie, Obstétrique et Fertilité* 2007;35:388-97.