

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

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Le traitement hormonal des ménopauses précoces : une véritable substitution ?

E. DRAPIER-FAURE *
(Bron)

Résumé

L'arrêt des sécrétions ovariennes avant 45 ans augmente la mortalité cardiovasculaire et l'incidence des fractures ostéoporotiques. Ces complications de la carence œstrogénique seront d'autant plus intenses que celle-ci survient plus précocement et/ou après ovariectomie bilatérale. Ainsi une substitution œstrogénique systématique dès le diagnostic s'impose pour supprimer les symptômes climériques mais aussi pour réduire les risques à long terme. Il s'agit d'un véritable traitement substitutif à poursuivre, quelle que soit sa durée, jusqu'à 50 ans. La dose d'œstrogènes doit permettre de retrouver le taux physiologique d'une phase folliculaire. Une prise en charge de longue durée s'impose pour vérifier la bonne observance du traitement hormonal, des règles hygiéno-diététiques et l'efficacité des œstrogènes sur le maintien du capital osseux.

Mots clés : ménopause précoce, insuffisance ovarienne primitive, mortalité cardiovasculaire, ostéoporose, traitement œstrogénique substitutif

* Hôpital femme-mère-enfant - Service de gynécologie - 59 boulevard Pinel - 69677 Bron

La ménopause naturelle survient en moyenne à l'âge de 51 ans. Si l'arrêt du fonctionnement ovarien se produit entre 45 et 55 ans, il reste physiologique [1]. En revanche, au-delà de 55 ans la ménopause est dite **tardive** et en deçà de 45 ans elle est classiquement dite **précoce**. Ce terme de « ménopause précoce » devrait être abandonné. Il sous-entend en effet deux entités très différentes sur le plan physiopathologique. L'une se rapprocherait du physiologique, c'est la **ménopause anticipée** qui arrive entre 40 et 45 ans (*early menopause* des Anglo-Saxons) [2]. L'autre, dénommée récemment « **insuffisance ovarienne primitive**, IOP » (*primary ovarian insufficiency*, ex *premature ovarian failure*) survient avant 40 ans, très souvent chez une très jeune femme [3, 4]. Son étiologie est non déterminée dans 80 à 90 % des cas [5]. Parfois, et de plus en plus souvent en fait, des anomalies génétiques autres que le syndrome de Turner sont mises en évidence. Des affections auto-immunes et des causes iatrogènes (radiothérapie, chimiothérapie, ovariectomie) sont les autres étiologies les plus fréquentes [4].

L'arrêt des sécrétions ovariennes est responsable du syndrome dit « climatérique » mais aussi, au fil du temps, de l'augmentation des fractures ostéoporotiques et des maladies cardiovasculaires. Des études épidémiologiques, publiées entre 1992 et 2000 ont montré que les œstrogènes, pris dès le diagnostic de ménopause, améliorent la qualité de vie des femmes, réduisent l'incidence des fractures et diminuent la mortalité, cardiovasculaire en particulier [6]. C'est dire que les premiers résultats de la WHI (Women's Health Initiative), publiés en 2002, ont surpris le corps médical et les femmes. En effet dans cette étude randomisée, les femmes prenant l'hormonothérapie, loin de leur ménopause, ont eu plus d'accidents cardiovasculaires que les femmes sous placebo [7]. Ces données ne concerneraient en fait pas celles qui débutent un traitement hormonal de ménopause (THM) pour supprimer les troubles vasomoteurs, donc dès le diagnostic de ménopause [8-10]. Quoi qu'il en soit, ne plus sécréter d'œstrogènes avant 40 ans ne relève pas du physiologique et donc nécessite une substitution en œstrogènes ; cette situation s'apparente à l'hypothyroïdie ou au diabète insulino-dépendant [4, 5, 11, 12].

INCIDENCE

La ménopause survient après 45 ans pour 88 % des femmes, entre 40 et 45 ans pour 9,7 % et avant 40 ans pour 1,9 % [13]. Plus précisément 1 femme sur 100 est ménopausée à 40 ans, 0,1 % à 30 ans et 0,01 % à 20 ans [14]. Les IOP sont diagnostiquées au cours du bilan soit d'une aménorrhée primaire (10 à 28 %), soit d'une aménorrhée secondaire (4 à 18 %) [12]. Le nombre de femmes sans sécrétion ovarienne avant 40 ans augmente avec l'amélioration de la survie des fillettes, adolescentes ou jeunes femmes ayant été traitées pour une affection maligne [15, 16].

SYMPTÔMES

La carence œstrogénique provoque des troubles divers regroupés sous le terme de « syndrome climatérique » d'intensité et de durée variables. Les plus fréquents sont les symptômes vasomoteurs, l'insomnie, la sécheresse vaginale, les troubles de l'humeur et la baisse de la libido. Chez les femmes avec IOP, tout au moins les premières années, les troubles peuvent être intermittents du fait d'une reprise de l'activité ovarienne possible dans 50 % des cas [17].

Le diagnostic de ménopause même à 50 ans peut être très mal vécu, la « perte » des règles étant assimilée à la vieillesse. C'est dire que le diagnostic d'IOP, toujours imprévisible, affectera profondément ces jeunes femmes, même celles qui ont eu un enfant (10 à 15 % des cas). Des explications claires devront leur faire comprendre que l'IOP n'est pas une ménopause précoce, puisque la fertilité peut revenir (certes dans 5 % des cas seulement) [17]. Ainsi s'explique la grande fréquence des dépressions et des troubles sexuels [18, 19].

EFFETS À LONG TERME DE LA CARENCE ŒSTROGÉNIQUE

Augmentation de la mortalité globale

Les données des études épidémiologiques, anciennes [20-22] et récentes [23] montrent une relation entre l'âge de la ménopause et le taux de mortalité. Augmentation faible de la mortalité pour les ménopauses naturelles dites anticipées, augmentation plus importante après ovariectomie bilatérale. Ainsi une augmentation de 4 % est mise en évidence [RR = 1,04 (95 % CI 1,00-1,18) S], pour les femmes ménopausées naturellement entre 40 et 44 ans par rapport à celles qui l'ont été entre 50 et 54 ans dans une cohorte de 68 154 femmes américaines, suivies 20 ans, non fumeuses et n'ayant pas pris d'hormones après la ménopause [23]. En revanche, les femmes hystérectomisées et ovariectomisées pour lésions bénignes ont un surcroît de mortalité de 12 % par rapport à celles qui ont gardé leurs ovaires dans la Nurses' Health Study (NHS), cohorte de 29 380 femmes suivies 24 ans. Outre les décès de cause vasculaire, les cancers du poumon [HR = 1,26 (95 % CI, 1,02-1,56) S] et la mortalité totale par cancers [HR = 1,17 (95 % CI, 1,04-1,32) S] sont augmentés bien que les incidences des cancers du sein et de l'ovaire soient diminuées [24]. Dans la Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy, après un suivi de 37 ans, les femmes ayant eu une ovariectomie bilatérale avant 45 ans ont aussi une mortalité augmentée par rapport à la population référente [HR = 1,67 (95 % CI, 1,16-2,40) S] ; augmentation non seulement de la mortalité cardiovasculaire mais aussi de la mortalité par maladies neurologiques [HR = 5,24 (95 % CI, 2,02-13,6) S] [25].

Augmentation du risque et de la mortalité cardiovasculaire

Une ménopause avant 45 ans augmente la mortalité cardiovasculaire comme l'a montré l'étude Framingham dès 1976 [26]. Dans la Nurses' Health Study, le risque supplémentaire est de 1,03 (95 % CI, 1,01-1,05) S, pour chaque année de ménopause anticipée (à partir de l'âge référent, 50 ans) [27]. Un suivi de 20 ans en moyenne de 9 450 femmes ménopausées entre 35 et 65 ans a permis de montrer que la mortalité cardiovasculaire était augmentée de 18 % si l'âge de la ménopause survenait avant 44 ans. Les femmes ayant eu au moins 18 ans de sécrétions œstrogéniques ont une mortalité diminuée de 20 % [HR = 0,80, (95 % CI, 0,67-0,96) S] comparée à celles qui n'ont eu que 13 ans ou

moins d'œstrogènes endogènes [28]. Une méta-analyse confirme que l'ovariectomie bilatérale aggrave le risque vasculaire plus que ne le fait une ménopause naturelle. Le risque est de 1,38 (95 % CI, 1,21-1,58) S pour une ménopause naturelle avant 40 ans, mais de 4,55 (95 % CI, 2,56-8,01) S après ovariectomie [29]. Enfin une étude danoise trouve un risque cardiovasculaire 8 fois supérieur chez les infirmières ayant eu une ovariectomie bilatérale avant 40 ans [HR = 8,7 (95 % CI, 2,0-38,1) S], par rapport à celles opérées après 45 ans. Dans cette étude aussi le risque est plus faible si la ménopause survient naturellement avant 40 ans [HR = 2,2 (95 % CI, 1,0-4,9)] [30]. Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) en fonction de l'âge de la ménopause a été évalué d'une part dans la Framingham Heart Study [31] et d'autre part dans la NHS [24]. Les résultats sont discordants. Le risque est multiplié par 2 dans la première [HR = 2,03 (95 % CI, 1,16-3,56) S] pour les femmes ménopausées avant 42 ans, alors que dans la NHS le risque n'est pas augmenté [HR = 1,14 (95 % CI, 0,98-1,33) NS].

Facteur de risque de déclin cognitif, de maladie d'Alzheimer et de maladie de Parkinson

Un arrêt prématuré de la fonction ovarienne exposerait à un sur-risque de maladie de Parkinson et de démence d'après l'étude de la *Mayo Clinic*. Ont été suivies pendant 27 ans en moyenne 2 390 femmes ayant eu une ovariectomie unie ou bilatérale. Cette dernière faite avant la ménopause entraîne une augmentation significative du risque relatif de maladie de Parkinson par rapport aux femmes non opérées [RR = 1,68 (95 % CI, 1,1-2,67) S] ; de plus le risque augmente avec chaque année en moins de sécrétions œstrogéniques [32, 33]. L'ovariectomie faite avant 48 ans augmente aussi le risque de démence et de déclin cognitif [RR = 1,6 (95 % CI, 1,1-2,4) S]. Le risque dépend de l'âge au moment de la chirurgie ; avant 38 ans, il est de 2,89 (95 % CI, 1,86-4,48) S, entre 38 et 45 ans de 1,54 (95 % CI, 1,06-2,23) S et au-delà de 45 ans de 1,22 (95 % CI, 0,90-1,65) NS [34].

Augmentation du risque d'ostéoporose

La plupart des études transversales, déjà anciennes, montrent qu'une ménopause avant 45 ans est responsable d'une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) [35-37]. Ainsi l'arrêt des sécrétions œstrogéniques avant 40 ans peut réduire la DMO à 65 ans de presque

un T-score. Ces études, toujours avec de petits effectifs, ne permettent pas de déterminer si la perte osseuse est plus rapide après ovariectomie [38]. L'étude de Popat *et coll.* [39] confirme l'impact osseux de la carence œstrogénique chez des femmes jeunes présentant une IOP idiopathique avec caryotype normal. La DMO de 442 femmes en IOP a été comparée à celle de deux groupes de contrôles : 70 femmes appariées étudiées dans les mêmes conditions et 353 femmes issues de la cohorte NHANES III. L'âge moyen au diagnostic était de 28,9 ans ($\pm 6,4$ ans) avec une ancienneté de 2,9 ans (± 4 ans) lors de l'évaluation osseuse. La durée moyenne avant la confirmation du diagnostic et le traitement hormonal était de 2,8 ans ($\pm 3,3$ ans). Les femmes avec IOP avaient en moyenne des valeurs de DMO plus basses de 2 à 3 % par rapport aux sujets contrôles à tous les sites. 15 % d'entre elles avaient un Z-score < -2 (dont 8 % d'ostéoporose densitométrique).

De plus, des études prospectives ont montré une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques, au moins jusqu'à 70 ans, si la ménopause survient précocement [38]. Citons-en deux. Le risque de fracture est multiplié par 3 dans l'étude finlandaise [OR = 3,64 (95 % CI, 1,01-13,04) S] si une ovariectomie bilatérale est faite avant 45 ans [40]. Dans la cohorte de Rotterdam, les femmes ménopausées avant 45 ans ont un risque de fractures vertébrales de 2,47 (95 % CI, 1,6-4,6) S, comparées à celles ménopausées au-delà de 51 ans [41].

Diminution du risque de cancer du sein et de l'ovaire

L'incidence du cancer du sein est diminuée chez les femmes ménopausées précocement. Dans la méta-analyse d'Oxford, le risque de cancer du sein a été trouvé diminué de 2,7 % par année de ménopause en moins par rapport à l'âge référent (50 ans) [42]. Pour Mondul *et coll.* [23], les femmes ménopausées naturellement entre 40 et 44 ans ont un risque de cancer du sein et de l'ovaire diminué de 32 % [HR = 0,68 (0,56-0,82) S] ; pour Parker *et coll.* [24], le risque de cancer du sein est de 0,75 (95 % CI, 0,68-0,84) S et celui de cancer de l'ovaire de 0,04 (95 % CI, 0,01-0,09) après ovariectomie bilatérale.

LE TRAITEMENT HORMONAL : VÉRITABLE SUBSTITUTION

Son objectif est double. D'une part, traiter les symptômes et permettre à ces jeunes femmes de vivre « la vie de leur âge », et d'autre part prévenir les complications de la carence œstrogénique, au moins en partie [3, 5, 11, 12, 43, 44].

Le traitement hormonal substitutif (THS) est-il efficace ?

Les œstrogènes suppriment les symptômes climatiques [6]. Dans quelques cas, et en particulier après ovariectomie, asthénie et troubles sexuels peuvent nécessiter la prescription concomitante de testostérone [45, 46]. Du fait de données insuffisantes sur la réalité de l'insuffisance androgénique et sur la tolérance à long terme de la testostérone, une substitution systématique n'est pas recommandée [47].

Les œstrogènes normalisent le risque de fractures [6]. Ovariectomisées avant 45 ans, les femmes traitées n'augmentent pas leur risque de fractures [RR = 0,7 (95 % CI, 0,50-0,96) S] contrairement à celles qui n'ont pas bénéficié d'un traitement [RR = 3,34 (95 % CI, 1,01-13,04) S] dans l'étude finlandaise [40]. Des résultats comparables sont trouvés dans la Rotterdam Study pour les fractures vertébrales [41]. La prise en charge hormonale des IOP débutée un an après le diagnostic entraîne une diminution de la DMO [39].

Les œstrogènes semblent atténuer le sur-risque cardiovasculaire, en particulier après ménopause chirurgicale. Ainsi dans l'étude de la Mayo Clinic, les femmes ovariectomisées avant 45 ans mais ayant bénéficié d'une œstrogénothérapie dès la chirurgie et au moins jusqu'à 45 ans n'ont pas d'augmentation de mortalité [HR = 0,65 (95 % CI, 0,30-1,41) NS], au contraire des femmes non traitées ou ayant abandonné leur traitement [HR = 1,84 (95 % CI, 1,27-2,68) S] [25]. Dans la cohorte des infirmières danoises, l'effet est plus prononcé pour celles qui ont eu une œstrogénothérapie dès la première année. En revanche, dans cette même étude, un effet bénéfique n'est pas détecté, pour les femmes ménopausées naturellement [30]. Dans la Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study, les femmes hystérectomisées et ovariectomisées, non traitées, ont un risque augmenté d'athérome infra-clinique comparé aux femmes ayant eu une hystérectomie seule [48].

La fonction endothéliale de jeunes femmes ménopausées précocement a été évaluée dans deux études avant et après œstrogénothérapie et comparée à des femmes de même âge, réglées régulièrement. Dès un an, des anomalies de la vasodilatation artérielle sont constatées chez les IOP. L'hormonothérapie restaure leur fonction vasculaire [49, 50]. L'effet anti-athéromateux des œstrogènes, administrés dès l'ovariectomie, a été démontré chez l'animal et en particulier chez la guenon [51].

Les œstrogènes pourraient avoir un rôle dans la neuroprotection si administrés dès l'arrêt des sécrétions ovariennes [52]. Les fonctions cognitives de 350 femmes ont été évaluées 5 à 15 ans après la prise d'un THM administré seulement 2 à 3 ans en début de ménopause, lors d'un essai randomisé de prévention de l'ostéoporose. Ce travail montre pour la première fois qu'un traitement hormonal de courte durée mais pris au moment de la ménopause peut prévenir le déclin cognitif 5 à 15 ans après. Chez ces femmes de 65 ans en moyenne le déclin cognitif a été trouvé diminué de 64 % par rapport au groupe placebo [HR = 0,36 (95 % CI, 0,15-0,90) S] [53]. De même, dans le travail de la Mayo Clinic, l'œstrogénothérapie débutée dès l'ovariectomie et poursuivie jusqu'à 50 ans annule le sur-risque cognitif [HR = 0,79 (95 % CI, 0,25-2,54) NS], ce qui n'est pas le cas pour celles qui ont arrêté leur traitement avant l'âge de 50 ans [HR = 1,89 (95 % CI, 1,27-2,83) S] [34].

La balance bénéfique/risque permet-elle la prescription systématique d'un THS ?

Suite à la médiatisation des études WHI et MWS (Million Women Study) dans un centre de ménopause londonien, 37 % des IOP ont arrêté leur traitement par peur du cancer du sein. Néanmoins, 44 % étaient conscientes que cette étude ne les concernait pas du fait de leur jeune âge [54]. Les bénéfices du THS pour les IOP sont donc nombreux ? Quels sont les risques chez ces femmes jeunes ?

Les données des études d'observation [8], mais aussi et surtout celles de la WHI [10] et celles de la Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study [9, 48] concernant les femmes de 50 à 59 ans, permettent de penser que les risques cardiovasculaires d'un THM proposé dès la ménopause survenant à l'âge habituel sont inexistantes. Tout au contraire, le THM dans la WHI permet de diminuer la mortalité globale des femmes de 50 à 59 ans de 30 % (- 10 cas pour 10 000 femmes) [RR = 0,70 (95 % CI, 0,5-0,96)] et le

risque de coronaropathies (- 6 cas pour 10 000). À cet âge, ni les AVC, ni les cancers du sein ne sont augmentés dans ces études. L'incidence du cancer du sein chez les femmes danoises de 40 à 49 ans prenant un THM n'est pas augmentée ; le risque est de 0,56 (95 % CI, 0,07-2,01) NS pour les 40-44 ans et de 0,88 (95 % CI, 0,62-1,22) NS pour les 45-49 ans. En revanche dans cette étude, les femmes de plus de 50 ans utilisatrices de THM ont un risque de cancer du sein significativement élevé [RR = 1,61 (CI 95 %, 1,38-1,88) S] [57]. Ces résultats ne sont pas surprenants, le risque de cancer du sein étant plus faible chez les femmes ménopausées précocement, le sur-risque éventuel provoqué par le THS les remet alors juste au niveau de celui d'une femme de même âge non traitée.

Enfin, aucun cancer du sein n'a été diagnostiqué chez 62 femmes atteintes d'un syndrome de Turner ayant reçu une œstrogénothérapie de 11 à 19 ans, puis un THS en moyenne 28 ans [58].

LE THS EN PRATIQUE

Une hormonothérapie substitutive, comparable à l'opothérapie des insuffisances thyroïdiennes doit donc être prescrite systématiquement dès le diagnostic. Les effets bénéfiques attendus, en particulier sur l'os et le coeur, seront moindres si la prise en charge est retardée seulement d'un an [30, 39]. Ce véritable THS (« hormonal therapy is truly *replacing* ovarian hormones » dixit Nelson) [5], et non THM (appellation réservée à l'hormonothérapie prescrite au-delà de 45 ans) devra être poursuivi jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (50 ans), quelle que soit sa durée [6, 59-61]. Il n'existe pas d'étude randomisée de longue durée pour cette population, mais les experts pensent qu'un THS débuté lors de la fenêtre d'opportunité chez ces jeunes femmes devrait leur assurer des bénéfices au moins, sinon plus importants que ceux mis en évidence dans la WHI pour les femmes de 50 à 59 ans [9, 10, 48]. Leur risque d'AVC et de cancer du sein n'est pas augmenté [4, 9, 10].

Aucun essai contrôlé n'a été mené pour déterminer la dose nécessaire d'œstrogènes. Puisqu'il s'agit d'un traitement substitutif, il paraît logique d'obtenir le taux moyen d'œstrogènes d'une phase folliculaire de femmes réglées du même âge, soit 100 pg/ml [5]. Ce taux peut être obtenu par exemple avec un patch transdermique à 100 µg E₂

[62, 63]. Studd pense que pour ces jeunes femmes, il n'y a pas de doses élevées mais seulement une dose appropriée à leur cas [64].

La dose d'œstrogène sera néanmoins adaptée à chaque femme en fonction de la symptomatologie clinique et pourra varier au fil du temps.

Il n'existe pas de consensus quant à la voie d'administration des œstrogènes. Pour la majorité des experts, en l'absence de contre-indication, le choix revient à la femme ; certains cependant les inciteraient à accepter la voie transdermique [5, 44, 65]. En revanche prescrire les œstrogènes en continu, avec ou sans hémorragies de privation, semble préférable chez ces femmes jeunes pour se rapprocher au maximum de la physiologie. La progestérone micronisée et son isomère seront préférés aux progestatifs. Une substitution en testostérone par patch transdermique peut être envisagée, si l'activité sexuelle reste perturbée, en particulier chez les femmes ovariectomisées [66] .

Une grossesse, dans 5 % des cas environ, peut survenir chez les jeunes femmes avec IOP, en particulier les premières années après le diagnostic. Une association œstroprogestative contraceptive doit être proposée aux jeunes femmes qui ne désirent pas d'enfant. Quelques échecs ont été signalés sans explication, de ce fait Nelson conseille d'associer un moyen local pendant quelques années [5].

Outre le THS, la prise en charge sera globale et adaptée au contexte : IOP avec ou sans étiologie reconnue, avec ou sans désir d'enfant, ménopause chirurgicale ou ménopause anticipée naturelle. Elle sera volontiers multidisciplinaire pour les IOP. Un suivi psychologique sera proposé lors du diagnostic mais aussi plus tard si nécessaire. Ces jeunes femmes développeront dans 20 % des cas une hypothyroïdie, dans 4 % une insuffisance surrénalienne et rarement un lupus érythémateux disséminé [5]. Si des auto-anticorps thyroïdiens sont détectés, une surveillance annuelle s'impose. Au cours du suivi les règles hygiéno-diététiques habituelles seront rappelées, en particulier le maintien du poids, une alimentation calcique suffisante et une activité physique régulière. Une ostéodensitométrie (DMO) doit être réalisée au moment du diagnostic et deux ans après pour vérifier l'efficacité des œstrogènes sur la perte osseuse. Le rythme ultérieur des DMO sera adapté en fonction des résultats [43].

Bibliographie

- [1] Van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, Boersma H. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997;68:95-102.
- [2] Vegetti W, Marozzi A, Manfredini E, Testa G, Alagna F, Nicolosi A, Caliari I, Taborelli M, Tibiletti MG, Dalpra L, Crosignani PG. Premature ovarian failure. *Molecul Cellul Endocrinol* 2000;161:53-57.
- [3] Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-14.
- [4] Welt KC. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol* 2008;68:499-509.
- [5] Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 2005;83:1327-32.
- [6] The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: position statement. *Menopause* 2007;14:1-17.
- [7] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL for Writing Group for the Women's Health Initiative. 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.
- [8] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's health* 2006; 15:1535-44.
- [9] Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *New England J Med* 2007;356:2591-02.
- [10] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopause hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
- [11] Nelson ML. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-14.
- [12] Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climateric* 2007;10:11-22.
- [13] Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Europ J Obstet Gynecol* 1997;74:63-66.
- [14] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-6.
- [15] Panay N, Fenton A. Premature ovarian failure: a growing concern. *Climateric* 2008; 11:1-3.
- [16] Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Kasper C, Mulder J, Green D, Nicholson HS, Yasui Y, Robison LL. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890-96.
- [17] Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-10.
- [18] Graziotta A. Effect of premature menopause on sexuality. *Women's Health* 2007; 3:455-74.
- [19] Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000; 21:167-74.
- [20] Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998;8:229-35.
- [21] Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923-9.
- [22] Snowdon DA, Kane RL, Beeson L, Burke GL, Sprafka JM, Pottter J, Iso H, Jacobs DR, Phillips RL. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989;79:709-14.
- [23] Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2005; 162:1089-97.
- [24] Parker WH, Broder MS, Chang E. Ovarian conservation versus oophorectomy in the NHS. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-37.

- [25] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009;16:15-23.
- [26] Kannel WB. The Framingham study. *Br Med J* 1976;2:1255.
- [27] Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-6.
- [28] De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Verbeek AL, Peeters PH, Banga JD, van der Graaf Y. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002;155:339-45.
- [29] Aisma E, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
- [30] Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottensen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006;53:226-33.
- [31] Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: The Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40:1044-49.
- [32] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-83.
- [33] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-9.
- [34] Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The long-term effect of oophorectomy and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis* 2008;5:257-60.
- [35] Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998;91:12-5.
- [36] Ohta H, Sugimoto I, Masuda A, Komukai S, Suda Y, Makita K, Takamatsu K, Horiguchi F, Nozawa S. Decreased bone mineral density associated with early menopause progresses for at least ten years: cross-sectional comparisons between early and normal menopause women. *Bone* 1996;18:227-31.
- [37] Pouilles JM, Trémollières F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner Res* 1994; 9:311-315.
- [38] Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2009;14:567-71.
- [39] Papat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, Troendle JF, Nelson LM. Bone mineral density in estrogen deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;14:567-71.
- [40] Tuppurainen M, Kröger H, Honkanen R, Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, Alhava E. Risks of perimenopausal fractures: a prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:624-8.
- [41] Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Jonell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1172-80.
- [42] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [43] Christin-Maitre S. The role of hormone replacement therapy in the management of premature ovarian failure. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:60-1.
- [44] Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Practice Research Clinical Obstet and Gynaecology* 2009;23:129-140.
- [45] Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual disorder in surgically menopausal women: a randomised, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-89.

- [46] Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Calis KA, Corrigan EC, Troendle JF, Nelson LM. Sexual function in young women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2008;90:1805-11.
- [47] Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3697-3716.
- [48] Allison MA, Manson JE, Langer RD, Carr JJ, Rossouw JE, Pettinger MB, Phillips L, Cochrane BB, Eaton CB, Greenland P, Hendrix S, Women's Health initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy : the Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study. *Menopause* 2008;15:639-47.
- [49] Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos, Michalis LK. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure : normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907-13.
- [50] Osterg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement therapy in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557-64.
- [51] Clarkson TB, Anthony MS, Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(S13):53-7.
- [52] Maki PM. The timing of estrogen therapy after ovariectomy implication for neurocognitive function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:494-5.
- [53] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C; PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005;12:12-7.
- [54] Sacks Ng C, Turner C, Reddy N, Panay N. Impact of alarmist media on HRT use for premature menopause. Abstract of 20th Meeting of the ESHRE, Berlin Germany. *Hum Reprod* 2004;i42.
- [55] Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, de Villiers T, Naftolin F, Gompel A, Farmer R, Barlow D, Tan D, Maki P, Lobo R, Hodis H, on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions. *Climacteric* 2008; 11:267-72.
- [56] Van de Weijer PH. Risks of hormone therapy in the 50-59 year age group. *Maturitas* 2008;60:59-64.
- [57] Ewertz M, Mellemejaer L, Poulsen AH, Friis S, Sorensen HT, Pedersen L, McLaughlin JK, Olsen JH. Hormone use for menopausal and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:1293-7.
- [58] Bösze P. Hormone therapy and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599-2600.
- [59] Speroff L, Kenemans P, Burger HG. Practical guidelines for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2005;51:4-7.
- [60] Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Scheider HP, Gambaccini M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-94.
- [61] Canadian Consensus Conference on Menopause. *JOGC* 2006;28:S75-78.
- [62] Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986;314:1615-204.
- [63] Mishell DR, Nakamura RM, Crosignani PG, Stone S, Kharma K, Nagata Y. Serum gonadotropin and steroid patterns during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:60-5.
- [64] Studd J. Are the benefits of low-dose estrogens really proven? *Climacteric* 2008 Oct;11(5):438.
- [65] L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008;60:185-201.
- [66] Shiffren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derko C, Bearson P, Kakos N, O'Neill S, Levine S, Wekselman K, Buch A, Rodenberg C, Kroll R. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: result from the INTIMATE NMI Study. *Menopause* 2006;13:770-79.