

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2019
Par M^{elle} SARAZIN Alice.**

**LE TRAITEMENT DES SYMPTÔMES DE LA MENOPAUSE
CHEZ LA FEMME :
Balance bénéfiques/risques**

Membres du jury :

Président : Mme MARTIN Françoise, *Maitre de conférences en physiologie*, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme HELLEBOID Audrey, *Maitre de conférences en physiologie*, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : Mme FRIMAT Catherine, *Docteur en pharmacie*
Mr RONGER François, *Docteur en pharmacie*



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

Assistants Hospitaliers Universitaires

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Madame Martin Françoise,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury.

A Madame Helleboid Audrey,

Merci pour votre accompagnement tout au long de cette thèse, merci de m'avoir accordé de votre temps. Ce travail n'aurait pas été ce qu'il est aujourd'hui sans vos précieux conseils.

A Catherine,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous m'avez appris les bases du métier de pharmacien. Je suis reconnaissante d'avoir partagé toutes ces années avec vous et d'avoir pu réaliser mon stage professionnel dans votre officine malgré les embûches que vous avez dû surmonter.

A François,

Merci d'avoir accepté d'être présent ce jour. Nous avons partagé de belles années durant mes stages et je pense que je ne suis pas prête de les oublier. Merci pour tes conseils et le temps que tu m'as accordé pendant toutes ces années.

A Monsieur Tessier Jean-Luc,

Merci pour vos conseils qui m'ont permis de réaliser le questionnaire.

A mes parents,

Sans qui, rien de tout cela n'aurait été possible. Je ne vous serai jamais assez reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour vos encouragements et votre soutien pendant toutes ces années. Je n'aurais jamais assez d'une vie pour vous remercier.

A Jordan,

Merci de m'avoir soutenu pendant ces longues années d'études, tu étais là depuis le début et cela n'a pas toujours été facile pour toi, surtout en période de révisions !! (*Rires*). Merci de m'avoir préparé de bons petits plats pendant ces périodes intenses et d'avoir cru en moi dans les moments de doutes. Nous avons encore énormément de route à parcourir ensemble.

A Leslie,

Merci pour ton soutien durant ces longues années. Sans toi, je ne serais pas là aujourd'hui et je te suis reconnaissante pour cela.

A ma famille, belle-famille, amis,

Merci pour vos encouragements et votre soutien.

A Elise, Karine et Cindy,

Merci pour toutes ces années à vos côtés, mes stages n'auraient pas été pareil sans vous, vous avez rendu ces années d'études plus agréables. Je garde en mémoire énormément de bons souvenirs.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	9
TABLE DES MATIERES.....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
I. GENERALITES.....	19
1. Définitions : les différentes périodes.....	19
a) La péri-ménopause.....	19
b) La ménopause.....	19
c) La postménopause ou ménopause confirmée.....	20
2. Diagnostic.....	20
a) Test à la progestérone.....	20
b) Autotest.....	21
3. Épidémiologie.....	22
II. PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE.....	23
1. Le cycle menstruel.....	23
2. Le cycle ovarien.....	23
a) Phase folliculaire.....	24
b) Phase lutéale.....	24
3. Les hormones associées.....	25
4. Les étapes conduisant à la ménopause.....	25
5. Signes cliniques.....	26
III. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE.....	29
1. Généralités.....	29
2. Arbre décisionnel de mise en route du traitement.....	30
3. Suivi et adaptation du traitement.....	30
4. Les œstrogènes.....	31
a) Administration par voie percutanée.....	31
b) Administration par voie orale.....	32
c) Administration par voie vaginale.....	33
5. Les progestatifs.....	33
a) Administration par voie orale ou vaginale.....	33
b) Le Livial®.....	34
1/ Mécanisme d'action.....	34
2/ Posologie.....	34

3/ Effets indésirables	34
4/ Contre-indications	35
6. Les oestro-progestatifs	36
a) Administration par voie orale	36
b) Administration par voie percutanée	37
7. Les modalités de prise	37
a) Schéma d'administration « avec règles »	37
b) Schéma d'administration « sans règles »	38
c) Durée du traitement.....	38
8. Les bénéfices du traitement.....	39
9. Les effets indésirables	42
a) Pathologie mammaire	43
b) Risque thrombo-embolique veineux	43
c) Cardiopathies ischémiques	44
d) Accidents vasculaires cérébraux	44
e) Fonction cognitive	44
f) Hyperplasie/cancer de l'endomètre	44
g) Cancer de l'ovaire	44
h) Cancers divers (pancréas, cerveau, thyroïde, peau...)	45
i) Autres effets indésirables	45
10. Les contre-indications	45
IV. ETUDES REALISEES SUR LES THM ET RESULTATS.....	47
1. Étude OXFORD (méta-analyse)	47
a) Contexte	47
b) Résultats	47
2. Étude WHI.....	48
a) Contexte	48
b) Résultats	49
3. Million Women Study (Étude MWS).....	49
a) Contexte	49
b) Résultats	50
4. Étude ESTHER.....	50
a) Contexte	50
b) Résultats	51
5. Étude E3N	52
a) Contexte	52
b) Résultats	52
V. TRAITEMENT NON HORMONAL - UNE ALTERNATIVE	53
1. Abufène 400 mg	53

a) Composition et mécanisme d'action	53
b) Posologie	53
c) Informations diverses	53
2. Phytothérapie	54
a) Définition de la phytothérapie	54
b) Utilisation des phyto-estrogènes	54
1/ Les isoflavones	55
2/ Les coumestanes.....	55
3/ Les lignanes	55
c) Plantes utilisées dans le traitement des effets de la ménopause	56
3. Homéopathie	57
a) Définition et histoire.....	57
b) L'homéopathie : 3 principes	57
1/ Le principe de similitude	57
2/ Le principe de l'infinitésimalité	58
3/ Le principe de globalité	58
c) Caractéristiques de l'homéopathie	58
d) Limites de l'homéopathie.....	59
e) Qui peut prescrire l'homéopathie ?.....	59
f) Comment prendre le médicament homéopathique ?.....	59
g) L'homéopathie contre les symptômes de la ménopause	60
4. Aromathérapie	62
a) Généralités	62
b) Mode d'emploi.....	62
c) Précautions d'emploi	63
d) Utilisation pour les symptômes de la ménopause.....	64
1/ Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes	64
2/ Insomnie et fatigue	64
3/ Irritabilité et anxiété.....	65
5. Autres méthodes	66
a) Acupuncture	66
b) L'hypnose.....	66
c) La relaxation.....	66
VI. REGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES DE LA MENOPAUSE	67
1. Pour les bouffées de chaleur	67
2. Pour les troubles du sommeil.....	67
3. Pour les troubles vulvo-vaginaux	67
4. Pour l'entretien du capital osseux	68
a) Alimentation riche en calcium.....	68

b) Alimentation enrichie en vitamine D	68
c) Alimentation riche en protéines	68
5. Pour prévenir la prise de poids et la perte de masse musculaire	68
a) Activité physique	68
b) Alimentation équilibrée	69
VII. ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE.....	71
1. La démarche.....	71
2. Le questionnaire	71
3. Présentation de l'enquête	75
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE.....	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEE : Estrogène Conjugué Équin

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

ESCOF : European Scientific Cooperative On Phytotherapy

ESTHER : EStrogen and THromboEmbolism Risk

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

INSERM : Institut Nationale de la Santé et de la Recherche Médicale

LH : Hormone Lutéinisante

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

MPA : Acétate de Médroxyprogestérone

MWS : Million Women Study

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

THS : Traitement Hormonal Substitutif

WHI : Women Health Initiative

INTRODUCTION

La ménopause est un sujet intéressant car chaque femme affrontera, à un moment donné, cette étape de la vie. Il s'agit d'ailleurs d'un tournant majeur dans la vie d'une femme, qui ne se passe pas sans interrogation. Elle peut également être source d'anxiété notamment en ce qui concerne le traitement hormonal substitutif proposé afin d'améliorer la qualité de vie. Depuis quelques années, ce type de traitement a vu le nombre de prescriptions diminuées en raison de la parution de multiples études mettant en avant leurs effets indésirables. Les femmes entendent alors plusieurs versions concernant les traitements et se retrouvent perdues face à cela. Elles pensent qu'il faut absolument bannir ce traitement et tester d'autres méthodes afin d'éviter les désagréments.

Mon expérience, à la pharmacie, m'a permis de mesurer l'importance d'une telle période de la vie. En effet, à l'officine, il est essentiel de maîtriser ce sujet pour pouvoir aiguiller et conseiller au mieux ces femmes et améliorer ainsi leur qualité de vie au quotidien. J'ai d'ailleurs décidé de réaliser un questionnaire destiné aux patientes des officines afin de faire un état des lieux sur leur ménopause et leurs traitements.

Après quelques généralités et définitions, nous aborderons la physiologie de la ménopause, ses traitements ainsi que les études réalisées, les règles hygiéno-diététiques et nous terminerons par l'enquête réalisée en officine.

I. GENERALITES

1. Définitions : les différentes périodes

a) La péri-ménopause

La péri-ménopause est la période qui précède la ménopause. Cette période peut être de durée variable, allant de 2 à 4 ans. Pendant cette période, la femme va constater une irrégularité de ses cycles menstruels. En effet, elle aura une alternance de cycles courts et de cycles longs. Plus on s'approchera de la ménopause, plus les cycles seront longs. Ils pourront parfois durer plusieurs mois. Cette irrégularité de cycles s'accompagne également des premières bouffées de chaleur. Avant l'apparition des règles, il y aura également un syndrome prémenstruel avec notamment une tension au niveau de la poitrine et une humeur irritable. Ces signes sont dus principalement à une carence en progestérone. En revanche, la sécrétion d'œstrogènes est conservée.

b) La ménopause

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la ménopause se définit comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne.

La ménopause est un phénomène physiologique naturel qui apparaît entre 45 et 55 ans. La femme constatera une disparition des règles et un arrêt de l'ovulation. Elle aura également différents symptômes, que l'on qualifie de « **troubles du climatère** » : bouffées de chaleur, fatigue, troubles du sommeil, irritabilité. La ménopause entraîne également une augmentation du risque de développement de certaines maladies (ostéoporose, cancer du sein, cancer de l'utérus, maladies cardiovasculaires). On parle de **ménopause précoce** lorsque celle-ci survient avant l'âge de 40 ans et de **ménopause tardive** lorsque celle-ci survient après l'âge de 55 ans.

On parle de **ménopause chirurgicale** ou **artificielle** lorsque celle-ci est consécutive à une castration ou à un traitement. Celle-ci peut être réversible ou non. Elle peut être provoquée par des traitements médicamenteux ou radiation (traitements pour l'endométriose, chimiothérapie contre un cancer, radiothérapie), une intervention chirurgicale (ablation des ovaires), certaines maladies auto-immunes (lupus ou maladie de Crohn), un dysfonctionnement endocrinien (hypothyroïdie non soignée par exemple) (1).

c) La postménopause ou ménopause confirmée

Cette période désigne la période de la vie féminine à partir de l'arrêt définitif des règles (2).

2. Diagnostic

Le diagnostic se fera lorsqu'il y aura une **absence de règles depuis 12 mois** chez une femme d'environ 50 ans. Pour poser le diagnostic, aucun test n'est à priori nécessaire. Cependant, certains tests existent pour pouvoir aider au diagnostic.

a) Test à la progestérone

Le médecin peut être amené à réaliser le « **test à la progestérone** » qui consiste à prescrire une hormone 10 jours par mois, pendant 3 mois consécutifs. S'il s'agit d'une ménopause, les règles ne réapparaîtront pas. En revanche, s'il ne s'agit pas de la ménopause, les femmes constateront une réapparition de leurs règles. Les dosages hormonaux sont considérés comme inutiles car la constatation de l'arrêt des règles et la prise en compte de l'âge de la femme suffisent pour poser le diagnostic (3).

b) Autotest

L'autotest proposé par Mylan peut être acheté en pharmacie. Ce test va permettre de mesurer la quantité de FSH (Hormone Folliculostimulante) dans les urines. En effet, en période de ménopause, on constate une augmentation de cette hormone due à la diminution du stock de follicules ovariens. Sa concentration, habituellement aux alentours de 20 mUI/mL, peut augmenter jusqu'à atteindre des valeurs aux alentours de 80 mUI/mL. Le test va détecter cette hormone si son taux est supérieur ou égal à 25 mUI/mL. Pour l'interprétation des résultats, deux possibilités :

- **Résultat positif** : Il faudra réaliser un nouveau test une semaine plus tard afin de confirmer le taux élevé de FSH. Si le test s'avère de nouveau positif, la patiente est orientée vers son gynécologue.
- **Résultat négatif** : Cela signifie que le taux de FSH est inférieur à 25 mUI / mL et qu'apparemment la patiente ne se trouve pas en période de ménopause. Cependant, si la patiente ressent des symptômes laissant supposer qu'elle est ménopausée, le test peut être réaliser à nouveau 40-60 jours plus tard ou une consultation avec un gynécologue peut être envisagée (4).



Source : <https://www.larmoireapharmacie.fr/diagnostic/11182299-my-test-menopause-kit>

3. Épidémiologie

Au 1er janvier 2018, la population féminine se trouvant dans la tranche d'âge 45-54 ans est de 4 599 117. Il y a en France environ 11 500 000 femmes ménopausées. Si on y ajoute les deux millions et demi de femmes pré-ménopausées, on peut considérer que treize à quatorze millions de Françaises sont concernées. La ménopause est donc un problème médico-social majeur. Environ 400 000 nouveaux cas de ménopause sont dénombrés par an. Trois femmes ménopausées sur quatre souffriront d'un syndrome climatérique qui durera au moins cinq ans dans 50 % des cas (1).

Population par sexe et groupe d'âges en 2018 : effectifs

Groupe d'âges	Femmes	Hommes	Total
Moins de 15 ans	5 978 099	6 248 352	12 226 451
15-19 ans	2 038 916	2 140 382	4 179 298
20-24 ans	1 860 041	1 903 554	3 763 595
25-29 ans	1 970 018	1 923 405	3 893 423
30-34 ans	2 082 129	1 981 056	4 063 185
35-39 ans	2 162 277	2 075 413	4 237 690
40-44 ans	2 132 035	2 088 366	4 220 401
45-49 ans	2 304 165	2 256 655	4 560 820
50-54 ans	2 294 952	2 219 361	4 514 313
55-59 ans	2 216 883	2 091 464	4 308 347
60-64 ans	2 129 262	1 943 594	4 072 856
65-69 ans	2 085 309	1 867 535	3 952 844
70-74 ans	1 631 170	1 412 809	3 043 979
75 ans ou plus	3 768 229	2 381 207	6 149 436
Total	34 653 485	32 533 153	67 186 638

Note : âge au 1^{er} janvier.

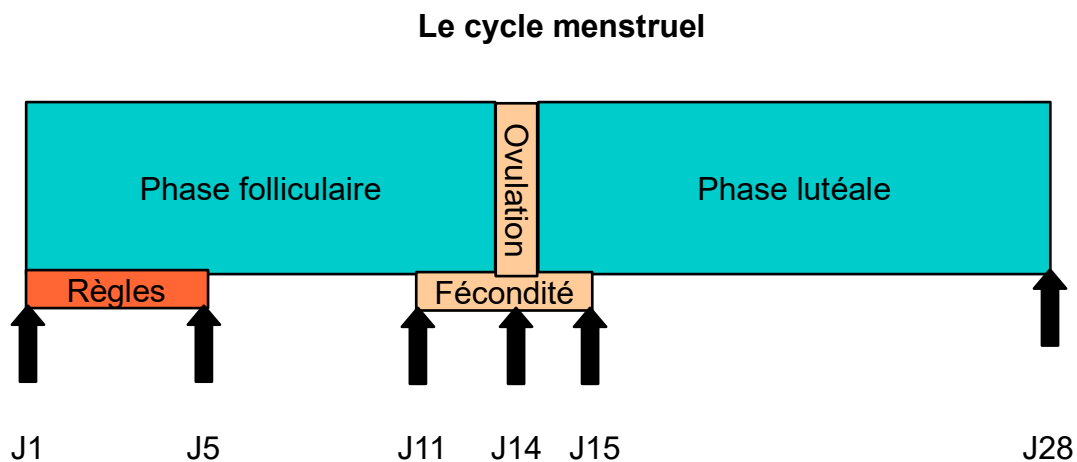
Champ : France y compris Mayotte.

Source : Insee, estimations de population (données provisoires arrêtées à fin 2017).

II. PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE

1. Le cycle menstruel

La durée habituelle du cycle menstruel chez la femme est de 28 jours. La durée du cycle peut varier selon différents facteurs (stress, émotion, voyage). Celui-ci permet de préparer l'organisme à une éventuelle fécondation. Il commence à se mettre en place au moment de la puberté et se termine à la ménopause. Il comprend la période des pertes sanguines mais également le cycle ovarien avec le passage du follicule primaire à l'ovulation et au corps jaune qui délivre la progestérone. Durant le cycle menstruel, la muqueuse utérine s'épaissit dans l'objectif d'accueillir un embryon. En parallèle, le cycle ovarien permet l'obtention d'un ovocyte mûr qui conduira à une possible fécondation. Le premier jour des règles correspond au premier jour du cycle.



2. Le cycle ovarien

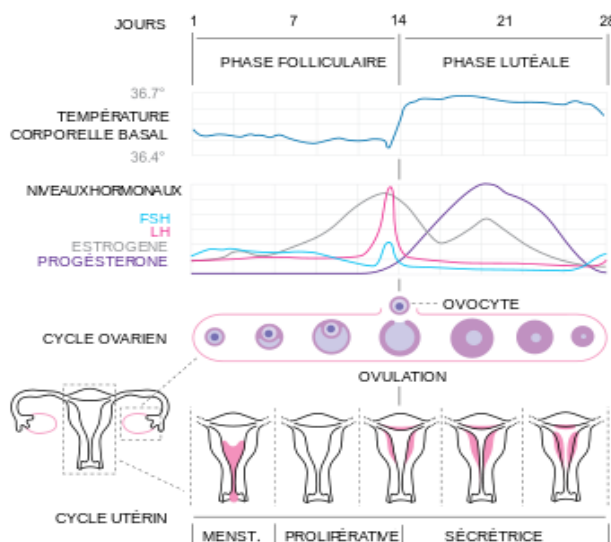
Le cycle ovarien est contrôlé par des hormones et comporte 2 phases : la **phase folliculaire** avec croissance de l'ovocyte jusqu'à l'ovulation et la **phase lutéale** après l'ovulation.

a) Phase folliculaire

La phase folliculaire dure entre 10 et 14 jours. Elle commence au premier jour des règles et se termine lors du pic ovulatoire. Pendant cette phase, la FSH et l'œstradiol vont permettre le recrutement et la croissance d'un follicule dominant. L'augmentation de l'œstradiol permet la sécrétion de LH (Hormone Lutéinisante) et induit le pic ovulatoire. Aux alentours du 14^{ème} jour, l'ovaire expulse l'ovocyte produit par le follicule mature dans la trompe de Fallope, sous l'influence du pic de LH.

b) Phase lutéale

Pendant cette phase post-ovulatoire, le follicule ayant donné l'ovocyte se transforme en corps jaune sécrétant des hormones sous l'action de la LH (progestérone et œstrogènes).



Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_menstruel

3. Les hormones associées

La libération des hormones sera effectuée sous l'influence de la **GnRH** (Gonadotrophin Releasing Hormone) qui sera libérée par l'hypothalamus. La GnRH est libérée de façon pulsatile dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. Suite à la libération de GnRH, il y aura production de **FSH** et de **LH**, appelées également hormones gonadotropes ou gonadotrophines. La progestérone et les œstrogènes seront sécrétées par les ovaires. Ces hormones permettent à la muqueuse utérine de s'épaissir.

4. Les étapes conduisant à la ménopause

La ménopause correspond à l'arrêt définitif des règles qui est la conséquence d'un épuisement total du capital folliculaire ovarien. Avant l'épuisement total, il y aura un épuisement progressif de ce stock aboutissant à une insuffisance en œstrogènes (pré-ménopause) (5).

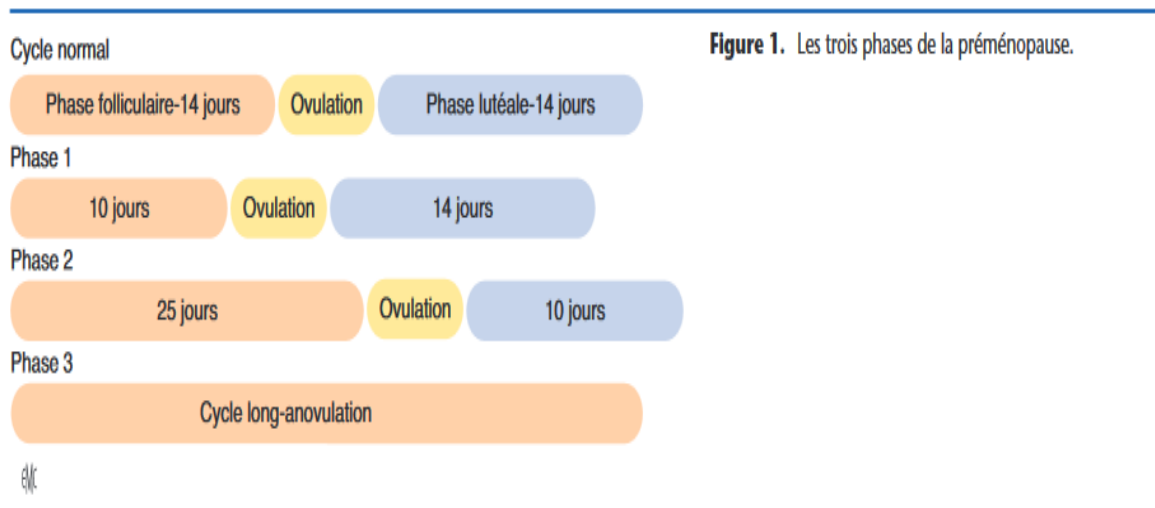
Les **3 phases** qui précèdent la période de ménopause sont :

- La phase folliculaire courte
- La phase de corps jaune inadéquat
- L'épuisement du stock folliculaire

Pendant la première phase, une élévation de la FSH sera observée au début du cycle, ce qui entraîne une accélération de la maturation du follicule ainsi qu'un pic d'œstradiol plus tôt que dans le cycle normal. Il y aura donc un raccourcissement de la phase folliculaire sans autre signe associé. Au lieu d'être de 28 jours, le cycle sera alors plus court (environ 25 jours).

Pendant la deuxième phase, un taux élevé de FSH sera toujours observé mais les follicules seront moins nombreux et de moins bonne qualité. Les follicules évolueront alors en corps jaune dit « inadéquat ». La concentration de progestérone plasmatique diminuera alors que la concentration d'œstrogènes restera assez importante. L'organisme sera alors en hyperœstrogénie. Lors de cette phase, un allongement de la phase folliculaire et un raccourcissement de la phase lutéale sont observés.

Lors de la dernière phase, il y aura essentiellement des cycles anovulatoires qui ne donneront pas lieu à une maturation de follicule et donc pas d'ovulation possible. A ce stade-là, la femme ne possède plus de stock folliculaire. Un taux important de FSH sera toujours observé ainsi qu'une augmentation du taux de LH. En revanche, à la fin de ce cycle anovulatoire, la femme se trouvera en hypo-oestrogénie. Elle observera alors des cycles très irréguliers qui commenceront à s'espacer de plus en plus pour enfin arriver à la ménopause.



Source : « Ménopause » de L.Maitrot-Mantelet (édition EM-Premium)

5. Signes cliniques

La ménopause se manifestera de manière différente chez la femme (5). Chez certaines femmes, une absence de symptômes sera observée alors que pour d'autres, de multiples symptômes apparaîtront. Certains symptômes seront le reflet d'une hyperoestrogénie relative ou absolue (apparaissant souvent en fin de cycle) et également le reflet de l'insuffisance lutéale. D'autres seront plutôt le signe d'une hypo-oestrogénie.

Les principaux **signes d'hyperoestrogénie** sont :

- *Mastodynies*
- *Ballonnements abdomino-pelviens*
- *Nervosité*
- *Angoisse*
- *Prise de poids*
- *Rétention hydro-sodée*

Les principaux symptômes déterminés par l'**hypo-oestrogénie** sont :

- *Bouffées de chaleur (6) : une bouffée de chaleur se caractérise par un érythème localisé au niveau du visage, accompagnée d'une sensation de chaleur, de durée relativement courte (quelques minutes) et de fréquence variable (1 à plusieurs fois par jour). Il s'agit d'un trouble vasomoteur dû à une carence en œstrogènes. Environ 3 femmes sur 4 sont gênées par ce phénomène en l'absence de traitement substitutif hormonal.*
- *Sueurs profuses*
- *Céphalées*
- *Vertiges*
- *Tendance dépressive avec trouble du sommeil et asthénie*
- *Sécheresse vaginale*

III. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE

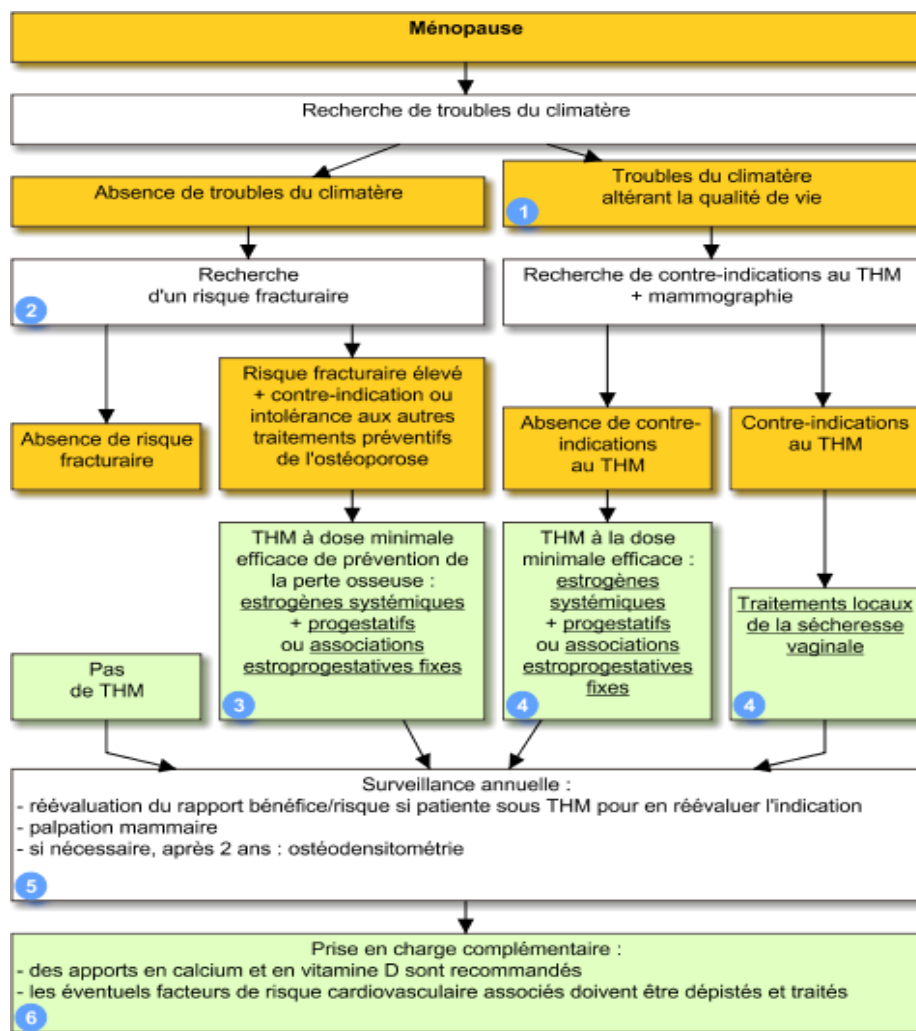
1. Généralités

Le **Traitement Hormonal de la Ménopause** (THM), appelé « THS » signifiant « Traitement Hormonal Substitutif », vise à corriger les symptômes essentiellement dus à un déficit en œstrogènes mais également, dans une moindre mesure, dus à un déficit en progestérone (7). Le principe de ce traitement est donc de remplacer les deux hormones (l'œstrogène et la progestérone) dont la production cesse au moment de la ménopause. L'œstrogène sera utilisée pendant la totalité du cycle et la progestérone dans la deuxième partie du cycle. L'utilisation d'œstrogène seul sera possible, uniquement lorsque la patiente aura subi une hystérectomie et se présentera sous différentes formes.

L'administration des œstrogènes est possible par voie orale (comprimé), cutanée (gel ou patch) et vaginale. Par contre, pour les progestatifs, elle se fera uniquement par voie orale (comprimé). Des associations œstrogène / progestatif se présentent sous forme de comprimés pour la voie orale ou de patchs pour la voie transdermique. Le choix de la forme est fonction des préférences de la patiente. La voie d'administration ne modifie, en aucun cas, l'efficacité du THM. La patiente pourra ainsi voir un bénéfice au niveau des troubles du climatère en partie dus au déficit en œstrogènes (8).

La prise en charge de la ménopause a été modifiée depuis 2002. Les indications des THM sont maintenant limitées et la décision d'instauration doit être étudiée au cas par cas en tenant compte des troubles ressentis et des risques encourus par la patiente (9).

2. Arbre décisionnel de mise en route du traitement



Source : https://evidal.vidal.fr/recos/details/1711/menopause_traitement_hormonal/prise_en_charge

3. Suivi et adaptation du traitement

La patiente traitée par un THM doit être suivie régulièrement par son médecin généraliste ou son gynécologue :

- **Surveillance clinique** (au moins une fois par an) : le médecin procédera à un examen clinique avec mesure de pression artérielle, pesée, palpation mammaire et questionnera la patiente sur l'éventuelle persistance de signes d'hypo ou d'hyperoestrogénie.
- **Mammographie** : tous les 2 ans avec échographie mammaire.
- **Échographie utérine** en cas de métrorragies persistantes.

4. Les œstrogènes

a) Administration par voie percutanée

La voie percutanée consiste à appliquer le médicament directement sur la peau. La substance diffuse dans tout l'organisme à partir de la zone de dépôt. Pour cette voie, on retrouve les formes galéniques : patchs et gels composés d'**œstradiol 17 bêta**. Cette voie est préférable à l'œstrogénothérapie par voie orale. Elle est intéressante notamment si on lui associe un progestatif au moins 12 jours par mois pour limiter le risque d'apparition d'un cancer endométrial chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie.

Les patchs délivrent des doses d'œstrogènes allant de 25 µg/24h à 100 µg/24h. Il est recommandé de commencer par un patch dosé à 50 µg d'œstradiol/24h et d'adapter la dose en fonction des signes d'hyper ou d'hypo-œstrogénie ressentis par la patiente.

L'utilisation de la voie percutanée permet d'éviter le système porte et permet donc d'éviter l'engorgement hépatique en œstrogènes afin de réduire l'effet sur les facteurs de la coagulation et ainsi réduire le risque thrombogène (10).

MEDICAMENTS	POSOLOGIE
<u>Gels</u> : ESTREVA GEL OESTRODOSE DELIDOSE	Application sur une surface large (avant-bras, cuisses). Attention, ne pas appliquer sur la poitrine. 0,5 à 1,5 mg d'œstradiol/jour (Jusqu'à 3 mg par jour si besoin) Traitement de 21 à 25 jours par mois.
<u>Patchs (boîte de 4)</u> : DERMESTRIL Septem FEMSEPT THAÏS SEPT ESTRAPATCH	Application d'un patch, 1 fois par semaine , de 21 à 25 jours par mois. Le patch s'applique sur une zone du tronc sans pli et ne s'applique pas sur la poitrine.

<u>Patchs (boîte de 8) :</u>	Application d'un patch, 2 fois par semaine , de 21 à 25 jours par mois.
DERMESTRIL	
ESTRADERM TTS	Le patch s'applique sur une zone du tronc sans pli et ne s'applique pas sur la poitrine.
ESTRADIOL G GAM	
OESCLIM	
THAÏS	
VIVELLEDOT	

b) Administration par voie orale

La voie orale, *per os*, consiste à avaler le médicament avec un verre d'eau. Elle impose à celui-ci un passage au travers du système digestif. Le médicament pourra ainsi subir différentes transformations afin d'être métabolisé, absorbé et éliminé par l'organisme.

Les œstrogènes seuls, par voie orale, sont indiqués dans les affections vulvo-vaginales secondaires à la carence œstrogénique de la ménopause comme la sécheresse vaginale.

L'utilisation de la voie orale entraîne un engorgement hépatique en œstrogènes qui augmente le risque thrombogène. Les œstrogènes utilisés seuls peuvent avoir un effet trophique au niveau du vagin et de la vulve.

MEDICAMENTS	POSOLOGIE
<u>Comprimés :</u>	
ESTREVA œstradiol	
ESTROFEM	1 à 2 mg/jour pendant 21 jours par mois
OROMONE	
PROGYNOVA	
PROVAMES	

c) Administration par voie vaginale

La voie vaginale consiste à administrer les médicaments au niveau du vagin. L'action recherchée sera donc souvent locale. Les différentes formes galéniques possibles sont : crèmes, capsules, ovules, comprimés.

MEDICAMENTS	POSOLOGIE
<u>Capsules vaginales :</u> COLPOTROPHINE COLPOSEPTINE TROPHIGIL FLORGYNAL	1 capsule, 2 à 3 fois par semaine
<u>Crème gynécologique :</u> COLPOTROPHINE GYDRELLE TROPHICREME PHYSIOGINE	1 à 2 applications par jour en cure de 20 jours 1 dose/jour pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois par semaine
<u>Ovules :</u> PHYSIOGINE	1 ovule par jour pendant 2 à 3 semaines puis 2 fois par semaine

5. Les progestatifs

a) Administration par voie orale ou vaginale

MEDICAMENTS	POSOLOGIE
DUPHASTON	20 mg par jour en 2 prises, du 16 ^{ème} au 25 ^{ème} jour du cycle
UTROGESTAN ESTIMA PROGESTAN	100 mg par jour du 1 ^{er} au 25 ^{ème} jour du mois (en association avec une œstrogénothérapie percutanée) (11)

b) Le Livial®

1/ Mécanisme d'action

Le Livial se présente sous forme de comprimé, composé de tibolone dosé à 2,5 mg. Le tibolone est un progestatif norstéroïde avec des métabolites actifs ayant une activité œstrogénique et androgénique. Après administration, le tibolone sera métabolisé en trois composants : deux des composants auront une activité œstrogénique et le dernier aura une activité progestative et androgénique. Les pics plasmatiques des composants sont atteints environ 1,5 heures après administration.

2/ Posologie

La posologie recommandée est : un comprimé par jour. La prise se fait en dehors ou pendant les repas (l'alimentation n'affecte pas la biodisponibilité du médicament). Il est conseillé de prendre le comprimé tous les jours à la même heure.

En cas d'oubli, deux schémas sont possibles :

- **Oubli inférieur à 12 heures** : la patiente pourra prendre le comprimé et continuer son traitement à l'heure habituelle.
- **Oubli supérieur à 12 heures** : la patiente ne prend pas le comprimé oublié et poursuit son traitement à l'heure habituelle.

Il sera essentiel de prévenir la patiente qu'un oubli peut engendrer des *spottings* c'est à dire des saignements très peu abondants pouvant intervenir entre deux menstruations (12) (13).

3/ Effets indésirables

Certains effets seront visibles surtout dans les premiers mois de traitement :

- *Saignements irréguliers*
- *Spottings*
- *Écoulements vaginaux*
- *Mastodynies*
- *Douleurs abdominales*

D'autres effets pourront être plus réguliers :

- *Ballonnements*
- *Constipation*
- *Nausées*
- *Céphalées*
- *Migraines*
- *Troubles visuels*
- *Prise de poids*
- *Acné*
- *Hirsutisme*
- *Chute de cheveux*
- *Modification de la libido*

Certains effets entraîneront un arrêt immédiat obligatoire du traitement :

- *Accidents cardiovasculaires ou thrombo-emboliques ou AVC*
- *Ictère*
- *Saignements persistants*
- *Réactions allergiques*
- *Cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire*

4/ Contre-indications

Les incidents suivants interdisent la prescription de Livial :

- *Tumeurs malignes hormono-dépendantes dont cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire*
- *Hémorragies génitales non diagnostiquées*
- *Troubles hépatiques sévères*
- *Thrombose veineuse en évolution, maladie thrombo-embolique*
- *Accident thrombo-artériel notamment coronarien ou cérébral*
- *Accident thrombo-embolique veineux*
- *Lupus ou porphyrie*
- *Grossesse (masculinisation non exclue d'un fœtus femelle) et allaitement*

6. Les oestro-progestatifs

a) Administration par voie orale

Le tableau suivant regroupe les spécialités disponibles sur le marché français regroupant œstrogène et progestatif (14).

MEDICAMENTS	POSOLOGIE
ACTIVELLE (Œstradiol 1 mg + noréthistérone 0,5 mg)	1 comprimé par jour en continu
ANGELIQ (Œstradiol 1 mg + drospirénone 2 mg)	1 comprimé par jour en continu (THS sans règles)
CLIMASTON (Œstradiol + dydrogestérone) 0,5 mg + 2,5 mg 1 mg + 5 mg 1 mg + 10 mg 2 mg + 10 mg	1 comprimé par jour en continu (THS sans règles)
CLIMENE (Œstradiol 2 mg + cyprotérone 1 mg)	1 comprimé par jour, 21 jours par mois
DIVINA (Œstradiol 2 mg + medroxyprogestérone 10 mg)	1 comprimé par jour, 21 jours par mois
DUOVA 1 mg/2,5 ou 1 mg/5 ou 2 mg/5 (Œstradiol + medroxyprogestérone)	1 comprimé par jour (THS sans règles)
KLIOGEST (Œstradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg)	1 comprimé par jour en continu
NAEMIS (Œstradiol 1,5 mg + nomegestrol 1 mg)	1 comprimé par jour, 24 jours par mois
NOVOFEMME (Œstradiol 1 mg + noréthistérone 1 mg)	1 comprimé par jour en continu

TRISEQUENS (Œstradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg)	1 comprimé par jour en continu
--	--------------------------------

b) Administration par voie percutanée

L'utilisation de l'œstrogénothérapie substitutive percutanée est préférable car l'administration d'œstrogènes par voie orale peut induire des perturbations hépatiques conduisant à une augmentation du risque thrombo-embolique.

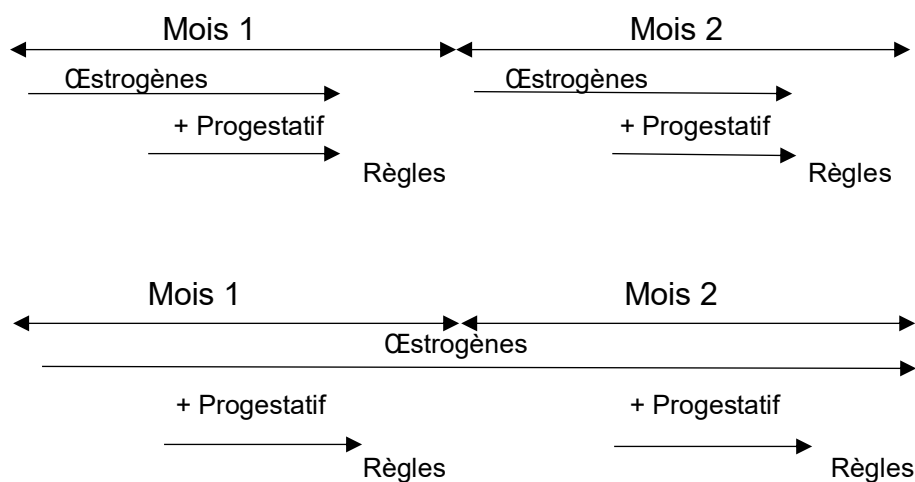
MEDICAMENTS	POSOLOGIE
FEMSEPTCOMBI (2 patchs délivrant 50 µg/24h d'estradiol + 2 patchs délivrant 50 µg d'estradiol + 10 µg de lévonorgestrel par 24h)	1 patch/semaine en traitement continu (Le patch délivre des œstrogènes seuls les 15 premiers jours puis association avec progestatif les 15 derniers jours)
FEMSEPTEVO (4 patchs délivrant 50 µg d'estradiol + 10 µg de lévonorgestrel par 24h)	1 patch/semaine en traitement continu (THS sans règles)

7. Les modalités de prise

Deux schémas d'administration existent pour la prise du THM. Le choix se fait en discussion avec le médecin.

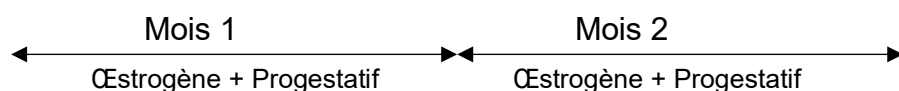
a) Schéma d'administration « avec règles »

Pour ce mode d'administration, l'œstrogène sera pris soit pendant 21 à 28 jours, soit sans interruption puis le progestatif sera ajouté pendant 12 à 14 jours uniquement. A l'arrêt du traitement progestatif, la patiente présentera des règles artificielles.



b) Schéma d'administration « sans règles »

Pour éviter la survenue des règles à l'arrêt du progestatif, le second schéma propose une administration de l'œstrogène et du progestatif ensemble, sans interruption ou 25 jours par mois.



c) Durée du traitement

La prescription de ce traitement hormonal se fera uniquement lorsque la patiente présentera des symptômes engendrant une altération de sa qualité de vie. Il sera alors instauré la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible. Le médecin devra informer la patiente des risques inhérents au traitement et réaliser une réévaluation de celui-ci de façon annuelle. Pour la réévaluation, il peut être décidé d'arrêter ponctuellement le traitement afin de voir une éventuelle réapparition des symptômes ainsi que leur sévérité (15).

8. Les bénéfices du traitement

Deux bénéfices majeurs sont observés lors de la prise d'un THM.

- **THM et troubles du climatère**

Le premier bénéfice est l'**action positive sur les troubles du climatère**. La patiente observera rapidement une diminution des bouffées de chaleur, sueurs nocturnes et de la sécheresse vaginale. Le THM va donc lui permettre d'observer une amélioration de sa qualité de vie.

- **THM et ostéoporose**

Le deuxième bénéfice est en lien avec l'**ostéoporose**. En effet, le THM a une action protectrice contre l'ostéoporose post-ménopausique et les fractures. Cet effet protecteur est dû au ralentissement de la perte osseuse par les œstrogènes. Il est observé uniquement lors de la prise du traitement car dès l'arrêt de celui-ci, la perte osseuse reprend et le risque de fracture tend à redevenir semblable à celui des femmes n'ayant jamais été traitées par un THM.

D'autres bénéfices non négligeables ont également été observés à la prise d'un THM.

- **THM et arthrose**

Dès 1925, Cécil et Archer ont mis en évidence un accroissement de l'arthrose avec l'arrêt du fonctionnement ovarien (« *Arthritis of Menopause* »). Une carence en activité œstrogénique pourrait favoriser l'apparition d'arthrose. Il y aurait une apparition plus rapide d'arthrose des mains et des genoux chez les femmes ménopausées. Ceci serait dû à une augmentation des processus cellulaires qui conduisent à une destruction de la matrice cartilagineuse.

Deux récepteurs aux œstrogènes (Re α et RE β) ont été mis en évidence dans les chondrocytes. On peut donc penser que le cartilage est un tissu hormonosensible. D'après une étude de Nevitt et al, les femmes en cours de traitement substitutif ont un risque relatif de coxarthrose plus faible que les femmes non traitées.

L'effet serait encore plus important si les femmes ont un traitement depuis plus de 10 ans mais on sait que ce n'est pas la durée actuellement recommandée. Dans plusieurs études, le risque relatif d'arthrose (coxarthrose ou gonarthrose) est inférieur pour les femmes sous traitement hormonal même si ce risque n'est pas toujours significatif. Les femmes traitées par THM auraient un remodelage osseux moins important que les femmes non traitées. C'est ce qui pourrait expliquer l'effet sur l'arthrose.

Cependant, il ne faut pas s'attendre à avoir un effet bénéfique sur des lésions importantes car les effets induits par les œstrogènes sur l'arthrose restent tout de même modestes ou transitoires (16) (17) (18).

- **THM et poids**

La ménopause accentue la perte de masse maigre musculaire et la diminution du métabolisme basal. Ces deux facteurs occasionnent donc une prise de poids chez certaines femmes. Il pourrait donc être intéressant chez la femme ménopausée de pratiquer un renforcement musculaire afin de permettre un maintien correct du métabolisme de base.

Une modification de la répartition des tissus adipeux sera également observée. Les graisses sont stockées au niveau de l'abdomen et de façon moins importante au niveau des cuisses et des hanches. En effet, les œstrogènes permettent la régulation de la lipogenèse au niveau des adipocytes.

Selon plusieurs études, la prise de poids est moins importante chez des femmes suivant un traitement hormonal substitutif (19).

- **THM et audition**

Une étude de 2002 menée par Kim et Coll (*The association between serum estradiol level and hearing sensitivity in post menopausal women*) a montré un lien entre l'acuité auditive et le taux d'œstrogènes circulant. La perte auditive annuelle est moins importante lorsque le taux d'œstrogènes circulant est suffisant. Ceci peut s'expliquer par la présence en quantité importante de récepteurs œstrogéniques de type Er β au niveau de la stria vascularis cochléaire (voie principale au niveau de l'oreille) (20).

- **THM et voix**

Lors de la ménopause, on peut observer chez certaines femmes une atrophie de la muqueuse du larynx. Ceci peut engendrer une raucité de la voix, une voix plus instable, un changement de timbre, un enrouement et une fatigabilité de la voix. L'atrophie du larynx peut être observé suite au manque d'œstrogènes. Ces symptômes peuvent parfois passer inaperçus mais peuvent être très contraignants pour certaines professions comme enseignantes, commerciales, cantatrices (20).

- **THM et cancer du foie d'origine virale**

Le THM diminuerait de moitié le risque d'évolution d'hépatite B ou C en fibrose hépatique. Il freinerait également l'évolution vers la fibrose (20).

- **THM et cancer colorectal**

Les études épidémiologiques concernant un effet bénéfique possible du THM sur le cancer colorectal sont équivoques. Certaines études montrent un effet bénéfique du traitement hormonal sur le cancer du côlon mais les données ne sont pas suffisantes. Globalement, le risque pourrait être diminué d'environ 20% mais des patientes traitées, présentent un cancer colorectal qui serait à un stade plus avancé, ce qui mène à la controverse (21). Les études ne permettent donc pas d'utiliser les THM dans une politique d'hormono-prévention (22) (23).

- **THM et sensation de goût**

A la ménopause, les femmes peuvent ressentir une diminution de la production de salive, une sensation de sécheresse buccale ainsi que des brûlures. Cela peut entraîner des perturbations de la qualité de vie. Le THM permettrait de modifier la qualité et la quantité de salive produite. Cela serait dû au fait que la cavité buccale et les glandes salivaires sont très riches en récepteurs aux œstrogènes (20).

- **THM et sommeil**

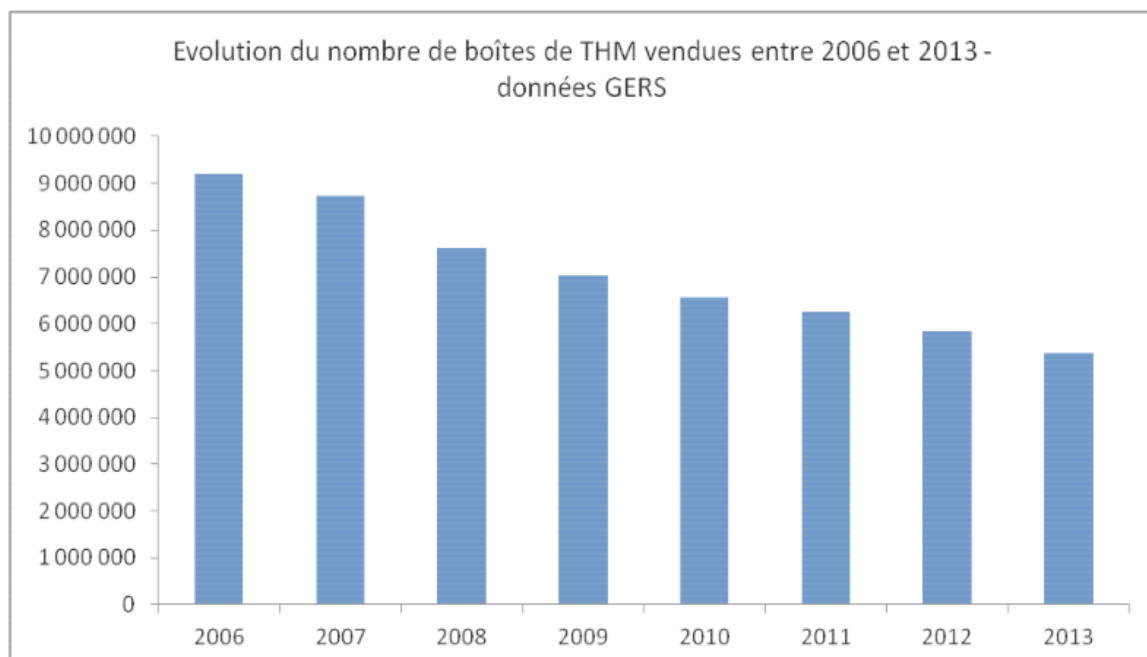
Le THM permet une amélioration de la qualité du sommeil à travers la diminution des sueurs nocturnes (symptôme fréquent chez les femmes sans traitement) (20).

9. Les effets indésirables

Un **effet indésirable** est « *une réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité* » (24).

Avec les THM, les effets indésirables seront variables selon le traitement (type et voie d'administration), l'âge de la patiente, l'ancienneté de la ménopause et l'état de santé de la patiente.

La réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause par la Haute Autorité de Santé (HAS) a fait l'objet d'un rapport datant du 28 mai 2014 (25). La Commission de la Transparence a souhaité réévaluer le Service Médical Rendu des spécialités commercialisées en tant que traitement hormonal substitutif de la ménopause. Elle a surtout voulu aborder la tolérance de ces traitements sur le long terme. En effet, avec tout ce que l'on peut lire et entendre dans les médias, un point scientifique est nécessaire afin de rassurer les patientes sur le traitement qu'elles prennent et les risques qu'elles encourent. Depuis 2006, on constate qu'il y a une nette diminution de THM délivré en pharmacie, ce qui montre une réticence particulière des femmes à débiter un traitement hormonal.



Source : Rapport d'évaluation de la HAS, 28 mai 2014

a) Pathologie mammaire

La pathologie mammaire est le **cancer du sein** (21). Il y aurait environ 60 à 70% de cancer du sein hormono-dépendant. Ce cancer fait partie des effets indésirables le plus important à considérer. Un cancer hormono-dépendant est un cancer dont l'évolution des cellules cancéreuses est sous l'influence d'une hormone. L'hormone pourra provoquer un cancer uniquement si la cellule tumorale présente un récepteur spécifique de cette hormone à sa surface. L'hormone qui s'y fixe pourra alors avoir une influence sur la prolifération des cellules tumorales (26).

Le THM aurait un **effet promoteur** et non pas un effet inducteur. L'implication du THM a été démontré dès 1999 avec l'étude OXFORD. Sur la base des données actuelles, il apparaît que ce serait l'instauration d'un traitement d'association d'œstrogènes et de progestatif qui favoriserait la survenue du cancer du sein. En effet, la prise d'œstrogènes seuls ne semble pas contribuer à l'augmentation du risque de cancer du sein. De plus, le risque apparaît comme plus important lorsque la patiente est exposée au traitement sur une longue période. Cependant, ce risque diminuerait à l'arrêt du traitement. Selon une étude de cohorte réalisée en Italie en 2008, le risque de cancer du sein deviendrait significatif lorsque le traitement est prescrit pour une durée supérieure à 13 mois. Tout comme l'a démontré l'étude OXFORD, l'augmentation du risque est dépendante de la durée du traitement.

b) Risque thrombo-embolique veineux

L'administration d'œstrogènes, par voie orale, entraîne une diminution du taux de cholestérol LDL, une augmentation du taux de cholestérol HDL et des triglycérides. Les œstrogènes semblent avoir un effet délétère pro-inflammatoire et pro-thrombotiques. Cependant, leur utilisation par voie transdermique permettrait de limiter ces effets (patchs, gels). Les œstrogènes ont un effet protecteur dans les stades précoces de formation des plaques d'athérome en limitant le recrutement de cellules inflammatoires. En revanche, lorsque la plaque d'athérome est formée, les œstrogènes peuvent entraîner une rupture de la plaque en exerçant un effet pro-inflammatoire. On augmenterait donc le risque de survenue d'accidents thrombo-emboliques ainsi que le risque d'accidents vasculaire (27).

c) Cardiopathies ischémiques

Le THM pourrait également augmenter le risque d'apparition de thrombose artérielle c'est à dire d'accident ischémique cérébral ou d'infarctus du myocarde. Cependant, cela aurait été mis en évidence avec un THM très peu utilisé en France.

d) Accidents vasculaires cérébraux

Il a été mis en évidence que le THM augmenté le risque d'AVC s'il est administré par voie orale. Ceci s'explique par l'activation des facteurs de coagulation secondaire à l'administration de ces œstrogènes par voie orale. Il apparaît également que les traitements les plus dosés sont les plus à risques (28).

e) Fonction cognitive

Instauré tardivement, le THM augmente le risque de démence vasculaire alors qu'instauré dès le début de la ménopause, celui-ci pourrait avoir un effet bénéfique sur le risque de survenue d'une démence (23).

f) Hyperplasie/cancer de l'endomètre

La prise d'œstrogènes seuls entraîne une augmentation du risque de survenue du cancer de l'endomètre de façon proportionnelle à la durée du traitement. La prise concomitante d'un progestatif permet de réduire ce risque s'il est pris plus de 10 jours par mois (23).

g) Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire n'apparaît pas comme un effet indésirable direct du traitement hormonal. Les données actuelles ne permettent pas d'établir de lien direct entre la prise de traitement hormonal et l'apparition d'un cancer de l'ovaire.

h) Cancers divers (pancréas, cerveau, thyroïde, peau...)

Le THM n'augmente pas de façon évidente l'incidence de ces cancers. Il est difficile d'établir le lien de causalité entre le THM et les cancers. Le praticien recevant la femme en consultation doit alors évaluer la balance bénéfico-risque avant d'aboutir à sa prescription.

i) Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables considérés comme banal peuvent apparaître comme une **incontinence urinaire**, un **inconfort digestif** ou un **asthme**. La patiente pourra également ressentir une douleur au niveau mammaire (inconfort, tension, gonflement). Souvent cela signe un surdosage en œstrogènes. Il faut donc que la patiente en parle avec son médecin afin d'adapter la posologie.

La patiente pourra également parfois présenter une prise de poids et des ballonnements abdominaux. Cela est en partie dû à un déséquilibre entre le progestatif et l'œstrogène. Il faudra également conseiller à la patiente, une consultation médicale pour réadapter le dosage.

10. Les contre-indications

Les principales contre-indications au traitement hormonal de la ménopause sont en partie dues aux œstrogènes (5). La prescription du traitement hormonal doit donc respecter ces contre-indications absolues :

- *Cancer du sein ou antécédent de cancer du sein*
- *Cancer de l'endomètre*
- *Hémorragie génitale non diagnostiquée*
- *Accident thrombo-embolique, récent ou en évolution, de type artériel (angor, infarctus, AVC) ou veineux (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire)*
- *Pathologie hépatique ou rénale sévère*

En l'absence de contre-indication absolue, il sera donc envisageable de débiter un traitement hormonal même si la patiente présente une **situation à risque** ou une **contre-indication relative** telle que :

- *Hypertriglycéridémie (uniquement pour la voie orale)*
- *Affections hépatiques (porphyrie, adénome)*
- *Antécédents thrombo-emboliques ou présence de facteurs de risque CV*
- *Migraines ou céphalées sévères*
- *Mastopathie bénigne*
- *Diabète compliqué*
- *Hypertension artérielle*
- *Hypercholestérolémie*
- *Obésité, tabac*
- *Lithiase biliaire*
- *Otosclérose*
- *Myome sous-muqueux, endométriose*

Le traitement sera donc envisageable uniquement après avoir exposé les bénéfices et les risques à la patiente et en ayant obtenu son accord.

IV. ETUDES REALISEES SUR LES THM ET RESULTATS

De nombreuses études concernant les THM ont été réalisées afin d'approfondir les connaissances en termes de risques et de bénéfices liés aux traitements. La plupart de ces études se concentrent sur le risque d'apparition d'un cancer du sein lors d'une prise de THM.

1. Étude OXFORD (méta-analyse)

a) Contexte

L'étude OXFORD n'est pas une étude randomisée. Pour rappel, une étude randomisée est une étude expérimentale dans laquelle on compare un traitement à un autre traitement, à une absence de traitement ou à un placebo. Cette étude a regroupé 51 enquêtes qui étudiaient le risque de survenue d'un cancer du sein après la prise d'un THM. La plupart des enquêtes ont été menées en Europe ou en Amérique du Nord. Parmi les 51 enquêtes, nous avons 15 études de cohortes prospectives et 36 études cas-témoins. Dans les études de cohortes, le risque d'apparition du cancer du sein dans une population utilisatrice du traitement et le risque dans une population non traitée ont été comparés. Pour les études cas-témoins, l'utilisation passée du traitement chez des femmes ayant un cancer du sein à des femmes de même âge et sans cancer du sein ont été comparés. Au total, l'utilisation du THM a été comparée chez 52 705 femmes ayant un cancer du sein et chez 108 411 femmes n'ayant pas de cancer du sein.

b) Résultats

Avant toute chose, les auteurs de la méta-analyse ont voulu montrer la **relation entre ménopause et cancer du sein**. Cette relation a été étudiée dans le groupe de femmes ne suivant aucun traitement pour la ménopause. Il en ressort que les femmes ménopausées développent moins de cancers que les femmes du même âge, non ménopausées. Cet effet apparaîtrait encore plus important si la ménopause apparaît précocement.

Puis, les auteurs ont étudié la **relation entre prise d'un THM et l'apparition d'un cancer du sein**. Il apparaît que le risque de survenu d'un cancer du sein chez une femme ménopausée est multiplié par 1,14 chez celles prenant un THM comparées à celles qui n'en prennent pas. Dans cette étude, la durée moyenne d'utilisation du traitement était d'environ 2 ans. Les auteurs ont également conclu que le risque d'apparition d'un cancer du sein était d'autant plus important que la durée du traitement avait été longue. Ils ont également mis en évidence que le risque d'apparition était plus important si le délai, depuis la mise en route du traitement, était d'au moins 5 ans.

En résumé, le risque d'apparition d'un cancer du sein est dépendant de la durée d'utilisation du THM, du délai depuis la première utilisation et du délai depuis l'arrêt du THM. En effet, le risque diminue à l'arrêt du traitement et redevient semblable à celui des femmes non traitées, 5 ans après l'arrêt. Il apparaît également qu'un cancer du sein développait chez une femme traitée par THM est moins important qu'un cancer apparaissant chez une femme non traitée (29).

2. Étude WHI

a) Contexte

Il s'agit d'une étude randomisée ayant eu lieu aux États-Unis (30,31). Cette étude a eu pour objectif d'évaluer les bénéfices et les risques des traitements de la ménopause utilisés aux États-Unis. L'étude a été effectuée sur deux groupes de femmes :

- *Un groupe de femmes prenant un traitement hormonal substitutif composé de CEE (œstrogène conjugué équin) et de MPA (acétate de médroxyprogestérone) versus un groupe placebo*
- *Un groupe de femmes prenant uniquement des œstrogènes CEE versus un groupe placebo*

Le groupe de femmes prenant le THM en continu était représenté par 16 608 femmes ménopausées, d'un âge moyen de 63,3 ans. L'autre groupe était représenté par 10 000 femmes hystérectomisées (32). L'étude devait être réalisée sur une durée de 8,5 ans. Cependant, devant une incidence trop élevée de cancers du sein et d'apparition de risques cardiovasculaires importants et non attendus dans le groupe de femmes suivant le THM, le comité de surveillance de l'étude décide d'interrompre l'étude en 2002 (5 ans après le début de celle-ci).

En 2004, l'étude portant sur le groupe de femmes ne prenant que des œstrogènes a également été interrompue car le comité de surveillance a observé une augmentation de l'incidence des AVC dans ce groupe. Le rapport bénéfice/risque était jugé intolérable.

b) Résultats

L'association CEE / MPA a engendré une augmentation de la survenue de cancers du sein et d'accidents cardiovasculaires chez les femmes, ainsi que la survenue d'AVC. Le comité de surveillance a pu constater que les accidents cardiovasculaires étaient essentiellement apparus lors de la première année de traitement ce qui laisse présager une origine thrombotique plutôt qu'une origine athéromateuse. En revanche, l'association CEE / MPA a montré une baisse de l'incidence des fractures notamment celles du col fémoral et une baisse de l'incidence des cancers du côlon. L'étude a également mis en évidence une augmentation de l'altération des fonctions cognitives et une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Cette étude a été controversée en Europe car nous n'utilisons pas les mêmes molécules en association dans les THM et les femmes choisies pour l'étude présentaient apparemment des facteurs de risques (obésité, tabac, tension, âge élevé...) (31). Après parution des résultats de cette étude en 2002, la prescription de THM a largement diminué. En 2004, dans le groupe ne prenant que des œstrogènes, aucune augmentation de l'incidence des cancers du sein n'a été mise en évidence.

3. Million Women Study (Étude MWS)

a) Contexte

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective réalisée sur 1,3 millions de femmes, âgées d'environ 56 ans. C'est une étude nationale de santé des femmes issue de la collaboration de la recherche sur le cancer et la sécurité sociale en Angleterre. L'étude s'est déroulée entre 1991 et 2001.

Les femmes ont été recrutées via un courrier qui les invitaient à réaliser leur mammographie de contrôle. Une fois arrivées au centre de dépistage, les femmes devaient répondre à un questionnaire d'étude concernant notamment le nombre d'enfants, les critères socio-démographiques et les facteurs de risques cardiovasculaires (33).

Les objectifs principaux de cette étude étaient de fournir des informations fiables sur les facteurs qui pouvaient potentiellement affecter les femmes et examiner les risques potentiellement mortels ou non mortels (cancers, maladies neurodégénératives, maladies vasculaires...). L'objectif primaire était de démontrer le risque de développer un cancer du sein lors de la prise d'un THS (34).

b) Résultats

Les premiers résultats de l'étude sont apparus en 2003 et ils sont en cohérence avec les autres études. Ils montrent que l'utilisation d'un traitement œstroprogestatif entraîne une augmentation du risque de développer un cancer du sein (34).

Sur l'ensemble des femmes suivies pendant l'étude, 8719 ont développé un cancer du sein. Il a été observé que les femmes nullipares avaient un risque plus conséquent de développer un cancer du sein d'environ 24% contrairement aux femmes qui avaient déjà eu un enfant (33). Cette étude a renforcé les idées concernant l'augmentation du risque de développer un cancer du sein lors de la prise du traitement.

4. Étude ESTHER

a) Contexte

Cette étude a été lancée par l'Inserm entre 1998 et 2006 pour évaluer l'impact de la voie d'administration des œstrogènes et le rôle des progestatifs sur le risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez les femmes ménopausées de 45 à 70 ans (35). Elle a été réalisée dans huit centres hospitaliers et en population générale. Il s'agit d'une étude cas-témoins observationnelle. Les femmes énoncent les traitements hormonaux pris et évoquent leur ressenti.

Des anciens travaux avaient déjà montré que les œstrogènes pris par voie orale engendraient des modifications délétères et pouvaient notamment être responsables d'un risque thrombo-embolique important contrairement aux œstrogènes pris localement qui n'ont peu ou pas d'effets sur la coagulation sanguine. Cependant, pour les œstrogènes utilisés localement, aucune étude n'a réellement été effectuée afin de mesurer leur réel impact sur le risque de thrombose.

Cette étude a été réalisée sur 155 femmes ayant déjà eu un épisode de thrombo-embolie veineuse. 21% des femmes ayant eu cet épisode était utilisatrice de THM par voie orale contre 19% par voie parentérale. Le THM par voie transdermique engendre probablement moins de thrombose veineuse que le THM par voie orale (32,36).

b) Résultats

En 2003, les premiers résultats de l'étude montrent que l'utilisation des œstrogènes par voie transdermique n'augmente pas le risque d'accidents de thrombose veineuse par rapport aux œstrogènes pris par voie orale. Ce résultat est confirmé dans l'analyse finale de l'étude. Cependant, cette étude a permis de mettre en évidence que l'utilisation d'un œstrogène transdermique et d'un progestatif type dérivé norprégnane augmente le risque par 3 de faire un accident thrombo-embolique veineux. L'utilisation d'œstrogène trans-dermique associée à de la progestérone micronisée ou dérivés prégnanes n'augmente pas ce risque. En revanche, l'œstrogène pris par voie orale associé à n'importe quel progestatif entraîne une augmentation du risque thrombotique (36).

D'après cette étude, lorsque l'on prescrit un œstrogène par voie orale, celui-ci multiplie par 4 le risque de faire un événement thrombo-embolique. Ceci est dû à une activation de la fibrinolyse (c'est exactement ce que l'on observe avec un contraceptif oral). En revanche, lorsqu'on le prescrit par voie transdermique, on ne voit aucune augmentation du risque.

5. Étude E3N

a) Contexte

Cette étude est une étude épidémiologique de cohorte réalisée auprès des femmes de la MGEN. Elle est incluse dans l'étude européenne EPIC. Elle a été mise en place en France par l'Inserm. Le recrutement s'est effectué via l'envoi d'un courrier d'informations accompagné d'un questionnaire d'inclusion à toutes les femmes qui étaient adhérentes à la MGEN et nées entre 1925 et 1950. L'étude s'est déroulée de 1990 à 2014 (date du premier et du dernier recueil) sur environ 100 000 femmes.

L'objectif principal était de rechercher la présence de facteurs de risques des pathologies chroniques et des cancers chez la femme (traitements hormonaux, mode de vie, alimentation...). Les femmes suivies ont répondu à un questionnaire lors de leur inclusion puis régulièrement tous les deux à trois ans. Parmi ces femmes, 25 000 ont bénéficié d'un examen clinique (mesure de tension, poids, taille...) (37).

b) Résultats

Pendant l'étude, il y a eu un recensement d'environ 550 accidents thrombo-emboliques. Le risque est en effet augmenté avec les œstrogènes par voie orale mais il ne l'est pas pour les femmes ayant un traitement œstrogène cutané. Cette étude a montré également que la progestérone naturelle augmente peu ou pas le risque de cancer du sein par rapport aux autres progestatifs de synthèse.

L'étude E3N a permis également de mettre en évidence que la prise d'un THM est associée à un risque plus faible de développer un diabète. Cette théorie avait déjà été émise par deux essais randomisés américains mais étant donné que l'utilisation des traitements n'est pas la même sur le territoire américain que celle du territoire européen, l'Inserm a décidé d'étudier cette hypothèse dans cette étude. Le fait que le THM entraîne un risque plus faible de développer un diabète est d'autant plus important si le traitement est pris pendant de nombreuses années. Cela est également plus important si le traitement est pris par voie orale et si on associe un œstrogène à un progestatif (38).

V. TRAITEMENT NON HORMONAL - UNE ALTERNATIVE

1. Abufène 400 mg

a) Composition et mécanisme d'action

Abufène est utilisé dans les bouffées de chaleur de la ménopause et est composé de **bêta-alanine**, acide aminé pur non essentiel, qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique en s'opposant à la décharge d'histamine sans pour autant bloquer les récepteurs histaminiques H1. Ces récepteurs sont activés par l'histamine, puissant vasodilatateur. En s'opposant à la décharge d'histamine, il est ainsi considéré comme un inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur. C'est un médicament non soumis à prescription médicale.

b) Posologie

Abufène s'administre par voie orale à la posologie de **1 à 2 comprimés par jour** aux repas. En cas de non disparition ou de réapparition des bouffées de chaleur, il est possible de prendre 3 comprimés par jour. La durée de traitement sera environ de **5 à 10 jours** jusqu'à disparition complète des bouffées de chaleur. Dès réapparition de celles-ci, une nouvelle cure peut être commencée.

c) Informations diverses

Ce traitement ne présente pas d'accoutumance. Il peut être pris sans limitation de durée, pendant toute la période des troubles vasomoteurs entraînant un désagrément pour la patiente (39) (40).

Un avis défavorable au maintien du remboursement dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause a été établi en avril 2011 par la Commission de Transparence. Ainsi, depuis le 1er mars 2012, Abufène 400 mg n'est plus remboursé (41). Ce déremboursement a été décidé car aucune donnée disponible à ce jour ne permettent de le distinguer d'un placebo.

2. Phytothérapie

a) Définition de la phytothérapie

La phytothérapie consiste au « *traitement et à la prévention des maladies par l'usage des plantes* » (42). Selon l'OMS, les médicaments à base de plantes sont « *des produits médicaux finis qui contiennent comme principes actifs exclusivement des plantes (parties aériennes ou souterraines), d'autres matières végétales ou des associations de plantes, à l'état brut ou sous forme de préparations* ».

b) Utilisation des phyto-estrogènes

L'utilisation de compléments alimentaires à base de plantes est fréquente pour lutter contre les troubles du climatère. On retrouve notamment des compléments alimentaires contenant des **phyto-estrogènes**. Ces phyto-estrogènes sont des composés d'origine naturelle (métabolites secondaires synthétisés par les plantes), ayant une homologie structurale avec le 17-bêta-estradiol. C'est grâce à cette homologie qu'une fixation est possible sur les récepteurs aux estrogènes provoquant une action estrogénique (32) (33).

On distingue trois grandes catégories :

- **Les isoflavones** : (ex : soja et trèfle rouge)
- **Les coumestanes** (ex : pousses de soja et luzerne)
- **Les lignanes** : (ex : graines de lin, son, seigle)

L'efficacité des phyto-estrogènes sera variable d'une femme à l'autre car l'organisme ne les métabolisera pas de la même façon et la biodisponibilité ne sera pas non plus égale chez toutes les femmes. Les réponses au traitement seront donc extrêmement variables d'une femme à l'autre. Aucune étude ne prouve avec certitude l'effet bénéfique que peuvent avoir les phyto-estrogènes. L'effet sera donc à l'appréciation de chaque femme qui souhaite utiliser ce genre de compléments, pour tenter d'améliorer sa qualité de vie. De plus, l'activité œstrogénique des isoflavones est relativement faible. L'action sera 100 à 1000 fois moindre qu'avec l'œstradiol (33).

L'utilisation des phyto-estrogènes n'est pas recommandée chez les femmes ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants (notamment sein, ovaire, utérus).

1/ Les isoflavones

Le soja (*Glycine max*) sera la principale source d'isoflavones. La graine de soja sera utilisée contre les bouffées de chaleur. L'efficacité du soja sera aléatoire car pour avoir un métabolisme des isoflavones en métabolite actif plus puissant, il y a intervention de la flore intestinale qui diffère selon les individus. Cependant, son utilisation continue d'être promue alors que la majorité des femmes ne bénéficierait pas des effets bénéfiques de celui-ci mais uniquement de ses effets secondaires tels que les ballonnements et les gaz intestinaux (1). Les isoflavones de soja sont également considérés comme perturbateurs endocriniens et ont la capacité d'interférer avec les hormones thyroïdiennes (sur leur biosynthèse, sécrétion et métabolisme). La HAS recommande donc de ne pas dépasser la dose quotidienne de 1 mg/kg (34).

2/ Les coumestanes

Les pousses de soja (*Glycine max*) et la luzerne (*Medicago sativa*) seront les principales sources de coumestanes. Les coumestanes ont une action œstrogénique utéro-trophique. Ce sont des composés très peu étudiés de nos jours.

3/ Les lignanes

Les graines de lin (*Linum usitatissimum*), le son (*Avena sativa*) et le seigle (*Secale cereale*) seront les principales sources de lignanes. Les lignanes n'ont pas d'activité œstrogénique propre. L'activité œstrogénique résulte du métabolisme des lignanes par la flore intestinale en entérolignanes.

Tous ces composés sont intégrés dans des compléments alimentaires. La qualification de compléments alimentaires permet ainsi la vente sans ordonnance de la part du pharmacien et lui permet de valoriser son conseil auprès de la patiente en demande d'informations. Il faut cependant communiquer sur les risques encourus si elle en fait une mauvaise utilisation et notre devoir est également de l'alerter sur le moyen dont elle a l'intention de se procurer ces compléments alimentaires.

On doit la mettre en garde sur les compléments vendus sur internet sur des sites peu fiables et dont la composition des produits pourrait être douteuse.

c) Plantes utilisées dans le traitement des effets de la ménopause

Plantes	Noms latins	Propriétés
Sauge officinale	<i>Salvia officinalis</i>	Action antisudorale
Houblon	<i>Humulus lupulus</i>	Action sédative et anxiolytique
Valériane	<i>Valeriana officinalis</i>	
Passiflore	<i>Pasiflora incarnata</i>	
Pavot de Californie	<i>Eschscholzia californica</i>	
Aubépine	<i>Crataegus monogyna</i>	
Ballote noire	<i>Ballota nigra</i>	
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i>	Action antidépressive
Rhodiola	<i>Rhodiola rosea</i>	Action minéralisante
Prêle	<i>Equisetum arvense</i>	
Lithothamme	<i>Phymatolithon calcareum</i>	
Bambou	<i>Phyllostachys</i>	
Actée à grappes noires	<i>Actaea racemosa</i> <i>Cimicifuga racemosa</i>	Action oestrogène-like

L'actée à grappes noires est la plante la plus populaire dans le traitement des principaux symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, anxiété, dépression, douleurs articulaires etc.) avec un mécanisme d'action type SERM-like, c'est à dire qu'elle va avoir une action œstrogène like, une action hormonale. Malgré de nombreuses études réalisées, aucune conclusion définitive sur l'efficacité de cette plante n'a été donnée. Il faut, de plus, être prudent quant à son utilisation puisque celle-ci peut engendrer des hépatotoxicités.

3. Homéopathie

a) Définition et histoire

Le mot homéopathie vient des mots grecs « homoios » (semblable) et « pathos » (maladie ou douleur) (43). Elle a été inventée par Christian Friedrich Samuel Hahnemann.

En France, l'homéopathie a été introduite dans la pharmacopée européenne en 1965. Seules les dilutions Hahnemaniennes y ont été introduites. En 1992, le médicament homéopathique est défini dans une directive européenne. On entend alors par **médicament homéopathique**, « tout médicament obtenu à partir de produits, de substances ou compositions appelés souches homéopathiques selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne ou, à défaut, par les pharmacopées actuellement utilisées de façon officielle dans les états membres » (44).

L'homéopathie consiste à donner au patient, une dose faible et souvent infinitésimale, d'une substance qui, expérimentée chez un homme sain à fortes doses, produit les mêmes symptômes. Par exemple, l'ipéca fait vomir mais avec une dose infinitésimale, elle va guérir les vomissements.

b) L'homéopathie : 3 principes

L'homéopathie repose sur trois principes : la similitude, l'infinitésimalité et la globalité.

1/ Le principe de similitude

La guérison objectivée par la disparition des symptômes relatifs à la maladie peut être obtenue par la prescription d'une substance dont les effets sont semblables à ceux de la maladie. Ceci est à rapprocher de la théorie des signatures reprises par de nombreux médecins, botanistes et alchimistes comme Paracelse qui a formulé le principe « *Les semblables sont guéris par les semblables* ».

2/ Le principe de l'infinitésimalité

La toxicité de la substance sera détournée par la dilution. On parlera d'atténuation. La substance va servir à déclencher une réaction chez l'individu mais plus elle sera diluée, moins elle aura de toxicité immédiate. Elle gardera cependant l'effet thérapeutique recherché. La dilution va se faire à partir d'une solution de teinture mère à laquelle on prélève 1 goutte que l'on mélange à 99 gouttes de solvant (eau ou alcool). Le dosage de 1 CH pour Centésimale Hahnemannienne sera obtenu. Pour les dilutions suivantes, 1 goutte de la solution à 1CH sera mélangée à 99 gouttes de solvant pour obtenir 2 CH, et ainsi de suite. Cette infinitésimalité est largement mise en doute.

3/ Le principe de globalité

Ce principe se base sur le fait que l'on ne soigne pas une maladie mais que l'on soigne un patient. Ce principe s'appelle également le principe d'individualisation. Avec ce principe, on parlera de terrain, de tempérament ou de constitution.

c) Caractéristiques de l'homéopathie

Les principales caractéristiques de l'homéopathie sont les suivantes :

- *Sans effet secondaire*
- *Pas de contre-indications*
- *Pas d'accoutumance*
- *Sans incidence sur les tests « antidopage »*
- *Traitement préventif ou curatif*
- *Posologies identiques pour enfant et adulte : en général, on utilise 5 granules plusieurs fois par jour.*

A travers ces caractéristiques, l'homéopathie a l'avantage de cibler toutes les populations :

- *Femmes enceintes et allaitantes (peu de médicaments allopathiques sont utilisables)*
- *Nourrissons et jeunes enfants*
- *Personnes âgées et/ou polymédicamentées (elle permet ainsi d'éviter les interactions médicamenteuses)*

- *Sportifs*
- *Animaux domestiques, d'élevage et de sport*

d) Limites de l'homéopathie

Dans certaines pathologies, il vaut mieux éviter d'utiliser l'homéopathie en premier recours :

- *Pathologies irréversibles nécessitant une médication substitutive ou antagoniste (exemple du diabète de type 1 insulino-dépendant)*
- *Pathologies mettant en jeu le pronostic vital (exemple du cancer ou de l'IDM)*
- *Pathologies nécessitant le recours à d'autres moyens thérapeutiques (exemple d'une intervention chirurgicale)*

L'homéopathie pourra éventuellement être utilisée en complément des thérapies classiques. Si l'homéopathie est utilisée en première intention dans les cas cités ci-dessus, un retard dans les soins médicaux indispensables sera observé.

e) Qui peut prescrire l'homéopathie ?

L'homéopathie peut être prescrite par les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes pour la prescription aux femmes enceintes uniquement et les vétérinaires. Les pharmaciens ne peuvent pas prescrire l'homéopathie mais peuvent bien évidemment la conseiller.

f) Comment prendre le médicament homéopathique ?

Pour prendre les granules d'homéopathie, il faut éviter de les toucher avec les mains (raison d'hygiène). Les médicaments homéopathiques se prennent en dehors des repas, idéalement 15 minutes avant le repas. Pour adapter la prise chez les nourrissons, il est possible de dissoudre les granules dans de l'eau.

g) L'homéopathie contre les symptômes de la ménopause

Différentes souches homéopathiques peuvent être utilisées chez la femme ménopausée pour traiter les différents symptômes (45) (46).

Pour atténuer les bouffées de chaleur, les souches suivantes seront utilisées :

- ***Sanguinaria canadensis 5CH*** : si congestion du visage avec sensation de picotements au niveau des pommettes et des oreilles.
- ***Belladonna 5CH*** : si bouffées de chaleur avec rougeur du visage, accélération du rythme cardiaque accompagnée de sueurs intenses.
- ***Glonoinum 5CH*** : si rougeur du visage et accélération du rythme cardiaque accompagnée de céphalées.
- ***Sulfur 5CH*** : si intolérance à la chaleur et si bouffées de chaleur accompagnées de bourdonnements des oreilles et de vertiges.
- ***Amylium nitrosum 5CH*** : si bouffées de chaleur suivies d'une sensation de froid.
- ***Lachesis mutus 15CH*** : si bouffées de chaleur accompagnées de battements dans la tête.

Pour atténuer les troubles de l'humeur, les souches suivantes seront utilisées :

- ***Lachesis mutus 15CH*** : si humeur sombre et changeante.
- ***Sepia 15CH*** : si irritabilité, pessimisme, découragement.
- ***Actaea racemosa 15CH*** : si troubles de l'humeur et insomnie

Pour lutter contre les troubles vulvo-vaginaux, les souches suivantes seront utilisées (en complément d'un traitement antifongique et/ou antibiotique) :

- ***Monilia albicans 9CH, Mercurius solubilis 9CH et Sepia officinalis 9CH*** : si candidose vaginale.
- ***Hepar sulfuris calcareum 9CH*** associé à ***Serum anticolibacillaire 5CH*** : si cystite aiguë.

Pour lutter contre l'ostéoporose, les souches suivantes seront utilisées (en complément du traitement allopathique) :

- ***Calcarea fluorica 9CH***
- ***Silicea 9CH***

Les souches ci-dessus sont des souches individuelles que l'on peut évidemment associer entre elles, sans aucun problème. Cependant, il existe également des médicaments homéopathiques combinant plusieurs souches, afin d'éviter la prise multiple de granules.

Le premier médicament homéopathique **Acthéane®** (47) est indiqué dans les bouffées de chaleur et dans les troubles fonctionnels de la ménopause. Il est composé des souches suivantes : *Actaea racemosa* 4CH, *Arnica montana* 4CH, *Glonoinum* 4CH, *Lachesis mutus* 5CH et *Sanguinaria canadensis* 4CH. La posologie sera de 1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par jour. La patiente pourra réaliser des cures de 3 mois, renouvelables.

Le second médicament homéopathique est le **Lachesis complexe n°122®** (48). Il est indiqué dans les principaux troubles fonctionnels de la ménopause (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, céphalées et palpitations). Il se compose des souches suivantes : *Bryonia* 4DH, *Cactus grandiflorus* 3DH, *Glonoinum* 8DH, *Lachesis mutus* 10DH et *Kalium carbonicum* 6DH. La posologie sera de 20 gouttes, 3 fois par jour, à distance des repas. Le médicament sera dilué dans un peu d'eau.

Le troisième médicament est l'**Ostéocynesine®** (49). Ce médicament est indiqué dans la décalcification et dans la consolidation des fractures. Les souches qui le composent sont les suivantes : *Calcarea ostreica* 3DH, *Calcarea fluorica* 3DH, *Calcarea phosphorica* 3DH et *Sulfur iodatum* 4CH. La posologie sera de 2 comprimés, 2 à 3 fois par jour.

Le dernier médicament homéopathique pouvant être utilisé dans le cadre du traitement des troubles de la ménopause est le **Rexorubia®** (50). Ce médicament est indiqué dans les troubles de la minéralisation. Il est composé des souches suivantes : *Natrum sulfuricum* 3DH, *Silicea* 3DH, *Calcarea carbonica* 2DH, *Calcarea iodata* 4DH, *Calcarea phosphorica* 2DH, *Natrum phosphoricum* 2DH, *Magnesia phosphorica* 2DH, *Ferrum phosphoricum* 2DH, *Rubia tinctoria* 2DH et *Juglans regia pulvis* 2DH. La posologie sera de 1 cuillère à café, 3 fois par jour à prendre dans un peu d'eau ou à croquer. La prise se fera à distance des repas.

4. Aromathérapie

a) Généralités

Une huile essentielle est un extrait de plante obtenue par distillation à la vapeur d'eau. Uniquement les plantes aromatiques peuvent donner une huile essentielle car elles-seules sont capables de synthétiser et de stocker des essences au niveau de leur tissu. Depuis de nombreuses années, les huiles essentielles ont fait la preuve de nombreuses propriétés thérapeutiques à condition de les utiliser à bon escient (utilisation pour les bonnes indications, aux bonnes posologies et avec les voies d'administration adaptées).

Parmi les différentes propriétés, on retrouve :

- *Anti-infectieuse (bactéries, mycoses, virus)*
- *Antispasmodique*
- *Relaxante*
- *Antalgique*
- *Anti-inflammatoire*
- *Fluidifiante/expectorante*
- *Cicatrisante*
- *etc.*

L'aromathérapie est une alternative thérapeutique naturelle à différents maux. Il faut cependant apprendre à les utiliser afin d'éviter les effets secondaires (quasiment nuls si bien utilisées) et les dangers comme avec tout produit actif.

b) Mode d'emploi

Les huiles essentielles peuvent être utilisées de plusieurs façons :

- *Voie orale*
- *Voie cutanée*
- *Diffusion atmosphérique*

Pour la voie orale, il faudra être vigilant aux contre-indications possibles. Soit l'huile essentielle sera contre-indiquée à la prise par voie orale, soit la personne présentera des contre-indications physiologiques ou thérapeutiques. Il faudra également vérifier que l'utilisation soit compatible avec l'âge de la personne. Si l'utilisation de la voie orale est possible, on pourra alors déterminer la posologie. En général, pour la voie orale, chez l'adulte, la posologie sera de 1 à 2 gouttes par prise, maximum 3 fois par jour et chez l'enfant d'âge supérieur à 7 ans, 1 goutte par prise, maximum 3 fois par jour. Le traitement sera alors de 3 semaines maximum. La prise par voie orale se fera à l'aide d'un support solide elles sont insolubles dans l'eau. Les différents supports possibles sont le comprimé neutre, le morceau de sucre, la mie de pain, une cuillère à café de miel ou une cuillère à café d'huile végétale type huile d'olive.

Pour la voie cutanée, les précautions d'emploi seront les mêmes que pour la voie orale. Pour la posologie, on appliquera 1 à 5 gouttes, maximum 3 fois par jour chez l'adulte et chez l'enfant d'âge supérieur à 7 ans, 1 à 2 gouttes par application. Chez les enfants, la dilution dans une huile végétale est obligatoire alors que chez l'adulte, il y a possibilité d'application pure pour certaines huiles essentielles.

Pour la diffusion, il est recommandé de ne pas dépasser 10 minutes par demi-heure ou par heure. Quelques gouttes suffisent pour avoir une diffusion efficace. Il faut cependant être prudent car toutes les huiles essentielles ne peuvent pas être diffusées. La diffusion n'est pas recommandée en présence de personne asthmatique, en présence d'enfant de moins de 7 ans et en diffusion continue.

c) Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi sont multiples et il est important de les respecter afin d'éviter les effets indésirables et les dangers qui peuvent être engendrés par un mauvais usage des huiles essentielles.

- *Ne pas utiliser les huiles essentielles chez l'asthmatique et l'épileptique (sauf avis médical).*
- *Signaler les traitements en cours et les pathologies aux professionnels de santé.*
- *Effectuer un test de tolérance cutané en cas d'allergie.*
- *Ne jamais appliquer les huiles essentielles dans les yeux, sur les paupières et dans le conduit auditif.*

- *Ne jamais injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire.*
- *Ne pas utiliser au niveau des zones ano-génitales ou dans le nez sauf avis médical.*
- *Pas de prise en continu, le traitement est de maximum 3 semaines sans avis médical.*
- *Pas d'exposition solaire après application cutanée d'une huile essentielle.*
- *Utiliser uniquement des huiles essentielles pharmaceutiques 100% pures et naturelles.*
- *Respectez les voies d'administration, les posologies et les contre-indications précisées par le professionnel de santé (51).*

d) Utilisation pour les symptômes de la ménopause

Pour traiter les symptômes de la ménopause, la voie orale et la voie cutanée seront principalement utilisées.

1/ Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes

L'huile essentielle de **Sauge** sclarée sera utilisée pour traiter ces symptômes. Celle-ci possède des **propriétés régulatrices hormonales** chez la femme. Elle peut aussi être indiquée dans les troubles de l'humeur, le syndrome prémenstruel. L'administration pour ces symptômes se fera par voie orale avec 2 gouttes d'huile essentielle sur un comprimé neutre, 3 fois par jour. Cette huile essentielle est contre-indiquée chez les femmes ayant une mastose, un fibrome ou des antécédents de cancers hormono-dépendants (51).

2/ Insomnie et fatigue

Différentes huiles essentielles peuvent être utilisées :

- *Huile essentielle de Basilic tropical*
- *Huile essentielle Camomille noble*
- *Huile essentielle de Marjolaine à coquille*
- *Huile essentielle de Néroli bigaradier*

L'huile essentielle de **Basilic tropical** a des propriétés sédatives utiles pour les réveils nocturnes de la femme ménopausée et les insomnies. La posologie est d'une goutte sur un support solide dix minutes avant le coucher. La patiente a la possibilité de renouveler une fois, en cas de réveil nocturne. Cette huile essentielle est à utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique.

L'huile essentielle de **Camomille noble** a des propriétés calmantes utiles dans les difficultés d'endormissement et l'anxiété. La posologie est d'une goutte de Camomille noble associée à une goutte de Basilic tropical sur un support solide, le soir au coucher.

L'huile essentielle de **Marjolaine à coquilles** a la propriété d'être un tonique général utile donc dans la fatigue et la déprime. La posologie est de deux gouttes sur un support solide, 3 fois par jour, pour une durée de 7 jours.

L'huile essentielle de **Néroli bigaradier** est un calmant nerveux utile donc pour les troubles du sommeil et les angoisses. La posologie est de deux gouttes sur un support solide, 3 fois par jour (51).

3/ Irritabilité et anxiété

Les huiles essentielles utilisées sont :

- *Huile essentielle de Lavande officinale*
- *Huile essentielle de Lavandin abrial*
- *Huile essentielle de Petit grain bigaradier*

L'huile essentielle de **Lavande officinale** aux propriétés calmantes, a une action sur la nervosité et l'angoisse. Elle a également une action sur l'humeur. La posologie est de deux gouttes d'huile essentielle sur un support solide, 3 fois par jour et/ou de deux gouttes en friction sur les plis des coudes, 2 fois par jour.

L'huile essentielle de **Lavandin abrial** a des propriétés similaires à l'huile essentielle de Lavande officinale. Les posologies sont identiques.

L'huile essentielle de **Petit grain bigaradier** a des propriétés calmantes et apaisantes. Elle est indiquée dans la nervosité et les somatisations dues au stress. La posologie est de deux gouttes sur un support solide, 3 fois par jour.

5. Autres méthodes

a) Acupuncture

L'acupuncture est une thérapeutique consistant à introduire des aiguilles très fines en des points précis des tissus ou des organes pour stimuler la circulation générale. L'acupuncture permet de rétablir l'équilibre naturel du corps en ayant une action sur les systèmes endocriniens et sur le système nerveux sympathique et parasympathique. C'est à travers cette action qu'un effet bénéfique sur les symptômes de la ménopause (bouffée de chaleur, transpiration nocturne, stress...) peut être observé. Trois à cinq séances peuvent suffire pour avoir une diminution conséquente des symptômes ressentis par la femme (52).

b) L'hypnose

L'hypnose correspond à « un état de conscience modifié » pouvant être induit par une tierce personne ou par nous-même. Il s'agit d'un état voisin du sommeil. Un chercheur nommé Gary R. Elkins a mené une étude sur 187 femmes ayant au moins 7 bouffées de chaleur par jour et 50 par semaine. Les femmes ont assisté à 5 sessions d'hypnose où elles recevaient des successions d'imagerie mentales faisant évoquer la fraîcheur, la relaxation ou un lieu sécurisant. Les femmes devaient ensuite tenir un journal de bouffées de chaleur au domicile. Après 3 mois, les femmes ayant reçu l'hypnothérapie rapportaient 75% de bouffées de chaleur en moins comparées aux femmes du groupe témoin. L'hypnose jouerait un rôle sur le système nerveux parasympathique et sympathique. Elle permettrait au système nerveux parasympathique (système du repos) d'inhiber le système nerveux sympathique (système de l'action) (53).

c) La relaxation

La relaxation est « une méthode de détente et de maîtrise des fonctions corporelles par des procédés psychologiques adaptés ». La relaxation passe notamment par un contrôle de la respiration et la décontraction musculaire. Différentes méthodes existent : le yoga, la sophrologie ou le qi gong.

VI. REGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES DE LA MENOPAUSE

Il est important d'avoir une bonne hygiène de vie tout au long de la vie afin de limiter la survenue de différentes pathologies au cours du temps mais il est particulièrement important de conserver cette hygiène de vie ou de l'adopter au moment de l'apparition de la ménopause. Elle permet de limiter la prise de poids souvent constatée à cette période et de limiter également une éventuelle déminéralisation osseuse. Quelques conseils simples au quotidien sont à adopter afin de garder une bonne qualité de vie et d'éviter que cette période soit traumatisante pour la femme.

1. Pour les bouffées de chaleur

Afin de limiter le risque d'apparition des bouffées de chaleur, il est primordial pour la femme d'opter pour un régime alimentaire équilibré. Il est donc conseillé de limiter la consommation d'aliments épicés, la caféine (thé, café, chocolat), les boissons chaudes et les boissons alcoolisées qui sont générateurs de bouffées de chaleur (54).

2. Pour les troubles du sommeil

Pour limiter les troubles du sommeil chez la femme ménopausée, il est conseillé de dormir dans une pièce fraîche (18-20°C) et éventuellement de superposer les couches de vêtements afin de pouvoir ôter facilement une couche lorsqu'une bouffée de chaleur se prépare. Les règles simples d'hygiène sont à optimiser pour un meilleur sommeil telles que : pas regarder la télévision juste avant le coucher, éviter les écrans de manière générale et favoriser la lecture ou des activités de détente (55).

3. Pour les troubles vulvo-vaginaux

Le principal trouble est la sécheresse vaginale. Il est possible d'améliorer la qualité de vie de la femme ainsi que ses rapports sexuels en lui préconisant l'utilisation d'un lubrifiant vaginal et un hydratant vaginal.

4. Pour l'entretien du capital osseux

a) Alimentation riche en calcium

Comme tout au long de la vie, le régime alimentaire devra être sain, équilibré et particulièrement enrichi en calcium. Le calcium va ainsi se fixer sur les os et permet un renforcement et un maintien de la masse musculaire. Le calcium se trouve notamment dans le lait, les yaourts, les fromages, les légumineuses, les fruits, les fruits secs, les légumes etc. Des eaux riches en calcium (Hépar®, Contrex®) peuvent également être conseillées.

b) Alimentation enrichie en vitamine D

Une augmentation des apports en vitamine D est également conseiller à la femme. Cela permet d'améliorer la masse osseuse. Les aliments riches en vitamine D sont surtout les poissons gras comme le saumon ou le maquereau. En l'absence de traitement photosensibilisant, une exposition solaire suffisante est conseillée afin d'augmenter la fixation de la vitamine D grâce aux rayons du soleil.

c) Alimentation riche en protéines

Une alimentation riche en protéines permet également un maintien du capital osseux. Les sources de protéines se trouvent dans les protéines animales (viandes, poissons, œufs), protéines végétales (lentilles, pois chiches...) mais également dans les différentes céréales (quinoa, blé, seigle...) (56) (9).

5. Pour prévenir la prise de poids et la perte de masse musculaire

a) Activité physique

Avant toute chose, la mise en place d'une activité physique régulière reste le principal élément pour prévenir la prise de poids et la perte de masse musculaire. Activité physique ne veut pas dire sport intensif de haut niveau.

De simples conseils peuvent permettre à la femme d'être plus active. Par exemple marcher environ 30 minutes par jour, prendre les escaliers au lieu de prendre l'ascenseur, descendre un arrêt de bus/métro avant l'arrêt prévu.

b) Alimentation équilibrée

Les ajouts de matières grasses dans les plats sont à éviter et surtout les plats industriels préparés. La consommation d'alcool et de tabac est également à limiter. La consommation de sel est à limiter afin d'éviter tout gonflement (rétention d'eau) des jambes ou des mains. Comme pour toute la population, la consommation de 5 fruits et légumes par jour, de produits laitiers, de la viande/poisson/œufs ainsi que de féculents est recommandée.

VII. ENQUÊTE REALISEE EN OFFICINE

1. La démarche

Lors d'un cours à la Faculté de l'Université de Lille 2, l'évocation de la nécessité d'une réévaluation annuelle du traitement hormonal de la ménopause chez la femme m'a donné l'idée de réaliser un questionnaire. L'idée m'est venue car ma mère a pris ce traitement pendant plusieurs années sans aucune réévaluation annuelle. Je souhaitais donc faire un point sur la situation sur un échantillon de la population. Pour pouvoir lancer le questionnaire, j'ai contacté Mr. Tessier qui m'a conseillé sur la rédaction du questionnaire notamment sur la forme des questions et sur les réponses qui ne doivent induire aucune possibilité d'identification de la personne ayant répondu. J'ai ainsi pu lancer mon questionnaire dans l'officine dans laquelle je travaillais.

2. Le questionnaire

Enquête sur la ménopause et ses traitements

Actuellement en 6ème année de préparation au diplôme de Docteur en pharmacie, je réalise une thèse, portant sur la ménopause, intitulée : « *Le traitement des symptômes de la ménopause chez la femme : balance bénéfices/risques* ». Dans le cadre de celle-ci, je réalise l'enquête ci-dessous. Celle-ci ne vous prendra que quelques minutes. Je vous remercie de me consacrer un peu de votre temps pour y répondre.

Les données récoltées seront gardées strictement **anonymes** et **confidentielles**.

1. Informations personnelles

Age : ans **Ville** :

Catégorie socio-professionnelle :

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Agriculteur exploitant | <input type="checkbox"/> Employée |
| <input type="checkbox"/> Artisan, commerçant, chef d'entreprise | <input type="checkbox"/> Ouvrière |
| <input type="checkbox"/> Cadre | <input type="checkbox"/> Retraitée |

- Profession libérale et assimilée Sans emploi
 Autre :

2. Vous et la ménopause

a/ Êtes-vous ménopausée ? Oui Non

→ Si votre réponse est non, vous n'êtes pas concernée par la suite de ce questionnaire.

b/ Savez-vous dans quelle période êtes-vous ?

Pré-ménopause (ou périménopause) Ménopause

c/ Depuis combien de temps n'êtes-vous plus indisposée ?

Moins de 6 mois 6 mois 12 mois et plus

b/ Quels étaient les symptômes qui vous ont poussé à en parler à votre médecin ?

- Bouffées de chaleur Transpiration nocturne Insomnie
 Sécheresse vaginale Sécheresse cutanée
 Troubles urinaires
 Troubles de la libido Prise de poids Irritabilité
 Aucun Autre :

c/ Qui avez-vous consulté ?

Médecin généraliste Gynécologue Autre :

3. Le traitement de votre ménopause

Avez-vous suivi un traitement ? Oui Non

Si non,
pourquoi ?

→ Si votre réponse est non, vous n'êtes pas concernée par la suite de ce questionnaire.

3.1. Traitement hormonal

a/ **Avez-vous pris un traitement hormonal ?** (*Climaston**, *Lutéran**, *Estréva**, *Utrogestan**, ...)

Oui Non

→ *Si non, vous pouvez passer au 3.2 situé en dessous*

b/ **Si vous avez pris un traitement hormonal, avez-vous été informé des risques du traitement ?**

Oui Non

c/ **Votre traitement a-t-il été réévalué au moins 1 fois par an par votre gynécologue ?**

Oui Non

d/ **Combien de temps l'avez-vous pris ou depuis combien de temps le prenez-vous ?**

Moins d'un an Entre 1 et 2 ans Entre 2 et 5 ans Plus de 5 ans

e/ **Avez-vous arrêté votre traitement ?** Oui Non

f/ **Votre traitement vous a-t-il semblé efficace ou vous semble-t-il efficace ?**

Oui, très efficace Non, pas réellement efficace

Moyennement efficace

g/ **Avez-vous eu des effets indésirables lors de la prise du traitement ?**

Saignements Pertes blanches Nausées

Mycose vaginale Douleurs abdominales Tension mammaire

Prise de poids Maux de tête Autres

Réaction allergique Tumeur bénignes ou malignes

h/ **Avez-vous réalisé vos mammographies et frottis régulièrement pendant le traitement ?**

Oui Non

3.2. Traitement non hormonal

a/ **Avez vous pris un traitement non hormonal ?** (*Abufène**, *Phytothérapie*, *Homéopathie* ...)

Oui Non

b/ Si oui, quel(s) traitement(s) avez-vous pris ?

Homéopathie (Acthéane, Lachesis mutus, Sanguinaria canadensis, Glonoinum) :

Phytothérapie (sauge, houblon, soja,) :
.....

Aromathérapie (huile essentielle de sauge sclarée, cyprès vert, anis vert...) :
.....

Compléments alimentaires (Ymea, Oenobiol, Menophytea....) :
.....

Autres :

c/ Pour quelles raisons avez-vous pris ce type de traitement ?

Refus de prendre un traitement hormonal

Recommandé par votre entourage

Recommandé par votre pharmacien

Arrêt de votre traitement hormonal

Préférence pour les médecines alternatives

Autres :

d/ Avez-vous trouvé celui-ci efficace ?

Oui, très efficace

Non, pas réellement efficace

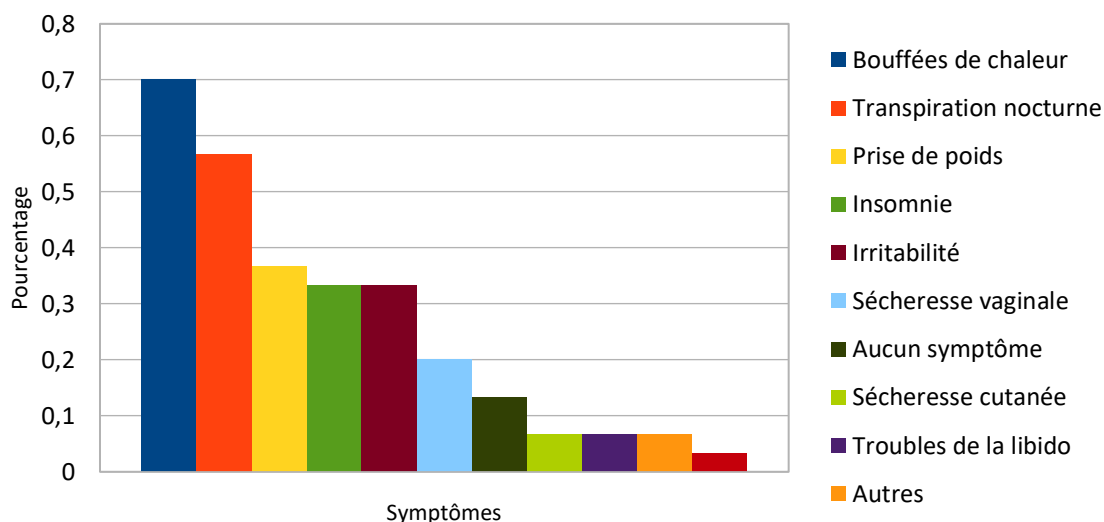
Moyennement efficace

Je vous remercie d'avoir répondu à ce questionnaire.

3. Présentation de l'enquête

Sur 100 questionnaires distribués, 30 m'ont été retournés. Les résultats de cette enquête ne seront donc pas significatifs mais je tenais tout de même à les présenter.

- Les différents symptômes observés chez ces femmes sont résumés dans le graphique suivant :



- Sur les 30 femmes, 11 femmes n'ont pas suivi de traitement pour différentes raisons :
 - *Effets secondaires mal déterminés*
 - *Risques trop importants*
 - *Peur de la prise de poids*
 - *Traitement non nécessaire selon le médecin*
 - *Pas de symptômes*
 - *Non convaincue de l'efficacité des traitements*
 - *Il faut laisser faire la nature.*
- Sur les 19 femmes ayant suivi un traitement, 10 femmes ont suivi un traitement non hormonal et 9 femmes, un traitement hormonal.

- Sur les 9 femmes ayant suivi le traitement hormonal :
 - 5 femmes ont été informées des risques liés au traitement contre 4 femmes non informées.
 - 6 femmes ont vu leur traitement réévalué par le gynécologue au moins une fois par an contre 3 femmes n'ayant pas eu de réévaluation de traitement.
 - 9 femmes ont réalisé les mammographies et frottis régulièrement pendant le traitement.

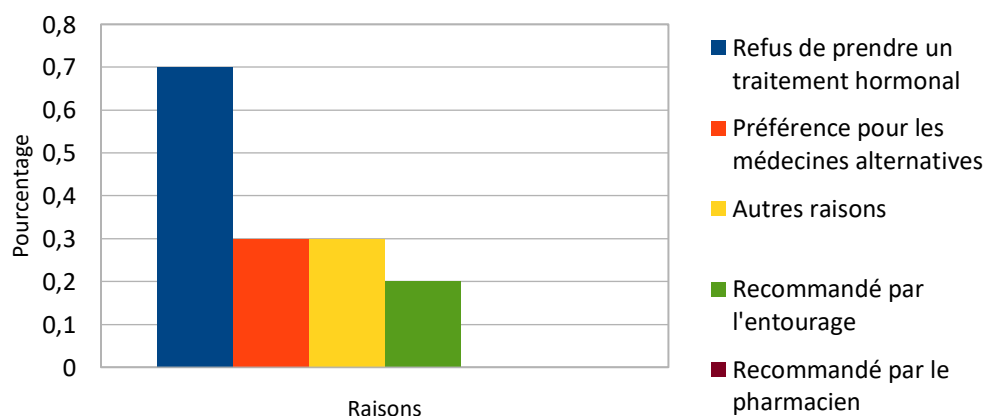
La durée du traitement est variable selon les femmes :

Durée du traitement	Moins d'un an	1 – 2 ans	2 – 5 ans	Plus de 5 ans
Nombre de femmes	1	2	1	5

En ce qui concerne les effets indésirables ressentis par les femmes, seuls quelques-uns ont été évoqués, notamment la prise de poids pour 4 femmes sur 9, les saignements pour 2 femmes sur 9 et pour certaines, des maux de tête, une réaction allergique ou une présence de kystes.

Pour l'efficacité du traitement, 7 femmes sur 9 trouvent que le traitement a été efficace, 1 femme trouve qu'il l'a été moyennement et 1 femme trouve qu'il n'a pas été du tout efficace.

- Le refus de prendre un traitement hormonal apparaît comme la raison principale justifiant une prise de traitement non hormonal. En effet, 7 femmes sur les 10 ayant pris un traitement non hormonal l'expliquent par cette raison.



Les autres raisons de la prise d'un traitement non hormonal citées par les femmes sont :

- *Recommandation par le médecin.*
- *Manque d'informations concernant le traitement hormonal par le médecin traitant.*
- *Effets de la ménopause supportables.*

En ce qui concerne l'efficacité du traitement non hormonal ressenti par ces femmes :

- *5 femmes trouvent que le traitement a été efficace.*
- *3 femmes trouvent que le traitement a été moyennement efficace.*
- *2 femmes trouvent que le traitement n'a pas été efficace.*

CONCLUSION

Ces dernières années, le traitement de la ménopause a fait l'objet de nombreuses études remettant en cause son positionnement dans la stratégie thérapeutique de la ménopause afin de soulager les troubles du climatère. Les médias relayent également des informations non formelles auprès des femmes et créent ainsi le doute en ce qui concerne ce type de traitement. Certes, il ne s'agit pas d'un traitement anodin et sans risque mais si les recommandations sont correctement suivies, le traitement peut réellement apporter un confort de vie pour les patientes dont la ménopause altère grandement la qualité de vie. Comme nous l'avons vu, il existe cependant des traitements alternatifs au traitement hormonal mais leur efficacité n'est pas toujours au rendez-vous. De plus, ces traitements ne sont pas non plus sans risque.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle à jouer auprès des patientes en demande de traitement alternatif au traitement hormonal, rôle notamment de conseil concernant les règles d'hygiène et de diététique, de bonnes utilisations des compléments alimentaires et d'information concernant les contre-indications ou effets indésirables des traitements. Il se doit également d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé, s'il juge une consultation médicale nécessaire. Le pharmacien d'officine est également en position d'informer la patiente sur le traitement hormonal de la ménopause. Il pourrait être judicieux de mettre à disposition de ces femmes, des fiches informatives expliquant ce type de traitements ainsi que les bénéfices et les risques. En effet, d'après le questionnaire que j'ai réalisé, peu de patientes semblent être informées des risques liés au traitement.

Le pharmacien d'officine peut donc être un acteur majeur dans la prise en charge de la ménopause. Il est souvent le premier interlocuteur des patientes en recherche d'informations. Il est donc indispensable de maîtriser le sujet afin d'orienter les patientes correctement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baffet H, Robin G, Letombe B. Ménopause. [Internet]. 28 mai 2014 [cité 1 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/898193/resultatrecherche/2>
2. Les JTA [Internet]. [Cité 1 mars 2018]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=825
3. SFEndocrino [Internet]. [Cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/385/menopause>
4. Mytest-menopause [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: http://www.gamme-mylanmytest.fr/media/pdf-fiches-autotest/mytest-menopause-300011f_ifu_05_1507161525.pdf
5. Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC - Traité Médecine AKOS. Oct 2012
6. Bontemps F. Bouffées de chaleur. In: Le conseil à l'officine dans la poche. 9ème édition. Le moniteur des pharmacies; 2016. p. 14-5.
7. Ménopause : traitement hormonal - VIDAL Evidal [Internet]. [Cité 1 mars 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1711/menopause_traitement_hormonal/asavoir
8. Haute Autorité de Santé - Traitements hormonaux de la ménopause [Internet]. [Cité 9 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause
9. Morredu F. Ordonnance THM. In: Tome 1 : Le conseil associé à une ordonnance. 4ème édition. Le moniteur des pharmacies; 2015. p. 80-3.
10. Vital Durand LJ. Dorosz - Guide pratique des médicaments - Estrogènes. In Maloine; 2017. p. 978-83.
11. Vital Durand LJ. Dorosz - Guide pratique des médicaments - Progestatifs. In: 36ème édition. Maloine; 2017. p. 984-9.
12. LIVIAL 2,5 mg cp - VIDAL eVIDAL [Internet]. [Cité 3 août 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/livial_2_5_mg_cp-10196.html
13. Vital Durand LJ. Tibolone. In: Dorosz. Maloine. 2017. p. 985.
14. Vital Durand LJ. Oestro-progestatifs. In: Dorosz. 36ème édition. Maloine; 2017. p. 980-1.
15. Traitement hormonal de la ménopause (THM) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitement-hormonal-substitutif-de-la-menopause/Traitement-hormonal-de-la-menopause-THM/(offset)/0)

16. Richette P. Estrogènes et arthrose – Estrogens and osteoarthritis. Editorial. :3.
17. Richette P, Corvol M, Bardin T. Œstrogènes, cartilage et arthrose. Rev Rhum. juill 2003;70(7):567-72.
18. Les JTA [Internet]. [Cité 3 août 2018]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1221
19. Les JTA [Internet]. [Cité 3 août 2018]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=213
20. RMG240_64-69.pdf [Internet]. [Cité 3 août 2018]. Disponible sur: https://www.ssmg.be/images/ssmg/files/RMG/240/RMG240_64-69.pdf
21. Document.pdf [Internet]. [Cité 12 août 2018]. Disponible sur: <http://www.hal.inserm.fr/inserm-01087488/document>
22. Les JTA [Internet]. [Cité 12 août 2018]. Disponible sur: http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1449
23. 00-57480_plus.pdf [Internet]. [Cité 12 août 2018]. Disponible sur: http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/showarticlefile/898193/00-57480_plus.pdf
24. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Cité 10 août 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E)
25. Reeval_thm_rapport_devaluation_annexe.pdf [Internet]. [Cité 10 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/reeval_thm_rapport_devaluation_annexe.pdf
26. Qu'est-ce qu'un cancer hormono dépendant ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [Cité 10 mars 2018]. Disponible sur: </quest-ce-quun-cancer-hormono-dependant>
27. Dessapt A-L, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2012;41(7):F13-9.
28. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. Stroke. Août 2017;48(8):2266-9.
29. THS-PresseMed.pdf [Internet]. [Cité 10 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.hal.inserm.fr/file/index/docid/176587/filename/THS-PresseMed.pdf>
30. WHI (Women Health Initiative) [Internet]. [Cité 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/128-why-women-health-initiative>
31. La WHI 10 après : du principe de précaution à la balance bénéfice-risque [Internet]. [Cité 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.gemvi.org/congres-session-64.php>
32. Azoulay C. Ménopause en 2004 : le « traitement hormonal substitutif » n'est plus ce qu'il était. Rev Médecine Interne. nov 2004;25(11):806-15.

33. Gaitskell K, Green J, Pirie K, Barnes I, Hermon C, Reeves GK, et al. Histological subtypes of ovarian cancer associated with parity and breastfeeding in the prospective Million Women Study. *Int J Cancer*. 15 janv 2018;142(2):281-9.
34. Green J, Guiver L, Green J. Million Women Study Protocol: May 2018 V2.3. 2018;37.
35. Risque thromboembolique sous THS : voie trans-dermique versus voie orale [Internet]. [Cité 10 août 2018]. Disponible sur: <http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/126-risque-thromboembolique-sous-ths-voie-trans-dermique-versus-voie-orale>
36. Canonico M, Scarabin P-Y. Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse: L'étude ESTHER ouvre de nouvelles perspectives. *médecine/sciences*. mars 2008;24(3):228-31.
37. fre-FR / Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale) / Portail Epidémiologie - France | Health Databases [Internet]. [Cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/the-french-e3n-prospective-cohort-study/fre-fr>
38. Traitement hormonal de la ménopause et risque de diabète chez les femmes de la cohorte E3N [Internet]. [Cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-00375813/document>
39. ABUFENE 400 mg cp - VIDAL Evidal [Internet]. 2018 [Cité 16 févr 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/abufene_400_mg_cp-72.html
40. Vital Durand LJ. Dorosz. 36ème édition. Maloine; 2017. 1965 (page 1022-1023).
41. Déremboursement de plus de 100 spécialités à partir du 1er mars 2012 [Internet]. VIDAL. [Cité 23 févr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/12370/deremboursement_de_plus_de_100_specialites_a_partir_du_1er_mars_2012/
42. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - phytothérapie [Internet]. [Cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phytotherapie/15365>
43. Définition de l'homéopathie [Internet]. [Cité 7 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.cpmdq.com/htm/definitionhomeo.htm>
44. Gayot A. Médicament homéopathique - Fabrication. 2016.
45. Berthélémy S. Ménopause : accompagnement à l'officine. *Actual Pharm*. 1 mars 2015;54(544):40-4.
46. SAHPAZ S. Homéopathie. 2016.
47. ACTHÉANE® , bouffées de chaleur - Traitement homéopathique contre les troubles fonctionnels de la ménopause - Boiron [Internet]. [Cité 3 août 2018]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/actheane-r>

48. Médicament Homéopathique - Troubles Ménopause - Laboratoires Lehning [Internet]. [Cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/fr/solutions-femmes/produit/lachesis-complexe-n-122>
49. OSTÉOCYNÉSINE®, médicament homéopathique - decalcification - consolidation des fractures - Boiron [Internet]. [Cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/osteocynesine-r>
50. Médicament Homéopathique Rectorubia - Troubles de la Croissance - Lehning [Internet]. [Cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.lehning.com/fr/solutions/vitalite/produit/rectorubia>
51. GOEB P, PESONI D. Huiles essentielles - Guide d'utilisation. Ravintsara. 2010. 127 p. (Le médicament végétal).
52. Ménopause : les bienfaits de l'acupuncture [Internet]. Physiothérapie Universelle. 2018 [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://physiotherapieuniverselle.com/blogue/menopause-acupuncture/>
53. Hypnose et les bouffées de chaleur [Internet]. École d'Hypnose Francophone. 2017 [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ecole-hypnose-francophone.fr/hypnose/hypnose-menopause-chaleur/>
54. Couic-Marinier F, Pillon F. Prise en charge d'une femme ménopausée. Actual Pharm. 1 janv 2016;55(552):13-5.
55. 1215.pdf [Internet]. [Cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1215.pdf>
56. Acthéane [Internet]. [Cité 10 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.actheane.fr/mieux-vivre-la-menopause>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SARAZIN Alice INE : 0903057839H

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 01/07/2019 à 18 h. 15. Amphithéâtre ou salle : Amphi Cuare

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : HELLEBOUD

Prénom : AUDREY

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/05/19

Signature:

Avis du président du jury

Nom : MARTELIN

Prénom : Françoise

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :


Date : 14/05/19

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable


Le Doyen
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : SARAZIN
Prénom : Alice

Titre de la thèse : Le traitement des symptômes de la ménopause : balance bénéfiques/risques.

Mots-clés : Traitement hormonal, troubles du climatère, effets indésirables, phyto-œstrogènes, cancers

Résumé :

La ménopause est une étape incontournable dans la vie d'une femme. Les désagréments qui l'accompagnent sont source de questionnement de la part des patientes. De multiples traitements existent afin de soulager les symptômes mais ceux-ci ne sont pas sans risques.

Le traitement hormonal est le plus controversé dans la prise en charge des symptômes de la ménopause. Celui-ci peut pourtant apporter un confort de vie aux patientes dont la ménopause altère la qualité de vie.

Membres du jury :

Président : Mme MARTIN Françoise, *Maitre de conférences en physiologie*, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Assesseur(s) : Mme HELLEBOID Audrey, *Maitre de conférences en physiologie*, Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme FRIMAT Catherine, *Docteur en pharmacie*
Mr RONGER François, *Docteur en pharmacie*