



Recommandations pour la pratique clinique

Prise en charge des fibromes utérins

Épidémiologie du fibrome utérin : facteurs de risques et fréquence. Impact en Santé Publique

C. Rongières

Service de Gynécologie-Obstétrique, Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical de Schiltigheim,
Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg.

Le léiomyome, communément appelé fibrome, est la tumeur bénigne la plus fréquente chez la femme en âge de procréer. C'est la principale indication d'hystérectomie chez les femmes en pré-ménopause. Dans la littérature, peu d'équipes se sont intéressées à l'épidémiologie du fibrome en particulier sa distribution dans la population, sa fréquence, son impact et son coût en santé publique. Graves [1] écrivait que 20 % des patientes après 40 ans présentaient des fibromes (résultats retrouvés sur des autopsies). Wallach [2] rapporte que 50 % des femmes en post mortem ont des fibromes.

Cramer et Patel [3] décrivent sur une étude anatomopathologique sériée de cent hystérectomies consécutives pour pathologie habituelle, une incidence de fibromes utérins passant de 33 % de diagnostic avant l'intervention à 77 % après étude anatomopathologique (< 1 cm). Ainsi, la réelle incidence de cette pathologie est sous-estimée ou plutôt elle ne prend en compte que les fibromes symptomatiques.

■ FACTEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Âge

La distribution du taux de fibromes en fonction de l'âge est retrouvée à travers les différentes études qui se sont intéressées à différents facteurs associés aux fibromes mais il n'y a pas d'étude à proprement parler sur ce sujet. Ce sont des études cas-témoins où les patientes sont recrutées par le biais d'une indication chirurgicale sauf pour l'étude de Marshall [4] où il s'agissait d'une étude de cohorte, malheureusement,

il ne donne pas le pourcentage d'apparition de nouveaux cas en fonction de l'âge (*tableau I*).

Les pourcentages concordent d'une étude à l'autre et malgré 10 ans d'écart. La présence de fibromes est résolument très importante à partir de 40 ans. L'âge moyen d'apparition du fibrome, sa croissance dans le temps et le caractère unique ou multiple ne sont pas précisés.

Variation ethnique

En 89, Meihalan *et al.* [7] sur une enquête téléphonique de 2 137 patientes sélectionnées sur le registre des permis de conduire, retrouvent 27,3 % de femmes qui ont eu une hystérectomie dont 44 % de femmes noires et 24 % de femmes blanches ($p < 0,01$). Ces femmes noires étaient opérées plus jeunes que les femmes blanches (38,5 vs. 39,6 $p < 0,05$). Kjerulff *et al.* [8] ont regardé s'il existait une différence quand existe des fibromes, entre type négroïde et type caucasien en termes de sévérité, de présence de symptôme et d'âge du diagnostic. Cette étude, d'un niveau

Tableau I

Âge (années)	Lumbiganon (1995) ⁵		Parazzini (1988) ⁶	
	N	%	N	%
< 30	13	1,4	13	4,7
30-39	228	25,1	62	22,5
40-49	555	61	170	61,8
≥ 50	114	12,5	30	10,9

de preuve 3 (NP3) incluait 409 femmes noires et 836 femmes blanches de 18 ans et plus qui ont subi une hystérectomie pour pathologie bénigne dont 301 femmes noires et 281 femmes blanches pour fibromes (*tableau II*).

Les auteurs concluent que les femmes noires ont de plus gros fibromes et en plus grand nombre en dépit du jeune âge du diagnostic et de l'hystérectomie. Lepine *et al.* [11] retrouvent également sur des patientes hystérectomisées entre 1980 et 1993 aux États-Unis 62 % d'hystérectomies pour fibromes chez les femmes noires comparées à 25 % chez les femmes blanches. Marshall *et al.* [9] enfin ont suivi une cohorte de 95 061 femmes de 89 à 93 à l'aide de questionnaire, 4 181 nouveaux cas de fibromes ont été recensés. Si on ajustait au BMI (Body Mass Index), à l'âge de la première et de la dernière naissance, à l'infertilité, à l'âge de la première contraception orale et à la consommation d'alcool, le taux de diagnostic de fibromes par échographie ou hystérectomie chez la femme noire est significativement augmenté avec un Risque Relatif de 3,25 (95 % IC 2,71-3,88) par rapport aux femmes blanches. Il n'y a pas d'explication à cet excès de fibromes chez les femmes noires.

Dans ce sens, Sadan *et al.* [10] n'ont pas trouvé de différence significative entre la concentration des récepteurs en œstrogène de leur myome et leur myomètre. La concentration des récepteurs en progestérone est significativement plus élevée sur les myomes que sur le myomètre ($p < 0,03$). Entre femmes noires et femmes caucasiennes il n'y a pas de différence de concentration des récepteurs sur les myomes. Par contre ils ont montré que la concentration des récepteurs en œstrogènes ($p < 0,005$) et en progestérone ($p < 0,005$) sur le myomètre normal était significativement plus élevée chez les caucasiennes. Ainsi, ils suggèrent une étiologie différente de l'apparition des

fibromes dans ces deux populations ; génétique probablement dans les deux groupes. Le taux de récepteurs en œstrogènes pour le type négroïde et une altération du métabolisme des stéroïdes pour le type caucasien pourraient promouvoir la croissance du fibrome. Au total les femmes de race noire développent plus de fibromes, plus jeunes et plus gros que les femmes de race blanche. Le travail de Kjerulf le démontre avec un niveau de preuve 3 (NP3).

Histoire familiale

Vikhlyeva *et al.* [11] rapportent une prédisposition familiale (NP2). Ils montrent que les fibromes sont 2,2 fois plus fréquents quand, dans la famille au premier degré on retrouve des femmes avec 2 fibromes ou plus (97 familles, 97 patientes et 118 membres de leur famille). Le risque est de 1,94 pour les sœurs et 2,12 pour les filles. Ils retrouvent également, associé à la présence de fibromes et de prédisposition familiale, le syndrome des ovaires polykystiques. Lumbiganon *et al.* [5] retrouvent un RR de 4,02 (95 % IC 3,02-5,36) quand il existe une histoire familiale de fibromes (909 patientes et 2 696 témoins) (NP3).

Les facteurs socio-économiques, l'éducation et le stress

Luoto *et al.* [12] sur une population de 8 663 hystérectomies effectuées en 1988 et comparée aux femmes de plus de 35 ans vivant en Finlande, retrouvent 48 % d'hystérectomies pour fibromes et une corrélation positive entre revenu familial et hystérectomie pour myomes. De plus, une large proportion de ces femmes étaient opérées en hôpital privé. Cette étude exclut de fait toutes les patientes non opérées qui présentent des fibromes. On peut tout au plus en conclure que les patientes qui en ont les moyens financiers ont plus recours à l'hystérectomie que les femmes aux revenus moindres.

Kamioski *et al.* [13] ont publié en langue polonaise que sur 72 femmes présentant des fibromes comparées à 45 femmes sans fibrome, le surpoids ($p < 0,001$), l'inactivité physique et le travail intellectuel avec le stress qu'il produit, étaient des facteurs de risque de développement des fibromes. Ne pouvant se référer à l'article, il reste à souhaiter que ces facteurs soient indépendants.

Lumbiganon *et al.* [5] sur leur population ont retrouvé une association positive entre vie professionnelle et fibromes, éducation et fibromes (respectivement RR 1,6 (1,21-2,27) et RR 3,46 (2,22-5,41) pour

Tableau II

	Femmes noires (n = 301)	Femmes blanches (n = 281)	P
Présence de fibromes	89 %	59 %	
Âge du diagnostic	37,5 ans	41,6 ans	< 0,001
Âge de l'hystérectomie	41,7 ans	44,6 ans	< 0,001
Poids de l'utérus	420,8 g	319,1 g	< 0,001
≥ 7 fibromes	57 %	36 %	< 0,001
Anémie (Ht < 35 %)	56 %	38 %	< 0,001
Douleurs pelviennes	59 %	41 %	< 0,001

des patientes qui ont ≥ 7 ans d'études). On peut émettre l'hypothèse qu'une femme qui a fait de longues études et qui travaille aura des grossesses plus tardives voire pas de grossesse (tableau III).

Une étude de Fellman [14] en 83 portant malheureusement sur peu de patientes a comparé un groupe de femmes avec des fibromes ($n = 30$) et un groupe de femmes avec un prolapsus génital ($n = 30$) en termes de facteurs socio-économiques, anamnésiques et psychologiques. Les patientes avec fibromes ont vécu leur enfance près des villes ($p < 0,01$), ont de meilleures relations avec leur mari ($p < 0,01$), ont des maris du même âge ou plus jeunes qu'elles ($p < 0,01$). 60 % d'entre elles déclarent avoir souhaité devenir mère alors qu'aucune des femmes présentant un prolapsus n'en parlent (elles avaient toutes des enfants). L'auteur discute le fibrome comme une éventuelle compensation de la frustration de l'absence de grossesse par augmentation du volume utérin. C'est toute l'ambiguïté des raisonnements psychanalytiques où la simple constatation de la nulliparité et de la présence de fibromes devient une expression somatique due à l'absence de grossesse voire d'un dérèglement hormonal d'origine psychogène induisant la croissance de fibromes. Il serait cependant intéressant de ne pas négliger ce point de vue car, comme on va le voir, infertilité et nulliparité involontaire sont associées à un RR élevé de fibromes.

Distribution de la localisation des fibromes

Deux études se sont intéressées à la localisation des fibromes et à leur fréquence de répartition. Cramer *et al.* [15] retrouvent une différence en pré et post ménopause entre fibrome du col et fibrome du corps en anatomopathologie après hystérectomie tout venant (0,8 % et 3,7 %). L'étude a porté sur 100 utérus et retrouvé 649 myomes (34 préménopause (514) et 14 post ménopause (135) et dont 67 < 1 cm). Sur ces fibromes du corps environ 89 % étaient fundiques

dans les deux groupes. Les récepteurs aux estrogènes et à la progestérone étaient uniformément répartis. Tiltman [16], sur 661 hystérectomies retrouvent 64,6 % de fibromes (427/661) dont 0,6 % de fibromes cervicaux. Ces deux prévalences similaires permettent de conclure à la rareté des fibromes cervicaux.

FACTEURS INFLUENÇANT LA CROISSANCE DES FIBROMES

Facteurs favorisants

Poids

Dans toutes les études, on retrouve une association positivement significative entre obésité et croissance des fibromes.

Marshall *et al.* [17] publient un RR modéré. Ce risque est positivement associé au gain de poids depuis l'âge de 18 ans et n'est pas en rapport avec le BMI à 18 ans.

Lumbiganon [5] retrouve un RR de 1,46 (95 % IC = 1,19-1,78) pour un BMI entre 25-29. Il ne retrouve pas de différence avec un BMI ≥ 30 mais l'échantillon est petit (tableau IV).

Sato *et al.* [18] attirent l'attention sur la distribution des graisses et les fibromes utérins. Ils ont classé 100 patientes malades et 200 témoins en BMI < ou $\geq 24,0$ et un pourcentage des graisses < ou ≥ 30 %. Il n'y avait pas de fibrome chez les patientes musclées (BMI < 24,0 et pourcentage de graisse < 30 %). Par contre, ils montrent une augmentation du risque de fibromes dans les obésités occultes de femmes ayant un BMI < 24,0 mais un pourcentage de graisse > 30 %, et/ou un index taille/hanche > 0,8.

Shikora *et al.* [19] retrouvent également une augmentation du risque de fibromes avec l'obésité sur une étude rétrospective. Sur 144 patientes opérées pour fibromes (hystérectomie (126) ou myomectomie

Tableau III

	Économiques 1. Revenu élevé 2. Revenu moyen 3. Revenu bas	Éducation 1. Haute (>12 ans) 2. Moyenne (8-12) 3. Basic < 7 Ans 4. Aucune (OR 1,00)	Vie professionnelle 1. Cadres, libéraux 2. Employés spécialisés 3. Ouvriers 4. Sans emploi (OR 1.00)
LUOTO 97 8 663 hystérectomies	54 % [1] vs 38 % [3]	54 % [1] vs 46 % [3]	
KAMIOSKI 93 72 fibromes/35 contrôles			p < 0,05 pour 2 p < 0,001 pour 1
LUMBIGANON 96 910 cas/2 709 contrôles		OR 3,46 (2,22-5,41) pour 1 OR 2,68 (1,66-4,32) pour 2	OR 1,66 (1,21-2,27) pour 1 OR 0,73 (0,57-0,93) pour 3

Tableau IV

BMI (kg/m ²)		≤ 24	24-25,9	26,0-27,9	28,0-29,9	≥ 30
Marshall [17]	N	1 548	458	262	209	481
	OR	1,00	1,16	1,21	1,36	1,23
	IC 95 %		(1,03-1,31)	(1,05-1,4)	(1,16-1,59)	(1,09-1,39)
Lumbiganon [5]	N	674		183		53
	OR	1,00		1,46		1,03
	IC 95 %			(1,19-1,78)		(0,74-1,44)

(18)) 51 % des patientes étaient obèses dont 30 % étaient sévèrement obèses (> 150 % du poids idéal). Ils ont comparé la moyenne du poids de ces 144 patientes à la moyenne du poids aux États-Unis, ce qui est très significativement différent ($p < 0,0002$). Ils évoquent une possible contribution du métabolisme des estrogènes chez les obèses dans la croissance des fibromes mais cela n'explique pas le facteur déclenchant initial.

Vie génitale et fertilité

Les facteurs significativement associés aux fibromes sont des premières règles jeunes < 12 ans (≤ 10 OR = 1,35 (95 % IC = 1,19-1,53), 11 ans OR = 1,16 (1,04-1,28) [4], la nulliparité volontaire et l'infertilité OR = 1,44 (1,24-1,68). L'infertilité augmente le risque de fibromes avec un RR 1,26 (1,15-1,37).

Samadi *et al.* [20] rapportent que les frottis cervico-vaginaux, la contraception orale et un niveau d'études élevé sont des marqueurs de bon suivi médical et sont associés au diagnostic et au traitement des fibromes. Lumbiganon *et al.* [5] sont les premiers à incriminer la ligature des trompes dans une légère augmentation du risque de fibromes qu'il décrit comme de peu d'importance par rapport aux avantages de la ligature tubaire.

Facteurs protecteurs

Parité

La réduction du risque de fibromes est liée à la parité et ce risque diminue avec le nombre de naissances [4-6]. Lumbiganon *et al.* [5] décrivent qu'avec plus de 5 accouchements, on diminue le risque avec un OR = 0,21 (95 % IC = 0,12-0,35). L'âge tardif de la dernière grossesse diminue le risque (Parizzini ≥ 30 ans OR = 0,5 [0,3-0,8]). Parizzini [21] montre également que le risque relatif diminue avec le nombre d'avortements induits (OR 0,6 [0,4-0,9]). Le ris-

que de récurrence après intervention chirurgicale passe de 15 % à 30 % si la patiente n'a pas eu de grossesse dans les 10 ans qui suivent [7], [22]. Au total, la grossesse est un facteur protecteur, le nombre élevé de grossesses et l'âge tardif de la dernière grossesse aussi.

Contraception orale

L'utilisation de la contraception orale est controversée. Malgré tout, sur les principales études [4, 5], elle tendrait à diminuer le risque de fibromes en préménopause (respectivement OR 0,49 (95 % IC = 0,31-0,76) et OR = 0,72 (95 % IC = 0,61-0,84). Chiaffarino [23] et Parazzini [24] montrent qu'il peut y avoir un effet protecteur modéré non significatif pour l'un, et en tout cas pas d'association entre contraception orale et fibromes pour l'autre.

Le faible poids [18], l'âge tardif des premières règles [4] sont encore des facteurs protecteurs.

Tabac

Le tabac est incontestablement associé à une diminution du risque dans toutes les études. Parazzini *et al.* [25] montrent une fréquence des fibromes moins importante chez les fumeuses (< 10 cig/j OR 0,5 (0,4-0,8 ≥ 10 cig/j OR 0,5 [0,4-0,7]) par rapport aux non fumeuses. Les fumeuses sont généralement plus minces mais l'ajustement au BMI des fumeuses ne modifie pas le RR qui reste toujours bas (> 25 kg/m² OR 0,6 (0,3-0,9)). Lumbiganon *et al.* [5] retrouvent un OR 0,49 (95 % IC = 0,31-0,76). Marschall [17] sur une étude de cohorte ne retrouve pas de facteur protecteur du tabac. Il incrimine le fait qu'il n'a pris que des femmes en préménopause contrairement aux autres études qui ont inclus des patientes jusqu'à plus de 60 ans. Mais si on considère que le pourcentage de fibromes en postménopause concerne entre 2 à 15 % des femmes même si le tabac rajeunit l'âge de la ménopause, il serait étonnant que sur si peu de patientes ménopausées avec fibromes, cela puisse modifier

les résultats d'une cohorte. Le tabac agit comme un anti-estrogène, d'ailleurs il est décrit une ménopause chez la fumeuse plus précoce de 3 ans [17, 21] et un moindre risque de développement de pathologies estrogène-dépendantes [26, 27].

■ L'IMPACT SOCIAL

Les fibromes étaient traités efficacement jusqu'à maintenant de façon chirurgicale et constituaient la principale cause des hystérectomies [5, 7, 9, 10, 28, 29]. Wilcox [29] calcule un taux de 58 hystérectomies pour 10 000 femmes aux États-Unis, taux qui reste stable de 88 à 90 (1,7 million de femmes hystérectomisées). Dans 43 % (femmes de 35-44 ans) et 53 % (femmes de 45-54) des cas, l'indication de l'hystérectomie est due à la présence de fibromes. La mortalité est faible et les complications sont variables selon l'organe voisin touché et la voie d'abord. Le coût d'une prise en charge thérapeutique doit mettre en jeu les traitements médicaux, le traitement de l'anémie comprise, la prise en charge de l'intervention et ces complications éventuelles, l'arrêt de travail mais aussi son impact psychologique aussi bien avant qu'après une intervention radicale. L'utilisation de traitements conservateurs (hystéroscopie opératoire, embolisation, agonistes de la GnRH) engendrant un risque de récurrence, reste à évaluer.

■ CONCLUSION

Les fibromes sont pourvoyeurs d'hystérectomies. Ils sont plus fréquents chez les femmes noires et il existe une prédisposition familiale. Les facteurs de risques associés sont clairement l'obésité et l'infertilité, le rôle de la pilule reste encore controversé et on peut conclure qu'*a priori* quel que soit son effet, il serait de peu d'amplitude. La multiparité et le tabac sont incontestablement des facteurs protecteurs contre la croissance des fibromes. Si les fibromes sont les tumeurs les plus fréquentes chez la femme, leur étude épidémiologique n'a pas encore été entreprise de façon systématisée. L'impact en Santé Publique est suffisamment important pour s'en préoccuper, connaître la relation et les effets conjoints entre les facteurs de risques et les facteurs protecteurs sur la croissance des fibromes. Par une bonne connaissance de ces facteurs, on pourrait prévenir l'apparition des fibromes voire au mieux leur croissance et les symptômes amenant à consulter et à opérer. Cette prévention

doit être une priorité car la pathologie myomateuse est fréquente, coûteuse et entrave la qualité de vie.

■ RÉFÉRENCES

1. Graves WP. Tumors of the uterus. In Curtis A.H (ed.), 1933, *Obstet Gynecol Philadelphia: W.B Saunders*.
2. Wallach EE. Myomectomy. 1992 In Thompson JD & Rock JA (eds) *Te Linde's Operative Gynecology, 7th edn*. London: J.B Lippincott: 647-662.
3. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990; **94**: 435-438.
4. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, Stampfer MJ, Hunter D. A prospective study of reproductive factors and oral contraception use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998; **70**: 432-439.
5. Lumbiganon P, Rugpo S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 1995; **103**: 909-914.
6. Parazini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Epidemiologic characteristics of women with uterine fibroids: a case control study. *Obstet Gynecol* 1988; **72**: 853-857.
7. Meilahn EN, Matthews KA, Egeland G, Kelsey SF. Characteristics of women with hysterectomy. *Maturitas* 1989; **11**: 319-329.
8. Kjerulff KH, Langenberg P, Seidman J.D, Stolley PD, Guzinski GM. Uterine leiomyomas. Racial differences in severity, symptoms and age at diagnosis. *J Reprod Med* 1996; **41**: 483-490.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Hunter D. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 1997; **90**: 967-973.
10. Sadan O, van Iddekinge B, Savage N, Robinson M, Zakut H. Ethnic variation in estrogen and progesterone receptor concentration in leiomyoma and normal myometrium. *Gynecol Endocrinol* 1988; **2**: 275-282.
11. Vihlyayeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; **51**: 127-131.
12. Luoto R, Keskimäki I, Reunanen A. Socioeconomic variations in hysterectomy: evidence from a linkage study of the Finnish hospital discharge register and population census. *J Epidemiol Community Health* 1997; **51**: 67-73.
13. Kaminski BT. Evaluation of the influence of certain epidemiologic factors on development of uterine myomas. *Wiad Lek* 1993; **46**: 592-596.
14. Fellman M, Battagay R, Rauchfleisch U, Mall Haefeli M. Comparative socioeconomic, anamnestic and psychological studies of patients with uterine myoma and uterine prolapse. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr* 1983; **132**: 105-115.
15. Cramer SF, Patel A. The nonrandom regional distribution of uterine leiomyomas: a clue to histogenesis. *Hum pathol* 1992; **23**: 635-638.
16. Tiltman AJ. Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency. *Int J Gynecol Pathol* 1998; **17**: 231-234.
17. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, Willett WC, Hunter DJ. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology* 1998; **9**: 511-517.

18. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *J Epidemiol* 1998; *8*: 176-180.
19. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; *7*: 251-255.
20. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: case-control study. *Am J Public Health* 1996; *86*: 858-862.
21. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factor and risk of uterine fibroids. *Epidemiology* 1996; *7*: 440-442.
22. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1991; *98*: 385-389.
23. Chiaffarino F, Parazzani F, LaVecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception* 1998; *57*: 11-18.
24. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Rabaiotti M, Luchini L, Villa A, Fedele L. Uterine myomas and smoking results from Italian Study. *J Reprod Med* 1995; *41*: 316-320.
25. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992; *79*: 430-433.
26. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; *162*: 502-514.
27. Vollenhoven B. Introduction: the epidemiology of uterine leiomyomas. *Baillere Clin Obstet Gynecol* 1998; *12*: 169-176.
28. Parazini F, Negri E, La Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992; *15*: 141-145.
29. Wicox LS, Koonin LM, Pokras R, Strauss LT, Xia Z, Peterson H. Hysterectomy in the United States, 1988-1990. *Obstet Gynecol* 1994; *83*: 549-555.