

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2022

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

le 25 mars 2022

Par Mademoiselle DILLAY Caroline

née le 16 mars 1997

**ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE DE LA MENOPAUSE : TRAITEMENTS ET CONSEILS**

Composition du jury :

Présidente : Madame le Docteur HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique

Membres : Madame le Docteur PEREZ Caroline, Pharmacien d'officine

Madame le Docteur PINET-CHARVET Caroline, MCU Physiologie

Directeur de thèse : Madame le Docteur PINET-CHARVET Caroline, MCU

Physiologie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

A Madame HUSSAIN Didja, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame PINET-CHARVET Caroline, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci d'avoir pris du temps pour la corriger, pour vos conseils et pour votre gentillesse. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Madame PEREZ Caroline, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, merci également à vous et Monsieur Perez de m'avoir permis d'enrichir mon apprentissage en m'acceptant dans l'équipe de la pharmacie.

A mes collègues de la pharmacie PEREZ, Monsieur et Madame Perez, Antoine, Laurence, Nadège, Sandrine, Déborah, Claudine, Samenta et sans oublier Audrey, merci pour tous vos précieux conseils, pour vos encouragements et votre soutien.

A Léah, mon binôme, merci à toi pour tes nombreux conseils et tes relectures. Merci également de faire partie de mon quotidien depuis ces nombreuses années, d'avoir partagé les bons comme les mauvais moments et d'avoir toujours été présente. La route universitaire m'a semblé un peu moins longue grâce à toi. Je serai toujours à tes côtés malgré la distance et j'espère que cette belle amitié perdurera encore longtemps.

A ma famille, mes parents, ma sœur et mon frère, merci de m'avoir soutenu et de m'avoir épaulé durant ces années, merci d'avoir cru en moi et d'avoir été présent à chaque épreuve. Je ne pourrai jamais suffisamment vous remercier pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. Merci à toi **Soline**, de faire de moi une tata comblée.

A Simon, merci pour ton soutien, et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Tu as su m'encourager tout au long de la rédaction de cette thèse mais également depuis le début de mes études. Merci d'avoir été patient pendant toutes ces années. Notre vie commune ne fait que commencer mais je sais que de beaux projets nous attendent.

Je remercie également toutes les autres personnes, qui ont contribué à la réussite de mes études et de ce travail.

TABLE DES MATIERES

<i>Remerciements</i> :	3
<i>Table des Illustrations</i>	8
<i>Table des tableaux</i>	9
<i>Liste des abréviations</i> :	10
<i>Introduction</i>	11
<i>Première partie : physiologie de la ménopause</i>	12
I. Généralités sur la ménopause	12
A. Définitions.....	12
1. La ménopause.....	12
2. La péri ménopause	13
3. La postménopause	13
4. Hystérectomie et ménopause.....	13
B. Epidémiologie	14
II. Physiologie du système génital de la femme	14
A. Le cycle ovarien	14
1. La phase folliculaire	15
2. La phase ovulatoire	16
3. La phase lutéale	16
4. Régulation du cycle ovarien.....	16
B. Le cycle menstruel	18
1. La phase menstruelle	18
2. La phase proliférative	18
3. La phase sécrétoire	18
C. Cycles utérin et menstruel à la ménopause	19
III. Les manifestations cliniques	20
A. Signes cliniques transitoires.....	20
1. Signes d'hyper-œstrogénie	20
2. Signes d'hypo-œstrogénie	20
B. Symptômes durables	22
1. Ostéoporose post-ménopausique	22
2. Athérosclérose post-ménopausique	24

Deuxième partie : traitements..... 27

I. Traitements hormonaux.....	27
A. Objectifs du traitement hormonal.....	27
B. Indications.....	27
C. Stratégies de prise en charge	28
D. Examens nécessaires à faire avant l’instauration du THM.....	29
E. <i>Menopause Rating Scale</i> (MRS).....	30
F. Les médicaments du THM.....	31
1. Les œstrogènes à visée systémique	32
2. Les progestatifs	33
3. Les oestro-progestatifs	34
4. Autres.....	35
5. Traitements locaux des troubles vulvovaginaux.....	35
6. Schémas d’administrations.....	36
a) Schéma séquentiel discontinu.....	36
b) Schéma séquentiel continu	36
c) Schéma combiné discontinu ou continu	37
G. Contre-indications.....	37
H. Surveillance.....	39
I. Bénéfices et risques du traitement hormonal de la ménopause.....	39
J. Accompagnement de la femme ménopausée dans la prise du THM.....	41
K. Arrêt du traitement.....	42
II. Alternatives au THM	43
A. Médicaments non hormonaux.....	43
1. Antidépresseurs.....	43
2. Gabapentine et Prégabaline	44
3. Clonidine.....	45
B. Alternatives non pharmacologiques.....	45
1. Hypnose.....	46
2. Yoga	46
3. Thérapie cognitivo-comportementale et méditation pleine conscience.....	47
4. Acupuncture	47
III. Traitement hormonal et prévention de l’ostéoporose	48
A. Stratégie thérapeutique en cas d’ostéoporose post-ménopausique.....	48
B. THM et prévention de la perte osseuse	50
C. Bisphosphonates	51
D. Dénosumab	52
E. Raloxifène.....	52

F.	Tériparatide.....	53
G.	Ranélate de strontium.....	53
H.	Calcium et Vitamine D.....	53

Troisième partie : Accompagnement de la femme ménopausée à l'officine - Conseils..... 55

I.	Conseils en aromathérapie et en phytothérapie.....	55
A.	Les plantes à phytoœstrogènes.....	55
B.	Plantes et symptômes de la ménopause.....	56
1.	Plantes et phytohormones.....	56
2.	Plantes sans phytohormones.....	58
C.	Huiles essentielles et symptômes de la ménopause.....	59
D.	Phyto-aromathérapie pour la transpiration excessive.....	59
E.	Plantes de l'insomnie.....	60
F.	Plantes du vieillissement cutané.....	62
G.	Insuffisance veino-lymphatique.....	62
H.	Rappel des règles de bon usage des huiles essentielles.....	62
II.	Conseils nutritionnels.....	63
A.	Bouffées de chaleur.....	63
B.	Ostéoporose.....	65
1.	Calcium.....	66
2.	Vitamine D.....	67
3.	Les protéines.....	67
C.	Sècheresse vaginale.....	68
D.	Prise de poids.....	69
E.	Risque cardiovasculaire.....	69
F.	Troubles de l'humeur.....	70
III.	Règles hygiéno-diététiques.....	70
A.	Bouffées de chaleur.....	70
B.	Sécheresse vaginale.....	71
1.	Les lubrifiants et les hydratants.....	71
2.	Les savons spéciaux « sécheresse intime ».....	72
C.	Insomnie.....	73
D.	Sécheresse cutanée.....	73
E.	Autres.....	74
1.	Arrêt du tabac.....	75
2.	Effet de l'activité physique.....	75
IV.	Rôle du pharmacien d'officine lors d'une demande spontanée au comptoir.....	76

<i>Conclusion</i>	78
<i>Annexes</i>	79
<i>Bibliographie</i>	85
<i>Resumé</i>	95
<i>Mots clés</i>	95

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les différents stades de la période de transition ménopausique	13
Figure 2: Follicule sélectionné ou Follicule de De Graaf	15
Figure 3 : Variations des hormones hypophysaires, de l'œstradiol (E2), de la progestérone (P) et de l'endomètre utérin en fonction des phases du cycle ovarien.	17
Figure 4 : Schéma d'une artère saine et d'une artère avec une plaque d'athérome	24
Figure 5 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la femme ménopausée présentant des troubles du climatère	29
Figure 6 : Menopause Rating Scale (MRS) - Questionnaire d'évaluation de la sévérité des symptômes des femmes en période de ménopause	31
Figure 7: Schéma thérapeutique discontinu et séquentiel "avec règles"	36
Figure 8 : Schéma thérapeutique continu et séquentiel "avec règles"	37
Figure 9 : Schéma thérapeutique continu et "sans règles"	37
Figure 10 : Prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique	49
Figure 11: Hydroxylation de la vitamine D3	54
Figure 12 : Abufène®, inhibiteur non hormonal ⁹⁴	64
Figure 13 : Sérélys® ONE ⁹⁵	64
Figure 14 : Fémélis® ⁹⁹	65
Figure 15 : Donalis® ¹⁰⁵	68
Figure 16 : Ménophytéa® Intimité, Hydratation intime ¹⁰⁶	69

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les œstrogènes	32
Tableau 2 : Les progestatifs.....	33
Tableau 3 : Les œstroprogestatifs	34
Tableau 4: Médicaments locaux pour les troubles vulvovaginaux.....	35
Tableau 5 : Œstrogènes et œstroprogestatifs ayant l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ⁷⁷	51
Tableau 6 : les bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique ⁷⁸	51
Tableau 7 : Médicaments contenant du calcium et/ou vitamine D3 (liste non exhaustive) ⁷⁷ .	54
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différentes plantes inductrices de sommeil et leur posologie. ⁸⁹	61
Tableau 9 : Exemple d'aliments riches en calcium d'après Ciqual, table de composition nutritionnelle des aliments ¹⁰³ .	66
Tableau 10 : Exemple d'aliments riches en vitamine D d'après Ciqual, table de composition nutritionnelle des aliments ¹⁰³	67
Tableau 11 : Exemples de lubrifiants et hydratants commercialisés en France	72
Tableau 12 : Exemple de savon en fonction de l'agent hydratant	73

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*

DMO : Densité Minérale Osseuse

FESF : Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur

FSH : Hormone Folliculo Stimulante

GLP-1 : *Glucagon-Like Peptide-1*

GnRH : Hormone Gonadolibérine ou *Gonadotropin-Releasing Hormone*

GRIO : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : *High Density Lipoprotein* (lipoprotéine de forte densité)

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

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

LDL : *Low Density Lipoprotein* (lipoprotéine de faible densité)

LH : Hormone Lutéinisante

MRS : *Menopause Rating Scale* (Echelle d'évaluation de la ménopause)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OTC : *Over the counter*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SFR : Société Française de Rhumatologie

SPF : *Sun Protector Factor* (Facteur de Protection Solaire)

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

THS : Traitement Substitutif Hormonal

WHI : *Women Health Initiative*

INTRODUCTION

La ménopause est un tournant majeur dans la vie d'une femme. Etape inévitable et précurseur de la fin de la fertilité, cette période peut s'avérer angoissante pour certaines femmes. La ménopause n'est pas seulement l'arrêt des menstruations, elle comprend un ensemble de signes appelé syndrome climatérique se traduisant par des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale ou des troubles du sommeil. Le corps change et l'humeur est fluctuante. Ajoutons à cela, les nombreuses controverses sur le traitement hormonal de la ménopause : des articles ou des études démontrant le surrisque de développer un cancer hormonal. Et pourtant, quand les symptômes sont trop contraignants, ce traitement sera indispensable pour soulager la femme ménopausée.

Le pharmacien sera un maillon essentiel dans la prise en charge de la ménopause. Les patientes doivent être rassurées sur la prise d'un traitement hormonal. Elles peuvent avoir de nombreuses interrogations sur les effets indésirables ou encore les contre-indications. De plus, le pharmacien doit pouvoir proposer des alternatives thérapeutiques. De nombreux médicaments *over the counter* (OTC) existent, et seront conseillés pour soulager les symptômes mineurs. Mais la prise de ces produits n'est pas sans risque et c'est au pharmacien d'en informer la patiente et de l'accompagner dans la prise en charge de ces symptômes.

Dans un premier temps, nous présenterons les généralités sur la ménopause, sa définition et l'ensemble des symptômes pouvant être observés. Puis nous nous intéresserons au traitement hormonal pouvant être prescrit par le médecin ainsi que les alternatives médicamenteuses possibles. Enfin, dans une dernière partie, nous aborderons les produits conseils pouvant être proposés par le pharmacien à l'officine.

PREMIERE PARTIE : PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE

Au cours de leur vie, toutes les femmes seront touchées par la ménopause, définie comme le passage de la phase fertile à la phase non reproductive.

I. Généralités sur la ménopause

A. Définitions

1. La ménopause

La ménopause est l'arrêt définitif des règles et l'arrêt de l'activité ovarienne. Il s'agit d'un phénomène naturel, non pathologique mais qui peut affecter la qualité de vie des femmes.

Du grec « *menos* » qui signifie « mois » et « *pausis* » qui signifie « pause », la ménopause est définie par « l'arrêt définitif des menstruations » depuis au moins un an¹. C'est donc de manière rétrospective que l'on peut affirmer qu'une femme est ménopausée. Le diagnostic est clinique et un dosage hormonal n'est pas nécessaire pour confirmer ce diagnostic.²

Ce phénomène apparaît chez les femmes ayant entre 45 ans et 55 ans et en moyenne vers l'âge de 51 ans. Si une femme est ménopausée avant 40 ans, on parlera de ménopause précoce ou encore d'insuffisance ovarienne prématurée, mais ce diagnostic ne pourra être posé qu'après élimination d'une éventuelle grossesse ou d'une pathologie endocrinienne. Des dosages hormonaux répétés de l'hormone folliculostimulante (FSH) et d'œstradiol serviront à conclure à une insuffisance ovarienne précoce.²

Certains facteurs peuvent influencer l'âge de la ménopause comme :

- le tabagisme actif
- une ablation de l'utérus conservant les ovaires
- une dénutrition.¹

En revanche, l'âge de la puberté, le nombre d'enfants, l'âge de la dernière grossesse, la prise ou non prise d'un moyen de contraception œstroprogestative ainsi que la pratique ou non de techniques de procréation médicalement assistées n'influencent pas l'âge de la ménopause.³

2. La péri ménopause

La péri-ménopause est la période en amont de la ménopause, elle est composée de deux périodes : une première période avant l'arrêt des règles, nommée la transition ménopausique et une seconde période correspondant à l'année qui suit les dernières règles (voir Figure 1).²

La durée moyenne de la péri ménopause est de 3 à 4 ans, et pendant cette période les femmes alternent entre des cycles d'hyper-œstrogénie ou d'hypo-œstrogénie et peuvent donc ressentir certains symptômes évocateurs, comme des modifications de cycles, des bouffées de chaleur, des sautes d'humeur ou encore une sécheresse vaginale. Ces symptômes seront détaillés par la suite.⁴

3. La postménopause

Cette période commence après les dernières règles, elle est divisée en deux stades : débutante et tardive (voir Figure 1). Malgré l'absence des menstruations, les femmes peuvent avoir des symptômes vasomoteurs en postménopause débutante.⁵

Stades	- 4	- 3b	- 3a	- 2	- 1	+ 1a	+ 1b	+ 1c	+ 2
	Vie reproductive			Transition ménopausique		Post ménopause			
Terminologie	Tardive		Débutante		Tardive	Débutante			
					PERIMENOPAUSE				
Durée	Variable			Variable	1-3 ans	1 an	3-6ans	Reste de la vie	
Cycle menstruel	Régulier	Changement discret		Variable Règles >7 jours irréguliers	Irrégulier Cycles >60 jours	Aménorrhée définitive			
Symptômes					Symptômes vasomoteurs possibles	Symptômes vasomoteurs très probables			
Age moyen (rang)				46 ans (34-54)		51 ans (40-60)			

Figure 1 : Les différents stades de la période de transition ménopausique

Figure inspirée de *La ménopause en pratique*, Brigitte Raccah-Tebeka, Geneviève Plu-Bureau, 11/2019 (voir Annexe 1 en fin de thèse)²

4. Hystérectomie et ménopause

Une hystérectomie est une intervention chirurgicale consistant à retirer l'utérus. Elle peut être totale ou subtotale et altère de façon définitive la capacité de procréation des femmes.

- L'hystérectomie totale est l'ablation de l'utérus et des deux ovaires. La production d'œstrogène et de progestérone est alors interrompue et déclenche automatiquement la

ménopause, peu importe l'âge de la femme au moment de l'intervention. On utilise le terme de ménopause induite ou chirurgicale.

- L'hystérectomie subtotale ou partielle est l'ablation de l'utérus avec ablation d'un ovaire ou non. La production d'hormones ne sera pas affectée par cette opération et seules les règles cesseront. La ménopause surviendra naturellement vers l'âge de 51 ans. En l'absence de règles, il sera difficile de déterminer le début de la ménopause et l'apparition des symptômes du trouble du climatère sera un des éléments qui signifiera le début de la ménopause. Un dosage élevé et répété de FSH associé à un dosage d'œstradiol bas, 3 mois après l'intervention orientera le diagnostic vers une ménopause.⁶

B. Epidémiologie

Chaque année en France, 430 000 nouvelles femmes seront ménopausées.

D'après une étude de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)⁷, 20 à 25 % des femmes se plaignent de troubles survenant pendant cette période et affectant leur qualité de vie et seulement 8 à 10 % des femmes prennent un traitement hormonal.

II. Physiologie du système génital de la femme

Le système génital de la femme comprend les gonades (les ovaires), les organes génitaux internes (les trompes utérines, l'utérus et le vagin) et les organes génitaux externes représentés par la vulve. Ce système aura pour fonction la production des gamètes (les ovocytes), des hormones (œstrogènes et progestérone) et la préparation à recevoir l'embryon. Chez la femme, les ovocytes sont déjà préformés au moment de la naissance.

Deux cycles interviennent dans le système génital de la femme : le cycle ovarien et le cycle menstruel.

A. Le cycle ovarien

Le cycle ovarien est constitué de trois phases :

- La phase folliculaire
- La phase ovulatoire
- La phase lutéale.⁸

Ce cycle dure en moyenne 28 jours avec une ovulation au 14^{ème} jour mais il peut être plus long ou plus court. Dans ces cas-là, ce sera la durée de la phase folliculaire et l'ovulation qui varieront. La durée de la phase lutéale ne varie jamais, elle est toujours de 14 jours.

1. La phase folliculaire

La première partie du cycle ovarien débute le premier jour des règles et se termine au moment de l'ovulation, au 14^{ème} jour. Pendant cette période, un follicule sera sélectionné et se développera.

Ce follicule sélectionné prend le nom de follicule pré-ovulatoire, également appelé follicule mûr. Il contient l'ovocyte.

- **Les cellules du follicule sélectionné**

L'ovocyte est entouré de la zone pellucide, qui est une couche fibreuse et d'une couche de cellules granuleuses appelée *zona granulosa* ou *granulosa* (voir Figure 2). La cavité centrale, délimitée par la *granulosa*, est appelée *antrum* et renferme du liquide folliculaire, constituant une réserve hormonale et nutritive pour l'ovocyte. L'extension de la *granulosa* entourant l'ovocyte est le *cumulus oophorus* et les cellules proches de l'ovocyte se nomment la *corona radiata*. La *granulosa* repose sur une membrane basale puis nous avons la thèque divisée en deux parties : la thèque interne et externe. ^{9 10}

Follicule de De Graaf

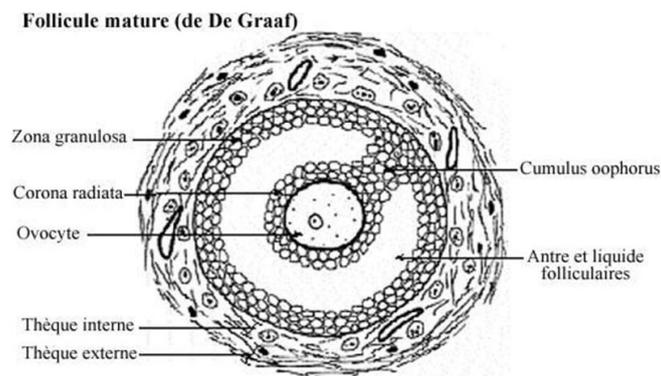


Figure 2: Follicule sélectionné ou Follicule de De Graaf

Extrait d'Université de Montréal, Chapitre 17 : système reproducteur féminin ¹¹

2. La phase ovulatoire

Elle a lieu généralement le 14^{ème} jour. Lors de l'ovulation, la paroi du follicule et la paroi ovarienne se rompent libérant l'ovocyte, la zone pellucide et la *corona radiata* dans la cavité péritonéale. La trompe utérine, surmontée de ses franges, viendra « coiffer l'ovaire » au moment de l'ovulation pour favoriser la récupération de l'ovocyte.¹⁰

La rupture de la paroi ovarienne peut provoquer une douleur chez certaines femmes.

3. La phase lutéale

Elle s'étend du 15^{ème} au 28^{ème} jour et est également appelée phase du corps jaune. Les cellules de la *granulosa* et de la thèque interne, restées au niveau de l'ovaire, vont former le corps jaune ou corps lutéal produisant des hormones stéroïdes sexuelles telles que l'œstradiol, les androgènes et la progestérone.⁹

S'il n'y a pas de fécondation de l'ovaire, le corps jaune dégénérera par apoptose, il donnera un tissu cicatriciel appelé corps blanc. Ce phénomène s'appelle la lutéolyse. En revanche, si l'ovocyte a été fécondé, le corps jaune persistera jusqu'à la mise en place du placenta endocrine, soit vers 3 mois de grossesse.⁹

4. Régulation du cycle ovarien

La régulation de ce cycle se fait par l'intermédiaire de l'axe cérébro-ovarien, comprenant l'hypothalamus, l'adénohypophyse et l'ovaire. L'hypothalamus libère une hormone, appelée gonadolibérine ou GnRH. Cette hormone régule la synthèse et la libération de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) au niveau de l'adénohypophyse, qui à leurs tours agiront sur l'ovaire (voir Figure 3).¹²

Lors de la transition entre la phase lutéale et la phase folliculaire, on observe une augmentation du taux de FSH qui permettra la sélection du follicule le plus sensible à la FSH parmi le pool de follicules présents. Ce follicule va continuer sa croissance et produira des œstrogènes et de l'inhibine. L'œstrogène exercera un rétrocontrôle négatif au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire pour inhiber la libération de GnRH et également de LH et de FSH. L'inhibine bloquera, quant à elle, l'adénohypophyse seulement. Ces inhibitions conduiront à une accumulation de LH et de FSH dans l'adénohypophyse.¹³

Vers le 11^{ème} jour du cycle, le taux plasmatique d'œstrogène augmente et dépasse un seuil permettant une brève stimulation de l'hypothalamus et de l'adénohypophyse conduisant à une libération massive de LH et de FSH. Cet évènement déclenchera l'ovulation. ¹⁴

Après l'ovulation, la LH stimule la transformation du follicule rompu en corps jaune. Celui-ci produira alors des androgènes, qui seront transformés en œstradiol, et de la progestérone. Ces deux hormones agiront au niveau de l'endomètre mais également sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pour diminuer la sécrétion de FSH et éviter la sélection d'un nouveau follicule. ⁹

A la fin du cycle, les taux plasmatiques de LH diminuent, le corps jaune n'est plus stimulé et dégénère. La production d'androgène et de progestérone va s'arrêter. L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire sera levée, et la LH et la FSH pourront agir de nouveau pour sélectionner un nouveau follicule. ⁹

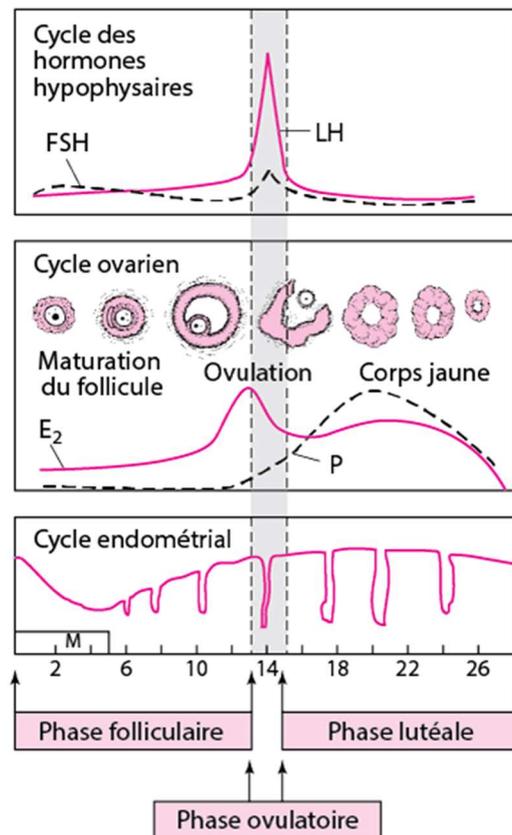


Figure 3 : Variations des hormones hypophysaires, de l'œstradiol (E₂), de la progestérone (P) et de l'endomètre utérin en fonction des phases du cycle ovarien.

Extrait de : Endocrinology and Metabolism Continuing Education Program, American Association of Clinical Chemistry⁸

B. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel commence avec l'apparition des premières règles, à l'adolescence, et peut durer 25 jours à 32 jours. En moyenne, il s'étale sur 28 jours. Il permettra de préparer l'utérus de la femme à une éventuelle fécondation. Des modifications cycliques de l'endomètre utérin seront observées en réponse aux taux plasmatiques des hormones.

Le cycle menstruel peut également être divisé en trois phases :

- la phase menstruelle
- la phase proliférative
- la phase sécrétoire ⁸.

1. La phase menstruelle

Du 1^{er} au 5^{ème} jour du cycle menstruel, la femme observe des saignements, également appelés menstruations, évacués par le vagin. L'origine de ces saignements est la chute du taux de progestérone et des œstrogènes, entraînant une ischémie et une nécrose des artères spiralées de la couche fonctionnelle de l'endomètre. S'en suit une hémorragie et la désintégration de cette couche.¹⁵

2. La phase proliférative

Du 6^{ème} au 14^{ème} jour du cycle, l'endomètre subit des modifications morphologiques sous l'action des œstrogènes. La couche fonctionnelle est réparée à partir de la couche basale. Elle s'épaissit, des glandes tubulaires se constituent et des artères spiralées se forment.¹⁶

3. La phase sécrétoire

Cette phase s'étend du 15^{ème} jour au 28^{ème} jour. Les cellules de la couche fonctionnelle développent des récepteurs pour la progestérone. Aura lieu alors, la transformation déciduale : les fibroblastes de la couche fonctionnelle vont s'hypertrophier et devenir des cellules déciduales. Ces cellules transformées auront une forte activité mitotique et seront riches en substances nutritives. Les glandes tubulaires deviennent tortueuses et fonctionnelles, elles sécréteront du glycogène et les artères spiralées continuent de se développer.^{16 15}

En absence de fécondation, le corps jaune dégénère et le taux de progestérone diminue. Ainsi, la collagénase, qui est une enzyme, devient active. Elle s'attaquera aux fibres de collagènes maintenant la structure de l'endomètre. Les cellules de la couche fonctionnelle et les parois vasculaires se désorganisent. Au niveau des vaisseaux sanguins, on observe également des spasmes provoquant leur rupture et des saignements. N'ayant plus d'apport en oxygène et en nutriments, la couche fonctionnelle se désagrège donnant les menstruations.¹⁷

C. Cycles utérin et menstruel à la ménopause

A l'approche de la ménopause, dans un premier temps, le nombre de follicules ovariens et leur qualité s'appauvrissent, entraînant une altération du recrutement et une diminution de la sensibilité à la FSH du follicule sélectionné. Une maturation multi-folliculaire peut s'observer, entraînant une hyper-œstrogénie. Ainsi, la phase folliculaire est raccourcie et l'ovulation arrive plus tôt. La durée de la phase lutéale ne varie pas.

Dans un deuxième temps, la durée des cycles sera très aléatoire due à l'inefficacité de la FSH sur les follicules qui s'intensifie et la mauvaise qualité du corps jaune altérant la phase lutéale. Les cycles seront anarchiques, alternant entre des durées plus longues ou plus courtes.

Dans un troisième temps, les follicules acquièrent une résistance à la FSH, la maturation folliculaire sera partielle à chaque cycle et les menstruations seront plus espacées.

Pendant cette période de transition ménopausique, on observe des périodes d'hyper-œstrogénie alternant avec des périodes d'hypo-œstrogénie. La ménopause sera définie lorsqu'il n'y aura plus qu'une période d'hypo-œstrogénie complète.²

Ainsi, le corps jaune produit des taux d'œstrogènes et de progestérone variant d'un cycle à l'autre. Les tissus sensibles à ces hormones, comme la peau ou les muqueuses subissent des modifications, par exemple :

- Sensibilité ou gonflement des seins
- Prise de poids
- Modification du cycle utérin : règles irrégulières
- Mauvaise humeur
- Aggravation des migraines menstruelles.^{18 5}

III. Les manifestations cliniques

Au-delà de l'aménorrhée, la ménopause et la péri-ménopause, s'accompagnent de signes cliniques, qui s'expliquent par la diminution des œstrogènes et l'ensemble de ces signes sont nommés « les troubles du climatère ».

Certains troubles seront passagers, tandis que d'autres persisteront pendant plusieurs années.

On distinguera deux périodes successives :

- La première période correspond à un raccourcissement des cycles et des signes cliniques d'hyper-œstrogénie
- La deuxième période comprend les irrégularités menstruelles et les alternances entre les signes d'hyper-œstrogénie et d'hypo-œstrogénie.

Pour chacune de ces deux périodes, on observe une grande variabilité inter-individuelle aussi bien pour la durée que l'importance de ces signes cliniques.

A. Signes cliniques transitoires

1. Signes d'hyper-œstrogénie

Les signes d'hyper-œstrogénie correspondent au syndrome prémenstruel.

On retrouve les symptômes suivants :

- Des mastodynies, douleurs ressenties au niveau des seins
- Une pesanteur pelvienne
- Une prise de poids
- Des troubles neuro-végétatifs variés
- Une recrudescence de céphalées migraineuses
- Des troubles anxieux, voire dépressifs

2. Signes d'hypo-œstrogénie

Les signes d'hypo-œstrogénie sont regroupés dans le syndrome climatérique et vont toucher une majeure partie des organes de la femme.

Au niveau du système nerveux central :

- Des bouffées vasomotrices, autrement appelées « bouffées de chaleur » accompagnées ou non de sueurs nocturnes, pourront altérer la qualité de vie de la femme. Ce symptôme

est décrit comme une intense chaleur, rougeur et sudation, se propageant du tronc vers le visage et pouvant durer plusieurs minutes. Il peut se manifester la journée ou la nuit, entraînant alors des troubles du sommeil²

- Des migraines
- De la fatigue
- Des insomnies
- Une irritabilité.⁷

Au niveau du système uro-génital :

- Une sécheresse vulvo-vaginale. A terme, cette sécheresse peut entraîner des troubles sexuels tels que des dyspareunies (douleurs lors des rapports sexuels) et une baisse de la libido.¹⁹
- Des troubles urinaires tels que des fuites urinaires, une dysurie (anomalie de l'évacuation de l'urine), une pollakiurie (envie fréquente d'uriner) et des infections urinaires répétées. ²

Avant la ménopause, le pH vaginal des femmes est inférieur à 4,5. Les œstrogènes produits par les ovaires maintiennent l'épaisseur de l'épithélium vaginal et favorisent également la production de glycogène par cet épithélium. Ce glycogène est utilisé comme source d'énergie par les bacilles de Döderlein, flore saprophyte du vagin. Ces micro-organismes de type lactobacilles convertissent le glycogène en acide lactique abaissant ainsi le pH. Une fois l'arrivée de la ménopause et la chute d'œstrogène, le pH augmente au-dessus de 6 : l'épithélium s'amincit, la colonisation du vagin en lactobacilles diminue et il y a moins d'acide lactique produit. Le vagin est donc plus exposé au risque d'infection et d'inflammation.^{20 21}

De plus, plusieurs glandes permettent la lubrification de la paroi du vagin. On les retrouve au niveau du col utérin et au niveau de la vulve où elles prennent le nom de glandes de Bartholin.²² Lors d'un changement hormonal, comme la ménopause, l'hydratation naturelle du vagin diminue, entraînant une sécheresse vaginale.

On retrouve de nombreux récepteurs aux œstrogènes au niveau du derme et leur concentration est variable selon la localisation sur le corps. Le visage, la vulve, le vagin et la vessie sont des

zones riches en ces récepteurs. La diminution du taux d'œstrogènes provoque une diminution des fibres de collagènes, un amincissement ainsi qu'une perte d'élasticité du derme.²³

Ainsi, au niveau de la peau et des muqueuses, les symptômes retrouvés seront :

- Un amincissement cutané
- Une accentuation des rides
- Une perte en souplesse et en hydratation : la peau s'assèche plus rapidement.
- Des chutes de cheveux
- Des rides cutanées.²

Au niveau de l'abdomen :

- Une augmentation de la masse graisseuse et donc une augmentation du tour de taille.

Au niveau des muscles et des os :

- Des douleurs articulaires survenant surtout le matin et pouvant toucher toutes les articulations mais surtout les épaules, les genoux, la colonne vertébrale et les doigts.²⁴
- Une sarcopénie : perte de la masse musculaire au profit de la masse graisseuse, entraînant une diminution de la force et de la fonction musculaire.²

L'ensemble de ces symptômes sera évalué par le médecin grâce à la « *Menopause Rating Scale* » (MRS), signifiant en français : l'échelle d'évaluation de la ménopause.

B. Symptômes durables

A long terme, les signes cliniques seront axés sur le métabolisme osseux, avec un risque d'ostéoporose ainsi que le métabolisme cardiovasculaire avec un risque d'athérosclérose et de coronaropathie.

1. Ostéoporose post-ménopausique

• Physiopathologie :

L'os est en perpétuel renouvellement et sa solidité est assurée par l'équilibre entre l'action des ostéoblastes, cellules qui synthétisent et minéralisent la matrice osseuse et les ostéoclastes, cellules qui, quant à elles, détruisent le tissu osseux par résorption. Le déterminant majeur de l'ostéoporose ménopausique est l'augmentation de l'activité des ostéoclastes.²⁵

Les hormones telles que les œstrogènes agissent en limitant l'action destructrice des ostéoclastes.²⁶ Ainsi, lorsque les taux d'hormones diminuent, l'activité des ostéoclastes augmente et la résorption osseuse devient plus importante que la minéralisation, majorant le risque de fracture.

Les facteurs de risques pouvant conduire à une ostéoporose post-ménopausique sont :

- Un antécédent de fracture non traumatique à l'âge adulte
- Une masse adipeuse faible
- La prise de certains médicaments comme les glucocorticoïdes
- Le tabagisme actif
- Un déficit en calcium et en vitamine D.²⁷

L'ostéoporose post ménopausique touche plus particulièrement les os trabéculaires et les os spongieux. Les fractures les plus fréquentes seront donc les fractures vertébrales, du poignet (Fracture de Pouteau-Colles ou de Gérard-Marchand) et du col du fémur.²⁵

- **Détection de l'ostéoporose :**

L'évaluation du risque fracturaire peut se faire par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Cet examen, appelé ostéodensitométrie, est facile à réaliser et mesure la DMO sur le rachis lombaire, l'extrémité supérieure du fémur ou le poignet, par absorptiométrie biphotonique aux rayons X.²⁸

Le résultat est exprimé par le T-score qui représente l'écart entre la DMO mesurée et la DMO théorique de l'adulte jeune et de même sexe, au niveau du même site osseux. Les résultats seront exprimés de la façon suivante :

- Si le T-score est supérieur à -1 : densité normale
- Si le T-score est compris entre -2,5 et -1 : ostéopénie
- Si le T-score est inférieur ou égale à -2,5 : ostéoporose (sévère en cas de fracture)²⁹

D'après la Haute autorité de santé (HAS), il n'est pas conseillé de le faire systématiquement. Cet examen est recommandé chez les femmes ménopausées :

- avec des antécédents de fracture vertébrale ou du col du fémur sans traumatisme par le passé chez un parent au premier degré,
- si l'indice de masse corporelle est inférieur à 19kg/m²
- en cas de ménopause précoce, avant 40 ans, et quelle qu'en soit la cause

- en cas de traitement prolongé par corticothérapie (minimum 3 mois) à la dose d'équivalent prednisone supérieure ou égale à 7,5 mg par jour.³⁰

2. Athérosclérose post-ménopausique

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les premières causes de décès chez les femmes sont les maladies cardiovasculaires.³¹ Ces maladies sont dues à des dépôts de lipides sur la paroi des artères, formant des plaques d'athérome. Ces plaques peuvent obstruer une artère mais elles peuvent également se détacher et migrer vers le cœur ou le cerveau provoquant un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir Figure 4).

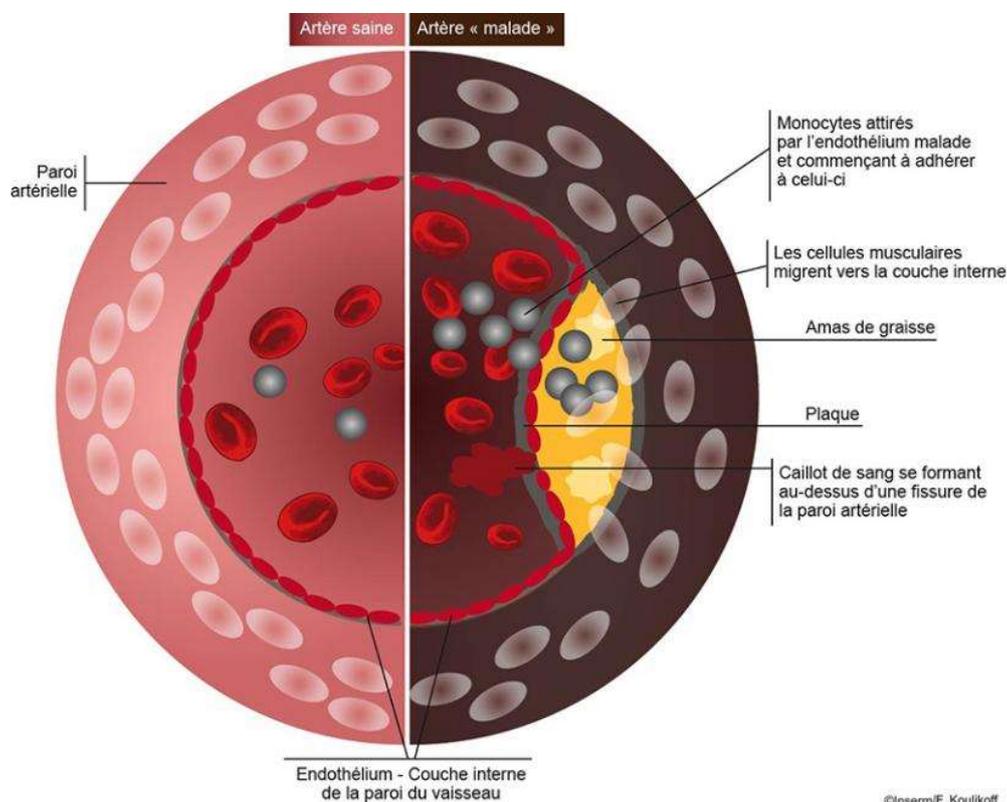


Figure 4 : Schéma d'une artère saine et d'une artère avec une plaque d'athérome

Extrait de : Frédérique Koulikoff, Inserm³²

Plusieurs facteurs influencent la formation d'athérome. Nous avons les facteurs de risque non modifiables :

- Être de sexe masculin
- L'âge
- Des facteurs génétiques

Et les facteurs de risque sur lesquels on peut agir :

- Un taux de cholestérol LDL (*Low Density Lipoprotein*) élevé et de HDL (*High Density Lipoprotein*) bas
- Le tabagisme
- L'hypertension artérielle
- Le surpoids
- La sédentarité
- Le stress
- La consommation d'alcool
- Le diabète.³³

Le risque cardiovasculaire des femmes, avant l'âge de la ménopause, est inférieur à celui des hommes mais cette situation s'estompe et après 60 ans, la probabilité de développer une maladie cardiovasculaire est la même pour les femmes que pour les hommes.³³

- **Physiopathologie :**

Un certain nombre de perturbations apparaîtront suite à la carence œstrogénique. Tout d'abord, le profil lipidique des femmes ménopausées change :

- Avant la ménopause, elles présentent des taux inférieurs de cholestérol LDL que les hommes et des taux supérieurs de cholestérol HDL. La formation de la plaque d'athérome est donc moins importante.
- Après la ménopause, les taux de cholestérol LDL et de triglycérides augmentent et le taux de cholestérol HDL diminue. Cette situation est favorable à la formation de la plaque d'athérome et le risque cardiovasculaire augmente.³⁴

Deuxièmement, la ménopause favorise l'obésité dite androïde ou abdominale et l'installation d'une insulino-résistance amenant parfois à un diabète de type 2. En effet, d'après une étude menée par des chercheurs de l'Université de Genève et des Hôpitaux universitaires de Genève,³⁵ les œstrogènes exercent une action au niveau des cellules pancréatiques, et des cellules intestinales. Ces deux types de cellules produisent le GLP1 (*Glucagon-Like Peptide-1*). Cette hormone augmente la production d'insuline et inhibe la sécrétion de glucagon, favorisant ainsi la satiété et régulant la glycémie. L'absence d'œstrogène entraînera une diminution de la GLP1 et donc une baisse de la satiété et une glycémie plus élevée.

Pour finir, certains facteurs de la coagulation sont modifiés. La concentration sanguine en facteur VII et en fibrinogène augmente à la ménopause.³⁶ Ces facteurs jouent un rôle dans la coagulation et l'augmentation de leur concentration augmente la fréquence des coronaropathies.

A l'âge de la ménopause, la femme acquiert donc plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'accompagnement des femmes en période de ménopause à l'officine. Il doit connaître les différents symptômes décrits par une femme ménopausée, et lui proposer une solution adaptée.

Il est en mesure de leur proposer des médicaments conseils pour tenter de réduire les symptômes, de leur rappeler les règles hygiéno-diététiques mais aussi de les orienter vers un médecin si les signes cliniques sont trop importants ou invalidants dans le quotidien des femmes.

DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS

L'intensité, comme la durée des symptômes est très variable d'une femme à une autre. Ils peuvent ne durer que quelques mois comme ils peuvent s'étendre sur plusieurs années. La vie professionnelle, sociale et affective des femmes est impactée et une prise en charge spécifique des signes prédominants pourra leur être proposée.

I. Traitements hormonaux

Le principe du traitement appelé « traitement hormonal de la ménopause (THM) » est de substituer les deux hormones dont la production cesse : les œstrogènes et la progestérone. Le terme THM est réservé aux femmes ménopausées à l'âge normal, tandis que le traitement substitutif hormonal (THS) s'adressera aux femmes ménopausées précocement.³⁷

A. Objectifs du traitement hormonal

Les objectifs de ce traitement sont multiples, en rétablissant une concentration plasmatique « idéale » en œstrogène, on observe la diminution et même la disparition des troubles vasomoteurs et fonctionnels dont se plaignent les femmes à l'âge de la ménopause.

Ainsi, le THM permet de corriger les symptômes d'hypo-œstrogénie, d'améliorer la qualité de vie et le bien-être des femmes, de lutter contre l'ostéoporose, d'améliorer les troubles vulvo-trophiques et le profil lipidique des patientes prenant ce traitement.³⁸

B. Indications

Suite à la publication de nombreuses études, menées dans les années 2000, et mettant en évidence un sur-risque de développer un cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire avec la prise de THM, la HAS a émis de nouvelles recommandations et demande que ce traitement soit le plus court possible, à des doses minimales efficaces et de réévaluer chaque année les bénéfices et les risques de ce traitement.³⁹

Ainsi, seules les femmes présentant des troubles du climatère importants se verront proposer un traitement hormonal.⁴⁰ Il existe des alternatives thérapeutiques bien que les œstrogènes restent le traitement le plus efficace pour les symptômes vasomoteurs.

Il sera également proposé aux femmes ayant un risque accru de fracture pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux

traitements indiqués dans la prise en charge de l'ostéoporose.³⁹ Ce traitement sera utilisé dans la prévention de la perte osseuse ou dans la prévention des anomalies architecturale de l'os survenant au début de la ménopause.

Enfin, certaines femmes sans symptôme vasomoteur se verront proposer ce traitement si elles présentent des troubles majeurs de l'humeur, du sommeil, de la libido ou des troubles articulaires.² Ces signes cliniques doivent être invalidants et la prescription se fera au cas par cas et suivant la balance bénéfice-risque.

Une information claire et adaptée, sur les risques encourus doit être donnée aux patientes.

C. Stratégies de prise en charge

Le traitement hormonal sera proposé aux femmes de moins de 60 ans, présentant des troubles du climatère impactant leur vie quotidienne et si l'âge de la ménopause date de moins de 10 ans (voir Figure 5).⁴¹

Si la femme a plus de 60 ans, et qu'elle présente des contre-indications ou un risque cardiovasculaire ou de cancer du sein élevé alors des alternatives thérapeutiques lui seront proposées, telles que des médicaments non hormonaux, de la phytothérapie, de l'hypnose ou de l'acupuncture.

Chez les femmes non hystérectomisées, le THM reposera sur l'association d'un œstrogène et d'un progestatif, indispensable à la protection de l'endomètre, tandis que chez les femmes hystérectomisées, et donc n'ayant plus d'utérus, seuls les œstrogènes seront utilisés pour pallier les symptômes de la ménopause.³⁸

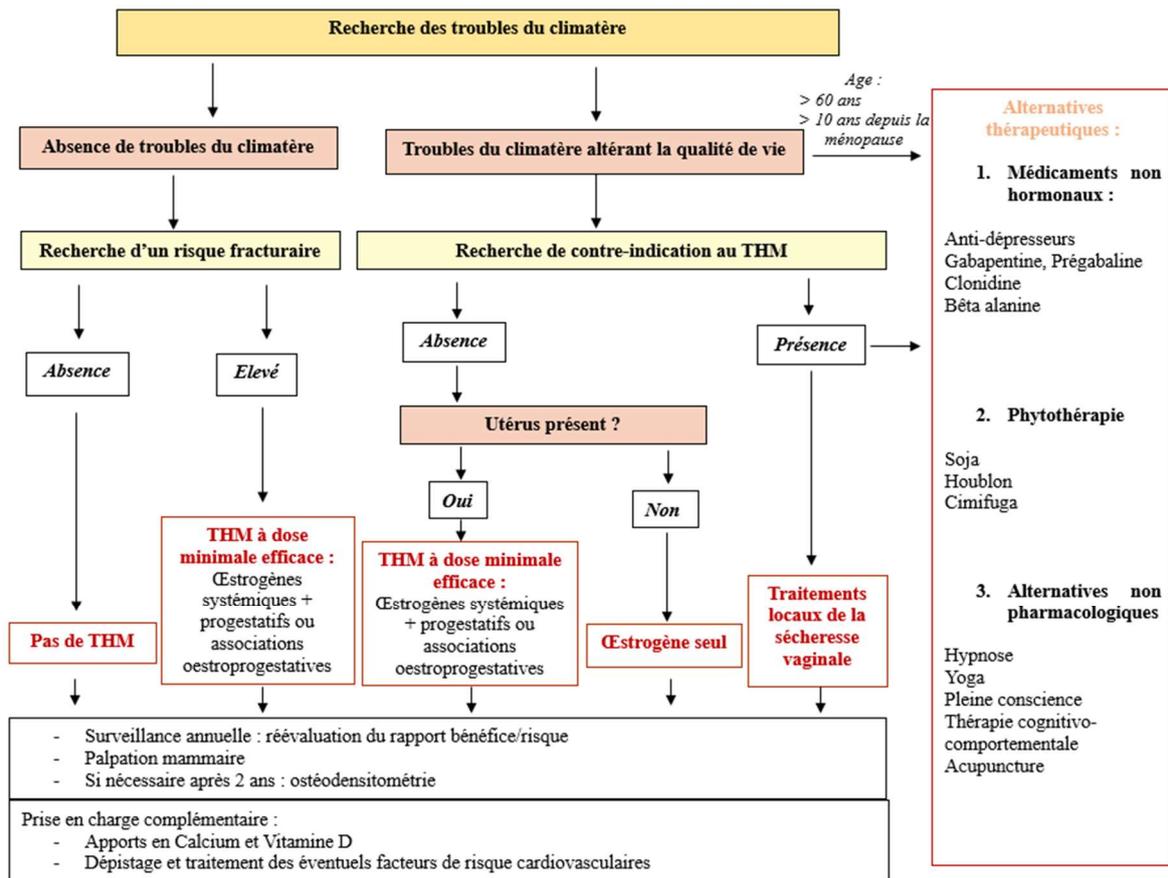


Figure 5 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la femme ménopausée présentant des troubles du climatère

Figure inspirée du Vidal, Ménopause : traitement hormonal⁴² (voir Annexe 2 en fin de thèse) et Revue médicale Suisse, traitement hormonal de la ménopause en 2016⁴¹ (voir Annexe 3 en fin de thèse)

D. Examens nécessaires à faire avant l'instauration du THM

Plusieurs examens seront nécessaires pour valider la prescription d'un THM.

La patiente devra réaliser un bilan médical, où d'éventuelles contre-indications seront recherchées. Il portera sur les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents gynécologiques de la patiente, la date des dernières règles, l'impact des symptômes ressentis sur la vie quotidienne et pouvant altérer le niveau physique, physiologique ou sexuel de la patiente, les antécédents personnels de pathologies et particulièrement les facteurs de risque cardiovasculaires, d'ostéoporose ou thromboemboliques, ainsi que les traitements en cours.^{2 41}

L'impact des symptômes sur la qualité de vie est mesuré grâce à plusieurs échelles telle que la *Menopause Rating Scale* (MRS).

Un bilan biologique n'est pas obligatoire mais en l'absence de suivi régulier, il sera réalisé. Il permettra de définir la voie d'administration des œstrogènes. Des dosages du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun seront faits. Si des troubles métaboliques sont présents, la voie orale sera évitée. ⁴¹

En cas de symptômes tels que des saignements gynécologiques, des douleurs ou des antécédents de pathologie utéro-ovarienne, un examen gynécologique aura lieu.

L'examen d'ostéodensitométrie ne sera utile qu'en cas de facteurs de risque d'ostéoporose ⁴¹ et une mammographie sera faite si la dernière date de plus de deux ans. ⁴³

E. Menopause Rating Scale (MRS)

Plusieurs tests existent pour mesurer l'intensité des symptômes physiques, mentaux et sociaux liés à la ménopause : Kuppermann, WHQ, MenQol, ou encore le *Menopause Rating Scale* (MRS).

Ce dernier, MRS ou l'échelle d'évaluation de la ménopause, est le questionnaire le plus utilisé (voir Figure 6). Il s'agit d'une échelle qui permet de mesurer l'altération de la qualité de vie des femmes en période de ménopause⁴⁴. Ce questionnaire permet au médecin, d'évaluer la sévérité des symptômes, l'indication à un traitement hormonal et l'effet du traitement prescrit.

Trois aspects de la vie des femmes sont abordés : l'aspect psychologique, somato-végétatif et urogénital.

- Déroulement du test :

Les femmes notent la gêne relative à leurs symptômes sur une échelle de 0 à 4, 0 correspondant à aucune gêne et 4 à une très forte gêne. La somme des points est effectuée et plus ce score est élevé, plus la gêne liée à la ménopause est intense. Le score maximal qui peut être obtenu est de 44 ⁴⁵. Le médecin décidera, par la suite, de prescrire un traitement.

Menopause Rating Scale (MRS)

En ce moment, présentez-vous les symptômes suivants? Pour chacun des symptômes, veuillez cocher la case 'aucun(e)', si vous n'en souffrez pas actuellement
la case qui vous semble le mieux correspondre à votre cas, si vous présentez le symptôme

Symptômes:

	aucun(e)	léger	modéré	fort	Très fort
	-----	-----	-----	-----	-----
	0	1	2	3	4
1. Bouffées de chaleur, transpiration (périodes de transpiration)	<input type="checkbox"/>				
2. Gêne au niveau du cœur (Battements de cœur inhabituels, palpitations, battements irréguliers, oppression)	<input type="checkbox"/>				
3. Problèmes de sommeil (difficultés pour s'endormir, difficultés à dormir d'une traite, réveil matinal)	<input type="checkbox"/>				
4. Humeur dépressive (se sentir déprimée, triste, au bord des larmes, manque d'énergie, sautes d'humeur).....	<input type="checkbox"/>				
5. Irritabilité (sensation de nervosité, de stress, sensation d'agressivité)	<input type="checkbox"/>				
6. Anxiété (sentiment d'angoisse, sensation de panique).....	<input type="checkbox"/>				
7. Fatigue physique et mentale (intellectuelle) (diminution des performances en général, problèmes de mémoire, diminution de la concentration, tendance aux oublis)	<input type="checkbox"/>				
8. Problèmes sexuels (changement du désir sexuel, de l'activité sexuelle et de la satisfaction sexuelle)	<input type="checkbox"/>				
9. Problèmes urinaires (difficultés à uriner, besoin croissant d'uriner, incontinence).....	<input type="checkbox"/>				
10. Sécheresse vaginale (sensation de sécheresse ou brûlures du vagin, difficultés lors des rapports sexuels)	<input type="checkbox"/>				
11. Gêne musculaire et aux articulations (douleur aux articulations, rhumatismes)	<input type="checkbox"/>				

Figure 6 : Menopause Rating Scale (MRS) - Questionnaire d'évaluation de la sévérité des symptômes des femmes en période de ménopause

Extrait de International versions of the Menopause Rating Scale (MRS)⁴⁶

F. Les médicaments du THM

Les traitements hormonaux de la ménopause sont de trois types :

- Les traitements à base d'œstrogènes seuls
- Les traitements à base de progestatifs seuls
- Les traitements œstroprogestatifs.

Ils diffèrent également entre eux par leur voie d'administration (orale, vaginale ou transdermique) et par leurs dosages.

Le choix de la molécule et sa voie d'administration doivent être choisis de sorte que le risque d'effets indésirables soit le plus faible tout en maintenant un confort de prise, favorisant une bonne observance.

1. Les œstrogènes à visée systémique

Le 17 β -œstradiol est l'œstrogène naturel de référence et il est l'œstrogène majoritairement commercialisé en France (voir Tableau 1). Il peut être administré par voie orale ou percutanée (gel et patch transdermique).

Tableau 1: Les œstrogènes

Estradiol	Voie orale		ESTROFEM® 1mg - 2mg OROMONE® 1mg - 2mg PROGYNOVA® 1mg - 2mg PROVAMES® 1mg - 2mg
	Voie percutanée	Gel	DELIDOSE® 0,5mg - 1mg ESTREVA 0,1% OESTRODOSE 0,06%
		Patch transdermique	DERMESTRIL® 100 μ g – 50 μ g – 25 μ g /24h DERMESTRIL SEPTEM® 75 μ g – 50 μ g – 25 μ g /24h ESTRAPATCH® 80 μ g – 60 μ g – 40 μ g /24h FEMSEPT® 100 μ g – 75 μ g – 50 μ g /24h OESCLIM® 50 μ g/24h (10mg/22cm ²) OESCLIM® 37,5 μ g/24h (7,5mg/16,5cm ²) THAIS® 50 μ g – 25 μ g /24h THAISSEPT® 50 μ g – 25 μ g /24h VIVELLEDOT® 100 μ g – 75 μ g – 50 μ g – 37,5 μ g – 25 μ g /24h

Le traitement est initié à une dose minimale d'œstradiol puis adapté à la patiente suivant sa tolérance et son efficacité.⁴⁷

L'œstradiol administré par voie orale sera rapidement métabolisé au niveau hépatique entraînant des modifications métaboliques et des modifications des facteurs de coagulation. Pour pallier cette métabolisation, la voie transdermique ainsi que la voie vaginale, pour le traitement de

l'atrophie vulvovaginale, seront préconisées.⁴⁸ Les patchs sont des dispositifs autocollants, imprégnés d'œstadiol. L'œstrogène contenu dans la couche adhésive, pénètre la peau et diffuse dans la circulation sanguine du derme puis dans la circulation générale. Cette voie d'administration permet une diffusion régulière de l'œstadiol tout en ayant une dose moins importante que la voie orale.

2. Les progestatifs

Les progestatifs administrés s'opposent à l'effet proliférant des œstrogènes sur l'endomètre (voir Tableau 2). Le choix du progestatif se fera en fonction de sa tolérance clinique.

Nous retrouvons plusieurs groupes de progestérone :⁴⁹

- La progestérone naturelle et son isomère, la dydrogestérone
- Les dérivés de la 14-OH-progestérone : l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, la médrogestone et l'acétate de médroxyprogestérone
- Les dérivés de la 19-norprogestérone : promégestone et l'acétate de nomégestrol

Tableau 2 : Les progestatifs

Progestérone naturelle		
Progestérone	Voie orale	PROGESTERONE® 100mg – 200mg
	Voie orale / vaginale	UTROGESTAN® 100mg – 200mg
Dydrogestérone	Voie orale	DUPHASTON® 10mg
Dérivés de la 14-OH-progestérone		
Acétate de chlormadinone	Voie orale	LUTERAN® 10mg – 5mg
		CHLORMADINONE 10mg – 5mg
Médrogestone	Voie orale	COLPRONE® 5mg
Dérivés de la 19-norprogestérone		
Acétate de nomégestrol	Voie orale	LUTENYL® 5mg – 3,75mg NOMEGESTROL 5mg

La commercialisation de la surgestone, progestatif à base de promégestone, a été arrêté le 15 juin 2020.⁵⁰

Un surrisque de méningiomes, augmentant avec la dose cumulée et l'âge, a été établi avec l'utilisation d'acétate de chlormadinone et de nomégestrol. L'Agence Nationale de Sécurité du

Médicament et des produits de santé (ANSM) a donc recommandé de ne plus les utiliser dans le traitement de la ménopause. De plus, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) doit être réalisée à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risques de méningiome, et doit être renouvelée au bout d'un an si le traitement est poursuivi, puis tous les deux ans, tant qu'il y a un maintien de ce traitement. ⁴²

3. Les oestro-progestatifs

Des combinaisons oestroprogestatives sont commercialisées pour simplifier la prescription et l'utilisation du THM (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Les œstroprogestatifs

Estradiol	+ cyprotérone	Voie orale	CLIMENE®
	+ drospirénone	Voie orale	ANGELIQ® 1mg/2mg
	+ dydrogestérone	Voie orale	CLIMASTON 0,5mg/2,5mg 1mg/10mg 1mg/5mg 2mg/10mg
	+ médroxyprogestérone	Voie orale	DIVINA® DUOVA® 1mg/2,5mg 1mg/5mg 2mg/5mg
	+ noréthistérone	Voie orale	ACTIVELLE® KLIOGEST® NOVOFEMME® TRISEQUENS®
	+ lévonorgestrel	Voie percutanée Patch transdermique	FEMSEPTCOMBI® 50µg/10µg/24h 50µg/7µg/24h

4. Autres

La Tibolone est un traitement du THM ayant des propriétés à la fois progestatives et oestrogéniques. Elle est disponible sous forme de comprimés et est commercialisée sous le nom de LIVIAL®⁵¹. Elle n'est pas recommandée en première intention en raison d'une balance bénéfico-risque moins favorable que les autres traitements.⁴⁷

5. Traitements locaux des troubles vulvovaginaux

Les traitements locaux (voir Tableau 4) permettent de diminuer l'atrophie vaginale. Ils agissent de deux façons :

- Restauration de la physiologie urogénitale : ces médicaments abaissent le pH vaginal et épaississent l'épithélium vaginal. Les flux vasculaires sont augmentés et la lubrification est améliorée.
- Soulagement des symptômes : l'inflammation, la sécheresse vaginale, la dyspareunie ainsi que les problèmes urinaires comme les fuites ou les infections peuvent être améliorés.

Tableau 4: Médicaments locaux pour les troubles vulvovaginaux

Estriol	Gel vaginal	BLISSEL® 50µg/g
	Crème vaginale	GYDRELLE® 0,1%
		PHYSIOGINE® 0,1% TROPHICREME® 0,1%
Ovule	PHYSIOGINE® 0,5mg	
Estriol + Bacille de Döderlein + progestérone	Gélule vaginale	FLORGYNAL® TROPHIGIL®
Promestriène	Crème	COLPOTROPHINE® 1%
	Capsule vaginale	COLPOTROPHINE® 10mg

Les crèmes sont à appliquer au niveau de la vulve ou au niveau vaginal tous les jours sur une période de 3 semaines puis tous les deux à trois jours. La posologie des ovules ou gélules vaginales est d'une gélule/ovule, deux à trois fois par semaine.⁴⁸

6. Schémas d'administrations

Différents schémas thérapeutiques existent suivant les souhaits et l'intensité des symptômes de la femme.

Les schémas séquentiels permettent de restaurer les hémorragies de privation, appelées « règles » et survenant lors de l'arrêt du progestatif, ils seront donnés aux femmes désirant la persistance des règles, tandis que le schéma combiné supprime ces hémorragies.

Lorsqu'il n'y a aucun arrêt, le traitement est dit continu et il est discontinu s'il y a une période d'arrêt.

a) Schéma séquentiel discontinu

Ce schéma consiste à prendre un œstrogène du 1^{er} au 25^{ème} jour du mois et on y associe un progestatif pendant au moins 12 jours, du 14^{ème} au 25^{ème} jour du mois (voir Figure 7). Les règles surviennent la dernière semaine du mois.

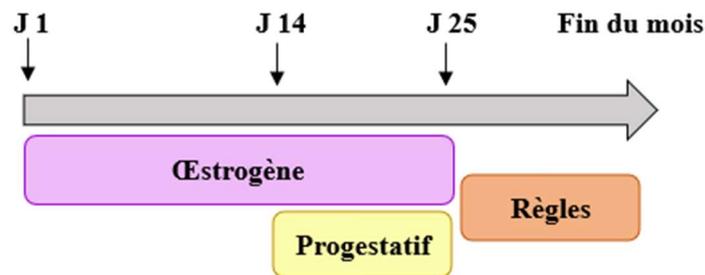


Figure 7: Schéma thérapeutique discontinu et séquentiel "avec règles"

Figure inspirée des Modalités du THS de la ménopause, Dr Geoffroy ROBIN et Dr Brigitte LETOMBE³⁸

b) Schéma séquentiel continu

Le schéma séquentiel continu consiste à poursuivre les œstrogènes pendant tout le mois et un progestatif y est associé pendant 14 jours, du 18^{ème} jour à la fin du mois (voir Figure 8). Les hémorragies de privation surviennent au début de chaque mois.

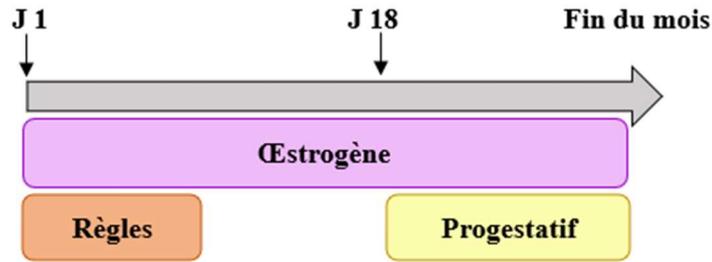


Figure 8 : Schéma thérapeutique continu et séquentiel "avec règles"

Figure inspirée des Modalités du THS de la ménopause, Dr Geoffroy ROBIN et Dr Brigitte LETOMBE³⁸

c) Schéma combiné discontinu ou continu

La prise d'un progestatif en continu associé à un œstrogène induit une atrophie de l'endomètre, supprimant alors les règles. Cette prise peut être ininterrompue pendant le mois ou peut se faire du 1^{er} au 25^{ème} jour avec un arrêt de 5 jours (voir Figure 9). Ce traitement est destiné aux femmes ménopausées depuis plus de 2 ans. S'il est débuté avant les 2 ans de ménopause, des saignements intercurrents peuvent apparaître.

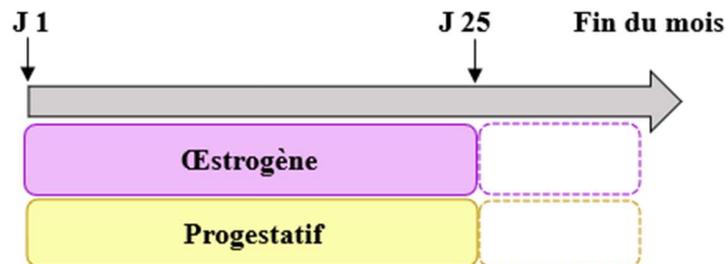


Figure 9 : Schéma thérapeutique continu et "sans règles"

Figure inspirée des Modalités du THS de la ménopause, Dr Geoffroy ROBIN et Dr Brigitte LETOMBE³⁸

G. Contre-indications

Avant toute prescription d'un THM, il est important de vérifier que la patiente ne présente pas de contre-indication. Elles seront dépistées à l'aide d'un interrogatoire avant la prescription, d'un examen clinique ou d'examen complémentaires.

On retrouve comme contre-indication absolue, les antécédents personnels de cancers œstrogénodépendants, tels que le cancer du sein et de l'endomètre. Certaines tumeurs ovariennes hormonaux dépendantes seront également une contre-indication à l'utilisation du THM. En revanche, le cancer épithélial du col de l'utérus n'est pas une contre-indication.

Pour les antécédents de pathologies vasculaires, seront formellement contre-indiqués :

- Le THM sous toutes ses formes pour les événements artériels ischémiques coronaires ou cérébraux.
- La voie orale pour les événements thrombo-emboliques veineux et la présence d'une thrombophilie biologique

Dans cette situation, la voie percutanée pourra être proposée dans seulement certains cas de syndrome climatérique majeur, au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Les autres contre-indications concernent :

- Une pathologie œstrogénodépendante
- Une pathologie hépatique car les œstrogènes et les progestatifs sont métabolisés par le foie
- Des saignements vaginaux d'origine inexplicée
- Une tumeur cérébrale avec des récepteurs à la progestérone
- Une porphyrie (troubles de la voie de biosynthèse de l'hème entraînant des symptômes neuroviscéraux et des lésions cutanées).

En cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, de cancer de l'endomètre et d'accidents vasculaires, il n'y a pas de contre-indication formelle au THM mais des précautions d'emploi. Une recherche de facteurs de risque chez la patiente sera faite pour écarter une augmentation de ces risques. ⁵²

En raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire, le THM sera contre-indiqué si le début de la ménopause date de plus de 10 ans. ⁴¹

H. Surveillance

La surveillance pendant le traitement consiste à rechercher les signes d'un surdosage ou d'un sous-dosage : ⁴²

- Les signes d'un sous-dosage sont une réapparition des bouffées de chaleur et de la sécheresse vaginale. Les doses d'œstrogènes devront être augmentées.
- Les signes d'un surdosage en œstrogène sont des règles abondantes et une tension au niveau des seins. Dans ce cas-là, une diminution de la dose en œstrogène devra être faite.
- Les progestatifs en trop forte quantité sont responsables de mastodynies survenant avant les règles, les seins seront tendus et douloureux.

A l'instauration du traitement, un examen clinique est réalisé tous les 3 mois puis tous les 6 à 12 mois. Pendant cet examen, un frotti est pratiqué ainsi qu'un bilan glucido-lipidique avec des dosages de cholestérol, de triglycérides et de la glycémie.

Le rythme de dépistage de cancer du sein est habituel, une mammographie doit être faite tous les 2 ans et une échographie utérine sera réalisée en cas de métrorragies récidivantes ou abondantes. ⁴²

I. Bénéfices et risques du traitement hormonal de la ménopause

Le THM est efficace pour traiter le syndrome climatérique, il réduit considérablement les bouffées de chaleur, les sueurs et la sécheresse vaginale. De ce fait, il contribue à améliorer la qualité de vie des femmes ménopausées. De plus, le THM exerce une action protectrice contre l'ostéoporose post-ménopausique. Les œstrogènes administrés lors de la prise du traitement freinent la perte osseuse. ⁵¹

L'utilisation d'un traitement hormonal pour la ménopause a souvent été controversée ces dernières années, en particulier concernant le risque de survenue de cancer.

En effet, l'étude *Women's Health Initiative* (WHI), menée en 2002, chez plus de 16 000 femmes, semblait démontrer une augmentation du risque de cancers du sein et du risque d'accidents cardiovasculaires. Ces résultats ont entraîné une nette diminution de la prescription de THM dans les années qui ont suivi. Seulement, ces résultats ont été discutés, car les femmes incluses dans l'étude, étaient en grande partie asymptomatiques et avaient dépassé l'âge de la

ménopause. L'âge moyen des participantes étant de 63 ans, soit presque 10 ans après l'âge de la ménopause.⁵³

Cependant, un ensemble d'études, dont l'étude WHI, a démontré une baisse de la mortalité globale associée au THM chez les femmes âgées de 50 ans à 59 ans.

Concernant le risque de cancer, on peut dire que :⁵⁴

- Pour le cancer du sein : il est recommandé de privilégier l'association d'un œstrogène avec de la progestérone chez les femmes non hystérectomisées. En cas d'hystérectomie, il n'y a pas de bénéfice à associer un progestatif à l'estradiol. Le risque de développer un cancer du sein, attribuable au THM augmente après 5 ans de traitement.
- Pour le cancer ovarien : l'augmentation du risque de cancer de l'ovaire augmente avec la durée d'utilisation du THM.
- Pour le cancer colorectal : la majorité des études et méta-analyses concluent à une diminution du risque de cancer colorectal lors de la prise du THM.
- Pour les cancers du pancréas et de l'œsophage : les études montrent l'effet bénéfique de la prise du THM sur le risque de survenue de ces cancers.

Les publications des essais randomisés sur le risque cardio-vasculaire après la prise du THM, montrent un risque accru d'accident vasculaire cérébral ischémique associé à la prise du THM par voie orale. En revanche, l'utilisation d'un œstroprogestatif par voie transdermique n'augmente pas ce risque, de même que si la prise de THM se fait moins de 10 ans après le début de la ménopause ou avant l'âge de 60 ans.

Ainsi, lors d'une consultation de ménopause, le risque de maladie coronaire doit être évalué de manière individuelle. Le THM n'est pas recommandé à la suite d'un infarctus du myocarde ou après un accident vasculaire cérébral ischémique. S'il est nécessaire, il doit être débuté dans les 10 premières années de la ménopause. L'association de l'estradiol à un progestatif par voie cutanée est à privilégier.⁵⁵

J. Accompagnement de la femme ménopausée dans la prise du THM

Dans tous les cas, le pharmacien doit rappeler les recommandations d'une bonne hygiène de vie : ⁵⁶

- L'activité physique doit être de 30 à 40 min par jour pour prévenir des risques cardiovasculaires
- Manger des produits laitiers pour un apport en calcium avoisinant les 1200 à 1500 mg/jour et corriger l'hypovitaminose D s'il y en a une.

Au moment de la dispensation du traitement, le pharmacien doit s'assurer que la patiente a compris le schéma d'administration et doit lui rappeler la nécessité d'une bonne observance pour favoriser l'efficacité du traitement. Si des doutes persistent quant aux risques du traitement, il devra rassurer la patiente et lui rappeler les effets indésirables auxquels elle risque d'être confrontée.

Des conseils à la patiente, sur la prise de son traitement, peuvent être donnés par le pharmacien :

- Les hormones sous forme de comprimés sont à prendre suivant le moment de la journée où les symptômes sont les plus gênants. Si les signes apparaissent la nuit, le traitement sera pris de préférence le soir, en revanche s'ils apparaissent la journée, l'administration se fera préférentiellement le matin. Elles sont prises pendant ou en dehors des repas mais la patiente doit essayer de les prendre au même moment chaque jour. ⁵⁷
- Les gels à l'estradiol sont conditionnés sous forme de flacon avec une pompe doseuse ou bien dans un tube contenant une réglette graduée. Pour administrer le gel, il faut prendre une à trois pressions par jour suivant les produits et l'appliquer sur une peau propre et sèche. Ils s'appliquent après la toilette le matin ou le soir suivant le moment de la journée où les symptômes sont majoritairement ressentis par la patiente et ils sont à déposer au niveau des bras, des cuisses ou des épaules sur une large surface, soit au moins deux fois la surface de la main. Le gel ne doit pas être appliqué sur les seins et il est conseillé de le laisser sécher avant de s'habiller. Le lavage des mains est essentiel après avoir appliqué le gel. ⁵⁸
- Les patchs doivent être changés une à deux fois par semaine suivant le patch utilisé. Ils doivent être appliqués au niveau d'une zone propre, sèche, non irritée ou traitée et sur

un des sites suivants : l'abdomen, la fesse, le thorax ou le haut de la cuisse ou du bras. En aucun cas, ils ne doivent être mis sur les seins.

Pour une meilleure adhérence, le patch peut être chauffé avec la paume de la main après l'application pendant 30 secondes. Le site d'administration doit être changé entre deux applications.

La douche et les baignades sont autorisées mais en cas de décollement, la patiente devra essayer de recoller le patch sur une surface sèche. S'il ne se recolle pas, elle doit prendre un autre patch qui sera retiré à la date initialement prévue du premier patch.^{56 59}

- Les ovules sont à insérer au fond du vagin de préférence le soir. Les crèmes vaginales sont introduites dans le vagin à l'aide d'un applicateur doseur et sur la vulve où elles seront appliquées en fine couche.⁶⁰

La prise de THM peut entraîner une sensation de jambes lourdes, effet indésirable fréquent des œstrogènes. Le pharmacien peut conseiller à la patiente de surélever les pieds de son lit, de porter des bas de contentions et d'éviter de piétiner et de prendre des bains chauds prolongés.

En raison de la prise d'un THM, la prise d'une autre spécialité contenant des phyto-œstrogènes est contre-indiquée.

Enfin, une fois par an, le pharmacien devra rappeler l'importance, à sa patiente, de prendre rendez-vous avec son médecin traitant ou un spécialiste pour réévaluer le bénéfice de son traitement. Il lui rappellera également les examens complémentaires de dépistages à faire.

K. Arrêt du traitement

Il n'y a pas de durée de traitement déterminée à l'avance mais rappelons que la HAS recommande un temps de traitement le plus court possible et une réévaluation régulière de la balance bénéfice-risque.

Ainsi, le THM peut être arrêté par choix personnel de la patiente, si la balance bénéfice-risque n'est plus favorable et si la survenue d'une pathologie contre-indique la prise d'un traitement hormonal. L'arrêt du THM peut être progressive mais il peut également être arrêté sans décroissance car aucun bénéfice n'a été mis en évidence à l'arrêt progressif du THM.⁴⁷

Il est tout de même nécessaire, de maintenir un suivi médical gynécologique et vasculaire après l'arrêt du traitement.

II. Alternatives au THM

La mise en place du THM constitue la réponse thérapeutique la plus efficace et la plus adaptée. Mais des alternatives seront proposées aux femmes ayant des troubles du climatère altérant la qualité de vie et ayant une contre-indication au traitement hormonal ou aux femmes âgées de plus de 60 ans et/ou ménopausées depuis plus de 10 ans et touchées par les symptômes de la ménopause.

A. Médicaments non hormonaux

Plusieurs classes de médicaments ont prouvé leur efficacité sur la diminution de la fréquence et la sévérité des bouffées vaso-motrices mais aucun d'entre eux ne possède l'AMM pour cette indication. Ils seront donc prescrits hors AMM.⁶¹ Ces traitements représentent une alternative intéressante mais ne doivent pas être prescrits en première intention.

On retrouve :

- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS) et les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) parmi les antidépresseurs.
- La gabapentine et la prégabaline parmi les antiépileptiques
- La clonidine, parmi les anti-hypertenseurs centraux

1. Antidépresseurs

La sérotonine contrôle de nombreuses fonctions cérébrales comme l'humeur, le sommeil, ou encore la thermorégulation et les antidépresseurs utilisés agiront sur ce neurotransmetteur.

Traditionnellement, ils sont prescrits en cas d'épisodes dépressifs majeurs et dans la prévention des attaques de panique.

Les inhibiteurs de la sérotonine agissent de façon ciblée sur la sérotonine. En inhibant le transporteur de la sérotonine (SERT), ils bloquent la recapture de celle-ci au niveau présynaptique et augmentent sa concentration dans la fente synaptique, prolongeant son effet.

Les différents IRS sont :

- Fluvoxamine FLOXYFRAL®
- Fluoxétine PROZAC®
- Paroxétine DIVARIUS®, DEROXAT®
- Sertraline ZOLOFT®
- Vortioxétine BRINTELLIX®
- Citalopram SEROPRAM®
- Escitalopram SEROPLEX®

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline ont une action mixte. Ils inhibent la recapture de la sérotonine mais également de la noradrénaline. Ce dernier neurotransmetteur agit sur l'état d'excitation, la vigilance ou le sommeil. ⁶²

Les IRSNa présents sur le marché, en France sont :

- Venlafaxine EFFEXOR®
- Milnacipran
- Duloxétine CYMBALTA®

Tous ces antidépresseurs ne seront pas efficaces sur les bouffées vaso-motrices. Les différentes études menées, ont montré que parmi les IRS et IRSNa, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la venlafaxine seront efficaces pour réduire de façon significative la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. ^{63 64}

Il est important de noter, qu'en début de traitement, ces molécules sont susceptibles d'induire un certain nombre d'effets indésirables, tels que des nausées, des somnolences et des céphalées.

2. Gabapentine et Prégabaline

La gabapentine (NEURONTIN®) et la prégabaline (LYRICA®) sont des antiépileptiques, utilisés traditionnellement dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. Leur mécanisme d'action est encore mal connu mais ces molécules augmentent la concentration synaptique du GABA (acide gamma-aminobutyrique), majorant son action inhibitrice. ⁶²

Concernant la gabapentine, cinq essais randomisés *versus* placebo ont montré, de façon significative, son efficacité sur la réduction de la fréquence et de la sévérité des bouffées vasomotrices. La dose utilisée doit être de 900 mg, répartie en trois prises par jour de 300 mg.⁶³

Quant à la prégabaline, seul un essai randomisé a analysé cette molécule sur une durée de 6 semaines et à la posologie suivante : 75 mg deux fois par jour. Cette étude a conclu à une efficacité de la prégabaline dans la diminution de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur.⁶³

Des effets indésirables ont été observés à partir de 4 semaines de traitements, il s'agissait principalement d'une augmentation de l'appétit et d'une prise de poids.

3. Clonidine

Les anti-hypertenseurs centraux agissent en diminuant la libération de noradrénaline et de dopamine dans les centres bulbaires. Leur effet α -2 adrénergique sympathomimétique sur les centres bulbaires entraîne une baisse du tonus sympathique périphérique. Par conséquent, ils abaissent la tension artérielle.⁶²

Plusieurs études se sont intéressées à un de ces anti-hypertenseurs centraux : la clonidine (CATAPRESSAN®).

L'efficacité de la clonidine, à faible dose orale, repose sur la diminution de l'activité noradrénergique des vaisseaux sanguins périphériques, diminuant ainsi les bouffées de chaleur. L'efficacité de ce traitement est observée dès la quatrième semaine, à la dose minimale de 0,1mg par jour.^{63 65}

Les effets indésirables sont minimes mais peuvent entraîner un arrêt de traitement s'ils ne sont pas bien tolérés. On retrouve des nausées, des somnolences, des étourdissements ou une sécheresse buccale.

B. Alternatives non pharmacologiques

Dans les alternatives non pharmacologiques, certaines peuvent être proposées à la femme en période de ménopause. Plusieurs études ont montré que :

- Le yoga et l'hypnose réduisent la fréquence et la sévérité des bouffées vaso-motrices comparé au placebo.
- C'est également le cas des thérapies cognitivo-comportementales et des méditations en pleine conscience, agissant sur la sévérité des bouffées vaso-motrices mais peu sur leur fréquence.
- Concernant l'acupuncture, son bénéfice est difficile à évaluer mais les essais menés ont conclu à une efficacité sur la sévérité et la fréquence des bouffées de chaleur.⁶¹

1. Hypnose

L'hypnose est une technique ancienne, qui permet au praticien d'induire, chez le patient et par la parole, un état de conscience caractérisé par une indifférence à l'extérieur et une hyper suggestibilité. Ainsi, le patient se soumet facilement aux suggestions du praticien, amplifie ses ressources internes et peut lutter contre l'anxiété, une douleur, un symptôme.⁶⁶

Dans le traitement de la ménopause, les femmes sujettes aux bouffées de chaleur ou sueurs nocturnes peuvent participer à des séances d'hypnose où elles reçoivent des suggestions d'images mentales évoquant la fraîcheur ou la relaxation et des techniques de respiration et de gestion du stress.⁶⁷

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés chez des femmes ménopausées. Des sessions d'hypnose étaient proposées aux femmes ménopausées et cela pendant plusieurs semaines. Les résultats ont montré une baisse significative de la fréquence des bouffées vaso-motrices ainsi que de leur intensité et la Société américaine de ménopause (*North American Menopause Society*) recommande cette pratique de soin, dite non conventionnelle.⁶³

2. Yoga

Le yoga est la réalisation de postures et d'exercices de respiration permettant d'apporter un bien-être physique et mental. Il permet d'assouplir les muscles, de se renforcer musculairement et de travailler l'équilibre. L'avantage du yoga est que les postures sont adaptables au niveau de santé de la personne et qu'il peut être pratiqué chez soi.

Les essais *versus* placebo montrent une diminution des symptômes vasomoteurs et psychologiques liés à la ménopause chez les femmes en péri-ménopause ou postménopause,

ainsi qu'une augmentation de la qualité de vie. Une pratique de 12 semaines de yoga favorise la réduction des symptômes.^{68 69}

3. Thérapie cognitivo-comportementale et méditation pleine conscience

Les thérapies comportementales et cognitives prennent en charge la souffrance psychique et visent à remplacer un comportement inadapté par un comportement correspondant à ce que souhaite le patient. Cette technique met en lien les pensées, le comportement et les émotions ressenties par la patiente.

Les femmes apprennent à transformer leurs pensées négatives en pensées positives, à adopter une respiration lente et profonde pour atténuer les bouffées de chaleur et lutter contre les symptômes dépressifs.⁷⁰

La méditation pleine conscience correspond à un état d'esprit où l'on est pleinement dans l'instant, conscient de ses pensées, de ses émotions, de ses sensations et de son environnement. Cette méditation consiste à accepter ses pensées sans se laisser captiver par elles et à se concentrer sur sa respiration. Dans le cas de la ménopause, les femmes peuvent se sentir irritables et stressées, et la méditation pleine conscience les aidera à gérer cet état de stress.⁷¹

Une méta-analyse, publiée en 2019 et portant sur 12 essais montre que les thérapies comportementales semblent diminuer de façon significative la sévérité des bouffées de chaleur. En revanche, cette technique a peu d'influence sur leur fréquence. Cette pratique est également recommandée par la Société américaine de ménopause.⁶³

4. Acupuncture

L'acupuncture fait partie des thérapies non conventionnelles de plus en plus utilisées par les femmes souffrant de bouffées de chaleur à la ménopause. Elle repose sur la stimulation de points précis sur la surface du corps, à l'aide d'aiguille, et a pour but thérapeutique d'améliorer la santé ou de soulager la douleur. Le principe de cette technique est d'entretenir l'énergie vitale et de prévenir un déséquilibre énergétique. Les points d'acupuncture sont choisis en fonction de la « racine » du problème et de la « forme ».⁷²

En cas de ménopause, l'acupuncture permettra de rétablir l'équilibre du corps et aura un impact sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, le stress ou encore l'insomnie mais le mécanisme d'action n'est pas clairement identifié. ⁷³

L'évaluation de l'efficacité de l'acupuncture dans la ménopause est difficile du fait de l'absence de groupe placebo, mais la plupart des essais montrent l'efficacité de cette pratique sur la réduction de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur. ⁶³

III. Traitement hormonal et prévention de l'ostéoporose

L'ostéoporose post-ménopausique est fréquente et concerne près d'une femme sur 3 après 50 ans, représentant près de 5 millions de femmes en France. ⁷⁴

On observe deux phénomènes expliquant cette pathologie⁷⁵ :

- L'absorption digestive du calcium diminue
- L'excrétion urinaire du calcium augmente

Ainsi, les besoins en calcium augmentent chez les femmes ménopausées et passent de 1000 mg par jour à 1200 mg par jour, ce qui correspond à quatre portions de produits riches en calcium par jour. Idéalement, cet apport doit se faire par l'alimentation mais une supplémentation médicamenteuse peut être instaurée par le médecin.

A. Stratégie thérapeutique en cas d'ostéoporose post-ménopausique

En début de ménopause, il est recommandé de rechercher des facteurs de risque cliniques de fractures et la mesure de la DMO sera faite chez les femmes présentant un facteur de risque (faible poids, tabagisme actif, antécédent parental de fracture fémorale).

La stratégie thérapeutique sera différente en cas de fracture ou non (voir Figure 10). Le choix de traiter les patientes se fera également en fonction du calcul du FRAX. Il s'agit d'un outil, proposé par l'OMS, pour la quantification du risque de fracture. Le résultat correspond à une probabilité à 10 ans de Fracture de l'Extrémité Supérieure du Fémur (FESF) et des fractures dites « majeures » telles que la FESF, l'humérus, le poignet et les fractures vertébrales.

Cependant, ce calcul ne sera pas utile chez les sujets pour lesquels la prescription d'un traitement anti-ostéoporotique est évidente.⁷⁶

Le THM est indiqué en présence de troubles climatiques ou d'intolérance à un autre traitement.⁷⁶

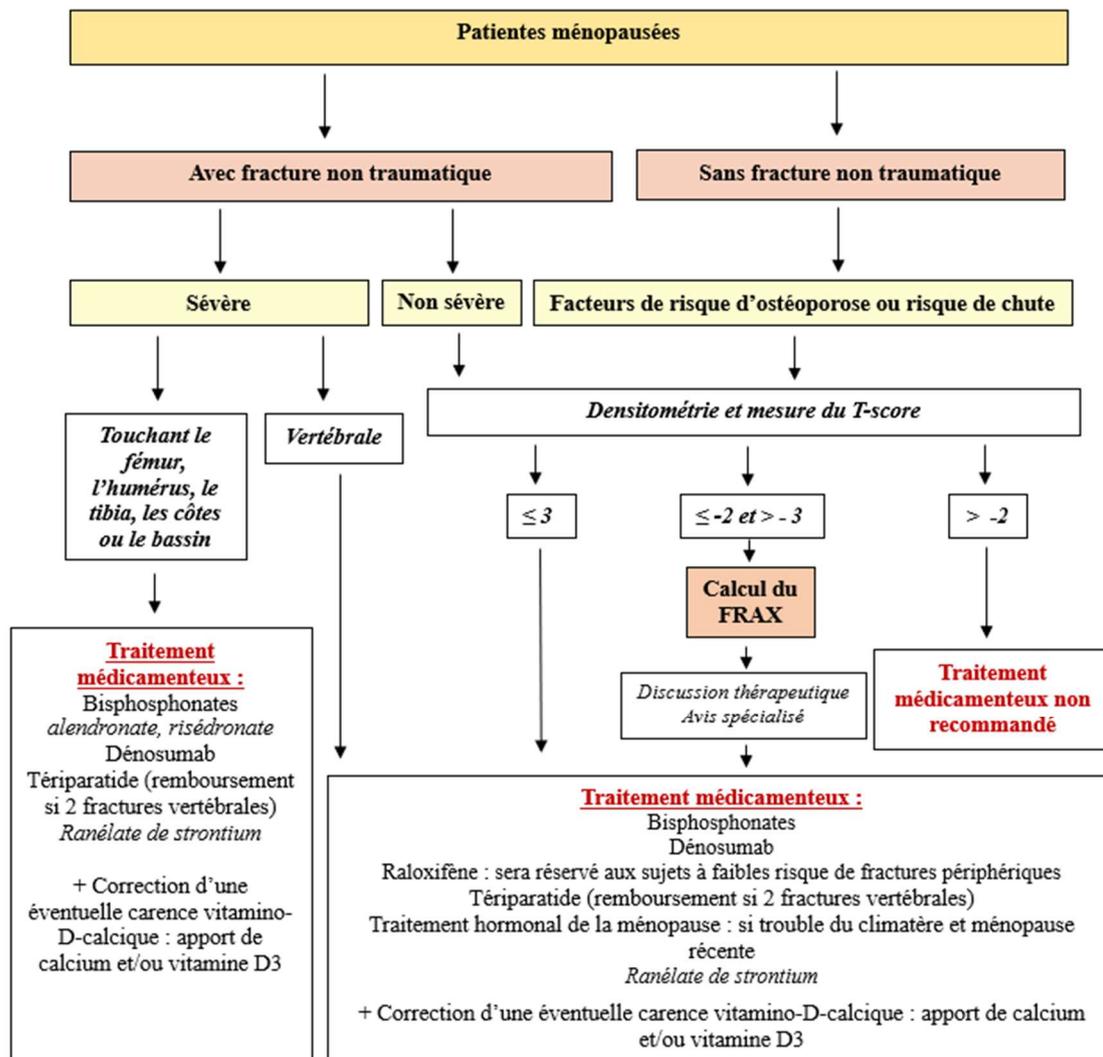


Figure 10 : Prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique

Figure inspirée de l'Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, Revue du rhumatisme, mai 2012 (voir Annexe 4 en fin de thèse)⁷⁶ et des recommandations de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, Vidal (voir Annexe 5 et 6 en fin de thèse)⁷⁷

B. THM et prévention de la perte osseuse

L'hyper-résorption osseuse causée par la carence œstrogénique sera bloquée par le THM. Ainsi, la perte osseuse sera diminuée et la microarchitecture osseuse maintenue.

C'est au cours de la première année que l'on aperçoit le principal effet : la DMO augmente puis, le gain est plus faible au cours de la deuxième année et se stabilise tant que le THM est maintenu. Le schéma d'administration du THM et l'addition d'un progestatif n'influencent pas la réponse osseuse à ce traitement.⁷⁴

Pour la prévention de l'ostéoporose, la dose d'œstrogènes efficace est de 1 à 2 mg de 17β-œstradiol en voie orale, de 37,5 à 75 µg de 17β-œstradiol par voie transdermique et de 1,5 mg par jour de 17β-œstradiol en gel. Cet effet est prédominant au niveau du rachis.⁷⁷

- **Suivi de l'ostéoporose sous THM :**

Ce traitement impacte la résorption osseuse de tous les sites osseux. Pour évaluer le bénéfice du THM, on compare les valeurs de DMO lombaire et fémorale après 2 ans de traitement.⁷⁴

- **Durée du THM**

De nos jours, il n'existe pas de recommandations sur la durée minimale ou maximale du THM pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Les recommandations générales sont la durée la plus courte possible en ré-évaluant le rapport bénéfice-risque régulièrement. On observe un impact positif sur la perte osseuse dès 6 mois de prise et une stabilité des valeurs de la DMO après 12 à 18 mois de traitement. Le THM est donc envisagé comme un premier pas dans la stratégie de prévention à long terme du risque fracturaire pour les femmes en début de ménopause. A l'arrêt du THM, il est proposé de réaliser une mesure de la DMO. En fonction de ce résultat, la prise en charge sera adaptée. En effet, ce risque, se majorant avec l'âge, justifiera le relai du THM par un traitement de l'ostéoporose (Raloxifène, Bisphosphonates, Tériparatide ou Déno-sumab) à distance de la ménopause ou par des mesures hygiéno-diététiques.⁷⁴

Parmi les médicaments ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, on retrouve des œstrogènes seuls, ou des œstroprogestatifs. (voir Tableau 5)

Tableau 5 : Œstrogènes et œstroprogestatifs ayant l'AMM dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique ⁷⁷

Estradiol oral	ESTROFEM® , OROMONE® , PROGYNOVA® , PROVAMES®
Estradiol percutané	OESTRODOSE® gel, VIVELLEDOT® 75µg patch
Œstroprogestatifs	CLIMENE® , ANGELIQ® , CLIMASTON® , DIVINA® , DUOVA® , ACTIVELLE® , KLIOGEST® , NOVOFEMME® , TRISEQUENS®

C. Bisphosphonates

Les médicaments recommandés en 1^{ère} intention dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sont l'acide alendronique, et l'acide risédronique par voie orale. En perfusion intraveineuse, on retrouve l'acide zolédronique (voir Tableau 6). Ils inhibent l'activité des ostéoclastes et limitent ainsi la résorption osseuse. ⁷⁷

L'acide alendronique ou l'alendronate et l'acide risédronique ou risédronate sont indiqués dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrale et de la hanche, chez les patientes qui présentent un risque élevé de fracture. Ils diffèrent les uns des autres par leur tolérance, leurs précautions d'emploi, le rythme et la voie d'administration.

La prise d'un bisphosphonate se fait à jeun, le matin, au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis avec un grand verre d'eau peu minéralisée (eau du robinet). Les patientes ne doivent pas se recoucher tout de suite pour limiter le risque de lésion œsophagienne.

De plus, un bilan bucco-dentaire doit être fait à l'instauration du traitement et un suivi annuel chez le dentiste est nécessaire pour prévenir le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. ⁷⁸

Tableau 6 : les bisphosphonates indiqués dans l'ostéoporose post-ménopausique ⁷⁸

Alendronate	FOSAMAX® et génériques
Alendronate et vitamine D3	FOSAVANCE®, ADROVANCE® et génériques
Risédronate	ACTONEL® et génériques

Risédrone + calcium + vitamine D3	ACTONELCombi®
Zolédrone	ACLASTA® et génériques (perfusion intra-veineuse)

D. DénoSumab

Le dénoSumab ou PROLIA® est un anticorps monoclonal, inhibiteur des ostéoclastes, il permet ainsi de rendre les os plus résistants, et réduit le risque de fracture en bloquant le processus naturel de résorption osseuse. Sa posologie est d'une injection en sous-cutanée tous les 6 mois. Ce médicament est à utiliser en seconde intention après les bisphosphonates. Il comporte également des effets indésirables et notamment un risque infectieux au niveau des voies urinaires et des voies respiratoires supérieures, un risque allergique et un risque d'ostéonécrose de la mâchoire.⁷⁸

A l'arrêt du traitement, des fractures atypiques des vertèbres ont été observées par effet rebond du remodelage osseux. Pour contrer cet effet, la Société Française de Rhumatologie (SFR) et le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) recommandent d'instaurer un traitement par bisphosphonate oral ou injectable, à l'arrêt du dénoSumab, et ceux pendant une période de 6 à 12 mois.⁷⁹ Le rapport bénéfice/risque de ce médicament reste positif et les patientes ne doivent pas interrompre ce traitement d'elles-mêmes. La consultation d'un médecin est nécessaire.

E. Raloxifène

Il agit comme agoniste des œstrogènes au niveau de l'os et diminue ainsi la perte osseuse. L'efficacité du raloxifène n'a été démontrée que sur les fractures vertébrales. Son indication est donc la réduction du risque de fracture vertébrale, chez des patientes ayant une ostéoporose rachidienne et à faible risque de fracture du col du fémur.⁷⁸

Un des effets indésirables du raloxifène est qu'il augmente le risque de problème thromboembolique veineux. De ce fait, il est contre-indiqué en cas d'antécédents d'accidents thromboemboliques veineux et doit être utilisé avec précaution chez les femmes ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Pour finir, étant donné son action agoniste des

œstrogènes, le raloxifène est contre indiqué chez les femmes qui ont un antécédent de cancer de l'endomètre.⁷⁸

F. Tériparatide

Le FORSTEO® ou tériparatide est indiqué en cas d'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et périphériques, en dehors de la hanche, et chez les femmes présentant déjà deux tassements de vertèbres. Ce traitement est proche de la parathormone humaine endogène et il stimule de préférence, l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique. Sa posologie est d'une injection en sous cutanée par jour pendant une durée maximale de 24 mois.^{77 78}

G. Ranélate de strontium

Le ranélate de strontium, commercialisé sous le nom de PROTELOS® avait pour indication le traitement de l'ostéoporose sévère chez la femme ménopausée et à risque élevé de fractures pour lesquels les autres alternatives médicamenteuses ne pouvaient être utilisées. PROTELOS® réduisait le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Ce traitement pouvait exposer à des risques graves d'origine cardiaques (infarctus du myocarde), cutanés ou neurologiques (crises convulsives), ainsi le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), ou comité des médicaments à usage humain, a donc dans un premier temps restreint son utilisation aux femmes ayant une ostéoporose sévère sans contre-indication et en absence d'alternatives thérapeutiques, puis il a été retiré du marché et n'est aujourd'hui plus disponible.⁸⁰

H. Calcium et Vitamine D

La vitamine D joue un rôle important dans la minéralisation osseuse et l'absorption intestinale de calcium. Elle est majoritairement synthétisée par la peau et son apport provient également de l'alimentation. Au niveau du foie, elle est hydroxylée en 25 hydroxy vitamine D (25OHD) qui, à son tour, sera hydroxylée en métabolite actif par le rein : 1,25 dihydroxy vitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol (voir Figure 11)⁸¹.

La vitamine D est présente sous deux formes :

- La vitamine D2 ou ergocalciférol

- La vitamine D3 ou cholécalciférol

Les capacités de la peau à synthétiser de la vitamine D diminuent avec l'âge. Un apport médicamenteux peut alors être nécessaire.

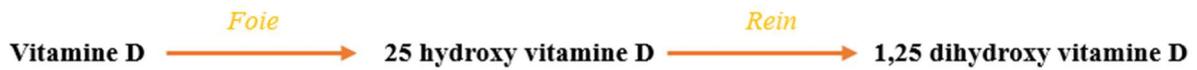


Figure 11: Hydroxylation de la vitamine D3

De nombreuses études ont montré qu'une insuffisance en vitamine D augmente le risque de fractures ostéoporotiques. Ainsi, une supplémentation en vitamine mais aussi en calcium est bénéfique pour réduire la perte osseuse et diminuer le risque de fracture.⁸¹

Le principal apport de calcium provient des produits laitiers mais alors que les apports journaliers devraient augmenter et approcher de 1200 mg par jour, une étude a montré que l'ingestion moyenne de calcium était inférieure à 600 mg par jour. Une supplémentation est donc nécessaire.

On retrouve plusieurs médicaments à base de calcium, de vitamine D3 ou de l'association calcium et vitamine D (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Médicaments contenant du calcium et/ou vitamine D3 (liste non exhaustive)⁷⁷

Calcium	CALCIFORTE®, CACIT®, CALCIDOSE®, CALCIPRAT®, FIXICAL®
Vitamine D	ADRIGYL®, CHOLECALCIFEROL®, KIPOS®, UVEDOSE®, ZYMAD®, STEROGYL®
Calcium + Vitamine D	CACIT VITAMIDE D3®, CALCIDOSE VITAMINE D3®, CALPEROS D3®, IDEOS®, FIXICAL VITAMINE D3®, OROCAL VITAMINE D3®

TROISIEME PARTIE : ACCOMPAGNEMENT DE LA FEMME

MENOPAUSEE A L'OFFICINE - CONSEILS

Pour limiter les symptômes majeurs de la ménopause, l'œstrogénothérapie est le traitement le plus efficace mais il peut être non souhaité ou contre-indiqué, notamment chez les femmes atteintes de cancer du sein. Le pharmacien devra accompagner ces femmes en leur proposant des alternatives à ce traitement.

On s'intéressera, dans cette partie, à l'aromathérapie et la phytothérapie, aux conseils nutritionnels ainsi qu'aux règles hygiéno-diététiques que peut délivrer le pharmacien.

I. Conseils en aromathérapie et en phytothérapie

La phytothérapie est l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de certaines pathologies. L'aromathérapie est, quant-à-elle, une branche de la phytothérapie et utilise les huiles essentielles officinales.

A. Les plantes à phytoœstrogènes

De nombreuses femmes préfèrent utiliser des plantes aux propriétés dites « *œstrogen-like* », c'est-à-dire qui miment l'action des œstrogènes. Cette action est due aux phyto-œstrogènes. Il s'agit de composés alimentaires d'origine végétale, présentant une similitude structurale avec le principal œstrogène féminin : le 17- β -œstradiol.⁸²

Les phyto-œstrogènes sont constitués de 6 classes⁸³ :

- Isoflavone
- Flavanone
- Isoflavane
- Lignane
- Coumestane
- Chalcone

Mais ils ne présentent pas tous la même action œstrogénique. L'isoflavone est le phyto-œstrogène présentant la meilleure affinité de liaison aux récepteurs des œstrogènes bien qu'elle reste inférieure à celle du 17- β -œstradiol.

La plante la plus riche en phyto-œstrogènes est le soja et ses dérivés (tofu et lait de soja) puis on retrouve le haricot mungo, les légumineuses telles que les pois chiches et les lentilles, le trèfle rouge et le houblon⁸³. Ces plantes sont surtout riches en isoflavones.

Plusieurs études ont exploré l'effet d'un apport en phyto-œstrogène sur les troubles du climatère tels que les bouffées de chaleur ou la sécheresse vaginale et ont démontré une légère réduction de ces symptômes de même que l'exposition aux phyto-œstrogènes entraîne une diminution de certains cancers (sein, prostate, intestin).⁸²

En revanche ces phyto-œstrogènes ne sont pas dépourvus d'effets indésirables et peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens.⁸² La balance bénéfique/risque des isoflavones et autres phyto-œstrogènes reste donc encore à définir et l'utilisation de ces compléments dans les troubles liés à la ménopause doit être raisonnée.

Le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans la délivrance des plantes et des compléments alimentaires riches en phyto-œstrogènes, en effet, ces produits peuvent être conseillés mais s'il n'y a pas d'amélioration des bouffées de chaleur et de la sécheresse vaginale au bout de quelques mois, alors le traitement doit être arrêté. De plus, ces conseils ne doivent pas être donnés aux femmes ayant un traitement hormonal et sont déconseillés en cas de cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, endomètre).⁸⁴ En effet, *in vitro*, la génistéine, qui est une isoflavone, agit comme agent prolifératif et antiprolifératif, elle est ainsi capable d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses du sein et paradoxalement de favoriser leur croissance en fonction des doses utilisées,⁸⁴ ce qui rend son utilisation contre-indiquée en cas de cancer du sein ou d'antécédents de cancer du sein.

B. Plantes et symptômes de la ménopause

1. Plantes et phytohormones

On distinguera les plantes à phyto-œstrogènes des plantes à phyto-progestérones.

Parmi les plantes à phyto-œstrogènes pouvant être conseillées suivant les symptômes ressentis, nous avons⁸⁵ :

- Le **soja**, *Glycine max*, pour les bouffées de chaleur
- Le **houblon**, *Humulus lupulus*, pour les troubles du sommeil

- Le **cimifuga**, *Cimifuga racemosa*, pour les bouffées de chaleur, la transpiration, et l'irritabilité nerveuse.

Le soja, cultivé en Chine, est consommé sous forme de graines germées, de farine, de lait, de pousses ou en encore sous forme de fromages. Son action permet de réduire les bouffées de chaleur et la posologie est de 60 g de protéines de soja par jour, ce qui équivaut à environ 70 mg d'isoflavones.

Le Cimifuga, aussi appelé l'actée à grappe, est originaire de l'Amérique du Nord. Il est disponible en pharmacie, sous forme d'extrait de rhizome. La posologie est de 40 mg par jour. Le traitement ne doit pas dépasser 6 mois.

Enfin, le houblon, traditionnellement utilisé pour la fabrication de la bière, possède une activité œstrogénique et sédatrice. Il peut être conseillé par le pharmacien, à raison de 2 à 4 g d'inflorescences femelles en infusion, dans un quart à un demi-litre d'eau. Il devra être consommé le soir.⁸⁶

Les plantes à phyto-progestérones ont une action *progestérone-like*. Leur action mime les effets de la progestérone et permet ainsi de rééquilibrer les dysménorrhées, les métrorragies. Elles seront indiquées en préménopause, quand le taux de progestérone diminue.⁸⁷

Les plantes à phyto-progestérone sont :

- **L'alchémille commune**, *Alchemilla vulgaris*, **l'achillée millefeuille**, *Achillea millefolium*, et le **yam**, *Dioscorea villosa*, pour augmenter la production de progestérone
- Le **gattillier**, *Vitex agnus castus*, pour lutter contre les tensions mammaires
- La **maca**, *Lepidium meyenii*, stimule la libido, combat la fatigue, diminue la sécheresse cutanée.

L'alchémille, l'achillée millefeuille ou le yam sont conditionnés sous forme de gélules, à prendre le matin et le soir ou sous forme d'extrait hydroalcoolique, dans un verre d'eau. En revanche, l'alchémille ne doit pas être consommée en cas de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal.⁸⁷

Nommée « graine de la perte » en médecine arabe et signifiant la perte des « facultés génitales », le gattillier est utilisé pour améliorer les signes cliniques du syndrome prémenstruel (anxiété, irritabilité, surconsommation alimentaire et douleurs mammaires). Ainsi, les femmes

en préménopause peuvent le consommer pour réduire ces symptômes. On le retrouve en pharmacie sous forme de gélules ou d'extraits. ⁸⁶

Enfin, la maca est une plante adaptogène qui aidera l'organisme à s'adapter au stress et renforcera le système immunitaire. Riche en tryptophane, elle permettra d'atténuer les symptômes de la ménopause en agissant sur les ovaires. Le pharmacien peut conseiller de la prendre sous forme de gélules, le matin ou sous forme de poudre, à diluer dans de l'eau, une compote ou un yaourt. ⁸⁷

Néanmoins, ces plantes sont à éviter chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants (sein, ovaire ou utérus).

2. Plantes sans phytohormones

Ainsi, d'autres drogues végétales, dépourvues de phyto-œstrogènes, peuvent être proposées⁸⁵ :

- La **busserole**, *Arctostaphylos uva ursi*, et la **canneberge**, *Vaccinium macrocarpon*, pour les problèmes urinaires tels que les cystites.
- Le **café vert**, *Coffea arabica*, la **guarana**, *Paullinia cupana*, pour la prise de poids.
- Le **pollen de Seigle** pour atténuer les bouffées de chaleur. ⁸⁷

Commune en Europe, en Asie et en Amérique du Nord, les feuilles de busserole sont indiquées, par voie orale, dans les troubles urinaires bénins tels que les cystites. Le traitement ne doit pas excéder une semaine et il faut limiter la consommation d'aliments acides (fruits acides, vitamine C) réduisant l'activité de la busserole.

Les baies de canneberge, également appelées *cranberry*, empêchent la fixation des bactéries aux cellules des parois urinaires. Elle peut être utilisée en curatif mais surtout en préventif. Pour une bonne efficacité, la prise doit comporter au minimum 36 mg de pro anthocyanidines A. En revanche, on limitera son utilisation chez les personnes sous warfarine (COUMADINE®). ⁸⁶

Les plantes utilisées pour limiter la prise de poids sont des plantes riches en fibres et appelées « coupe-faim ». Elles sont riches en caféine, permettant ainsi l'augmentation de la glycolyse, libération du glucose, et de la lipolyse, et le déstockage des graisses. La guarana et le café vert pourront être utilisés comme adjuvants aux régimes amaigrissants. On les retrouve également dans certaines crèmes pour le corps, à appliquer en massage, pour lutter contre la cellulite.

Cependant, la consommation de ces plantes doit être évitée le soir en raison des risques d'insomnie.⁸⁶

C. Huiles essentielles et symptômes de la ménopause

Certaines huiles essentielles ont une action contre les bouffées de chaleur et les sécheresses cutanées et vaginales.

Parmi les huiles essentielles exerçant une action sur les bouffées de chaleur, on retrouve :⁸⁷

- La **sauge sclarée**, *Salvia sclarea*
- Le **petit grain bigarade**, *Citrus aurantium*

Le pharmacien devra s'assurer de l'absence d'antécédent de cancer hormonodépendant pour conseiller la Sauge sclarée et recommandera la prise d'une goutte de ces deux huiles essentielles dans une boulette de mie de pain ou un comprimé neutre, à avaler au cours du repas et entre le 8^{ème} et le 28^{ème} jour du cycle.

Pour apaiser les contrariétés liées au déséquilibre hormonal, le pharmacien peut conseiller d'inhaler directement au flacon ou appliquer aux creux des poignets, des huiles essentielles agissant sur l'humeur, telles que l'essence de **petit grain bigarade** et l'huile essentielle de **camomille** (*Chamaemelum nobile*).⁸⁷

Enfin, en cas de congestions ressenties au niveau des seins, le pharmacien peut conseiller d'appliquer en massage, un mélange d'huile essentielle de **coriandre** (*Coriandrum sativum*), d'**héliochryse italienne** (*Helichrysum italicum*) et d'huile végétale de millepertuis. L'action de la coriandre est *progestérone-like*, ce qui contre-indique son utilisation en cas d'antécédents de cancer hormonodépendant et l'héliochryse italienne exerce une action microcirculatoire, utile dans ce symptôme.⁸⁷

D. Phyto-aromathérapie pour la transpiration excessive

Certaines plantes auront une action antisudorale et vont permettre de diminuer la transpiration notamment lors des bouffées de chaleur de la ménopause.

On retrouve les feuilles de **sauge sclarée**, *Salvia sclarea*, ou son huile essentielle. Tirant son nom du latin *salvare* et signifiant guérir,⁸⁶ la sauge exerce une action *œstrogène-like*, c'est pourquoi son utilisation est contre-indiquée en cas de cancers hormonodépendants. Elle est également déconseillée chez les personnes souffrant de troubles d'épilepsie. Le pharmacien

conseillera d'infuser pendant dix minutes, une cuillerée à soupe de feuilles pour 25 cL d'eau bouillante, à boire dans la journée.⁸⁷

L'huile essentielle de **palmarosa**, *Cymbopogon martinii*, est une alternative à la sauge sclarée. L'application d'une goutte pure sous chaque aisselle permettra de capter les odeurs de la transpiration excessive. Il s'agit d'une huile essentielle purifiante, assainissante et astringente.⁸⁷

Pour finir, l'hydrolat de **menthe poivrée**, *mentha x piperita*, peut être appliqué en pulvérisation directement sur le visage et le haut du corps en cas de suee importante. L'hydrolat correspond à l'eau résiduelle aromatique, obtenue après avoir séparé l'huile essentielle du produit de la distillation.

Il provoquera un effet glaçon quasi-instantané et rafraîchira les femmes sujettes aux bouffées de chaleur et à la transpiration excessive.⁸⁷

E. Plantes de l'insomnie

On retrouve plusieurs plantes disponibles en officine et luttant contre les troubles du sommeil. On privilégiera les plantes sous forme d'infusion, d'extraits secs ou de plantes cryobroyées utilisées en tisane. Les mélanges pour tisanes ne doivent pas contenir plus de dix plantes.

Il est important de rappeler que les tisanes devront être consommées à l'heure du dîner, ou au coucher et qu'une prise régulière est nécessaire afin d'obtenir de bons résultats. Les nombreux actifs des plantes limitent le risque d'accoutumance, c'est pourquoi, elles peuvent être proposées aux femmes sujettes aux troubles de l'insomnie.⁸⁸

Les plantes pouvant être conseillées par le pharmacien sont les suivantes⁸⁹ (voir Tableau 8) :

- La **Valériane**, de nom latin *Valeriana officinalis L.* : celle-ci sera utilisée pour améliorer la structure et la qualité du sommeil, elle possède une action anxiolytique et hypnotique. Elle peut être conseillée seule ou en association (Mélisse, Houblon). Les gélules de poudre cryobroyée seront une alternative au goût et à l'odeur de la valériane qui peuvent rendre l'infusion difficile à boire.
- L'**Aubépine**, de nom latin *Crataegus monogyna* : légèrement sédative, cette plante est également indiquée dans l'insuffisance cardiaque légère mais permet de lutter contre le

surmenage, la nervosité, les angoisses, l'hyperémotivité et l'irritabilité. Ainsi, elle favorise progressivement le retour du sommeil.

- La **Passiflore**, de nom latin *Passiflora incarnata L.* : elle est indiquée dans les insomnies et dans les troubles du sommeil par excitation vespérale et hyperémotivité. La passiflore agira également sur l'anxiété et l'agitation. Elle est conseillée en cas de réveils précoces.
- Le **Houblon**, de nom latin *Humulus lupulus L.* : cette plante convient particulièrement aux femmes ménopausées, son activité oestrogénique lui permettra de réduire les insomnies liées aux bouffées de chaleurs⁸⁸.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des différentes plantes inductrices de sommeil et leur posologie.⁸⁹

Plantes	Posologies		
	Infusion de 15 minutes	Poudre cryobroyée en gélules	Extrait sec en gélule
Valériane <i>Valeriana officinalis L.</i>	10 g/L, 250 à 500 mL/24h	2 à 4 g par jour	400 à 800 mg
Aubépine <i>Crataegus monogyna</i>			
Passiflore <i>Passiflora incarnata L.</i>			
Houblon <i>Humulus lupulus L.</i>			

Des huiles essentielles peuvent être associées à ces plantes sédatives. Utilisées en inhalation, en bain ou en massage sur le plexus solaire ou la plante des pieds et après dilution ou incorporation à un véhicule neutre, ces huiles essentielles permettent d'améliorer la qualité du sommeil et de lutter contre les insomnies.⁸⁸

On retrouve :

- L'huile essentielle de **Lavande vraie** (*Lavandula officinalis*)
- L'huile essentielle de **Camomille noble** (*Chamaemelum nobile*)
- L'essence de **Citron** (*Citrus limon*), à privilégier en cas de cauchemars.

F. Plantes du vieillissement cutané

Deux plantes sont communément retrouvées dans le traitement du vieillissement cutané :

- La **bourrache**, *Borago officinalis*, plante herbacée annuelle, recouverte de poils rudes.
- L'**onagre**, *Oenothera biennis*, plante herbacée bisannuelle, pouvant atteindre 1 mètre de haut.

L'huile, extraite des graines de ces plantes, exercera un effet sur l'élasticité de la peau. En effet, elle est riche en acides gras polyinsaturés, tel que l'acide linoléique, qui, par déshydrogénation, donnera l'acide γ -linoléique et l'acide arachidonique, composants essentiels de la membrane cellulaire.⁸⁶

La femme ménopausée peut donc prendre ces plantes sous forme de capsules huileuses, matin et soir, au début du repas pendant 3 semaines par mois.⁸⁷

G. Insuffisance veino-lymphatique

Un des effets indésirables du THM est la sensation de jambes lourdes. Mais avec ce traitement, les plantes à activités œstrogène ou progestérone-like sont proscrites.⁹⁰ Le rôle du pharmacien sera de proposer des plantes dépourvues de cette action aux femmes ménopausées sous traitement.

Les principales plantes utilisées pour soigner l'insuffisance veineuse et pouvant être conseillées par les femmes sous THM sont :⁸⁵

- Le **marronnier d'Inde** *Aesculus hippocastanum*
- La **vigne rouge** *Vitis vinifera*

On les retrouve sous forme de gélules, de tisanes ou d'ampoules.

Il s'agit de plantes communément retrouvées dans les compléments alimentaires veinotoniques, proposés dans la prévention des troubles de la ménopause.

H. Rappel des règles de bon usage des huiles essentielles

Certaines règles doivent être respectées, et le pharmacien doit les rappeler en cas de délivrance d'huile essentielle aux femmes ménopausées :

- Les huiles essentielles utilisées doivent être pures, naturelles, complètes et non rectifiées.

- Se laver les mains après avoir touché une huile essentielle pour éviter un contact accidentel avec l'œil
- Faire un test de tolérance cutanée, au préalable, avant l'utilisation d'une huile essentielle chez les femmes à la peau sensible
- Les huiles essentielles ne doivent pas être :
 - Appliquées sur les yeux, même diluées
 - Appliquées pures dans le nez, le conduit auditif ou les zones ano-génitales
 - Avalées pures, causant un risque de brûlures des muqueuses oro-pharyngées
 - Utilisées en inhalation chez les femmes asthmatiques ou allergiques.

Un avis médical s'impose chez les femmes épileptiques ou en cas d'antécédent d'épilepsie.⁹¹

II. Conseils nutritionnels

Des compléments alimentaires peuvent être proposés aux femmes dérangées par des symptômes vasomoteurs au moment de la ménopause. L'alimentation jouera également un rôle essentiel dans les symptômes durables tels que la prise de poids, l'ostéoporose ou encore les troubles cardio-vasculaires.

A. Bouffées de chaleur

On trouve en pharmacie, un traitement adjuvant de la ménopause contenant de la bêta-alanine : l'Abufène® 400 mg. Cet acide aminé pur, agit comme inhibiteur non hormonal sur les phénomènes de vasodilatation périphérique et réduit les bouffées de chaleur sans les supprimer (voir Figure 12).

Avec 50 % d'efficacité, l'Abufène® peut être conseillé en première intention et chez les femmes ayant un cancer du sein comme antécédent personnel. La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour et jusqu'à 3 comprimés par jour si nécessaire. Le médicament est pris en cure allant de 5 à 10 jours jusqu'à inhibition des bouffées de chaleur et sera repris lors de leur réapparition.⁹² Si après un mois de traitement, le produit ne se montre pas efficace, il y a peu de chance d'obtenir un résultat satisfaisant et la prise doit être arrêtée.⁹³



Figure 12 : Abufène®, inhibiteur non hormonal⁹⁴

En conseil, nous retrouvons également un complément alimentaire : Séréllys® ONE. Il contient un mélange d'extraits de pollens cytoplasmiques purifiés et spécifiques (complexes PureCyTonin® PI&GC) permettant de réduire les bouffées de chaleur et de la vitamine E, agissant en protégeant les cellules contre le stress oxydatif (voir Figure 13). Son action est non hormonale et non phyto-œstrogénique. La posologie est d'une gélule par jour.⁹⁵

Le pollen anémophile a des propriétés allergisantes et ne peut être utilisé tel quel. Des chercheurs ont ainsi développé une technique de purification du grain de pollen. Ils extraient le cytoplasme par le tube germinal et séparent ainsi le pollen de l'enveloppe allergisante.⁹⁶ PureCyTonin® est un complexe composé de tryptophane, cet acide aminé étant un précurseur de la sérotonine. Séréllys agira donc sur l'inhibition de la recapture de la sérotonine et d'autres neurotransmetteurs et améliorera le contrôle de la thermorégulation, du sommeil et de l'humeur chez les femmes ménopausées.⁹⁷



Figure 13 : Séréllys® ONE⁹⁵

Enfin, Fémélis® est un médicament à base de plantes, utilisé pour réduire les symptômes liés à la ménopause (voir Figure 14). Il contient des extraits secs de pollens de :

- Pin (*Pinus sylvestris* L.)

- De maïs (*Zea mays* L.)
- De seigle (*Secale cereale* L.)
- De dactyle (*Dactylis glomerata* L.)
- Et de pistil de maïs (*Zea mays* L.)

La posologie est de deux comprimés, une fois par jour, et la durée de traitement est limitée à 6 mois.⁹⁸



Figure 14 : Fémélis®⁹⁹

D'autres compléments alimentaires jouent un rôle dans la lutte contre les bouffées de chaleur :

- Taido Ménoa®, composé de magnésium marin, vitamine B6 et de Cimicifuga (*Cimicifuga racamosa*)¹⁰⁰
- Produits de la gamme Manhaé® : Ménopause-expert
- Produits de la gamme Yméa® : Expert ménopause

B. Ostéoporose

L'alimentation va jouer un rôle important dans la prévention des fractures. Au cours du vieillissement, les apports alimentaires en calcium et vitamine D sont insuffisants pour couvrir la perte osseuse. De plus, les apports protéiques et en micronutriments diminuent, accentuant cette déminéralisation osseuse.

La diversification alimentaire est la base de la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose et doit être constituée de produits laitiers, de protéines, et de micronutriments protecteurs ayant des propriétés antioxydantes ou anti-inflammatoires tels que les vitamines C, B et E, les caroténoïdes, des polyphénols et des acides gras. On veillera à ce qu'il y ait aussi d'autres éléments en quantité suffisante comme la vitamine K ou les oligoéléments.¹⁰¹

1. Calcium

La supplémentation médicamenteuse calcique n'est pas systématique et malgré l'augmentation des besoins en calcium des femmes ménopausées, ils devraient être couverts par l'alimentation. Avant la ménopause, les besoins calciques sont évalués à 1000 mg par jour et ils augmentent à 1200 mg par jour en post-ménopause, ce qui correspond à quatre produits riches en calcium par jour.¹⁰¹

Parmi les aliments riches en calcium, on retrouve, les produits laitiers, tels que les fromages, les yaourts et le lait, les légumineuses, les fruits à coque et oléagineux, les produits céréaliers, certains légumes verts (choux, épinards, blettes), les fruits de la mer et certaines eaux minérales (voir Tableau 9).¹⁰²

Tableau 9 : Exemple d'aliments riches en calcium d'après Ciqual, table de composition nutritionnelle des aliments¹⁰³.

	Types d'aliments	Exemples
Aliments riches en calcium	Fromages <i>Teneur : 770 à 1170mg/100g</i>	Gruyère®, Comté®, Parmesan®, Emmental®, fromage de chèvre sec, Cantal®
	Fruits à coque et oléagineux <i>Teneur : 220 à 962 mg/100g</i>	Graine de sésame, graine de Chia, amande, graine de lin, graine de soja
	Légumes verts <i>Teneur : 85 à 240 mg/100g</i>	Epinard, chou frisé, roquette, chou vert, brocoli
	Fruits de la mer <i>Teneur : 80 à 240 mg/100g</i>	Crevette, araignée de mer, Calamar, poulpe, langoustine, huitre
	Produits céréaliers <i>Teneur : 50 à 140 mg/100g</i>	Amarante, riz blanc, avoine, quinoa, pain de mie, chapelure, pain sans gluten
	Légumineuses <i>Teneur : 80 à 100 mg/100g</i>	Haricot blanc, lupin, haricot mungo, fève, pois chiche, haricot rouge
	Eaux minérales <i>Teneur : 45 à 56 mg/100g</i>	St-Antonin®, Hépar®, Prince Noir®, Courmayeur®, Contrex®

2. Vitamine D

La vitamine D joue un rôle majeur dans l'absorption du calcium au niveau intestinal. Cette vitamine intervient dans le mécanisme d'absorption actif du minéral à travers les entérocytes, cellules de la paroi intestinale.¹⁰¹ Habituellement, les apports ne sont pas alimentaires, car cette vitamine est produite par les cellules profondes de l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets du soleil.⁷⁵ Cependant, avec l'âge, la peau vieillie et la production de vitamine D diminue. L'augmentation de l'apport en calcium doit donc être associée à une augmentation d'apport en vitamine D.

L'apport de vitamine D peut se faire sous forme d'ampoule, prescrite par le médecin (Zymad®) et certains aliments doivent être conseillés.

Les aliments riches en vitamine D sont les huiles de poissons, les poissons gras et le jaune d'œuf (voir Tableau 10).¹⁰²

Tableau 10 : Exemple d'aliments riches en vitamine D d'après Ciquel, table de composition nutritionnelle des aliments¹⁰³

Aliments riches en Vitamine D	Types d'aliments	Exemples
	Jaunes d'œufs <i>Teneur : 2700 kJ/100g</i>	
	Poissons gras <i>Teneur : 800 à 1220 kJ/100g</i>	Maquereau, saumon, sardine, hareng
	Huiles de poissons	Huile de foie de morue

3. Les protéines

Les protéines seront bénéfiques à la stimulation de la formation osseuse. Elles apportent des acides aminés essentiels stimulant la production hépatique d'un facteur de croissance des ostéoblastes : l'*Insulin like Growth Factor-1* ou IGF-1⁷⁵ et elles participent à la structure de l'os en régulant le dépôt minéral.¹⁰¹ Un excès ou une carence protéique déséquilibrera la balance calcique, cependant, il est difficile de déterminer la quantité de protéine adéquate pour l'homéostasie calcique.

L'alimentation devra être variée et équilibrée. L'apport protéique peut être d'origine animale (lait, œuf, poissons, viandes) ou végétale (céréales, légumineuses, graines oléagineuses). Les protéines d'origine animale sont en général plus riches en acides aminés essentiels et certaines protéines végétales peuvent présenter une faible teneur en acide aminé essentiel, il est donc

indispensable de varier les sources alimentaires de protéines. Les protéines doivent représenter 10 à 20 % de l'apport énergétique total quotidien.¹⁰⁴

Le pharmacien doit donc conseiller une alimentation riche en éléments constitutifs du squelette comme les protéines, le calcium et la vitamine D. Cependant, l'alimentation de la femme ménopausée doit également apporter des micronutriments protecteurs à activité antioxydante et/ou anti-inflammatoire¹⁰¹ :

- Vitamines C, B, E
- Caroténoïdes
- Polyphénols
- Acide gras

Ainsi, l'alimentation doit, avant tout, être variée et équilibrée.

C. Sècheresse vaginale

Certains compléments alimentaires non hormonaux, permettent une action hydratante et lubrifiante des muqueuses par voie générale.²² Ils sont composés d'huile de poisson, d'huile de bourrache, et de plusieurs vitamines (C, E, B6, B9).

On retrouve :

- Donalis® sécheresse des muqueuses, en conditionnement de 60 capsules ou 180 capsules. La posologie est de 2 capsules par jour pendant 3 mois, à prendre au cours des repas (voir Figure 15).

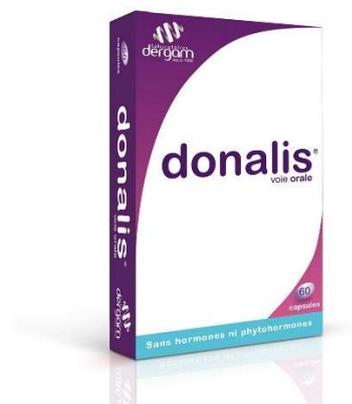


Figure 15 : Donalis®¹⁰⁵

- Ménophytea® intimité Hydratation intime (voir Figure 16). La posologie est de 2 capsules le matin, au cours du petit déjeuner.



Figure 16 : Ménophytéa® Intimité, Hydratation intime¹⁰⁶

D. Prise de poids

Il est important d’agir sur les causes principales de cette prise de poids qui peuvent être variées et multiples : conditions sociales et économiques, stress, dépression ou troubles du sommeil. Outre une alimentation équilibrée et variée, il faut avant tout lutter contre la sédentarité et augmenter l’activité physique. Cependant, le pharmacien peut aider les femmes ménopausées et ayant pris du poids en leur rappelant certains conseils alimentaires tels que¹⁰⁷ :

- Les fruits et légumes doivent être privilégiés
- Enrichir son alimentation en fibres (céréales complètes, haricots blancs, lentilles)
- Limiter les matières grasses et éviter les boissons sucrées
- Prendre son repas au calme, et écouter sa satiété.

E. Risque cardiovasculaire

La nutrition jouera un rôle important dans la prévention du risque cardiovasculaire. On notera l’augmentation de la proportion de nutriments protecteurs et la diminution des nutriments favorisant la survenue de ce risque.

Les nutriments dont la consommation doit être augmentée sont les suivants¹⁰⁷ :

- Les fruits et légumes sources d’antioxydants
- L’ail et l’oignon, riches en molécules cardioprotectrices

- Les céréales complètes et les légumes secs. Leur faible index glycémique prévient la survenue du diabète.
- Les poissons, riches en acides gras polyinsaturés oméga 3
- Les produits laitiers
- Les fruits oléagineux.

En revanche, il sera important d'insister sur la nécessité de réduire :

- Le sel, avec un apport quotidien avoisinant les 5 à 6 grammes
- La viande rouge et la charcuterie
- Les boissons sucrées et l'alcool
- Les aliments ayant un index glycémique élevé.

F. Troubles de l'humeur

Dans la majorité des cas de troubles de l'humeur, on retrouve un déficit en magnésium. En effet, le magnésium a une action neuropsychique, permettant de lutter contre la fatigue, l'anxiété ou la nervosité, l'insomnie, la dépression et le stress.¹⁰⁸

Certaines eaux sont riches en magnésium : Hépar®, Contrex®, Badoit® et parmi les aliments les plus riches, on retrouve le cacao, les fruits oléagineux, les poissons gras et la banane. Ce sont des aliments à privilégier chez les femmes en période de ménopause.¹⁰³

III. Règles hygiéno-diététiques

Le pharmacien joue également un rôle dans la délivrance de règles hygiéno-diététiques. Certains conseils peuvent suffire à réduire considérablement les symptômes ou leur fréquence et une bonne hygiène de vie est indispensable pour appréhender au mieux cette période.

A. Bouffées de chaleur

Pour limiter les bouffées de chaleur, les facteurs aggravants tels que le soleil, la chaleur, les mets épicés, le café ou encore l'alcool sont à éviter¹⁰⁹.

Le port de vêtements légers et facilement retirables est recommandé.

Concernant le stress, les patientes doivent lutter contre car il aggrave les bouffées de chaleur.

Pour cela des techniques de relaxation, comme la sophrologie, peuvent être pratiquées.

Dans leur maison, les femmes concernées peuvent baisser la température en abaissant le chauffage ou utiliser un ventilateur. Et en cas de bouffées de chaleur, un brumisateur d'eau peut être employé pour se rafraîchir.

B. Sécheresse vaginale

Lorsque la femme avance en âge, la sécheresse vaginale augmente. Elle est alors responsable de brûlures, de douleurs lors des rapports sexuels, et d'irritations. Le meilleur traitement pour y remédier reste l'utilisation d'œstrogènes locaux mais d'autres traitements peuvent être proposés sans ordonnance par le pharmacien.

Il est important de rappeler aux femmes certaines règles hygiéno-diététiques ²² :

- Une toilette intime quotidienne suffit
- Utiliser des produits de lavage doux ayant un pH proche de 7 pour les femmes ménopausées
- Porter des sous-vêtements en coton et les changer tous les jours
- Ne pas pratiquer de douche vaginale
- Se sécher soigneusement après chaque toilette et ne pas utiliser des déodorants intimes.

1. Les lubrifiants et les hydratants

Les lubrifiants (voir Tableau 11) sont essentiellement employés au moment du rapport sexuel pour soulager la sécheresse vaginale. Le soulagement est de courte durée mais ils facilitent les rapports, restaurent l'humidification vaginale et réduisent les frictions contre les tissus génitaux. Ils sont formulés à base d'eau, de silicone, de glycérine, d'huile minérale ou végétale.¹¹⁰

On trouve en officine plusieurs types de lubrifiants conseillés par le pharmacien :

- des lubrifiants classiques, à appliquer juste avant l'activité sexuelle,
- des lubrifiants spécial-ménopause et réservés aux femmes ménopausées. Ils contiennent des isoflavones de soja exerçant un faible effet œstrogène et permettant de diminuer la sécheresse vaginale. En revanche, ils sont contre-indiqués en cas de tumeur œstrogéno-dépendante.
- Des hydratants vaginaux. Ceux-ci sont à utiliser quotidiennement ou pendant l'activité sexuelle. Contrairement aux lubrifiants, ils améliorent les symptômes de l'atrophie vaginale sur le long terme.

Les hydratants (voir Tableau 11) sont des polymères insolubles et hydrophiles, riches en acide hyaluronique. En se liant aux cellules épithéliales des parois vaginales, ils retiennent l'eau, imitant les sécrétions vaginales naturelles et réduisent le pH vaginal.¹¹⁰

Les hydratants vaginaux sont pour la plupart conditionnés sous forme de monodose en gel ou en ovule, avec ou sans applicateur, et sont destinés à être introduits dans le vagin tandis que les hydratants vulvaires sont conditionnés en tube multidose et doivent être appliqués au niveau de la vulve. Le renouvellement de l'application est propre à chaque produit, certains sont à appliquer quotidiennement, et d'autres tous les deux à trois jours.

Tableau 11 : Exemples de lubrifiants et hydratants commercialisés en France

Type de produit	Exemple de produits
Lubrifiants classiques	Bartoline® gel intime lubrifiant Saforelle lubrifiant® Saugella® gel lubrifiant dermoliquide Sensilube durex® fluide lubrifiant
Lubrifiant spécial ménopause	Phyto Soya gel vaginal®
Hydratants et lubrifiants	Serelys® Mucogyne® Monolub® Monasens®
Hydratants vaginaux	IntimHae® Hyalofemme® gel vaginal Cicatridine® ovule vaginal Ainara® gel hydratant vaginal
Hydratant vulvaire	Jailys hydratant® fluide intime Taido® gel végétal lubrifiant

2. Les savons spéciaux « sécheresse intime »

Un savon spécial sécheresse intime (voir Tableau 12) peut être conseillé par le pharmacien pour la toilette intime quotidienne. Ils diffèrent les uns des autres par l'agent hydratant utilisé.

Tableau 12 : Exemple de savon en fonction de l'agent hydratant

Agent hydratant	Exemple de savon
Extrait de camélia	Hydralin Soyeux®
Extrait d'olivier	Soin de toilette intime spécial sécheresse Rogé Cavailles®
Extrait d'avoine	Saugella Hydraserum ®
Extrait de camomille	Saugella polygin®

C. Insomnie

Les modifications du sommeil à la ménopause ont plusieurs facteurs, en effet les bouffées de chaleur, l'âge, la dépression, ou encore l'anxiété exercent des effets délétères sur le sommeil.

Les conseils à donner par le pharmacien en termes de règles hygiéno-diététiques restent les mêmes que pour une insomnie communément retrouvée ⁸⁸:

- Les horaires de coucher et de lever doivent être réguliers
- La température de la chambre doit avoisiner les 18 degrés Celsius
- Le repas du soir ne doit pas être trop copieux ou difficile à digérer.
- Eviter les exercices physiques ou stimulants avant le coucher et limiter la prise d'excitants après 16 heures (thé, café, vitamine C, corticoïdes, alcool...)
- Privilégier les activités relaxantes comme le yoga ou la lecture
- Eviter de faire la sieste dans la journée ou limiter le temps de repos à 20 minutes maximum.

En cas de sueurs nocturnes, le pharmacien peut conseiller à sa patiente de porter un pyjama léger, d'avoir des couvertures légères et de mettre une boisson fraîche sur le chevet.

D. Sécheresse cutanée

La peau devient plus fine après la ménopause, elle perd en eau, entraînant une déshydratation, et perd également en élasticité. Les rides s'accroissent par augmentation de la laxité du derme et la photo protection naturelle de la peau diminue par une baisse du nombre de mélanocytes.

Des alternatives au THM permettront de limiter cette sécheresse cutanée. Les actifs anti-âge ont pour objectif de protéger la peau et de maintenir son équilibre. Parmi ces actifs anti-âge on retrouve ¹¹¹:

- La trétinoïne topique (vitamine A acide)

- Les alpha-hydroxy-acides
- Les anti-radicalaires tels que les flavonoïdes, le sélénium, la vitamine E ou la vitamine C
- L'acide hyaluronique

On trouve en officine des kits anti-âges. Ils contiennent des produits exfoliants ou des gommages, exerçant une action de « *peeling* ». Cette technique consiste à appliquer sur la peau une substance chimique, et de provoquer une destruction limitée de l'épiderme et des couches superficielles du derme. Elle permet de redonner de l'éclat à la peau, et de la régénérer.¹¹² Le *peeling* s'effectue en quatre phases :

- Une phase de préparation cutanée : favorise la pénétration uniforme du *peeling* et optimise la cicatrisation
- Le *peeling* : composé de vitamine A acide ou d'alpha-hydroxy-acides
- Une phase de cicatrisation : application de cosmétiques adaptés pour calmer l'agression de la peau.
- Une phase de maintenance : une crème hydratante contenant des actifs anti-âges permettra de prolonger l'effet du *peeling*.¹¹³

Le pharmacien peut également conseiller des crèmes hydratantes dans les gammes peaux matures et peaux sèches ainsi qu'une protection solaire avec un indice élevé. Le *Sun Protector Factor* ou Facteur de Protection Solaire (SPF) doit être égal à 50+, pour protéger la peau des rayonnements solaires.

E. Autres

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité chez les femmes et certains facteurs de risque peuvent être limités :

- Des examens biologiques doivent être réalisés régulièrement afin de surveiller le taux de cholestérol, la glycémie et la tension
- La consommation d'alcool et du tabac doivent être limitée
- Une activité physique, régulière et adaptée doit être pratiquée pour limiter le surpoids. Elle sera également bénéfique sur les bouffées de chaleur.

1. Arrêt du tabac

Bien que le sevrage tabagique puisse se faire spontanément, plusieurs aides peuvent être mises en place. La base de la prise en charge repose sur l'accompagnement et le soutien psychologique. Un traitement nicotinique de substitution peut également être mis en place. Il soulage les symptômes du sevrage, réduit l'accoutumance et prévient les rechutes.

Tout d'abord, le pharmacien doit proposer aux patientes fumeuses, de réaliser le test de Fagerström pour évaluer leur dépendance. Par la suite, plusieurs produits, à différents dosages, peuvent être proposés. La HAS, recommande de combiner les patchs aux formes orales pour améliorer la réussite du sevrage. Les pharmacies de villes peuvent pratiquer la dispense d'avance de frais pour ces produits. ¹¹⁴

Le pharmacien sera en mesure de conseiller et d'accompagner les femmes ménopausées dans l'arrêt du tabac en leur proposant des patchs transdermiques, destinés à délivrer une dose constante de nicotine. Pour les envies irrésistibles de fumer, les patchs sont complétés d'une forme à action rapide. Il s'agit de gommes à mâcher, de comprimés, de pastilles d'inhalateurs ou de sprays buccaux.

2. Effet de l'activité physique

Pour rappel, les bouffées de chaleur sont caractérisées par une intense et soudaine sensation de chaleur ainsi qu'une augmentation de la transpiration par vasodilatation cutanée et une diminution du flux sanguin cérébral. Ainsi, d'après une étude menée par Bailey et *al.* en 2016¹¹⁵, l'activité physique diminue la fréquence des bouffées de chaleur et leur intensité. En effet, l'entraînement physique améliore les modifications physiques observées pendant les bouffées de chaleur : réduction de la vasodilatation cutanée entraînant une diminution de la transpiration et donc une amélioration de la thermorégulation et une augmentation du flux sanguin cérébral. Les femmes perçoivent ces symptômes de façon moins intense et leur sensibilité aux bouffées de chaleur est donc améliorée.

Pendant cette période, on observe une prise de poids totale et abdominale, expliquée par l'âge des femmes et également par la modification hormonale ¹¹⁶. Un surpoids ou une obésité entraîne un risque accru de maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension artérielle, l'infarctus mais également de maladies métaboliques comme le diabète de type 2. Une perte de poids, pendant

la ménopause, chez les femmes en surpoids ou obèses améliorerait leur qualité de vie, l'estime de soi et leur bien-être psychologique.¹¹⁷ Pour cela, une activité physique et régulière ainsi qu'une bonne alimentation peuvent y contribuer. En revanche, il est important de prendre en compte la perte de masse musculaire mais également la perte de masse osseuse en cas de perte de poids chez les femmes en ménopause.

L'OMS définit l'activité physique comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie »¹¹⁸. Les recommandations de la HAS sont les suivantes :

- Pratiquer une activité physique d'intensité modérée d'au moins d'2h30 par semaine, répartie sur 3 à 5 séances.¹¹⁹

Une activité d'intensité modérée correspond à une marche à 4 km/h, une montée lente des escaliers, du vélo en loisirs ou du jardinage. Elle provoque un léger essoufflement mais n'empêche pas la conversation.

Les bienfaits de l'activité physique sont multiples et agissent sur de nombreux symptômes de la ménopause¹¹⁸ :

- Améliore la santé osseuse
- Réduit le risque de pathologies cardiovasculaires
- Améliore le sommeil
- Contribue à maintenir un poids corporel sain.

IV. Rôle du pharmacien d'officine lors d'une demande spontanée au comptoir

Les conseils à donner, par le pharmacien, aux femmes en période de ménopause, s'articuleront autour de la phyto-aromathérapie, de la nutrition et des règles hygiéno-diététiques.

En connaissant les différentes plantes pouvant agir sur le syndrome climatérique, le pharmacien est capable de conseiller des plantes à phyto-œstrogènes après avoir éliminé une éventuelle contre-indication, il doit rappeler qu'elles doivent être consommées avec prudence. Une non-

amélioration des symptômes après plusieurs mois de consommation d'une plante à phyto-œstrogènes entraîne l'arrêt de cette prise.

De plus, les médicaments *over the counter*, tels que Abufène®, Sérélys® ou encore Fémélis® peuvent être conseillés par le pharmacien si les symptômes ne sont pas invalidants dans le quotidien de la femme.

Pour finir, le pharmacien devra également insister sur certaines règles hygiéno-diététiques, indispensables au maintien d'une bonne hygiène de vie¹²⁰ :

- L'arrêt du tabac
- La limitation de l'alcool
- Avoir une bonne alimentation : régime équilibré et pauvre en graisse
- Limiter la prise de café, de sucre
- Avoir un apport en calcium et vitamine D suffisant : consommer des produits laitiers plusieurs fois par jour et enrichir son alimentation en poisson gras.
- Informer les patientes de l'importance d'exercer une activité physique modérée et limiter leur temps de sédentarité. La marche, le vélo ou le jardinage sont des activités qui peuvent être appréciées de toutes et réalisées quel que soit le niveau de chacune avec un effet bénéfique sur leurs symptômes.

Le pharmacien joue un rôle clé dans la prise en charge de la ménopause, mais il doit connaître les limites de son conseil et savoir orienter la patiente vers son médecin en cas de symptômes impactant trop fortement la vie quotidienne de sa patiente.

CONCLUSION

La ménopause est un phénomène naturel pouvant fortement impacter la vie quotidienne des femmes. Cette étape, ponctuée par de nombreux symptômes physiques, tels que les bouffées de chaleur, et d'un désordre hormonal, entraînant une certaine anxiété, peut être difficile à franchir.

Le pharmacien est souvent le premier interlocuteur. Il doit être à l'écoute de la patiente pour comprendre et analyser ses symptômes. Il conseillera des traitements alternatifs, comme la phytothérapie et rappellera les règles d'une bonne hygiène de vie. Cependant, certains de ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets indésirables ou de contre-indications et ils doivent être signalés à la patiente.

En cas de troubles trop importants, le pharmacien doit pouvoir orienter la patiente vers son médecin traitant. De nombreuses controverses ont diabolisé le traitement hormonal, pourtant efficace et recommandé par la Haute Autorité de Santé. Les femmes doivent donc être accompagnées par leur médecin, mais également par leur pharmacien, dans cette prise médicamenteuse. Lors de la délivrance du traitement, elles doivent être rassurées et connaître les éventuels effets indésirables. Le pharmacien doit également rappeler l'importance de respecter les schémas de prise, pour que le traitement apporte un réel confort de vie.

Pour finir, le pharmacien doit informer les femmes ménopausées de l'importance des dépistages des cancers du sein et du col et l'utérus. A partir de 50 ans, et tous les deux ans, il est recommandé de faire une mammographie. Un frotti cervical doit être fait tous les trois ans.

Le pharmacien est un acteur majeur dans cette prise en charge, il est donc nécessaire qu'il maîtrise ce sujet afin d'accompagner au mieux les femmes en période de ménopause.

ANNEXES

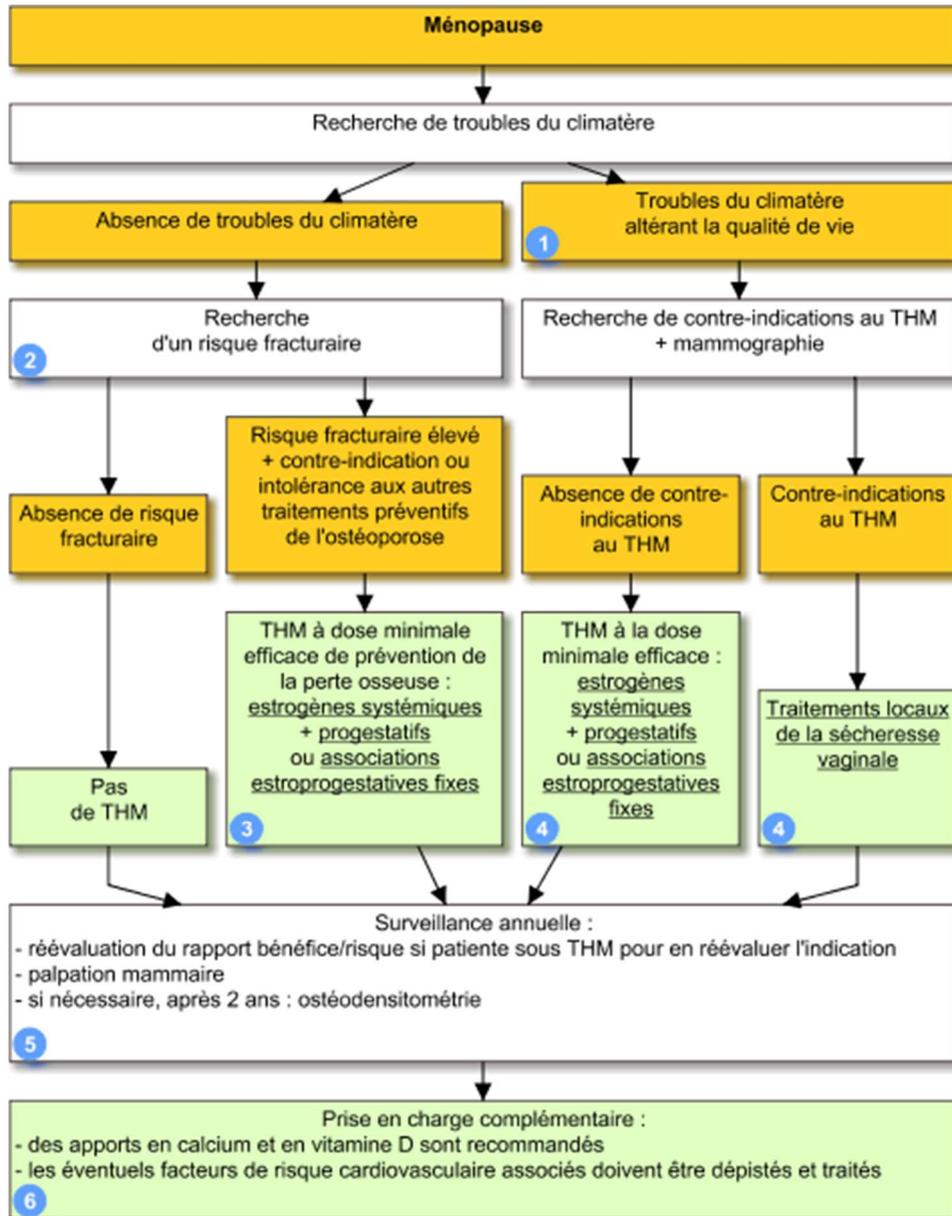
Annexe 1 : les différents stades de la période de transition, La ménopause en pratique, Brigitte Raccah-Tebeka, Geneviève Plu-Bureau, Chapitre 2 ²

	A					B					
Stades	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminologie	Vie reproductive					Transition ménopausique		Postménopause			
	Précoce	Acme	Tardive			Débutante	Tardive			Tardive	
						PÉRIMÉNOPAUSE					
Durée	Variable				Variable	1-3 ans	1 an	3-6 ans	Reste de la vie		
Critère principal (cycle menstruel)											
Cycle menstruel	Régulier (variable)	Régulier	Régulier	Changement discret	Variable Règles > 7 jours Irréguiliers	Irrégulier Cycles > 60 jours	Aménorrhée définitive				
Critères complémentaires (Biologie, échographie)											
FSH			Basse	Variable	↑ variable	↑ > 25	↑ ↑ Variable		↑ ↑ ↑		
AMH			Basse	Basse	Basse	Basse	Basse		Très bas		
Inhibine B			Basse	Basse	Basse	Basse	Basse		Très bas		
CFA			Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible		Très faible		
Caractéristiques cliniques											
Symptômes						Symptômes vasomoteurs possibles	Symptômes vasomoteurs Très probables			Atrophie urogénitale	
Âge moyen (rang)					↑ 46 ans (34-54)		↑ 51 ans (40-60)				

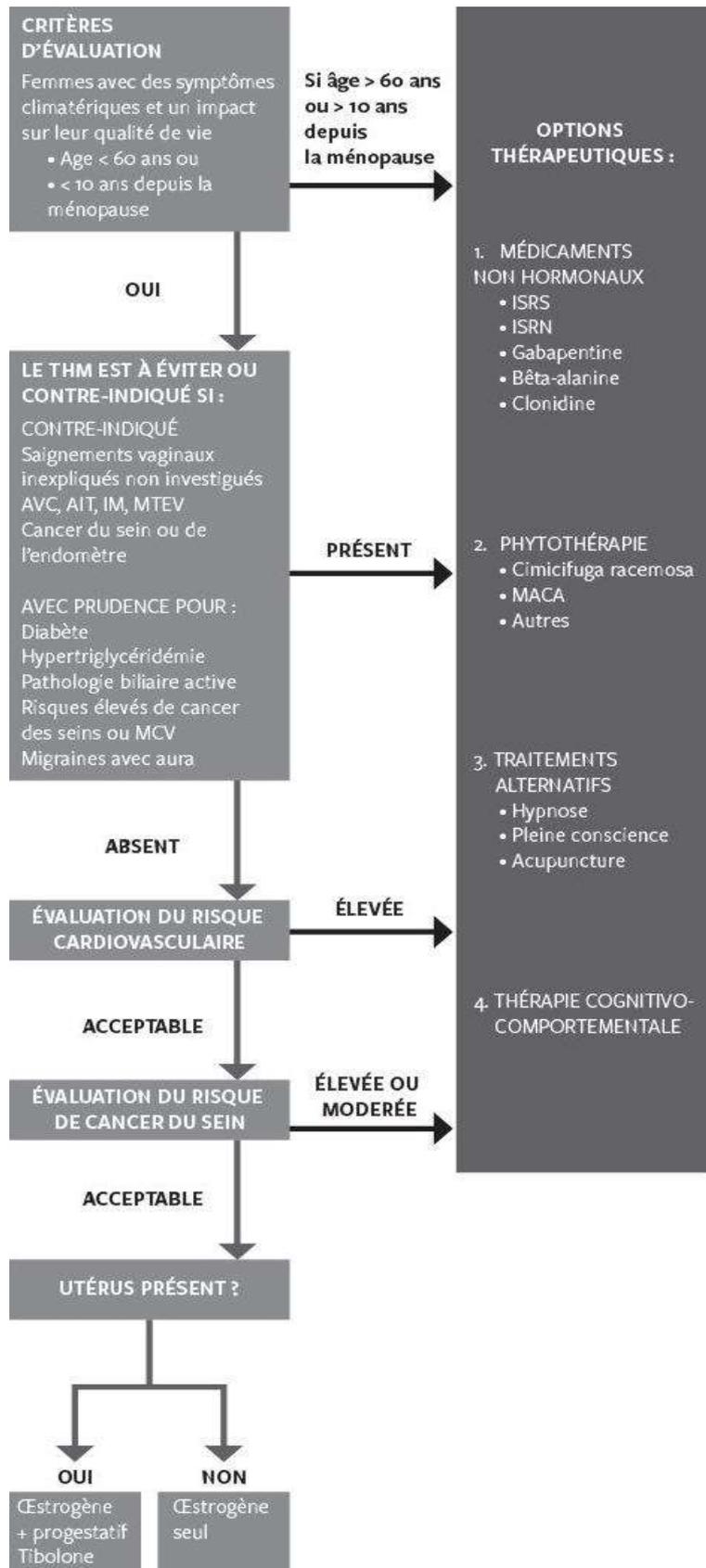
Figure 1.1 Les différents stades de la période de transition.

(A) premières règles, (B) dernières règles. CFA : compte des follicules antraux. Source : adapté de Soules et al. 2001 [7] et de Harlow et al. 2012 [8].

Annexe 2 : Stratégie de prise en charge de la ménopause, Vidal ⁴²



Annexe 3 : Algorithme décisionnel de prise en charge de la femme ménopausée symptomatique⁴¹



Annexe 4 : Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique, Revue du rhumatisme, mai 2012⁷⁶

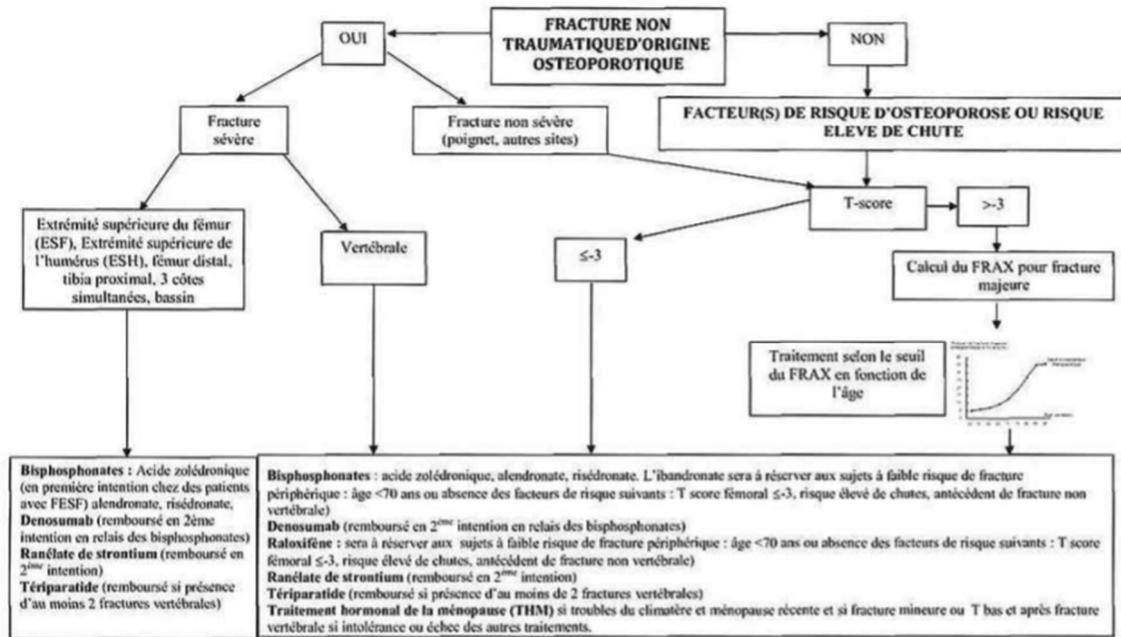
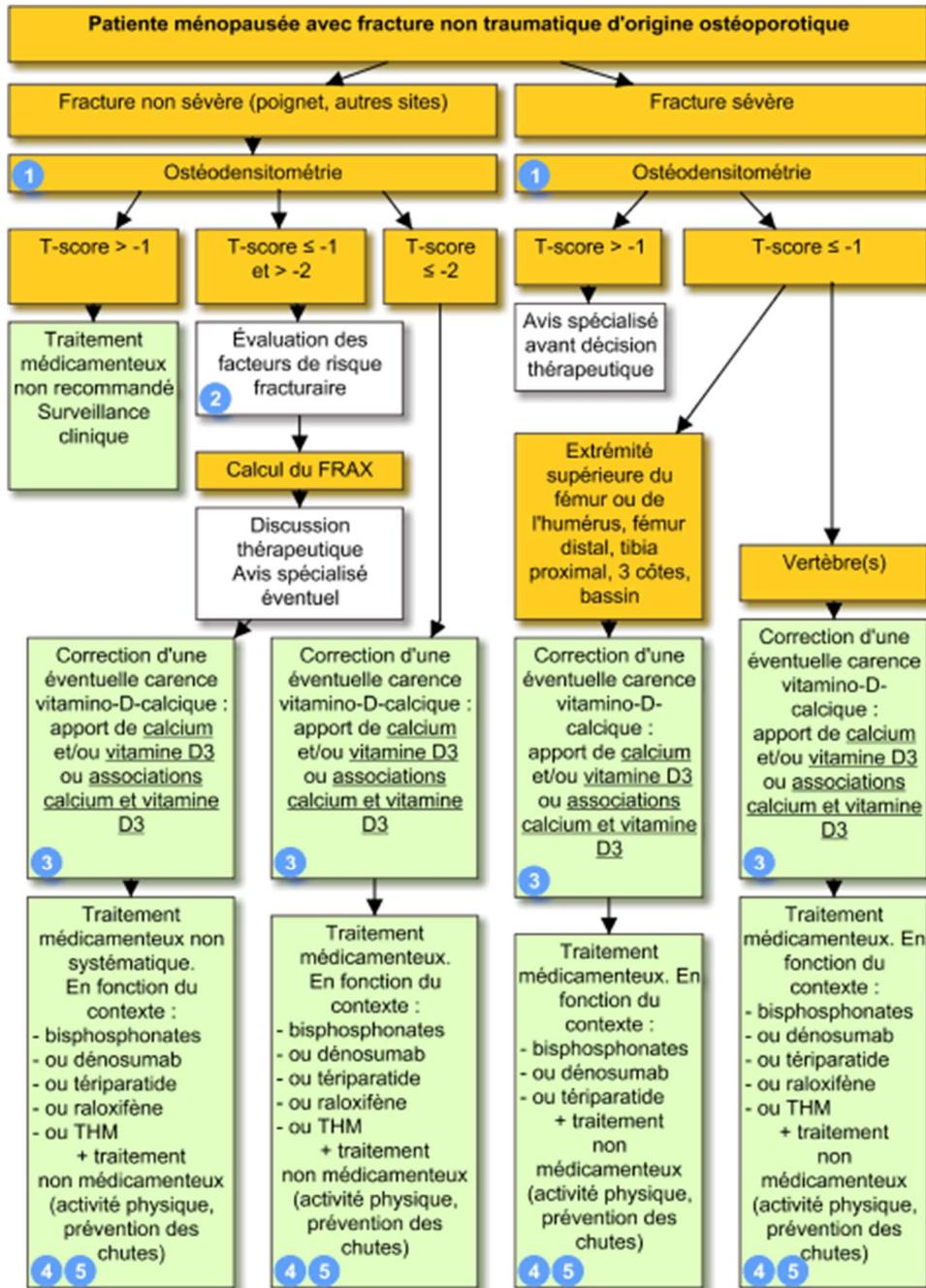


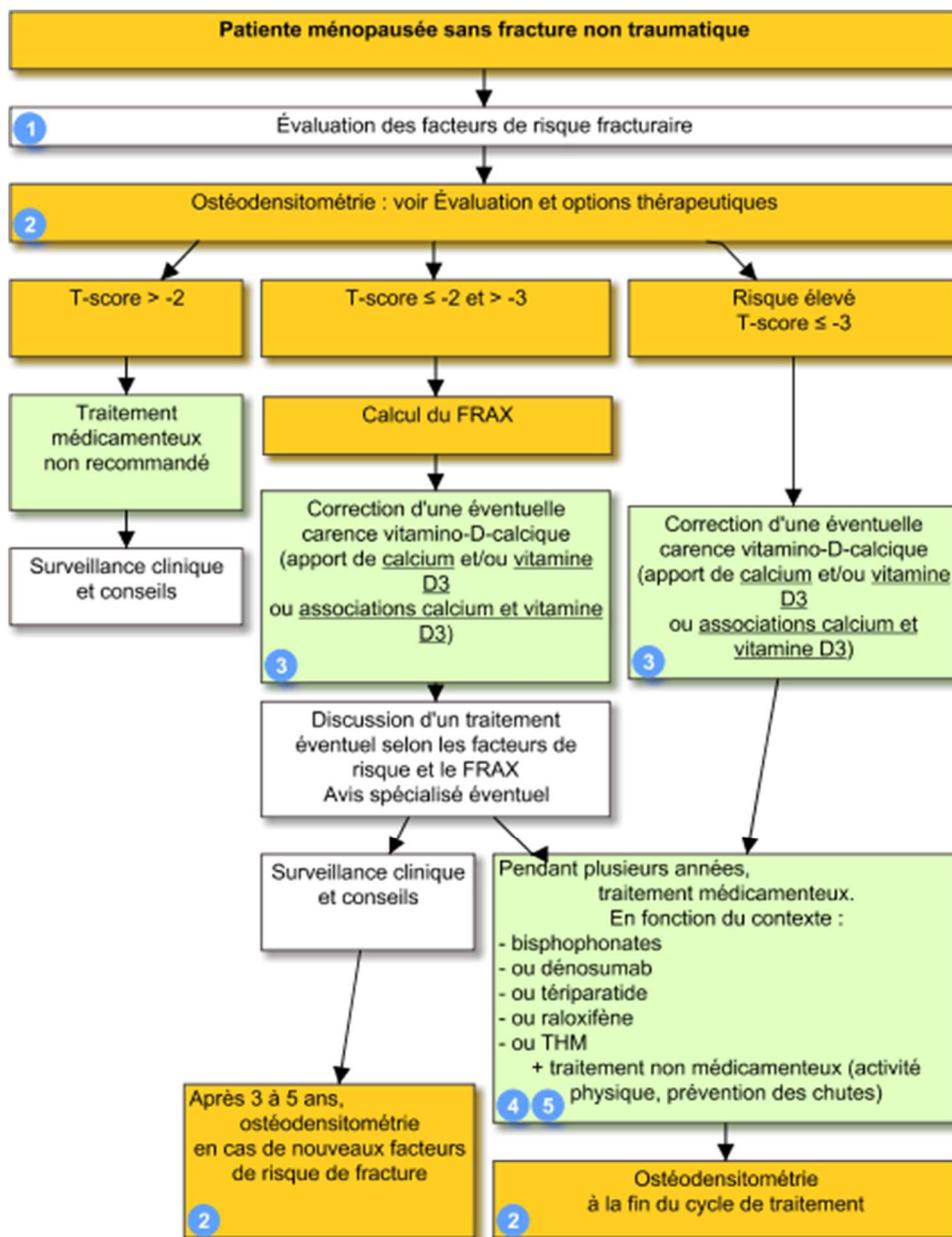
Fig. 2. Stratégies thérapeutiques dans l'ostéoporose post-ménopausique.

Annexe 5 : Recommandations de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, Vidal

77



Annexe 6 : Recommandations de prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique, Vidal ⁷⁷



BIBLIOGRAPHIE

1. La ménopause, Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal. Consulté le 1^{er} Avril 2021. <http://www.gemvi.org/la-menopause.php>
2. Brigitte Raccah-Tebeka, Geneviève Plu-Bureau. *La ménopause en pratique*; 2019. Consulté le 2 Juin 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/book/9782294743726>
3. La ménopause et après, CNGOF. Consulté le 1^{er} Avril 2021. <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/108-menopause>
4. La périménopause. Consulté le 10 Juin 2021. <http://www.gemvi.org/la-perimenopause.php>
5. Ménopause - Gynécologie et obstétrique. Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le 2 Juin 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/m%C3%A9nopause/m%C3%A9nopause?query=cycle%20menstruel%20normal>
6. Comment diagnostiquer la ménopause? RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.011
7. Ménopause | Inserm - La science pour la santé. Consulté le 1^{er} Avril 2021. <https://www.inserm.fr/information-en-santé/dossiers-information/menopause>
8. Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique. Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le 2 Juin 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine?query=cycle%20menstruel%20normal>
9. Chapitre 6 - Physiologie et méthodes d'exploration du cycle menstruel | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-75965-9.00006-4
10. Chapitre 8 - Appareil reproducteur | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-73779-4.00008-1
11. CHAPITRE 17: SYSTEME REPRODUCTEUR FEMELLE - Université de Montréal. Consulté le 10 Juin 2021. <http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Chapitre17.html>
12. Les hormones du cycle menstruel. Gyn&co. Published January 28, 2016. Consulté le 3 Juin 2021. <https://www.gynandco.fr/les-hormones-du-cycle-menstruel/>
13. Cycle menstruel - Problèmes de santé de la femme. Manuels MSD pour le grand public. Consulté le 9 Juin 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de->

sant%C3%A9-de-la-femme/biologie-de-l%E2%80%99appareil-g%C3%A9nital-f%C3%A9minin/cycle-menstruel

14. Chapitre 6 - Ovaires | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-71584-6.00006-4
15. Chapitre 2 - Physiologie et physiopathologie de l'endomètre : apport de l'hystérocopie | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-71521-1.00002-2
16. Chapitre 5 - Folliculogénèse et variations de l'endomètre au cours du cycle | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-74647-5.00005-6
17. Le cycle. Consulté le 9 Juin 2021. <http://www.cngof.fr/cycle-menstruel/296-le-cycle>
18. Qu'appelle-t-on la péri-ménopause ? - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Consulté le 9 Juin 2021. <https://www.chu-toulouse.fr/qu-appelle-t-on-la-péri-menopause>
19. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? Consulté le 29 Juin 2021. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
20. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol.* 2005;51(9):777-781. doi:10.1139/w05-070
21. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause.* 2010;17(1):194-203. doi:10.1097/gme.0b013e3181a95581
22. pharmacies.fr LM des. LES MAUX GYNÉCOLOGIQUES - Le Moniteur des Pharmacies n° 2939 du 23/06/2012 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacies.fr. Consulté le 28 Septembre 2021. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2939/les-maux-gynecologiques.html>
23. Chapitre 25 - La ménopause : physiologie et prise en charge thérapeutique | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-75965-9.00025-8
24. Les troubles de la ménopause. Consulté le 29 Juin 2021. <http://www.gemvi.org/troubles-menopause.php>
25. Lobersztajn A, Trémollières F. Ménopause et os. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2012;41(7):F28-F32. doi:10.1016/j.jgyn.2012.09.005
26. Ostéoporose. Inserm - La science pour la santé. Consulté le 15 Juin 2021. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
27. SFEndocrino. Consulté le 31 Mars 2021. <http://www.sfendocrino.org/article/706/ue5-ot-120-menopause>
28. osteoporose_synthese.pdf. Consulté le 16 Juin 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

29. Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie. Haute Autorité de Santé. Consulté le 15 Juin 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie
30. osteodensitometrie_rapport.pdf. Consulté le 15 Juin 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteodensitometrie_rapport.pdf
31. Santé des femmes. Consulté le 16 Juin 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
32. Athérosclérose. Inserm - La science pour la santé. Consulté le 16 Juin 2021. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/atherosclerose>
33. Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire? Consulté le 16 Juin 2021. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants>
34. Dessapt AL, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012;41(7):F13-F19. doi:10.1016/j.jgyn.2012.09.003
35. Handgraaf S, Dusaulcy R, Visentin F, Philippe J, Gosmain Y. 17- β Estradiol regulates proglucagon-derived peptide secretion in mouse and human α - and L cells. *JCI Insight*. 2018;3(7). doi:10.1172/jci.insight.98569
36. Cours. Consulté le 23 Juin 2021. <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item55/site/html/4.html>
37. Informations générales sur le THM / afssaps. Consulté le 30 Juin 2021. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf
38. Modalités du THS de la ménopause, Dr ROBIN et Dr LETOMBE. Consulté le 6 Juillet 2021. <http://www.amiform.com/web/documents-troubles-menopause/gr-thm>
39. Traitements hormonaux de la ménopause. Haute Autorité de Santé. Consulté le 30 Juin 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause
40. Les traitements hormonaux de la ménopause - Traitements hormonaux. Consulté le 30 Juin 2021. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Traitements-hormonaux/Les-traitements-hormonaux-de-la-menopause>
41. Traitement hormonal de la ménopause en 2016. *Revue Medicale Suisse*. Consulté le 29 Juillet 2021. <https://www.revmed.ch/revue-medicaire-suisse/2016/revue-medicaire-suisse-536/traitement-hormonal-de-la-menopause-en-2016>
42. Recommandations Ménopause : traitement hormonal. VIDAL. Consulté le 30 Juin 2021. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-traitement-hormonal-1711.html>

43. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Haute Autorité de Santé. Consulté le 29 Juillet 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage
44. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004;2(1):45. doi:10.1186/1477-7525-2-45
45. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005;34(5):513. doi:10.1016/S0368-2315(05)82867-4
46. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:28. doi:10.1186/1477-7525-1-28
47. Le traitement hormonal de la ménopause en pratique. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.019
48. Chapitre 44 - Traitements hormonaux de la ménopause | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-74372-6.00044-8
49. Chapitre 22 - La ménopause : physiologie et prise en charge thérapeutique | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-70154-2.00022-4
50. Arrêt de commercialisation-surgestone.pdf.
51. Afssaps - Informations générales sur le THM. Consulté le 26 Novembre 2021. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e96a9c770ac2d3114c3779e2ae439a1.pdf
52. Chapitre 46 - Indications et contre-indications du traitement hormonal de la ménopause | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-74372-6.00046-1
53. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1771-1780. doi:10.1210/jc.2012-4070
54. La balance bénéfices risques du traitement hormonal de la ménopause: cancers et mortalité. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.031
55. Traitement hormonal de ménopause et risque cardiovasculaire. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.017
56. Moreddu F. *Le conseil associé*. 4e éd. les Éditions "Le Moniteur des pharmacies"; 2015.
57. Notice patient - CLIMASTON 0,5 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Consulté le 8 Décembre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68208043&typedoc=N>

58. Résumé des caractéristiques du produit - ESTREVA 0,1 %, gel - Base de données publique des médicaments. Consulté le 8 Décembre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63216075&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
59. VIVELLEDOT 25 µg/24 h disp transderm. VIDAL. Consulté le 8 Décembre 2021. <https://www.vidal.fr/medicaments/vivelledot-25-g-24-h-disp-transderm-66738.html>
60. Notice patient - GYDRELLE 0,1 POUR CENT, crème vaginale - Base de données publique des médicaments. Consulté le 8 Décembre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60747099&typedoc=N#Ann3bCommentPrendre>
61. Les femmes ménopausées: recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court) | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.010
62. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. 41e éd. Maloine; 2021.
63. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffes vasomotrices post-ménopausiques. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.020
64. Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie. doi:10.1016/j.revmed.2003.11.004
65. Treatment of menopausal flushes with oral clonidine. doi:10.1016/S0011-393X(05)80666-6
66. Évaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose – 2015 · Inserm, La science pour la santé. Inserm. Consulté le 24 Janvier 2022. <https://www.inserm.fr/rapport/evaluation-de-lefficacite-de-la-pratique-de-lhypnose-2015/>
67. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-1174. doi:10.1097/GME.0000000000000546
68. Hatha Yoga practice decreases menopause symptoms and improves quality of life: A randomized controlled trial | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.ctim.2016.03.014
69. Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.maturitas.2017.12.005
70. Bouffées de chaleur : la thérapie, plus efficace que les médicaments ? Medisite. Consulté le 24 Janvier 2022. <https://www.medisite.fr/menopause-bouffees-de-chaleur-la-therapie-plus-efficace-que-les-medicaments.5539234.56.html>
71. Qu'est-ce que la méditation de Pleine Conscience ? <https://www.passeportsante.net/>. Published February 2, 2017. Consulté le 24 Janvier 2022. <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=meditation-de-pleine-conscience>

72. L'acupuncture : tous ses bienfaits pour la santé. <https://www.passeportsante.net/>. Published December 13, 2012. Consulté le 24 Janvier 2022. https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=acupuncture_th
73. A review of acupuncture for menopausal problems | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.maturitas.2009.12.010
74. Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.015
75. Breuil V. Nutrition et vieillissement osseux : L'ostéoporose | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.nupar.2004.10.005
76. Briot K, Cortet B, Thomas T, et al. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme*. 2012;79(3):264-274. doi:10.1016/j.rhum.2012.02.006
77. Recommandations Ostéoporose. VIDAL. Consulté le 11 Janvier 2022. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/osteoporose-1660.html>
78. bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf. Consulté le 18 Janvier 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf
79. Actualité - Prolia (déno-sumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement - ANSM. Consulté le 18 Janvier 2022. <https://ansm.sante.fr/actualites/prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-larret-du-traitement>
80. protelos_saisine_avis2_ct12966_modif.pdf. Consulté le 20 Janvier 2022. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/protelos_saisine_avis2_ct12966_modif.pdf
81. doi:10.1016/j.rhum.2006.05.009 | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.rhum.2006.05.009
82. Rietjens IMCM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1263-1280. doi:10.1111/bph.13622
83. Phyto-oestrogens | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S1521-690X(02)00103-3
84. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(4):400-419. doi:10.1016/j.yfrne.2010.03.003
85. Prise en charge des troubles de la ménopause par les thérapeutiques alternatives | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0515-3700(12)71262-4
86. Fleurentin J, Hayon JC. *Du bon usage des plantes qui soignent*. Éditions "Ouest-France"; 2018.
87. Pierre M, Gayet C. *Ma bible de l'herboristerie*. Leduc.s pratique; 2018.

88. images-commission-therapies-complementaires-insomnies.pdf. Consulté le 1^{er} Novembre 2021. <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/11/images-commission-therapies-complementaires-insomnies.pdf>
89. La phytothérapie au service du patient insomniaque | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.actpha.2019.05.010
90. Prise en charge d'une femme ménopausée | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.actpha.2015.11.002
91. Ollier C. *Le conseil en phytothérapie*. 2e éd. Éd. Pro-officina; 2011.
92. Résumé des caractéristiques du produit - ABUFENE 400 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments. Consulté le 12 Octobre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64728712&typedoc=R>
93. Ménopause et traitement | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/B978-2-294-72491-6.00015-6
94. Bouchara - Abufène bouffées de chaleur de la ménopause - 60 comprimés. Pharmaleo. Consulté le 22 Octobre 2021. <https://www.pharmaleo.fr/produit/abufene-bouffees-de-chaleur-de-la-menopause-60-comprimes-pharmaleo>
95. Séréllys ONE. Serelys Pharma. Consulté le 12 Octobre 2021. <https://serelyspharma.com/fr/products/serelys-one/>
96. Thibault M. Le pollen apicole: ses propriétés et ses utilisations thérapeutiques. :111.
97. Purified and specific cytoplasmic pollen extract.pdf. Consulté le 12 Novembre 2021. <http://publicationslist.org/data/nicoletta.biglia/ref-169/Purified%20and%20specific%20cytoplasmic%20pollen%20extract.pdf>
98. Résumé des caractéristiques du produit - FEMELIS, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments. Consulté le 12 Octobre 2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64419954&typedoc=R>
99. Fémélis 60 comprimés pelliculés. SERP. Consulté le 22 Octobre 2021. <https://serp.mc/portfolio-posts/femelis-60-comprimes-pellicules-voie-orale/>
100. TAIDO MENOA géel - Parapharmacie. VIDAL. Consulté le 2 Novembre 2021. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/taido-menoa-gel-180867.html>
101. Nutrition et ostéoporose | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0007-9960(08)71425-1
102. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le 7 Octobre 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux#calcium>

103. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments. Consulté le 7 Octobre 2021. <https://ciqual.anses.fr/>
104. Les protéines | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le 8 Octobre 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
105. donalis-1-boite-60-capsules. Consulté le 22 Octobre 2021. <https://www.dergam.com/boutique/gynecologie/33-donalis-1-boite-60-capsules-3700493100634.html>
106. Ménophytea® Intimité Hydratation Intime. Nutreov. Consulté le 22 Octobre 2021. <https://nutreov.com/produit/menophytea-hydratation-intime/>
107. Conseils nutritionnels pour la femme ménopause. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.014
108. Mingeau M. *Pratiquer la micronutrition à l'officine*. les Éditions “Le Moniteur des pharmacies”; 2017.
109. Bontemps F. *Le conseil à l'officine dans la poche*. 7e éd. revue et mise à jour. Éd. le Moniteur; 2012.
110. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.gofs.2021.03.025
111. Bensaleh H., Bergnaoui F.Z, Douira L., Berbiche L., Senouci K., Hassam B. Peau et ménopause | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0003-4266(06)73009-8
112. Peelings chimiques et prise en charge du vieillissement cutané | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.anplas.2017.07.001
113. Peelings superficiels | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0151-9638(09)72546-3
114. Prise en charge du sevrage tabagique. Consulté le 22 Octobre 2021. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/medicaments-et-dispositifs/prise-en-charge-sevrage-tabagique>
115. Bailey TG, Cable NT, Aziz N, et al. Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes. *J Physiol*. 2016;594(3):657-667. doi:10.1113/JP271456
116. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419-429. doi:10.3109/13697137.2012.707385
117. final_tb.pdf. Consulté le 28 Septembre 2021. http://doc.rero.ch/record/330293/files/final_tb.pdf
118. Activité physique. Consulté le 28 Septembre 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>

119. [sport_sur_ordonnance_-_lessentiel_en_4_pages.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/sport_sur_ordonnance_-_lessentiel_en_4_pages.pdf). Consulté le 28 Septembre 2021.
120. Les traitements de la ménopause. Consulté le 28 Septembre 2021.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

RESUMÉ

Etape majeure dans la vie d'une femme, la ménopause se caractérise parfois par des symptômes impactant la vie quotidienne. Un traitement hormonal pourra être mis en place par le médecin. Le rôle du pharmacien sera donc d'aider la femme ménopausée dans la prise de ce traitement mais également de la rassurer sur les bénéfices. Ces traitements ont fait l'objet de nombreuses études pouvant amener les femmes ménopausées à le refuser. Certaines patientes préféreront donc des traitements alternatifs, dit "plus naturels" mais qui ne sont pas pour autant dénués d'effets indésirables ou de contre-indications. Le pharmacien doit les connaître et guider au mieux sa patiente dans cette période.

MOTS CLES

Ménopause, trouble du climatère, traitement hormonal, oestro-progestatif, bouffée de chaleur, sueur nocturne, phyto-œstrogène, ostéoporose post-ménopausique, conseils.