

*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*

Doit-on préserver les ovaires en cas de chirurgie utérine pour pathologie bénigne après 40 ans ?

J. MUHLSTEIN, J.S. KRAUTH, D. RAUDRANT *
(Pierre-Bénite)

Résumé

La question de l'ovariectomie bilatérale se pose lors de la réalisation d'une hystérectomie pour pathologie utérine bénigne après 40 ans. En pré-ménopause, ses bénéfices en termes de prévention des cancers ovariens et mammaires sont à mettre en balance avec les risques liés à la ménopause induite par cette castration chirurgicale. En pratique courante, en population générale, nous préconisons de ne pas la réaliser avant 45 ans. En post-ménopause se discute principalement la possibilité d'une carence androgénique précipitée par l'ovariectomie. Néanmoins, nous préconisons de la réaliser en cas de chirurgie utérine pour pathologie bénigne. Une supplémentation hormonale œstrogénique seule, voire androgénique, est à envisager en fonction du terrain et des souhaits de la patiente après ovariectomie bilatérale.

Centre hospitalier Lyon-Sud - Service de chirurgie gynécologique et oncologique -
Bâtiment 3B - 2^e étage - 165 Chemin du Grand Revoyet - 69495 Pierre-Bénite
* Correspondant : Professeur Daniel Raudrant - daniel.raudrant@chu-lyon.fr

L'ensemble du raisonnement pré-thérapeutique intègre évidemment les données individuelles liées à la patiente, et la décision de l'ovariectomie facultative doit être partagée.

Mots clés : ovariectomie facultative, pré et post-ménopause

Titre courant : ovariectomie facultative après 40 ans

Abstract

The question of the bilateral oophorectomy arises during every hysterectomy for benign uterine pathology after 40 years old. In pre-menopause, its benefits in terms of prevention of ovarian and mammary cancers are to be put in balance with the risks connected to the menopause induced by this surgical castration. In common practice, in general population, we recommend not to realize it before 45 years old. In post-menopause, the possibility of an androgenic deficiency precipitated by the oophorectomy is mainly discussed. Nevertheless, we recommend to realize it in case of uterine surgery for benign pathology. A single oestrogenic hormonal supplementation, even androgenic, could be proposed according to the patient's history and wishes, after bilateral oophorectomy. The whole pre-therapeutic reflection integrates obviously the patient's individual data, and the decision of elective oophorectomy must be shared.

Keywords: elective oophorectomy, pre- and post-menopausal

INTRODUCTION

L'hystérectomie est l'intervention gynécologique la plus fréquemment réalisée chez la femme en dehors de la grossesse [1]. On estime à 60-70 000 le nombre d'hystérectomies annuelles en France, ce chiffre restant relativement stable (passé de 62 500 à 72 674 par an entre 1978-1982 et 1992 [2]) malgré les alternatives thérapeutiques émergentes [3, 4].

La question de l'ovariectomie associée à l'hystérectomie pour pathologie bénigne se pose selon deux modalités. **L'ovariectomie facultative** sera l'objet de ce travail ; elle concerne les sujets à risque non majoré de cancer de l'ovaire.

Pour la patiente à risque majoré de cancer de l'ovaire (porteuse du gène muté BRCA1 ou 2, HNPCC, aux antécédents personnels de cancer du sein ou aux antécédents familiaux de cancer de l'ovaire au premier degré), pourra être proposée l'**ovariectomie prophylactique**, qui ne sera pas étudiée ici [5].

La réalisation d'une ovariectomie n'expose pas, en théorie, à un sur-risque chirurgical (besoins transfusionnels, complications postopératoires) [6]. Elle peut cependant compliquer le geste opératoire, en particulier par voie vaginale.

Elle prévient logiquement la survenue de toute pathologie ovarienne, mais est à l'origine d'une ménopause prématurée, avec ses conséquences gynécologiques et systémiques, lorsqu'elle est réalisée avant la ménopause naturelle. Après la ménopause, l'ovariectomie pourrait être, selon certains auteurs, à l'origine d'une carence androgénique.

L'âge (et le statut hormonal) des patientes est un élément capital de la décision de conservation ovarienne. Outre le statut hormonal de la patiente et les éventuels facteurs de risque de celle-ci (oncogynécologiques et cardiovasculaires), il semble que la voie d'abord chirurgicale mise en œuvre pour permettre l'hystérectomie ait une importance dans la réalisation de l'ovariectomie.

Une proposition peut finalement être formulée en fonction de l'âge de la patiente et d'éventuels facteurs de risque. Les effets indésirables liés à une castration précoce seront prévenus par une supplémentation hormonale, actuellement sûre et efficace.

1. LES CONSÉQUENCES D'UNE HYSTÉRECTOMIE CONSERVATRICE APRÈS 40 ANS

1.1. Diminution du risque de cancer ovarien

La simple réalisation d'une hystérectomie, même conservatrice, réduit en soi le risque de survenue de cancer de l'ovaire de l'ordre de 40 % [7]. Même si cette donnée reste controversée, l'odd ratio de la réduction du risque de cancer épithélial ovarien par l'hystérectomie conservatrice a été évalué à 0,6 %, et passe à 0,5 % à partir de 15 ans après la chirurgie [8].

1.2. Perturbations hormonales

L'hystérectomie semble provoquer, à elle seule, des désordres hormonaux. Ainsi, les taux de stéroïdes sexuels (testostérone, androstènedione et œstradiol) sont diminués un an après, qu'elle soit conservatrice ou non [9]. Jusqu'à 30 % des femmes bénéficiant d'une hystérectomie conservatrice vont souffrir de symptômes post-ménopausiques dans les 24 mois suivant l'intervention [10]. De même, la densité osseuse peut être réduite après hystérectomie conservatrice [10]. Enfin, même si ces notions restent controversées, une équipe a montré que la réalisation de l'hystérectomie anticipait l'âge de la ménopause de 4 ans, et de plus encore en cas d'ovariectomie unilatérale associée [11]. Par ailleurs, 6 mois après une hystérectomie abdominale avec ovariectomie unilatérale, 35 % des patientes ont un fonctionnement ovarien perturbé [12].

Même en post-ménopause, dans les 6 mois suivant une hystérectomie non conservatrice, certains notent des effets indésirables sur les fonctions sexuelles, sans que l'œstrogénothérapie substitutive ne permette une amélioration [13]. Par contre, aucun effet n'est observé sur la perte osseuse [14]. Enfin, certains décrivent une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes climatiques après hystérectomie conservatrice [15].

2. LES CONSÉQUENCES DE L'OVARIECTOMIE AVANT LA MÉNopause

2.1. État des lieux

Avant l'âge de la ménopause, l'attitude vis-à-vis des ovaires en cas de chirurgie utérine pour pathologie bénigne diffère d'un continent à l'autre. La fréquence de l'ovariectomie facultative a plus que doublé depuis les années 60, aux États-Unis [7, 16], où environ 300 000 femmes [7], 78 % des patientes âgées de 45 à 64 ans [17], subissent ce geste chaque année. La tendance européenne est plus modérée : alors qu'après 50 ans les équipes s'accordent à retirer les ovaires, les hystérectomies sont généralement conservatrices entre 45 et 50 ans [4, 6]. En France, au moins deux séries rétrospectives ont évalué le taux d'hystérectomies non conservatrices. Moins d'un tiers des hystérectomies est associé à une ovariectomie bilatérale. Pour Martin *et al.* [4],

sur 682 patientes, seules 27,8 % subissent une ovariectomie facultative, tous âges confondus : 3,2 % avant 45 ans, 18,0 % entre 45 et 50 ans et 55,6 % au-delà de la cinquantaine. Pour Boukerrou *et al.* [1], sur 453 hystérectomies, 27,4 % sont non conservatrices.

2.2. Bénéfices

2.2.1. Prévention des cancers de l'ovaire et du sein

En 2002, l'incidence du cancer ovarien était de 10 à 12 pour 100 000 dans le monde, en faisant le 6^e cancer féminin et la 7^e cause de décès par cancer [18].

Plusieurs auteurs s'accordent pour estimer à 5-10 % la proportion de cancers ovariens qui auraient pu être prévenus par une ovariectomie bilatérale réalisée lors d'une chirurgie antérieure [10, 19] (hystérectomie, ovariectomie unilatérale, césarienne, résection digestive).

Il semble qu'environ 1 000 cas de cancers ovariens pourraient être prévenus chaque année, aux États-Unis, si une ovariectomie facultative était réalisée chez toutes les patientes subissant une hystérectomie après 40 ans (extrapolation d'une revue de la littérature où 138 cas de cancers ovariens auraient été prévenus par un tel geste, sur un total de 2 632 cas [20]) [5].

L'estimation du nombre d'ovariectomies bilatérales nécessaires pour éviter un cas de cancer de l'ovaire est très variable dans la littérature (de 60 à 500), ce bénéfice étant d'autant plus grand que l'ovariectomie est réalisée précocement.

Enfin, l'ovariectomie bilatérale diminue également le risque de néoplasie mammaire du fait des modifications hormonales qu'elle occasionne [6, 7, 21].

2.2.2. Autres bénéfices

L'ovariectomie facultative réalisée avant la ménopause semble prévenir la survenue de pathologies ovariennes organiques. Elle supprime également les douleurs pelviennes chroniques liées à d'éventuelles adhérences péri-ovariennes et le syndrome prémenstruel de la pré-ménopause [6]. 1 à 8 % des patientes bénéficiant d'une hystérectomie conservatrice des ovaires seront réopérées pour une pathologie gonadique organique bénigne [5]. L'incidence globale de la pathologie ovarienne sur ovaire conservé a été estimée à 3,95 % [22]. Ce risque serait doublé en cas de conservation d'un seul ovaire,

comparé à la conservation des deux [5, 22]. Les patientes souffrant d'endométriome, « d'inflammation » pelvienne et d'algies pelviennes chroniques sont plus à risque de réintervention [5].

2.3. Inconvénients

2.3.1. Ménopause induite

L'ovariectomie bilatérale induit une ménopause brutale en l'absence de THM et pose plusieurs problèmes : les symptômes climatériques et la morbi-mortalité.

En France, l'ovariectomie prophylactique est réalisée relativement fréquemment avant la ménopause comme le montre l'étude E3N [23] : l'âge moyen de la ménopause (chirurgicale) est de 46 ans et en cas de ménopause naturelle de 50 ans.

a) Symptômes climatériques

La carence œstrogénique liée à la ménopause, naturelle ou chirurgicale, s'accompagne d'un cortège de symptômes avec une intensité variable (bouffées vasomotrices, sécheresse des muqueuses...).

La carence androgénique, que certains observent après la ménopause [17, 24-26], pourrait être à l'origine d'une altération du sentiment de bien-être, d'une dépression, d'une baisse d'énergie, d'une baisse de la masse et de la force musculaire, d'une diminution du désir sexuel, de la réceptivité sexuelle, de l'excitation sexuelle et de l'orgasme, d'une dépilation pubienne, et d'altérations cognitives et mnésiques [27]. Cette dernière symptomatologie reste cependant difficile à distinguer de celle accompagnant la chute du taux d'œstrogènes.

b) Morbidité

Il a été démontré que l'ovariectomie avant la ménopause naturelle majorait le risque (Tableau 1) [5, 16, 17, 21] :

- de maladies cardiovasculaires (fait controversé dans la méta-analyse de Jacoby *et al.* [28]),
- de cancer du poumon,
- d'ostéoporose et de fractures osseuses,
- d'altération des fonctions cognitives ou de démence (même en cas de THM) [7, 29, 30],
- d'affection du bien-être psychologique et de déclin de la fonction sexuelle.

Le traitement œstrogénique pourrait prévenir certaines de ces affections [16].

c) Mortalité

L'ovariectomie en pré-ménopause majore le risque de décès prématuré, toutes causes confondues [5, 7, 16, 21, 29, 30].

Les patientes de moins de 45 ans bénéficiant d'une ovariectomie unilatérale ont un risque réduit de mortalité cardiovasculaire alors que ce risque est majoré en cas d'ovariectomie bilatérale (sauf en cas de THM) [7, 31]. Parker *et al.* [21] observent un décès supplémentaire pour neuf ovariectomies réalisées.

Avant l'âge de 45 ans, l'ovariectomie non substituée s'accompagne donc d'une sur-mortalité globale liée à l'élévation des maladies cardiovasculaires, des cancers du poumon, de l'ostéoporose, de la pathologie neuro-psychiatrique, non compensée par la diminution des cancers de l'ovaire et du sein.

Tableau 1 - Balance bénéfico-risques de l'ovariectomie bilatérale facultative
Table 1 - Risks-benefits balance for facultative bilateral oophorectomy

Statut hormonal	Réduction du risque de	Majoration du risque de
Pré-ménopause	Cancer ovarien	Mortalité globale avant 45 ans
	Cancer du sein	Maladie cardiovasculaire avant 45 ans
	Pathologie ovarienne organique	Altération des fonctions cognitives
	Douleurs, syndrome pré-menstruel...	Syndrome parkinsonien
		Ostéoporose et fractures
		Symptômes psychiatriques
		Altération des fonctions sexuelles
		Carence œstrogénique ?
Post-ménopause	Cancer ovarien	Carence œstrogénique ?
	Pathologie ovarienne organique	Carence androgénique ?
		Mauvais vécu psychologique
Ce tableau ne tient pas compte de l'éventuelle œstrogénothérapie substitutive This table does not take into account the possible substitutive estrogenotherapy		

2.3.2. Altération du bien-être

Pour certains, l'ovariectomie bilatérale semble prédisposer à un risque plus fréquent d'aggravation des fonctions sexuelles (perturbations de la libido et de la réponse orgasmique notamment) et à une diminution du bien-être psychologique [32]. L'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) considère que l'activité sexuelle et l'image corporelle sont altérées en cas d'ovariectomie bilatérale avant 45 ans, alors que la qualité de vie n'est pas affectée après cet âge [3].

Cependant, d'autres auteurs affirment l'absence d'effet néfaste de la castration sur le bien-être psychologique et sexuel [5, 9, 33]. Aziz *et al.* [34] vont même jusqu'à avancer une amélioration du bien-être en cas d'hystérectomie avec ovariectomie bilatérale (et traitement hormonal substitutif recommandé en cas d'apparition de symptômes climatiques), en termes d'humeur et d'état de santé global.

Ces données contradictoires permettent difficilement de tirer d'éventuelles conclusions puisque, bien souvent, les études ne peuvent être comparées entre elles du fait de l'absence de précisions concernant le THM (Quelles patientes en ont bénéficié ? Modalités pratiques ?). Ainsi, par exemple, aux États-Unis, les patientes issues de milieux défavorisés sont ovariectomisées à un âge plus jeune, en cas d'hystérectomie, mais se voient peu prescrire un THM...

2.4. Supplémentation en cas d'ovariectomie avant ménopause

Bien que mal précisée dans les études, l'œstrogénothérapie substitutive semble s'imposer dans tous les articles concernant l'ovariectomie facultative avant la ménopause naturelle. En cas d'ovariectomie facultative associée à l'hystérectomie, l'association d'un progestatif pour la prévention du cancer de l'endomètre est inutile [35].

Il semble bénéfique d'initier un THM précocement après la castration chez les femmes de 40 ans à 50 ans bénéficiant d'une hystérectomie non conservatrice pour pathologie utérine bénigne [10]. L'usage d'œstrogènes par voie transdermique (gel ou patch) est préféré. Les effets de cette opothérapie substitutive à base d'œstrogènes seuls n'ont cependant pas été évalués chez les femmes de moins de 50 ans dans des essais randomisés contrôlés [5].

Cette substitution reste globalement bénéfique malgré une légère majoration du risque de cancer du sein noté dans certaines études. Le

risque relatif de néoplasie mammaire a, en effet, été estimé entre 1,14 et 1,66 [23, 37-39] et il semble augmenter avec la durée du traitement [37, 38]. Ce sur-risque serait minoré par la prise d'œstrogènes seuls par rapport à l'usage d'une association œstro-progestative [38, 39]. Il serait plus faible chez les femmes en ménopause artificielle (castration chirurgicale) que chez les patientes ménopausées naturellement [23].

Avant de réaliser une ovariectomie facultative, il faudra s'assurer que la patiente accepte l'œstrogénothérapie substitutive et sera compliant au traitement [40, 41]. Celui-ci sera poursuivi jusqu'à l'âge moyen de la ménopause. Sa poursuite au-delà de 50 ans relève de la question plus globale du THM.

3. LES CONSÉQUENCES DE L'OVARIECTOMIE APRÈS LA MÉNOPAUSE

La tendance générale, aux États-Unis comme en Europe [4, 6, 17], est à l'ovariectomie bilatérale lors de toute hystérectomie réalisée après la ménopause pour pathologie bénigne.

Le fait de proposer une ovariectomie facultative lors d'une hystérectomie suppose la connaissance exacte de la sécrétion ovarienne après la ménopause.

3.1. Sécrétion de l'ovaire ménopausique

3.1.1. *Physiologie*

À la ménopause, la sécrétion œstrogénique chute de 90 % en 2 à 4 ans [5, 42]. La grande majorité des œstrogènes circulants est alors constituée par l'œstrone issue de l'aromatation des androgènes d'origine ovarienne et surtout surrénalienne (testostérone, androstènedione, déhydroépiandrostérone DHEA, et sulfate de déhydroépiandrostérone DHEA-S) [43].

Par contre, la sécrétion des androgènes diminue progressivement avec l'âge, bien avant la ménopause [27, 44, 45]. Cette chute est accélérée pendant la pré-ménopause. Après la ménopause, les avis divergent concernant la notion de production ovarienne d'androgènes

[46]. Certains ne retrouvent pas de sécrétion ovarienne androgénique significative en post-ménopause [47], alors que d'autres rapportent une activité hormonale androgénique résiduelle [17, 24-26]. Pour ces derniers, la castration serait alors à l'origine d'une diminution de la testostéronémie [5, 48, 49].

L'éventualité de cette carence androgénique en post-ménopause naturelle semble plurifactorielle, notamment du fait de l'origine non strictement ovarienne de la plupart des androgènes. De plus, les effets précis, tant physiologiques que thérapeutiques, de la testostérone n'ont pas tous été démontrés. Enfin, ce déficit androgénique ne serait symptomatique que dans 30 à 50 % des cas, malgré une œstrogénothérapie substitutive adéquate [27].

La question d'une éventuelle carence androgénique post-castration paraît intéressante, mais en fait non complètement résolue et non déterminante dans une décision d'ovariectomie facultative.

3.1.2. La supplémentation androgénique a-t-elle un intérêt ?

La thérapie androgénique substitutive en cas d'insuffisance androgénique a un effet modeste mais certain sur la libido, la satisfaction sexuelle, la qualité de vie et la minéralisation osseuse [46, 50, 51].

La testostérone transdermique est sûre et efficace dans le traitement des désordres du désir sexuel, au moins au début [52]. Elle n'augmenterait pas le risque de cancer du sein et de l'endomètre [46, 51].

À visée substitutive, elle n'a cependant pas encore été approuvée par la Food and Drug Administration [46]. En France, le patch de testostérone Intrinsic® est commercialisé depuis 2008 et a l'autorisation de mise sur le marché « en association avec une œstrogénothérapie, dans le traitement de la baisse du désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement) ».

Notons que, parmi les étiologies des déficits androgéniques, on retrouve les défaillances ovariennes pré-ménopausiques, les ovariectomies, mais aussi le THM œstrogénique (à l'origine d'une augmentation de la Sex Hormone Binding Globulin, donc d'une baisse de la testostérone libre, biologiquement active) [45].

3.1.3. La réduction du risque de cancer de l'ovaire après la ménopause

La réduction du risque de cancer de l'ovaire, même si dépendante de l'âge auquel est réalisée l'ovariectomie bilatérale, reste bénéfique après la ménopause. Elle est plus importante précocement, et diminue

l'âge avançant : 10,9 % des cancers ovariens auraient pu être prévenus par une ovariectomie lors d'une intervention chirurgicale après 40 ans, 6,7 % si la chirurgie avait été réalisée après 45 ans et 4 % après 50 ans [19].

Bien évidemment, le bénéfice en termes de prévention du carcinome ovarien dépend de l'âge auquel est réalisée l'ovariectomie, puisque l'âge moyen de survenue du cancer de l'ovaire est de 59 ans. C'est probablement pour cette raison que la moitié des gynécologues italiens ne réalisent plus d'ovariectomie facultative à partir de 75 ans [6].

3.2. Les facteurs pouvant influencer l'ovariectomie

Aux USA, l'attitude du médecin, de la patiente et de son entourage vis-à-vis des ovaires, la région géographique, le diagnostic motivant l'intervention [53], les caractéristiques individuelles de la patiente (son âge [3], son statut assurantiel, surtout l'absence de couverture ou la couverture minimale, son groupe ethnique) jouent un rôle dans la réalisation de l'ovariectomie.

Le principal facteur influençant la réalisation de l'ovariectomie lors d'une hystérectomie pour pathologie bénigne reste la voie d'abord, ce qui peut poser un problème éthique.

L'hystérectomie par voie vaginale est associée, dans toutes les séries [2, 6, 53, 54], à beaucoup moins d'ovariectomies facultatives que les autres voies d'abord (abdominale et cœlioscopique). Il est probable que la plus grande difficulté technique de l'ovariectomie par voie vaginale explique cette différence. Ainsi, même dans une équipe de formation vaginaliste [4], elle est réalisée presque systématiquement par voie abdominale après 50 ans, mais moins d'une fois sur deux par voie vaginale. Cette même équipe ovariectomise 5,6 % et 0,8 % de ses patientes de moins de 45 ans opérées par voies haute et basse respectivement, contre 85,9 et 45,6 % après l'âge de 50 ans. Boukerrou *et al.* [1] réalisent l'annexectomie bilatérale pour 14,3 % de leurs hystérectomies par voie basse, 53,8 % par voie abdominale et 69 % par laparoscopie.

L'expérience du chirurgien semble également intervenir puisque ceux habitués à réaliser des interventions par voie vaginale réalisent plus souvent l'ovariectomie [6, 54].

CONCLUSION - EN PRATIQUE

En cas de chirurgie utérine pour pathologie bénigne après 40 ans, les bénéfices et risques de l'ovariectomie bilatérale associée sont multiples et intriqués. Certains sont avérés, d'autres discutés. Il est bien évident que de nombreux facteurs individuels interviennent, notamment en matière de risque néoplasique et de qualité de vie.

Avant la ménopause

Avant 45 ans, la surmortalité globale fait que l'ovariectomie ne doit pas être proposée d'autant que l'on ne peut pas affirmer que l'œstrogénothérapie sera prise pendant plus de 5 ans.

Entre 45 et 50 ans, l'ovariectomie facultative relève de l'analyse des facteurs de risque et de la décision partagée. La prise en compte des facteurs de risque tant ovariens que cardiovasculaires aidera à la décision. Il faudra s'assurer, avant de réaliser le geste, que la patiente accepte le principe d'une œstrogénothérapie substitutive jusqu'à l'âge moyen de la ménopause. Une supplémentation androgénique peut être secondairement associée en cas de la baisse de la libido.

Après la ménopause

Il faut proposer systématiquement l'ovariectomie facultative dans les 2 ans qui suivent la ménopause, ne pas s'acharner à la réaliser.

L'ovariectomie unilatérale facultative est à proscrire, quel que soit le statut hormonal. Il ne faut pas s'acharner à la réaliser en cas de difficulté par voie vaginale et après 70 ou 75 ans.

Bibliographie

- [1] Boukerrou M, Lambaudie E, Narducci F, Crepin G, Cosson M. Hysterectomy for benign lesions: what remains for the abdominal route? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001 Oct;30(6):584-9.
- [2] Debodinane P. Hysterectomy for benign lesions in the north of France: epidemiology and postoperative events. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001 Apr;30(2):151-9.
- [3] Garry R. Health economics of hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005 Jun;19(3):451-65.
- [4] Martin X, Gjata A, Golfier F, Raudrant D. Hysterectomy for a benign lesion: can the vaginal route be used in all cases? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999 May;28(2):124-30.
- [5] Swisher E, Reed S. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *ACOG Practice Bulletin - Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists* 2008 Jun;89:1-11.
- [6] Fuso L, Mazzola S, Ferrero A, Magistris A, Jacomuzzi ME, Carus AP et al. Attitudes of Italian gynaecologists towards prophylactic oophorectomy at hysterectomy for non-malignant conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Jan 1;124(1):82-7.
- [7] Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Oct;7(10):821-8.
- [8] Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M et al. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 May;97(2):318-22.
- [9] Aziz A, Brannstrom M, Bergquist C, Silfverstolpe G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril* 2005 Apr;83(4):1021-8.
- [10] Piver MS. Prophylactic oophorectomy: reducing the US death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist* 1996;1(5):326-30.
- [11] Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG* 2005 Jul;112(7):956-62.
- [12] Bukovsky I, Halperin R, Schneider D, Golan A, Hertzianu I, Herman A. Ovarian function following abdominal hysterectomy with and without unilateral oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Jan;58(1):29-32.
- [13] Celik H, Gurates B, Yavuz A, Nurkalem C, Hanay F, Kavak B. The effect of hysterectomy and bilaterally salpingo-oophorectomy on sexual function in post-menopausal women. *Maturitas* 2008 Dec 20;61(4):358-63.
- [14] Kritz-Silverstein D, von Muhlen DG, Barrett-Connor E. Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas* 2004 Jan 20;47(1):61-9.
- [15] Chalmers C. Does hysterectomy in a premenopausal woman affect ovarian function? *Med Hypotheses* 1996 Jun;46(6):573-5.
- [16] Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int* 2008 Sep;14(3):111-6.
- [17] Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Jun;50(2):354-61.
- [18] World Cancer report 2008: World Health Organization - International Agency for Research on Cancer 2008.
- [19] Rozario D, Brown I, Fung MF, Temple L. Is incidental prophylactic oophorectomy an acceptable means to reduce the incidence of ovarian cancer? *Am J Surg* 1997 Jun;173(6):495-8.
- [20] Sightler SE, Boike GM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991 Oct;78(4):681-4.
- [21] Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009 May;113(5):1027-37.
- [22] Plockinger B, Kolbl H. Development of ovarian pathology after hysterectomy without

- oophorectomy. *J Am Coll Surg* 1994 Jun; 178(6):581-5.
- [23] Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005 Apr 10;114(3):448-54.
- [24] Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Aug;92(8):3040-3.
- [25] Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jul;80(7):2163-7.
- [26] Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritzer-Silverstein D, von Muhlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Feb; 85(2):645-51.
- [27] Al-Azzawi F, Palacios S. Hormonal changes during menopause. *Maturitas* 2009 Jun 20;63(2):135-7.
- [28] Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Feb; 200(2):140e1-9.
- [29] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007 Sep 11;69(11):1074-83.
- [30] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology* 2009;33(1): 32-40.
- [31] Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009 Jan-Feb;16(1):15-23.
- [32] Shifren JL. Androgen deficiency in the oophorectomized woman. *Fertil Steril* 2002 Apr;77(4):S60-2.
- [33] Orozco LJ, Salazar A, Clarke J, Tristan M. Hysterectomy *versus* hysterectomy plus oophorectomy for premenopausal women (Review). *The Cochrane Library* 2009(3).
- [34] Aziz A, Bergquist C, Nordholm L, Moller A, Silfverstolpe G. Prophylactic oophorectomy at elective hysterectomy. Effects on psychological well-being at 1-year follow-up and its correlations to sexuality. *Maturitas* 2005 Aug 16;51(4):349-57.
- [35] Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.
- [36] Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009 Jul 1;170(1):12-23.
- [37] Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009 Feb 5;360(6):573-87.
- [38] Fournier A, Hill C, Clavel-Chapelon F. Hormone replacement therapy in menopause and risk of breast cancer. *Bull Cancer* 2003 Oct;90(10):821-31.
- [39] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
- [40] Averette HE, Nguyen HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994 Dec;55(3 Pt 2):S38-41.
- [41] Speroff T, Dawson NV, Speroff L, Haber RJ. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy: effect of changes in compliance with estrogen therapy on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Jan;164(1 Pt 1):165-74.
- [42] Burger H, Woods NF, Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K, Richardson G. Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother* 2007 Nov;7(11 Suppl):S35-43.
- [43] Hutton JD, Jacobs HS, James VH. Steroid endocrinology after the menopause: a review. *J R Soc Med* 1979 Nov;72(11):835-41.
- [44] Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jul; 90(7):3847-53.
- [45] Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002 Apr;77 Suppl 4:S3-5.
- [46] Panzer C, Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically

menopausal women. *J Sex Med* 2009 Jan;6(1):8-18;quiz 9-20.

[47] Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Oct;86(10):5060-6.

[48] Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977 Oct;84(10):769-75.

[49] Studd JW, Chakravarti S, Collins WP. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J* 1978;54 Suppl 2:25-30.

[50] Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. *Fertil Steril* 2002 Apr;77 Suppl 4:S94-9.

[51] Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008 Nov 6;359(19):2005-17.

[52] Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas* 2009 Jul 20;63(3):213-9.

[53] Jacoby VL, Vittinghoff E, Nakagawa S, Jackson R, Richter HE, Chan J et al. Factors associated with undergoing bilateral salpingo-oophorectomy at the time of hysterectomy for benign conditions. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1259-67.

[54] Gross CP, Nicholson W, Powe NR. Factors affecting prophylactic oophorectomy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999 Dec;94(6):962-8.