

Université de Lille
Année Universitaire 2024/2025

Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenue publiquement le
Par M. DERBAL Nabil**

**« Prise en charge thérapeutique de la ménopause : Analyse de la physiopathologie,
des traitements hormonaux et alternatives naturelles »**

Membres du jury :

Président : ROUMY Vincent, Maître de conférences en pharmacognosie

Assesseur(s) : GABET Stephan, Maître de conférences en santé publique

Membre(s) extérieur(s) : REBIAI Malik, Docteur en pharmacie

Thèse

Prise en charge thérapeutique de la ménopause : Analyse de la physiopathologie, des traitements hormonaux et alternatives naturelles

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40 <https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87

Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique	81

et hospitalière

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Mes Remerciements :

À mon président et directeur de thèse, Monsieur le professeur Roumy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de reprendre la direction ma thèse, et de m'accompagner sur ce travail. Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre réactivité. Je pense sincèrement que sans votre précieuse intervention je n'aurais pas réussi à soutenir ma thèse. Cela a été un plaisir pour moi de travailler avec vous. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

À Monsieur Gabet, maître de conférences,

Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury, et d'avoir pris le temps de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur Rebiai, pharmacien titulaire à Lille,

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et votre soutien.

À ma mère, qui me soutient depuis toujours, et qui a toujours été là pour moi.

À ma femme, sur qui je peux compter chaque jour, qui m'a accompagné et soutenue dans la réalisation de ma thèse.

À mes amis, Merci pour vos conseils, votre soutien et vos encouragements plus que nécessaires.

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	19
2	<i>Physiologie</i>	21
2.1	Le cycle folliculaire ovarien	21
2.2	Le cycle utérin	23
2.3	Le cycle hormonal	23
2.4	Les hormones du cycle menstruel	24
2.4.1	La GnRH l'hormone de l'hypothalamus.....	25
2.4.2	Les hormones de l'hypophyse	26
2.4.3	Les hormones ovariennes.....	27
2.4.4	Le rétrocontrôle.....	27
3	<i>Le cycle menstruel normal</i>	30
4	<i>Le développement hormonal ménopausique</i>	33
4.1	Les troubles et risques liés à la ménopause.	34
4.1.1	Généralités	34
4.2	Symptomatologie	36
4.2.1	Bouffées de chaleurs	36
4.2.2	Troubles vulvo-vaginaux	38
4.2.3	Troubles urinaires	39
4.2.4	Troubles de la libido et altérations de la fonction sexuelle.....	39
4.2.5	Troubles du sommeil.....	40
4.2.6	Transformation morphologique et prise de poids.	41
4.2.7	Fatigue morale, stress, instabilité d'humeur	42
4.2.8	Le brouillard cérébral (<i>brain fog</i>)	43
4.2.9	Vieillesse cutané.....	44
4.3	Les risques majeurs	44
4.3.1	Les maladies cardio-vasculaires	44
4.3.2	L'ostéoporose.....	49
5	<i>Les traitements historiques de la ménopause</i>	51
5.1	Les premiers traitements hormonaux aux États-Unis au XXe siècle	52
5.2	En France	53
6	<i>La prise en charge hormonale de la ménopause</i>	54
6.1	Les traitements oestrogéniques de substitution	54
6.1.1	Les œstrogènes naturels	55
6.1.2	Les œstrogènes conjugués.....	56
6.1.3	Les œstrogènes semi-naturels	57
6.1.4	Les œstrogènes de synthèse	57
6.2	Les voies d'administration des traitements hormonaux	57
6.2.1	Voie per os	58
6.2.2	Voie percutanée - Gels.....	58
6.2.3	Voie Transcutanée-Patch	59
6.2.4	Voie vaginale	60

6.3	Le traitement progestatif.....	61
6.4	Les traitements combinés oestro-progestatifs	64
6.5	Modalités de prises.....	65
6.5.1	Schéma séquentiel.....	65
6.5.2	Schéma combiné	66
6.6	Études et controverses des années 2000.	66
6.6.1	La méta- analyse Oxford.....	66
6.6.2	L'étude Hers/hers2 : risques cardiovasculaires et THM.....	67
6.6.3	Étude WHI (Women's Health Initiative).....	68
6.6.4	L'étude « MILLION WOMEN STUDY »	73
6.6.5	La perception des études anglo-saxonnes par la communauté française	74
6.6.6	E3N-cancer : l'étude française.....	75
6.6.7	ESTHER-risque thromboembolique	77
6.7	L'impact de ces études sur la prise en charge des patientes	78
6.8	Les recommandations actuelles	79
7	La phytothérapie.....	82
7.1	Présentation	82
7.1.1	Les Isoflavonoïdes : isoflavones et isoflavanes	82
7.1.2	Les lignanes	83
7.1.3	Les Flavonones	83
7.1.4	Les coumestanes.	84
7.1.5	Stilbènes.....	84
7.2	Les principales plantes	86
7.2.1	Le soja, <i>Glycine max</i> L. Merr.	86
7.2.2	Actée en grappes noirs <i>Actaea racemosa</i> L. et l' <i>A. cimicifuga</i> L.....	88
7.2.3	Houblon <i>Humulus lupulus</i> L.....	89
7.2.4	Sauge officinale : <i>Salvia officinalis</i> L.....	91
7.2.5	Yam Ignose sauvage <i>Dioscorea villosa</i> L	92
7.2.6	Trèfle rouge <i>Trifolium pratense</i> L.	93
7.2.7	Traitement par extrait de plantes.....	94
7.2.8	Conclusion sur l'usage en phytothérapie	95
8	Vue d'ensemble des traitements non hormonaux de la ménopause.....	95
8.1	Les médicaments non hormonaux de la ménopause.....	96
8.1.1	L'homéopathie	96
8.1.2	Traitement par acide aminé.....	97
8.1.3	Traitement par les oligoéléments	98
8.1.4	Traitement par vitamines	98
8.1.5	Traitement par les minéraux	99
8.2	Les compléments alimentaires complexes	100
8.2.1	Les principaux compléments alimentaires	101
8.3	Gynécologie – Lubrifiants	105
8.3.1	Gel de lubrification classique d'action courte.	105
8.3.2	Gel lubrifiant et hydratant à durée d'action prolongée	105
8.3.3	Gels lubrifiants pour sécheresse chronique.....	107
9	Conseils hygiéno-diététiques.....	108
10	Conclusion	110

11 Bibliographie 112

Table des figures

Figure 1 : Le cycle ovarien (Grimaldi, 2020)	22
Figure 2 : Chronologie du cycle utérin et ovarien.....	24
Figure 3 : Cycle hormonal, site de production et effets	25
Figure 4 : Cycle hypothalamo-hypophysaire (Texier)	26
Figure 5 : Schéma bilan de l'activité cyclique de l'appareil reproducteur féminin (Fleischmann, 2021)	29
Figure 6 : Vue d'ensemble du cycle menstruel (CNGOF, s. d.)	31
Figure 7 : Évolution hormonale en fonction du stock folliculaire (Mo, 2013)	32
Figure 8 : Listes des risques de la carence oestrogénique.....	34
Figure 9 : IMC et réparation des graisses (Agrinier et al., 2009)	42
Figure 10 : Cascade de formation de plaque d'athérome (Arnal et al., 2003)	45
Figure 11 : Evolution du profil lipidique avant/après ménopause (Agrinier et al., 2009)	46
Figure 12 : Schéma de la métabolisation des HDL et du retour hépatique du cholestérol	47
Figure 13 : Actions vasculaires du monoxyde d'azote.....	49
Figure 14 : Différenciation ostéoblastes.....	50
Figure 15 : Schéma décisionnel de la prise en charge hormonale de la ménopause	79
Figure 16 : Comparaison structurale du 17- β -estradiol avec la génistéine et la daidzéine sous forme aglycone.....	84

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste des estrogènes oraux (Vidal)	58
Tableau 2 : Liste de traitement à usage percutané (Vidal).....	59
Tableau 3 : Liste des spécialités transcutanées de THM (Vidal)	60
Tableau 4: Liste des spécialités par voie vaginale de THM (Vidal)	61
Tableau 5 : Liste de spécialités progestatif du THM	62
Tableau 6 : Liste des spécialités oestro-progestatif du THM (Vidal)	64
Tableau 7 : Risque relatif de survenue d'évènements indésirables	69
Tableau 8 : Bilan des études anglo-saxonnes	73
Tableau 9 : Résultat de l'étude E3N	74
Tableau 10 : Différentes formes de traitement d'une carence en vitamine D.....	94
Tableau 11 : Liste des médicaments de supplémentation calcique	96
Tableau 12 : Les principaux compléments alimentaires.....	97

1 Introduction

La ménopause constitue une étape physiologique inévitable du cycle de vie féminin. Elle est marquée par l'arrêt définitif des menstruations consécutif à la cessation de l'activité ovarienne. Cette période de transition hormonale, bien que naturelle, s'accompagne souvent de modifications physiques, psychiques et métaboliques qui peuvent altérer significativement la qualité de vie des femmes concernées. À travers cette thèse, nous nous attacherons à analyser les transformations physiologiques survenant au cours de la ménopause, tout en examinant les différentes stratégies thérapeutiques actuellement disponibles pour accompagner au mieux les patientes durant cette phase charnière.

L'objectif de ce travail est double : d'une part, évaluer la balance bénéfices/risques de l'hormonothérapie substitutive (THM), considérée comme le traitement de référence dans la gestion des symptômes climatériques ; d'autre part, explorer les alternatives non hormonales, notamment les compléments alimentaires, la phytothérapie, ou encore les approches hygiéno-diététiques. Ces solutions, bien que perçues comme plus naturelles, méritent une évaluation rigoureuse de leur innocuité et de leur efficacité.

La ménopause se définit cliniquement comme l'arrêt spontané des menstruations pendant une période d'au moins douze mois consécutifs, en dehors de toute cause pathologique ou iatrogène. Elle résulte de l'épuisement du capital folliculaire ovarien, entraînant une chute progressive puis un arrêt de la production des œstrogènes et de la progestérone (Tremollières & Fontaine, 2023). Cette transition hormonale n'est pas brutale : elle est précédée par une période appelée préménopause, qui s'étend en moyenne sur quatre années et au cours de laquelle les fluctuations hormonales peuvent engendrer des symptômes parfois invalidants.

En France, l'âge moyen auquel la ménopause survient se situe autour de 50 ans (Ameli, 2024). Toutefois, certaines situations cliniques méritent d'être distinguées : la ménopause est dite précoce lorsqu'elle survient avant l'âge de 40 ans, généralement dans le cadre d'une insuffisance ovarienne prématurée. Elle peut également être induite artificiellement, notamment par une ovariectomie bilatérale, comme c'est le cas dans certains contextes

oncologiques tels que la prise en charge de métastases ovariennes (Racah-Tebeka & PluBureau, 2019).

Dans ce contexte, il devient fondamental, pour les professionnels de santé et tout particulièrement pour les pharmaciens, de comprendre les mécanismes sous-jacents à la ménopause ainsi que les enjeux cliniques et thérapeutiques qu'elle soulève. Ceci dans le but de proposer une prise en charge individualisée, éclairée et sécuritaire.

2 Physiologie

Avant d'aborder les modifications physiopathologiques survenant à la ménopause, il est essentiel de revenir sur l'organisation fonctionnelle du système reproducteur féminin. Son activité est régulée par une interaction fine entre les axes hypothalamo-hypophyso-ovarien et utérin. L'appareil génital féminin est régi par des cycles menstruels d'environ 28 jours, structurés en deux phases étroitement synchronisées : le cycle ovarien et le cycle utérin.

Le cycle ovarien repose sur le développement cyclique de structures folliculaires au sein de l'ovaire. Chaque cycle débute par la croissance de plusieurs follicules primordiaux, généralement un seul atteint le stade de follicule mûr. Ce dernier est constitué d'un ovocyte entouré de cellules folliculaires, formant une unité fonctionnelle appelée follicule de De Graaf. Durant sa maturation, ce follicule sécrète des œstrogènes, en particulier l'estradiol, hormone clé dans la préparation de l'endomètre en vue d'une éventuelle nidation.

Aux alentours du 14^e jour du cycle, sous l'effet du pic de LH (hormone lutéinisante), le follicule mature libère l'ovocyte : c'est le phénomène d'ovulation. Le follicule rompu se transforme ensuite en corps jaune, une structure temporaire sécrétrice de progestérone, tout en poursuivant la production d'œstrogènes. La progestérone joue un rôle déterminant dans le maintien de l'endomètre et la régulation du cycle menstruel (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ([CNGOF])).

2.1 Le cycle folliculaire ovarien

La folliculogenèse est un phénomène continu débutant dès la 20^{ème} semaine de développement embryonnaire de la femme et qui s'achève à la ménopause. La femme a un stock limité de follicules. A l'état d'embryon, lors de la 20^{ème} semaine de développement, elle compte plusieurs millions de follicules puis atteint environ 2 millions à la naissance. A la puberté, il ne reste plus que quelques centaines de milliers de follicules. La majorité d'entre eux n'atteindra pas la maturation permettant l'ovulation.

A chaque cycle il y a une gamétogenèse ; c'est-à-dire que plusieurs follicules seront mis à disposition pour finaliser leurs maturations. Toutefois, un seul deviendra un follicule

mature de De Graaf qui permettra la libération de l'ovocyte potentiellement fécondable (Grimaldi, 2020).

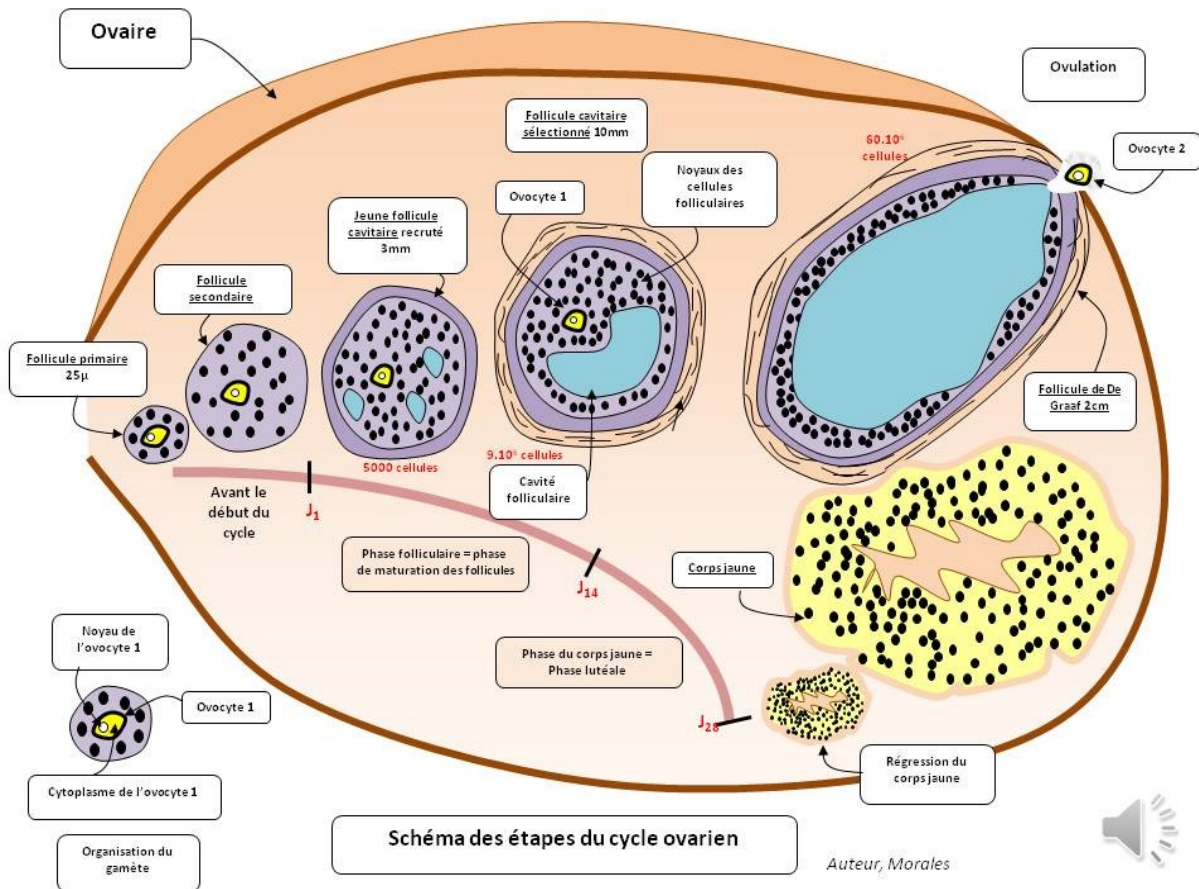


Figure 1 : Le cycle ovarien (Grimaldi, 2020)

De la puberté à la ménopause, l'ovaire est au centre de deux fonctions :

- Endocrine : croissance, maturation et expulsion d'un ovocyte mature, possiblement fécondable.
- Exocrine : production d'hormones sexuelles (œstrogène et progestérone), qui permettent la fécondation de l'ovocyte et la survie de l'embryon avant et pendant sa nidation.

Ces deux fonctions ovariennes sont sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

2.2 Le cycle utérin

Les étapes du cycle utérin sont régies par les hormones ovariennes. La première phase du cycle est appelée « phase prolifératrice ». Au sein de l'utérus, il y a une stimulation de la croissance des vaisseaux sanguins et des glandes exocrines (sécrétant du glycogène pour nourrir l'embryon). Cette phase prend fin à l'ovulation.

Après l'ovulation, on parle de phase lutéal ou sécrétoire. L'épaisseur de l'endomètre est à son maximum et les glandes exocrines sont très développées en préparation de la nidation potentielle d'un embryon.

En cas d'absence de fécondation, le corps jaune régresse et la production d'hormone chute. Ceci entraîne l'élimination partielle de l'endomètre, c'est le début des menstruations (CNGOF).

2.3 Le cycle hormonal

Dans la première phase du cycle, avant l'ovulation, le follicule en développement produit de l'œstrogène. Cette production oestrogénique est sous le contrôle des hormones hypophysaire FSH/LH.

La fonction principale de la FSH (*follicule stimulating hormone*) est de promouvoir et de soutenir la croissance des (« Le cycle menstruel », s. d.) chez la femme. Elle stimule également l'activité de l'aromatase, enzyme qui permet la conversion des androgènes en œstrogènes dans les cellules de la granulosa (Pralong, 2009).

Les fonctions principales de la LH (*lutein hormone*) sont de promouvoir la synthèse des androgènes par les cellules thécales de l'ovaire, de déclencher l'ovulation, et de permettre le maintien du corps jaune au cours du cycle menstruel (Bischof, 2017).

La synthèse de ces deux hormones hypophysaires est régulée par GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) d'origine hypothalamique.

Le schéma ci-dessous illustre le développement du cycle ovarien et utérin.

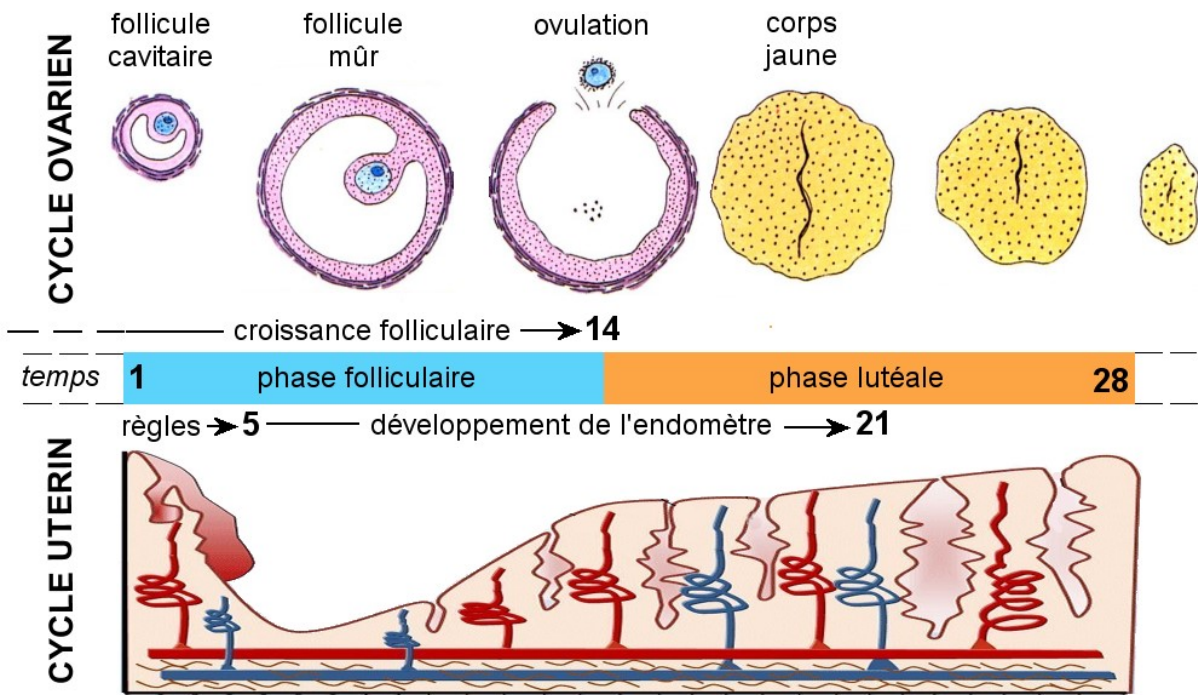


Figure 2 : Chronologie du cycle utérin et ovarien

2.4 Les hormones du cycle menstruel

Dans le cas d'un profil normal, les cycles ovariens se composent donc d'une phase folliculaire, suivie d'une phase lutéale.

La durée normale d'un cycle menstruel est en moyenne de 28 jours. Il se compose de la phase folliculaire d'une durée variable de 12 à 20 s'achevant à l'ovulation et se poursuit par la phase lutéale, dont la durée constante de 14 jours.

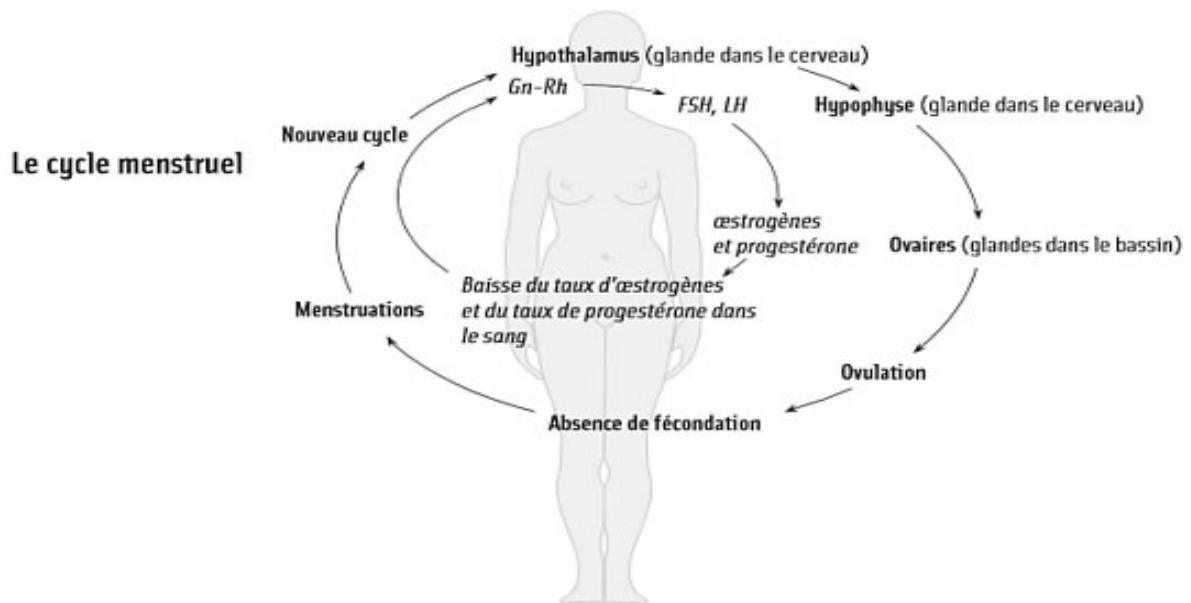


Figure 3 : cycle hormonal, site de production et effets (RQAS, 2004)

Une hormone est une substance dont le rôle physiologique est d'induire une modification, ou une régulation du fonctionnement des cellules constituant un tissu, ou un organe. Ce sont des messagers chimiques qui permettent aux organes de communiquer entre eux et d'influer sur le développement, ou le fonctionnement des cellules cibles (Courbière, 2012, Pralong, 2009).

Pour un bon fonctionnement des cycles, il faut une coopération fine entre les hormones hypothalamo-hypophysio-ovarien. Ces hormones et leurs fonctions sont présentées ci-dessous.

2.4.1 La GnRH l'hormone de l'hypothalamus

La GnRH (*Gonadotrophine Releasing Hormone*) est une hormone synthétisée par les neurones hypothalamiques (Young *et al.*, 1999). Ces neurones subissent des potentiels d'action qui permettent la libération de GnRH de manière pulsatile environ toutes les 90 minutes. La fréquence et l'amplitude des pulses varient au cours du cycle, elle est maximale en période pré-ovulatoire.

Toutes les 90 minutes, la GnRH est libérée dans le réseau de capillaires qui conduit à la veine porte hypothalamo-hypophysaire pour une communication directe avec l'hypophyse. Cela conduit à l'irrigation de l'adénohypophyse.

La GnRH est responsable de la libération de gonadotrophine FSH qui est une hormone folliculo-stimulante et de LH, l'hormone lutéinisante. Ainsi, la fréquence et l'amplitude des pulses de GnRH provoquent la production et la sécrétion de FSH et/ou de LH en fonction des différentes phases du cycle (Planchet, 2014).

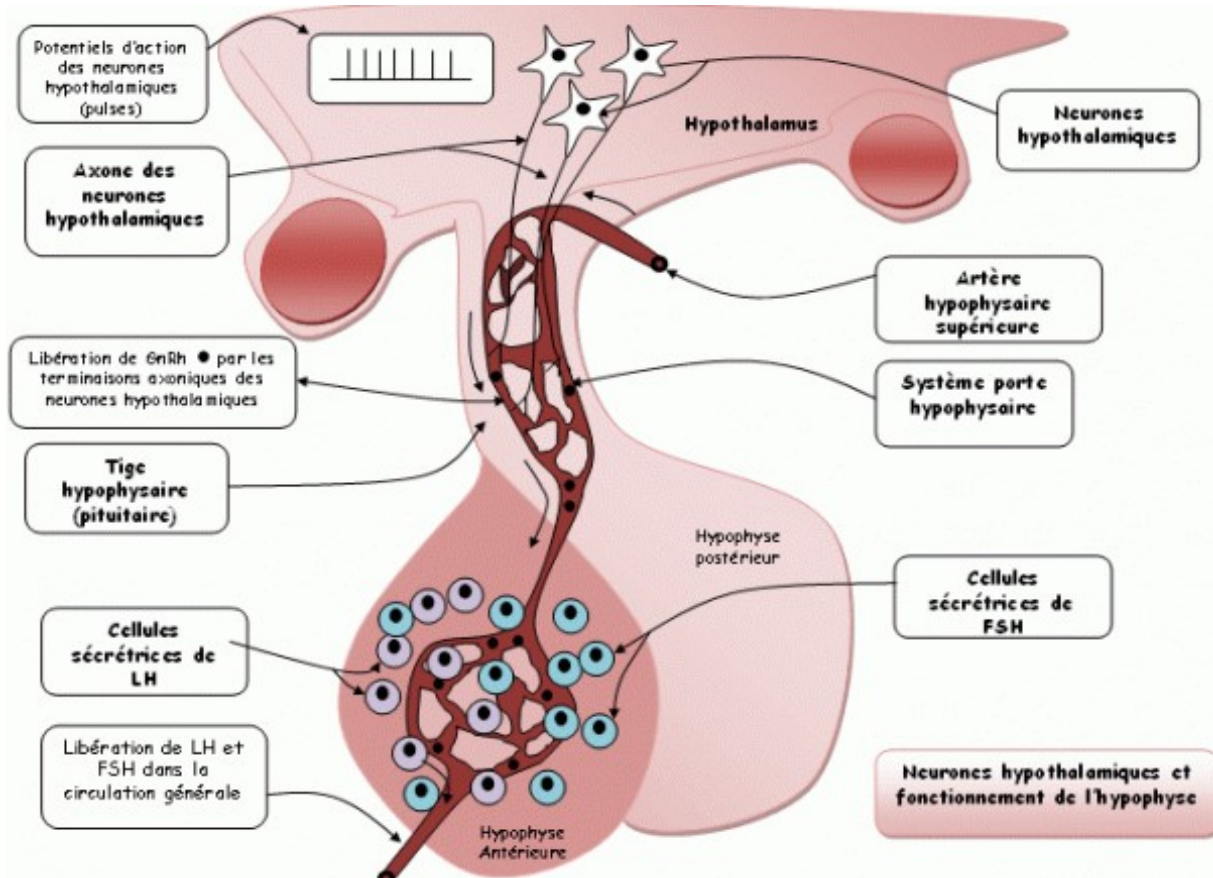


Figure 4 : cycle hypothalamo-hypophysaire (Texier)

2.4.2 Les hormones de l'hypophyse

Les hormones FSH et LH ont un effet sexuel. Elles agissent ensemble à la stimulation des gonades.

La FSH (Follicle Stimulation Hormone) est l'hormone de la phase folliculaire. Comme son nom l'indique, elle intervient dans la maturation folliculaire et stimule la production d'œstrogène par les cellules de la granulosa.

La LH (Lutéine Hormone) connaît un pic sécrétoire en milieu de cycle qui conduit à l'ovulation. Après l'ovulation, c'est à la phase lutéale que la LH permet le maintien de la sécrétion d'œstrogène et de progestérone par le corps jaune.

2.4.3 Les hormones ovariennes

L'ovaire est le lieu de synthèse d'œstrogène et de progestérone, deux hormones qui permettent l'ovulation, la fécondation et la nidification de l'ovocyte.

L'œstrogène : Les cellules de la thèque interne synthétisent des androgènes sous l'action de la LH. Ces androgènes subissent l'action d'une aromatasase dont l'activité dépend de la FSH, cela permet leurs transformations en œstrogène. Les œstrogènes sont sécrétés tout au long du cycle mais connaissent deux pics de sécrétion. Le premier pic à lieu durant la phase folliculaire du cycle, il est causé par les cellules de la granulosa. Cette production accrue conduit à un taux ostrogénique maximal au moment de l'ovulation. Le second pic est produit par le corps jaune lors de la phase lutéale. Dans le cas d'absence de fécondation le taux d'œstrogène diminuera (Nelson et Bulun, 2001).

La progestérone : Cette hormone est produite durant la phase lutéale par le corps jaune. Cela donne un seul pic de production qui s'estompe en cas de non-fécondation (Vidal, s. d.). Dans le cas d'une fécondation, le corps jaune se maintient et continue à produire la progestérone afin que l'endomètre soit apte pour la nidation. Par ailleurs, la progestérone a un rôle sur la sécrétion de la glaire cervicale et limite les contractions utérines qui pourraient nuire à la nidation (CHU Toulouse, 2004).

2.4.4 Le rétrocontrôle

Durant le cycle, un système de rétrocontrôle des hormones est mis en place entre les œstrogènes et l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au début du cycle, les follicules ne sont que peu développés. La production d'œstrogène est faible, ce qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. La production de FSH et LH augmente faiblement mais de manière régulière. Sous l'action de ces hormones un follicule se développe. Au fur et à mesure de sa maturation, ce follicule augmente sa sécrétion en œstrogènes inversant ainsi le rétrocontrôle, ce dernier devenant positif. Dès lors, on observe un important pic de sécrétion de FSH et LH provoquant l'ovulation.

Le corps jaune résiduel prend le relais et produit des œstrogène et progestérone permettant la fécondation, la nidation et le début du développement embryonnaire. Dans le cas d'une non-fécondation, le corps jaune dégénère. Ceci conduit à une chute de la sécrétion hormonale en estrogène et progestérone, ce qui déclenche les règles. C'est le début d'un nouveau cycle (Pralong, 2009).

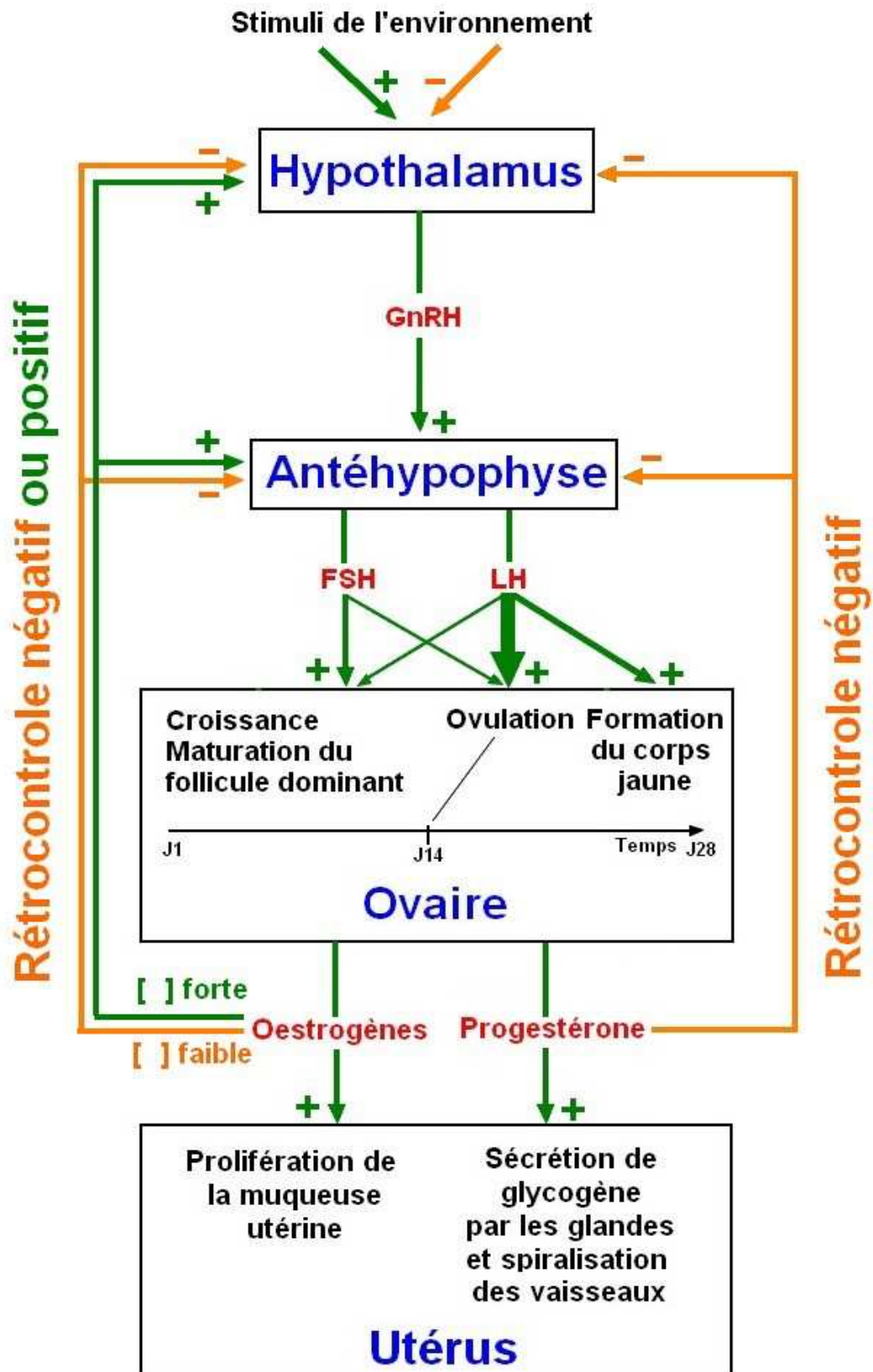


Figure 5 : Schéma bilan de l'activité cyclique de l'appareil reproducteur féminin (Fleischmann, 2021)

3 Le cycle menstruel normal

Le cycle menstruel est un processus qui intervient à plusieurs niveaux l'organisme féminin, c'est d'abord un phénomène hormonal, puis ovarien, et enfin utérin.

C'est au premier jour des menstruations que débute chaque cycle. Au cours de la phase folliculaire, plusieurs follicules se développent, chacun contient un ovule entouré de la granulosa capable de produire de l'œstrogène. Le développement des follicules est sous dépendance de la stimulation hormonale hypophysaire de FSH et de LH elle-même sous le contrôle de la GnRH hypothalamique comme indiqué au paragraphe précédent.

Lors de la phase folliculaire, le follicule produisant le plus d'œstrogène devient alors le follicule dominant. Ce follicule a une sensibilité accrue à la sécrétion de FSH ce qui permet son développement et l'atrophie des autres follicules.

Le développement du follicule dominant et l'accroissement de sa granula permettent la sécrétion importante d'œstrogène. Le rétrocontrôle positif sur l'hypothalamus et l'hypophyse accroît la sécrétion hormonale de FSH et LH, cela conduit à un pic hormonal responsable du déchirement du follicule dominant et de l'expulsion de l'ovule. C'est l'ovulation qui définit la fin de la phase folliculaire et le début de la phase lutéale.

Le résidu folliculaire devient le corps jaune, il contient la granulosa productrice de progestérone, et de cellules formant la thèque productrice d'œstrogènes.

La concentration d'hormones ovariennes est responsable du retour du rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamus hypophysaire et une chute de concentration en FSH, LH. C'est le début d'un nouveau cycle (Young *et al.*, 1999).

En parallèle, la muqueuse utérine est sensible à l'évolution hormonale. Durant la phase folliculaire (après les menstruations), la production d'œstrogène conduit à la régénération de la muqueuse par son épaissement, et de sa vascularisation : c'est la phase proliférative. L'endomètre fait environ 3mm, les capillaires sanguins et les glandes endométriales s'allongent.

Cette croissance se poursuit à la phase lutéale. Sous l'effet d'œstrogène et de progestérone, les capillaires sanguins deviennent de plus en plus contournés, les glandes endométriales se spiralisent et augmentent leurs sécrétions de glycogène : c'est la phase sécrétrice de l'endomètre. En l'absence de fécondation, la chute hormonale

oestroprogestative induit le détachement de l'endomètre, ce qui marque le début des menstruations et d'un nouveau cycle.

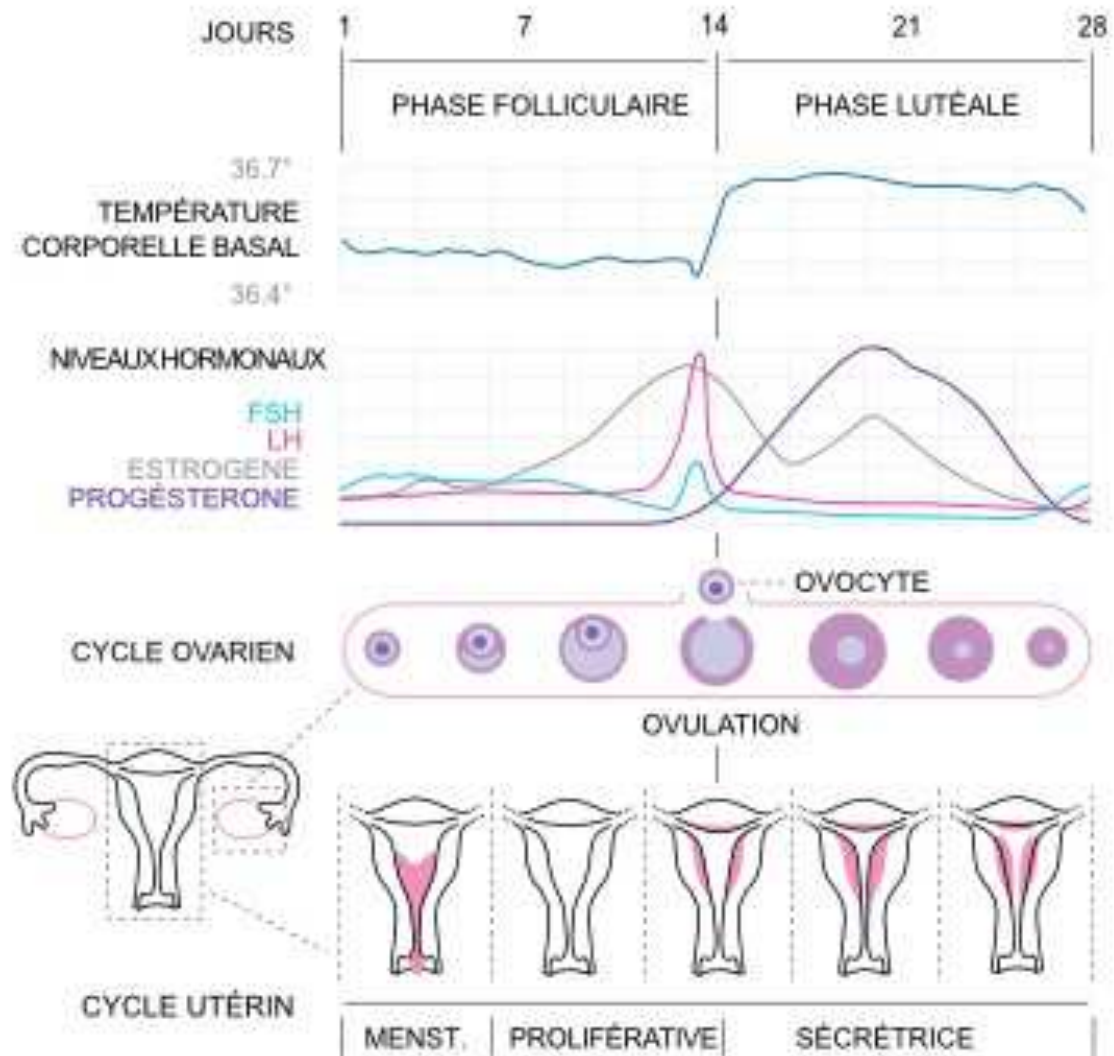


Figure 6 : vue d'ensemble du cycle menstruel (CNGOF.)

Ce rythme menstruel débute à la puberté et s'achève à la ménopause. Le stock ovarien étant déterminé dès la naissance.

Le vieillissement du stock d'ovocytes conduit à l'arrêt du développement folliculaire, ce qui enraye le cycle hormonal. C'est le début de l'anovulation et la disparition des règles. La femme entre alors en ménopause.

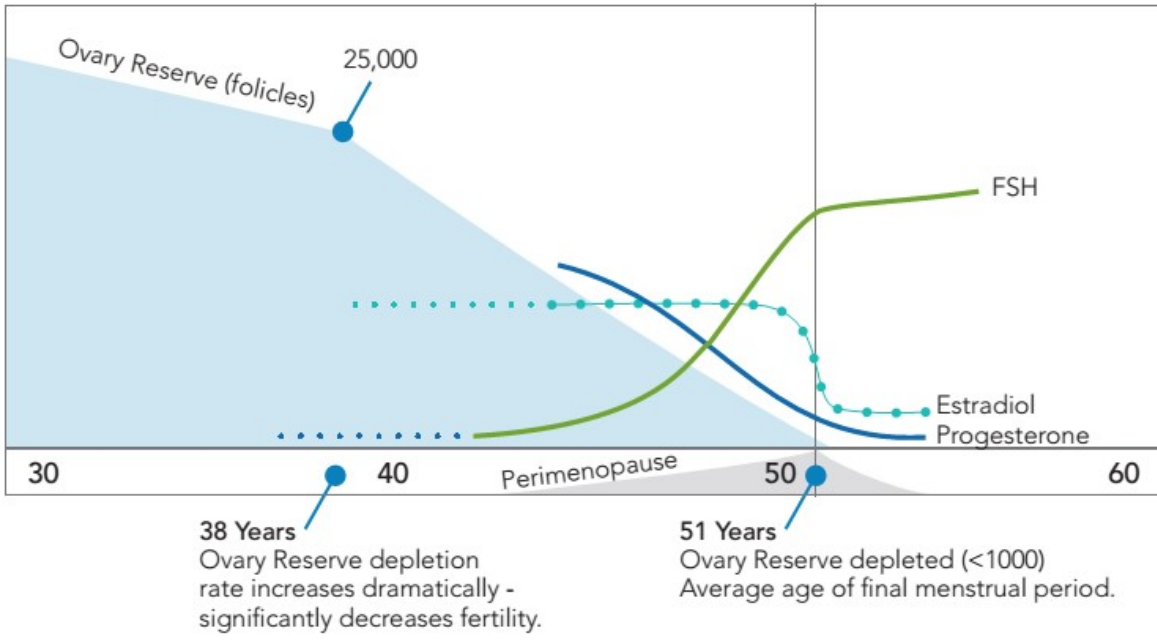


Figure 7 : Évolution hormonale en fonction du stock folliculaire (Mo, 2013)

4 Le développement hormonal ménopausique

L'épuisement ovarien se répercute sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce n'est pas un phénomène brutal, il se déroule progressivement à des périodes différentes selon les femmes (entre 38-55ans) : c'est la pré-ménopause. Cette phase se caractérise par une fluctuation des règles et une réorganisation hormonale avec une disparition de la production de progestérone qui entraîne l'élévation de la FSH par disparition du rétrocontrôle négatif.

Lorsque l'évolution folliculaire s'achève complètement, il y a une chute de production d'estradiol qui rejoint quasiment le taux de progestérone, au même moment, l'arrêt du rétrocontrôle conduit à un emballement de production de GnRH et de LH.

Le taux hormonal de FSH et LH est par conséquent extrêmement élevé. Le taux de progestérone est lui très faible et provient de la synthèse surrénalienne. Le taux d'estradiol est tout aussi faible que chez un homme du même âge (Cohen-Letessier, 2015).

Toutefois, dans certains cas, il est possible de trouver une forte imprégnation oestrogénique chez la femme ménopausée, ceci s'explique par la persistance de sécrétion d'androstèdione transformée par une aromatasé au niveau du sein et de l'utérus en β estradiol.

Dans l'état d'anovulation et la disparition des règles de plus d'un an la femme est considéré ménopausée.

4.1 Les troubles et risques liés à la ménopause.

4.1.1 Généralités

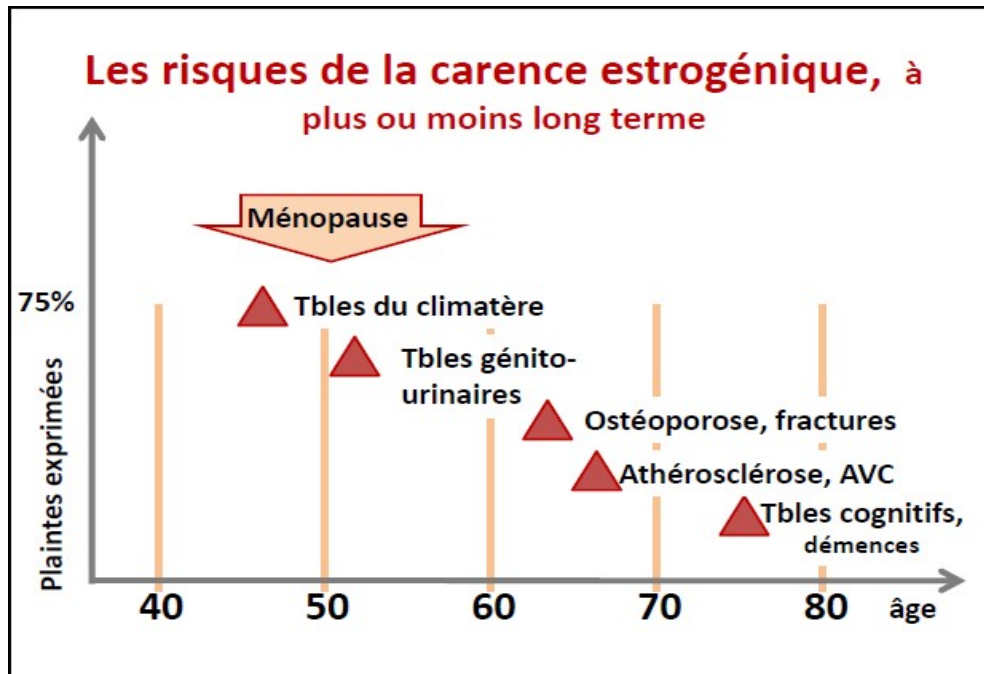


Figure 8 : Listes des risques de la carence oestrogénique

Toutes les femmes ne sont pas égales face aux manifestations problématiques de la ménopause. Certaines seront extrêmement sensibles et d'autres ne ressentiront que peu de troubles. La majeure partie de ces troubles ménopausiques est liée à la carence oestrogénique (Lopes, 2020).

- Les manifestations symptomatologiques précoces :

Les manifestations climatériques désignent l'ensemble des troubles fonctionnels survenant au cours de la périménopause, période qui précède et accompagne la cessation définitive de l'activité ovarienne. Ces symptômes, peuvent apparaître dès la préménopause et varient considérablement en intensité et en durée d'une femme à l'autre.

Parmi les symptômes les plus fréquents figurent les troubles vasomoteurs, qui se traduisent principalement par des bouffées de chaleur et des épisodes de sueurs, souvent soudains et profus. Ces derniers peuvent survenir de jour comme de nuit, entraînant des

sueurs nocturnes susceptibles de perturber significativement la qualité du sommeil et de favoriser l'installation d'une fatigue chronique (Ameli, 2024).

Sur le plan urogénital, la diminution progressive de la production d'œstrogènes induit une atrophie des muqueuses, se manifestant par une sécheresse vaginale, des douleurs lors des rapports sexuels (dyspareunie), ainsi qu'une réduction des sécrétions lubrifiantes. Cette atrophie vulvo-vaginale peut s'accompagner de troubles génito-urinaires tels que l'augmentation de la fréquence urinaire, ou encore l'apparition de fuites urinaires.

En parallèle, des altérations cutanées et des phanères peuvent être observées. La peau devient plus fine, sèche et fragile, et les cheveux peuvent s'affiner ou perdre de leur densité, traduisant les effets du déficit œstrogénique sur les tissus conjonctifs et épithéliaux.

Il est à noter que si les troubles vasomoteurs tendent à diminuer spontanément au bout de deux à trois ans, les troubles urogénitaux, quant à eux, sont susceptibles de persister, voire de s'aggraver avec le temps en l'absence de prise en charge adaptée.

- **Les risques physiopathologiques majeurs.**

La période post-ménopausique s'accompagne de modifications métaboliques profondes liées à la carence œstrogénique. Deux complications majeures en découlent : l'augmentation du risque cardiovasculaire et la survenue de l'ostéoporose.

D'une part, l'absence d'œstrogènes induit une masculinisation du profil lipidique, caractérisée par une élévation du cholestérol total et, plus particulièrement, du LDL cholestérol, considéré comme le principal lipide athérogène. Cette altération du métabolisme lipidique, combinée à d'autres facteurs de risque tels que l'âge, le tabagisme, l'hypertension artérielle ou le diabète, contribue à une majoration significative du risque de pathologies cardiovasculaires. Ainsi, après la ménopause, les femmes rejoignent progressivement les hommes en termes de prévalence de maladies coronariennes.

D'autre part, l'ostéoporose post-ménopausique représente une complication fréquente et préoccupante. La diminution brutale des œstrogènes transforme le remodelage osseux, en favorisant la résorption osseuse. Cette résorption osseuse accrue diminue progressivement la densité minérale osseuse, fragilisant l'architecture du squelette. Cette fragilité osseuse accroît le risque de fractures ostéoporotiques, même à la suite de traumatismes mineurs, notamment au niveau du col fémoral, des vertèbres et du poignet.

La prévention et la prise en charge de ces deux complications représentent donc un enjeu fondamental dans le suivi des patientes ménopausées.

4.2 Symptomatologie

L'aménorrhée constitue le premier signe clinique de la ménopause. Ce phénomène, concerne l'ensemble des femmes, résulte d'un processus progressif et irrégulier. Il se caractérise par une diminution puis une cessation définitive des menstruations. Ce mécanisme marque la fin de la fonction ovarienne cyclique et l'entrée dans la période postménopausique (Lopes, 2020).

Toutefois, les manifestations cliniques associées à la ménopause ne sont pas universelles. On observe une hétérogénéité interindividuelle marquée dans l'expression des symptômes climatiques. Cette variabilité semble influencée par divers facteurs tels que les conditions socio-culturelles, les habitudes alimentaires, le niveau d'activité physique, ou encore l'indice de masse corporelle. Néanmoins, à ce jour, aucune étude n'a permis d'établir de corrélation directe et systématique entre ces paramètres et la survenue ou l'intensité des symptômes.

Le déficit œstrogénique, qui s'installe progressivement au cours de cette transition hormonale, est à l'origine de nombreuses altérations physiologiques, touchant plusieurs systèmes de l'organisme, et justifie une attention particulière dans la prise en charge globale de la femme ménopausée.

4.2.1 Bouffées de chaleurs

Les bouffées de chaleurs représentent le symptôme le plus fréquent lors de la ménopause et dont les apparitions altèrent considérablement la qualité de vie des femmes.

Ces épisodes se caractérisent par la survenue soudaine de chaleur intense qui peuvent arriver à tout moment de la journée et de la nuit. Elles sont soit spontanées soit déclenchées par un stimuli (stress, fatigue, changement de température, boissons chaudes, café, alcool).

La bouffée de chaleur est une sensation intense et soudaine de chaleur ascendante. Elle part du corps et remonte jusqu'au visage suivie de rougeurs cutanées, de sueurs, et

parfois de palpitations. Cette sensation peut durer une trentaine de secondes jusqu'à plusieurs minutes, la durée moyenne étant de 3-4 minutes. Bien que leurs apparitions soient associées à la réduction du taux d'œstradiol, leurs disparitions ne dépendent pas de ce même taux. Les bouffées persistent en moyenne 4 années et disparaissent (Tremollières & Fontaine, 2023).

Le mécanisme de ce symptôme n'est pas totalement élucidé. Il semble que le taux d'œstradiol périphérique soit identique chez les femmes symptomatiques et asymptomatiques. Le mécanisme serait probablement lié au système nerveux central, la diminution de production d'œstradiol serait responsable d'un dérèglement du système de thermorégulation hypothalamique.

La température corporelle est normalement régulée entre un seuil supérieur et inférieur ; c'est la zone thermo-neutre (Archer *et al.*, 2011). Dans cette zone, il n'y a pas de mécanisme de régulation (sueurs ou frissons). Chez la femme symptomatique, la zone thermo-neutre est réduite. Ceci déclenche plus facilement le seuil supérieur de régulation, avec les manifestations de dissipations de la chaleur (rougeurs, chaleurs, sueurs).

L'origine de la réduction de la zone thermo-neutre semble provenir d'une activation importante de la noradrénaline au niveau du système central avec pour conséquence l'activation du système sympathique responsable de l'apparition des bouffées de chaleur.

Le déficit en œstradiol entraînerait une perturbation du centre de thermorégulation situé au niveau de l'hypothalamus. Chez la femme ménopausée, la zone de neutralité thermique définie par l'écart entre les seuils de déclenchement des mécanismes de sudation (limite supérieure) et de frissons (limite inférieure), tend à se réduire (Archer *et al.*, 2011). Cette diminution de la zone thermo-neutre induit une hypersensibilité du système de régulation thermique, facilitant ainsi l'activation des mécanismes de dissipation de la chaleur à la moindre variation de température corporelle.

Bien que la survenue de ces symptômes soit corrélée à la diminution des taux d'œstradiol, leur persistance ne semble pas directement dépendre du niveau plasmatique de cette hormone. Cette hyperréactivité pourrait être liée à une suractivation de la voie noradrénergique au niveau central, responsable de la stimulation du système nerveux sympathique, entraînant les symptômes typiques des bouffées de chaleur.

La durée de persistance des bouffées de chaleur est extrêmement variable d'une personne à l'autre, cependant la durée moyenne de ces manifestations est d'environ quatre années.

4.2.2 Troubles vulvo-vaginaux

Les troubles vulvo-vaginaux sont liés aux processus naturels de vieillissement des tissus uro-génitaux, qui s'accélère significativement avec la carence oestrogénique de la ménopause (Lopes, 2020).

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), désigné, parfois d'atrophie vulvo-vaginale, regroupe un ensemble de symptômes parmi lesquels on retrouve la sécheresse et l'irritation vaginales, la dyspareunie (douleurs survenant lors des rapports sexuels), ainsi qu'une sensibilité accrue aux infections uro-génitales.

Bien que ces manifestations ne soient généralement pas graves sur le plan pathologique, elles contribuent à une diminution notable sur la qualité de vie des patientes. 25 à 55 % des femmes ménopausées déclarent souffrir de sécheresses vaginales, tandis que 30 à 40 % souffrent de dyspareunie (Devaux & Delhay, 2018).

L'origine de ces symptômes est attribuable à la présence de récepteurs aux œstrogènes dans plusieurs structures génito-urinaires, incluant l'urètre, la vulve, le vagin et la musculature périnéale. Ce sont des tissus sensibles au déficit hormonal, qui subissent des modifications morphologiques et fonctionnelles. On observe notamment une réduction de la taille de la vulve, du canal vaginal et de l'utérus, un amincissement de l'épithélium vaginal, une diminution du débit sanguin local ainsi qu'une baisse de la production de glycogène. Cette dernière altération perturbe indirectement la lubrification naturelle, particulièrement lors des rapports sexuels.

Par ailleurs, la flore vaginale dont le Lactobacilles de Doderlein permet un maintien du Ph acide adéquat s'appauvrit, entraînant une élévation du pH vaginal. Ce déséquilibre favorise la prolifération de micro-organismes pathogènes et accroît le risque d'infections locales. L'ensemble de ces modifications participent à l'augmentation des traumatismes vaginaux, à la persistance de douleurs, et à une altération globale de la santé sexuelle et urogénitale des femmes ménopausées.

4.2.3 Troubles urinaires

L'incontinence urinaire se définit par toutes pertes involontaires d'urine. Comme vu précédemment, le tissu urogénital peut être soumis à l'influence du taux d'œstrogènes. Ceci peut supposément induire un dysfonctionnement des mécanismes de fermeture urétrale et induire l'incontinence (Hocké *et al.*, 2021). Cependant l'article de l'association française d'urologie « incontinence urinaire et ménopause » basé sur une étude de cohorte conclut à une absence de causalité formelle entre la ménopause et l'apparition de l'incontinence.

L'âge étant le facteur le plus important, l'étude semble démontrée une accélération de ce phénomène au moment de la ménopause (Tremollières et Fontaine, 2023).

L'incontinence urinaire se définit comme toute perte involontaire d'urine, représentant ainsi un symptôme potentiellement invalidant sur le plan physique, psychologique et social. Comme mentionné précédemment, la présence de récepteurs aux œstrogènes au niveau de la muqueuse urétrale, du sphincter et du périnée suggère que la carence hormonale pourrait jouer un rôle dans la genèse de ces troubles (Hocké *et al.*, 2021).

Ce déficit œstrogénique est ainsi supposé favoriser un affaiblissement des mécanismes de fermeture urétrale, pouvant conduire à différents types d'incontinence, notamment l'incontinence d'effort et l'instabilité vésicale. Toutefois, selon les conclusions de l'Association Française d'Urologie, fondées sur l'étude de cohorte intitulé « incontinence urinaire et ménopause », aucune relation causale formelle n'a pu être établie entre la ménopause elle-même et la survenue de l'incontinence urinaire.

L'étude définit l'âge comme facteur de risque prédominant. Néanmoins, certains travaux (Tremollières & Fontaine, 2023) tendent à indiquer que la période de la ménopause pourrait correspondre à une phase d'accélération de ce phénomène, sans qu'un lien direct avec la chute du taux d'œstrogènes ne puisse être clairement démontré.

4.2.4 Troubles de la libido et altérations de la fonction sexuelle.

Bien qu'une chute brutale du taux d'œstrogènes soit observée au moment de la ménopause, celle-ci n'est pas directement impliquée dans la régulation de la libido. En effet, la testostérone est l'hormone principalement impliquée dans le maintien du désir sexuel

(Cohen-Letessier, 2015). Ainsi, les modifications endocriniennes survenant à cette période n'expliquent pas, à elles seules, la baisse de la stimulation sexuelle.

La diminution de la libido est plutôt une conséquence indirecte des symptômes climatiques fréquemment associés à la ménopause, notamment la sécheresse vaginale, les dyspareunies et les bouffées de chaleur

Sur le plan physiologique du rapport, la phase d'excitation se modifie : la réponse sexuelle devient plus lente et nécessite une stimulation prolongée. La lubrification vaginale, quant à elle, devient moins abondante et plus longue à apparaître. Lors de la phase en plateau, la diminution de l'élasticité et de la souplesse des tissus vaginaux peut entraîner des irritations, voire des douleurs, rendant les rapports sexuels inconfortables (Tremollières & Fontaine, 2023).

Ce sont ces manifestations qui altèrent le confort et la qualité de vie sexuelle, entraînant ainsi une réduction de la fréquence ou de la satisfaction des rapports.

4.2.5 Troubles du sommeil

L'insomnie se définit comme une insatisfaction persistante concernant la qualité ou la quantité du sommeil, et ce malgré des conditions favorables à l'endormissement et au maintien du sommeil (Crépeau et al., 2018). Ce trouble est particulièrement fréquent au moment de la ménopause, période au cours de laquelle la prévalence des troubles du sommeil est significativement accrue.

L'origine de l'insomnie est multifactorielle. D'un point de vue physiologique, l'évolution du rythme circadien avec l'âge contribue à une altération de la régulation du sommeil. La production de mélatonine, hormone clé dans l'induction du sommeil, diminue progressivement, entraînant des difficultés à l'endormissement. Par ailleurs, les symptômes climatiques, notamment les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes, sont susceptibles de provoquer des réveils fréquents, fragmentant ainsi le sommeil et réduisant sa qualité.

Des facteurs psychologiques et sociaux interviennent également. L'anxiété et les épisodes dépressifs, fréquemment rencontrés lors de cette période de transition hormonale, peuvent se manifester par une hyperactivité cognitive nocturne, compromettant davantage l'endormissement et la continuité du sommeil (Crépeau et al., 2018).

Dans la population générale, l'insomnie chronique concernerait entre 15 et 20% des femmes (Adrien, 2017). Toutefois, au moment de la ménopause, la prévalence s'élève considérablement, touchant entre 30% et 60 % des femmes (Jeon, 2024). Ainsi, près d'un tiers des femmes ménopausées présentent des troubles du sommeil cliniquement significatifs, soulignant l'importance d'une prise en charge adaptée.

4.2.6 Transformation morphologique et prise de poids.

La ménopause ne s'accompagne pas systématiquement d'une prise de poids significative, cependant, elle est souvent associée à un remodelage notable de la répartition de la masse corporelle. Ce phénomène s'explique principalement par les modifications hormonales, en particulier la carence en œstrogènes, qui entraîne une redistribution des tissus corporels (Derby et al., 2009).

On observe ainsi une diminution progressive de la masse musculaire, au profit d'une augmentation de la masse grasseuse. Ce changement s'accompagne d'un passage d'un profil gynoïde, caractérisé par une accumulation des graisses au niveau des hanches et de la poitrine, à un profil androïde, où les graisses se localisent préférentiellement dans la région abdominale. Cette redistribution des tissus adipeux modifie sensiblement la morphologie corporelle de la femme. Elle contribue à la perception d'une prise de poids, bien que celle-ci ne résulte pas toujours à une augmentation de la masse totale.

Ces changements ne sont pas uniquement esthétiques, du fait de l'augmentation de la graisse viscérale ils sont susceptibles d'augmenter le risque de développement d'un syndrome métabolique, ce qui correspond à un risque accru d'hypertension, de dyslipidémie ou de résistance à l'insuline.

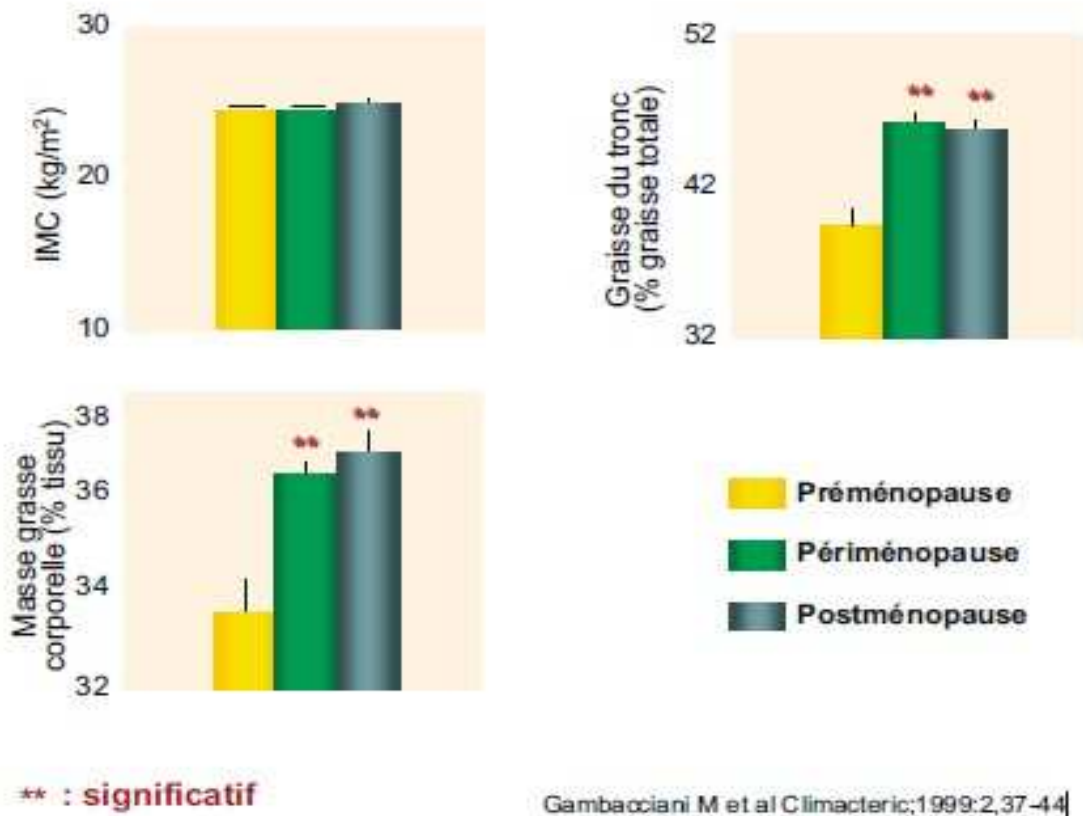


Figure 9 : IMC et répartition des graisses (Agrinier et al., 2009).

4.2.7 Fatigue morale, stress, instabilité d'humeur

Les bouleversements hormonaux induits par la ménopause, combinés aux troubles du sommeil et aux modifications morphologiques, contribuent à une vulnérabilité psychologique accrue chez de nombreuses patientes. Cette période de transition physiologique s'accompagne fréquemment d'une augmentation de la sensibilité au stress, aux épisodes anxieux, ainsi qu'à une instabilité de l'humeur.

Ces manifestations psychologiques, bien que souvent transitoires, peuvent altérer la qualité de vie et le bien-être émotionnel. Dans certains cas, elles peuvent évoluer vers un état dépressif avéré, nécessitant une prise en charge médicale spécifique. La diminution des taux d'œstrogènes, en particulier, pourrait jouer un rôle indirect sur les neuromédiateurs impliqués dans la régulation de l'humeur, notamment la sérotonine, contribuant ainsi à ces déséquilibres émotionnels.

Une attention particulière portée à ces troubles est essentielle, tant dans le cadre du suivi médical que dans l'accompagnement officinal, afin d'orienter les patientes vers des solutions adaptées et de prévenir la dégradation de leur état psychique.

4.2.8 Le brouillard cérébral (*brain fog*)

Le « *brain fog* », ou brouillard cérébral, est un phénomène cognitif fréquemment rapporté par les femmes dès la phase de préménopause. Il se manifeste par une altération plus ou moins importante des fonctions cognitives.

Les patientes décrivent principalement des troubles de la mémoire à court terme, tels que la difficulté à retrouver certains mots, l'oubli de codes, de tâches à accomplir, ou encore la perte d'objets usuels comme les clés.

Des difficultés de concentration sont également fréquemment rapportées, en particulier dans des contextes professionnels : incapacité à rester attentives en réunion, à suivre une démonstration ou un raisonnement de manière soutenue.

À cela s'ajoute une sensation de confusion mentale ou de manque de clarté intellectuelle, avec des difficultés à structurer une pensée, à formuler des propos cohérents ou à se souvenir de l'intention initiale d'une phrase en cours d'énonciation.

Bien que transitoire, le brouillard cérébral est perçu par les patientes comme un élément particulièrement pénalisant dans leur quotidien, en particulier sur le plan professionnel. Il peut générer un sentiment de perte de compétences et d'efficacité.

Par ailleurs, l'apparition de ce trouble cognitif suscite parfois une inquiétude chez les patientes, qui redoutent à tort le développement d'une pathologie neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer.

Ce symptôme semble multifactoriel : le manque de sommeil, la fatigue chronique ainsi que les bouffées de chaleur nocturnes pourraient participer à son apparition ou à son aggravation. L'ensemble de ces phénomènes tend à renforcer l'anxiété et à favoriser l'installation d'un état de fatigue moral ou dépressif.

4.2.9 Vieillesse cutané

Les modifications hormonales survenant à la ménopause, induisent une altération progressive des structures dermiques. Cette carence entraîne une baisse significative du recrutement des fibroblastes, cellules essentielles à la synthèse des composants de la matrice extracellulaire, tels que le collagène et l'acide hyaluronique (Cohen-Letessier, 2015). En conséquence, la peau perd en épaisseur, en élasticité et en hydratation, ce qui contribue à un relâchement cutané et à une accentuation des rides. La fragilisation du tissu cutané peut également s'accompagner de troubles pigmentaires (hyperpigmentations, taches brunes) et de perturbations de la microcirculation, pouvant se manifester par une sécheresse accrue.

Le vieillissement cutané lié à la ménopause constitue une plainte fréquente, aux répercussions esthétiques mais aussi psychologiques. Il nécessite une prise en charge adaptée, notamment par une stratégie de soins dermatologique et dermato-cosmétique.

4.3 Les risques majeurs

4.3.1 Les maladies cardio-vasculaires

Avant la ménopause, le profil hormonal de la femme, dominé par les œstrogènes, exerce un effet protecteur vis-à-vis des maladies cardiovasculaires. Cette protection est notamment liée à l'action des œstrogènes sur le métabolisme lipidique, la fonction endothéliale et les mécanismes anti-inflammatoires. Toutefois, après la ménopause, la chute du taux d'œstrogènes et la réorientation du profil hormonal vers un schéma plus androgénique entraînent une perte de cette protection. Dès lors, le risque cardiovasculaire chez la femme ménopausée tend à rejoindre, voire à égaler, celui observé chez les hommes du même âge.

- Fabrication de la plaque d'athérome

La formation de la plaque d'athérome résulte d'un enchaînement complexe d'événements immuno-inflammatoires survenant au sein de la paroi artérielle. Le processus

début par l'infiltration de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) à travers l'endothélium vasculaire, s'accumulant dans la couche sous-endothéliale appelée intima. Ces LDL subissent une oxydation, déclenchant la production de médiateurs d'adhésion par les cellules endothéliales. Ces dernières favorisent le ralentissement, l'adhésion et la migration de monocytes circulants vers l'intima, où ils se différencient en macrophages.

Ces macrophages, par le biais de récepteurs de type scavenger, captent de manière non régulée les LDL oxydés, entraînant leur surcharge lipidique. Ils se transforment ainsi en cellules spumeuses, à l'origine des stries lipidiques caractéristiques de la lésion athéromateuse initiale (Tedgui, 2022). La progression de cette lésion conduit à la formation de la plaque d'athérome.

La rupture ou l'érosion de cette plaque peut provoquer une thrombose, compromettant la circulation sanguine et exposant ainsi à des événements cardiovasculaires aigus. Ce mécanisme pathogénique souligne le rôle central du profil lipidique dans l'évaluation et la prévention du risque cardiovasculaire (H. Ait-Oufella a, 2012).

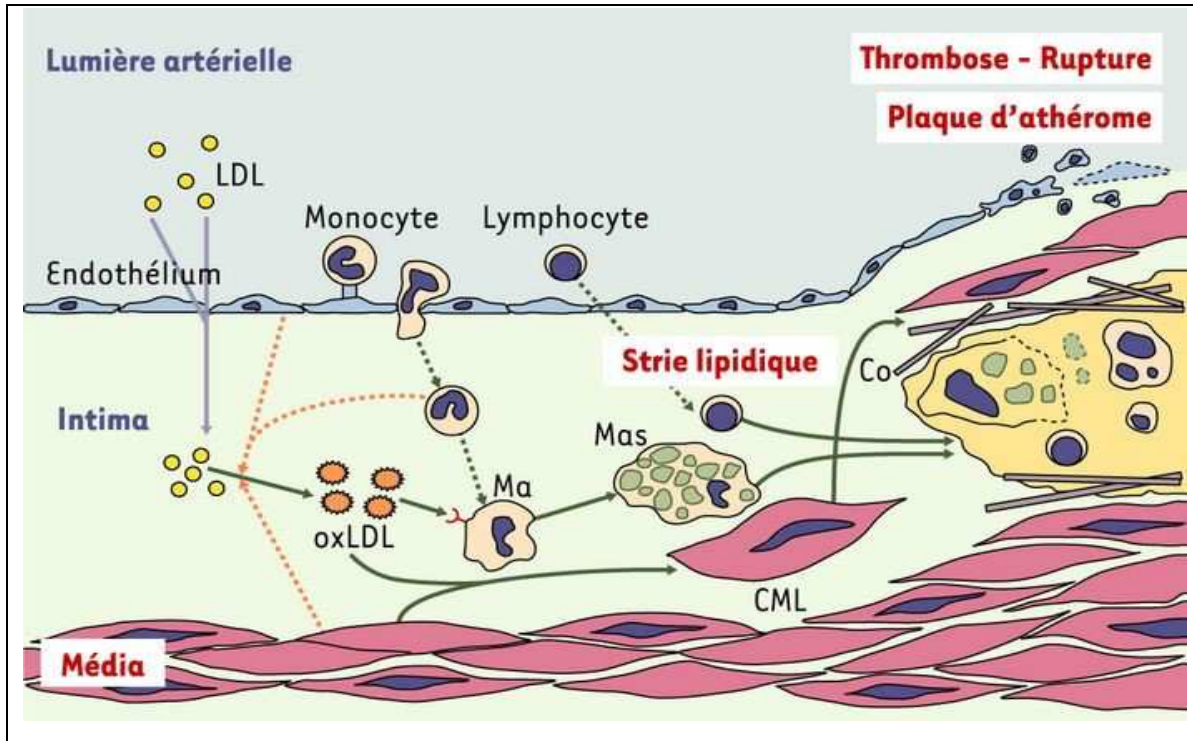
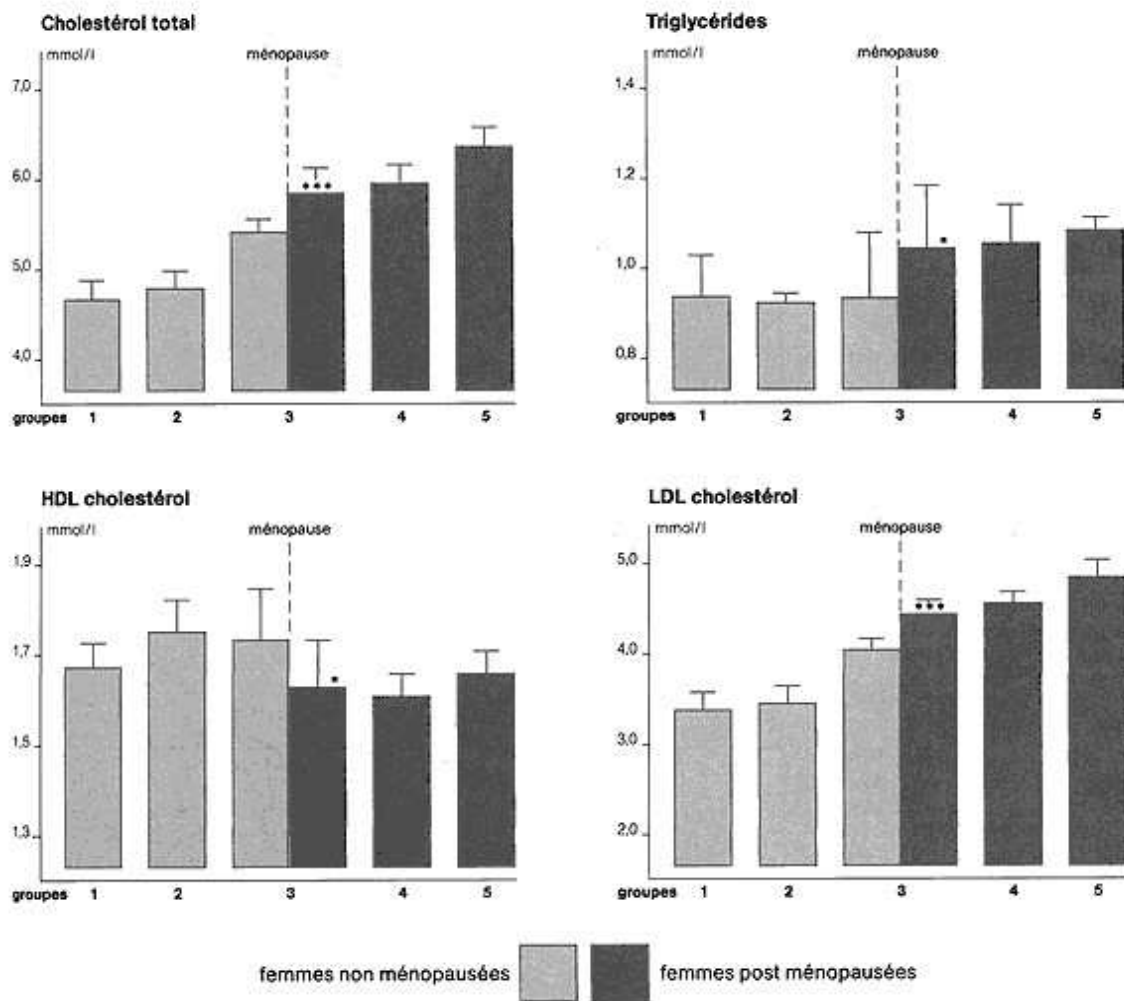


Figure 10 : Cascade de formation de plaque d'athérome (Arnal et al., 2003)

- Évolution du profil lipidique

Les effets de la carence œstrogénique sur les profils lipidiques ont principalement été établis à partir d'études observationnelles. Les données disponibles mettent en évidence une tendance générale à l'altération du profil lipidique au cours de la transition ménopausique. Comme en témoigne le graphique, on constate une élévation du taux de cholestérol total, de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) ainsi que de lipoprotéines de basse densité (LDL) est fréquemment observée.



femmes non ménopausées femmes post ménopausées

Groupes

1. 20 femmes âgées de 30 à 43 ans non ménopausées
2. 21 femmes âgées de 47 à 54 ans non ménopausées
3. 10 femmes âgées de 47 à 54 ans non ménopausées et ménopausées
4. 78 femmes âgées de 45 à 55 ans ménopausées
5. 52 femmes âgées de 55 à 75 ans ménopausées

Figure 11 Evolution du profil lipidique avant/ après ménopause (Agrinier et al., 2009).

du tonus vasculaire en modulant la libération basale de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales (Arnal et al., 2003). Le NO est un messenger radicalaire à l'action vasodilatatrice par sa capacité d'activation de la guanylate cyclase, une enzyme catalysant la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ce second messenger est impliqué dans le relâchement des fibres musculaires lisses vasculaires. (Mehdi, 2015)

Par ailleurs, ce même mécanisme est à l'origine des effets antiagrégants plaquettaires du NO, participant ainsi à la prévention de la formation de thrombus. À ces effets s'ajoutent des propriétés antioxydantes du monoxyde d'azote, notamment sur les lipoprotéines de basse densité (LDL), limitant leur oxydation et, de fait, leur internalisation macrophagique dans la paroi artérielle. Ces actions contribuent globalement à l'effet antiathérogène de l'œstradiol.

En conséquence, la chute des taux d'œstrogènes observée en post-ménopause entraîne une altération de ces mécanismes de protection vasculaire. Ce déséquilibre hormonal constitue ainsi un facteur déterminant dans l'augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires chez la femme ménopausée.

Les œstrogènes exercent un effet bénéfique sur l'endothélium. L'œstradiol influe sur le taux basal de monoxyde d'azote libéré par l'endothélium vasculaire. C'est un messenger radicalaire qui aurait entre autres un effet vasodilatateur sur les capillaires, par son action sur la Guanylate cyclase (Arnal *et al.*, 2003).

La guanylate cyclase est enzyme qui permet à partir de GTP la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) une molécule vasodilatatrice. C'est par ce même mécanisme de production de GMPc que l'on observe l'effet antiagrégant plaquettaires du Monoxyde d'azote (No), ce qui contribue à l'effet athéro-protecteur de l'œstradiol. Par ailleurs, le monoxyde d'azote aurait une propriété antioxydante sur les LDL. Ceci limiterait la prolifération des LDL oxydés et donc de la captation macrophagique.

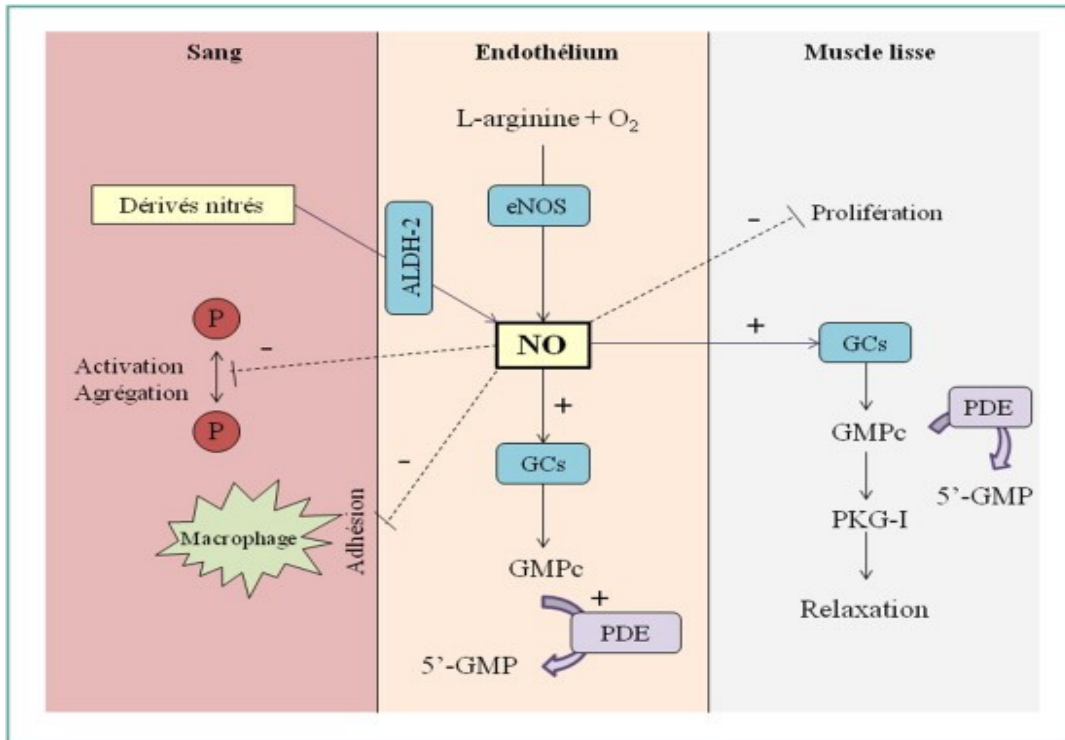


Figure 13 : Les actions vasculaires du Monoxyde d'azote. (M. Parent, 2013)
eNOS= endothelial nitric oxide synthase

Ainsi, nous pouvons conclure que les changements physiologiques d'après ménopause et la chute de production d'estrogène augmentent le risque de maladies cardiovasculaires chez la femme.

4.3.2 L'ostéoporose

Le tissu osseux est une structure en perpétuel renouvellement, reposant sur un équilibre dynamique entre deux processus opposés : la formation osseuse assurée par les ostéoblastes, et la résorption osseuse orchestrée par les ostéoclastes. L'ostéoporose se définit par une prédominance durable de la résorption sur la formation, entraînant une diminution progressive de la densité minérale osseuse (DMO) et une fragilisation de la trame osseuse, augmentant ainsi le risque de fractures.

Cet équilibre peut être influencé par de nombreux facteurs, tels qu'une carence en vitamine D ou en calcium, une consommation tabagique chronique, ou encore un mode de vie sédentaire. L'un des mécanismes centraux dans la survenue de l'ostéoporose

postménopausique repose sur la réduction de la différenciation cellulaire au sein de la moelle osseuse. (Desoutter et al., 2012).

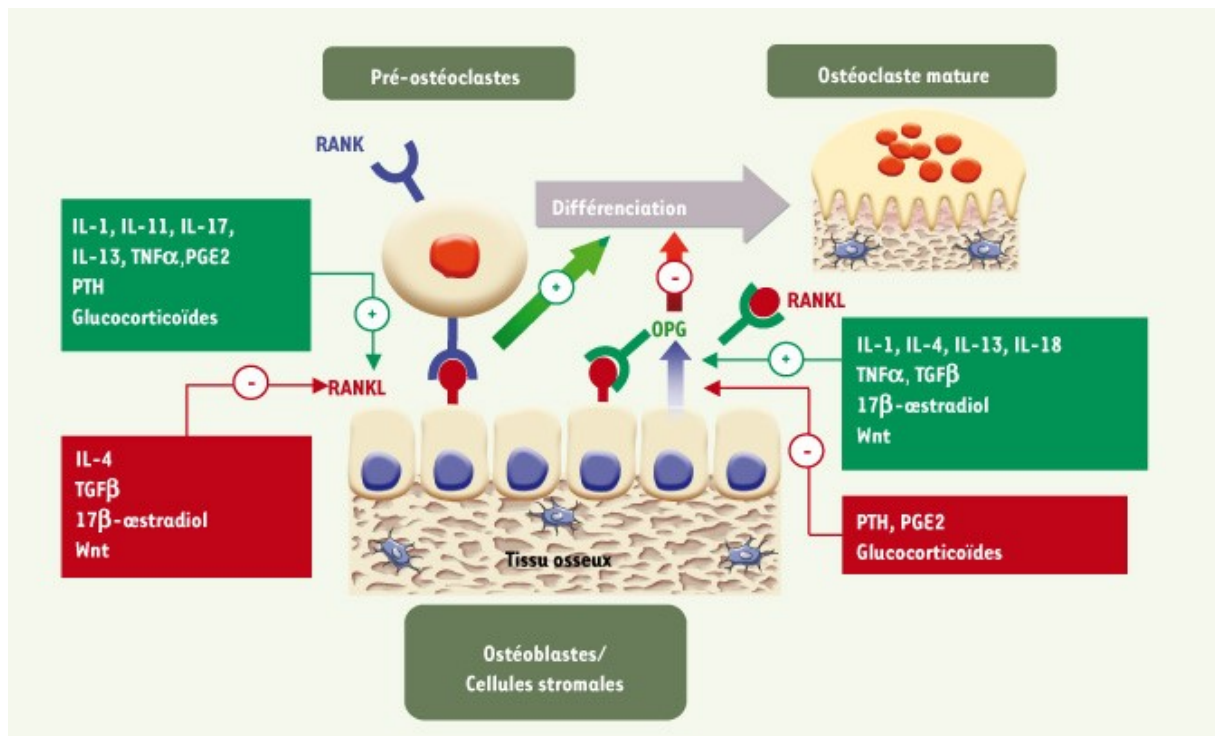


Figure 14 : différenciation ostéoblastes

Le remodelage osseux repose sur un équilibre étroit entre l'activité des ostéoblastes, responsables de la formation osseuse, et celle des ostéoclastes, impliqués dans la résorption osseuse. Ce processus est régulé par plusieurs systèmes de signalisation cellulaire, dont le système RANK/RANK-L/OPG constitue un acteur central.

Les ostéoblastes expriment à leur surface des ligands RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), qui se lient aux récepteurs RANK exprimés sur les précurseurs ostéoclastiques. Cette interaction stimule la différenciation de ces cellules immatures en ostéoclastes matures, actifs dans la résorption de la matrice osseuse. En parallèle, les ostéoblastes synthétisent également une protéine soluble, l'ostéoprotégérine (OPG), qui agit comme antagoniste dans la liaison de RANK-L à son récepteur, inhibant ainsi la différenciation ostéoclastique.

La production d'OPG est fortement influencée par le taux d'œstradiol. En période post-ménopausique, la chute marquée des œstrogènes entraîne une diminution de la synthèse d'OPG et une augmentation de l'expression des RANK-L, ce qui favorise la formation des ostéoclastes. Cette dérégulation se traduit par une augmentation de la

résorption osseuse, un allongement de la durée de vie des ostéoclastes, et une majoration de l'apoptose ostéoblastique. Ceci accentuant le déséquilibre du remodelage osseux en faveur de l'ostéolyse et facilitant in fine l'ostéoporose (Desoutter et al., 2012).

5 Les traitements historiques de la ménopause

La ménopause n'est pas un concept contemporain. Cette manifestation a été évoquée dès l'antiquité et a connu plusieurs approches « thérapeutique » ou d'accompagnement (Charlap, 2019). Dès lors que la ménopause fut détaillée, l'homme a voulu la traiter avec plus ou moins d'efficacité.

Durant l'ère pré-Hippocratique en Égypte, la ménopause était perçue comme un trouble de l'utérus, qui congestionnait la perte de sang menstruel. Les remèdes étaient de libérer l'utérus avec des agents facilitant la fuite de sang (Bégué, 2008).

Durant la période Hippocratique, le courant de pensée décrit que le sang menstruel était un sang impur dont la femme devait se libérer (Pla, 2023). L'arrêt des menstruations avaient pour conséquence l'absence de purification menstruelle, ce qui conditionnât la prise en charge médicale (Pla, 2021). Le traitement se basait notamment sur des saignées afin de rééquilibrer l'état de la femme. Ce mécanisme de pensée dura jusqu'au XXème siècle. En effet, malgré l'amélioration des connaissances anatomiques, la prise en charge médicale était figée sur idée de purification. Les traitements étaient l'usage de saignées par prélèvement sanguin ou l'usage de sangsues, l'usage de diurétiques ou d'autres purgatifs. La scarification et autres actes chirurgicaux tels que vulvectomie, clitoridectomie ou ovariectomie étaient également possible.

En somme, ce fut une période difficile pour les femmes. Le corps médical proposait des solutions sans avoir de connaissances suffisantes pour traiter efficacement la ménopause. Néanmoins, ce fut une période notable d'amélioration des connaissances anatomiques.

Le XXème siècle sonne l'avènement des connaissances ainsi qu'une meilleure prise en charge avec notamment des traitements non médicaux tels que la crénothérapie (utilisation d'eau minérale naturellement chaude), la thalassothérapie (eau de mer), la psychothérapie ou encore l'hémothérapie.

Ce sont les avancées en endocrinologie qui ont ouvert la route à la prise en charge moderne de la ménopause. Dans un premier temps et d'une manière précipitée par l'usage d'hormones pour plusieurs indications telles que le diabète, la chute de cheveux, l'eczéma. La prise en charge hormonale de la ménopause débutât au milieu du XXème siècle, avec un premier traitement largement diffusé aux Etats-Unis : le Premarin® ECE (œstrogène conjugué équin) (Bégué, 2008). En France, il fallut attendre les années 70-80 afin d'avoir un développement notable de ces spécialités. La prise en charge hormonale connue de multiples controverses depuis son développement jusqu'à aujourd'hui.

5.1 Les premiers traitements hormonaux aux États-Unis au XXe siècle

Très tôt lors de l'étude des hormones, l'œstrogène est perçu comme cancérigène. En France, Louis Lacassagne teste de fortes doses d'œstrogènes sur la souris. Il observera effectivement l'apparition de tumeur mammaires. Cependant, en 1942, le Premarin® médicament composé d'un œstrogène conjugué équin est mis sur le marché (Bailey et Stahl, 2012). Sa première utilisation est essentiellement le traitement des ménopauses secondaires à une hystérotomie. Ceci orientera dans un premier temps sa prescription vers un THM ostrogénique en monothérapie. Durant une vingtaine d'années ce traitement fut faiblement diffusé. Il fallut attendre une large promotion et des nouvelles théories médicales extrêmement plébiscitées par le Dr. Robert A. Wilson, gynécologue américain. Il fut à la tête de la fondation pour la promotion des œstrogènes (financé par trois laboratoires pharmaceutiques) et publia en 1963 le livre « *Feminine forever* ». Ce livre fait la promotion de l'usage des œstrogènes pour le grand public. C'est à cette période que la THM fut répandue à travers les Etats-Unis, et que les ventes de traitement furent triplées entre 1967 et 1975.

Un début de prise de conscience des risques apparut avec le *New England Journal of Medicine* qui révéla des résultats alarmants sur le risque accru de cancer de l'utérus. Résultats confirmés par de nombreuses études qui vont ajouter la notion

protectrice de l'adjonction de progestérone. La FDA lança des nouvelles recommandations de prescription avec la supplémentation par deux hormones œstrogènes et progestérones comme référence de prise en charge de la ménopause. Malgré le scandale et le tassement des prescriptions, les médecins américains continuèrent à prescrire fortement une supplémentation hormonale, et ce jusqu'en 2002. La première étude qui eut l'impact d'un changement de paradigme fût l'étude WHI qui contredisait avec l'appui de preuves l'innocuité des œstrogènes

5.2 En France

L'historique de la prise en charge hormonale de la ménopause est plus récent car elle ne se démocratisa qu'au cours des années 80 (Sallès, 2004).

Dr. Albert Netter, médecin parisien, devient l'un des premiers chefs de service d'une nouvelle discipline médicale : la gynécologie médicale. Il émet l'hypothèse que « l'administration d'estrogènes seuls provoque des hyperplasies pseudo-cancéreuses de l'endomètre ». Dès lors, pour lui et son équipe, l'ajout d'un progestatif est essentiel à la supplémentation oestrogénique chez la femme non hystérectomisée. Le Dr Netter est le représentant français d'une supplémentation individuelle et à la carte pour s'adapter au besoin de chaque patiente. Il a permis avec l'industrie pharmaceutique le développement d'un éventail de traitements adaptable à chaque femme.

Le Dr. Pierre Mauvais Jarvis, endocrinologue, reprit le poste de chef de service en gynécologie du Dr Netter. Il sera d'avantage orienté vers une prise en charge hormonale individuelle précise avec des dosages hormonaux que sur l'aspect sémiologique que représentait son prédécesseur (Le quotidien du médecin, 2001). Il permit le développement de l'usage de la voie transdermique de l'œstrogène (17-beta-œstradiol) et l'usage de progestatif naturel en vue de protéger l'utérus. Il émet donc l'hypothèse que l'association d'un œstrogène par voie transdermique, ne subissant pas le premier passage hépatique et d'un progestatif naturel est la prescription la plus respectueuse de la physiologie féminine. Cette hypothèse fait partie des bases de la prise en charge de la ménopause en France

6 La prise en charge hormonale de la ménopause

À la suite de la ménopause, les ovaires cessent toute activité endocrinienne, entraînant l'arrêt de la sécrétion d'œstradiol et de progestérone (Robin et al., s.d.). Cette carence œstrogénique est à l'origine des manifestations climatériques, dont la nature et l'intensité varient selon les individus.

La progestérone, en plus de son rôle dans la régulation du cycle menstruel et la préparation à une éventuelle grossesse, a une fonction essentielle de protection endométriale, elle limite le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre.

Le Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) repose principalement sur une supplémentation en œstrogènes visant à compenser la carence hormonale. Chez les patientes non hystérectomisées, l'administration d'un progestatif est systématiquement associée afin de préserver l'intégrité de la muqueuse utérine. En revanche, chez les femmes ayant subi une hystérectomie, la supplémentation œstrogénique seule est suffisante.

Ce protocole thérapeutique, bien qu'efficace sur les symptômes climatériques et préventif de certaines complications post-ménopausiques comme l'ostéoporose, n'est pas sans danger, il doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse de la balance bénéfice-risque, notamment au regard de ces contre-indications et des effets indésirables potentiels.

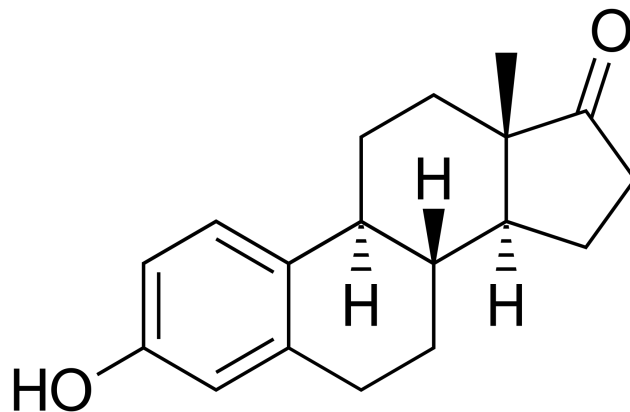
6.1 Les traitements oestrogéniques de substitution

La supplémentation en œstrogènes est une référence dans la prise en charge de la ménopause. Elle intervient sur les manifestations immédiates de la ménopause, en diminuant les bouffées de chaleur, la dyspareunie et l'atrophie vaginale tout en permettant de limiter les conséquences au long terme de celles-ci tel que l'ostéoporose ou le vieillissement cutané.

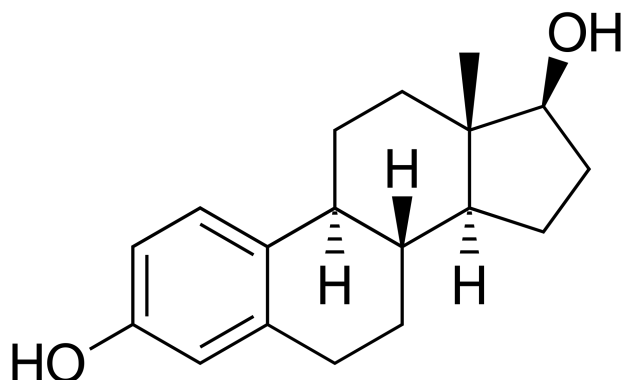
Il existe quatre classes comme détaillé dans les sous-parties qui suivent.

6.1.1 Les œstrogènes naturels

- Les œstrogènes naturels qui sont des œstrogènes endogènes, synthétisés chez la femme. Ils sont au nombre de trois (l'œstrone, l'œstradiol et l'oestriole) :
L'œstrone (E1 = 3β-hydroxy Δ 1,3,5-estratriène-17-one), est le principal œstrogène naturel de la femme après la ménopause, il est sécrété par l'ovaire et produit par l'aromatisation de la testostérone dans le tissu adipeux. Il a une activité faible sur les manifestations climatiques.

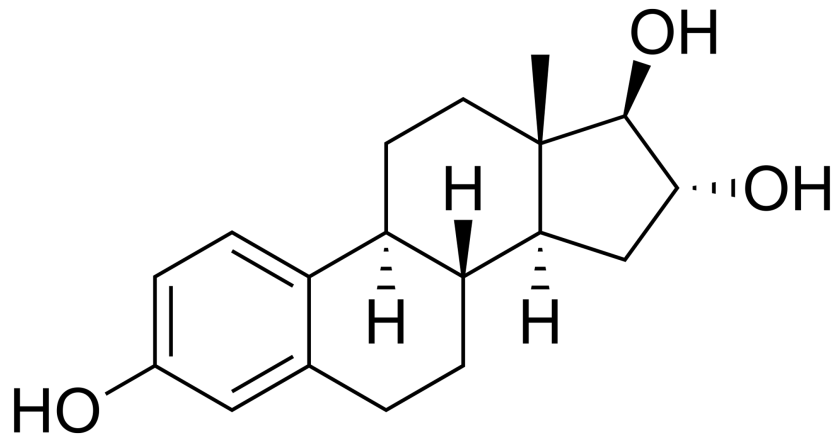


- L'œstradiol ou 17-β-estradiol (E2=3,17 dihydroxy Δ 1,3,5 estratriène-3, 17β-diol) est majoritairement sécrété dans l'ovaire (National Center for Biotechnology Information, 2025). C'est l'œstrogène le plus puissant et par conséquent, l'œstrogène de référence pour le THM.



- o L'oestriole (E3 = 3-16-17 trihydroxy Δ 1,3,5 estratriène) est un métabolite de l'œstrone et de l'œstradiol (Abbara, 2023). Il a une activité bien inférieure aux deux œstrogènes précédents. Il n'est d'ailleurs pas utilisé pour un

traitement de la ménopause, il est utilisé comme marqueur sérique maternelle de la trisomie 21 fœtal. Un taux bas d'oestriole entre la quatorzième et la dix-septième semaine d'aménorrhée chez la femme enceinte, témoigne d'une potentielle trisomie fœtale (HAS, 2007).



La métabolisation des œstrogènes naturels se fait par voie enzymatique. Certaines métabolisations sont réversibles ; d'autres sont irréversibles.

Le processus enzymatique réversible est réalisé par la 17- β -hydrostéroïde déshydrogénase qui convertit l'œstradiol (E2) en œstrone (E1) par oxydation de la fonction hydroxyle en fonction cétone en position 17.

Il existe également des voies métaboliques irréversibles notamment par mécanisme d'hydroxylations et la conjugaisons (glucuronidation, sulfatation) conduisent à la formation de divers métabolites. Ces derniers sont ensuite principalement excrétés par voie urinaire, participant ainsi à l'élimination systémique des œstrogènes.

6.1.2 Les œstrogènes conjugués

Les œstrogènes conjugués sont des œstrogènes naturels issus d'urine de jument gravide. Ils sont sous formes conjugués sulfatées d'œstradiol, ou d'œstrone. A ce jour, ces molécules ne sont pas utilisées à des fins thérapeutiques humaine en France.

6.1.3 Les œstrogènes semi-naturels

Les œstrogènes semi-naturels sont des esters dérivés des formes endogènes (E1, E2, E3), tels que le valérate ou le benzoate d'estradiol. Une fois absorbé, ils sont hydrolysés en œstrogènes naturels actifs, ce qui permet une restauration de leur activité œstrogénique tout en modifiant leur profil pharmacocinétique. (Académie Nationale de Pharmacie, 2018)

6.1.4 Les œstrogènes de synthèse

Les œstrogènes de synthèse peuvent être stéroïdiens ou non stéroïdiens.

- Les œstrogènes synthétiques stéroïdiens sont des dérivés de l'œstradiol (E2), en chef de file thérapeutiques l'éthinylestradiol, ce dernier n'est pas utilisé pour palier la carence œstrogénique de la ménopause mais à des fins de contraception.
- Les œstrogènes synthétiques non stéroïdiens, non pas de structure chimique d'hormone stéroïdienne mais sont capables d'avoir une activité similaire à ces derniers. Cependant ils ne sont pas utilisés en THM, et très peu utilisés en médecine, seul le diénestrol a un intérêt dans le traitement de cancer de la prostate.

6.2 Les voies d'administration des traitements hormonaux

Pour le traitement hormonal de la ménopause, la supplémentation œstrogénique existe sous plusieurs formes galéniques (per os, gel cutané, patch). Chacune d'entre elles présente différents avantages. Il est toutefois préférable de privilégier la voie cutanée qui, en évitant le passage hépatique, réduit le risque cardio-vasculaire de ces traitements.

Le mécanisme en cause dans ce phénomène serait qu'un premier passage hépatique induirait une résistance à la protéine C activée. Cette dernière, aux côtés de l'antithrombine, constitue l'un des principaux régulateurs physiologiques de l'hémostase, exerçant une fonction inhibitrice essentielle au sein de la cascade de coagulation. (Scarabin, 2008)

6.2.1 Voie per os

Administration	Spécialité	Dosage	Posologie	Présentations
Per os	Ormonone®	1 ou 2mg	1/jour	30 comprimés
		Estradiol		
Per os	Provames®	4 ou 2mg Estradiol	1/jour	30 ou 25 comprimés
Per os	<i>Livial®</i>	2.5mg Tibolone	1/jour	28 comprimés

Tableau 1 : liste des estrogènes oraux (Vidal)

Remarque, le LIVIAL® (Tibolone) est un progestatif de synthèse à effet progestatif avec deux métabolites à effet oestrogénique.

Intérêts : Ce sont des médicaments dont l'efficacité est prouvée sur les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, et la perte osseuse post-ménopausique. Ce sont par conséquent des traitements de référence dans la prise en charge de la ménopause.

Les limites de la voie per os : La voie orale augmente le risque d'incident cardio-vasculaire ou thromboembolique.

Elle majore également le risque de cancer, avec une incidence absolue estimée à deux cas supplémentaires pour 1 000 femmes traitées pendant cinq ans.

En conséquence, cette voie est formellement contre-indiquée en cas d'antécédent ou d'évolution d'un accident thromboembolique (veineux ou artériel) ou de cancer hormonodépendant (sein, endomètre, ovaire).

6.2.2 Voie percutanée - Gels

Ce tableau recense les traitements œstrogéniques cutané en gels. Il présente les traitements, leurs présentations, leurs dosages et leurs posologies.

Ces derniers sont à privilégier pour leur moindre impact hépatique et un risque thromboembolique réduit en comparaison à la voie orale. Ils sont indiqués dans la prise en charge des symptômes climateriques chez la femme ménopausée, notamment en cas de contre-indication à la voie orale.

Administration	Spécialité	Dosage	Posologie	Présentations
Percutanée	Estreva gel®	0,5mg/pression estradiol hémihydrate	1 à 3 dose/jour	Gel flacon pompe 100 pressions
Percutanée	Oestrodose®	0,75mg/dose 17bêta-estradiol	1 à 2 dose/jour	Gel flacon pompe 64 pressions
Percutanée	Oestrogel®	1,5mg/dose 17-bêtaestradiol	1 dose/jour	Gel avec 32 mesures
Percutanée	Delidose®	0,5 ou 1mg/sachet Estradiol hémihydrate	1 à 2 sachet/jour	Sachet

Tableau 2 : liste de traitement à usage percutanée (Vidal)

Intérêts : la voie percutanée est une voie qui limite les risques liés au premier passage hépatique, diminuant ainsi le risque thrombogène. La forme gel permet également une meilleure adaptation de la posologie en fonction des effets. Cela permet d'individualiser la prise en charge des patientes.

Limites : Les gels sont à appliquer tous les jours sur une surface large du corps. Ils nécessitent un bon état cutané de la patiente. Cela est contraignant et réduit l'observance.

6.2.3 Voie Transcutanée-Patch

Les dispositifs transdermiques en patch constituent une option thérapeutique efficace pour l'administration d'œstrogènes. La voie transcutanée est une voie simple d'administration, elle est donc intéressante pour garantir une bonne observance.

Ce tableau présente les principaux traitements disponibles sous forme de patches, en précisant les dosages, les fréquences d'application et la contenance disponible dans le packaging.

Administration	Spécialité	Dosage	Posologie	Présentations
Transcutanée	Climara®	50mg	1patch/semaine	4patchs
Transcutanée	Dermestril®	25/50/100mg	2patch/semaine	8patchs
Transcutanée	Dermestril septem®	25/50/75mg	1patch/semaine	4patchs
Transcutanée	Estraderm®	25/50/100mg	2patch/semaine	8patchs
Transcutanée	Estrapatch®	40/60/80mg	1patch/semaine	4patchs
Transcutanée	Femsept®	50/75/100mg	1patch/semaine	4patchs
Transcutanée	Thais®	25/50/100mg	2patch/semaine	8patchs
Transcutanée	Thais sept®	25/50/75mg	1patch/semaine	4patchs
Transcutanée	Oesclim®	25/37,5/50/75/100mg	2patch/semaine	8patchs
Transcutanée	Vivelledot®	23/37,5/50/75/100mg	2patch/semaine	8patchs

Tableau 3 : liste des spécialités transcutanée de THM (Vidal)

Avantages : Cette voie permet de ne pas avoir un premier passage hépatique, limitant ainsi les risques thrombogènes. Le fait d'avoir comme posologie la pose d'un patch par 72h ou 1 patch par semaine permet de simplifier le traitement pour la patiente, l'observance est donc accrue. De plus, cette voie permet une délivrance hormonale précise et les différentes posologies disponibles permettent un ajustement individuel du traitement. Ces dispositifs permettent d'améliorer grandement la qualité de prise en charge des patientes.

Limites : Comme pour les gels, c'est une voie qui est dépendant de l'état de la peau de la patiente, il est déconseillé de les utiliser sur une peau fragile. De plus, certaines patientes peuvent réagir à la colle des patchs, ce qui les rends inutilisable pour ces dernières.

6.2.4 Voie vaginale

L'administration par voie vaginale présente un intérêt majeur par son action direct et local sur les symptômes uro-génitaux liés à la ménopause. Elle permet de réduire l'impact

systémique des œstrogènes. Le tableau ci-dessous recense les principales spécialités disponibles, leurs compositions ainsi que leurs posologies usuelles.

Administration	Spécialité	Composition	Dosage	Posologie
Vaginale	Colpotrophine®	Promestriène	Capsule ou crème	Capsule 3/semaine ou application quotidienne
	Gydrelle®	Estriol	1mg/dose	2/semaine
	Trophicreme®	Estriol	1mg/dose	2/semaine
	Physiogine®	Estriol	Ovule 0,5mgcreme 0,5/dose	2/semaine

Tableau 4 : Liste des spécialités par voie vaginale de THM (Vidal)

Avantage : C'est une galénique qui permet d'avoir une action trophique local, ce qui est un avantage dans la prise en charge des inconforts intimes.

Par ailleurs, cette voie réduit les effets indésirables systémiques et permet d'avoir un traitement plus sécurisé pour les patientes.

Limites : La limite majeure de cette voie est qu'elle se révèle être peu efficace sur les troubles climatériques.

6.3 Le traitement progestatif

Au moment de la ménopause, l'endomètre subit un amincissement et devient plus vulnérable à diverses lésions, allant de modifications bénignes à l'apparition de cellules cancéreuses.

Après le cancer du sein, celui de l'endomètre est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il est hormono-dépendant. Comme vu précédemment, le cycle endométrial est en équilibre entre la phase ostrogénique qui permet la prolifération endométriale, suivi d'une phase progestative déclenchant la desquamation (et donc les menstruations).

Ainsi dans le cadre d'un THM, la supplémentation en œstrogène devient un facteur de risque dans l'apparition de cancer endométriale. Les progestatifs limitent la prolifération

de l'endomètre. Leur intégration dans la stratégie thérapeutique est par conséquent essentiel pour contrer ce surrisque.

Bien que leur rôle principal soit antiprolifératif, les progestatifs peuvent également être utilisés seuls en cas de contre-indication aux œstrogènes. Ceci notamment pour atténuer certains symptômes climatiques.

Il existe 3 classes de progestérones :

- La progestérone naturelle, qui est naturellement présente dans l'organisme. Elle est sécrétée au niveau de l'ovaire, et en faible quantité par les corticosurrénales. Cela correspond à la Progestérone, dydrogestérone et l'hydroxyprogestérone. Afin d'améliorer l'absorption de la progestérone dans les traitements, on préfère utiliser une forme micronisée. Cela rend la progestérone plus réactive.
- Les progestatifs de synthèse dérivant de la progestérone :
 - Les structures prégnanes dérivées de la 17- α -hydroxyprogestérone ont une action intermédiaire entre celle de la progestérone naturelle et des dérivés norpregnane. Elles ont également un effet androgénique faible voir nul.
 - Les structures norpregnanes (dérivés de la 19-norprogestérone) ont une action plus puissante mais induisent une majoration des effets androgéniques et métaboliques indésirables.
- Progestatif de synthèse dérivant de la nortestostérone : l'acétate de noréthestérone est utilisé en association (Vidal).

Administration	Spécialité	Composition	Dosage	Posologie
per os	Duphaston®	Dydrogestérone	10mg	1/jour
per os	Utrogestan®	Progesterone micronisée	100-200mg	1/jour
per os	Estima®	Progesterone micronisée	100-200mg	1/jour
per os	Menaelle®	Progesterone micronisée	100mg	1/jour
per os	Progestan gé®	Progesterone micronisée	100-200mg	1/jour

per os	Lutéran®	Chlormadinone	2-5-10mg	1/jour
per os	Androcur®	Cyprotérone	50mg	1/jour
per os	Colprone®	Medrogeston	5mg	1/jour
per os	Lutenyl®	Normégestrol	3,75-5mg	1/jour
per os	Surgestone®	Promégestone	0,125-0,250- 0,500mg	1/jour

Tableau 5 : liste de spécialités progestatif du THM

Remarque : Androcur® est un progestatif dont l'indication chez la femme n'est pas la ménopause mais l'hirsutisme (HAS, 2020)

Chez la femme ménopausée, en raison du surrisque de développement de méningiome et l'acétate de cyprotérone (Androcur®) n'est plus recommandé. Des solutions alternatives chirurgicales peuvent être envisagées dans le cas rare où une hyperactivité ovarienne androgénique non tumorale perdurerait en post-ménopause.

Limites : Depuis 2020 et une réévaluation des risques de méningiome, certains progestatifs tel que la chlormadinone, le nomégestrol, et médrogestone sont suspecté de favoriser la survenue de méningiome. Ces progestatifs sont strictement contre-indiqués en cas de méningiome actuel ou ancien et ils ne doivent plus être utilisés en première intention dans la prise en charge de la ménopause.

Aujourd'hui ce sont des traitements qui sont soumis à la réglementation des « médicaments nécessitant une surveillance particulière ». Afin de prévenir le risque de méningiome, une réévaluation annuelle de la balance bénéfice risque doit être faite, incluant à l'initiation et à chaque année de renouvellement la réalisation une IRM de contrôle. De plus, tout signes évocateurs d'un méningiome (vertiges, trouble visuel ou auditif ...) nécessite un contrôle médicale immédiat. (ANSM, 2022)

Depuis juillet 2024, pour chaque traitement supérieur d'une année la délivrance est conditionnée à la présentation d'une attestation d'information des risques co-signée entre médecin et patiente. (Meddispar, 2024)

6.4 Les traitements combinés oestro-progestatifs

Pour les raisons vues précédemment, dans le cas d'une patiente non hystérectomisée, le THM implique nécessairement un œstrogène associé à un progestatif. C'est pourquoi il existe des traitements contenant une combinaison oestro-progestative. Ces derniers sont décrits en fonction de leur composition et posologie dans le tableau suivant.

Administration	Spécialité	Composition /dosage	Posologie
Per os	Activelle®	Estradiol 1mg+ Noréthistérobe 0,5mg	1/jour continu
	Angeliq®	Estradiol 1mg + Drospirénone 2mg	1/jour continu sans règle
	Climaston®	Estradiol 1-2mg + Dydrogestérone 5-10mg	1/jour continu sans règle
	Climaston®	Estradiol 1-2mg + Dydrogestérone 10mg	1/jour séquentiel continu
	Climen®	Estradiol 2mg + Cyprotérone 1mg	1/jour séquentiel 21jours/mois
	Divina®	Estradiol 2mg + Médroxyprogestérone 10mg	1/jour séquentiel 21jours/mois
	Duova®	Estradiol 2mg + Médroxyprogestérone 2,5-5mg	1/jour continu sans règle
	Kilogest®	Estradiol 2mg + Noréthistérone 1mg	1/jour continu
	Novofemme®	Estradiol 1mg + Noréthistérone 1mg	1/jour séquentiel continu
	Trisequens®	Estrediol 1mg + Noréthistérone 1mg	1/jour séquentiel continu
Transcutané	Femsept combi®	Estradiol 50µg + Lévonorgestrel 10µg(2patches)	1/semaine séquentiel continu
	Femseptevo®	Estradiol 50µg + Lévonorgestrel 10µg	1/semaine continu
Vaginale	trophigil®	Capsule 200µg/2mg Estriol/progesterone	1/jour
	florgynal®	Capsule 200µg/2mg Estriol/progestérone	1/jour

Tableau 6 : Liste des spécialités oestro-progestatif du THM (Vidal)

6.5 Modalités de prises

Une large gamme de traitements et de protocoles permet d'adapter la prise en charge aux besoins et aux facteurs de risque de chaque femme. La patiente occupe une place centrale dans le choix thérapeutique. La prescription du traitement hormonal de la ménopause (THM) doit être individualisée, et il est nécessaire de rechercher la dose minimale efficace, tout en évitant l'hyperoestrogenie qui provoque des ballonnements intestinaux, douleurs mammaires, des saignements abondants

6.5.1 Schéma séquentiel

Il s'agit d'une prise séquentielle d'œstrogènes et de progestatifs, qui permet le maintien de menstruations de privation. Il peut être délivré de manière continue ou discontinu

Continu :

C'est un schéma qui consiste à avoir une délivrance continue d'œstrogènes du 1^{er} au 31^{ème} jour du mois (Robin *et al.*, s. d.). La prise est réalisée sans pause entre le 25^{ème} et 31^{ème} jour. En ce qui concerne le progestatif la délivrance est suspendue après le 25^{ème} jour, induisant une hémorragie de privation ce qui correspond aux règles.

J1	J10	J14	J25	J31
Œstrogène				
		Progestatif		

Discontinu :

Avec ce schéma, il y a une pause de supplémentation des hormones oestro-progestatives du 25 au 31^{ème} jour.

J1	J10	J14	J25	J31
Œstrogène				
		Progestatif		

6.5.2 Schéma combiné

Il s'agit d'une prise concomitante d'œstrogènes et de progestatifs du début du cycle jusqu'à la fin de celui-ci. Ce schéma peut également être pris en continu sur l'entièreté du mois, ou en discontinu avec une pause de 6 jours après le 25ème jour.

Continu :

J1	J10	J14	J25	J31
Œstrogène				
Progestatif				

Discontinu :

J1	J10	J14	J25	J31
Œstrogène			Arrêt	
Progestatif			Arrêt	

6.6 Études et controverses des années 2000.

6.6.1 La méta- analyse Oxford

La première étude ciblant le cancer du sein est la méta-analyse d'Oxford publié en 1997 dans le *Lancet* (Fournier *et al.*, 2003). Son principal objectif était de rechercher un lien entre l'usage de THM et la survenue du cancer du sein.

Cette méta-analyse à l'intérêt de regrouper la majeure partie des études disponibles à cette période, soit 51 études réalisées dans une vingtaine de pays sont retenues ce qui correspond à un panel de plus de 50 000 femmes dont près de 18 000 soumis à THM. Les principaux résultats apportés sont :

Un risque relatif d'apparition de cancer du sein augmenté par l'usage de THM mais également la notion de proportionnalité avec la durée d'exposition (RR de 1.025/an soit sur 10ans (RR : $1.025^{10} = 1.28$).

Un risque de développement d'un cancer du sein diminuant avec l'arrêt de la prise de THM, et qui redevient après 5 ans égal à la population non-utilisatrice.

L'étude révèle qu'un des facteurs de risque majeur de survenu de cancer du sein après exposition à un THM est l'indice de masse corporel (IMC). Les femmes de faible IMC seraient plus exposées au risque de cancer.

Ces résultats peuvent toutefois être soumis à plusieurs critiques, la principale serait que la majeure partie des femmes étaient exposées uniquement à une monothérapie oestrogénique, et que l'oestrogène principale était un ECE. De ce fait, cette étude n'eut que peu d'échos en France.

6.6.2 L'étude Hers/hers2 : risques cardiovasculaires et THM.

6.6.2.1 Présentation de l'étude

L'étude HERS (the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) est une étude prospective randomisée en double aveugle contrôlé par un placebo (CNOGF, 2009).

L'objectif était d'établir un lien protecteur d'une prise d'un traitement oestroprogestatif en prévention secondaire pour les patientes ayant eu des antécédents cardiovasculaires (Hulley *et al.*, 1998). Les personnes recrutées pour l'étude étaient âgées en moyenne de 67 ans et toutes les femmes présentaient une pathologie cardiovasculaire. L'étude HERS-1 dura 4 ans puis fut prolongée de deux années avec un levé du double aveugle pour HERS-2.

Le traitement utilisé était une association œstroprogestative combinée en schéma thérapeutique continu. Pour un groupe le traitement était Estrogènes Conjugés Équins (ECE) à 0,625mg/j associé au Médroxyprogestérone Acétate (MPA) à 2,5mg/j, le second groupe recevait un placebo.

6.6.2.2 Résultat de l'étude

Les résultats de l'étude indiquent un risque relatif d'événements cardio-vasculaires non significativement différent entre les deux groupes, le RR obtenu étant de 0,99 (0,801,22) (AFSSAPS, 2004). Cela signifierait qu'il n'y aurait pas d'effets protecteurs du THM sur le risque cardio-vasculaire alors que cet effet était attendu.

L'étude met en lumière cependant une sur-morbidité coronarienne lors de la première année de prise d'oestro-progestatif, avec un RR = 1,52 (1,01-2,29).

La publication de l'étude mis fin à l'usage de THM à l'usage en prévention secondaire de la maladie cardiovasculaire.

6.6.2.3 Limites et critiques de l'étude

L'étude est largement critiquable par la sélection de son panel.

Il était en effet composé d'un nombre relativement faible de participantes : 2763 femmes dont l'âge moyen est de 67ans et majoritairement caucasiennes. De plus, les participantes avaient toutes eu un accident coronarien. 62% étaient des fumeuses anciennes ou actuelles, 59% souffraient d'hypertension, et 90% avaient un taux de cholestérol LDL sérique élevé. Le panel présentait donc un risque relatif d'accident cardiovasculaire déjà supérieur à la norme (Pourcelot, 2012), ce qui réduit la pertinence des résultats obtenus.

6.6.3 Étude WHI (Women's Health Initiative)

6.6.3.1 Présentation de l'étude

C'est un essai randomisé contrôlé (ERC) qui est un essai de référence scientifique car il limite les biais de sélection. L'étude avait deux objectifs principaux qui sont de mettre en évidence l'aspect protecteur des THM sur le risque cardio-vasculaire mais également évaluer le risque d'apparition de cancer du sein chez les femmes exposées à un THM (Espié, 2008).

Cet essai incluait 16 608 femmes réparties en deux groupes :

- Groupe de femmes non hystérectomisées âgées de 50 à 79 ans et utilisant une bithérapie comprenant un œstrogène (ECE) et un progestatif (MPA-acétate de Médroxyprogestérone). L'essai comparait ce groupe contre un groupe de femmes exposées à un placebo.
- Groupe de femmes hystérectomisées âgées de 50 à 79 ans et utilisant une monothérapie ostrogénique (ECE) comparées aux femmes prenant un placebo.

L'objectif était d'établir la balance bénéfices/risques du traitement hormonal de la ménopause. Ceci en relevant tous les paramètres d'échec qui étaient entre autres la survenue du cancer invasif du sein, cancer de l'endomètre, accident vasculaire cérébral ou embolie pulmonaire.

6.6.3.2 Parution des résultats en 3 volets

Une première parution dans la presse non scientifique fut un scandale médiatique : le Washington-post révélait qu'un nombre accru d'effets indésirables se déclarait au sein du 1^{er} groupe de l'essai (bithérapie oestro-progestatif). Ceci sans analyse scientifique au préalable, ce qui a pu biaiser l'essai car un certain nombre de femme auraient pu arrêter leurs traitements. Ce biais causa l'arrêt prématuré de l'essai après un peu plus de 5 années d'études.

Le second volet de résultats pour le premier groupe fut apporté par une publication intitulée « Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women » dans la revue JAMA de 17 juillet 2002 (Rossouw *et al.*, 2002),. Les résultats furent dévoilés dans le tableau suivant.

Table 2. Clinical Outcomes by Randomization Assignment*

Outcomes	No. of Patients (Annualized %)		Hazard Ratio	Nominal 95% CI	Adjusted 95% CI
	Estrogen + Progestin (n = 8506)	Placebo (n = 8102)			
Follow-up time, mean (SD), mo	62.2 (16.1)	61.2 (15.0)	NA	NA	NA
Cardiovascular disease†					
CHD	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29	1.02-1.63	0.85-1.97
CHD death	33 (0.07)	26 (0.06)	1.18	0.70-1.97	0.47-2.98
Nonfatal MI	133 (0.30)	96 (0.23)	1.32	1.02-1.72	0.82-2.13
CABG/PTCA	183 (0.42)	171 (0.41)	1.04	0.84-1.28	0.71-1.51
Stroke	127 (0.29)	85 (0.21)	1.41	1.07-1.85	0.86-2.31
Fatal	16 (0.04)	13 (0.03)	1.20	0.58-2.50	0.32-4.49
Nonfatal	94 (0.21)	59 (0.14)	1.50	1.08-2.08	0.83-2.70
Venous thromboembolic disease	151 (0.34)	67 (0.16)	2.11	1.58-2.82	1.26-3.55
Deep vein thrombosis	115 (0.26)	52 (0.13)	2.07	1.49-2.87	1.14-3.74
Pulmonary embolism	70 (0.16)	31 (0.08)	2.13	1.39-3.25	0.99-4.56
Total cardiovascular disease	694 (1.57)	546 (1.32)	1.22	1.09-1.36	1.00-1.49
Cancer					
Invasive breast	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26	1.00-1.59	0.83-1.92
Endometrial	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83	0.47-1.47	0.29-2.32
Colorectal	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63	0.43-0.92	0.32-1.24
Total	502 (1.14)	458 (1.11)	1.03	0.90-1.17	0.86-1.22
Fractures					
Hip	44 (0.10)	62 (0.15)	0.66	0.45-0.98	0.33-1.33
Vertebral	41 (0.09)	60 (0.15)	0.66	0.44-0.98	0.32-1.34
Other osteoporotic‡	579 (1.31)	701 (1.70)	0.77	0.69-0.86	0.63-0.94
Total	650 (1.47)	788 (1.91)	0.76	0.69-0.85	0.63-0.92
Death					
Due to other causes	165 (0.37)	166 (0.40)	0.92	0.74-1.14	0.62-1.35
Total	231 (0.52)	218 (0.53)	0.98	0.82-1.18	0.70-1.37
Global index§	751 (1.70)	623 (1.51)	1.15	1.03-1.28	0.95-1.39

*CI indicates confidence interval; NA, not applicable; CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; and PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

†CHD includes acute MI requiring hospitalization, silent MI determined from serial electrocardiograms, and coronary death. There were 8 silent MIs. Total cardiovascular disease is limited to events during hospitalization except venous thromboembolic disease reported after January 1, 2000.

‡Other osteoporotic fractures include all fractures other than chest/sternum, skull/face, fingers, toes, and cervical vertebrae, as well as hip and vertebral fractures reported separately.

§The global index represents the first event for each participant from among the following types: CHD, stroke, pulmonary embolism, breast cancer, endometrial cancer, colorectal cancer, hip fracture, and death due to other causes.

Tableau 7: Risque relatif de survenu d'évènements indésirable.

Relevons les éléments marquants de ces résultats :

- Un risque relatif de survenue d'évènements indésirables de 1.15, soit 15% de risque de plus pour les femmes exposées à une association hormonale.
- Un risque relatif de survenue de cancer invasif du sein de 1.26, soit un risque augmenté de 26% par rapport au groupe placebo. On remarque toutefois un risque diminué de survenue de cancer de l'endomètre ou colorectal.
- Une augmentation du risque relatif d'apparition de maladies cardio-vasculaires accrue de 29%. L'augmentation survient notamment pour les AVC mais également sur les accidents thrombotiques veineux.
- On observe une diminution du risque d'occurrence de fractures.

Au terme de l'analyse de l'essai, en 2003 une nouvelle parution permet de souligner le fait que la prise en charge hormonale apportait :

- Un effet protecteur sur les fractures du col du fémur et les fractures vertébrales.
- Un effet protecteur du cancer colorectal dans le cas d'une association oestroprogestatif (ECE-MPA).
- Un risque majoré d'événements thromboembolique, au sein des deux groupes de prise en charge hormonal.
- Un risque majoré la première année d'accidents coronariens dans le cas de bithérapie.
- Un risque majoré de survenue de cancer du sein invasif en cas de bithérapie.

Les précisions à apporter tardivement après la publication des résultats :

- Un risque de cancer in situ égal entre les deux groupes
- Un risque de cancer accru dans le cas d'une exposition prolongée de plus de 5 ans. Pour une exposition inférieure, aucune différence n'est relevée.
- 60% des femmes de l'étude avaient déjà suivi un THM avant leurs inclusions dans l'étude, ce qui rend peu lisible l'effet de la durée de la prise et les événements survenus. (Ou observés ?)
- Un risque coronarien sans différence si le THM est initié précocement au début de la ménopause. Toutefois, le risque est à prendre en compte la première année d'initiation de traitement.

Les publications dans la presse généraliste ne prenant pas en compte ces précisions, seront à l'origine, par leurs aspects anxiogènes, un véritable scandale sanitaire aux répercussions internationales.

6.6.3.3 Critiques et contestation des résultats

Bien que cette étude remplisse les critères méthodologiques d'un essai randomisé contrôlé, et que sa rigueur d'exécution ne peut être contesté, elle a néanmoins fait l'objet de nombreuses critiques, tant aux États-Unis, notamment par l'International Menopause Society (IMS), qu'en France, par la communauté gynécologique. Ces réserves portent essentiellement sur la validité de ses résultats car jugés non représentatifs et difficilement généralisables à la population réelle des femmes ménopausées.

En France plusieurs réserves ont été soulevées quant à la méthodologie de l'étude, notamment sur les quatre axes suivants :

6.6.3.3.1 Sélection des patientes

L'âge moyen d'initiation du traitement dans l'étude était de 63,3 ans, alors que les recommandations actuelles préconisent une mise en place du traitement hormonal dès le début de la ménopause, soit aux alentours de 50 ans en Europe. De plus, la population incluse présentait de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire : 35,7% souffraient d'hypertension artérielle, 12,7% d'hypercholestérolémie, et environ deux tiers affichaient un surpoids ou une obésité.

Certaines participantes présentaient même des contre-indications absolues à la mise en place d'un traitement hormonal. On soulignera notamment que 7% des patientes avaient des antécédents d'accidents thromboemboliques. Par ailleurs, 16% des femmes incluses déclaraient des antécédents familiaux de cancer du sein, ce qui pourrait biaiser les résultats concernant le risque oncologique.

6.6.3.3.2 Choix du traitement de référence

Le choix du traitement de référence de l'étude ECE+MPA n'était que peu utilisé en France. En effet, jugeant que l'ECE et MPA n'étaient pas les molécules les plus adéquates en termes d'innocuité le corps médical français s'était rapidement orienté vers l'usage de molécules hormonales d'origine naturelle.

6.6.3.3.3 Voie d'administration

La voie orale, retenue pour cette étude, est moins utilisée en France, où la voie transdermique est largement recommandée en raison d'un profil de sécurité plus favorable, notamment en matière de risque thromboembolique.

6.6.3.3.4 Analyse statistique et critères d'évaluation

Les résultats ont été exprimés à partir d'intervalles de confiance absolus non ajustés, ce qui aurait pu majorer la significativité de certains événements. En épidémiologie,

l'ajustement du risque relatif est indispensable pour garantir la comparabilité entre les études.

Par ailleurs, les paramètres retenus pour évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie des femmes n'incluaient pas certains symptômes majeurs de la ménopause tels que les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale, limitant ainsi la portée clinique des conclusions.

6.6.4 L'étude « MILLION WOMEN STUDY »

6.6.4.1 Présentation de l'étude

L'étude de cohorte anglaise « million women study » réalisée entre 1996 et 2002, est publiée en Aout 2003 juste après l'étude WHI (Beral et Million Women Study Collaborators, 2003). Cette étude incluait une cohorte de plus de 1 million de femmes âgées de 50 à 64 ans dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact du traitement hormonal de la ménopause (THM) sur le risque de survenue d'un cancer du sein. Ce large échantillon a permis d'observer les corrélations potentielles entre la prise de THM et l'incidence de cette pathologie.

6.6.4.2 Les résultats

Trois résultats majeurs émergent de l'étude.

D'une part, le risque relatif de développer un cancer du sein est plus élevé chez les femmes sous traitement hormonal combiné œstroprogestatif que chez celles recevant une monothérapie œstrogénique.

D'autre part, ce risque est augmenté dès la première année de traitement, comparativement aux femmes n'ayant jamais reçu de THM.

Enfin, les utilisatrices actuelles présentent un risque supérieur à celui des anciennes utilisatrices. Cependant, en cas d'arrêt du THM au bout d'une année le risque relatif d'apparition de cancer se normalise et redevenait égal à celui des femmes qui ne prenaient pas de THM. Ce constat contraste avec les données de l'étude WHI, où un retour au risque de base était observé qu'au bout de cinq ans d'arrêt. Cette différence a conduit à

l'hypothèse selon laquelle le THM agirait davantage comme promoteur (facilite une tumeur déjà présente) plutôt qu'inducteur tumoral.

6.6.4.3 Critiques de l'étude

L'une des critiques notables est le manque de fiabilité de la récolte des informations sur le THM utilisé par les patientes. Cette information est obtenue au début de l'inclusion des patientes mais n'est pas suivie alors qu'environ 30% des patientes ont changé de traitement au cours de l'essai. D'autre part, un biais empêchant l'extrapolation des résultats semble exister. On observe une forte prévalence de diagnostic de cancer du sein sur une durée moyenne de 1,2 années après le début du traitement et des décès survenant en moyenne 1,7 ans après le début du THM. Ceci considérant qu'il faudrait une dizaine d'années pour le développement d'un cancer du sein. Les résultats semblent extrêmement précoces comme survenue de cancer mais également du décès de patientes.

Bien que l'étude soit critiquable, elle appuie les résultats de l'étude de WHI sur la disparition du risque relatif augmenté dès l'arrêt du THM.

6.6.5 La perception des études anglo-saxonnes par la communauté française

Un bilan des facteurs de risques de ces études est présenté dans le tableau ci-dessous (Reuse *et al.*, 2006).

	HERS	WHI estrogènes + progestatifs	WHI estrogènes seuls	MWS
Cancer du sein	1,3 (0,77-2,19)	1,26 (1-1,59)	0,77 (0,59-1,01)	2 (1,88-2,1)
Fractures	1,1 (0,49-2,5)	0,66 (0,45-0,98)	0,61 (0,42-0,91)	0,62 (0,4-0,94)
Accidents coronariens	0,99 (0,8-1,22)	1,29 (1,02-1,63)	0,91 (0,75-1,12)	
Accidents thrombo-emboliques veineux	2,8 (0,9-8,7)	2,13 (1,39-3,25)	1,34 (0,87-2,06)	2,1 (1,2-3,8)
Accidents vasculaires cérébraux	1,2 (1-1,4)	1,41 (1,07-1,85)	1,39 (1,1-1,77)	1,45 (1,1-1,92)

Tableau 8 : Bilan des études anglo-saxonnes

En France, ces résultats ont été accueillis avec réserve notamment en raison du décalage thérapeutique français qui ne correspondait pas aux choix thérapeutiques utilisés dans les études anglo-saxonnes.

En effet, l'âge moyen de mise en place de THM est en moyenne plus tardif dans ces études par rapport à l'usage français (60 ans au lieu de 51 ans). Le choix des traitements utilisés qui étaient essentiellement de l'ECE en monothérapie et de l'ECE-MPA en bithérapie ne correspond pas à l'usage français dont l'utilisation d'hormones naturelles telles que la progestérone micronisée ou le 17 β -œstradiol fait référence.

D'autre part, en France, la voie transcutanée est fortement privilégiée à contrario des grandes études internationales rendant ainsi leurs résultats peu transposables à la pratique clinique française.

Ceci amènera la France avec l'AFFSAPS (devenu ANSM) à prendre des distances vis à vis de ces études, tout en rappelant des mesures de précautions dans la publication « Mise au point actualisée sur le THS de la ménopause » publiée Décembre 2003. Cette publication souligne les précautions indispensables à l'instauration d'un traitement hormonal de la ménopause (THM). Celles-ci incluent l'élimination des contre-indications absolues ou relatives, l'évaluation rigoureuse de la balance bénéfices/risques, l'usage du dosage hormonal minimal pour la durée la plus courte possible, ainsi qu'une réévaluation régulière de l'indication thérapeutique. L'initiation du THM doit également être réservée aux troubles climatériques invalidants ou à l'ostéoporose en l'absence d'alternative. Le consentement éclairé de la patiente est également essentiel.

En l'absence d'études fiables adaptées aux particularités françaises, imposa la réalisation en France de ces dernières.

6.6.6 E3N-cancer : l'étude française

6.6.6.1 Présentation de l'étude

L'étude E3N a pour objectif d'observer l'impact des THM sur la survenue de cancer du sein en fonction des spécificités de traitements utilisés en France. Elle fait partie de l'étude européenne EPIC qui est une initiative Européenne visant à l'identification des risques de cancer en fonction du mode de vie et de l'alimentation. L'E3N est une étude

prospective englobant près de 100 000 femmes. Le protocole utilisait le registre d'une mutuelle, la MGEN. Après exclusion d'une partie du panel, près de 55 000 femmes furent englobées dans l'étude. Elles étaient soumises tous les deux ans à un questionnaire de suivi sur leurs prises de THM.

L'âge moyen de ces femmes étaient de 52.8 ans et la durée moyenne de suivi était de 5,8 ans.

6.6.6.2 Résultats

Seuls les cancers invasifs ont été inclus dans les résultats. 948 cas de cancer ont été recensés dont 55 pour des patientes ayant reçues un œstrogène associé à de la progestérone micronisée.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau X ci-dessous :

THM	Risque relatif cancer du sein [IC 95%]	Conclusion
Prise de THM sans distinction	1,2 [1,1 – 1,4]	Risque augmenté
Œstrogène seul	1,1 [0,8 – 1,6]	Risque augmenté
Œstrogène+ progestatif sans distinction	1,3 [1,1 – 1,5]	Risque augmenté
Œstrogène + progestatif micronisée	0,9 [0,7 - 1,2]	Risque non significativement différent
Œstrogène + progestatif non naturel	1,4 [1,2 –1,7]	Risque augmenté

Tableau 9 : résultat de l'étude E3N

Comme sur les études anglo-saxonnes, l'étude E3N relève le fait qu'il y a un risque relatif supérieur de développer un cancer du sein invasif chez la femme ayant un THM.

Toutefois, cette étude précise que le résultat diffère en fonction du type de progestérone utilisée. Si l'on considère le risque de l'association œstrogène + progestérone sans distinction de nature, le risque est bien augmenté. L'usage d'œstrogène et de progestatif non naturel montre une augmentation du risque relatif.

Alors que l'association œstrogène + progestérone micronisée n'est pas significativement différente que le placebo.

Ceci donne raison à l'usage français de progestérone micronisée qui serait, selon l'étude, le traitement le plus sécuritaire vis-à-vis du THM.

6.6.6.3 Limites et critiques de l'étude E3N

Il est dommage que l'étude n'ait pas pris en considération les différents types et voies d'administration des œstrogènes utilisés par les patientes de la cohorte.

Une critique peut se porter sur le nombre de participantes, bien que nombreuses au départ, la division en sous-groupe réduit l'importance significative de chaque groupe.

On relèvera également que l'étude conclue à une absence d'augmentation de risque de cancer du sein en cas d'association prolongée d'œstrogène et de progestérone. Cette conclusion s'avère être en totale contradiction avec les résultats de nombreuses études précédentes, soulevant ainsi des doutes sur la validité de ces derniers.

6.6.7 ESTHER-risque thromboembolique

6.6.7.1 Présentation de l'étude

L'objectif de cette étude est d'observer le risque de survenue d'accidents thromboemboliques chez la femme ménopausée utilisant un THM avec un protocole français (Canonica et Scarabin, 2008). Elle cible deux aspects : l'impact de la voie d'administration de l'œstradiol ainsi que l'impact de la nature du progestatif utilisé.

Cette étude multicentrique menée entre 1998 et 2006, regroupe l'ensemble des femmes âgées de 45 à 70 ans hospitalisées pour toutes causes (groupe A témoin) ou pour un premier accident thromboembolique (groupe B). Après harmonisation des critères d'inclusion, au total 881 patientes ont été retenues puis réparties comme suit : 271 dans le groupe cas suivi et 610 femmes dans le groupe témoin.

Le groupe B (suivi) présentait une plus forte proportion à la surcharge pondérale, d'antécédents familiaux d'accidents thrombotiques, d'insuffisance veineuse, et présentait un plus grand nombre de cas de ménopause tardive que le groupe A.

Dans la population sélectionnée, 26% des femmes du « groupe B » et 29.9% de femmes du « groupe A » utilisaient de l'œstradiol par voie transdermique. Pour une majeure partie de ces femmes, la dose d'œstrogènes transdermiques ne dépassaient pas 50µg/jour. 17.4% de femmes utilisaient un œstrogène oral dans le groupe B et 6.4% dans le groupe A avec une posologie moyenne de 1.5mg/jour.

Concernant la progestérone, le THM par répartition des différentes molécules de progestérone était comme suit :

- Progestérone micronisée : la proportion de prise de progestérone à une dose moyenne de 100mg/j représentait 7,4% dans le groupe B et 10,4% dans le groupe A.
- Dérivé prégnane : 15,1 dans le groupe B et 13,1 dans le groupe A
- Dérivé norpregnane : 15,5% dans le groupe B et 6,1 dans le groupe A

6.6.7.2 Résultats

L'étude décrit un risque relatif augmenté dans le cas d'un THM par voie orale par rapport au non-utilisatrices (RRte = 4,2 avec IC95% [1,5 - 11,6]) (ANAES/AFSSAPS, 2004).

L'étude met en évidence pour la première fois l'absence de surrisque en cas de prise oestrogénique par voie transdermique (RRte = 0,9 avec IC95% [0,4 - 2,3]).

Par ailleurs, elle montre un risque d'accidents thrombotiques accrus en cas de prise de dérivé norpregnane de la progestérone (RRte = 3,9 avec IC95% [1,5 - 10]).

En contrepartie, l'augmentation du risque ne semble pas être présent en cas de prise de progestérone micronisée 0,7 avec IC95% [0,3 - 1,9] ou d'un dérivé prégnane de la progestérone (RRte = 0,9 IC95% [0,4 - 2,3]).

En conclusion, cette étude démontre pour la première fois l'impact du choix du type et de la forme d'administration du THM sur les risques d'accidents thrombotiques.

Ceci alimente la théorie de la spécificité française dans la prise en charge hormonale de la ménopause.

6.7 L'impact de ces études sur la prise en charge des patientes

A la suite de la parution et la médiatisation des résultats, un climat d'inquiétude s'est mis en place, conduisant de nombreuses femmes et praticiens à réduire leurs usages de traitement hormonaux.

En France, une enquête d'opinion SOFRES de 2004 intitulé « ménopause attitude » montrait que près de 20% des femmes utilisatrices de THM auraient arrêté leurs traitements

dans l'année qui suivit la médiatisation de l'étude WHI (APM News, 2004). Les conséquences ont été désastreuses en termes de confiance sur la prise en charge hormonal de la ménopause.

En 2014 la Haute Autorité de Santé a maintenu le service médical rendu par les THM comme important. Elle reconnaît toutefois les risques associés de cancers, du risque thrombotique veineux et d'accident vasculaire cérébral, et donne un ensemble de recommandations et de consignes à la mise en place de THM.

La mise en traitement hormonal de la ménopause se fait uniquement après l'évaluation des contre-indications relatives et de ces traitements. La HAS rappelle le respect des contre-indications des traitement hormonaux.

Les contre-indications aux THM sont (Trémollières *et al.*, 2021) :

- Antécédents de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire (cancer hormonodépendant).
- Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels (ex : AVC) ou veineux (ex : Embolie pulmonaire)
- Hémorragie génitale sans cause connue
- Atteinte hépatique et insuffisance rénale sévère
- Cardiopathie emboligène ou les troubles métaboliques type dyslipidémie.

6.8 Les recommandations actuelles

Il est recommandé d'estimer avec attention l'intérêt de la mise en place d'un traitement en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque propre à chaque femme.

L'HAS insiste sur la nécessité d'une prescription à dose minimale et pour une durée limitée. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible dès la confirmation de la ménopause. Elle souligne également l'importance de la délivrance d'une information claire et adaptée aux patientes sur les risques inhérents au traitement.

Elle conseille la prescription d'estradiol par voie transdermique avec l'association au moins 12 jours par cycle de progestérone micronisée ou du dydrogestérone qui permettent la protection de l'endomètre afin de réduire le risque thrombotique (Trémollières *et al.*, 2021).

Le traitement doit être réévalué au moins une fois par an en prenant en considération l'évolution possible du rapport bénéfice/risque individuel.

L'objectif principal du traitement hormonal de la ménopause (THM) est l'amélioration de la qualité de vie des patientes, et la prévention de la perte osseuse induite par la carence œstrogénique. La prise en charge doit s'inscrire dans une stratégie thérapeutique qui minimise les risques associés au traitement, notamment la survenue d'accidents cardiovasculaires, ou les cancers du sein et de l'endomètre.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande avant toute instauration de THM et pour chaque patiente une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Elle insiste sur la nécessité de prescrire le traitement à une dose d'efficacité minimale, pour la durée la plus courte possible, et de l'initier dès la confirmation du diagnostic de ménopause. De plus, une information claire, complète et adaptée doit être délivrée aux patientes, notamment sur les risques liés aux traitements.

Afin de limiter le risque thromboembolique, la HAS recommande de privilégier la voie transdermique pour l'administration de l'estradiol, associée à un progestatif protecteur de l'endomètre, tel que la progestérone micronisée ou la dydrogestérone, pendant au moins 12 jours par cycle (Trémollières et al., 2021).

Enfin, une réévaluation annuelle du traitement est indispensable, tenant compte de l'évolution du rapport bénéfice/risque de chaque patiente.

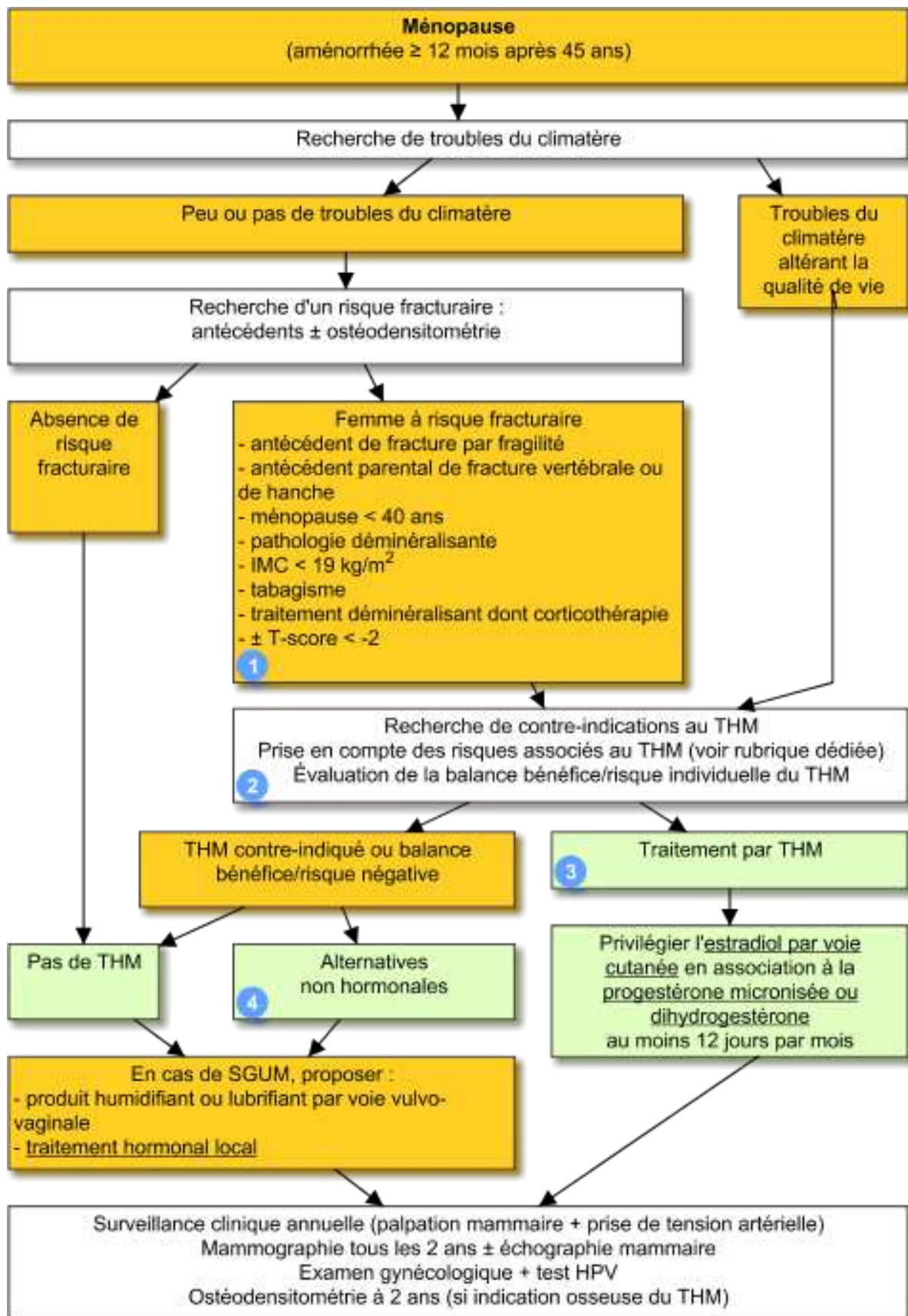


Figure 15 : schéma décisionnelle de la prise en charge hormonale de la ménopause (E Vidal, 2024)

7 La phytothérapie

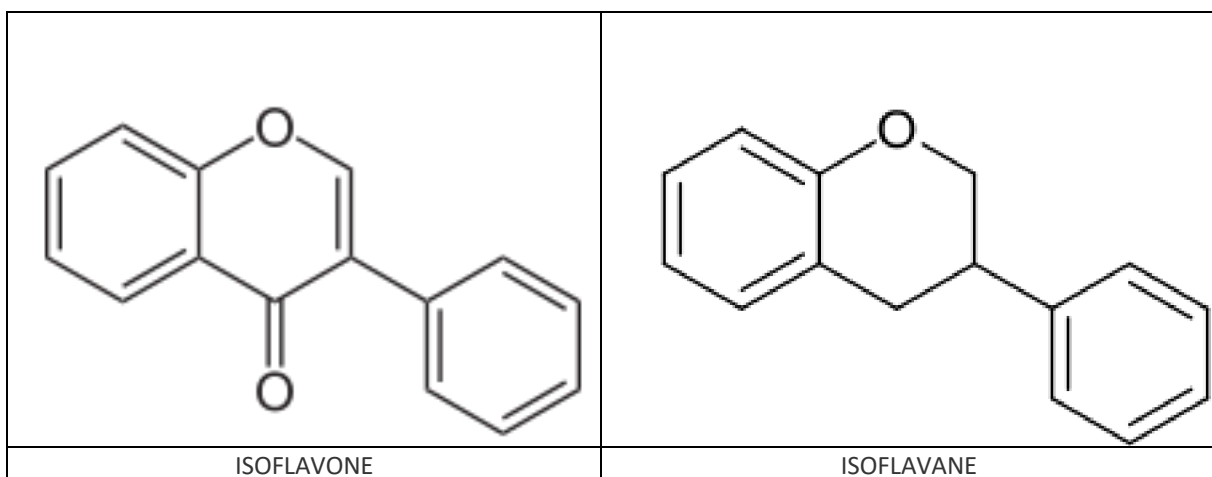
7.1 Présentation

Comme nous l'avons vu précédemment, les troubles de la ménopause sont causés principalement par la carence hormonale, notamment en œstrogènes. Certaines plantes produisent des phytoœstrogènes, ce sont des métabolites d'origine végétale dont la structure bien que non stéroïdienne leur procure une capacité à se fixer sur les récepteurs œstrogéniques. Cette propriété leur permet de reproduire partiellement les effets des œstrogènes endogènes, ce qui fait des phytoœstrogènes des substitutifs naturels à la carence œstrogénique qui a lieu au moment de la ménopause.

Les phytoœstrogènes se répartissent en cinq grandes classes en fonction de leurs structures. Chacune se distingue par sa composition chimique, son origine végétale et son interaction avec les récepteurs œstrogéniques.

7.1.1 Les Isoflavonoïdes : isoflavones et isoflavanes

Les isoflavonoïdes regroupent deux sous-classes : les isoflavones et les isoflavanes. Ces composés partagent une structure diphenolique, généralement présente sous forme glycosylée dans les végétaux.



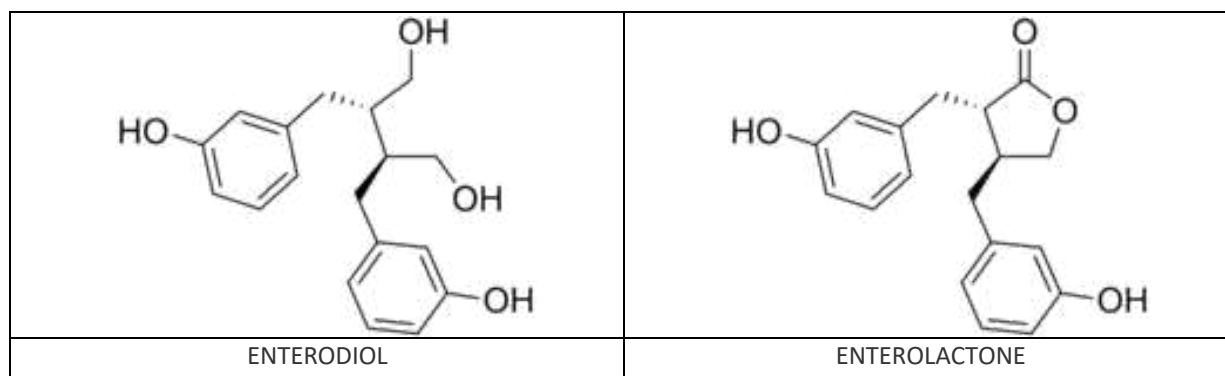
Les isoflavanes diffèrent essentiellement des isoflavones par leurs niveaux de saturation du cycle central et du degré d'oxydation.

Ces substances sont particulièrement présente dans les légumineuses, notamment les graines de soja, les pois ou les lentilles, mais aussi dans le trèfle rouge.

Les principaux représentants des isoflavones sont la génistéine, la daidzéine et la glycitéine. La glabridine est, quant à elle, un isoflavane.

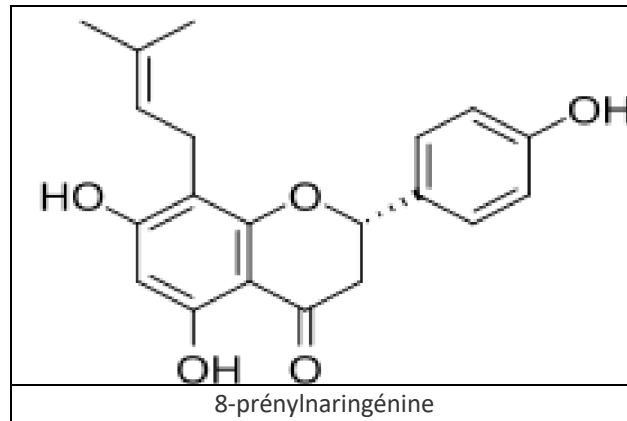
7.1.2 Les lignanes

Les lignanes sont des composés nécessitant une biotransformation par l'organisme pour produire des entérolignanes, qui sont les seuls métabolites dotés d'une activité œstrogénique significative. Les lignanes les plus courantes sont l'entérodol et l'entérolactone. On les retrouve principalement dans certaines céréales telles que le lin, le seigle ou le millet.



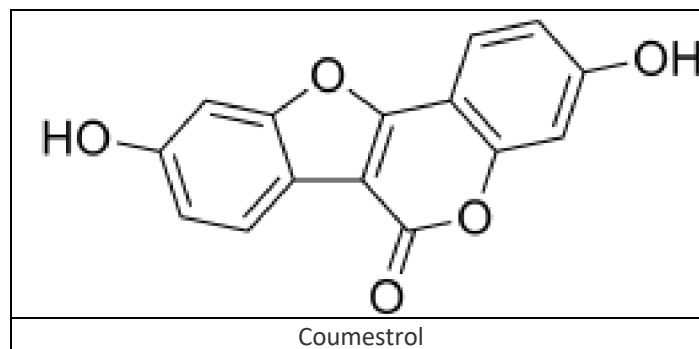
7.1.3 Les Flavonones

Les flavonones sont des composés structurellement proches des isoflavones. La molécule de référence de cette classe est la 8-prénylnaringénine, principalement retrouvée dans les inflorescences femelles du houblon, elle possède forte affinité avec les récepteurs œstrogéniques, c'est d'ailleurs l'un des plus puissant des phytoœstrogènes.



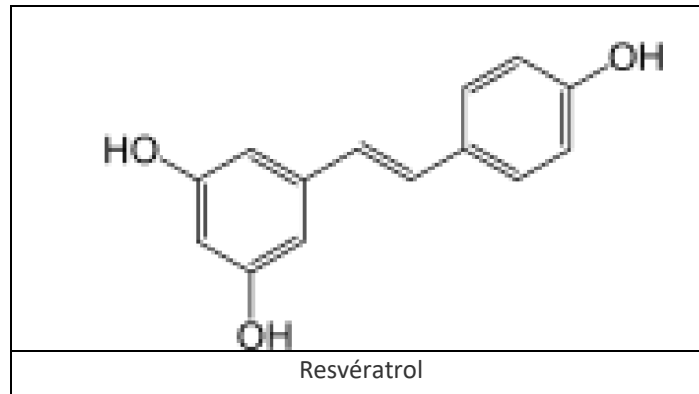
7.1.4 Les coumestanes.

Les coumestanes constituent une classe de phytoœstrogènes présentant une affinité importante pour les récepteurs β -œstrogéniques. Le composé de référence de cette catégorie est le coumestrol, principalement retrouvé dans les pousses de soja et la luzerne. Certaines études suggèrent que le coumestrol aurait une affinité supérieure à celle de l'œstradiol (National Center for Biotechnology Information, 2022)



7.1.5 Stilbènes

Les stilbènes représentent une autre classe de phytoœstrogènes, dont le principal représentant est le resvératrol. Ce composé est naturellement présent dans le raisin et ses dérivés. Il est particulièrement étudié pour ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires potentiels.



Les phytoœstrogènes représentent donc une alternative potentielle aux traitements hormonaux médicamenteux. Toutefois, leur utilisation nécessite une connaissance rigoureuse des substances, de leurs mécanismes d'action ainsi que des posologies adaptées. Bien qu'il soit « naturel » et qu'il bénéficie d'une bonne image, ils ne sont pas sans danger. Une utilisation inappropriée peut exposer les patientes à une efficacité thérapeutique insuffisante, mais également à des effets indésirables similaires à ceux observés avec les traitements hormonaux substitutifs, notamment celui de promoteur dans certains types de cancers hormono-dépendants.

7.2 Les principales plantes

7.2.1 Le soja, *Glycine max* L. Merr.



Cette plante herbacée annuel fait partie de la famille des Fabacées. C'est une légumineuse oléagineuse, qui est traditionnellement utilisée en Asie à des fins alimentaires. Elle est consommable sous forme fraîche de graines germées ou en préparation comme le miso ou le tofu. Elle est par ailleurs la deuxième huile consommée à travers le monde, derrière l'huile de palme.

C'est une plante dont la composition est particulièrement intéressante par sa richesse en protéines. On y retrouve entre 2 et 13 grammes de protéines dans 100 grammes de soja frais et près de 30 grammes pour 100 grammes de graines sèches. Elle est également riche en acide gras insaturés et glucides complexes.

Elle contient par ailleurs une forte teneur en Vitamine B9 (acide folique), utile dans le bon fonctionnement enzymatique de l'organisme. Pour 100 grammes de pousses de soja peuvent contenir près de 30% des apports journaliers recommandés. C'est une vitamine essentielle dans la régénération cellulaire, qui est couramment donnée en supplémentation durant la grossesse. Les pousses de soja sont également riches en calcium et magnésium.

Enfin, c'est une plante riche en Isoflavones antioxydant dont l'intérêt est important dans la prévention de cancer (notamment celui de la prostate), des maladies cardiovasculaires et dans la prise en charge de la ménopause.

C'est une plante dont l'impact sur les manifestations climatiques de la ménopause est lié à sa richesse en isoflavones.

Ce sont des phytoœstrogènes dont la structure est extrêmement proche de la 17-œstradiol. Ceci est visible notamment sur la génistéine et la daidzéine.

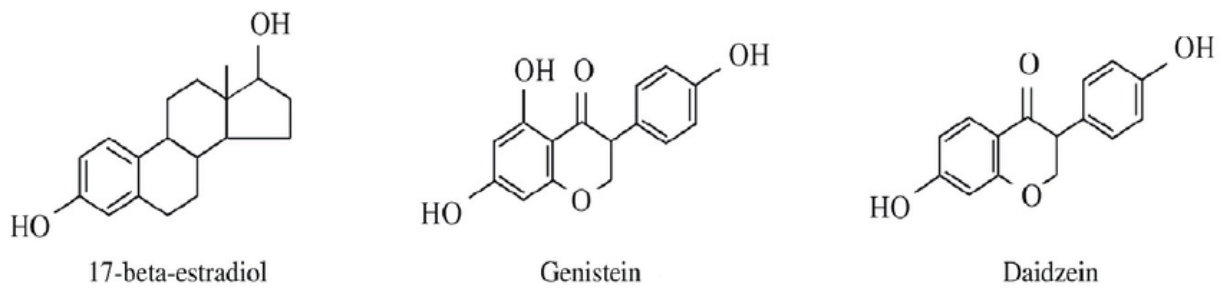


Figure 16 : Comparaison structurale du 17- β -estradiol avec la génistéine et la daidzéine sous forme aglycone

En comparant les structures de ces phytoestrogènes à celle du *17- β -estradiol*, il est facilement remarquable la présence d'un noyau phénol et d'un groupement hydroxyle sur chacune de ces molécules, et ceci séparé par une distance similaire. C'est cette similitude de structure plane qui serait responsable de la capacité des Isoflavones à se lier aux récepteurs aux œstrogènes.

On peut considérer de ce fait que le soja à un rôle très proche d'une supplémentation hormonale de la ménopause (Vidal, 2014). Cependant il y a peu d'étude sur son efficacité, et elle ne démontre pas une réelle efficacité. Il semble que le complément alimentaire ne dispose pas suffisamment d'isoflavones de soja pour avoir un réel effet sur les bouffées de chaleurs.

La consommation régulière et abondante, via l'utilisation de compléments alimentaires n'est pas sans danger. Sa teneur en phytoœstrogènes pourrait favoriser l'apparition ou le développement de cancers sensibles aux estrogènes. C'est pourquoi les compléments alimentaires sont contre-indiqués en cas d'antécédents personnels ou familiaux de **cancers** du sein, de l'utérus ou de l'ovaire.

7.2.2 Actée en grappes noirs *Actaea racemosa* L. et l'*A. cimicifuga* L.



L'*Actaea racemosa*, également appelée actée à grappes, appartient à la famille des Ranunculaceae. Cette plante principalement cultivée et exploitée dans l'Est des États-Unis, est inscrite à la liste A de la pharmacopée française. Les parties utilisées en phytothérapie sont les organes souterrains : les rhizomes et les racines.

Sa composition chimique est variée. On y retrouve principalement des triterpènes tétracycliques, notamment l'actéine et la cimicifugoside, qui constituent les composants majoritaires. La plante contient également des lignanes, des furochromones ainsi que des acides phénoliques tels que l'acide férulique et certaines isoflavones.

Bien que l'actée en grappes contienne des phytoœstrogènes, aucune activité œstrogénique directe n'a été formellement démontrée. Le mécanisme d'action le plus probable repose sur une activité sérotoninergique centrale. En effet, cette plante exercerait un effet modulateur sur les récepteurs GABA-A, ce qui lui conférerait des propriétés relaxantes et apaisantes, utiles notamment dans le traitement des troubles neurovégétatifs de la ménopause.

L'Organisation mondiale de la santé reconnaît l'usage l'actée en grappes comme cliniquement prouvé dans le traitement des symptômes gênants de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur, la transpiration excessive, les troubles du sommeil et l'irritabilité.

La posologie recommandée est de 40 mg de racine séchée par jour. Les effets cliniques attendus apparaissent généralement après 4 à 6 semaines de traitement. L'usage de cette plante ne devrait cependant pas excéder une durée de six mois (Vidal, 2012).

À posologie usuelle, la plante ne présente pas de toxicité avérée. Toutefois, plusieurs cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés. Bien que l'hépatotoxicité du l'actée en grappes n'ait pas été formellement établie, le principe de précaution prévaut en particulier chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Il est impératif d'interrompre le traitement en cas de signes évocateurs d'atteinte hépatique, tels que fatigue persistante, nausées, ictère ou urines foncées.

7.2.3 Houblon *Humulus lupulus* L.



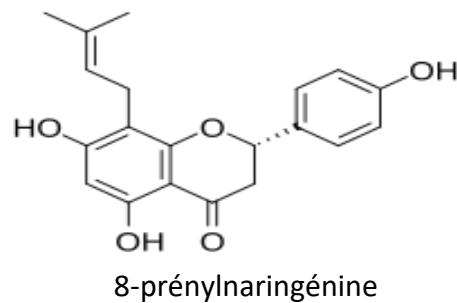
Le houblon est une plante grimpante vivace, les fleurs femelles sont regroupées en grappes également appelé cônes. C'est une plante grandement cultivée en brasseries pour la confection de bière. Les inflorescences femelles de houblon séchées sont utilisées pour leurs propriétés pharmacologique, pour lutter contre les troubles mineurs d'insomnie ou contre les bouffées de chaleur de la ménopause (Vidal, 2012).

La composition chimique des cônes de houblon (*Humulus lupulus*) présente un intérêt particulier, notamment en raison de sa richesse en flavonoïdes. Parmi les composés les plus abondants figurent l'humulone et la lupulone, deux molécules utilisées en brasserie pour produire de l'amertume dans la bière.

En dehors de l'usage en brasserie, ces deux molécules montrent une action *in vitro* sur les récepteurs à la sérotonine et à la mélatonine, ce qui suppose un potentiel effet sur la régulation de l'humeur et du sommeil.

L'OMS reconnaît au houblon un effet sur les « tensions nerveuses et insomnies », cependant cette reconnaissance n'est pas prouvée *in vivo*, elle peut être attestée

uniquement pas un usage traditionnel. Les cônes contiennent également un phytoœstrogène : le 8-prénylnaringénine.



Ce flavonoïde est considéré comme le phytoœstrogène le plus puissant identifié à ce jour. Il a été démontré in vivo qu'il possède un fort pouvoir de liaison avec les récepteurs aux œstrogènes. Cette interaction serait le mécanisme d'action responsable de l'effets bénéfiques sur les bouffées de chaleur.

Plusieurs recherches cliniques ont mis en évidence l'efficacité du houblon sur les troubles climatériques. L'étude intitulée "*The effect of Hop (*Humulus lupulus L.*) on early menopausal symptoms and hot flashes : A randomized placebo-controlled trial*" a évalué l'impact du houblon sur une cohorte de 120 femmes récemment ménopausées (de 1 à 5 ans). Les participantes ont été réparties en deux groupes de 60 femmes, l'un recevant un extrait de houblon, l'autre un placebo, sur une période de 12 semaines. (Aghamiri, 2016)

Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative des symptômes de la ménopause dans le groupe traité par houblon, en comparaison du groupe placebo.

Le houblon n'est pas considéré comme toxique lors d'un d'usage thérapeutique. Toutefois, en raison de son action sur les récepteurs sérotoninergiques, il est déconseillé de l'associer à des traitements agissant sur le système nerveux central tels que les antidépresseurs, somnifères, anxiolytiques ou antiépileptiques. Cette précaution permet d'éviter tout risque d'interactions ou de surdosage potentiel.

Par ailleurs, sa richesse en phytoœstrogènes impose les mêmes précautions d'usage que celles recommandées pour le soja. Le houblon est ainsi contre-indiqué chez les patientes présentant ou ayant présenté un cancer hormonodépendant, notamment du sein ou du col de l'utérus.

7.2.4 Sauge officinale : *Salvia officinalis* L

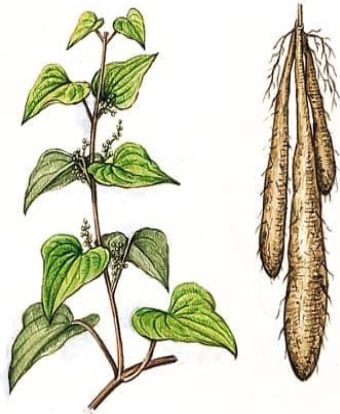


La sauge officinale est une plante vivace aromatique appartenant à la famille des Lamiacées, largement répandue en Europe. Sa composition chimique est variée, elle est particulièrement riche en huiles essentielles, principalement composées de cétones. La sauge contient également des composés phénoliques, des tanins, ainsi que des diterpènes, des triterpènes et des flavonoïdes.

Elle est inscrite à la pharmacopée européenne. Les parties utilisées sont les feuilles pour leurs effets sur la sudation excessive et les troubles digestifs. Son effet anti-sudoripare est particulièrement utile pour traiter les sueurs nocturnes. Les feuilles séchées sont généralement utilisées en tisane ou en poudre, avec une posologie usuelle de 2 g par jour pendant une période n'excédant pas deux semaines.

La sauge officinale peut interagir avec les benzodiazépines et est contre-indiquée chez les patients épileptiques en raison de la présence de thuyone (que l'on retrouve également dans l'absinthe), une substance pouvant abaisser le seuil épiléptogène (Vidal).

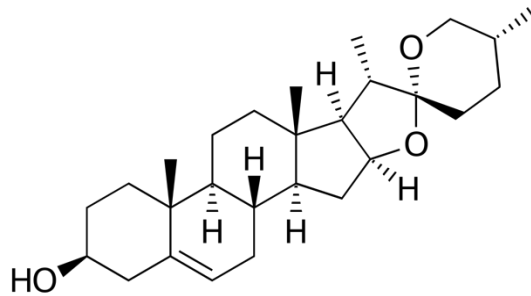
7.2.5 Yam Igname sauvage *Dioscorea villosa* L



Le *Dioscorea villosa*, appelé également Igname est une plante largement rependue sur la planète.

C'est une plante herbacée vivace qui forme des lianes avec une des racines tubérisées. Les tubercules sont consommés dans de nombreux pays équatoriaux.

Cette plante présentant plusieurs molécules intéressantes, notamment la diosgénine, molécule utilisée depuis les années 50 comme précurseur végétal d'hormone stéroïdienne utilisé pour la fabrication de traitement hormonaux (contraceptif ou ménopause).



La diosgénine

La seule étude publiée sur l'efficacité de l'ignam sauvage incluait uniquement 23 personnes suivie sur trois mois. Les résultats ont montré une efficacité modérée sur les symptômes de la ménopause, mais sans aucun effet indésirable. (Komesaroff, 2001)

La diosgénine et la dioscine, ne peuvent pas être métabolisées en éléments actifs par réactions enzymatiques physiologiques. Ceci expliquerait la raison pour laquelle aucune preuve scientifique de leurs efficacités d'action à l'état pur existe.

(Vidal, 2022)

On le retrouve toutefois dans de nombreux compléments alimentaires, qui sont sous surveillance par l'ANSES. Un contrôle accru est réalisé sur l'origine et la méthode d'extraction utilisée car il y aurait un potentiel risque de toxicité hépatique en fonction de la teneur en saponoside dépendant de l'origine botanique contenu dans le complément alimentaire.

7.2.6 Trèfle rouge *Trifolium pratense* L.



Trifolium pratense L.

C'est une plante présente dans les zones tempérées. Elle est historiquement utilisée afin de traiter la toux ou comme dépuratif.

Les sommités fleuries sont richement composées d'isoflavones (daidzeine, genisteine, formonétine, Biochanine A).

On a supposé de ce fait qu'elle devrait agir sur les bouffées de chaleurs (Tice *et al.*, 2003). Cependant les études se contredisent. Une méta-analyse réalisée sur 5 essais cliniques évaluant les effets d'extrait standardisé de trèfle rouge de 40-80 mg par jour, ne démontre pas statistiquement un effet d'amélioration. Dans cette méta-analyse, deux études ont constatées une efficacité du trèfle rouge pour un dosage de 80 mg, alors que les deux autres n'ont pas trouvées d'effets avec des dosages de 40 mg et 120 mg/jour.

Une autre méta-analyse de 2014, sur 8 études révèle une efficacité du trèfle rouge au démarrage du traitement, mais qui ne se prolonge pas après les premières prises.

La dernière méta-analyse datant de 2016, fait le point sur 62 études recherchant l'efficacité des phytoœstrogènes (de nature différente : soja et trèfle rouge), sur trois symptômes de la ménopause (les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes et la sécheresse vaginale).

Les résultats montrent une efficacité légère mais significative sur les bouffées de chaleur avec une diminution moyenne de 1,31 par jour, et une diminution de 0,31 du score de sécheresse intime. Bien que l'on observe dans cette analyse une diminution d'en moyenne 2,14 sueurs nocturnes par rapport au groupe témoin, ce résultat ne peut être considéré par son intervalle de confiance comme statistiquement significatif. (Franco OH, 2016)

L'auteur conclut que la qualité et l'hétérogénéité des preuves ne permettent pas d'être totalement convaincu, et qu'il faudrait une étude rigoureuse afin d'obtenir une conclusion plus précise et sérieuse.

L'efficacité du trèfle rouge est reconnue mais significativement faible, on le retrouve dans la composition de nombreux compléments alimentaires ayant comme allégation la diminution de bouffées de chaleurs et des manifestations de la ménopause.

L'utilisation du trèfle rouge n'est pas dénuée de risques car son innocuité n'a pas été démontrée d'une part. D'autre part, en raison de sa richesse en phytoœstrogènes, il est contre-indiqué chez les femmes présentant des antécédents de cancers hormonodépendants et sa consommation ne devrait pas se faire sans contrôle médical.

7.2.7 Traitement par extrait de plantes

Ce sont des médicaments avec une AMM qui utilisent des extraits de plantes. Cependant trop peu d'études ont été faites pour démontrer leurs efficacités. La HAS les considère comme traitement d'appoint, avec un SMR faible qui ne permet pas leurs remboursements.

7.2.7.1 Mensifem *Cimicifuga racemosa*

Le Mensifem® est médicament dont chaque comprimé contient 2,8mg d'extrait sec de rhizome d'actée à grappes (*Cimicifuga racemosa*). (ANSM, 2021)

Le médicament est indiqué chez la femme adulte pour soulager les symptômes de la ménopause, la posologie recommandée est de 1 comprimé deux fois par jours sur une durée maximal de 6 mois.

En l'absence d'amélioration clinique, notamment si les symptômes tels que bouffées de chaleur ou sueurs persistent, une réévaluation médicale s'impose afin d'ajuster la prise en charge thérapeutique. (Evidal, 2012)

L'usage de Mensifem® doit se faire sous avis médicale, un suivi de la fonction hépatique est recommandé car ce médicament peut induire des atteintes hépatiques dont les symptômes sont l'asthénie, l'anorexie, l'apparition d'ictère, de douleurs abdominales, ou de vomissements, dans cette situation le traitement doit être immédiatement interrompu. Par ailleurs, le Mensifem® contenant des phytoœstrogènes, son association à un traitement œstrogénique est déconseillé. De même le Mensifem® est contre-indiqué chez les patientes

ayant des antécédents personnels ou en cours de traitement pour un cancer du sein ou toute tumeur hormono-dépendante.

7.2.7.2 Femelis®

C'est un médicament dont l'indication thérapeutique est de soulager les symptômes liés aux troubles prémenstruels et de la ménopause.

Il a la particularité d'être composé de 160mg Extrait sec de pollens de pin (*Pinus sylvestris* L.), de maïs (*Zea mays* L.), de seigle (*Secale cereale* L.) et de dactyle *Dactylis lomerata* L.), et de pistil de maïs (*Zea mays* L.). La posologie est de 2 comprimés par jour en une prise, pour une cure n'excédant pas 6 mois.

Ce traitement est très bien supporté. Seules quelques réactions allergiques et troubles gastro-intestinaux ont été répertoriés.

7.2.8 Conclusion sur l'usage en phytothérapie

L'efficacité clinique observée des traitements phytothérapeutiques reste limitée. Ils ne soulageraient qu'environ 30% des patientes (Desoutter et al., 2012).

L'efficacité reposerait principalement sur la présence de phytoœstrogènes, ce qui expose à des risques ressemblant à ceux associés aux traitements hormonaux de substitution.

Ces traitements sont par conséquent contre-indiqués chez les femmes ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants. Leur usage doit être de courte durée et encadrer par un professionnel de santé afin d'éviter toute interaction, notamment avec un THM éventuellement prescrit.

8 Vue d'ensemble des traitements non hormonaux de la ménopause

Les études vues précédemment ont entraîné beaucoup de publications non scientifiques sur le sujet du risque des traitement hormonaux, ce qui a conduit à un rejet de

ces traitements de la part des patientes, et de ce fait certaines femmes se sont orientées vers des moyens thérapeutiques non hormonaux.

Les études vues précédemment ont amenées la publication de nombreuses publications non scientifiques, contribuant à une perception négative du traitement hormonal de la ménopause (THM) auprès du grand public. Ce climat de méfiance a entraîné un recul de l'utilisation de ces traitements, et poussant certaines femmes à s'orienter vers des alternatives non hormonales pour soulager les symptômes liés à la ménopause.

8.1 Les médicaments non hormonaux de la ménopause.

Nous avons vu que les traitements hormonaux de la ménopause (THM) ne conviennent pas à toutes les patientes, que ce soit en raison de contre-indications médicales ou d'une réticence personnelle à son utilisation. Dans ce contexte, des alternatives non hormonales ont été développées afin d'apporter une réponse thérapeutique à ces patientes.

8.1.1 L'homéopathie

L'une des alternatives les plus utilisées a été l'usage d'homéopathie, dont le principe thérapeutique repose sur la « similarité ». Cette théorie propose de soigner par l'exposition à un infime dosage d'élément causant les troubles ou la maladie (en somme soigné le mal par le mal). Pour obtenir de faible dosage des souches homéopathiques, l'utilisation de dilutions est fondamentale. Elles sont obtenues par des dissolutions multiples d'un mélange d'une matière première d'origine végétale, animale, minérale ou chimique) et un solvant. En France, les dilutions Centésimale Hahnemannienne (CH) sont les plus utilisées. Le choix de l'intensité de dilution est fonction de la patiente. Les plus fréquentes pour la ménopause sont le 5CH et 9CH, pour exemple dans une préparation de 5CH la dilution est d'un dixmilliardième.

L'homéopathie nécessite une prise en charge individualisée. Pour cela, elle a besoin d'une association de souches homéopathiques.

Le traitement de base de la prise en charge des bouffées de chaleurs de la ménopause repose sur la prise trois fois par jour de granules de *Belladonna* et de *FSH*. A cela s'ajoute différentes souches en fonction des symptômes ressentis.

En cas de bouffées de chaleur multiples, plusieurs souches homéopathiques peuvent être envisagées selon les manifestations associées. La souche *Sulfur* est recommandée en présence de sueurs nocturnes, tandis que *Sanguinaria canadensis* est indiquée lorsque les bouffées s'accompagnent de rougeurs faciales. *Lachesis* convient lorsque les symptômes sont aggravés par l'alcool ou les vêtements chauds, et *Nux vomica* est utilisée lorsque les bouffées apparaissent après les repas. *Ignatia amara 5CH* est adaptée aux bouffées déclenchées par les émotions, tandis que *Gelsemium* peut être ajouté en cas d'aggravation des symptômes liés au stress.

Longtemps remboursé par la sécurité social, l'absence d'étude prouvant l'efficacité thérapeutique de l'homéopathie a remis en cause ce remboursement. En janvier 2021, la HAS estimant le SMR (service médicale rendu) faible et non significativement supérieur à l'usage d'un placebo retira le remboursement de ces spécialités diminuant ainsi drastiquement son usage.

8.1.2 Traitement par acide aminé

8.1.2.1 ABUFENE® Beta-alanine

L'Abufène® est un médicament non hormonal indiqué dans le traitement symptomatique des bouffées de chaleur liées à la ménopause. Il contient 400 mg de bêtaalanine par comprimé, un acide aminé aux propriétés inhibitrices de l'apparition des bouffées vasomotrices. La posologie recommandée est de 1 à 3 comprimés par jour, en cure de 5 à 10 jours, renouvelable en cas de récurrence des symptômes. (Vidal, 2011)

Il a été remboursé jusqu'en 2011, mais selon l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'efficacité clinique de la bêta-alanine reste inconstante et non significativement supérieure à celle d'un placebo. En conséquence, le service médical rendu (SMR) a été jugé insuffisant, justifiant le retrait du remboursement de ce traitement.

8.1.3 Traitement par les oligoéléments

Un oligoélément est un élément important dans le maintien du bon fonctionnement de l'organisme malgré sa faible concentration (moins de 1mg/kg de poids corporel). Il est défini comme essentiel si sa concentration est constante dans l'organisme et si sa carence conduit à l'apparition d'anomalie physiologique. Ce sont pour exemple l'iode, fer, cuivre, zinc, sélénium, chrome. Ces derniers entrent dans la composition d'enzymes, de co-enzymes, ou dans leurs activations.

L'OLIGOSOL ZINC-CUIVRE®, laboratoire Grainons :

Il est indiqué comme modificateur de terrain gynécologique, notamment pour les troubles fonctionnelles de la ménopause. C'est un médicament sous forme d'ampoule buvable de 2ml contenant 72,6µg de gluconate de cuivre et 67,4µg de gluconate de zinc. La posologie est de deux à trois ampoules par jour, idéalement à jeun. Il est recommandé afin d'améliorer son absorption de garder la solution buvable sous la langue pendant une ou deux minutes.

C'est un traitement bien toléré, une précaution d'emploi est liée à la présence de glucose dans la préparation, il est déconseillé pour les patientes présentant une malabsorption du glucose.

8.1.4 Traitement par vitamines

Bien que ces traitements aient une efficacité faible voire inexistante sur les bouffées de chaleur, ils jouent un rôle fondamental dans la prise en charge de l'ostéoporose.

La vitamine D favorise l'absorption du calcium au niveau intestinal et contribue ainsi à la prévention des carences osseuses associées à la ménopause.

La supplémentation en vitamine D est disponible sous plusieurs formes galéniques, en gouttes, ampoules buvables ou en capsules molles (Schlienger, 2023).

La posologie est individualisée selon les besoins de la patiente. Malgré une absorption améliorée lors d'une administration quotidienne en gouttes, les formes ampoules (Uvédose®, Zymad®), sont les plus fréquemment utilisées car elles sont administrées mensuellement ou trimestriellement, améliorant ainsi l'observance thérapeutique.

Nom commerciaux	Vitamine D	Doses habituelles
Un-alpha	Alpha-calcidol 1 α (OH)D3	0,5 - 4 μ g 1x/j
Uv-dose, zymaD, Uv-caps	Vitamine D3 cholécalférol (solution buvable, capsule)	25 000 - 100 000 UI/j

Tableau 10 : Différentes formes de traitement d'une carence en vitamine D

8.1.5 Traitement par les minéraux

Le calcium est l'élément minéral le plus fréquent. Il permet d'éviter les carences calciques qui favorise l'ostéoporose. La dose journalière recommandée pour les femmes de plus de 50ans est de 1200mg de calcium/jour. Seul les compléments alimentaires offrant au moins 400mg/jour peuvent prétendre réduire la perte osseuse.

Les médicaments disponibles sont soit pur soit en association avec de la vitamine D.

La posologie usuelle en calcium est de 500mg par jour. En association avec 200UI à 1000UI de cholécalférol (vit D3).

Le calcium est le principal minéral de l'organisme, il joue un rôle clé dans la prévention de l'ostéoporose, ceci en limitant les conséquences sur l'os de la carence œstrogénique post-ménopausique. Chez les femmes de plus de 50 ans, l'apport quotidien recommandé est de 1200mg/jour. Seuls les compléments apportant au minimum 400 mg de calcium par jour peuvent revendiquer une efficacité dans la réduction de la perte osseuse. Les spécialités disponibles se présentent sous forme de calcium seul ou en association avec de la vitamine D. La posologie usuelle est de 500mg de calcium par jour, associé à une supplémentation en cholécalférol (vitamine D3) comprise entre 200UI et 1000UI, en fonction des besoins de la patiente.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des spécialités disponibles dont l'indication est la lutte contre les carences calciques et l'ostéoporose, ainsi que leur posologie.

Spécialités Calcium seul	Posologie usuelle	Spécialités à base de Calcium + Vitamine D	Posologie usuelle
Cacit® comprimé effervescent	1 à 2 comprimés/jour	Cacit Vitamine D3®	1 comprimé/jour
Calcidose® sachet	1 à 2 sachets/jour	Calcidose Vitamine D®	1 sachet/jour
Calciprat® 500 mg comprimé à croquer	1 à 2 comprimés/jour	Calciforte Vitamine D3®	1 comprimé/jour
Calperos® 500 mg comprimé à croquer	1 à 2 comprimés/jour	Calperos D3®	1 comprimé/jour
Caltrate® 600 mg comprimé pelliculé	1 comprimé/jour	Caltrate Vitamine D3®	1 comprimé/jour
Fixical® 500 mg comprimé à croquer	1 à 2 comprimés/jour	Fixical Vitamine D3®	1 comprimé/jour
Orocal® 500 mg comprimé à croquer	1 à 2 comprimés/jour	Orocal Vitamine D3®	1 comprimé/jour
		Densical Vit D3®	1 comprimé/jour
		Natecal Vitamine D3®	1 comprimé/jour

Tableau 11 : Liste des médicaments de supplémentation calcique

8.2 Les compléments alimentaires complexes

Nous avons vu que les études whi ou hers avaient créé une crainte légitime et un rejet de la prise en charge hormonal de la ménopause.

Des solutions alternatives ont dû être proposées. Il y a eu un souhait de recherche de traitements « naturels ». Nous avons vu les plantes d'intérêt en phytothérapie pour lutter contre les symptômes de la ménopause. Certaines de ces plantes sont utilisées en complément alimentaire pur, mais également en association.

L'ensemble de ces compléments proposés ont une composition relativement similaire. Bien souvent, il se compose de mélange de plantes, de vitamines et de minéraux et d'huile. Chacun des éléments agissant sur un symptôme de la ménopause. Certains compléments alimentaires proposent également une supplémentation en acides gras insaturés.

Ce sont principalement des omega-3 ou omega-6. Ce sont des endophospholipides. Ils auraient la propriété de faciliter la régulation thermique par l'amélioration de la transmission de messagers neuronaux : la sérotonine ou la dopamine.

Toutes les compositions ne se valent pas. Certains laboratoires ont des formules variées, riches et intéressantes, d'autres sont plus pauvres. Dans les deux cas l'efficacité des compléments alimentaires n'est pas prouvée scientifiquement. Leur usage ne peut se faire sans précaution en raison de la présence de phytoœstrogènes. Certains sont déconseillés en cas de cancer hormono-dépendant.

8.2.1 Les principaux compléments alimentaires

Nom Commercial	Principaux Composants	Bénéfices Ciblés	Effets indésirables / Limites	Contre-indications
BIOPAUSE® (MoninChanteau)	Germe de soja, igname, lactate de magnésium	Symptômes Climatériques (bouffées de chaleur, sécheresse)	Effet œstrogénique sur tissus sensibles	Antécédents de cancer du sein
CLIMAX® (NHCO)	L-tryptophane, bêta-alanine, aubépine, passiflore, calcium, vitamine D, vitamines B, oméga-3, huile d'onagre	Symptômes globaux : humeur, bouffées de chaleur, anxiété, peau, fatigue, os	Interactions médicamenteuses (Passiflore), effet sédatif	Traitements anxiolytiques, antidépresseurs, somnifères
MANAHE® Ménopause (Vitavea)	Huile de bourrache, bêta-carotène, vitamine E, zinc, oméga-3, endophospholipides, vitamine B9	Sécheresse cutanée et intime, bien-être général	Peu d'effet sur bouffées de chaleur	Fumeuses (bêtacarotène cocarcinogène)
SÉRÉLYS MENO®	Extraits cytoplasmiques purifiés de pollen (PureCyTonin® PI & GC)	Bien-être ménopausique, réduction des bouffées de chaleur	Preuves scientifiques limitées	Allergie au pollen/excipients
TAÏDO MENOA®	Cimicifuga (10 mg), magnésium marin (300 mg), vitamine B6	Stress, fatigue, sommeil, bouffées de chaleur (efficacité modérée)	Dose de Cimicifuga insuffisante pour efficacité optimale	Aucune spécifique (mais efficacité réduite possible)

Tableau 12 : Liste des principaux compléments alimentaires et leurs compositions

8.2.1.1 BIOPAUSE® laboratoire Monin-Chanteau :

Le complément alimentaire relève de la phytothérapie, en raison de sa composition exclusivement à base d'extraits végétaux. Il associe 150mg de germe de soja non

génétiqnement modifié, 15mg d'extrait d'igname, ainsi que 150mg de lactate de magnésium.

Cette formulation présente un intérêt particulier dans le contexte de la ménopause en raison de sa teneur élevée en phytoœstrogènes, composés d'origine végétale aux propriétés œstrogène-like. Ces derniers sont susceptibles de contribuer à l'atténuation de certains symptômes climateriques. Le laboratoire recommande une durée de cure comprise entre un et trois mois, avec une éventuelle réévaluation selon l'évolution symptomatique de la patiente.

Toutefois, cette supplémentation n'est pas dénuée de risques. En effet, en raison de la présence de phytoœstrogènes, elle est formellement contre-indiquée chez les femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, cette précaution s'inscrit dans une démarche de prudence face aux pathologies hormono-dépendantes.

8.2.1.2 Climax® du laboratoire NHCO

Le complément alimentaire Climax®, élaboré par le laboratoire NHCO, se distingue par la richesse et la diversité de sa formulation, conçue pour agir de manière synergique sur plusieurs symptômes associés à la ménopause.

Il contient notamment du L-tryptophane, un acide aminé essentiel reconnu comme précurseur de la sérotonine et un neuromédiateur impliqué dans la régulation de l'humeur. Par son action, il contribue à favoriser un état de bien-être psychologique chez la femme ménopausée (NHCO, s.d.). La formulation inclut également de la bêta-alanine, molécule connue pour ses propriétés inhibitrices non hormonales sur les bouffées de chaleur, comparable à celle utilisée dans le médicament Abufène®. Deux extraits végétaux, l'aubépine (*Crataegus* spp.) et la passiflore (*Passiflora incarnata*) sont intégrés pour leurs propriétés sédatives et anxiolytiques bien documentées dans la pharmacopée européenne. Par ailleurs, afin de limiter la déminéralisation osseuse souvent observée en post-ménopause, le complexe associe du calcium et de la vitamine D, favorisant le maintien de la minéralisation osseuse.

Sur le plan nutritionnel, l'apport combiné de vitamines du groupe B (B1, B2, B5, B6, B9) permet de lutter contre la fatigue fonctionnelle fréquemment rapportée au cours de

cette période. La formulation est également enrichie en oméga-3 et huile d'onagre, deux composants impliqués dans le maintien de l'hydratation et de l'élasticité de la peau et des muqueuses, contribuant ainsi à préserver la qualité cutanée et le confort intime.

La posologie initiale recommandée est de deux gélules matin et soir pendant une période de quatre semaines, suivie d'un relais à une gélule matin et soir pendant trois mois. L'efficacité du traitement doit être réévaluée tous les trois mois.

Un avantage majeur de ce complément réside dans l'absence de phytoœstrogènes, ce qui le rend utilisable chez les patientes ayant des antécédents de cancers hormonodépendants. Toutefois, une vigilance particulière est requise en raison de la présence de passiflore, plante sédatrice susceptible d'interagir avec les traitements anxiolytiques, antidépresseurs ou hypnotiques, en potentialisant leurs effets. L'usage de ce complément doit ainsi être encadré, notamment chez les patientes polymédicamentées.

8.2.1.3 MANAHE® Ménopause du laboratoire Vitavea :

Ce complément alimentaire se présente sous forme de capsules molles et se caractérise par une composition riche en huile de bourrache, en bêta-carotène, en vitamine E ainsi qu'en zinc. Cette formulation est particulièrement pertinente dans la prise en charge de la sécheresse cutanée et des troubles de sécheresse intime observés chez les femmes en post-ménopause.

Par ailleurs, la présence d'endophospholipides, d'acides gras oméga-3 et de vitamine B9 pourraient contribuer à une amélioration du bien-être psychologique ressenti par certaines patientes. Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas de conclure à un effet significatif de ces composants sur la fréquence ou l'intensité des bouffées de chaleur et autres manifestations vasomotrices liées à la ménopause.

La posologie préconisée par le fabricant est d'une capsule par jour pendant une durée de trois mois, suivie d'une réévaluation de l'efficacité clinique à intervalles trimestriels.

L'un des atouts majeurs de ce complément réside dans l'absence de substances hormonales et de phytoœstrogènes, ce qui en fait une option thérapeutique intéressante pour les patientes présentant un risque ou des antécédents de cancers hormonodépendants. Toutefois, sa consommation est contre-indiquée chez les personnes

fumeuses, en raison du potentiel effet co-carcinogène du bêta-carotène en association avec le tabagisme, mis en évidence dans plusieurs études épidémiologiques.

8.2.1.4 SERELYS-MENO®:

Ce complément alimentaire se distingue des autres par l'utilisation du cytoplasme du pollen, permettant ainsi d'en extraire les nutriments. La composition de Serelys Meno repose sur des extraits cytoplasmiques spécifiques, standardisés et purifiés de pollen, à savoir les complexes PureCyTonin® Complex PI et PureCyTonin Complex GC.

Le pollen, en tant que gamète mâle des plantes, est particulièrement riche en protéines, vitamines et acides aminés, dont le tryptophane. Selon l'allégation de santé, « les extraits de pollen contribuent au bien-être pendant la ménopause et réduisent les bouffées de chaleur » (Sérélys MENO, 2022). Toutefois, aucune preuve scientifique solide ne soutient ces revendications.

Il convient de souligner que ce complément est non hormonal et ne contient pas de phytoestrogènes. Par conséquent, son utilisation ne présente aucune contre-indication, sauf en cas d'allergie à l'un de ses composants.

8.2.1.5 TAÏDO MENOA®:

Le Taïdo-Menoa contient 10mg de Cimicifuga, de la vitamine B6 et 300mg de magnésium marin.

Le magnésium marin présent dans le Taïdo-Menoa exerce des effets bénéfiques sur la gestion du stress et de la fatigue. Il est donc susceptible d'améliorer la qualité du sommeil et l'état général des patientes. Quant à *l'Actaea racemosa*, ingrédient principal du complément alimentaire, bien qu'elle soit largement reconnue pour son efficacité contre les bouffées de chaleur, la posologie recommandée de Cimicifuga est de 40mg par jour. Ainsi, la concentration de 10mg présente dans le produit semble insuffisante pour obtenir une efficacité optimale.

8.3 Gynécologie – Lubrifiants

La ménopause, nous l'avons vu peut induire un affinement de la muqueuse intime et diminué la production de sécrétion. La lubrification vaginale est sous dépendance des œstrogènes ce qui explique l'apparition de sècheresses à la ménopause.

Ce sont des soins à ne pas négliger et à utiliser dès l'apparition des premiers gênes lors des rapports. Trois groupes peuvent être définis.

8.3.1 Gel de lubrification classique d'action courte.

Ils se composent de glycérine et d'eau. Leurs compositions permettent un usage court lors d'un rapport. Toutefois, il faudra réitérer l'application car ils s'évaporent vite. Certains incorporent du polyacrylamide rallongeant leur efficacité mais cela reste une faible amélioration. On peut les conseiller à des personnes présentant une sécheresse faible ou inconstante. Ils s'utilisent juste avant le rapport.

Deux laboratoires leader existent, ce sont Durex et Manix, aussi bien commercialisés en pharmacie qu'en parapharmacie.

Durex propose plusieurs gels à base d'eau, le Durex sensilube® est le plus intéressant des fluides parmi la gamme de la marque, car il contient une base en polyacrylamide qui permet une meilleure lubrification et une action prolongée.

Manix existe sous deux noms de marque, Manix® et Skyn®. Le laboratoire propose essentiellement des lubrifiant à base d'eau, et une formule « longue durée » à base de silicone.

8.3.2 Gel lubrifiant et hydratant à durée d'action prolongée

Ce sont des gels à base d'*Aloe vera* ou d'acide hyaluronique. Ils ont la particularité d'être protecteur et cicatrisant. Ils permettent d'apaiser la muqueuse en cas d'irritation et soulage en cas de sensation de brûlures. Certains d'entre eux étaient remboursés jusqu'en 2017. Une réévaluation d'analyse du service rendu n'a pas été concluante : le SMR a été considéré comme insuffisant.

Pour un usage optimal, ils doivent être utilisés 1 à 2 heures avant le rapport.

8.3.2.1 HYDRALIN® lubrifiant

C'est gel hydratant lubrifiant composé d'acide hyaluronique, de glycérine, et d'un extrait de fleurs *Camellia Japonica* (Bayer, s. d.).

Il s'utilise en cas d'irritation vulvaire, surtout sur les parties externes. L'extrait de *Camellia Japonica* apporte par sa richesse en acide gras essentiel (omega 9 et 6) un effet hydratant et émollient sur la muqueuse muqueuse. En contrepartie la lubrification peut être insuffisante si la sécheresse vaginale est importante.

8.3.2.2 SAFORELLE LUBRIFIANT®

C'est un gel lubrifiant à usage intime. Il se compose d'une association d'acide hyaluronique, de glycerol. L'un permet une hydratation superficielle de la muqueuse pendant que le second est hydratant de la partie profonde de la muqueuse. Il contient également de l'*Aloe vera* et un extrait racine de Bardane (*Arctium lappa root*). Les racines de bardane contiennent une importante concentration d'inuline, un acide gras aux propriétés anti-inflammatoire, cicatrisant et apaisant.

A l'usage, le saforelle lubrifiant® s'utilise une à deux heures avant le rapport, Il est nécessaire de l'appliquer à la surface et à l'intérieur du vagin.

8.3.2.3 Monolub®

Le monolub® contient du glycérol, de l'*Aloe vera* et de l'huile de graine de ricin (*Ricinus communis*) (Galan, 2012).

L'aloé vera apporte une excellente hydratation et apaise les irritations pendant que l'huile de ricin par sa composition en triglycérides est émolliente et hydratante. Le glycérol dans cette composition sert d'humectant. L'huile de ricin, n'est pas toxique mais n'est pas recommandé aux personnes qui en sont allergique.

Monolub® dont la composition permet une hydratation prolongée, peut être utilisé une à deux heures avant le rapport.

8.3.3 Gels lubrifiants pour sècheresse chronique.

8.3.3.1 Replens® laboratoire Majorelle

Ce gel est formulé à partir d'un polymère mucoadhésif, le polycarbophile, associé à de la glycérine et de l'huile de paraffine. Le polycarbophile, hautement hydrophile, possède la capacité de se lier à la muqueuse vaginale, à laquelle il adhère durablement. Il assure ainsi une libération progressive de l'eau qu'il retient, procurant une hydratation prolongée sur plusieurs jours.

Ce mécanisme d'action en fait une option thérapeutique adaptée au traitement de la sécheresse vaginale chronique, notamment en cas d'inconfort ou de gêne quotidienne. La posologie usuelle consiste en une application tous les trois jours. Il est recommandé de procéder à l'application le matin, afin d'optimiser la répartition du gel au niveau de la muqueuse. En fonction de l'intensité des symptômes et de la réponse individuelle au traitement, la fréquence d'application peut être augmentée à une fois par jour. (SOFIBEL – Laboratoire Fumouze, 2025)

8.3.3.2 Mucogyne® laboratoire Biocodex

Mucogyne® est un dispositif médical disponible sous deux formes galéniques : un gel (conditionné en tube ou en cannules unidose) et des ovules vaginaux. Ces deux formes présentent une composition non hormonale, caractérisée par la présence d'acide hyaluronique sous forme liposomée. Cette technologie galénique confère à Mucogyne® une spécificité permettant une libération prolongée de l'acide hyaluronique à travers la muqueuse vulvo-vaginale (Vidal, 2025)

Grâce à cette formulation, Mucogyne® bénéficie de trois indications principales :

- Hydratation en cas de sécheresse vulvo-vaginale,
- Cicatrisation des muqueuses irritées ou lésées,
- Lubrification lors des rapports intimes.

La posologie est adaptable selon l'indication thérapeutique : elle peut aller d'une application quotidienne (en cas de lésions ou de rapports sexuels) à deux à trois applications hebdomadaires dans le cadre d'un traitement symptomatique de la sécheresse chronique.

8.3.3.3 Cicatridine® laboratoire Perrigo

Le dispositif médical Cicatridine® est disponible sous deux formes galéniques : crème topique et ovule vaginal. Bien que partageant des composants actifs similaires, leur composition présente quelques différences notables.

La forme ovule contient notamment de l'acide hyaluronique sous forme de sel sodique (5 mg), associé à des extraits lipidiques de *Centella asiatica*, de *Calendula officinalis*, d'*Aloe vera*, ainsi qu'à de l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* (tea tree). La crème, quant à elle, associe également de l'acide hyaluronique sel sodique (à une concentration de 0,2 %), à de la paraffine liquide et à de l'huile d'amande douce.

Dans les deux formulations, l'acide hyaluronique joue un rôle central en favorisant la régénération tissulaire grâce à ses propriétés cicatrisantes reconnues. Les autres composés assurent des fonctions hydratantes, émoullientes et apaisantes.

Contrairement à d'autres produits comme Replens® ou Mucogyn®, principalement utilisés à titre préventif comme gels lubrifiants de longue durée pour la protection de la muqueuse vaginale, Cicatridine® est indiqué comme traitement local post-lésionnel. Son utilisation est recommandée à raison d'une application par jour, durant une période de dix jours consécutifs (Laboratoire Perrigo, 2024).

9 Conseils hygiéno-diététiques

La ménopause constitue une période clé pour faire le bilan et repenser son hygiène de vie afin d'adopter des comportements favorables à la santé. Le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) insiste sur l'importance des règles hygiéno-diététiques dans la prévention des pathologies associées à cette transition hormonale.

L'activité physique régulière est fortement recommandée. Il est conseillé de pratiquer entre 30 et 45 minutes de marche rapide, trois à quatre fois par semaine, ou de réaliser 2 à 3 heures d'exercice physique hebdomadaire. Cette pratique contribue à la réduction du risque de maladies cardiovasculaires, de certains cancers, de l'ostéoporose ainsi qu'à la prévention de la prise de poids. Elle permet également le maintien de la masse musculaire, ce qui constitue un facteur essentiel dans la prévention des chutes et des fractures.

L'arrêt du tabac et de la consommation excessive d'alcool est également préconisé, ces facteurs étant associés à une augmentation du risque cardiovasculaire, à une accélération du vieillissement cutané, ainsi qu'à une réduction de la densité osseuse.

Une alimentation équilibrée est primordiale. Elle doit apporter une quantité suffisante de protéines, tout en limitant la consommation de graisses saturées au profit des acides gras insaturés (oméga-3, -6 et -9). Il convient également de réduire les apports en sucres rapides, ces derniers favorisant la résistance à l'insuline et donc le risque de syndrome métabolique.

Par ailleurs, un apport adéquat en calcium et en vitamine D est indispensable pour préserver la santé osseuse. L'apport quotidien recommandé en calcium est de 1200 à 1500 mg. Cette quantité peut être atteinte en consommant trois portions de produits laitiers par jour (lait, yaourt, fromage). En ce qui concerne la vitamine D, une exposition solaire de 15 à 30 minutes par jour peut suffire à la synthèse endogène de vitamine D, mais en pratique avec le vieillissement cutané la capacité de production de vitamine D diminue (Agathe Raynaud-Simon, 2014). Compte tenu de la fréquence des carences, un apport complémentaire est souvent nécessaire, à raison de 400 UI par jour ou 100 000 UI par trimestre.

Ainsi, l'adoption de ces mesures hygiéno-diététiques constitue une base essentielle dans la prévention des complications liées à la ménopause et dans le maintien de la qualité de vie des femmes à cette période charnière.

10 Conclusion

La ménopause constitue une étape physiologique naturelle du vieillissement féminin, et ne doit en aucun cas être assimilée à une pathologie. Néanmoins, ses manifestations cliniques varient largement d'une femme à l'autre. Certaines patientes traversent cette période de manière asymptomatique, tandis que d'autres peuvent éprouver des symptômes particulièrement invalidants tels que les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil, la sécheresse intime, voire des états dépressifs.

Dans ce contexte, la prise en charge des symptômes climatiques représente un enjeu majeur pour le bien-être et la qualité de vie des femmes ménopausées. Une large palette d'options thérapeutiques est aujourd'hui disponible pour soulager ces troubles. Dans une démarche raisonnée, il est recommandé d'instaurer en première intention des traitements non hormonaux. Ceux-ci visent à atténuer les symptômes par l'usage de compléments alimentaires, souvent à base de plantes médicinales ou d'acides aminés. Toutefois, la diversité des formulations disponibles sur le marché, ainsi que le manque de preuves scientifiques solides concernant leur efficacité, doivent inciter à la prudence. L'effet de ces produits peut en effet varier significativement selon les patientes.

Parallèlement, les traitements hormonaux de la ménopause (THM) ont démontré une efficacité supérieure, notamment pour la gestion des troubles climatiques et la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Le THM est actuellement considéré comme le traitement de référence dans les indications bien définies. Toutefois, son utilisation reste encadrée, en raison des risques associés, régulièrement réévalués à la lumière des données épidémiologiques récentes.

Le cas le plus notable est celui du risque accru de méningiome observé chez les femmes utilisant des THM contenant des dérivés de la progestérone, en particulier l'acétate de cyprotérone (commercialisé sous les noms de Lutéran® et Lutényl®). À la suite de l'alerte émise par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), une procédure renforcée de prescription et de délivrance a été mise en place. Depuis le 1er juillet 2021, le prescripteur est tenu de remettre une fiche informative relative à ce risque au moment de l'initiation du traitement. En cas de renouvellement pour une durée excédant un an, la délivrance en pharmacie est conditionnée à la présentation d'une attestation cosignée par le médecin et la patiente.

L'évaluation rigoureuse de la balance bénéfices/risques par le professionnel de santé est essentielle tant au moment de l'instauration du traitement qu'au cours de son suivi.

Le pharmacien, en raison de sa proximité avec les patientes et de son accessibilité, occupe une position stratégique. Il met à disposition ses connaissances actualisées et intervient comme un acteur clé dans l'accompagnement, l'information et la sécurisation de la prise en charge thérapeutique. Il veille notamment à prévenir les interactions médicamenteuses et à identifier les contre-indications éventuelles, y compris avec les compléments alimentaires.

11 Bibliographie

- Abbara, A. (2023, mai 10). *Œstrogènes*. Récupéré de https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/oestrogenes.html
- Académie Nationale de Pharmacie. (2018, Janvier 26). *Œstrogènes conjugués équins*. Récupéré sur Dictionnaire des Sciences pharmaceutiques et biologiques: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Œstrogènes_conjugués_équins
- Académie Nationale de Pharmacie. (2018, janvier 26). *Dictionnaire de l'academie nationale de pharmacie*. Récupéré sur https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Œstrogènes_conjugués_équins
- Adrien, J. (2017, novembre 30). *Insomnie Un trouble neurobiologique et psychologique*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
- AFSSAPS. (2004). Mise au point actualisée sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) décembre 2003. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 32(6), 571-575. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2004.05.003>
- Agathe Raynaud-Simon, Y. R.-C. (2014). *Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? Nutrition Clinique et Métabolisme*, 123-129.
- Aghamiri, V., Mirghafourvand, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., & Nazemiyeh, H. (2016). *The effect of Hop (Humulus lupulus L.) on early menopausal symptoms and hot flashes : A randomized placebo-controlled trial. Complementary Therapies in Clinical Practice*, 23, 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.05.001>
- Agriener, N., Cournot, M., & Ferrières, J. (2009). *Dyslipidémies de la femme après 50 ans : Le rôle de l'âge et de la ménopause. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 58(3),

159-164. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2008.09.006>

Ait-Oufell, H., Mallat, Z., & Tedgui, A. (2012). *Physiopathologie de l'athérosclérose. Angéiologie*. <https://www.em-consulte.com/article/756971/physiopathologie-de-l-atherosclerose>

Alisa Johnson 1, L. R. (2001). *the journal of the International Menopause Society, 2001, Vol.4 (2), p.144-150, 144-150.*

ANSM. (2021, 01 08). base de données publique du médicament. Récupéré sur <https://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67763234&typedoc=R#RcpContreindications>

ANSM. (2022, 11 15). PUBLIÉ LE 15/11/2022 Acétate de nomégestrol et de chlormadinone et méningiome : des mesures dans l'ensemble de l'Europe pour limiter le risque. Récupéré sur <https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-dechlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque>

APMnews. (2004, avril 29). *Plus d'une française sur 4 a cessé son traitement hormonal substitutif (THS) depuis fin 2003, selon un sondage SOFRES.* <https://www.apmnews.com/freestory/10/135837/plus-d-une-francaise-sur4-a-cesse-son-traitement-hormonal-substitutif-%28ths%29-depuis-fin-2003%2Cselon-un-sondage-sofres>Archer, D. F., Sturdee, D. W., Baber, R., de Villiers, T. J., Pines, A., Freedman, R. R., Gompel, A., Hickey, M., Hunter, M. S., Lobo, R. A., Lumsden, M. A., MacLennan, A. H., Maki, P., Palacios, S., Shah, D., Villaseca, P., & Warren, M. (2011). Menopausal hot flushes and night sweats : Where are we now?

Climacteric: The Journal of the International Menopause Society, 14(5), 515-528.

<https://doi.org/10.3109/13697137.2011.608596>

Arnal, J.-F., Gourdy, P., Garmy-Susini, B., Delmas, É., & Bayard, F. (2003). Effets vasculaires des oestrogènes. *M/S : médecine sciences*, 19(12), 1226-1232.

Bailey, P. G., & Stahl, E. (2012). Œstrogènes (œstrogènes conjugués NCD). In *L'Encyclopédie canadienne*.

<https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/strogenesstrogenes-conjugues-ncd>Bayer. (2024, février 5).

L'élinzanétant de Bayer a atteint tous les critères d'évaluation principaux et secondaires.

<https://www.bayer.com/fr/ca/lelinzanetant-de-bayer-a-atteint-tous-lescriteres-devaluation-principaux-et-secondaires-cles>*L'élinzanétant de Bayer a atteint tous les critères d'évaluation principaux et secondaires.* (2024, février 5).

<https://www.bayer.com/fr/ca/lelinzanetant-de-bayer-a-atteint-tous-les-criteresdevaluation-principaux-et-secondaires-Bayer>. (s. d.).

Hydralin® Lubrifiant, soulage l'inconfort intime | Questions Intimes. Consulté le 20 septembre 2024, à l'adresse <https://www.questions-intimes.fr/les-solutions-intimes/hydralin-lubrifiant>

Bégué, C. (2008). *La femme ménopausée et son médecin dans l'histoire. Les traitements proposés.* [Thèse de doctorat, Université Paris VI Pierre et Marie Curie].

https://www.urml-idf.org/upload/these/begue_2008.pdf

Beral, V. & Million Women Study Collaborators. (2003). *Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.* *Lancet (London, England)*,

362(9382), 419-427. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14065-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14065-2)

Bischof, P. (2017, septembre 27). *Hormones sexuelles*. Fondation Genevoise pour la Formation et la Recherche Médicales.

https://gfmer.ch/presentations_FR/Hormones_sexuelles.htm

Canonico, M., & Scarabin, P.-Y. (2008). *Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse—L'étude ESTHER ouvre de nouvelles perspectives. médecine/sciences, 24(3), Article 3.* <https://doi.org/10.1051/medsci/2008243228>

Charlap, C. (2019). *La fabrique de la ménopause*. CNRS Editions.

Centre hospitalier universitaire de Toulouse. (2004, novembre 10). *Qu'est-ce que la progestérone et à quoi sert-elle ?*<https://www.chu-toulouse.fr/qu-est-ce-que-la-progesterone-et-a>

Cohen-Letessier, A. (2015). Ménopause et peau. *Revue Genesis, 185.* [https://www.revuegenesis.fr/peau-et-menopause/Collège_national_des_gynécologues_et_obstétriciens_français_\(2009\)._Extrait_des_mises_à_jour_en_gynécologie_médicale_\(Volume_2009\).](https://www.revuegenesis.fr/peau-et-menopause/Collège_national_des_gynécologues_et_obstétriciens_français_(2009)._Extrait_des_mises_à_jour_en_gynécologie_médicale_(Volume_2009).)

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. (s. d.). *Le cycle menstruel*. Consulté le 19 septembre 2024, à l'adresse <https://cngof.fr/espace-grand-public/le-cycle-menstruel/>

Courbière, D. B. (2012). *Le cycle menstruel*. Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales d'Aix-Marseille Université. https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/2_2_courbiere_cyclemenstruel.pdf

- Crépeau, J., Dussault, S., Lampron, M., Ballot, O., & Morin, C. M. (2018). *Hyperactivation et bouffées de chaleur : Symptomatologie associée à l'insomnie chez les femmes en transition ménopausique. Psycause : revue scientifique étudiante de l'École de psychologie de l'Université Laval*, 8(2), Article 2.
<https://doi.org/10.51656/psycause.v8i2.20124>
- Derby, C. A., Crawford, S. L., Pasternak, R. C., Sowers, M., Sternfeld, B., & Matthews, K. A. (2009). *Lipid Changes During the Menopause Transition in Relation to Age and Weight. American Journal of Epidemiology*, 169(11), 1352-1361.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwp043>
- Desoutter, J., Mentaverri, R., Brazier, M., & Kamel, S. (2012). *Le remodelage osseux normal et pathologique. Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(446), 33-42.
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71733-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71733-1)
- Devaux, E., & Delhaye, E. (2018). *Exploration par une étude qualitative des réticences des médecins généralistes à aborder l'inconfort vaginal chez les femmes ménopausées* [Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes]. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01690597>
- Emmanuelle Devaux, E. D. (2018, janvier 23). Récupéré sur cnrs: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01690597>
- Espié, M. (2008). *Traitement hormonal substitutif et cancer du sein (Volume 2008)*. Collège national des gynécologues et obstétriciens français.
https://cngof.fr/app/uploads/2023/06/2008_GM_201_espie.pdf
- Evidal. (2012, 08 01). *Phytothérapie : Actée à grappes noires*. Récupéré sur Vidal: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/mensifem_cp_pellic-187797.html

- Evidal. (2024, Août 22). *evidal*. Récupéré sur https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/1711/menopause/prise_en_charge
- European Medicines Agency (EMA). (2007, mars 8). *Salviae officinalis folium—Herbal medicinal product*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-officinalis-folium>
- Fleischmann, J. (2021). Enquête de pratique portant sur les connaissances et les pratiques contraceptives des médecins généralistes en Gironde [Thèse de doctorat, Université de Bordeaux]. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03589165>
- Fournier, A., Hill, C., & Clavel-Chapelon, F. (2003). Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bulletin du cancer*, 90. https://www.researchgate.net/publication/277245963_Traitement_hormonal_substitif_de_la_menopause_et_risque_de_cancer_du_sein
- Galan, G. (2012). Monolub. *Le Moniteur des Pharmacies*, 2927. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2927/monolub.html>
- Grimaldi, L. (2020, avril 28). Le cycle menstruel. *Pulsations*. <https://pulsations.hug.ch/article/le-cycle-menstruel>
- Hocké, C., Diaz, M., Bernard, V., Frantz, S., Lambert, M., Mathieu, C., & Grellety-Cherbero, M. (2021). [Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, 49(5), 394-413. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.025>

- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B., & Vittinghoff, E. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*, *280*(7), 605-613.
<https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>
- Jeon, G.-H. (2024). Insomnia in Postmenopausal Women : How to Approach and Treat It? *Journal of Clinical Medicine*, *13*(2), 428. <https://doi.org/10.3390/jcm13020428>
- Lopes, P. (2020). *Syndrome génito-urinaire de la ménopause. La Revue du Praticien Médecine Générale*, *34*(1051), 828-830.
- Mo, S. (2013, décembre 3). Hormonal changes in menopause : Is it all downhill from here? *The NEI Connection*.
<https://neuroendoimmune.wordpress.com/2013/12/03/hormonal-changes-inmenopause-is-it-all-downhill-from-here/>
- Komesaroff, P. A., Black, C. V., Cable, V., & Sudhir, K. (2001). *Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. Climacteric*, *4*(2), 144–150. <https://doi.org/10.1080/cmt.4.2.144.150>
- M. Parent, F. D. (2013). Quel avenir en thérapeutique cardiovasculaire pour le monoxyde d'azote et ses dérivés ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Pages 84-94.
- Meddispar. (2024, 07 08). Récupéré sur Meddispar:
<https://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-necessitant-une-surveillance-particuliere-pendant-le-traitement/COLPRONE-5-B-20>
- Mehdi, C. (2015, octobre). Role du monoxyde d'azote dans l'athérosclérose. *Journak de*

biologie médicale(DOI:10.13140/RG.2.1.2085.9607).

National Center for Biotechnology Information. (2022, Aout 30). *Binding affinity against human estrogen receptor beta (ER beta) in competitive binding assay*. Récupéré sur ChEMBL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/70514>

National Center for Biotechnology Information. (2025, Mai 20). *PubChem Compound*. Récupéré sur PubChem Compound Summary for CID 5757, Estradiol: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Estradiol>

Nelson, L. R., & Bulun, S. E. (2001). Estrogen production and action. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45(3 Suppl), S116-124. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117432>

NHCO Nutrition. (s. d.). *Climax ménopause NHCO site officiel : Ménopause, oméga 3*. Consulté le 20 septembre 2024, à l'adresse <https://nhco-nutrition.com/produit/climax/Perrigo France>. (s. d.). *Crème intime sécheresses, mycoses et brûlures vaginales*. Cicatridine. Consulté le 20 septembre 2024, à l'adresse <https://www.cicatridine.com/cicatridine-intime/>

P.Bischof. (2017, 09 27). *gfmer*. Récupéré sur https://gfmer.ch/presentations_FR/Hormones_sexuelles.htm

Pla, N. (2021, octobre 14). *Ménopause médiévale : Limite d'âge, mauvais œil et libido*. *Actuel Moyen Âge*. <https://actuelmoyenage.wordpress.com/2021/10/14/menopause-medievale-limite-dage-mauvais-oeil-et-libido/>

Pla, N. (2023). *Visions féminines des menstrues dans l'Europe médiévale du XIIe au XVe siècle*. *Questes. Revue pluridisciplinaire d'études médiévales*, 45, Article 45. <https://doi.org/10.4000/questes.6315>

Planchet, E. (2014, août). *Partie 2 : Corps humain et Santé*. Université Angers.

https://ressources.unisciel.fr/DAEU/biologie/P2/co/module_P2.html

Pourcelot, A. G. (2012). Bénéfices et risques du traitement hormonal substitutif de la

ménopause. *Réalités Cardiológicas*. [https://www.realites-](https://www.realites-cardiologiques.com/2012/02/16/benefices-et-risques-du-traitement-hormonalsubstitutif-de-la-menopause/)

[cardiologiques.com/2012/02/16/benefices-et-risques-du-traitement-](https://www.realites-cardiologiques.com/2012/02/16/benefices-et-risques-du-traitement-hormonalsubstitutif-de-la-menopause/)

[hormonalsubstitutif-de-la-menopause/](https://www.realites-cardiologiques.com/2012/02/16/benefices-et-risques-du-traitement-hormonalsubstitutif-de-la-menopause/)

Pralong, F. (2009, février 23). *The menstrual cycle*.

https://www.gfmer.ch/Medical_education_En/PGC_SRH_2009/pdf/Menstrual_cycle

[_Pralong_2009.pdf](https://www.gfmer.ch/Medical_education_En/PGC_SRH_2009/pdf/Menstrual_cycle)

Racah-Tebeka, B., & Plu-Bureau, G. (2019). *La ménopause en pratique*. Elsevier Masson.

Reuse, C., Fraisse, T., de Ziegler, D., & Luzuy, F. (2006). Ménopause : Où en sommes-nous

trois ans après la WHI ? *Rev Med Suisse*, 053, 467-475.

Robin, G., Baffet, H., & Letombe, B. (s. d.). *Modalités du TSH de la ménopause*. Formathon.

Consulté 20 septembre 2024, à l'adresse

<https://formathon.fr/Formathon/102/modalites-du-tsh-de-la-menopause>

Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.

L., Jackson, R. D., Beresford, S. A. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M.,

Ockene, J., & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002).

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women :

Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

JAMA, 288(3), 321-333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>

RQAS, R. q. (2004). *La physiologie de la ménopause La ménopause, c'est quoi ?* Récupéré sur

[rqasf: https://rqasf.qc.ca/files/3.2.1physiologie_0.pdf](https://rqasf.qc.ca/files/3.2.1physiologie_0.pdf)

Sallès, C. (2004). *Au bénéfice du doute*. MiRe DREES.

http://www.atoute.org/au_benefice_du_doute.pdf

Scarabin, M. C.-Y. (2008). Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse. *Med Sci (Paris) Volume 24*, 228 - 231. Récupéré sur <https://doi.org/10.1051/medsci/2008243228>

Schlienger, J.-L. (2023, février 7). *Le cas particulier de la vitamine D*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>

SéRélys Pharma. (2022, octobre 7). SéRélys MENO. <https://serelyspharma.com/produits/serelys-meno/>

SOFIBEL – Laboratoire Fumouze. (2025). Replens™, l'hydratant vaginal longue durée. Récupéré sur replens: <https://www.replens.eu/fr/replens-lhydratant-vaginal-longue-duree/>

Stouff, P. *Les hormones stéroïdes et les prostaglandines*. Sciences de la Vie et de la Terre - Points de vue et Ouvertures. Consulté 20 septembre 2024, à l'adresse <http://pst.chez-alice.fr/horstero.htm>

Tedgui, A. (2022). Actualités dans la physiopathologie de l'athérosclérose. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2022(543), 26-34. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(22\)00212-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(22)00212-X)

Texier, A. *La sexualité et procréation*. SlidePlayer. Consulté 19 septembre 2024, à l'adresse <https://slideplayer.fr/slide/3330852/>

Tice, J. A., Ettinger, B., Ensrud, K., Wallace, R., Blackwell, T., & Cummings, S. R. (2003). Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes : The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 290(2), 207-214. <https://doi.org/10.1001/jama.290.2.207>

- Trémollières, F., Chabbert-Buffet, N., Plu-Bureau, G., Rousset-Jablonski, C., Lecerf, J.-M., Duclos, M., Pouilles, J.-M., Gosset, A., Boutet, G., Hocke, C., Maris, E., Hugon-Rodin, J., Maitrot-Mantelet, L., Robin, G., André, G., Hamdaoui, N., Mathelin, C., Lopes, P., Graesslin, O., & Fritel, X. (2021). Les femmes ménopausées : Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court). *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 49(5), 305-317. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.010>
- Tremollières, F., & Fontaine, C. (2023, septembre 18). *Ménopause Une meilleure sécurité d'utilisation des traitements hormonaux*. Inserm. <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
- Vidal. (2011, Mai 05). *ABUFENE 400 mg cp*. Récupéré sur e Vidal: https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/abufene_400_mg_cp-72.html
- VIDAL. (2012, août 1). *Actée à grappes noires—Phytothérapie*. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/actee-grappes-noires-actea-racemosa.html>
- VIDAL. *Les hormones féminines et le cycle menstruel*. Consulté le 19 septembre 2024, à l'adresse <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/contraception-feminine/hormones-feminines-cycle-menstruel.html>
- VIDAL. *MUCOGYNE ovule—Parapharmacie*. Consulté le 20 septembre 2024, à l'adresse <https://www.vidal.fr/parapharmacie/mucogyne-ovule-201014.html>
- Vidal. (2022, Septembre 17). *Phytothérapie : Yam (igname sauvage)*. Récupéré sur <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/yam-igname-sauvage.html>
- Young, J., Gougeon, A., & Schaison, G. (1999). Le cycle ovarien. *Medecine sciences: M/S*, 15, 183-190.

Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Année Universitaire 2024/2025

Nom : DJAARIRI DERBAL

Prénom : Nabil

Titre de la thèse : Prise en charge thérapeutique de la ménopause : Analyse de la physiopathologie, des traitements hormonaux et alternatives naturelles

Mots-clés : Ménopause, physiopathologie, symptômes vasomoteurs, bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, brain fog, traitements hormonaux traitements alternatifs, homéopathie, phytothérapie, conseils à l'officine.

Résumé :

La ménopause constitue une étape physiologique inévitable pour les femmes. C'est une période de transition hormonale qui est responsable de modifications physique, psychique, et métabolique. Ceci conduisant à une diminution de la qualité de vie des femmes.

Les traitements hormonaux de substitution, permettent de palier les modifications hormonales et leurs effets (syndrome climaterique, osteoporose). Cependant une évaluation du bénéfice risque est essentiel afin de répondre aux besoins individuels des patientes. Par les risques des traitements hormonaux et leurs contre-indication, il est nécessaire d'explorer les traitements alternatifs tel que la phytothérapie.

Le pharmacien se doit de maintenir une actualisation de ces connaissances afin d'accompagner les patientes.

Membres du jury :

Président : ROUMY Vincent, Maître de conférences en pharmacognosie

Assesseur(s) : GABET Stephan, Maître de conférences en santé publique

Membre(s) extérieur(s) : REBIAI Malik, Docteur en pharmacie

