

## **Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

### **Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

présentée et soutenue publiquement

le 7 décembre 2021

par Camille MOREAU

née le 3 juillet 1996 à Limoges

## **Ménopause : changements hormonaux, symptômes, prise en charge et prévention des risques associés**

Thèse codirigée par Francis COMBY et Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M<sup>me</sup> le Pr Catherine FAGNÈRE, Professeur des Universités      Présidente du jury

M<sup>r</sup> le Dr Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités      Juge

M<sup>me</sup> le Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de Conférences des Universités

Juge

M<sup>me</sup> Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie

Juge





**Faculté de Pharmacie**

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 7 décembre 2021

par Camille MOREAU

née le 3 juillet 1996 à Limoges

**Ménopause :  
changements hormonaux, symptômes, prise en  
charge et prévention des risques associés**

Thèse codirigée par Francis COMBY et Françoise MARRE-FOURNIER

Examineurs :

M<sup>me</sup> le Pr Catherine FAGNÈRE, Professeur des Universités      Présidente du jury

M<sup>r</sup> le Dr Francis COMBY, Maître de Conférences des Universités      Juge

M<sup>me</sup> le Dr Françoise MARRE-FOURNIER, Maître de Conférences des Universités

Juge

M<sup>me</sup> Béatrice ARNAUD, Docteur en Pharmacie

Juge



## Liste des enseignants

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2021

### DOYEN DE LA FACULTÉ

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

### VICE-DOYEN DE LA FACULTÉ

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

### ASSESEURS

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

<b>PICARD</b> Nicolas	PHARMACOLOGIE
<b>ROGEZ</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – UNIVERSITAIRES

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

<b>BARRAUD</b> Olivier (*)	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>CHAUZEIX</b> Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>JOST</b> Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – UNIVERSITAIRES**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe (*)	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>BÉGAUD</b> Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>CHEMIN</b> Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>CLÉDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>COOK-MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DELEBASSÉE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise (*)	PHARMACOLOGIE
<b>FABRE</b> Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine (*)	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal (*)	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LAVERDET</b> Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>LAWSON</b> Roland	PHARMACOLOGIE

<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>MERCIER</b> Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
<b>MILLOT</b> Marion (*)	PHARMACOGNOSIE
<b>PASCAUD-MATHIEU</b> Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
<b>POUGET</b> Christelle (*)	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>TOUBLET</b> François-Xavier	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe (*)	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

(\*) Titulaires de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

#### **ATTACHÉS TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

<b>AUDITEAU</b> Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
------------------------	---

#### **ENSEIGNANTS D'ANGLAIS**

<b>HEGARTY</b> Andrew	CHARGÉ DE COURS
<b>VERCELLIN</b> Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

## Remerciements

---

### À ma présidente de jury de thèse

#### Madame Catherine FAGNÈRE

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour l'intérêt porté pour mon travail de fin d'études. Je tenais également à vous dire merci pour toutes ces années d'enseignement de vos cours de chimie organique et thérapeutique, tellement importants pour l'exercice de pharmacien d'officine. Merci pour votre gentillesse et bienveillance envers tous vos étudiants. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond respect.

### À ma co-directrice de thèse

#### Madame Françoise MARRE-FOURNIER

Je vous remercie d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce projet. Merci pour tous vos conseils pour la rédaction ainsi que pour la mise en place de mon projet pratique. Merci pour la bonne humeur que vous apportez à chacune de nos rencontres. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond respect.

### À mon co-directeur de thèse

#### Monsieur Francis COMBY

Je vous remercie également d'avoir accepté de travailler avec moi sur ce projet. Merci pour votre disponibilité et votre réactivité m'ayant apporté ainsi des réponses toujours très claires et rapides. Un grand merci pour tous vos précieux conseils prodigués pour la rédaction de mon travail et l'accompagnement lors de mon projet pratique. Tout ceci m'a incontestablement aidée et aiguillée dans le bon sens. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande gratitude et le témoignage de mon profond respect.

### Au pharmacien d'officine prenant part au jury de thèse

#### Madame Béatrice ARNAUD

Un grand merci d'avoir accepté de prendre part au sein de mon jury de thèse. En ayant participé à l'avancée de mon projet pratique, vous m'avez permis de le mener à bien en récoltant beaucoup de données essentielles. Nous avons été amenées à travailler ensemble dans la bonne humeur et le respect. Alors, merci de m'avoir fait confiance et d'être présente à mes côtés pour le grand jour. Je vous transmets tous mes remerciements les plus sincères.

À mes parents, vous qui avez toujours été là pour moi dans n'importe quelle circonstance. Merci de m'avoir épaulée si bien au quotidien et de m'avoir soutenue tout au long de ces nombreuses années d'études parfois semées d'embûches. Merci pour tous vos conseils avisés, l'aide précieuse et la motivation que vous m'avez apportée pour réussir ce travail de fin d'études qui est l'aboutissement de mon projet professionnel.

À Matthieu, mon compagnon de tous les jours depuis le lycée maintenant. Merci d'avoir été là au quotidien pour moi, de m'avoir supportée, de m'avoir aidée à réussir mes études en compensant beaucoup de choses à côté. Merci pour ton écoute, pour ton soutien même dans les moments les plus difficiles... Je sais que ça n'a pas été toujours facile mais nous y sommes parvenus et en ressortons plus forts.

À Marine, Chloé et Sandra, mes plus fidèles copines de fac à qui je dois beaucoup. Merci pour cette grande amitié tissée au fil des années et qui perdurera avec certitude bien plus longtemps encore. Merci pour tous ces moments de joie, cette complicité au quotidien qui ont été pour moi bien plus qu'un soutien mais une nécessité pour la réussite.

À Christelle, Michelle, Pierre et Philippine, mes anciens collègues de travail durant les cinq années précédentes. Merci d'avoir facilité mon intégration au sein de l'équipe, merci de m'avoir appris mon futur métier. Au-delà du professionnel, s'est créée une vraie relation d'amitié entre nous. J'espère qu'elle continuera et que nous serons toujours autant complices, mais à l'extérieur désormais.

Au reste de ma famille et à tous mes amis extérieurs à la faculté, merci énormément pour votre soutien, votre écoute et tous vos encouragements. Même sans pouvoir m'aider professionnellement dans l'accomplissement de ce travail de fin d'études, le fait d'être toujours présents, n'importe quand, constitue pour moi la plus belle des aides menant à la réussite.

Je tiens aussi à remercier toutes les pharmacies qui ont bien voulu donner leur accord pour contribuer à la distribution de mes questionnaires destinés aux patientes. Tout ceci m'a permis l'élaboration de mon projet pratique qui me tenait beaucoup à cœur et constituant ma troisième partie de thèse. Merci pour tout.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



# Table des matières

Introduction .....	19
I. Comprendre ce qu'il se passe durant la période de ménopause .....	21
I.1. Anatomie et fonctionnement de l'appareil génital féminin .....	21
I.1.1. Les différents organes génitaux [1] .....	21
I.1.1.1. Les ovaires et les trompes .....	22
I.1.1.2. L'utérus .....	23
I.1.1.3. Le vagin et la vulve .....	24
I.1.2. Le cycle menstruel et les hormones sexuelles impliquées .....	25
I.1.2.1. Définition et description [6] .....	25
I.1.2.2. Hormones impliquées : structures, sécrétions et rôles .....	26
I.1.2.2.1. LH et FSH .....	26
I.1.2.2.2. Estrogènes [9], [10] .....	27
I.1.2.2.3. Progestérone [14] .....	29
I.1.2.3. Les différentes phases d'un cycle [16] .....	30
I.1.2.3.1. Phase folliculaire .....	30
I.1.2.3.2. Phase ovulatoire .....	31
I.1.2.3.3. Phase lutéale .....	32
I.2. L'installation progressive de la ménopause et l'arrivée de ses symptômes .....	35
I.2.1. Identifier et déceler la ménopause .....	35
I.2.1.1. Définition et épidémiologie [6] .....	35
I.2.1.2. Une période charnière : la périménopause [19] .....	35
I.2.1.2.1. Première phase : « phase folliculaire courte » ou raccourcissement des cycles .....	36
I.2.1.2.2. Deuxième phase : « phase de corps jaune inadéquat » .....	36
I.2.1.2.3. Troisième phase : allongement des cycles .....	37
I.2.1.3. Eléments de diagnostic .....	38
I.2.1.3.1. Interrogatoire [6] .....	38
I.2.1.3.2. Examens cliniques et complémentaires [6] .....	38
I.2.1.3.3. Cas particuliers [19] .....	39
I.2.1.4. Autres types de ménopauses [19] .....	40
I.2.2. Syndrome climatérique : un ensemble de symptômes [21] .....	41
I.2.2.1. Bouffées vasomotrices .....	42
I.2.2.2. Sphère uro-génitale .....	43
I.2.2.3. Système nerveux central (SNC) .....	44
I.2.2.4. Autres symptômes ressentis .....	45
II. Ménopause : prise en charge des symptômes et des risques associés .....	47
II.1. Alternatives thérapeutiques palliant les symptômes ménopausiques .....	47
II.1.1. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) .....	47
II.1.1.1. Définition et critères d'instauration .....	47
II.1.1.1.1. Définition .....	47
II.1.1.1.2. Interrogatoire et examens [6] .....	47
II.1.1.1.3. Choix du traitement et de son administration [19] .....	49
II.1.1.2. THM à base d'estrogènes [19] .....	49
II.1.1.2.1. Estrogènes utilisés .....	49
II.1.1.2.2. Voie orale .....	51

II.1.1.2.3. Voie transdermique et locale .....	52
II.1.1.2.4. Voie vaginale .....	53
II.1.1.3. THM à base de progestatifs [19] .....	54
II.1.1.3.1. Progestatifs utilisés.....	54
II.1.1.3.2. Progestatifs seuls utilisés par voie orale .....	55
II.1.1.4. THM avec estrogènes et progestatifs associés [19] .....	56
II.1.1.4.1. Voie orale .....	56
II.1.1.4.2. Voie transdermique .....	58
II.1.1.4.3. Voie vaginale .....	59
II.1.1.5. Contre-indications au THM [19].....	59
II.1.1.6. Surveillance du THM [19].....	60
II.1.1.7. Cas particulier de la Tibolone [19], [39] .....	60
II.1.2. Traitements non-hormonaux.....	62
II.1.2.1. $\beta$ -alanine [40] .....	62
II.1.2.2. Homéopathie.....	63
II.1.2.3. Médecines alternatives.....	63
II.1.2.4. Phytothérapie.....	64
II.2. Risques associés à la période post-ménopausique, prise en charge et conseils associés .....	68
II.2.1. Ostéoporose post-ménopausique.....	68
II.2.1.1. Définition, épidémiologie et physiopathologie [60], [61] .....	68
II.2.1.2. Diagnostic et résultats [62], [63] .....	69
II.2.1.3. Prise en charge médicamenteuse .....	70
II.2.1.3.1. Bisphosphonates [64]–[68] .....	70
II.2.1.3.1.1. Molécules présentes sur le marché français.....	70
II.2.1.3.1.2. Effets indésirables communs à tous les bisphosphonates.....	73
II.2.1.3.1.3. Effets indésirables propres à la voie d’administration .....	73
II.2.1.3.1.4. Contre-indications et précautions d’usage.....	74
II.2.1.3.1.5. Recommandations particulières et conseils associés .....	75
II.2.1.3.2. Raloxifène (EVISTA® ou OPTRUMA®) [73].....	76
II.2.1.3.2.1. Présentation des spécialités.....	76
II.2.1.3.2.2. Mécanisme d’action .....	76
II.2.1.3.2.3. Effets indésirables et contre-indications .....	77
II.2.1.3.3. Tériparatide (FORSTEO®) [75] .....	78
II.2.1.3.3.1. Présentation de la spécialité .....	78
II.2.1.3.3.2. Mécanisme d’action .....	79
II.2.1.3.3.3. Effets indésirables et contre-indications .....	79
II.2.1.3.4. Dénosumab (PROLIA®) [77] .....	80
II.2.1.3.4.1. Présentation de la spécialité .....	80
II.2.1.3.4.2. Mécanisme d’action .....	81
II.2.1.3.4.3. Effets indésirables et contre-indication .....	81
II.2.2. Impacts sur la sphère gynécologique.....	82
II.2.2.1. Polypes et fibromes.....	82
II.2.2.1.1. Polypes [19].....	82
II.2.2.1.2. Fibromes [19].....	83
II.2.2.2. Cancers de l’endomètre, de l’ovaire et du sein .....	83
II.2.2.2.1. Cancer de l’endomètre .....	83
II.2.2.2.2. Cancer de l’ovaire.....	84

II.2.2.2.3. Cancer du sein .....	84
II.2.3. Effets vasculaires [19] .....	85
II.2.3.1. Hypertension artérielle et pathologies cardiovasculaires .....	85
II.2.3.2. Pathologies veineuses thrombo-emboliques .....	86
II.2.4. Hygiène de vie et ménopause .....	87
II.2.4.1. Alimentation .....	87
II.2.4.2. Activité physique .....	88
II.2.4.3. Tabac.....	88
III. Etude de cas en pharmacie : épidémiologie, ressentis et prise en charge des femmes ménopausées.....	89
III.1. Présentation de l'étude .....	89
III.1.1. Méthodologie.....	89
III.1.1.1. Durée de l'étude et ses lieux de réalisation .....	89
III.1.1.2. Nombre d'inclusions.....	89
III.1.1.3. Élaboration et présentation du questionnaire .....	90
III.1.1.4. Présentation de l'outil.....	90
III.1.1.5. Traitement des données.....	91
III.1.2. Résultats recueillis et interprétations .....	92
III.1.2.1. Profil des patientes ayant participé à l'étude .....	92
III.1.2.2. Symptomatologie : troubles ressentis et leurs impacts .....	95
III.1.2.3. Prise en charge de ces troubles : nature, efficacité et durée d'administration .....	99
III.1.2.4. Évaluation des risques de complications en lien avec la ménopause et allant jusqu'au long terme : antécédents et prévention .....	103
III.1.2.5. Hygiène de vie : activité physique et tabagisme .....	105
III.1.2.6. Dépistage de pathologies ayant un développement plus accru en post-ménopause .....	108
III.2. Discussion générale.....	109
Conclusion .....	112
Références bibliographiques .....	114
Annexes .....	121
Serment de Galien .....	128

## Liste des abréviations

---

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**CT** : Cholestérol Total  
**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire  
**DMO** : Densité Minérale Osseuse  
**EMA** : Agence Européenne du Médicament  
**EP** : Embolie Pulmonaire  
**ESCAP** : European Scientific Cooperative on Phytotherapy  
**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante  
**FNV** : Fractures Non Vertébrales  
**FV** : Fractures Vertébrales  
**GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone  
**HCG** : Gonadotrophine Chorionique Humaine  
**HDL** : High Density Lipoproteins  
**HMPC** : Committee on Herbal Medicinal Products  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IG** : Indice Glycémique  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine  
**LDL** : Low Density Lipoproteins  
**LH** : Hormone Lutéinisante  
**MVTE** : Maladie Veineuse Thrombo-Embolique  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**OPG** : Ostéoprotégérine  
**PTH** : Hormone ParaThyroïdienne  
**RANK** : Receptor Activator of NF-kB  
**RANKL** : RANK-Ligand  
**SA** : Semaine d'Aménorrhée  
**SERM** : Selective Estrogen Receptor Modulator  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**SPM** : Syndrome Prémenstruel  
**TG** : Triglycérides  
**THM** : Traitement Hormonal de la Ménopause

**THS** : Traitement Hormonal Substitutif

**TNF** : Facteurs de Nécrose Tumorale

**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

## Table des illustrations

Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital de la femme [2] .....	21
Figure 2 : Description détaillée de l'anatomie des ovaires et des trompes utérines [3] .....	22
Figure 3 : Description des zones et couches distinctes de l'utérus [4] .....	23
Figure 4 : Anatomie des organes génitaux externes de la femme [5].....	24
Figure 5 : Schématisation d'un cycle menstruel [7].....	25
Figure 6 : Illustration des sécrétions de LH et de FSH et de leurs lieux d'action [8] .....	26
Figure 7 : Molécule d'estradiol [11].....	28
Figure 8 : Molécule d'estriol [12].....	28
Figure 9 : Molécule d'estrone [13] .....	28
Figure 10 : Molécule de progestérone [15] .....	29
Figure 11 : Variations hormonales en vue de l'ovulation [17].....	31
Figure 12 : Variations hormonales pendant la phase d'ovulation [17] .....	31
Figure 13 : Variations hormonales en fin de cycle sans fécondation antérieure [17].....	32
Figure 14 : Variations hormonales en fin de cycle avec présence d'une fécondation antérieure [17].....	33
Figure 15 : Diverses phases s'opérant lors d'un cycle menstruel [18].....	34
Figure 16 : Chronologie des phases d'activité ovarienne, de périménopause et de ménopause définitive [20].....	39
Figure 17 : Les bouleversements physiologiques lors de la ménopause [22].....	41
Figure 18 : Métabolisation du valérate d'estradiol en estradiol et en acide valérique [32] .....	50
Figure 19 : Molécule de promestriène [34].....	50
Figure 20 : Molécule de dydrogestérone [35].....	54
Figure 21 : Illustration du Gattilier, <i>Vitex agnus-castus</i> [49] .....	64
Figure 22 : Illustration de la Grande camomille, <i>Tanacetum parthenium</i> [51].....	65
Figure 23 : Illustration de l'Actée à grappes, <i>Cimifuga racemosa</i> [53].....	65
Figure 24 : Illustration du Soja, <i>Glycine max</i> [55].....	66
Figure 25 : Illustration du Trèfle rouge, <i>Trifolium pratense</i> [57] .....	66
Figure 26 : Illustration de Sauge officinale, <i>Salvia officinalis</i> [59] .....	67
Figure 27 : Molécule d'acide alendronique [69].....	70
Figure 28 : Molécule d'acide ibandronique [70].....	71
Figure 29 : Molécule d'acide risédronique [71] .....	71
Figure 30 : Molécule d'acide zolédronique [72].....	72
Figure 31 : Molécule de raloxifène [74].....	76

Figure 32 : Molécule de téraparatide [76] .....	78
Figure 33 : Représentation moléculaire d'un anticorps monoclonal de type IgG2 comme le dénosumab [78].....	80
Figure 34 : Tranches d'âges des patientes ayant répondu au questionnaire au moment de l'étude .....	92
Figure 35 : Pourcentages de patientes en cours de ménopause ou ménopausées .....	93
Figure 36 : Âges auxquels les patientes ont ressenti les premiers signes de leur ménopause .....	94
Figure 37 : Fréquence d'apparition des différents symptômes en lien avec la ménopause...95	
Figure 38 : Pourcentages de patientes pour lesquelles leur ménopause a eu un impact sur leur vie personnelle et/ou professionnelle ou bien aucun impact .....	97
Figure 39 : Pourcentages de patientes ayant consulté ou non un spécialiste .....	98
Figure 40 : Pourcentages de patientes possédant ou non une prescription pour atténuer les troubles de la ménopause .....	99
Figure 41 : Répartition des catégories de traitements.....	100
Figure 42 : Pourcentages relayant l'efficacité des traitements mis en place .....	101
Figure 43 : Durées de mise en place des traitements.....	102
Figure 44 : Pourcentages d'antécédents gynécologiques chez les patientes ayant répondu au questionnaire.....	103
Figure 45 : Pourcentages de patientes supplémentées ou non en calcium et/ou en vitamine D .....	104
Figure 46 : Pourcentages de patientes pratiquant ou non une activité physique régulière ..	105
Figure 47 : Fréquence de pratique d'une activité physique pour les patientes ayant répondu « OUI » à la question précédente .....	106
Figure 48 : Pourcentages de patientes fumeuses ou non fumeuses.....	107
Figure 49 : Pourcentages de patientes réalisant ou non leur dépistage de cancer du sein par une mammographie .....	108



## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Signes d'hyper et d'hypo-estrogénie .....	37
Tableau 2 : Traitements à base d'estradiol administrés par voie orale.....	51
Tableau 3 : Traitements à base d'estradiol administrés par voie transdermique.....	52
Tableau 4 : Traitements locaux à base d'estrogènes.....	53
Tableau 5 : Traitements à base d'estradiol, d'estriol et de promestriène administrés par voie vaginale.....	53
Tableau 6 : Résumé des différents progestatifs utilisés par voie orale.....	55
Tableau 7 : Associations estroprogestatives par voie orale .....	57
Tableau 8 : Associations estroprogestatives par voie transdermique.....	58
Tableau 9 : Associations estroprogestatives existant par voie vaginale.....	59
Tableau 10 : Fréquence et nature des effets indésirables de la tibolone .....	61
Tableau 11 : Différents bisphosphonates disponibles, modalités de prise et indications thérapeutiques .....	72
Tableau 12 : Effets indésirables des bisphosphonates et conduite à tenir .....	73
Tableau 13 : Effets indésirables et conduite à tenir en fonction de la voie d'administration du bisphosphonate.....	74
Tableau 14 : Traitements de l'ostéoporose post-ménopause, hors bisphosphonates.....	81
Tableau 15 : Différentes catégories de facteurs de risque cardiovasculaires chez la femme au cours de sa vie .....	85
Tableau 16 : Questionnaire destiné aux patientes ainsi que les thèmes abordés en fonction des questions posées.....	90

*« La Planète éternue, le réchauffement organisé lui donne des bouffées de chaleur.  
Cependant elle entame sa ménopause. Adieu la fertilité ! »*

*Salah BEKKA, poète algérien, 2018*

## Introduction

---

Le mot ménopause tire son origine du grec *Mên* (mois, lunaison) et *Pausis* (cessation). Les menstruations étaient pour les Anciens, associées aux mois lunaires (28 jours). Ce n'est que depuis 1823 que le terme est reconnu par nos Académiciens.

Chez la femme, la période liée à la ménopause est inévitable. Aujourd'hui, une femme vit environ un tiers de sa vie en ménopause. Le plus souvent située après la cinquantaine, les variations hormonales soumettent le corps féminin à une série de transformations aussi bien physiques que psychologiques. Passer ce cap devient parfois difficile à surmonter.

Même si toutes les femmes déclarent ne pas souffrir des troubles de la ménopause, trois quart d'entre elles subissent des désagréments sur une durée qui peut s'étaler jusqu'à dix ans de leur vie.

Précédée de la périménopause, la ménopause signifie l'arrêt définitif des règles, marquant ainsi la fin de la période de fertilité chez la femme. La baisse des sécrétions d'estrogènes par l'ovaire en est la cause. Ces hormones qui exercent différentes fonctions dans le corps humain, agissent non seulement sur le système reproducteur mais aussi sur le cerveau, les vaisseaux sanguins, les os, le système digestif, la vessie, la peau...

Ce chamboulement hormonal génère un cortège de symptômes, plus ou moins prononcés, tels que bouffées de chaleur, prise de poids, sommeil perturbé, sécheresse vaginale... et fait peser deux menaces sur la patiente : l'ostéoporose et le risque d'accident cardiovasculaire.

Quand ces symptômes deviennent un réel souci, il devient nécessaire d'adapter un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM) pour soulager ces désagréments. Certaines femmes se tournent aussi vers des solutions plus naturelles pour réduire l'importance des symptômes les plus gênants qui perturbent le quotidien et le moral.

Dans tous les cas, un suivi médical et une bonne hygiène de vie permettent de passer ce cap avec plus de sérénité. Les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, sont les interlocuteurs privilégiés des femmes durant cette période. En les accompagnant dans la prise en charge des symptômes ressentis, en leur permettant ainsi de ne pas appréhender la ménopause comme une maladie mais bel et bien comme un tremplin vers une nouvelle vie, leur aide et leur écoute deviennent très précieuses.

Avant tout, il est important de comprendre ce qui se passe dans le corps féminin à la ménopause. L'objet de ma première partie portera sur la comparaison des mécanismes physiologiques s'opérant de la puberté à la ménopause avec les changements ayant lieu lors de cette période.

Puis, dans un deuxième temps, il convient d'envisager les solutions existantes dans le traitement des troubles de la ménopause, comme le THM, les médecines alternatives et les conseils adaptés pour vivre cette période souvent difficile à surmonter. Puis, la prise en charge sur le long terme de la carence estrogénique est un élément clé à ne pas négliger par l'ensemble du corps médical.

Enfin, dans la troisième partie, il était important pour moi de confronter la théorie à la réalité. C'est pourquoi, je me suis intéressée à une étude de cas au sein d'officines de la Haute-Vienne, en proposant un questionnaire anonyme à des femmes volontaires pour y répondre. Le but étant de dégager les éléments majeurs relayés par ces patientes sujettes à leur période de ménopause en réalisant des statistiques notamment sur l'âge de survenue de leur ménopause, les symptômes ressentis, la prise en charge effectuée, la prévention des risques sur le long terme, des éléments sur leur hygiène de vie et l'importance d'un dépistage précoce pour certaines pathologies.

# I. Comprendre ce qu'il se passe durant la période de ménopause

## I.1. Anatomie et fonctionnement de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin est un ensemble d'organes ayant chacun un rôle bien précis dans le cycle menstruel de la puberté à la ménopause, ainsi que dans une éventuelle grossesse au cours de la vie d'une femme. En effet, il est au cœur du système de reproduction en permettant la fécondation, la nidation de l'œuf au sein de l'utérus, le développement de l'embryon, le passage au stade de fœtus pour enfin aboutir à l'accouchement du nouveau-né. Tous ces processus sont sous la dépendance de plusieurs hormones qui régulent et permettent l'adaptation du corps de la femme, qu'il y ait une grossesse ou non.

### I.1.1. Les différents organes génitaux [1]

Au sein de l'appareil génital féminin, interviennent plusieurs organes internes et externes. En allant du plan distal au plan proximal, nous retrouvons les ovaires et les trompes, elles-mêmes reliées à l'utérus, organe clé de la reproduction et de l'imprégnation hormonale. Le vagin fait suite à ce dernier pour aboutir à la vulve composant les organes génitaux externes.

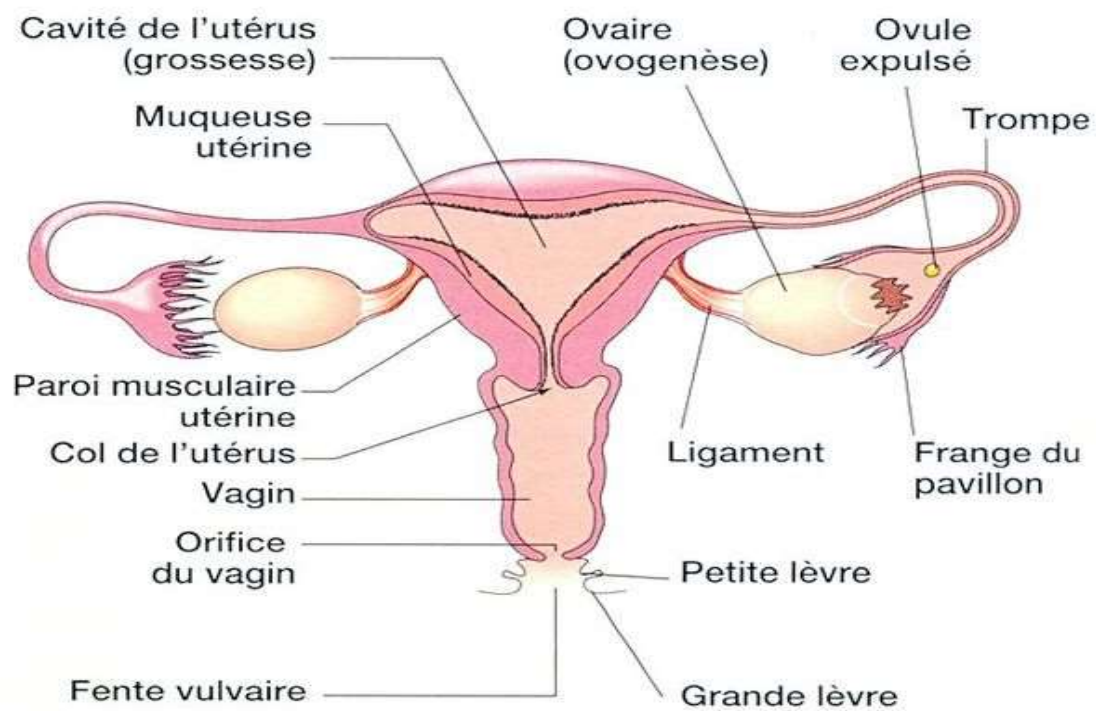


Figure 1 : Anatomie de l'appareil génital de la femme [2]

### I.1.1.1. Les ovaires et les trompes

Les ovaires sont deux glandes situées de part et d'autre de l'utérus. Ils sont reliés directement à ce dernier par les ligaments utéro-ovariens, mais ils sont aussi liés aux trompes utérines grâce aux ligaments tubo-ovariens. Les ovaires sont de forme ovoïde et mesurent en moyenne 3,5 cm de longueur, 2 cm de largeur et 1 cm de hauteur. Durant la vie d'une femme, ces ovaires peuvent changer d'aspect et de taille. Avant la puberté, les ovaires apparaissent parfaitement lisses, puis, lors de la période de fertilité, ils deviennent un peu bosselés. Ce changement de forme est dû aux nombreuses ovulations qui engendrent les ruptures des follicules ovariens, laissant derrière eux des cicatrices ovariennes. Puis, en période de ménopause, ces ovaires retrouvent leur forme lisse du départ, mais ils s'atrophient, devenant alors non fonctionnels.

Les ovaires sont les organes permettant la production des ovules lors de la période d'ovulation de la femme. Ils ont également un rôle majeur de sécrétion hormonale. En effet, les ovaires sécrètent les hormones sexuelles féminines qui sont les estrogènes et la progestérone. Ces hormones interviennent à des phases différentes du cycle menstruel, permettant ainsi le développement des caractères sexuels secondaires. En cas de grossesse, elles jouent un rôle déterminant dans l'implantation de l'œuf dans la paroi utérine et aussi dans le développement du placenta, élément indispensable pour la survie du fœtus.

Lors de l'ovulation, pour que l'ovule soit acheminé jusqu'à l'utérus pour qu'une potentielle fécondation puisse avoir lieu, il doit traverser l'une des deux trompes utérines. Ces dernières sont nommées scientifiquement « trompes de Fallope ». Ce sont deux conduits mesurant entre 10 et 15 cm de longueur, avec un diamètre variant de 3 à 8 mm. Chacune de ces deux trompes est divisée en quatre parties distinctes : le pavillon, l'ampoule puis l'isthme et une partie interstitielle s'ouvrant dans l'utérus par l'ostium. Afin d'assurer le maintien de l'appareil reproducteur féminin à la paroi pelvienne, les trompes se retrouvent enveloppées dans le mésosalpynx, partie supérieure du ligament large ayant ce rôle de fixation.

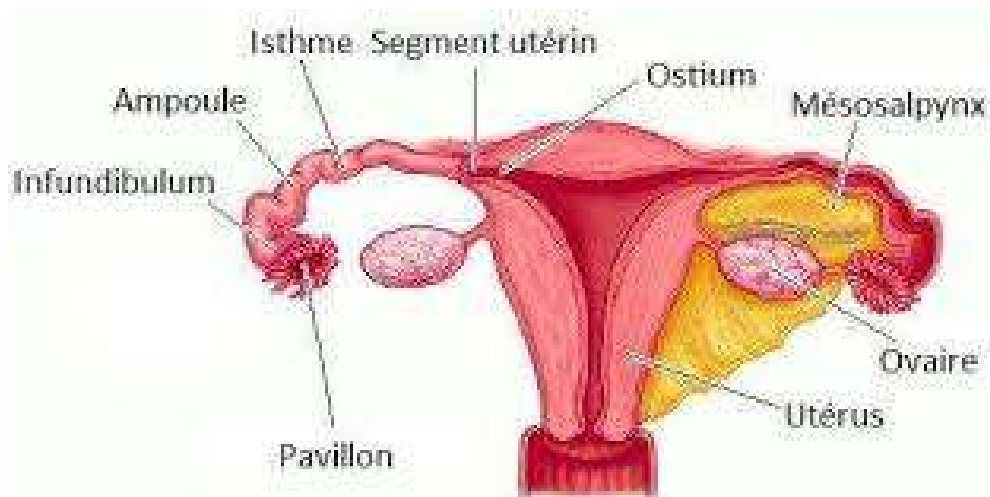


Figure 2 : Description détaillée de l'anatomie des ovaires et des trompes utérines [3]

### I.1.1.2. L'utérus

L'utérus est le siège du développement de l'embryon puis du fœtus lors d'une grossesse se déroulant normalement.

L'utérus est un organe creux en forme de poire inversée, mesurant près de 10 cm de longueur et 5 cm de largeur, comprenant trois parties bien distinctes :

- le fond utérin (partie supérieure), communiquant avec les trompes utérines ;
- le corps utérin (avec les éléments principaux de l'utérus, dont la cavité utérine) ;
- le col de l'utérus (partie inférieure étroite).

L'utérus possède une paroi très épaisse, formée de trois couches :

- l'endomètre est la couche la moins profonde tapissant l'utérus. Elle est constituée de cellules glandulaires qui produisent des sécrétions de mucus (glaires cervicales au cours du cycle menstruel). De la puberté à la ménopause, l'endomètre passe par des transformations périodiques sous l'influence des hormones produites par les ovaires. Cette dépendance hormonale provoque en fin de compte la division de la muqueuse en deux sous-couches :
  - une couche superficielle, fonctionnelle, permet l'élimination des cellules de la muqueuse au cours des menstruations, provoquant un flux sanguin plus ou moins important ;
  - une couche permanente, appelée chorion, située plus en profondeur et composée de cellules conjonctives, permettant de régénérer les cellules de la couche superficielle après leur élimination pendant les menstruations ;
- le périmètre est une couche séreuse intermédiaire entre la muqueuse et la musculuse. Elle enveloppe le corps de l'utérus et une partie du col ;
- le myomètre est la couche la plus profonde de l'utérus, surtout constituée de muscles lisses, d'où l'attribution du nom de musculuse. C'est grâce à ces muscles que le bébé est expulsé à la fin de la grossesse lors de l'accouchement.

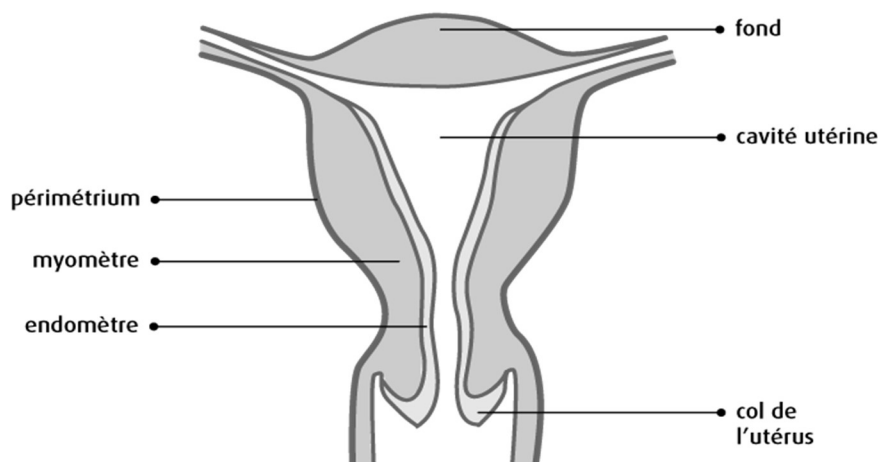


Figure 3 : Description des zones et couches distinctes de l'utérus [4]

### I.1.1.3. Le vagin et la vulve

Le vagin s'étend de la vulve au col utérin dans le petit bassin de la femme. Il se loge entre la vessie (en avant) et le rectum (en arrière). Sa longueur moyenne est d'environ 8 cm. L'orifice inférieur du vagin s'ouvre dans le vestibule. Cet orifice peut être rétréci par ce que l'on appelle « l'hymen », un repli de la muqueuse vaginale présent uniquement chez la femme vierge. L'extrémité supérieure a plutôt une forme de cupule avec une partie postérieure plus profonde.

Le vagin est un organe ayant des propriétés fortement érogènes, lui conférant un rôle majeur dans l'accouplement. De plus, lors d'un accouchement par voie basse, le fœtus va traverser cet organe avant d'être expulsé.

La vulve englobe tous les organes génitaux externes de la femme. En effet, elle est composée de plusieurs parties qui sont les grandes et petites lèvres, le clitoris, le mont de Vénus (lieu de présence des poils pubiens), les glandes de Bartholin, les bulbes vestibulaires et le vestibule. Ce sont les grandes lèvres qui délimitent la vulve latéralement. Elles mesurent environ 8 cm de long et l'orifice vulvaire est d'un diamètre de 2 cm en moyenne. Tout comme le vagin, la vulve est un organe majeur de l'acte sexuel grâce à ses capacités érectiles.

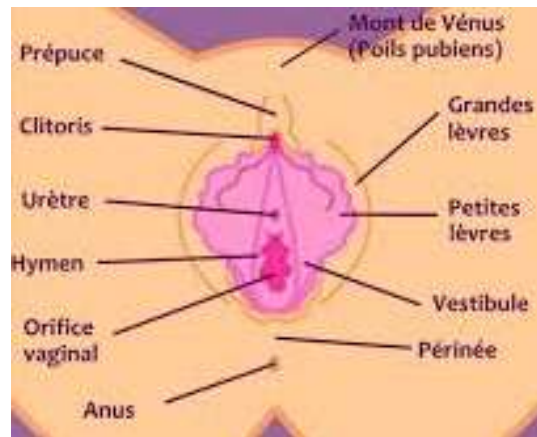


Figure 4 : Anatomie des organes génitaux externes de la femme [5]



## I.1.2. Le cycle menstruel et les hormones sexuelles impliquées

Depuis la puberté et jusqu'à la ménopause, chaque cycle menstruel suit le même schéma chronologique. Il est divisé en trois phases distinctes sous la forte dépendance hormonale. Le cycle est le plus souvent régulier chez une même femme mais il peut toutefois présenter des différences.

### I.1.2.1. Définition et description [6]

Le cycle menstruel de la femme a lieu de la puberté à la ménopause, respectivement lors des premières règles et des dernières. En moyenne, un cycle normal dure 28 jours. Certaines femmes ont un cycle anormalement plus court (jusqu'à 21 jours) et d'autres un cycle beaucoup plus long (jusqu'à 35 jours). La durée de ces cycles menstruels est calculée à partir du premier jour des règles jusqu'au premier jour des menstruations suivantes. Comme représenté sur le schéma ci-dessous, un cycle menstruel classique peut se décomposer en trois parties distinctes :

- de J1 à J5 : période des menstruations caractérisée par des saignements de la muqueuse utérine, appelés plus fréquemment « règles » ;
- de J6 à J11 puis de J17 à J28 : jours considérés comme « infertiles » où théoriquement aucune fécondation ne peut avoir lieu (sauf exceptions lors d'irrégularités de cycles) ;
- de J12 à J16 : période où l'ovulation peut se faire, jours potentiellement « fertiles » car une fécondation peut avoir lieu à tout moment en cas de rapports sexuels non protégés.

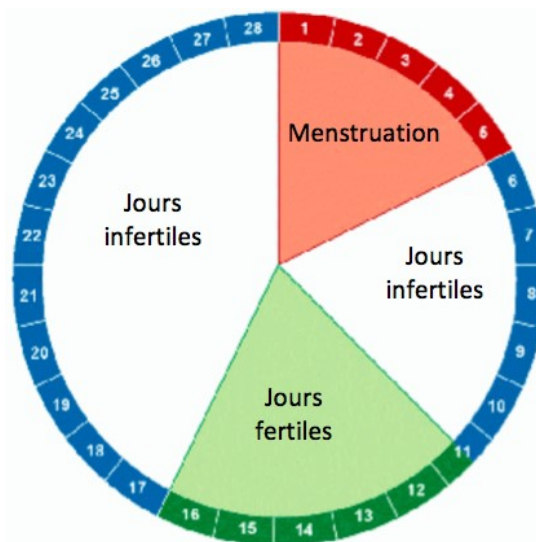


Figure 5 : Schématisation d'un cycle menstruel [7]

### I.1.2.2. Hormones impliquées : structures, sécrétions et rôles

Chaque phase du cycle menstruel se déroule sous la dépendance d'hormones suivant des concentrations précises, agissant soit par pics, soit par décroissance. Parmi celles-ci, l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), sous la dépendance du complexe hypothalamo-hypophysaire, vont-elles-mêmes permettre la production d'estrogènes et de progestérone qui auront comme site d'action direct le système génital.

#### I.1.2.2.1. LH et FSH

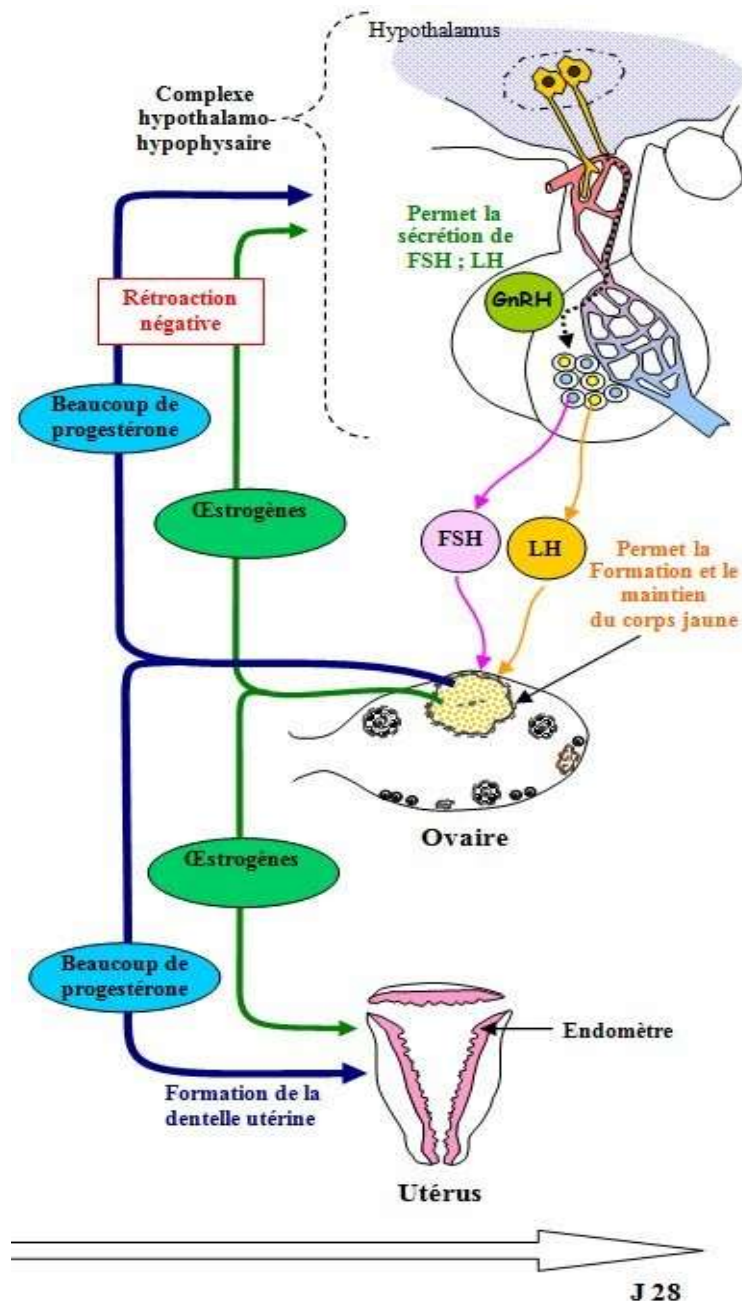


Figure 6 : Illustration des sécrétions de LH et de FSH et de leurs lieux d'action [8]

La figure 6 montre que la LH et la FSH sont synthétisées sous la dépendance de l'hypothalamus qui sécrète une hormone très importante : la GnRH ou gonadolibérine ou Gonadotropin Releasing Hormone. Cette dernière va induire la libération de LH et de FSH délivrées par l'hypophyse, appelée également glande pituitaire, située dans le centre du cerveau.

La FSH va provoquer la sécrétion d'estrogènes par les ovaires de la femme. Ces estrogènes permettent la maturation et la production d'ovocytes en première partie du cycle menstruel, indispensables à la fécondation.

La LH agissant lors de la deuxième partie du cycle permet surtout la formation et le maintien du corps jaune. Cette hormone induit la sécrétion de progestérone par ce corps jaune situé dans les ovaires. Egalement présente chez l'homme, la LH va agir au niveau des testicules pour induire la production de testostérone qui aboutira à la formation des spermatozoïdes, eux aussi indispensables à la fécondation.

Ce système de production hormonale est basé sur une notion importante de « rétrocontrôle négatif » ou « feedback » permettant la régulation des sécrétions. En effet, lorsque les taux d'estrogènes et/ou de progestérone sont trop élevés, l'information remonte jusqu'au centre hypothalamo-hypophysaire afin de réduire la production de FSH et de LH. Inversement, si les concentrations en estrogènes et/ou progestérone sont trop faibles, un signal va induire l'accélération de production de FSH et de LH afin de stimuler davantage les sécrétions hormonales périphériques.

La FSH et la LH permettent également le développement des caractères sexuels secondaires : une voix rauque et une pilosité chez l'homme ; les menstruations et le développement des seins chez la femme.

#### **I.1.2.2.2. Estrogènes [9], [10]**

Les estrogènes appartiennent à une famille d'hormones sexuelles stéroïdiennes ayant pour précurseur commun le cholestérol. Les estrogènes ont la propriété d'être lipophiles, ce qui leur permet de diffuser facilement au travers des membranes biologiques pour aller stimuler des récepteurs nucléaires leur étant spécifiques. Ils sont synthétisés par les ovaires de la femme. Il faut savoir que les hommes en possèdent également, à moindre mesure, provenant du processus d'aromatation de la testostérone circulante. Lors d'une grossesse, le placenta sécrète énormément d'estrogènes, ce qui induit l'augmentation considérable de leur concentration sanguine.

Chez la femme non-ménopausée, les estrogènes agissent sur un grand nombre de tissus de l'organisme : système uro-génital, seins, os du squelette, peau, muqueuses, cœur, cerveau etc... Lorsque la ménopause apparaît, les taux d'estrogènes décroissent, rendant plus sensibles tous ces tissus estrogéno-dépendants.

Il existe trois principaux estrogènes au sein de cette famille :

- l'estradiol ou  $17\beta$ -estradiol ou « E2 » : forme majoritaire, sécrétée par les ovaires chez une femme de la puberté à la ménopause. C'est l'estrogène responsable de l'épaississement de l'endomètre afin d'accueillir, entre autres, une éventuelle grossesse (fig.7) ;

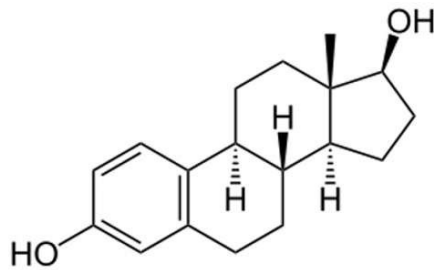


Figure 7 : Molécule d'estradiol [11]

- l'estriol ou « E3 » : sa quantité augmente au cours d'une grossesse car cette forme est surtout sécrétée par le placenta. Chez une femme qui n'est pas enceinte, sa concentration, au cours du cycle menstruel, ne variera que très peu et très rarement (fig.8) ;

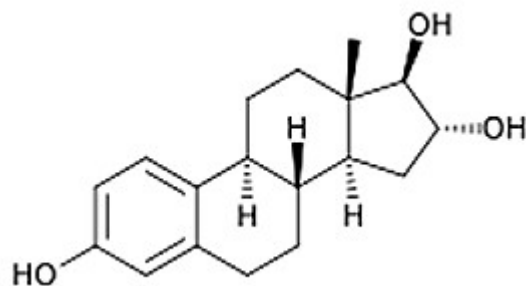


Figure 8 : Molécule d'estriol [12]

- l'estrone ou « E1 » : en période d'activité génitale, l'estrone est sécrétée majoritairement par les ovaires. Tout comme l'estradiol, sa concentration augmente au fil du cycle menstruel et s'accroît encore plus lors d'une grossesse, car le placenta en produit également. De plus, l'estrone est retrouvée plus facilement lors de la période de ménopause suite à l'aromatase de l'androstènedione au niveau hépatique, ce qui est en fait l'estrogène majeur circulant (fig.9).

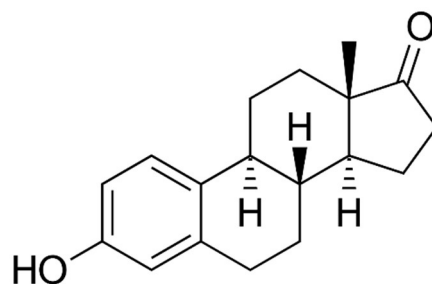


Figure 9 : Molécule d'estrone [13]

L'estradiol est généralement la forme d'estrogènes dosée lors d'un bilan sanguin. En fonction de la phase du cycle, ses concentrations ne seront pas les mêmes. C'est pourquoi, il est important de demander à la patiente la date de ses dernières règles si elle n'est pas enceinte. On retrouve donc des taux compris entre 0,1 et 0,55 nmol/L lors de la phase folliculaire. Ensuite, les concentrations augmentent pour provoquer l'ovulation. Elles sont alors comprises entre 0,35 et 2,2 nmol/L. Chez une femme enceinte, les estrogènes sont présents à des concentrations bien plus élevées, de l'ordre de 24,5 à 110 nmol/L. Pour une femme ménopausée, les taux sont bien plus faibles et compris entre 0,04 et 0,18 nmol/L.

### I.1.2.2.3. Progestérone [14]

La progestérone est une hormone stéroïdienne dérivant de la prégnénolone qui est elle-même issue du cholestérol. Elle a pour formule chimique brute  $C_{21}H_{30}O_2$  (fig.10).

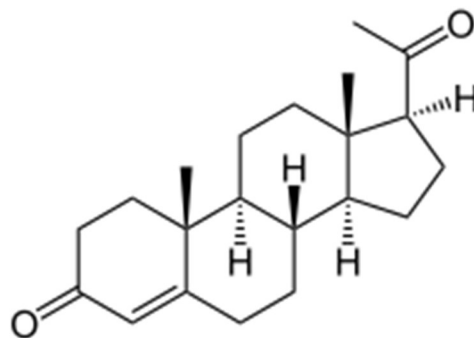


Figure 10 : Molécule de progestérone [15]

La progestérone est majoritairement synthétisée par les cellules du corps jaune, situées au sein des ovaires, mais aussi en petite quantité par les glandes surrénales et accessoirement par le placenta lors d'une grossesse. C'est une hormone ayant un rôle fondamental dans le bon déroulé du cycle menstruel en phase lutéale notamment, mais également pour la survie de l'embryon en cas de fécondation.

Les concentrations sanguines en progestérone évoluent tout au long du cycle menstruel. Durant la phase folliculaire, on la retrouve inférieure à 1,5 ng/mL, puis lors de l'ovulation entre 0,7 et 4 ng/mL. Ce n'est qu'au moment de la phase lutéale, que sa concentration augmente le plus pour atteindre jusqu'à 30 ng/mL. Dans le cas d'une femme enceinte, les taux de progestérone continuent de s'accroître pour atteindre environ 40 ng/mL vers la cinquième semaine d'aménorrhée. À titre indicatif, en fin de grossesse, la progestérone se retrouve à environ 200 ng/mL de sang. Lors de la ménopause, les taux de progestérone diminuent significativement, ce qui contribue à établir le diagnostic lors d'un bilan sanguin complet.

### **I.1.2.3. Les différentes phases d'un cycle [16]**

D'un point de vue hormonal, le cycle menstruel peut également être décomposé en trois phases :

- phase folliculaire : elle débute le premier jour des menstruations et se poursuit jusqu'à l'ovulation ;
- phase ovulatoire : elle se situe en milieu de cycle menstruel et se caractérise par le phénomène ovulatoire proprement dit ;
- phase lutéale : elle commence dès que l'ovulation a eu lieu et se termine lors de l'apparition des menstruations suivantes.

#### **I.1.2.3.1. Phase folliculaire**

C'est la première phase d'un cycle menstruel que l'on peut diviser en deux sous-parties différentes : la phase des règles puis la phase située juste avant l'ovulation (fig.11).

La phase des règles représente le début d'un cycle, très facilement repérable car elle se caractérise par des saignements, plus ou moins importants et durant entre 3 et 8 jours selon les femmes. Le sang évacué correspond à l'élimination de la couche interne de l'utérus, remplie de vaisseaux sanguins et s'épaississant en vue d'une éventuelle grossesse mais qui n'a pas eue lieu. Si grossesse il y a, les règles n'arriveront pas, phénomène qui pourra renseigner une femme vers cette éventualité. En règle générale, les menstruations surviennent selon un cycle plutôt régulier et prévisible. C'est au début de ces dernières que la FSH va commencer à stimuler la production de follicules ovariens afin de débiter la maturation de l'ovule. La concentration de FSH et donc d'estrogènes ne va cesser de croître au fur et à mesure de l'avancée des menstruations jusqu'à l'ovulation.

La phase située avant l'ovulation vient à la suite des règles et elle ne comprend plus de saignements. Au cours de cette dernière, c'est majoritairement la FSH qui intervient en préparant l'épaississement de l'endomètre pour qu'une éventuelle nidation de l'œuf ait lieu, c'est-à-dire son implantation optimale à la paroi utérine. La FSH poursuit aussi le développement des follicules ovariens dans les ovaires. En effet, nombre de follicules vont commencer à se développer, mais seul l'un d'entre eux, appelé « follicule dominant », va comprendre l'ovule qui sera expulsé lors de l'ovulation. Cet ovule va poursuivre sa maturation au sein de ce follicule dominant qui grossit proportionnellement à la poursuite du cycle. Plus ce follicule va grossir, plus il va sécréter des estrogènes, hormones sexuelles féminines. De plus, durant cette phase et en lien avec des taux d'estrogènes très élevés, une sorte de mucus ou « glaire cervicale fertile » apparaît et peut occasionner des pertes claires, visqueuses et blanchâtres dans les sous-vêtements. Cette production de glaire favorise l'avancée et la survie des spermatozoïdes, multipliant donc les chances d'une fécondation.



Figure 11 : Variations hormonales en vue de l'ovulation [17]

### I.1.2.3.2. Phase ovulatoire

La phase ovulatoire correspond à la phase médiane d'un cycle menstruel (fig.12). L'ovulation a lieu en moyenne vers le milieu du cycle autour du 14<sup>ème</sup> jour (de J12 à J16 selon les femmes). Le taux d'œstrogènes est à son maximum, ce qui stimule l'hypophyse qui va induire la sécrétion rapide de LH entraînant un véritable pic de cette dernière. Cette soudaine augmentation de LH provoque la rupture du follicule dominant contenant l'ovule mature engendrant donc sa libération. L'ovule va alors cheminer au travers des trompes de Fallope pour ensuite arriver au sein de l'utérus pour potentiellement être fécondé par un spermatozoïde. Sa durée de vie est estimée à environ 24 heures. Afin de déterminer avec plus de précision la date exacte de l'ovulation, les femmes peuvent utiliser la « méthode des températures ». En effet, la température corporelle augmente d'à peu près 1°C à l'approche de l'ovulation ce qui peut donc renseigner la femme.

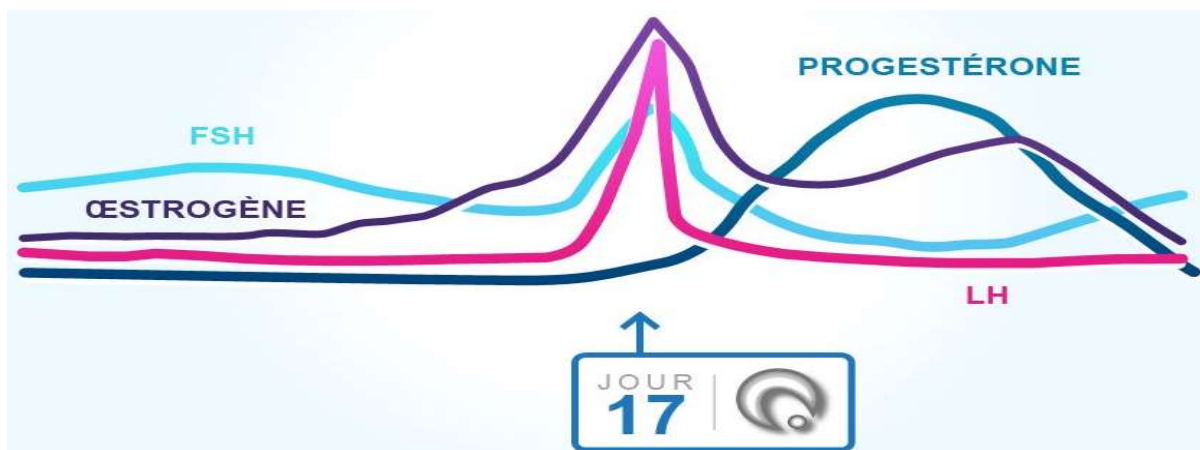


Figure 12 : Variations hormonales pendant la phase d'ovulation [17]

### I.1.2.3.3. Phase lutéale

La phase post-ovulation est la dernière phase d'un cycle menstruel (fig.13). Dans le cas où il n'y a pas eu de début de grossesse, après que l'ovulation ait eu lieu, la mission du follicule ovarien change. Son objectif va être de sécréter de la progestérone. Vu qu'il n'y a pas eu de fécondation, le follicule va dégénérer en corps jaune et le taux de progestérone va chuter, ce qui va provoquer quelques jours plus tard l'apparition des menstruations suivantes. Cette arrivée progressive des règles suivantes va aussi se faire ressentir chez la femme par l'apparition de symptômes caractéristiques tels que des douleurs dans les seins, une irritabilité ou une tendance à la dépression. Cet ensemble de symptômes constitue ce qui est appelé « syndrome prémenstruel ». De ce fait, un nouveau cycle peut alors commencer.



Figure 13 : Variations hormonales en fin de cycle sans fécondation antérieure [17]

Dans le cas particulier d'un début de grossesse (fig.14), la phase post-ovulation est indispensable pour nourrir l'œuf fécondé. Une fois la fécondation réalisée, l'ovule doit réussir à s'implanter dans la muqueuse utérine. L'implantation se déroule en moyenne une semaine après la fécondation c'est-à-dire à J+7. L'augmentation du taux de progestérone va renforcer la muqueuse utérine pour permettre à l'embryon de mieux s'y développer. Dès que cette étape est réalisée avec succès, le corps de la femme va initier la production d'une nouvelle hormone : la Gonadotrophine Chorionique Humaine (HCG). Celle-ci va forcer le follicule désormais vide à continuer de produire les estrogènes et la progestérone nécessaires au maintien de l'embryon et afin d'éviter les menstruations suivantes qui élimineraient avec elles l'ovule fécondé. Le follicule continuera de sécréter ces hormones jusqu'à ce que le placenta prenne le relais. De ce fait, la grossesse sera maintenue et pourra évoluer dans de bonnes conditions.



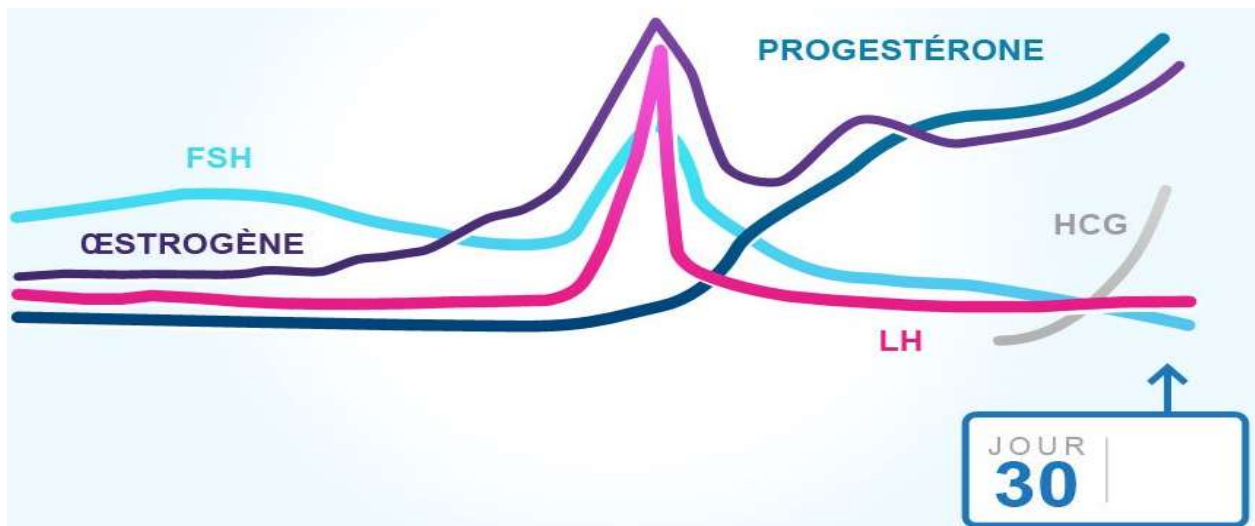


Figure 14 : Variations hormonales en fin de cycle avec présence d'une fécondation antérieure [17]

En résumé (fig.15), le cycle menstruel des femmes peut être scindé en plusieurs phases sous la dépendance d'hormones caractéristiques :

- une phase folliculaire dirigée par la sécrétion d'estrogènes ;
- une phase ovulatoire où un pic de LH a lieu ;
- une phase lutéale sous la dépendance de la sécrétion de progestérone.

Au sein des ovaires, plusieurs changements s'opèrent :

- des follicules se développent, puis un « dominant » est sélectionné avec son ovule mature à l'intérieur ;
- le follicule libère son ovule qui va cheminer jusqu'à l'utérus en passant par les trompes de Fallope ;
- s'il n'y a pas de fécondation, le follicule dégénère progressivement en corps jaune ;
- s'il y a eu fécondation, l'ovule va s'implanter dans la muqueuse utérine sous la dépendance des sécrétions du follicule.

L'épaisseur de la muqueuse utérine, l'endomètre, varie fortement tout au long du cycle :

- lors de la phase des menstruations, l'endomètre est éliminé à travers les saignements durant 3 à 5 jours environ ;
- dans la continuité du cycle, son épaisseur augmente au fur et à mesure pour être de nouveau éliminé lors des règles suivantes.

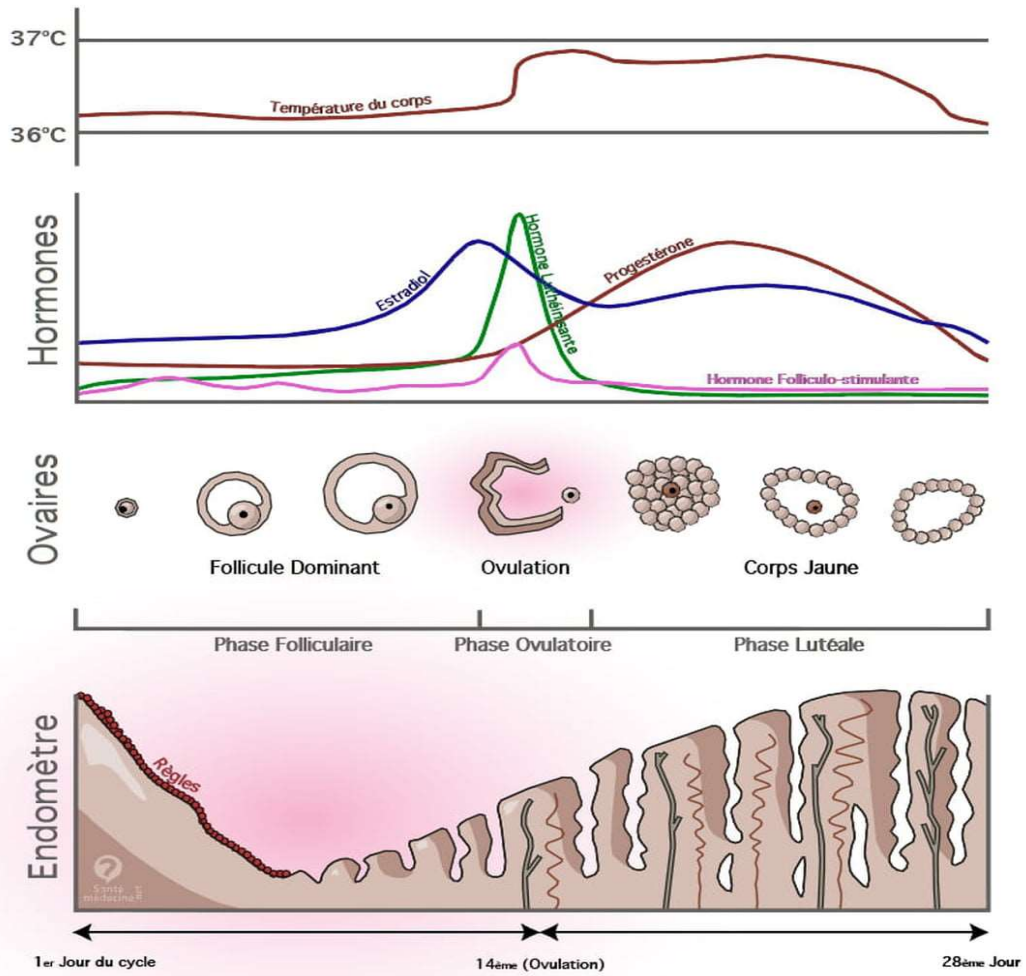


Figure 15 : Diverses phases s'opérant lors d'un cycle menstruel [18]

## **I.2. L'installation progressive de la ménopause et l'arrivée de ses symptômes**

L'installation progressive de la ménopause correspond au passage de la vie fertile à une vie désormais stérile. C'est un cap difficile à franchir physiquement mais aussi psychologiquement. De multiples symptômes apparaissent, non pas systématiquement mais fréquemment, altérant alors la qualité de vie d'une femme.

### **I.2.1. Identifier et déceler la ménopause**

L'apparition de ces symptômes permet d'aiguiller vers un diagnostic de périménopause ou de ménopause déjà installée. En règle générale, chaque femme s'avère différente. Leurs ménopauses arrivent à des âges distincts, avec l'apparition d'un ou plusieurs symptômes, voire aucun dans certains cas, le tout à des intensités différentes nécessitant parfois un recours médicamenteux pour freiner les retentissements.

#### **I.2.1.1. Définition et épidémiologie [6]**

On désigne par ménopause l'instant où les règles se sont arrêtées définitivement. Il n'est pas toujours facile de déterminer ce moment puisqu'une ou plusieurs menstruations sporadiques peuvent encore survenir après une période d'aménorrhée de quelques mois. Le diagnostic de ménopause est donc rétrospectif devant la constatation d'une aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à 12 mois consécutifs.

La ménopause survient généralement vers 50-52 ans en France. Dix millions de femmes seraient concernées. L'espérance de vie féminine est actuellement située autour de 85 ans, ce qui signifie qu'une femme passera donc plus d'un tiers de sa vie pendant cette période.

La ménopause est un moment important dans la vie d'une femme. La disparition définitive de ses menstruations est souvent perçue comme une libération ou une délivrance. Pour autant, cette nouvelle vie peut fréquemment s'accompagner de troubles jusqu'alors inconnus. Il est donc important d'apprécier les manifestations présentes dans cette étape cruciale mais inévitable afin de juger de l'opportunité d'un traitement préventif et/ou d'explorations particulières.

#### **I.2.1.2. Une période charnière : la périménopause [19]**

La périménopause précède l'arrivée de la ménopause et constitue une étape de transition particulière dans la vie des femmes. Celle-ci peut être caractérisée par deux périodes successives :

- la première se situe avant que les règles ne cessent ;
- la seconde correspond à l'année suivant les dernières menstruations.

L'âge médian du déclenchement de la périménopause se situe autour de 47 ans et elle peut durer en moyenne 4 ans. Il a été démontré que sa durée était très influencée par divers facteurs : l'âge de début des troubles du cycle, l'ethnie, l'IMC etc...

La périménopause résulte de l'altération des fonctions exocrine et endocrine des ovaires responsables de grandes fluctuations hormonales. Son diagnostic est surtout basé sur la clinique en relevant des potentiels raccourcissements ou irrégularités de cycle ainsi que d'autres signes attestant d'une hyper puis d'une hypo-estrogénie. Durant cette phase, aucun dosage hormonal n'est en réalité ni conseillé ni nécessaire en raison de l'importante variabilité de ces hormones qui fluctuent sans cesse. Cependant, un examen pelvien reste envisageable afin de constater le niveau d'imprégnation des muqueuses, notamment celle du vagin. Aucun traitement n'est recommandé en l'absence de symptômes. Si ces derniers deviennent trop gênants, un traitement hormonal pourra être mis en place après évaluation complète de la situation et des antécédents de la femme concernée.

Il est possible de scinder la période de périménopause en trois grandes phases distinctes mais successives qui aboutiront à la ménopause proprement dite, dès lors que les menstruations auront définitivement disparu.

#### **I.2.1.2.1. Première phase : « phase folliculaire courte » ou raccourcissement des cycles**

Cette phase est induite par la diminution progressive du capital folliculaire ovarien et de l'appauvrissement de la qualité des ovocytes. Une augmentation de la sécrétion de FSH va avoir lieu indépendamment de la sécrétion de LH, ce qui prouve que les rétrocontrôles inhibiteurs exercés par les ovaires sur les sécrétions hypophysaires diffèrent. Des répercussions sur le déroulé du cycle menstruel sont bien visibles. En effet, du fait que la phase folliculaire soit raccourcie (9 - 10 jours), le cycle sera dorénavant plus court (< 25 jours) et l'ovulation plus précoce. À l'inverse, la phase lutéale restera inchangée.

Ce début de périménopause est aussi à l'origine de symptômes et de pathologies annexes dues directement à l'hyper-estrogénie provoquée. Cette dernière est souvent responsable de l'apparition de mastodynies, troubles de l'humeur, troubles digestifs, asthénie, céphalées, prise de poids... Ces symptômes peuvent passer inaperçus ou bien être désagréables et invalidant chez la femme concernée, allant jusqu'à altérer sa vie personnelle comme professionnelle. De plus, la périménopause peut engendrer ou aggraver des affections mammaires ou gynécologiques estrogéno-dépendantes telles que des kystes mammaires, des mastodynies, une hyperplasie de l'endomètre, des cancers... Ajouté à cela, il est fréquent de développer des kystes ovariens, le plus souvent bénins, dus à l'accélération de la phase folliculaire.

Du fait que les ovulations persistent toujours, mais de façon variable, il est important que la femme continue de se protéger en maintenant une contraception efficace. Une grossesse est encore possible !

#### **I.2.1.2.2. Deuxième phase : « phase de corps jaune inadéquat »**

Cette deuxième phase se caractérise par la raréfaction des follicules associée à leur mauvaise qualité. La FSH continue d'être sécrétée à des taux élevés mais elle ne parvient plus à assurer la maturation folliculaire nécessaire lors de chaque cycle menstruel. De nouveaux troubles du cycle, différents des précédents, vont apparaître. La phase folliculaire va être plutôt prolongée et associée à une phase lutéale relativement courte (10 à 12 jours). Par conséquent, les cycles se feront de manière aléatoire et leurs durées seront imprévisibles.

L'association de l'élévation de la FSH à la diminution de la progestérone plasmatique provoque l'apparition ou l'accentuation des symptômes cliniques vus précédemment lors de la première phase, très estrogéno-dépendants.

Les ovulations ne surviennent plus que de façon anecdotique et elles sont de moins bonne qualité. Le corps jaune devient inadéquat car il ne sécrète plus qu'une moindre quantité de progestérone. Tout ceci induit une baisse significative de la fertilité. Toutefois, une ovulation de qualité suffisante peut survenir à tout moment rendant possible une éventuelle grossesse. C'est pourquoi, le maintien d'une contraception efficace est largement recommandé.

### I.2.1.2.3. Troisième phase : allongement des cycles

Cette phase est soumise à l'inefficacité de la FSH. La maturation complète des follicules ne se fait plus. Ils sont devenus résistants à l'hormone. Les cycles menstruels deviennent de plus en plus longs et très irréguliers. Les ovulations et les menstruations sont rares. D'un point de vue hormonal, l'hyper-estrogénie reste toujours présente mais elle sera désormais en alternance avec une hypo-estrogénie. Ce n'est qu'à la ménopause que cette hypo-estrogénie sera complète et définitive. Les symptômes cliniques vont changer pour devenir des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes, des troubles de l'humeur et du sommeil, une sécheresse vaginale, la diminution de la libido...tous en lien avec la carence estrogénique en émergence (tableau 1).

Tableau 1 : Signes d'hyper et d'hypo-estrogénie

<b>Hyper-estrogénie</b>	<b>Hypo-estrogénie</b>
Mastodynies	Bouffées vasomotrices
Ménorragies	Sueurs nocturnes
Prise de poids	Douleurs articulaires
Gonflement abdominal	Frilosité
Troubles de l'humeur	Asthénie
Troubles du sommeil	Troubles de la libido
	Sécheresse vaginale
	Dyspareunie

Sur le plan de la fertilité, des ovulations peuvent encore survenir mais que très rarement. Il est important de rester encore vigilante à l'arrivée d'une grossesse. La contraception est encore de mise.

### **I.2.1.3. Eléments de diagnostic**

Pour effectuer correctement le diagnostic de périménopause ou de ménopause chez une femme, il est important d'allier un interrogatoire précis et complet à un examen clinique, passant bien entendu par l'examen gynécologique entre autres.

#### **I.2.1.3.1. Interrogatoire [6]**

Chez le gynécologue ou chez le médecin généraliste, une femme devra répondre à un certain nombre de questions posées par le professionnel. En effet, ce dernier recherchera, en premier lieu, l'association de plusieurs signes d'appel et climatériques, qui seront :

- âge (autour de 50 ans) ;
- aménorrhée depuis quelques mois pour la périménopause contre au moins 12 mois consécutifs pour affirmer une ménopause définitive ;
- bouffées vasomotrices plus ou moins fréquentes et invalidantes. Leur apparition peut se faire aussi bien le jour que la nuit ;
- ressenti de sécheresse vaginale ;
- autres troubles, très dépendants de la femme concernée : troubles de l'humeur et/ou du sommeil, troubles de la libido, douleurs articulaires, céphalées, infections urinaires plus fréquentes etc...

En résumé, en fonction des réponses données, le médecin devra donc vérifier obligatoirement l'existence d'une aménorrhée et jugera de l'importance et l'impact des troubles climatériques dans la vie de la femme. L'éventuelle possibilité de prescrire un traitement pourra alors être réfléchi. Cet interrogatoire seul ne suffit pas à affirmer un état ménopausique. Il devra être accompagné d'examen complémentaires appuyant ou non le diagnostic établi antérieurement lors de ce dernier.

#### **I.2.1.3.2. Examens cliniques et complémentaires [6]**

L'examen clinique débutera par un examen global et général, surtout d'un point de vue extérieur. Le praticien relèvera la tension artérielle de sa patiente, son poids et sa taille. Concernant cette dernière, si une perte de plus de 3 cm est notée, le médecin devra poursuivre ses investigations par la prescription d'un examen d'ostéodensitométrie afin d'avoir une vision plus précise de l'état osseux de sa patiente. De plus, il réalisera un examen rapide de l'état veineux afin de conclure sur l'éventuelle fragilité capillaire impliquant la contre-indication de certains traitements hormonaux.

En complément de cela, un examen gynécologique plus approfondi sera mis en œuvre. Le gynécologue contrôlera la vulve et le col utérin en relevant notamment la présence de glaire qui témoigne de l'imprégnation estrogénique. Puis, il pratiquera un toucher pelvien afin de rechercher d'éventuelles pathologies utérines. Il ne faut pas oublier la palpation des seins pour éliminer la présence de grosseurs anormales.

Associés à ces explorations, un certain nombre d'examens complémentaires est nécessaire afin de confirmer le diagnostic de ménopause. C'est notamment le cas s'il est difficile d'affirmer une aménorrhée ou si le tableau clinique est incomplet ou encore si l'âge de survenue de la ménopause est différent des normes (< 50 ans par exemple).

En règle générale, aucun bilan sanguin exploitant les taux hormonaux tels que ceux de la FSH, de la progestérone ou de l'estradiol n'est en réalité réalisé. Les hormones sont des substances très variables d'un moment à l'autre, ce qui rend les dosages peu fiables mais ils peuvent tout de même servir d'éléments supplémentaires pour affirmer une ménopause bien installée (fig.16).

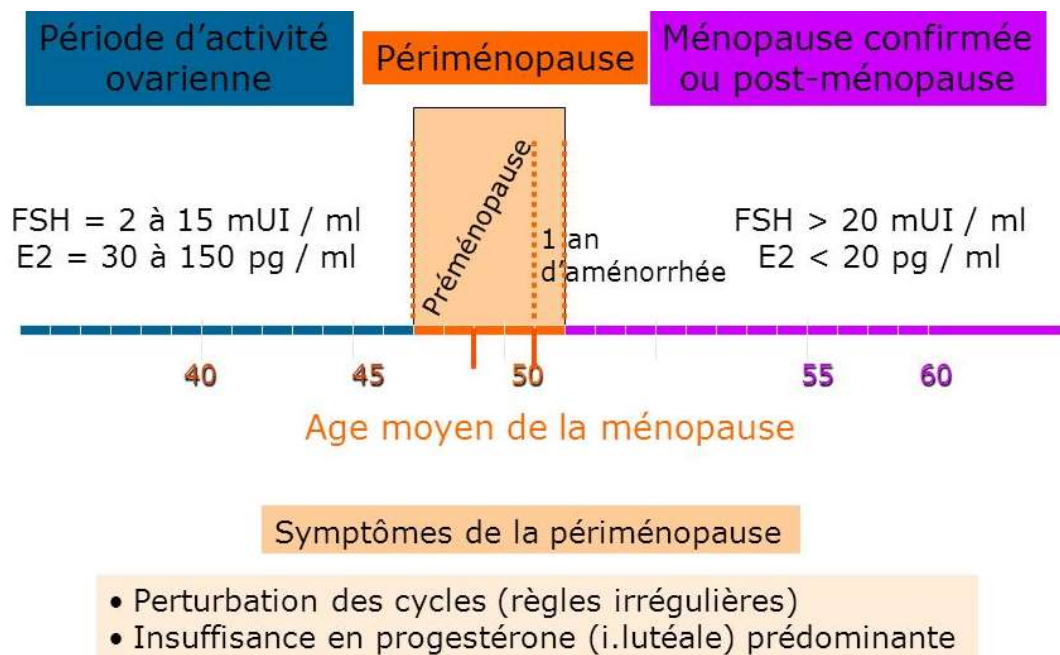


Figure 16 : Chronologie des phases d'activité ovarienne, de périménopause et de ménopause définitive [20]

### I.2.1.3.3. Cas particuliers [19]

Les investigations précédemment décrites constituent le cheminement de base pour pouvoir aboutir au diagnostic le plus juste. Cependant, il existe plusieurs cas particuliers qu'il faut traiter différemment.

Dans le cas d'une femme prenant une pilule contraceptive et ayant donc des règles artificielles, un dosage sanguin hormonal peut être effectué dans la semaine d'arrêt mensuel de sa pilule. Si le taux de FSH est élevé, alors cela signifie que les ovaires ne répondent plus suffisamment à la stimulation. La femme est probablement en cours de ménopause ou bien totalement ménopausée.

Lorsqu'une femme n'a plus ses règles, le médecin peut lui prescrire un test progestatif. Ce dernier implique la prise de progestérone les dix premiers jours du cycle, tous les mois. Si la femme constate l'apparition de menstruations, cela prouve que ses ovaires fonctionnent encore et correctement. Elle n'est donc pas au stade de la ménopause. À l'inverse, si aucun saignement n'apparaît pendant trois mois consécutifs, la ménopause est vraisemblablement en train de s'installer.

En terme d'âge de survenue, jusqu'à 55 ans, si la ménopause n'est toujours pas installée, il est inutile de consulter en l'absence de troubles. Au-delà de 57 ans, le gynécologue s'assurera de l'absence d'un éventuel cancer ou d'une hyperplasie de l'endomètre afin d'éliminer ces causes possiblement responsables de saignements plus ou moins réguliers, pouvant faire songer à des menstruations normales alors que ce n'est pas le cas. Une surveillance de l'endomètre par échographie endovaginale permettra d'examiner plus précisément la muqueuse utérine afin de conclure sur le fait qu'elle présente un aspect satisfaisant et une épaisseur jugée normale.

#### **I.2.1.4. Autres types de ménopauses [19]**

La ménopause précédemment décrite est induite naturellement à un âge compris entre 50 et 52 ans en moyenne. Toutefois, il existe certaines exceptions, que ce soit une avance ou un retard naturels, ou en lien avec des médicaments ou une chirurgie.

Lorsque la ménopause survient avant l'âge de 40 ans, elle est qualifiée de « précoce ». On la retrouve également sous le nom « d'insuffisance ovarienne précoce ». Les étiologies peuvent être génétiques ou auto-immunes, mais sont encore mal déterminées. Le stock folliculaire diminue trop rapidement et précocement et cela entraîne alors ce type de ménopause à un âge bien différent des attentes de la femme.

À l'inverse, une ménopause tardive est une ménopause naturelle mais survenant plus tard que la moyenne, c'est à dire après 55 ans. Il faut veiller à ce que ce retard de déclenchement ne soit pas en lien avec une pathologie sous-jacente telle qu'un cancer. Un suivi médical doit avoir lieu au moins tous les ans afin de pouvoir prendre en charge une pathologie plus lourde de conséquences, si son développement a débuté.

La ménopause iatrogène fait suite à un traitement ovariotoxique qui a provoqué la destruction définitive des follicules ovariens. Certains traitements sont ovariotoxiques ponctuellement comme les anticancéreux. Dans ce cas, la reprise de l'activité ovarienne sera observée après un certain laps de temps post-traitement.

Une ménopause engendrée par une intervention chirurgicale survient lorsque la femme a subi une ovariectomie bilatérale. Par contre, en cas d'hystérectomie conservant l'intégrité de l'un ou des deux ovaires, la production endocrine ovarienne persiste. Il ne faut donc pas uniquement se baser sur l'aménorrhée pour établir le diagnostic de ménopause.



## I.2.2. Syndrome climatérique : un ensemble de symptômes [21]

Le syndrome climatérique intervient chez les femmes en péri-ménopause ou en ménopause déjà installée. Son apparition est due à la carence estrogénique ayant lieu à ce moment donné de la vie d'une femme. Il se compose d'un ensemble de symptômes divers et variés impactant plus ou moins la qualité de vie de la femme concernée (fig.17). On notera la présence majoritaire des bouffées vasomotrices et des perturbations des cycles menstruels qui n'en sont plus vraiment. À cela, peuvent s'ajouter des répercussions notables sur la sphère urogénitale, sur le Système Nerveux Central (SNC) et sur les plans osseux et musculaires, cutanés, morphologiques ou encore cardiaques.

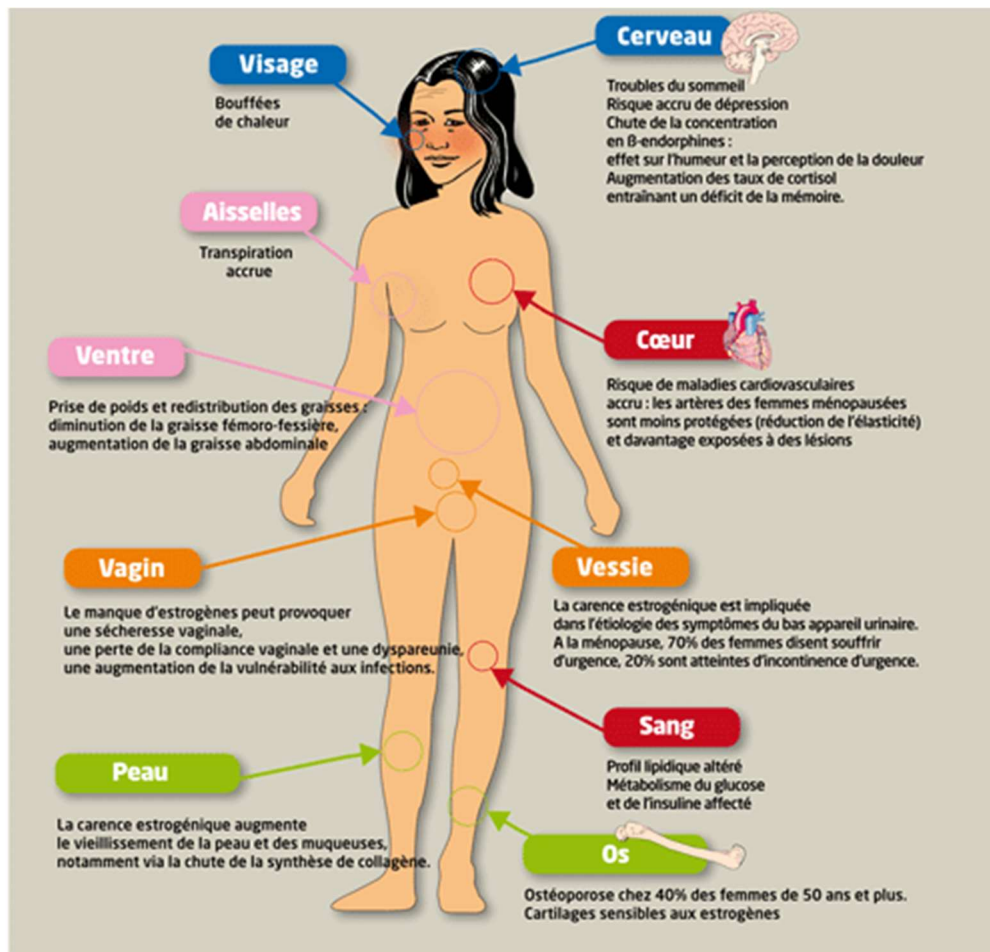


Figure 17 : Les bouleversements physiologiques lors de la ménopause [22]

5 à 20 % des femmes ne verront apparaître aucun de ces symptômes quand d'autres les jugeront supportables. Par contre, nombre d'entre elles diront qu'ils entravent considérablement leur quotidien, que ce soit personnel et/ou professionnel. C'est dans ce cas précis que l'instauration d'un Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) peut s'avérer nécessaire après évaluation de la balance bénéfices/risques. L'évolution des symptômes sera étudiée pour décider ou non du maintien de ce THM. Tout dépend donc de la nature et de l'intensité de ces divers troubles ainsi que de leur impact sur la vie quotidienne des femmes.

### **I.2.2.1. Bouffées vasomotrices**

Les bouffées vasomotrices, plus couramment nommées « bouffées de chaleur », correspondent à une sensation soudaine de chaleur apparaissant au niveau du cou et du visage et s'étendant plus ou moins à l'ensemble du corps. Le plus souvent, elles s'accompagnent d'une rougeur et d'une transpiration excessive et, lorsque la bouffée est passée, des frissons se font ressentir.

Près de 3 femmes sur 4 souffrent de bouffées de chaleur en cours de ménopause. C'est de loin le symptôme le plus gênant, aussi bien de jour comme de nuit. D'ailleurs, la première question posée par le médecin lors d'une consultation liée à la ménopause est : « Avez-vous des bouffées de chaleur ? ». Ce coup de chaud ne prévient pas vraiment, sa fréquence pouvant aller jusqu'à des dizaines de fois par jour, ce qui perturbe le quotidien de la femme. Ces bouffées de chaleur peuvent se manifester pendant 5 à 10 ans en moyenne mais leur fréquence d'apparition est très variable d'une femme à l'autre [23].

La cause de ces bouffées vasomotrices n'est pas clairement établie. Mais le bouleversement hormonal dans le corps semble être l'explication la plus probable. En effet, le mécanisme d'une bouffée de chaleur correspond à une perturbation de la régulation thermique du corps commandée par l'hypothalamus. La chute d'estrogènes joue un rôle dans ce mécanisme de régulation. C'est pour éviter une surchauffe que l'organisme tente de dissiper la chaleur en faisant transpirer. Lors d'une bouffée vasomotrice, une onde de chaleur intense enflamme le visage, le cou et parfois même tout le corps. Le cœur bat plus vite, les vaisseaux sanguins se dilatent et des picotements dans les doigts apparaissent. Sa durée est variable, d'une dizaine de secondes à plusieurs minutes.

Si, à la maison, ces sensations sont plus ou moins gérables, elles peuvent devenir très inconfortables dans le cadre professionnel, d'autant plus si elles sont très marquées. L'impression de rougir et de suer à grosses gouttes laisse à penser que ce symptôme ménopausique est visible de l'extérieur. Lorsqu'elles surviennent pendant le sommeil, ces bouffées de chaleur sont appelées sueurs nocturnes. Elles peuvent être tellement intenses que la femme se retrouve littéralement « trempée » dans le lit. Le réveil est systématiquement déclenché, ne permettant pas un repos récupérateur, et l'épuisement se fait très vite ressentir.

Réduire la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices passe par plusieurs étapes mais, dans tous les cas, il convient de trouver une solution pour aider la femme qui en souffre. Comme il n'y a pas deux femmes semblables, le médecin va décider de la meilleure approche pour éviter les désagréments occasionnés par ces bouffées de chaleur. Il va conseiller des thérapies alternatives (acupuncture, hypnose, méditation, relaxation...), certains produits à base de plantes (notamment celles riches en phytoestrogènes) mais aussi envisager une hormonothérapie substitutive dans les cas sévères. Cette dernière arrive souvent en dernier recours face à la gravité des bouffées vasomotrices. La femme souffre tellement qu'il faut envisager un traitement avec des hormones synthétiques. Au fil des ans, il est de plus en plus prescrit car, rapidement, il s'avère efficace sur les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Ce supplément peut être pris sous forme de pilule, avec une crème ou un gel vaginal, ou bien avec un patch. L'effet d'un traitement à base d'hormones apparaît efficace au vu du soulagement ressenti par nombre de ces femmes qui reviennent faire le point en consultation médicale.

### I.2.2.2. Sphère uro-génitale

Lors de la période de ménopause, toutes les muqueuses de l'organisme de la femme ont tendance à s'atrophier, s'amincir et s'assécher, conséquence de la privation d'estrogènes s'opérant à ce moment-là.

Au niveau du système urinaire, les zones concernées par des perturbations sont la vessie et l'urètre. La vessie se retrouve fragilisée par le vieillissement de ses muscles rendant la dilatation moins importante par rapport à un sujet jeune. L'impact est tel qu'un volume moindre d'urine pourra être contenu en son sein et déclenchera plus rapidement l'envie d'uriner. Ce désagrément porte un nom : la pollakiurie. Les mictions deviennent de plus en plus fréquentes au cours de la journée et aussi de la nuit. À cela, peut s'ajouter de l'urgenterie, c'est-à-dire des envies d'uriner de façon urgente et subite. Les gynécologues nomment ceci comme étant de l'impériosité urinaire. On retrouvera plus couramment le terme d'incontinence urinaire, définie de deux façons. Tout d'abord, l'incontinence dite « d'urgence », qui rejoint le terme d'urgenterie vu précédemment, signifiant l'envie irrésistible d'aller aux toilettes pour uriner sans avoir une grande capacité à se retenir. De l'autre, l'incontinence dite « d'effort » qui se produit lors d'un « choc » brutal : un éternuement, de la toux, un fou rire, un sport particulier etc... [24]

L'urètre, conduit de petite taille acheminant l'urine de la vessie au méat urétral, se retrouve également fragilisé lors de la ménopause. Des bactéries, essentiellement *Escherichia coli*, vont avoir davantage de facilité à remonter le canal pour coloniser la vessie. Ce phénomène est à l'origine du déclenchement d'une infection urinaire. Déjà bien plus courantes chez les femmes que chez les hommes, les infections urinaires, aussi nommées cystites, peuvent se multiplier lors de la ménopause. Les symptômes sont caractéristiques (envies fréquentes d'uriner, petites quantités d'urine à chaque miction, brûlures voire douleurs à la miction, parfois hématurie), rendant le diagnostic médical relativement simple. Lorsqu'elles deviennent très fréquentes, on parle de cystites à répétition qu'il va falloir prendre en charge, soit par traitement antibiotique en phase aiguë, soit par une prévention passant par l'ajout de compléments à base cranberry (gélules, boissons...). Le rôle du pharmacien d'officine est de prodiguer ces conseils de prophylaxie, associés à des règles hygiéno-diététiques supplémentaires : toilette intime avec un savon adapté, boire une quantité suffisante d'eau pour bien drainer et éliminer les potentielles bactéries [24].

Au niveau du système génital, l'un des symptômes les plus caractéristiques, à l'approche de la ménopause, est la variation du cycle menstruel due aux changements hormonaux, visible notamment au niveau des règles. Ces dernières ne sont plus autant régulières qu'elles ne l'étaient auparavant. En plus d'être devenues complètement imprévisibles, leur durée et leur intensité peuvent être perturbées. En effet, chez certaines femmes, on ne va parler que de saignements ponctuels et peu abondants et non plus de règles à proprement dites, alors que chez d'autres, ces saignements s'intensifient pour devenir parfois hémorragiques et durer plusieurs jours voire plusieurs semaines. Dans ce cas précis, on se doute bien de l'impact conséquent sur la vie personnelle et professionnelle de la femme. Sans compter sur le fait que si les quantités de sang éliminées sont trop importantes, la santé en pâtit et une anémie pourra potentiellement être diagnostiquée, engendrant une fatigue notable et non-négligeable. Les troubles des règles, notamment les hémorragies génitales, amènent très fréquemment les femmes à consulter leur médecin généraliste ou leur gynécologue qui procèdera à des examens complémentaires (échographie le plus souvent et

dans un premier temps) pour s'assurer que les saignements ne sont pas dûs à un autre dérèglement génital plus grave (fibrome, cancer utérin...). En fonction des résultats obtenus, le diagnostic pourra être posé et la prise en charge débutée et adaptée au cas de la patiente [25].

Privés de leur imprégnation estrogénique habituelle, le vagin et la vulve sont deux organes impactés par la période de ménopause. Ils s'atrophient et s'assèchent énormément. En effet, le vagin perd notamment en taille et en élasticité et la lubrification naturelle de ses parois diminue. Beaucoup de femmes concernées se plaignent de cette sécheresse vaginale excessive, invalidante en terme de sensibilité et pouvant provoquer des douleurs plus ou moins intenses lors des rapports sexuels, ce que l'on appelle la dyspareunie. Pour pallier ce problème, des gels lubrifiants peuvent être conseillés avant un rapport afin de bien hydrater la muqueuse vaginale et de soulager la femme. Si cela n'est pas suffisant, des formes hydratantes quotidiennes existent, que ce soit des crèmes, des gels ou des ovules. L'hydratation sera plus constante et régulière. Toutefois, si les symptômes persistent et deviennent trop invalidants, une prescription de THM peut avoir lieu, toujours après vérification des risques. Associée à ces phénomènes de sécheresse et/ou de dyspareunie, une baisse de la libido peut se faire ressentir chez la femme, conséquence des nombreux changements hormonaux ayant lieu. Cela provoque un gros bouleversement psychique mais aussi physique ayant des répercussions sur la vie personnelle d'un couple [26].

### **I.2.2.3. Système nerveux central (SNC)**

Au niveau du SNC, la carence estrogénique perturbe notablement certaines fonctions cognitives. Les mécanismes d'action de ces perturbations ne sont pas encore réellement élucidés à ce jour. Toutefois, lors de la période de préménopause ou lorsque la ménopause est bien installée, les femmes se plaignent de troubles du sommeil à type de difficultés à l'endormissement et surtout de réveils nocturnes très fréquents, altérant la qualité et la durée de leur sommeil, le rendant donc moins réparateur et occasionnant une fatigue résiduelle au cours de la journée. Ce sommeil altéré serait en lien avec certains troubles cognitifs tels que des pertes de mémoire flagrantes ainsi que des difficultés à se concentrer sur des périodes longues.

À tout cela, s'ajoutent des troubles de l'humeur qui sont surtout visibles par l'entourage de la femme concernée. Cette dernière se montrera parfois agressive sans raison, parfois euphorique, parfois triste etc... Ceci s'apparente à une bipolarité mais n'est dû qu'à cette perte d'estrogènes arrivant pendant la ménopause. De plus, certaines femmes déclarent des crises d'angoisse, plus ou moins marquées, associées à un début de syndrome dépressif. Il est important pour le pharmacien d'officine, de prendre en compte ces plaintes afin d'épauler ces femmes se sentant en détresse psychologique. Parmi elles, certaines auront besoin d'un accompagnement plus poussé (consultations chez un psychologue, traitements médicamenteux aussi brefs que possible, phytothérapie etc...).

Un autre symptôme neurologique non-négligeable est l'apparition plus fréquente de migraines. Dans une étude américaine parue dans *The Journal of Head and Face Pain*, 3364 femmes, âgées de 35 à 65 ans et souffrant de migraines, ont été classées en trois groupes : les femmes non ménopausées, les femmes en périménopause et celles qui sont déjà ménopausées. Le but était de faire un lien entre l'exacerbation des crises migraineuses et les changements hormonaux s'opérant autour et pendant la ménopause. Les résultats ont montré

que les migraines commençaient à être plus intenses à la fin de la périménopause. En effet, à partir de ce moment, le risque de souffrir de migraines pendant au moins 10 jours par mois augmenterait de 60 % par rapport à une femme non ménopausée. La conclusion de cette étude scientifique a été qu'il y avait bien une corrélation entre l'augmentation des maux de tête à type de migraines et le début de la périménopause. Les symptômes ne s'estompent pas quand la ménopause est définitivement installée. La migraine est une pathologie invalidante et menant souvent à la consultation médicale. Dans le cas précis d'une femme en âge d'être autour de sa ménopause, des traitements à base d'estrogènes peu concentrés aideront à soulager ces maux de tête. Ils peuvent être administrés par voie orale, comme une pilule contraceptive, ou par voie transdermique contenus dans des patchs [27], [28].

#### **I.2.2.4. Autres symptômes ressentis**

Parmi les plaintes des patientes ménopausées, apparaissent les douleurs articulaires et/ou musculaires dans près de 50 % des cas, souvent plus intenses le matin au réveil. Cela ne fait que très peu de temps que les scientifiques ont réussi à faire le lien entre ces douleurs et la période de ménopause. Il a été prouvé que les estrogènes intervenaient dans la transmission de la douleur au niveau cérébral et avaient une activité locale sur les cartilages. La diminution estrogénique s'opérant au moment de la ménopause est donc l'explication même de l'apparition de ces douleurs. Ces dernières sont classées sous le terme de « rhumatismes articulaires ménopausiques ». C'est un symptôme qui sera à surveiller étroitement car ce peut être en lien avec un début d'ostéoporose, très fréquente chez la femme après l'apparition de la ménopause. Pour pallier, dans un premier temps, l'exacerbation de ces douleurs, il est conseillé de pratiquer une activité physique régulière (pas de sport violent) et de se supplémenter suffisamment en calcium et en vitamine D pour renforcer la consolidation des os. Toutefois, si ces méthodes ne sont pas satisfaisantes, certains compléments alimentaires à base de plantes, notamment de l'Harpagophyton, pourraient être conseillés par le pharmacien et testés avant de passer directement à une prescription d'antidouleurs ou d'anti-inflammatoires [29].

Touchant directement l'aspect physique de la femme, et rendant la chose difficile à accepter, un effet plus visible de la ménopause est la prise de poids. Les changements hormonaux (baisse des estrogènes et maintien du faible taux de testostérone) entraînent une nouvelle répartition des graisses au sein de l'organisme. Au lieu de s'accumuler comme d'habitude, en premier lieu, dans les cuisses ou dans les hanches, les graisses vont désormais migrer vers le ventre (accroissement de la graisse viscérale) provoquant une augmentation du tour de taille. De plus, ce bouleversement hormonal induit une moins bonne élimination des graisses associée à une diminution de la satiété (la faim se fait ressentir plus vite et plus souvent), ce qui amplifie la prise de poids. Toutefois, les hormones ne sont pas les seules responsables de ce changement de poids. En effet, il ne faut pas oublier qu'en prenant de l'âge, naturellement, le corps vieillit physiologiquement et perd de sa masse musculaire tout en éliminant moins facilement les calories ingérées. De plus, si la femme est soumise au stress, il y a de fortes chances que son appétit augmente pour compenser ce phénomène. Le grignotage est donc de mise et, pourtant, à éviter. Tout au long de sa vie, mais tout particulièrement à l'approche et pendant la période de ménopause, il est important d'avoir une alimentation saine et équilibrée associée à une activité physique régulière, ce qui limitera cette prise de poids tellement redoutée pour une femme [30].

L'arrivée de la ménopause altère également le plan cutané. En lien avec la chute des taux d'estrogènes chez la femme, la peau s'amincit de 6 % tous les 10 ans à peu près, et perd en élasticité du fait d'une désorganisation des fibres élastiques contenues dans le derme. Au niveau de ce dernier, le taux de collagène diminue d'environ 30 % 5 ans après la ménopause et les fibres de collagène deviennent de plus en plus rares. De plus, l'acide hyaluronique, lui aussi contenu dans le derme, est un élément clé de l'hydratation de la peau, mais il s'amenuise au fil des années, induisant une sécheresse cutanée notable qu'il est important de pallier rapidement. En résumé, la peau d'une femme ménopausée devient plus sensible et beaucoup plus fragile qu'elle ne l'était auparavant. Elle aura tendance à flétrir, à se rider, à changer de texture et à pâlir. Le plus important est de penser à bien nettoyer, hydrater, stimuler et protéger suffisamment sa peau. Il est impératif de prendre soin de sa peau et d'appliquer des produits de parapharmacie adaptés après conseil du pharmacien. Par exemple, des crèmes hydratantes, à appliquer localement, permettront parfaitement l'hydratation. Toutefois, elles devront être associées à des apports hydriques plus conséquents tout au long de la journée pour augmenter la teneur en eau globale dans l'organisme [31].

Au niveau des phanères, on remarquera la chute des cheveux, entraînant, dans des cas extrêmes, une alopecie. Ces derniers deviennent plus fragiles et plus cassants, ce qui explique la diminution de leur nombre. Le cuir chevelu serait moins vascularisé en lien avec la baisse des taux circulants de progestérone. Ce phénomène induirait également une perte de pilosité, aux niveaux axillaire et pubien notamment. À l'inverse, sur le visage, les poils auront tendance à apparaître en plus grand nombre du fait de la domination androgénique par rapport aux concentrations d'estrogènes et de progestérone qui avaient un rôle indirect anti-androgénique. Autres phanères : les ongles. Leur croissance baisse au fil de l'âge (0,5 % par an en moyenne) mais la carence estrogénique les rend, au même titre que les cheveux, fragiles et cassants, surtout ceux des mains. Les ongles des pieds s'épaississent et durcissent, aboutissant très fréquemment à une hyperkératose [31].

En conclusion de cette première partie, nous avons pu aborder tous les changements s'opérant chez la femme en vue de la ménopause. Les cycles menstruels, tellement habituels et prévisibles, évoluent radicalement en passant par différentes phases perturbant sensiblement l'anatomie et le comportement de la femme. La ménopause s'installe progressivement et passe par une période de périménopause menant à l'apparition de symptômes caractéristiques. La périménopause et la ménopause, sont toutes les deux sous la dépendance d'hormones. Que ce soit la FSH, la LH, les estrogènes ou bien la progestérone, toutes ont un rôle déterminant, de par leur dérèglement, dans l'arrivée de ce bouleversement de vie. Le diagnostic est complexe malgré les troubles ressentis au détour de la ménopause. Ils sont très divers et différent d'une femme à une autre. Les plus fréquemment recensés sont tout de même les bouffées de chaleur et les troubles génitaux. Devenant parfois insupportables, le médecin se verra prescrire un traitement hormonal, après vérification de plusieurs paramètres, afin de soulager ces maux tant dérangeants. Toutefois, un traitement à base d'hormones synthétiques n'est pas une fatalité en soi et il doit être initié avec prudence et surveillé de façon régulière pour ne pas exacerber certains risques.

## **II. Ménopause : prise en charge des symptômes et des risques associés**

---

### **II.1. Alternatives thérapeutiques palliant les symptômes ménopausiques**

Lorsque les symptômes vus précédemment deviennent trop contraignants pour une femme, il existe des alternatives thérapeutiques. Parmi celles-ci, on retrouve le Traitement Hormonal substitutif de la Ménopause (THM), le plus souvent très efficace mais pas dénué de dangers, étant donné que ce sont des hormones synthétiques qui sont administrées. Il existe également des traitements pharmacologiques non-hormonaux. De plus, les femmes peuvent avoir recours à des médecines alternatives telles que l'acupuncture ou encore l'hypnose, thérapies douces pouvant limiter certains troubles sans avoir recours à des médicaments. Une autre possibilité est l'utilisation plus naturelle de plantes. La phytothérapie est, de nos jours, très demandée pour contrer nombre de symptômes. Des plantes ont, en effet, démontré leurs bienfaits quand d'autres suscitent encore quelques interrogations.

#### **II.1.1. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM)**

Le traitement hormonal est sans nul doute l'alternative la plus privilégiée pour contrer les symptômes liés à la ménopause. Son objectif thérapeutique est clair mais ses critères d'instauration doivent être respectés. Ce ne sont pas des molécules anodines utilisables chez toutes les femmes. Des exceptions existent et constituent une contre-indication à ce type de traitement.

##### **II.1.1.1. Définition et critères d'instauration**

###### **II.1.1.1.1. Définition**

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ont pour but de pallier la carence estrogénique présente à cette période. En compensant cette hypo-estrogénie, ces traitements permettent de réduire significativement les symptômes associés à la ménopause, notamment les bouffées de chaleurs.

###### **II.1.1.1.2. Interrogatoire et examens [6]**

Avant d'initier un traitement hormonal substitutif, il est nécessaire d'interroger convenablement la patiente, de réaliser un examen clinique et de lui faire passer un certain nombre d'examen complémentaires.

L'interrogatoire de chaque patiente devra être le plus minutieux possible afin d'obtenir le maximum d'informations. Il faudra donc se renseigner sur :

- la date de ses dernières règles ;
- les troubles ressentis, leur importance et leurs impacts dans la vie quotidienne ;
- les traitements en cours ;
- ses antécédents de pathologies vasculaires (phlébite, embolie pulmonaire...) ;
- ses antécédents gynécologiques (fibrome, polype...) ;
- ses facteurs de risque vasculaire : HTA, diabète, dyslipidémie, tabac, alcool, surpoids ou obésité... ;

- ses facteurs de risque osseux pouvant entraîner plus facilement des fractures en lien avec une ostéoporose. Les plus fréquents sont généralement associés à une hyperthyroïdie, une hyperparathyroïdie ou encore une carence en vitamine D ;
- ses antécédents de cancers : de tous types mais surtout d'ordre gynécologique (endomètre, ovaires, seins...) ;
- ses antécédents familiaux vasculaires et carcinologiques.

Le but de toutes ces questions est d'envisager, dans un premier temps, la possibilité d'instaurer un traitement hormonal si nécessaire. Si la patiente présente trop d'antécédents et/ou de facteurs de risques, un THM ne pourra pas être prescrit (trop de contre-indications). Dans un second temps, ces questions permettront d'évaluer les risques allant jusqu'au long terme de la patiente à avoir des complications à la suite de sa ménopause, engendrées par la carence estrogénique. La prévention de ces risques passera par des supplémentations en calcium et en vitamine D par exemple, mais aussi par le respect de certaines règles hygiéno-diététiques.

L'examen gynécologique, permet de s'assurer de l'absence de toute pathologie déjà existante. Pour cela, une échographie pelvienne pourra être utile afin de visualiser l'état du système génital de la femme. De plus, un frottis cervico-utérin sera le plus souvent pratiqué afin d'exclure la présence éventuelle de cellules cancéreuses.

Un examen mammaire par une simple palpation ou par une mammographie permettra d'exclure toute anomalie au niveau des seins.

L'exploration et l'évaluation de l'état du système veineux et cardiovasculaire devront être envisagées pour ne pas induire ou aggraver une pathologie à ce niveau.

Un bilan biologique complet sera réalisé au sein d'un laboratoire d'analyses afin de contrôler plusieurs marqueurs : CT, LDL, HDL, TG (marqueurs lipidiques) ; glycémie (signe de diabète) ; TSH, calcémie et vitamine D (pour l'évaluation des facteurs de risque osseux).

Il se peut qu'une densitométrie osseuse soit demandée s'il existe des facteurs de risque d'ostéoporose.

En fonction des éléments recueillis, et après avoir évalué le rapport bénéfices-risques, la décision pourra être prise d'initier ou non le traitement hormonal. Par exemple, si une patiente possède déjà un antécédent de phlébite, la prescription d'un THM relève d'une contre-indication. À l'inverse, une femme sans antécédents ou facteurs de risques notables sera éligible à l'initiation d'un THM afin de limiter ses troubles.



### **II.1.1.1.3. Choix du traitement et de son administration [19]**

Lorsque l'instauration d'un THM est justifiée et possible chez une femme, plusieurs molécules s'offrent alors au prescripteur. En effet, il existe des THM à base d'estrogènes seuls, à base de progestérone seule ou bien l'association de ces deux classes de molécules. En plus du choix de molécule(s), la voie d'administration de cette ou ces dernière(s) devra être décidée. Majoritairement, on retrouve les THM sous forme orale, mais ils existent également sous forme de patchs, donc par la voie transdermique, ou encore en usage directement local (ovules, crèmes, gels...). La voie d'administration est un paramètre devant être évoqué avec la patiente de façon à choisir la forme avec laquelle elle se sent la plus à l'aise, celle qui est la moins contraignante pour elle, pour qu'elle soit la plus observante possible concernant la prise de son traitement.

À tout cela s'ajoutent différents schémas d'administration de ces THM. Ces derniers seront décidés selon la symptomatologie et un souhait de la femme concernée : veut-elle toujours avoir des règles ou bien les supprimer ?

Dans le premier cas, celui de la conservation de menstruations, le THM sera administré de façon discontinue afin de déclencher les règles selon un cycle menstruel normal. Ce THM s'administrera de J1 à J25 et cette période sera suivie des menstruations.

Dans le second cas, si la femme ne souhaite plus avoir ses menstruations, le THM sera administré de façon continue, sans pause au fil des mois de traitement. Ce choix permet à beaucoup de femmes d'être plus observantes pour la prise de leur THM, mais parfois certaines restent attachées au fait d'avoir toujours leurs règles comme avant.

### **II.1.1.2. THM à base d'estrogènes [19]**

#### **II.1.1.2.1. Estrogènes utilisés**

Les estrogènes utilisés dans le cadre d'un THM ont clairement démontré leur efficacité sur le syndrome climatérique en lien avec la ménopause, et surtout notamment sur les bouffées de chaleur. Ce sont des molécules de choix qui participent pleinement à la compensation de la perte estrogénique durant cette période. Toutefois, les estrogènes ne sont pas dénués de danger. S'ils permettent de soulager la femme du court au long terme, ils sont aussi à l'origine de pathologies bénignes et surtout carcinologiques gynécologiques. La prudence est donc de mise lors de l'utilisation de ces derniers.

Le 17 $\beta$ -estradiol (fig.7 p.28) est l'estrogène le plus répandu sur le marché français. On le retrouve par voie orale, transdermique, locale ou vaginale. C'est un estrogène produit par l'ovaire lors d'un cycle menstruel normal. La substitution moléculaire s'adapte parfaitement avec la réalité de sécrétion hormonale. La métabolisation de cette molécule aboutit à de l'estrone, de l'estriol et du sulfate d'estrone, estrogènes également présents lors d'un cycle normal chez la femme.

On retrouve également, mais seulement par voie orale et moins couramment, le valérate d'estradiol. Cette molécule se rapproche fortement du 17 $\beta$ -estradiol car, lors de son absorption et du premier passage hépatique, elle se scinde en estradiol et en acide valérique (fig.18).

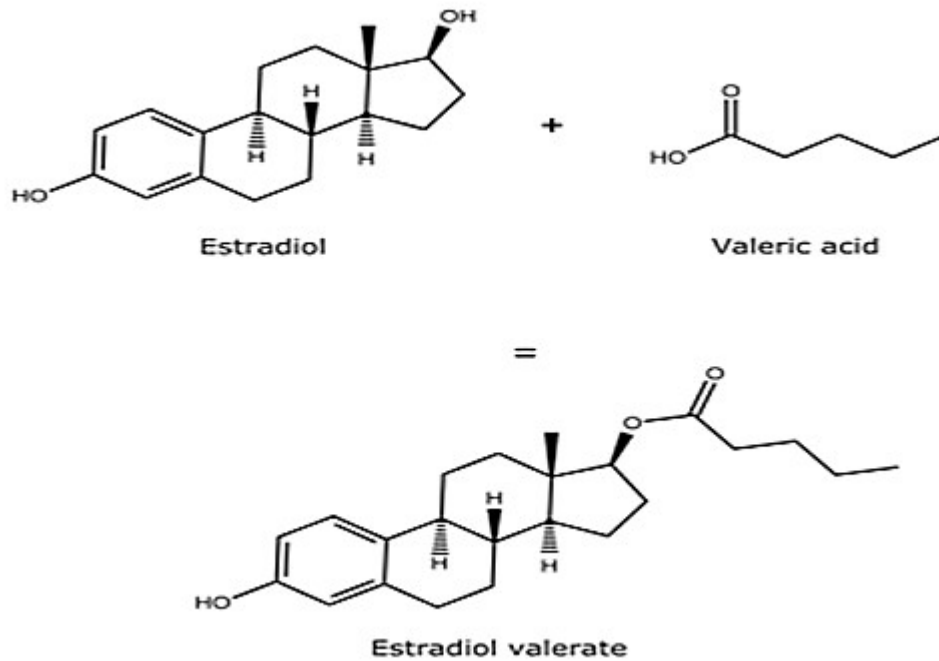


Figure 18 : Métabolisation du valérate d'estradiol en estradiol et en acide valérique [32]

L'estriol (fig.8 p.28) est un estrogène naturel employé en usage local, entrant dans la composition de crèmes. Il est également utilisé par voie vaginale. Bien qu'ayant un effet trophique sur la vulve et le vagin, son action est peu puissante, le rendant inexistant dans une forme destinée à la voie orale.

Enfin, la molécule de promestriène (fig.19) est aussi utilisée seulement par voie locale ou vaginale dans le traitement des troubles trophiques de la vulve et du vagin. Tout comme l'estriol, il n'y a pas d'usage par voie orale disponible sur le marché [33].

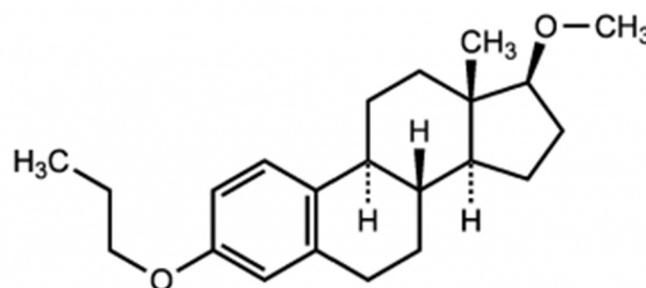


Figure 19 : Molécule de promestriène [34]

### II.1.1.2.2. Voie orale

Les THM commercialisés par voie orale contiennent majoritairement du 17 $\beta$ -estradiol ou du valérate d'estradiol. Comme vu précédemment, ces types d'estrogènes sont parfaitement identiques à ceux sécrétés normalement par les ovaires de la femme au cours de ses cycles menstruels. Leur métabolisation a lieu au niveau hépatique et elle est relativement rapide. Le pic de concentration plasmatique en estrogènes est compris entre 3 à 6 heures après l'administration du THM. Plusieurs spécialités pharmaceutiques sont composées de ces estrogènes (tableau 2).

Tableau 2 : Traitements à base d'estradiol administrés par voie orale

<b>Médicaments</b>	<b>Dosages</b>	<b>Schémas thérapeutiques</b>
17 $\beta$ -estradiol - Estrofem <sup>®</sup> - Oromone <sup>®</sup> - Provames <sup>®</sup>	1 ou 2 mg par comprimé 1 ou 2 mg par comprimé 1 ou 2 mg par comprimé	1 à 2 mg par jour 25 jours par mois ou tous les jours
Valérate d'estradiol - Progynova <sup>®</sup>	1 ou 2 mg par comprimé	1 à 2 mg par jour 25 jours par mois ou tous les jours

### II.1.1.2.3. Voie transdermique et locale

Le 17 $\beta$ -estradiol est le seul estrogène retrouvé dans les dispositifs transdermiques commercialisés en France comme THM. Cette voie d'administration permet d'éviter le premier passage hépatique lors du processus de métabolisation d'un principe actif utilisé par voie orale. En passant outre cette étape, les effets indésirables systémiques des estrogènes par voie orale sont ainsi évités. Les risques métaboliques et les troubles de la coagulation sont donc contournés grâce à cette voie d'administration. Plusieurs spécialités pharmaceutiques contiennent du 17 $\beta$ -estradiol, à des dosages et schémas thérapeutiques différents. Le tout est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 : Traitements à base d'estradiol administrés par voie transdermique

Médicaments	Dosages	Schémas thérapeutiques
Patchs de 17 $\beta$ -estradiol - Dermestril <sup>®</sup> - Oesclim <sup>®</sup> - Thais <sup>®</sup> - Vivelledot <sup>®</sup>	5 dosages délivrant sur 24h : 25 ; 37,5 ; 50 ; 75 ou 100 $\mu$ g (selon les patchs)	1 patch à renouveler deux fois par semaine 25 jours par mois ou toutes les semaines
Patchs de 17 $\beta$ -estradiol - Dermestril septem <sup>®</sup> - Femsept <sup>®</sup> - Thais sept <sup>®</sup>	4 dosages délivrant sur 24h : 25 ; 50 ; 75 ou 100 $\mu$ g (selon les patchs)	1 patch une fois par semaine, 25 jours par mois ou toutes les semaines
Patchs de 17 $\beta$ -estradiol - Estrapatch <sup>®</sup>	3 dosages délivrant sur 24h : 40 ; 60 ou 80 $\mu$ g	1 patch une fois par semaine, 25 jours par mois ou toutes les semaines

Pour une utilisation locale, les estrogènes utilisés varient des voies d'administration vues précédemment. Le 17 $\beta$ -estradiol est toujours présent, mais l'estriol et le promestriène n'étaient pas utilisés par voie orale ou transdermique. Ces deux derniers n'ont pas démontré suffisamment d'effets bénéfiques pour une utilisation par voie orale ou transdermique. C'est pourquoi ils sont surtout employés dans les voies locales. Le but thérapeutique de ces crèmes ou gels est de pallier l'atrophie vulvo-vaginale de la femme en cours de ménopause ou ménopausée. Toutes les formes, spécialités pharmaceutiques et schémas d'administration sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Traitements locaux à base d'estrogènes

Médicaments	Dosages	Schémas thérapeutiques
Gels de 17 $\beta$ -estradiol - Estreva <sup>®</sup> - Oestrodose <sup>®</sup> - Delidose <sup>®</sup>	0,5 mg par pression 0,75 mg par pression 0,5 ou 1 mg par dosette	Gel à appliquer sur une grande surface corporelle (bras, cuisse abdomen) Tous les jours ou 25 jours par mois
Crèmes à base d'estriol - Blissel <sup>®</sup> - Gydrelle <sup>®</sup> - Physiogine <sup>®</sup> - Trophicrème <sup>®</sup>	50 $\mu$ g/g 0,1 g pour 100 g de crème 15 mg par tube 0,1 g pour 100 g de crème	1 application par jour au niveau de la vulve ou du vagin pendant 3 semaines, puis tous les 2 à 3 jours ensuite
Crème à base de promestriène - Colpotrophine <sup>®</sup>	1 g pour 100 g de crème	1 application par jour au niveau de la vulve ou du vagin pendant 3 semaines, puis tous les 2 à 3 jours ensuite

#### II.1.1.2.4. Voie vaginale

La voie vaginale est principalement utilisée dans le traitement des troubles trophiques de la vulve et du vagin chez la femme. C'est une voie locale et interne qui permettra de soulager l'atrophie de ces deux organes survenant très fréquemment lors de la période de ménopause. On retrouve comme formes pharmaceutiques l'anneau, les ovules ou les capsules vaginales. Tout comme pour les crèmes et gels vus dans la sous-partie précédente, les estrogènes utilisés sont les mêmes, pour des raisons identiques. Les formes, spécialités pharmaceutiques et schémas d'administration sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Traitements à base d'estradiol, d'estriol et de promestriène administrés par voie vaginale

Médicaments	Dosages	Schémas thérapeutiques
17 $\beta$ -estradiol - Estring <sup>®</sup>	2 mg par anneau (7,5 $\mu$ g par 24h)	1 anneau tous les 3 mois
Estriol - Physiogine <sup>®</sup>	0,5 mg par ovule	1 ovule 2 à 3 fois par semaine
Promestriène - Colpotrophine <sup>®</sup>	10 mg par capsule vaginale	1 capsule 2 à 3 fois par semaine

### II.1.1.3. THM à base de progestatifs [19]

#### II.1.1.3.1. Progestatifs utilisés

Actuellement, il existe quatre grandes classes thérapeutiques de progestatifs disponibles sur le marché. La plus répandue est la classe de la progestérone naturelle (fig.10 p.29) et de la dydrogestérone (fig.20). Ce sont des molécules à privilégier du fait de leurs très faibles risques de complications, notamment mammaires.

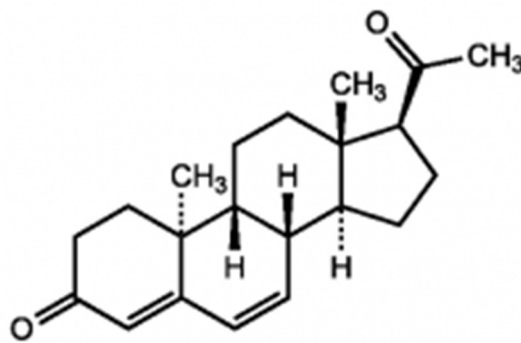


Figure 20 : Molécule de dydrogestérone [35]

On retrouve ensuite les dérivés pregnanes représentés par l'acétate de chlormadinone, la médrogestone, l'acétate de cyprotérone et l'acétate de médroxyprogestérone (cette dernière étant utilisée uniquement en association). Ces molécules exercent un effet anti-estrogénique plus puissant. C'est pourquoi, les dérivés pregnanes sont surtout utilisés chez les femmes ayant des pathologies utérines nécessitant le blocage de l'action des estrogènes qui pourraient les aggraver.

La troisième classe est composée des dérivés norprégnanes tels que l'acétate de nomégestrol et la promégestone. Cette classe ne doit théoriquement pas être prescrite en première intention en raison d'une corrélation avec le développement de pathologies cardiovasculaires.

La dernière classe de progestatifs regroupe des dérivés norstéroïdes représentés par trois molécules : l'acétate de noréthistérone, le diénogest et le lévonorgestrel. Ces molécules ne seront pas administrées seules mais plutôt en association aux estrogènes dans les formes dites « prêtes à l'emploi ».

### II.1.1.3.2. Progestatifs seuls utilisés par voie orale

Les progestatifs seuls sont essentiellement utilisés en première intention chez les femmes n'ayant pas eu recours à une ablation de l'utérus (hystérectomie). La progestérone ou ses assimilés présentent moins de risque d'apparition de pathologies carcinologiques génitales que les estrogènes utilisés seuls. Par voie orale, on retrouve donc la progestérone naturelle, les prégnanes ainsi que les norprégnanes. Les molécules et spécialités pharmaceutiques sont regroupées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des différents progestatifs utilisés par voie orale

Classe thérapeutique	Molécules	Nom commercial	Doses par jour
Progestérone ou assimilée	Progestérone naturelle micronisée	Utrogestan® Estima® Progestan® ProgestéroneGé®	200mg
	Dydrogestérone	Duphaston®	20mg
Prégnane	Acétate de chlormadinone	Lutéran® ChlormadinoneGé®	5 ou 10mg
	Médrogestone	Colprone®	10mg
	Acétate de cyprotérone	Androcur®	50mg
Norprégnane	Acétate de noméggestrol	Lutényl® NomegestrolGé®	3,75 ou 5mg 5mg
	Promégestone	Surgestone®	0,5 ou 1mg

Une étude menée depuis plusieurs années a mis en évidence le lien entre la prise d'un THM à base d'acétate de chlormadinone (Lutéran®) ou d'acétate de noméggestrol (Lutényl®) et la fréquence d'apparition d'un méningiome. Le risque reste faible mais augmente significativement avec l'avancée en âge de la patiente et la durée de prise de ce THM [36].

De ce fait, depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021, tout praticien, qui prescrit à l'une de ses patientes l'une de ces molécules, devra lui remettre :

- Un document d'information lorsque la patiente débute ou poursuit son traitement (cf. **ANNEXE 1 : « Document d'informations à remettre aux patientes qui se verront prescrire de l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) ou de l'acétate de noméggestrol (Lutényl®) »**) ;
- Une attestation d'information annuelle sur le risque de méningiome, à compléter par la patiente en présence de son médecin prescripteur (cf. **ANNEXE 2 : « Attestation d'information annuelle à compléter par la patiente et son médecin prescripteur »**).

Ces documents ont pour objectif de bien informer les patientes ayant recours à ces molécules et à les sensibiliser sur les signes évocateurs d'un début de méningiome. Tout nouveau cas confirmé devra être signalé auprès d'un centre de Pharmacovigilance. De plus, ces deux documents devront être présentés au pharmacien d'officine avant toute délivrance de l'une de ces molécules.

Depuis quelques années et encore aujourd'hui, une autre molécule a subi le même protocole de prescription, délivrance et informations aux patientes. Il s'agit de l'acétate de cyprotérone (Androcur®). Son Service Médical Rendu (SMR) a été jugé modéré en raison de l'apparition de méningiome chez certaines femmes ayant recours au traitement. C'est pourquoi la molécule ne doit pas être utilisée après la ménopause du fait de l'augmentation significative du risque de méningiome. La seule indication possible se trouve chez les femmes non-ménopausées dans la prise en charge de l'hirsutisme induit par une hypoestrogénie. La prudence reste donc de mise lors de la prescription de ce traitement et la délivrance en officine doit être encadrée et seulement réalisée sur présentation des documents d'informations dûment complétés par la patiente et son médecin prescripteur. Ces documents sont similaires à ceux décrits précédemment [37].

#### **II.1.1.4. THM avec estrogènes et progestatifs associés [19]**

Les THM combinant un estrogène et un progestatif sont aussi appelés « formes prêtes à l'emploi ». En effet, les deux molécules se retrouvent au sein de la même forme pharmaceutique, simplifiant leur utilisation. Le progestatif a pour rôle de contrebalancer l'effet de l'estrogène au niveau endométrial et ainsi d'éviter le développement de pathologies à ce niveau. Toutefois, malgré leur simplicité d'usage, ce sont des formes peu prescrites et peu dispensées en officine. Ceci s'explique par le fait qu'il est impossible d'adapter les dosages, que ce soit en estrogènes ou en progestatifs, afin de contrer les symptômes climatiques de la femme. En résumé, aucune adaptation n'est possible contrairement aux estrogènes ou progestatifs administrés seuls où leurs dosages peuvent évoluer en fonction de l'intensité des troubles ressentis. C'est pourquoi, les prescripteurs opteront plutôt pour l'association d'un estrogène et d'un progestatif mais en formes séparées et non combinées.

##### **II.1.1.4.1. Voie orale**

Les combinaisons estroprogestatives commercialisées par voie orale sont à prendre tous les jours sans interruption. C'est un schéma combiné continu ou bien tous les jours mais seulement 21 jours par mois, c'est alors un schéma combiné mais discontinu.

Dans le premier cas, l'administration quotidienne et sans interruption est plutôt réservée aux femmes pour lesquelles les symptômes climatiques ont tendance à réapparaître lors d'une privation hormonale. Le schéma combiné continu peut également être utile chez les femmes migraineuses qui verraient leurs maux s'aggraver si une interruption d'estrogènes avait lieu.

Dans le second cas, l'administration quotidienne 21 jours par mois permet de laisser environ une semaine par mois libre de toute prise d'hormones. Ce schéma combiné discontinu évite l'apparition de saignements intempestifs et imprévisibles qui seraient invalidants pour la femme.

Toutes les spécialités disponibles sur le marché français, ainsi que leurs compositions et leurs schémas d'administration sont listées dans le tableau 7.



Tableau 7 : Associations estroprogestatives par voie orale

<b>Nom commercial</b>	<b>Composition</b>	<b>Administration</b>
Activelle®	Estradiol 1 mg + noréthistérone 0,5 mg	1 comprimé par jour
Angeliq®	Estradiol 1 mg + drospirénone 2 mg	1 comprimé par jour
Climaston®	Estradiol 0,5 mg + dydrogestérone 2,5 mg	1 comprimé par jour
	Estradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg	1 comprimé par jour
	Estradiol 1 mg, puis estradiol 1 mg + dydrogestérone 5 mg	1 comprimé par jour
	Estradiol 2 mg, puis estradiol 2 mg + dydrogestérone 10 mg	1 comprimé par jour
Climene®	Estradiol 2 mg + cyprotérone 1 mg	1 comprimé 21 jours par mois
Divina®	Estradiol 2 mg + médroxyprogestérone 10 mg	1 comprimé 21 jours par mois
Duova®	Valérate d'estradiol 1 mg + médroxyprogestérone 2,5 mg	1 comprimé par jour
	Valérate d'estradiol 1 mg + médroxyprogestérone 5 mg	1 comprimé par jour
	Valérate d'estradiol 2 mg + médroxyprogestérone 5 mg	1 comprimé par jour
Kliogest®	Estradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg	1 comprimé par jour
Novofemme®	Estradiol 1 mg, puis estradiol 1 mg + noréthistérone 1 mg	1 comprimé par jour
Trisequens®	Estradiol 2 mg, puis estradiol 2 mg + noréthistérone 1 mg, puis estradiol 1 mg	1 comprimé par jour

#### II.1.1.4.2. Voie transdermique

Il existe deux associations estroprogestatives utilisées par voie transdermique, elles sont présentées dans le tableau 8.

La première spécialité (Femseptcombi®) consiste à poser un patch délivrant 50 µg d'estradiol par 24 h toutes les semaines pendant 15 jours (soit la nécessité de deux patchs). Puis, durant les 15 jours qui suivent, un patch contenant 50 µg d'estradiol par 24 h + 10 µg de lévonorgestrel par 24 h devra être appliqué toujours au rythme d'un patch par semaine (soit la nécessité de deux patchs). En résumé, seul un estrogène sera administré les 15 premiers jours, puis ce même estrogène en association avec une molécule progestative les 15 jours suivants.

La seconde spécialité (Femseptvevo®) se trouve être plus facile d'emploi. En effet, chaque patch contient à la fois un estrogène (l'estradiol) et un progestatif (le lévonorgestrel). Leurs dosages au sein de chaque patch ne varieront pas en fonction des semaines et la posologie d'administration sera d'un patch par semaine (soit la nécessité de quatre patchs identiques pour le mois). Cette forme évite les éventuelles erreurs entre les divers patchs au sein d'une même boîte comme dans la spécialité Femseptcombi®.

Tableau 8 : Associations estroprogestatives par voie transdermique

<b>Nom commercial</b>	<b>Composition</b>	<b>Administration</b>
Femseptcombi®	2 patchs délivrant 50 µg d'estradiol par 24 h, puis 2 patchs délivrant 50 µg d'estradiol par 24 h + 10 µg de lévonorgestrel par 24 h	1 patch par semaine : d'abord avec estrogène seul pendant 15 jours puis estrogène et progestatif pendant 15 jours
Femseptvevo®	50 µg d'estradiol par 24 h + 7 µg de lévonorgestrel par 24 h	1 patch par semaine

### II.1.1.4.3. Voie vaginale

La voie vaginale regroupe deux spécialités aux compositions identiques (tableau 9). Elles contiennent à la fois de l'estriol (estrogène), de la progestérone et un nouveau composé : le bacille de Döderlein. C'est une bactérie saprophyte se nourrissant de cellules mortes au niveau vaginal. En cas d'absence de la bactérie, les infections (de type mycoses...) se développent plus facilement que lorsque le bacille est présent en quantité suffisante, signe de la bonne santé de la flore vaginale [38].

Tableau 9 : Associations estroprogestatives existant par voie vaginale

Nom commercial	Composition	Administration
Florgynal®	Bacille de Döderlein (341 mg), estriol (0,2 mg), progestérone (2 mg)	1 gélule vaginale 2 à 3 fois par semaine
Trophigil®	Bacille de Döderlein (341 mg), estriol (0,2 mg), progestérone (2 mg)	1 gélule vaginale 2 à 3 fois par semaine

### II.1.1.5. Contre-indications au THM [19]

Avant d'initier un traitement hormonal substitutif, il est indispensable de s'assurer de l'absence absolue de contre-indications qui mettraient la santé de la femme en danger. Un interrogatoire, suivi ou non d'examen cliniques permettra de mettre en lumière différents types d'antécédents, personnels ou familiaux, qui conduiraient à la contre-indication d'un THM.

Les antécédents personnels sont majoritairement constitués de toutes les pathologies, dites « estrogéno-dépendantes », dans lesquelles on retrouve les cancers du sein, de l'endomètre et parfois de l'ovaire. Dans ce cas, aucun THM ne devra être initié chez ce type de patientes. De plus, on retrouve également tous les antécédents de pathologies vasculaires : accidents ischémiques ou cérébraux, maladies thromboemboliques, thrombophilie... Mais ce n'est pas tout. Plusieurs facteurs de risques vasculaires rentrent aussi en ligne de compte et peuvent mener à l'interdiction de prescrire un THM à certaines femmes. C'est notamment le cas du surpoids, du tabagisme, de l'HTA, des migraines, des dyslipidémies etc... Il existe d'autres contre-indications mais beaucoup plus rares : certaines maladies hépatiques, saignements inexplicables, tumeurs cérébrales etc...

Aux antécédents personnels, peuvent s'ajouter, ou non, des antécédents familiaux. Tout antécédent de cancer estrogéno-dépendant chez un membre de la famille est un élément à prendre en compte dans le choix de prescrire un THM. Le nombre de cas ainsi que l'âge de survenue de ces pathologies influencent également la décision. Concernant les antécédents familiaux de maladies vasculaires, il en est de même, tout est à prendre en considération. Parfois, pour des événements vasculaires veineux trop fréquents dans l'entourage, un bilan complet de l'hémostase pourra être réalisé afin de mener une recherche d'anomalie congénitale de la coagulation.

En résumé, tout antécédent, que ce soit personnel ou familial, de pathologies estrogéno-dépendantes ou vasculaires doit mener le prescripteur à évaluer les bénéfices et les risques d'un THM chez les patientes concernées, sachant qu'un grand nombre d'entre elles constituent une contre-indication formelle.

#### **II.1.1.6. Surveillance du THM [19]**

La mise en place d'un THM nécessite une surveillance particulière. En effet, il ne suffit pas de prescrire une ou plusieurs molécule(s) et de laisser la patiente sans suivi. Cette dernière doit être auparavant informée des signes de surdosage et de sous-dosage afin de prévenir son médecin prescripteur au plus vite si l'un d'entre eux apparaît. En cas de surdosage, des mastodynies, des saignements inopportuns, des douleurs pelviennes ou encore des céphalées peuvent être ressentis. À l'inverse, en cas de sous-dosage, ce seront surtout des symptômes semblables à ceux occasionnés par la ménopause, étant donné que la supplémentation hormonale n'est pas suffisante. La femme relèvera donc des bouffées de chaleur, des troubles de l'humeur et du sommeil, des douleurs articulaires, une sécheresse vaginale etc... La plainte concernant l'un de ces symptômes doit amener le prescripteur à adapter son traitement initialement mis en place. Il pourra effectuer un changement de dosage ou de posologie ou encore changer de molécule(s).

La surveillance du THM passe également par le dépistage d'éventuelles pathologies induites par ce dernier (kystes ou masses mammaires, cancers gynécologiques...). La balance bénéfices/risques doit toujours être positive pour la patiente concernée et réévaluée au minimum tous les ans. En définitive, le THM doit soulager les symptômes de la femme tout en ne créant pas de pathologies annexes.

Concernant la durée de mise en place d'un THM, les spécialistes estiment que 5 ans est la durée habituellement recommandée. Au-delà de ces années, les risques d'apparition de pathologies associées deviennent plus élevés que les soulagements des symptômes de la ménopause. Le THM doit être bien utilisé pendant une durée non-excessive. L'éducation de la patiente devient alors primordiale pour une bonne utilisation et les conseils du pharmacien sont nécessaires en complément des explications prodiguées par les médecins.

#### **II.1.1.7. Cas particulier de la Tibolone [19], [39]**

La tibolone est une molécule retrouvée dans la spécialité LIVIAL<sup>®</sup>, au dosage de 2,5 mg. Cette molécule est un THM qui a pour but de compenser la carence en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an, et pour lesquelles les symptômes de la ménopause deviennent invalidants dans leur vie quotidienne (bouffées de chaleur notamment).

L'administration se fait par voie orale en une prise quotidienne, si possible à la même heure chaque jour comme une pilule contraceptive classique. A chaque fin de plaquette, une nouvelle devra être débutée directement. Il n'y a pas d'arrêt entre des plaquettes différentes.

Après administration, la tibolone est métabolisée en trois composés jouant des rôles hormonaux bien différents :

- 3 $\alpha$ -OH-tibolone
  - 3 $\beta$ -OH-tibolone
  - isomère 4 $\Delta$  : métabolite avec une activité à la fois progestative et androgénique.
- } Métabolites ayant une activité estrogénique

Dans le cas où la tibolone vient d'être initiée en relais d'un THM précédent, il sera important de :

- débuter la tibolone à la fin des règles si le THM précédent provoquait des règles (THM avec règles) ;
- débuter la tibolone en relais d'un THM sans règles, sans attendre.

Tableau 10 : Fréquence et nature des effets indésirables de la tibolone

Fréquence des effets indésirables	Nature des effets indésirables
Fréquents (jusqu'à 1 femme sur 10)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleurs mammaires</li> <li>- Douleurs à l'estomac</li> <li>- Pilosité augmentée</li> <li>- Saignements sporadiques</li> <li>- Inflammation de la vulve, démangeaison</li> <li>- Frottis de col anormal</li> <li>- Prise de poids</li> </ul>
Peu fréquents (jusqu'à 1 femme sur 100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rétention d'eau</li> <li>- Troubles gastriques</li> <li>- Inconfort mammaire</li> <li>- Infections vaginales</li> </ul>

## II.1.2. Traitements non-hormonaux

Lorsqu'un THM ne peut pas être initié ou bien lorsque la femme ne veut pas d'un traitement à base d'hormones, plusieurs possibilités non-hormonales s'offrent encore à elle. Ce sont notamment un traitement pharmacologique (Abufène®), l'homéopathie, les médecines douces ainsi que le recours à la phytothérapie par l'utilisation de plusieurs plantes médicinales.

### II.1.2.1. $\beta$ -alanine [40]

L'Abufène® est le seul médicament non-hormonal indiqué contre les bouffées de chaleur apparaissant lors de la période de ménopause. Sa molécule active est la bêta-alanine. C'est un acide aminé qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur des bouffées de chaleur. La bêta-alanine s'opposerait à la décharge brutale d'histamine, sans bloquer les récepteurs H1. Malgré cela, le mécanisme d'action plus précis reste vague et non-établi parfaitement.

Après avoir obtenu son AMM en septembre 1991, son remboursement par la Sécurité Sociale a très vite été supprimé à la suite d'études ne démontrant pas une efficacité notable en comparaison à un placebo. Cet arrêt de prise en charge en fait un médicament non soumis à la prescription médicale et les patientes peuvent en disposer librement après conseil du pharmacien [41]. C'est un médicament relativement bien toléré par l'organisme. Le seul désagrément éventuel possible est l'apparition de picotements dans les doigts qui se font ressentir dans les 45 minutes après sa prise.

La posologie journalière usuelle est de 1 à 2 comprimés de 400 mg mais elle peut parfois être augmentée à 3 comprimés sur la même journée. En temps normal, son administration va se faire sur une durée allant de 5 à 10 jours jusqu'à la disparition des bouffées de chaleur. Dès lors qu'elles réapparaîtraient, une nouvelle cure similaire deviendrait nécessaire. L'Abufène® n'entraîne aucune accoutumance pharmacologique. C'est pourquoi le traitement peut être prolongé au-delà de ces durées recommandées durant l'intégralité des périodes composées des bouffées vasomotrices.

### II.1.2.2. Homéopathie

Bien que désormais totalement déremboursée par la Sécurité Sociale, l'homéopathie reste une alternative au traitement des troubles fonctionnels en lien avec la ménopause. Certaines femmes souhaitent essayer cette option avant de réellement essayer un traitement hormonal si le soulagement n'était pas satisfaisant. L'avantage de l'homéopathie est qu'elle ne présente aucune contre-indication formelle avec un autre traitement et elle ne provoque pas d'effets indésirables notables.

Commercialisée depuis plusieurs années par le laboratoire BOIRON®, la spécialité ACTHÉANE® est la plus utilisée. Elle est en vente libre et ne nécessite aucune prescription médicale pour être obtenue. La spécialité est constituée de cinq souches homéopathiques contenues dans des comprimés de 250 mg :

- *Actaea racemosa* 4 CH : 0,5 mg par comprimé ;
- *Arnica montana* 4 CH : 0,5 mg par comprimé ;
- *Glonoinum* 4 CH : 0,5 mg par comprimé ;
- *Lachesis mutus* 5 CH : 0,5 mg par comprimé ;
- *Sanguinaria canadensis* 4 CH : 0,5 mg par comprimé.

Le traitement doit généralement s'étaler sur trois mois consécutifs pour être efficace. La posologie journalière sera comprise entre 2 à 4 comprimés à sucer lentement et en dehors des repas pour une efficacité plus importante. La posologie est à adapter en fonction des symptômes. La prise des comprimés peut se prolonger au-delà des trois mois de traitement initialement prévus si les femmes se sentent soulagées par ce traitement [42], [43].

### II.1.2.3. Médecines alternatives

Chaque femme vit la période liée à la ménopause de façon différente. Il n'est pas rare que certaines aient recours aux médecines alternatives pour les accompagner durant cette période, le but étant de passer ce cap plus ou moins difficile de façon harmonieuse afin d'en diminuer les symptômes et leur intensité.

Dans cette catégorie de femmes faisant appel aux médecines alternatives, on en retrouve qui présentent des symptômes supportables ne nécessitant aucun traitement par hormonothérapie, mais aussi certaines qui ne souhaitent pas prendre de médicaments sur une durée prolongée tout comme des femmes qui supportent difficilement un traitement substitutif.

En 1996, l'acupuncture a été utilisée pour traiter les troubles de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur. Depuis, cette pratique s'est élargie montrant son efficacité dans l'accompagnement des patientes pour les soulager des symptômes récalcitrants liés à la ménopause [44]. L'acupuncture fait désormais partie des thérapies qui offrent une opportunité pour retrouver un certain confort. Sans aucun effet secondaire, elle rétablit un équilibre fonctionnel souvent rapidement [45].

L'hypnose s'avère aussi profitable. En agissant sur le système nerveux sympathique, elle permet de limiter la transpiration réduisant ainsi l'intensité des bouffées de chaleur voire même les fait disparaître [46].

La méditation et la relaxation peuvent aussi être efficaces, techniques agissant également sur la gestion du stress et de l'anxiété liés à ce chamboulement corporel.

#### II.1.2.4. Phytothérapie

L'OMS reconnaît l'efficacité de plusieurs plantes pour soulager les symptômes liés à la ménopause. Les plus répandues sont celles contenant des phytoestrogènes. Ces derniers sont représentés majoritairement par les isoflavones et ils miment l'activité estrogénique défaillante lors de la ménopause. Toutefois, aucun réel soulagement n'a été démontré d'un point de vue médical et ces phytoestrogènes sont contre-indiqués en cas d'antécédent de cancers hormono-dépendants et ils peuvent interférer avec d'autres médicaments et ainsi aggraver d'autres troubles. Pourtant, bon nombre de plantes conseillées pour soulager les symptômes liés à la ménopause sont présentes dans une pharmacie [47].

Le Gattilier (fig.21), *Vitex agnus-castus* (L.) – de la famille des Verbenacées, est indiqué dans les troubles du cycle menstruel dûs à une déficience du corps jaune. Cette action physiologique est possible grâce à sa drogue, le fruit, contenant des flavonoïdes, des iridoïdes et des triterpènes entre autres. C'est une plante contre-indiquée en cas d'antécédent de cancers hormono-dépendants ou encore avec la prise concomitante d'agonistes dopaminergiques [48].

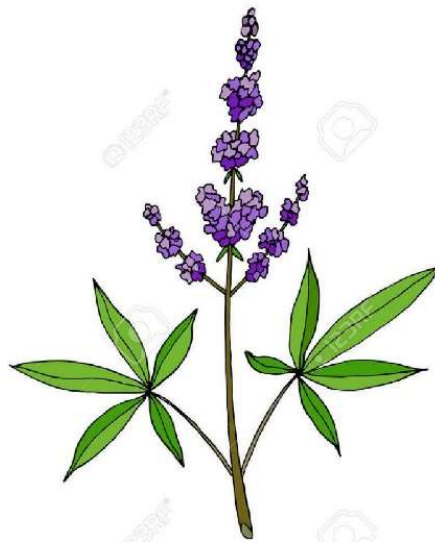


Figure 21 : Illustration du Gattilier, *Vitex agnus-castus* [49]



La Grande camomille (fig.22), *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip – de la famille des Astéracées, est reconnue pour ses bienfaits, notamment dans le soulagement des migraines occasionnées lors de l'approche de la ménopause. Son action thérapeutique est produite grâce à la présence de lactones sesquiterpéniques, de flavonoïdes et d'une huile essentielle, éléments tous contenus dans ses fleurs constituant la drogue de la plante [50].



Figure 22 : Illustration de la Grande camomille, *Tanacetum parthenium* [51]

L'Actée à grappes (fig.23), *Cimifuga racemosa* (L.) Nutt. – de la famille des Renonculacées, est une plante issue de la médecine traditionnelle indienne. Les triterpènes tétracycliques et les isoflavones qui composent sa racine lui confèrent une activité œstrogénique en se fixant de façon compétitive sur les récepteurs aux œstrogènes. L'usage de cette plante est bien établi et elle possède une monographie ESCOP et HMPC [52].



Figure 23 : Illustration de l'Actée à grappes, *Cimifuga racemosa* [53]

Le Soja (fig.24), *Glycine max* (L.) Merr – de la famille des Fabacées, est lui aussi composé, grâce à ses graines, d'isoflavones ayant le même effet estrogénique mais agissant également par inhibition de tyrosines kinases. Ses effets cliniques ne sont pas prouvés scientifiquement mais des recensements de soulagements des troubles de la ménopause ont été décrits chez certaines femmes [54].



Figure 24 : Illustration du Soja, *Glycine max* [55]

Le trèfle rouge ou trèfle des prés (fig.25), *Trifolium pratense* (L.) – de la famille des Fabacées, est fréquemment demandé pour atténuer les bouffées de chaleur de la ménopause. D'après plusieurs études scientifiques, les isoflavones contenues dans la plante compenseraient la perte en estrogènes durant cette période [56].



Figure 25 : Illustration du Trèfle rouge, *Trifolium pratense* [57]

La Sauge officinale (fig.26), *Salvia officinalis* (L.) – de la famille des Lamiacées, est également souvent recommandée pour soulager les bouffées de chaleur. Son action est en partie due à la présence, au sein de ses feuilles, de flavonoïdes, de diterpènes et triterpènes ainsi qu'une huile essentielle à base de thuyone. À cause de la présence de cette dernière, composé neurotoxique, l'EMA a rendu un rapport bénéfices-risques défavorable en ce qui concerne l'huile essentielle de sauge officinale [58].



Figure 26 : Illustration de Saugue officinale, *Salvia officinalis* [59]

Ces six plantes précédemment décrites sont celles majoritairement recherchées et/ou conseillées en pharmacie. Malgré le fait que ce soit des traitements de phytothérapie, la vigilance reste de mise et l'œil avisé d'un pharmacien est nécessaire. Les plantes ne sont pas sans risque et elles doivent être administrées avec prudence en respectant les doses recommandées. Toutefois, la phytothérapie peut être une alternative aux THM si les femmes relèvent un soulagement suffisamment efficace de leurs troubles ménopausiques.

## **II.2. Risques associés à la période post-ménopausique, prise en charge et conseils associés**

Les bouleversements hormonaux s'opérant lors de la période de ménopause sont la cause de plusieurs types de pathologies sous-jacentes. En effet, il est très fréquent de voir apparaître une ostéoporose induite par la carence estrogénique de la ménopause. À cela, s'ajoutent un certain nombre de répercussions sur la sphère gynécologique mais aussi cardiovasculaire. L'objectif est de prévenir ces risques en introduisant une thérapeutique prophylactique ou bien en traitant directement les pathologies de manière curative.

### **II.2.1. Ostéoporose post-ménopausique**

L'ostéoporose apparaissant après la période de la ménopause chez une femme est sans nul doute la complication la plus fréquemment retrouvée et redoutée par le corps médical. La carence en estrogènes fragilise les os et, par conséquent, le risque de fractures augmente. Une prise en charge précoce est absolument nécessaire pour le bien-être des patientes concernées.

#### **II.2.1.1. Définition, épidémiologie et physiopathologie [60], [61]**

*« L'ostéoporose est une maladie osseuse qui associe à la fois une diminution de la densité de l'os et des modifications de sa microarchitecture. L'os est plus fragile, moins résistant et, par conséquent, le risque de fracture augmente (fractures du col du fémur, du poignet, des vertèbres...) ».* [60]

Il est vrai que l'ostéoporose est souvent plus connue pour concerner les femmes. Pourtant, beaucoup d'hommes en souffrent et près d'un quart de leurs fractures ont un lien direct avec la maladie. Ils sont seulement moins à risque que les femmes qui, elles, doivent passer par l'étape de la ménopause.

En France, vers l'âge de 65 ans, environ 40 % des femmes ont de l'ostéoporose. Plus l'âge augmente, plus le pourcentage évolue dans le même sens en atteignant à peu près 70 % vers 80 ans. Chaque année, presque 200 000 personnes âgées de plus de 50 ans sont admises à l'hôpital pour une fracture ostéoporotique. Les types de fractures sont de deux catégories distinctes :

- les fractures vertébrales (FV) en lien avec le rachis ;
- les fractures non vertébrales (FNV), concernant surtout les poignets, le col fémoral et la hanche.

L'ostéoporose est donc une pathologie très dépendante de l'âge et du sexe de la personne. À cela, s'ajoute le critère de l'hérédité qui est à prendre en compte. De plus, certains traitements vont favoriser la perte de densité osseuse. C'est le cas notamment des corticoïdes (pris sur le long terme) et des traitements hormonaux (ménopause, post-cancer...). Les maladies endocriniennes, une hyperthyroïdie ou une hyperparathyroïdie, sont aussi des facteurs d'apparition d'une ostéoporose. Dans ce cas, une prévention doit être effectuée avant l'apparition de symptômes, par la prescription de calcium toujours associé à de la vitamine D. Certaines habitudes de vie n'aident pas à maintenir une bonne santé osseuse. Être fumeuse

ou consommer trop régulièrement de l'alcool, ne pas exercer une quelconque activité physique même minime sont des facteurs de risques extérieurs au développement de l'ostéoporose.

Tout au long de la vie, un remodelage osseux s'opère afin de régénérer et réparer les os pour ne pas qu'ils se fracturent. Au fil des années, une perte osseuse apparaît sans toutefois être un phénomène anormal. Ce n'est qu'à partir d'un certain seuil de perte de densité osseuse que l'on parle d'ostéoporose. La pathologie s'explique par deux phénomènes concomitants :

- une baisse d'activité des ostéoblastes chargés de former de nouvelles cellules osseuses ;
- une hausse de l'activité des ostéoclastes qui ont pour objectif d'effectuer la résorption osseuse (destruction de cellules).

Ces changements mènent à une baisse de la qualité des os ainsi qu'à leur fragilisation, les rendant donc plus sujets au risque de fractures.

### **II.2.1.2. Diagnostic et résultats [62], [63]**

L'analyse de la densité minérale osseuse (DMO) se fait par un examen appelé ostéodensitométrie. Cette technique est utilisée en prévention du risque de fractures. Dans la population générale, cet examen est indiqué lorsque le ou la patient(e) est sous traitement inducteur d'ostéoporose (corticothérapie au long court majoritairement) ; ou lorsque certaines affections sont présentes (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercorticisme...). L'ostéodensitométrie sera également réalisée devant des signes d'appel d'ostéoporose : fracture vertébrale, antécédents personnels de fractures sans autres causes diagnostiquées (tumORAles ou traumatiques). Enfin, c'est un examen vivement recommandé pour les femmes possédant un ou plusieurs facteurs de risque (la ménopause en est un majeur) ; ou lorsque l'ostéoporose est déjà en place, de façon à réaliser un suivi de l'état osseux mais aussi pour approuver ou non l'efficacité du traitement initié. C'est un examen pris en charge par la Sécurité Sociale.

Durant l'examen, la patiente sera exposée à une faible quantité de rayons X sur les zones du rachis et du col fémORal essentiellement. Plus l'os est dense, plus les rayons X seront absorbés et inversement. Cette technique dure environ une quinzaine de minutes et elle n'est pas douloureuse pour la patiente.

Pour obtenir le résultat de l'ostéodensitométrie, la DMO de la patiente sera comparée à une valeur de référence pour une femme du même âge. Le résultat obtenu est appelé « T score » et selon ses valeurs, les interprétations seront différentes. En effet, les médecins classifient ce T score selon quatre catégories :

- T score  $> -1$  : DMO normale, pas d'anomalie osseuse ;
- $-2,5 < \text{T score} < -1$  : présence d'une ostéopénie (perte osseuse mais pas encore au stade d'une ostéoporose). Ceci sera à surveiller dans le temps ;
- T score  $\leq -2,5$  : ostéoporose avérée ;
- T score  $\leq -2,5$  avec en plus un antécédent de fracture(s) : ostéoporose avec un caractère de gravité sévère.

Pour aider les médecins à évaluer le risque de fractures en lien avec une ostéoporose, un outil est mis à leur disposition : le FRAX<sup>®</sup> (*disponible sur le site <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=fr>*). Il intègre 12 paramètres essentiels pour évaluer ce risque, notamment l'âge, le poids, le tabagisme, l'alcool, les traitements à risque de développement d'ostéoporose, les antécédents de fractures etc... Le résultat final estime la probabilité d'avoir une fracture majeure (FV ou FNV) ou une fracture de hanche dans les dix années qui suivent. En plus de la réalisation d'une ostéodensitométrie, ces données peuvent aiguiller le praticien dans le choix du traitement à prescrire en fonction du stade d'avancée de l'ostéoporose (si elle existe) de sa patiente.

### II.2.1.3. Prise en charge médicamenteuse

Actuellement, la prise en charge de l'ostéoporose, chez la femme ménopausée, se fait avec 4 classes médicamenteuses. La première regroupe les bisphosphonates, souvent des traitements de première intention. Ensuite, on peut utiliser un traitement que l'on qualifie de « SERM » (Selective Estrogen Receptor Modulator). Il existe également un analogue de la PTH (Hormone ParaThyroïdienne) ainsi qu'un anticorps monoclonal. Le relais entre ces molécules peut se faire mais sous conditions. La durée d'administration dépendra du choix du traitement à mener et de l'efficacité de ce dernier sur la patiente concernée.

#### II.2.1.3.1. Bisphosphonates [64]–[68]

Les bisphosphonates sont les plus représentés en ce qui concerne la prise en charge de l'ostéoporose. Ce sont des puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, ayant une forte affinité pour l'os. Ils sont, en effet, analogues des pyrophosphates de calcium, dépôts calciques présents sur la matrice collagénique de l'os. Les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse perdent ainsi de leur efficacité en absorbant la molécule de bisphosphonate qui va, de plus, avoir une durée de vie élevée au sein de l'organisme prolongeant alors sa durée d'action. Un traitement débuté et supporté par bisphosphonate doit durer plusieurs années.

##### II.2.1.3.1.1. Molécules présentes sur le marché français

À ce jour en France, quatre molécules sont disponibles dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes. Leur objectif est la réduction significative de tout type de fractures : les fractures vertébrales (FV) et les fractures non vertébrales (FNV). Ces molécules sont les suivantes :

- l'acide alendronique (fig.27): spécialités FOSAMAX<sup>®</sup> (seul) ou FOSAVANCE<sup>®</sup> (en association avec de la vitamine D3 et existant sous plusieurs dosages) ;

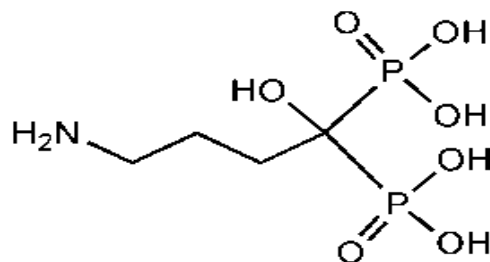


Figure 27 : Molécule d'acide alendronique [69]

- l'acide ibandronique (fig.28): une seule spécialité en est composée, BONVIVA<sup>®</sup>, existant en comprimés ou en solution injectable. Depuis 2010, le Service Médical Rendu (SMR) n'a pas été jugé suffisant, notamment dans la prophylaxie des fractures du col fémoral (FNV). C'est pourquoi, cette molécule n'est désormais plus remboursée par l'Assurance Maladie ;

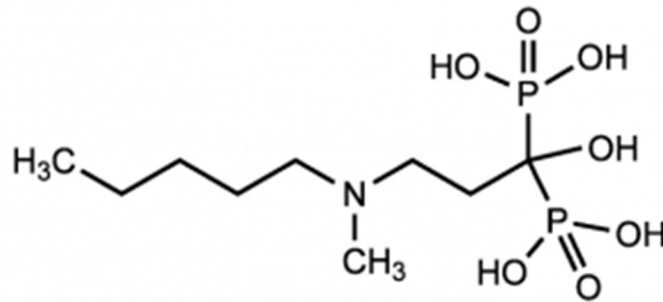


Figure 28 : Molécule d'acide ibandronique [70]

- l'acide risédronique (fig.29): spécialité ACTONEL<sup>®</sup>, à prendre par voie orale et suivant des schémas thérapeutiques différents selon le dosage prescrit. Une autre spécialité existe, ACTONELCOMBI<sup>®</sup>, qui associe à la fois du risédronate (sous forme de comprimés) avec du cholécalférol (vitamine D3) (en sachets). Le schéma d'administration hebdomadaire est particulier. En effet, le comprimé de risédronate doit être pris le premier jour et les sachets de cholécalférol les six jours qui suivent ;

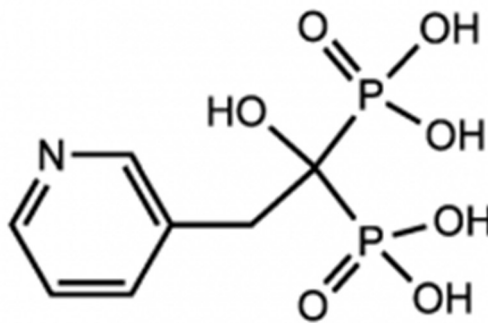


Figure 29 : Molécule d'acide risédronique [71]

- l'acide zolédronique (fig.30) : seule molécule nécessitant une administration annuelle par une perfusion par voie intraveineuse. Cette dernière dure à peu près une quinzaine de minutes et doit être réalisée à l'hôpital ou par une infirmière à domicile. La spécialité pharmaceutique est ACLASTA®.

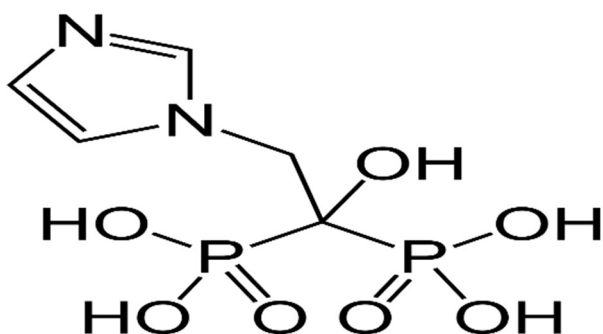


Figure 30 : Molécule d'acide zolédronique [72]

Tableau 11 : Différents bisphosphonates disponibles, modalités de prise et indications thérapeutiques

Molécules	Voie d'administration	Fréquence d'administration	Indication dans l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme	
			Réduction du risque de FV	Réduction du risque de FNV
<b>Acide alendronique</b>	Per os	Quotidienne (10 mg) Hebdomadaire (70 mg)	OUI OUI	OUI OUI
<b>Acide ibandronique</b>	Per os IV	Mensuelle Trimestrielle	OUI OUI	NON NON
<b>Acide risédronique</b>	Per os	Journalière (5 mg) Hebdomadaire (35 mg) Mensuelle (75 mg)	OUI OUI OUI	OUI OUI OUI
<b>Acide zolédronique</b>	IV	Annuelle	OUI	OUI



### II.2.1.3.1.2. Effets indésirables communs à tous les bisphosphonates

Bien que très efficaces, les bisphosphonates ne sont pas des molécules anodines. La balance bénéfices/risques doit toujours être évaluée par le prescripteur avant l'instauration du traitement. Plusieurs effets indésirables communs aux molécules disponibles sont recensés. En fonction de leur nature, une conduite à tenir propre à chacun doit être effectuée (tableau 12).

Tableau 12 : Effets indésirables des bisphosphonates et conduite à tenir

Effets indésirables rapportés	Conduite à tenir
Douleurs osseuses, musculaires ou articulaires	Apparaissent au début du traitement Prise d'antalgiques pour calmer les douleurs
Fractures atypiques du fémur	Ne poursuivre le traitement que si les bénéfices sont supérieurs aux risques Informar la patiente sur la nécessité de prévenir le corps médical en cas de douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne
Hypocalcémie	Dosage sanguin du calcium avant la prescription Supplémentation en calcium et en vitamine D si nécessaire
Ostéonécrose de la mâchoire	Réaliser un examen bucco-dentaire complet avant le début du traitement Eviter les interventions dentaires invasives durant la prise du traitement (si possible)

### II.2.1.3.1.3. Effets indésirables propres à la voie d'administration

En dehors des effets indésirables communs à tous les bisphosphonates, il en existe d'autres qui sont dépendants de la voie d'utilisation de ces derniers. Selon que la molécule s'administre par voie orale ou par voie injectable, les perturbations signalées ne seront pas les mêmes. Dans tous les cas, des conseils avisés sur la nature de ces effets ainsi que sur la conduite à tenir en cas d'apparition sont indispensables (tableau 13).

Tableau 13 : Effets indésirables et conduite à tenir en fonction de la voie d'administration du bisphosphonate

Voie d'administration	Effets indésirables rapportés	Conduite à tenir
Voie orale	Ulcérations œsophagiennes Œsophagites Ulcérations oropharyngées Douleurs abdominales	Prendre le traitement impérativement au lever et à jeun avec un grand verre d'eau Attendre au minimum 30 minutes avant la prise d'aliments ou de boissons La prise doit se faire assis ou debout, jamais en position allongée, durant les 30 minutes d'attente nécessaires Ne jamais croquer ou sucer les comprimés
Voie injectable	Syndrome pseudo-grippal (frissons, asthénie, fièvre légère...)	Prise de paracétamol jusqu'à 4 fois par jour, toutes les 6 heures

#### II.2.1.3.1.4. Contre-indications et précautions d'usage

Les bisphosphonates se fixent sur les os pour exercer leur activité thérapeutique et ils sont éliminés majoritairement par voie rénale (jusqu'à 60 %). De ce fait, il est donc nécessaire que cette dernière ne soit pas en insuffisance rénale (selon le stade de gravité) avant même la prise du traitement. Ce risque est majoré si certains facteurs de risque se rajoutent, notamment la prise de médicaments néphrotoxiques ou diurétiques, un âge avancé, une maladie métabolique préexistante, des signes de déshydratation...

Par conséquent, selon les recommandations, seront contre-indiqués :

- l'acide alendronique et l'acide zolédronique si le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) est inférieur à 35 mL/min ;
- l'acide risédronique si le DFG est inférieur à 30 mL/min.

Pour finir avec la fonction rénale, la prudence sera de mise lors de l'utilisation de l'acide ibandronique si le DFG est inférieur à 30 mL/min. Toutefois, cela ne relève pas d'une contre-indication mais d'une précaution d'emploi.

D'autres contre-indications existent sans aucun lien avec la fonction rénale. Il s'agit d'une hypocalcémie, d'anomalies de structure de l'œsophage et l'incapacité à garder une position debout ou assise pendant un temps suffisant suite à la prise du bisphosphonate.

### **II.2.1.3.1.5. Recommandations particulières et conseils associés**

Avant l'initiation d'un traitement par bisphosphonates, il est absolument nécessaire d'évaluer le fonctionnement des reins. Pour cela, le calcul du DFG sera effectué par une prise de sang et par l'estimation de la clairance de créatinine afin de détecter une éventuelle insuffisance rénale, plus ou moins sévère. En fonction du résultat obtenu, trois possibilités s'offrent aux prescripteurs :

- si la patiente n'a pas de soucis d'insuffisance rénale, alors son traitement sera mis en place ;
- si la patiente a une insuffisance rénale légère ou modérée, alors une surveillance plus accrue de son DFG sera faite ;
- si la patiente se trouve en insuffisance rénale sévère, alors le traitement sera dans ce cas contre-indiqué comme vu précédemment.

De plus, une recommandation importante est à respecter lors de la perfusion d'acide zolédronique. Il s'agit de maintenir une hydratation importante, avant mais aussi après l'injection, afin de ne pas nuire davantage à la fonction rénale.

Au comptoir, le pharmacien peut être confronté à certaines interrogations de la part de ses patientes au sujet de leur traitement par bisphosphonate.

Dans le cas où la patiente signale qu'elle a oublié de prendre son comprimé hebdomadaire de bisphosphonate, il faut bien lui indiquer de ne jamais prendre deux comprimés le même jour. Elle devra donc prendre le comprimé le jour de l'oubli constaté et revenir à la prise hebdomadaire initialement prévue.

Si la patiente est traitée par un bisphosphonate devant être administré deux jours consécutifs tous les mois et qu'elle a oublié de prendre un comprimé, alors il faudra :

- le jour de constatation de l'oubli : prendre le comprimé seulement s'il reste plus de sept jours avant la prochaine prise mensuelle ;
- si le délai est inférieur aux sept jours nécessaires, la patiente devra attendre la prochaine prise mensuelle. Le comprimé oublié sera jeté.

Dans tous les cas, il ne faut jamais prendre trois comprimés la même semaine.

Concernant les modalités de prise particulières d'ACTONELCOMBI<sup>®</sup>, le pharmacien doit bien préciser qu'il ne faut jamais prendre, au sein de la même journée, à la fois le comprimé de risédronate et le sachet de calcium / vitamine D3. Ce dernier doit être pris seulement le lendemain de la prise du comprimé. De plus, en aucun cas deux sachets doivent être administrés le même jour en cas d'oubli constaté.

### II.2.1.3.2. Raloxifène (EVISTA® ou OPTRUMA®) [73]

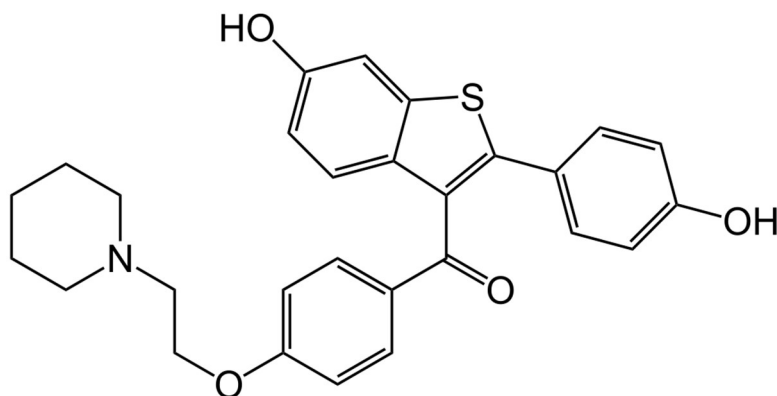


Figure 31 : Molécule de raloxifène [74]

#### II.2.1.3.2.1. Présentation des spécialités

Le raloxifène appartient à la famille des SERM. Il est indiqué dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez des femmes âgées de moins de 70 ans et présentant un faible risque de fractures non vertébrales (FNV). La molécule agira davantage en prévention du risque de fractures rachidiennes donc vertébrales.

Que ce soit dans la spécialité EVISTA® ou OPTRUMA®, le raloxifène est dosé à 60 mg. La posologie est d'un seul comprimé par jour. Ce dernier peut être pris à n'importe quel moment de la journée et ce n'est pas dépendant des horaires de repas. Dès lors que le traitement est mis en place par le prescripteur, il sera administré pendant un certain nombre d'années. C'est un traitement sur le long terme. Comme tous les traitements de l'ostéoporose, une supplémentation annexe en calcium et en vitamine D est fortement recommandée en plus d'une alimentation équilibrée et enrichie de ces éléments.

#### II.2.1.3.2.2. Mécanisme d'action

Le raloxifène agit de façon agoniste au niveau des os. De ce fait, il diminue la résorption osseuse en agissant uniquement sur les ostéoblastes. C'est également un agoniste partiel sur le métabolisme du cholestérol. Il permet une diminution du cholestérol total (CT) et du « mauvais » cholestérol (LDL). Enfin, le raloxifène exerce une activité d'antagoniste au niveau des seins, de l'utérus et de l'hypothalamus. Il n'agit donc pas sur ces organes.

### **II.2.1.3.2.3. Effets indésirables et contre-indications**

Comme toutes les molécules, le raloxifène présente quelques effets secondaires. Ils sont surtout d'ordre vasculaire avec l'apparition très fréquente de bouffées de chaleur. Ce trouble est déjà bien connu de la ménopause et il peut se surajouter davantage avec la prise de ce traitement rendant les bouffées encore plus fréquentes.

De façon moindre, des accidents thromboemboliques ont été rapportés. Ils nécessitent dans ce cas une interruption immédiate du traitement si la prise en charge requiert une immobilisation.

Une augmentation du taux de mortalité par accidents vasculaires cérébraux a été démontrée. C'est bien entendu un effet indésirable très grave d'un point de vue clinique qui doit être pris en compte attentivement. Devant une patiente présentant trop de facteurs de risque et/ou d'antécédents familiaux et/ou personnels, la prudence sera de mise et la prescription d'un autre traitement étudiée.

D'une façon plus générale, des troubles digestifs (nausées, vomissements...), des crampes ou encore des céphalées peuvent apparaître. Ils ne sont pas graves et sont présents avec la plupart des médicaments, même sans lien avec la prise en charge de l'ostéoporose.

Au vu des effets indésirables présentés précédemment, il semble évident que le raloxifène soit contre-indiqué en cas d'antécédents de pathologies ou d'accidents thromboemboliques.

De plus, une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique en place contre-indiquent ce traitement.

Devant un ou plusieurs signes ou symptômes de cancers génitaux, notamment de l'endomètre, le raloxifène ne doit pas être initié. Il faudra alors éliminer cette éventualité cancéreuse pour pouvoir le prescrire.

### II.2.1.3.3. Téríparatíde (FORSTEO®) [75]

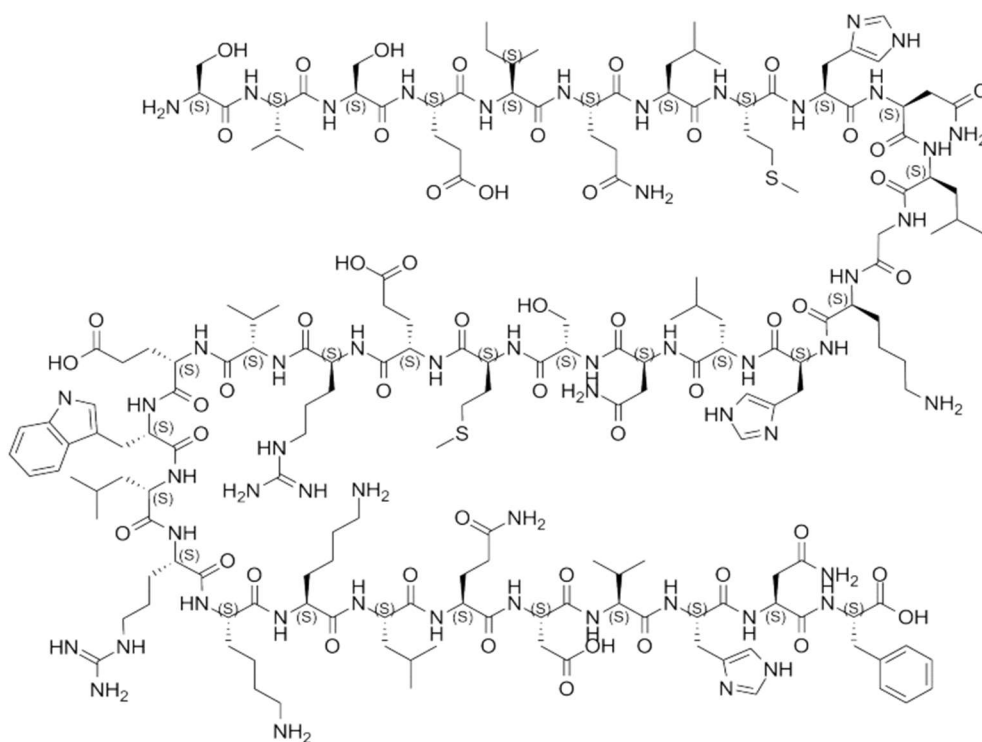


Figure 32 : Molécule de téríparatíde [76]

#### II.2.1.3.3.1. Préséntatíon de la spécialíté

La molécule de téríparatíde est indiquée dans la prise en charge de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes présentánt un risque élevé de fractures. Ce traitement permet de réduire le taux d'íncidence des fractures vertébrales (FV), mais, à l'inverse, il n'a pas démontré d'efficacité notable sur les fractures non-vertébrales (FNV).

Le téríparatíde est contenu dans la spécialíté FORSTEO® se présentánt sous forme de solutíon ínjectable contenue dans un stylo pré-rempli. Chaque dose de 80  $\mu\text{L}$  contient 20  $\mu\text{g}$  de téríparatíde. C'est un médicament d'exception nécessítant une prescriptíon sur une ordonnance correspondánt à ce type de produits. À chaque délivrance, une seule boîte sera dispensée contenánt un stylo pré-rempli. Ce dernier devra être stocké impératívement au réfrígérateur à des températures comprises entre +2 et +8°C. C'est un traitement utilisé uníquement en actíon curatíve et non-préventíve de l'ostéoporose. La patiente se voyant prescrire du téríparatíde doit avoir des antécédents d'au moins deux fractures vertébrales (FV) afin que le remboursement par la Sécurité Sociale soit effectué. Sans ces critères, la prise en charge n'aura pas lieu.

En terme de dosage et de posologie, ce seront les mêmes, quelles que soient les patientes, c'est à díre 20  $\mu\text{g}$  de téríparatíde tous les jours. L'ínjectíon se fera par voie sous-cutané (SC), dans l'abdomen ou les cuisses. Il est ímportant de changer de site d'ínjectíon au fil des jours pour éviter l'apparítion d'ecchymoses trop prononcées et donc de douleurs. Le stylo ínjecteur est à utiliser durant 28 jours. Au-delà de ce terme et même s'il n'est pas vide, la patiente devra le jeter et díbuter avec un nouveau stylo préalablement dispensé en pharmacie.

La durée maximale de traitement par FORSTEO® ne doit pas excéder 24 mois. Dès l'instant qu'une patiente aura eu recours au tériparatide, il ne devra pas être renouvelé une nouvelle fois au cours de sa vie. C'est un critère très important à respecter et à surveiller car, au-delà de cette durée, des complications pourraient apparaître, à type d'ostéosarcomes (selon des études menées chez le rat). Par contre, d'autres types de molécules traitant l'ostéoporose post-ménopausique peuvent être initiées après l'arrêt du tériparatide.

#### **II.2.1.3.3.2. Mécanisme d'action**

La molécule de tériparatide est un analogue de la parathormone humaine endogène (PTH), également nommée hormone parathyroïdienne. Cette dernière régule le métabolisme phosphocalcique au sein de l'organisme. En effet, elle engendre un effet hypercalcémiant au niveau rénal en favorisant la résorption du calcium, mais aussi au niveau osseux en libérant du calcium issu des os dans le sang. C'est ici un phénomène d'ostéolyse. En ce qui concerne le métabolisme du phosphore, la PTH inhibe sa réabsorption par les reins. De ce fait, la concentration sanguine en phosphore diminue.

Le mode d'action du tériparatide conduit à la stimulation de l'activité ostéoblastique en comparaison avec l'activité ostéoclastique. On obtient donc une action favorable sur la formation osseuse (grâce aux ostéoblastes) comparée à la destruction osseuse (à cause des ostéoclastes). La prise en charge de l'ostéoporose peut donc avoir lieu.

#### **II.2.1.3.3.3. Effets indésirables et contre-indications**

Les effets indésirables les plus fréquemment constatés sont des douleurs aux points d'injections, des céphalées, des vertiges ou encore des nausées. Parfois, il faut obliger les patientes à rester assises un certain temps après l'injection car certaines ressentent des épisodes d'hypotension orthostatique qui peuvent mener à des chutes. Une hypercalcémie est visible suite aux injections, sans gravité car les taux rebaissent au fil de la journée. Aucune surveillance biologique stricte n'est donc nécessaire dans ce cas.

De ce fait, une hypercalcémie préexistante constitue une contre-indication à l'initiation du traitement. Comme la majorité des molécules anti-ostéoporose, une insuffisance rénale sévère doit être écartée avant une éventuelle prescription. Toute maladie osseuse (métaboliques, tumorales, métastases...) contre-indique le tériparatide.

#### II.2.1.3.4. Déno­sumab (PROLIA®) [77]

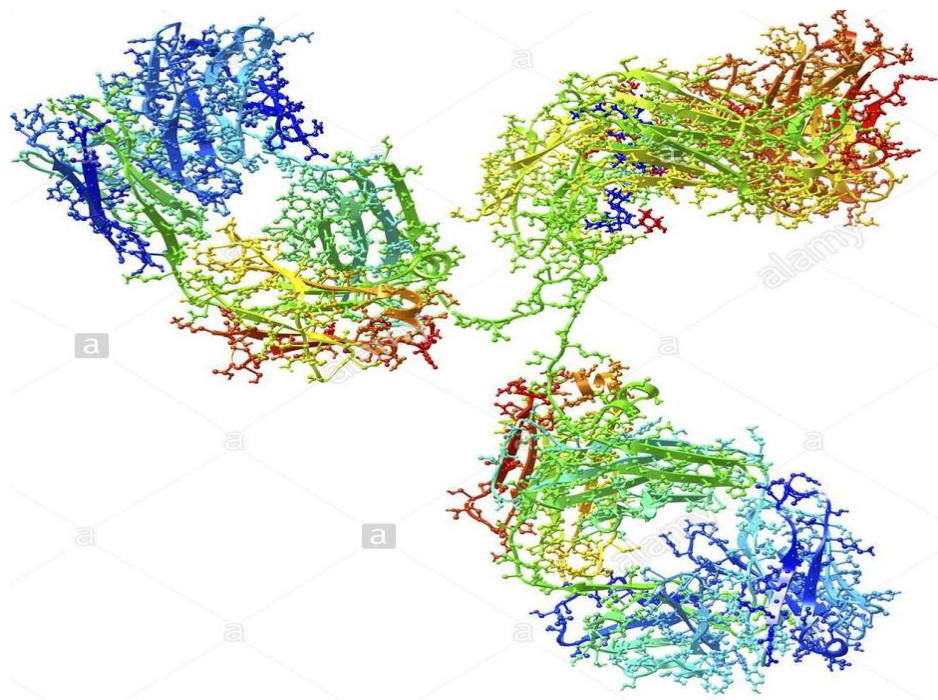


Figure 33 : Représentation moléculaire d'un anticorps monoclonal de type IgG2 comme le déno­sumab [78]

##### II.2.1.3.4.1. Présentation de la spécialité

Le déno­sumab est contenu dans la spécialité PROLIA®. C'est une solution injectable en seringue pré-remplie. C'est également un traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour laquelle il a été démontré une diminution significative des fractures vertébrales (FV) et non-vertébrales (FNV). Ce n'est pas un traitement de première intention. Il doit être initié seulement après échec d'une prise en charge par un bisphosphonate sur une durée d'au moins trois mois consécutifs. C'est un médicament pris en charge par la Sécurité Sociale seulement s'il respecte les critères d'éligibilité précédents.

La spécialité PROLIA® contient 60 mg de déno­sumab. La posologie est d'une injection à réaliser par voie sous-cutanée (SC) tous les 6 mois, soit deux fois par an. Tout comme le tériparatide, l'injection peut se faire dans les cuisses ou l'abdomen. Il est également important de varier les sites d'injection pour les mêmes raisons. Ce traitement nécessite la prescription d'une supplémentation concomitante en vitamine D et en calcium afin de pallier une éventuelle hypocalcémie induite.



#### II.2.1.3.4.2. Mécanisme d'action

Le dénosumab est un anticorps monoclonal de type IgG2 agissant sur le système RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B) / RANKL (RANK-Ligand). Le RANKL possède un antagoniste naturel qui est l'ostéoprotégérine (OPG). Le RANK, le RANKL et l'OPG sont tous les trois des membres de la famille des Facteurs de Nécrose Tumorale (TNF) et ils ont un rôle essentiel dans la résorption osseuse. Les interactions entre RANK et RANKL induisent la différenciation et l'activation des ostéoclastes, donc de la résorption osseuse. A l'inverse, l'OPG étant l'antagoniste de RANKL, elle permet d'inhiber puissamment la résorption osseuse en bloquant le système RANK/RANKL. De ce fait, si l'on observe une diminution du rapport OPG/RANKL, la résorption osseuse va augmenter. Ce phénomène physiologique est constaté dans un certain nombre de pathologies osseuses.

Lors de la ménopause, la carence en estrogènes provoque une augmentation de la production de RANKL ainsi qu'une diminution d'OPG. C'est ainsi que la résorption est favorisée et engendre donc une fragilité osseuse, l'ostéoporose. C'est alors que le dénosumab rentre en jeu en visant spécifiquement RANKL. L'anticorps monoclonal va permettre de bloquer l'interaction RANK/RANKL, imitant ainsi l'action de l'OPG. La résorption osseuse sera réduite et le risque d'ostéoporose post-ménopausique pris en charge.

#### II.2.1.3.4.3. Effets indésirables et contre-indication

Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires sont des effets indésirables relativement fréquents lors de l'administration de dénosumab. Plus rarement, s'ajoutent une ostéonécrose de la mâchoire (comme les bisphosphonates) ou encore des fractures fémorales atypiques. En cas d'hypocalcémie, une supplémentation extérieure devra être envisagée, associée à de la vitamine D permettant de bien fixer le calcium.

La seule contre-indication majeure de ce traitement est une hypocalcémie préexistante chez les patientes concernées. Dans ce cas, une autre alternative thérapeutique sera envisagée.

Tableau 14 : Traitements de l'ostéoporose post-ménopause, hors bisphosphonates

Molécules	Voie	Fréquence d'administration	Indication dans l'OP post-ménopausique chez la femme	
			Réduction du risque de FV	Réduction du risque de FNV
Raloxifène	Per os	Quotidienne	OUI	NON
Tériparatide	SC	Quotidienne	OUI	NON
Dénosumab	SC	Semestrielle	OUI	OUI

## II.2.2. Impacts sur la sphère gynécologique

La ménopause et plus particulièrement l'éventuel THM instauré ne sont pas anodins dans l'apparition ou l'évolution de certaines pathologies gynécologiques. C'est le cas notamment des polypes et fibromes, très fréquents chez les femmes ménopausées et surtout chez celles ayant recours à un THM. Fort heureusement, leur prise en charge est assurée rapidement et la guérison s'en suit.

Lorsque des pathologies malignes se développent, la situation devient très vite beaucoup plus compliquée. C'est le cas pour un cancer de l'endomètre, de l'ovaire ou bien du sein. Ces cancers sont tellement hormono-dépendants que leur survenue est aussi présente, même après la ménopause. C'est surtout le cas chez les femmes ayant recours à un THM pour pallier leurs symptômes.

### II.2.2.1. Polypes et fibromes

#### II.2.2.1.1. Polypes [19]

Un polype se définit comme étant une « *petite excroissance qui se développe sur les muqueuses des cavités naturelles de l'organisme (vagin, intestin, vessie...)*. C'est une tumeur bénigne qui peut se transformer en cancer » [79].

Dans le cadre de la sphère gynécologique et plus précisément chez les femmes ménopausées, ce sont les polypes endométriaux les plus fréquemment retrouvés. Leur découverte est souvent en lien avec la survenue de métrorragies. Dans ce cas, une échographie est nécessaire pour visualiser la présence et le lieu de ce polype. Des explorations histologiques doivent être réalisées en supplément pour déterminer sa nature s'il existe bel et bien. Il faut savoir que la grande majorité des polypes endométriaux sont bénins. Toutefois, ils peuvent devenir cancéreux. Il est donc très important de les analyser systématiquement et rapidement.

Lorsqu'un polype endométrial doit être retiré, la technique utilisée en première intention sera une hystéroscopie opératoire. Cette méthode présente beaucoup moins de risques de complications qu'une hystérectomie totale (ablation de l'utérus) ou un curetage qui pourrait laisser encore en place des parties malignes du polype.

Chez la femme ménopausée, il a été démontré que la fréquence d'apparition de polypes endométriaux était plus importante chez celles ayant reçu ou recevant encore un THM comparé à celles n'en prenant pas. Dans le cas où des saignements inopinés apparaîtraient chez une femme sous THM, des explorations fonctionnelles devront impérativement avoir lieu afin de poser un diagnostic le plus précocement possible.

### **II.2.2.1.2. Fibromes [19]**

Un autre type de pathologies gynécologiques peut apparaître à la ménopause : ce sont les fibromes. Ils se définissent comme étant « *des tumeurs bénignes formées de tissu musculaire lisse* » [80].

Leur prévalence peut atteindre jusqu'à 70 % chez les femmes âgées de plus de 45 ans. Les fibromes sont très dépendants des sécrétions hormonales, surtout des estrogènes mais aussi de la progestérone. Au fil du temps, leur taille est amenée à augmenter, lentement ou rapidement selon les femmes. Aucun critère ne peut prévoir leur évolution. Ils sont totalement imprévisibles.

Après la ménopause, la taille des fibromes a tendance à régresser du fait de la nette diminution des sécrétions estrogéniques. Toutefois, si les femmes ménopausées présentent des métrorragies (au même titre que pour les polypes) sous traitement ou non, une consultation médicale s'impose afin de réaliser des examens complémentaires pour s'assurer de l'absence de critères de malignité. Dans le cas où le fibrome doit être retiré, les médecins spécialistes préféreront utiliser la technique de résection endo-utérine plutôt qu'une hystérectomie totale présentant plus de risques de complications.

Contrairement aux polypes, aucune étude certaine ne prouve clairement un lien entre la prise d'un THM et l'augmentation de taille et/ou de fréquence d'apparition d'un fibrome utérin. Quelques-unes mettent tout de même en lumière la possibilité que cela se produise lors de l'instauration d'un THM chez une femme ménopausée présentant déjà un ou plusieurs polype(s). Ce n'est pas une contre-indication au traitement, mais une surveillance accrue doit être effectuée et la femme doit être mise au courant du risque éventuellement encouru.

### **II.2.2.2. Cancers de l'endomètre, de l'ovaire et du sein**

#### **II.2.2.2.1. Cancer de l'endomètre**

Le cancer de l'endomètre survient plus fréquemment chez la femme ménopausée. Chaque année en France, près de 20 femmes sur 100 000 se font diagnostiquer ce type de cancer. Les facteurs de risques identifiés sont, entre autres, une hyper-estrogénie prolongée, l'obésité, une ménopause tardive, un diabète ou une HTA. Son diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade précoce devant des métrorragies importantes malgré une ménopause installée. En plus, peuvent se rajouter des leucorrhées ainsi qu'une sensation de pesanteur voire de douleurs pelviennes. Pour confirmer le diagnostic, le passage par des examens histologiques est vivement conseillé. C'est grâce à ces derniers que d'éventuelles cellules cancéreuses pourront être mises en évidence. Le stade de gravité du cancer pourra alors être déterminé et le pronostic abordé. Afin de contrer le développement du cancer, une hystérectomie semble être une solution radicale mais efficace. Il est désormais totalement prouvé que l'administration d'estrogènes seuls chez une femme non-hystérectomisée aggrave significativement le risque de développer un cancer de l'endomètre. Selon une étude réalisée par le Docteur Grady [81], le risque est, dans ce cas, multiplié par 9,5 après une durée de 10 ans sous estrogénothérapie seule et ce risque persisterait encore 5 ans après l'arrêt du THM. À l'inverse, les progestatifs auraient une action plutôt protectrice sur la muqueuse utérine et réduiraient de ce fait l'apparition de ce cancer. Toutefois, cette protection dépend du laps de temps durant lequel le THM à base de progestatif a été administré. De ce fait, nous pourrions imaginer que la meilleure solution en terme de THM est un traitement combiné avec à la fois

un estrogène et un progestatif. Mais ce dernier doit au minimum être pris 10 jours par mois si l'on veut contrebalancer les effets négatifs de l'estrogène sur l'endomètre. Malgré cela, dans certains cas, la combinaison des deux types de molécules n'est pas envisageable, rendant donc son utilisation non-systématique [19].

#### **II.2.2.2.2. Cancer de l'ovaire**

Le cancer de l'ovaire est une pathologie ayant un plus mauvais pronostic que le cancer de l'endomètre, malgré une incidence qui diminue de plus en plus au fil des années. Cette baisse est en partie due à l'augmentation de l'utilisation de contraceptifs chez les femmes, réduisant alors le nombre d'ovulations s'échelonnant de la puberté à la ménopause. Le type histologique et le stade de développement permettent d'estimer le pronostic à 5 ou 10 ans mais sans aucune certitude réelle. À ce jour, aucun moyen de dépistage systématique est mis en place pour diagnostiquer plus précocement. Seules, une échographie et une imagerie médicale permettront de visualiser une anomalie. Ce cancer est davantage retrouvé chez les femmes ménopausées. Il est certain que la prise d'un THM, quel que soit son type, accroît le risque de développer ce cancer mais cela n'en fait pas une conséquence systématique pour autant. Pour limiter l'évolution des cellules cancéreuses, une ablation des ovaires sera la plupart du temps privilégiée (ovariectomie unilatérale ou bilatérale) [19].

#### **II.2.2.2.3. Cancer du sein**

Les seins sont une partie du corps de la femme à ne pas négliger même après la ménopause. En effet, la glande mammaire est très dépendante des sécrétions hormonales, notamment des estrogènes. Avant que la ménopause ne s'installe, il est fréquent de diagnostiquer des kystes mammaires, très souvent bénins. Une fois l'hypo-estrogénie en place, ce type de pathologies a tendance à s'estomper naturellement, mais seulement en cas d'absence de prise de THM. Si ce dernier contient des estrogènes, alors l'évolution continuera de s'accroître. La pathologie la plus redoutée de la glande mammaire est sans nul doute le cancer du sein. Bien que plus fréquent avant la ménopause, il peut tout de même survenir après. Les femmes ayant eu recours à un THM contenant des estrogènes sont plus à risque même après que leur ménopause soit installée. Toutefois, un cancer du sein n'est pas forcément hormono-dépendant. Il peut être dû à des facteurs environnementaux, génétiques ou comportementaux. Dans ce cas le cancer peut survenir à n'importe quel moment dans la vie d'une femme, qu'elle soit ménopausée ou non.

Il est nécessaire d'informer les femmes ménopausées et sans aucun THM qu'en cas de mastodynies prolongée ou de changements morphologiques du sein (aspect, taille, couleurs...), elles doivent rapidement consulter. De ce fait, des explorations complémentaires permettront de mettre en lumière un éventuel début de malignité. En fonction du stade de gravité dans lequel sera classé le cancer à la suite des examens réalisés, le traitement pourra être de la radiothérapie, de la chimiothérapie, une exérèse de la tumeur ou bien encore une ablation totale du sein concerné [19]. A l'inverse du cancer ovarien, il existe pour le cancer du sein un dépistage permettant de le prendre en charge de façon précoce dès sa découverte. L'examen consiste à passer une mammographie tous les 2 ans et il est totalement couvert par l'Assurance Maladie. Ce dispositif concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans. Ce n'est pas obligatoire mais très largement conseillé.

### II.2.3. Effets vasculaires [19]

Bien qu'agissant majoritairement au niveau gynécologique, la ménopause provoque également des bouleversements au niveau de la sphère cardiaque. Le syndrome climatérique constitue un élément phare dans les variations de pression artérielle. De plus, un grand nombre de facteurs de risque cardiovasculaires entre en jeu pour participer à ce chamboulement. La prise d'un THM n'est pas sans danger dans le déclenchement ou l'aggravation de certaines pathologies circulatoires.

#### II.2.3.1. Hypertension artérielle et pathologies cardiovasculaires

À l'approche de la ménopause, la carence estrogénique qui s'instaure augmente de façon générale le risque cardiovasculaire. Un des facteurs principaux de déclenchement de ces pathologies cardiovasculaires est l'hypertension artérielle (HTA). Elle s'avère s'accroître lors du syndrome climatérique. Cette HTA est très sensible aux variations métaboliques du corps. Ainsi, tout au long de la vie et avec tous les facteurs de risque cardiovasculaires présentés chez la femme, cette HTA augmentera de façon plus ou moins significative. Le tableau 15 résume les différentes classes de facteurs de risques cardiovasculaires s'opérant chez la femme au cours de sa vie.

Tableau 15 : Différentes catégories de facteurs de risque cardiovasculaires chez la femme au cours de sa vie

<b>Facteurs de risque</b>	<b>Exemples</b>
<b>Facteurs prénataux</b>	- Poids de naissance élevé
<b>Facteurs sociaux et ethniques</b>	- Nourriture - Statuts socio-économiques - Race
<b>Alimentation et mode de vie</b>	- Consommation de sel - Consommation de protéines - Activité physique - Tabagisme - Alcool
<b>Facteurs cliniques</b>	- Age - IMC élevé - Présence de diabète (types 1 ou 2)
<b>Facteurs génétiques</b>	- Antécédents familiaux - Variations génétiques

L'arrivée de la ménopause constitue une opportunité idéale pour dépister d'éventuelles pathologies cardiovasculaires ainsi que leurs facteurs de risque. Un bilan complet chez un cardiologue peut être demandé à des fins prophylactiques. En ce qui concerne l'HTA, l'objectif à atteindre est de la contenir dans les cibles cliniques suivantes : pression artérielle systolique (PAS) < 140 mmHg ; pression artérielle diastolique (PAD) < 90 mmHg.

Pour les femmes ayant recours à un THM, aucune étude scientifique n'a démontré, pour l'instant, un lien entre le THM et l'augmentation de l'HTA, quel que soit sa forme (orale ou transdermique). Toutefois, il est plus prudent que cette HTA soit contrôlée et qu'elle soit comprise dans les valeurs cibles avant d'initier un THM.

### **II.2.3.2. Pathologies veineuses thrombo-emboliques**

Les maladies veineuses thrombo-emboliques (MVTE) regroupent les thromboses veineuses profondes (TVP) atteignant le plus souvent les membres inférieurs et plus rarement mais gravement le cerveau ainsi que les embolies pulmonaires (EP). En France, l'incidence des MVTE augmente significativement avec l'âge. Toutefois, aucune étude scientifique n'a encore trouvé un lien entre cet accroissement et la ménopause. Par contre, une corrélation entre la prise d'un THM et l'apparition des MVTE a bien été démontrée. En effet, les estrogènes augmentent significativement le risque d'en développer. Il faut davantage faire attention à l'administration orale d'estrogènes comparée à leur absorption par voie transdermique. Les progestatifs ne sont pas non plus en reste dans le développement des MVTE. Les dérivés norpregnanes sont plus à risque que la progestérone naturelle. De ce fait, il est facilement compréhensible que l'association d'un estrogène à un progestatif au sein d'un THM combiné se retrouve être encore plus dangereuse que ces molécules administrées séparément. Lorsqu'une patiente possède déjà un antécédent de MVTE, la prescription d'un éventuel THM impose une extrême prudence. La balance bénéfices/risques doit impérativement être en faveur de cette patiente. Si les risques sont trop élevés, aucun THM ne sera prescrit par prudence. D'autres alternatives seront alors trouvées et proposées. Il en est de même en ce qui concerne le surpoids et l'obésité qui sont de réels facteurs de risque à l'apparition de ces MVTE. Plus l'IMC d'une femme augmente, plus ce risque est élevé, d'autant plus si elle est déjà traitée par un THM par voie orale. En résumé, l'impact d'un THM sur l'apparition de MVTE est clairement avéré et cela nécessite une vigilance accrue lors de chaque prescription, en particulier chez les patientes présentant des facteurs de risque.

## II.2.4. Hygiène de vie et ménopause

Une bonne hygiène de vie permet de retrouver une certaine harmonie corporelle, surtout au moment de la ménopause. Associer une alimentation équilibrée à une pratique sportive régulière peut être judicieuse, dans un premier temps, pour faire face aux multiples désagréments occasionnés par la ménopause. Pour les femmes fumeuses, l'éventualité d'un sevrage tabagique doit être étudié. L'hygiène de vie mérite une attention toute particulière et une prise de conscience est quelquefois nécessaire.

### II.2.4.1. Alimentation

« *Que ton alimentation soit ta première médecine* » disait déjà Hippocrate (5<sup>e</sup> siècle av. J.-C.), médecin grec de l'Antiquité.

Une alimentation équilibrée et adaptée contribue à limiter la prise de poids très souvent observée en cours de ménopause et même après. La masse musculaire diminue et la graisse augmente au niveau du ventre (graisse abdominale). Les risques cardio-vasculaires deviennent de plus en plus accrus mais une bonne alimentation permet de les maîtriser. En effet, cela permet de prévenir une insulino-résistance, l'augmentation du taux de cholestérol (notamment LDL et TG) et la hausse de la pression artérielle.

D'après une analyse internationale publiée en février 2021 dans le journal NEJM (*New England Journal of Medicine*), il est signifié que le risque de maladies cardio-vasculaires est plus élevé dans le cas d'une alimentation à indice glycémique élevé qu'en cas de régime avec un faible indice glycémique [82]. C'est pourquoi, consommer des aliments à index glycémique faible (IG inférieur à 50) est indispensable. En effet, ils contiennent des glucides qui n'entraînent pas une importante augmentation du taux de sucre dans le sang. Parmi les aliments à index glycémique faible, on trouve les légumineuses (quinoa, lentilles, haricots blancs, pois chiches...), les fruits et légumes frais, les fruits oléagineux (amandes, noix, noisettes...) ou encore les produits céréaliers non-raffinés.

De plus, la consommation régulière de produits riches en calcium, tels que les produits laitiers, et en vitamine D, comme les poissons gras, permet de freiner la déminéralisation des os, ce qui constitue une action préventive contre le risque ostéoporotique.

La réduction de la consommation d'alcool est aussi un maillon essentiel pour garder une bonne hygiène de vie. Cette diminution permet de limiter les apports caloriques et de réduire les risques cardiovasculaires et carcinologiques.

Le magnésium est aussi conseillé pour lutter contre le stress et l'irritabilité qui peuvent se manifester au cours de la ménopause et perturber la vie quotidienne.

Quand le sommeil devient perturbé, des compléments alimentaires, essentiellement à base de mélatonine ou de plantes bien ciblées, peuvent être utiles, limitant ainsi la fatigue dès la matinée.

### **II.2.4.2. Activité physique**

Même après la ménopause, il est important de conserver une activité sportive régulière. Les bienfaits du sport sur la santé sont prouvés. Il permet de réguler les fluctuations hormonales, réduit le surpoids et le stress, lutte contre certains cancers et la trop grande perte osseuse et musculaire et améliore la qualité du sommeil. La marche rapide, l'aquagym, le vélo, la natation arrivent en tête des pratiques sportives conseillées pour garder la forme. Par exemple, une séance d'une heure de marche quotidienne réduit les risques cardio-vasculaires, la perte de masse osseuse et les douleurs articulaires et elle diminue le mauvais cholestérol.

Le sport, par les effets engendrés, n'agit pas qu'au niveau souplesse mais aussi au niveau psychique, notamment sur l'image de soi et sur le moral. Il devient ainsi, pour la plupart, une échappatoire à certaines formes de mal-être psychique.

Les techniques de relaxation améliorent également le bien-être général. Le yoga, la méditation et le tai-chi sont des pratiques qui ont prouvé leur efficacité. Elles permettent de se consacrer à soi-même et de ne pas envisager la ménopause comme une période déstabilisante mais inévitable qu'il faut surmonter.

### **II.2.4.3. Tabac**

Tout au long de la vie, il est plus sain d'opter pour un mode de vie sans tabac. Il est possible que la transition vers la période de ménopause soit le bon moment, pour une femme, de décider d'arrêter progressivement de fumer. Le sevrage ne doit en aucun cas être total dès le début car cela constitue le pire risque de rechute. La toute première phase qui conduit à la réussite est la motivation et la volonté de la femme à se sevrer. Sans cela, l'échec sera quasi certain. Les pharmaciens ainsi que les médecins doivent insister sur les bienfaits encourus sur la santé dès lors que l'arrêt est en place. Ces derniers sont, entre autres, une diminution significative du risque de développer des pathologies cardiovasculaires, carcinologiques et osseuses ; une récupération progressive de la fonction respiratoire ; l'éviction d'un facteur de risque non-négligeable prolongeant, sans nul doute, l'espérance de vie. Afin d'entamer son sevrage, la patiente aura besoin de conseils personnalisés et d'accompagnement de la part des différents professionnels de santé mais aussi de son entourage. Des substituts nicotiques, le recours à la cigarette électronique, certains médicaments (dans les cas sévères), le recours aux médecines douces ou bien encore des thérapies cognitivo-comportementales sont des alternatives à l'aide au sevrage tabagique. En résumé, l'arrêt du tabac, quel que soit l'âge de la personne, mais plus particulièrement après la ménopause, reste un maillon essentiel dans l'obtention d'une bonne hygiène de vie associée à la suppression d'un facteur de risque dans le développement de diverses pathologies.



## **III. Etude de cas en pharmacie : épidémiologie, ressentis et prise en charge des femmes ménopausées**

---

### **III.1. Présentation de l'étude**

Dans le cadre de cette thèse d'exercice, j'ai souhaité ajouter un côté pratique au côté théorique d'une thèse bibliographique. C'est pourquoi, j'ai réalisé un questionnaire destiné aux patientes en cours ou en post-ménopause afin de comprendre et de mettre en évidence les difficultés ressenties et les diverses prises en charge ayant été effectuées par le corps médical.

Dans chacune des pharmacies ayant participé à la distribution et au remplissage de ce questionnaire, l'accord de chacun des titulaires a été demandé. Pour cela, j'ai mis en place un projet de questionnaire pour thèse d'exercice leur étant destiné, après validation par mes deux co-directeurs de thèse au sein de la faculté. Ce document est disponible en **ANNEXE 3 : « Projet de thèse destiné aux pharmaciens d'officine »** et il permettait aux pharmaciens d'officine de comprendre les objectifs et le ciblage de mon questionnaire.

À la suite des divers retours de questionnaires, des statistiques ont été réalisées afin de mettre l'accent sur plusieurs aspects de la période de ménopause : âge d'arrivée, troubles ressentis, prise en charge médicale, prévention des risques associés etc...

#### **III.1.1. Méthodologie**

##### **III.1.1.1. Durée de l'étude et ses lieux de réalisation**

L'étude s'est déroulée sur une durée de 6 mois, de novembre 2020 à mai 2021, majoritairement dans la pharmacie où mon stage de 6<sup>e</sup> année s'est déroulé. Le questionnaire a néanmoins été distribué dans 5 autres pharmacies du département de la Haute-Vienne (87) afin de récolter davantage de réponses.

##### **III.1.1.2. Nombre d'inclusions**

En accord avec mes co-directeurs de thèse, nous avons estimé qu'un retour d'environ 50 questionnaires serait déjà une bonne approche pour réaliser ce projet pratique. Certaines patientes n'ont pas souhaité y répondre, rendant la tâche plus complexe. Toutefois, à la fin de la durée de l'étude, 81 questionnaires ont été récoltés, ce qui améliore les statistiques et rend le projet plus adapté à la réalité du ressenti des patientes ayant répondu au questionnaire.

### III.1.1.3. Élaboration et présentation du questionnaire

Le questionnaire a été élaboré dans le but d'avoir les avis de ces femmes qui sont en cours de ménopause ou bien déjà ménopausées vis-à-vis des troubles ressentis et de leur prise en charge médicale essentiellement.

Ce questionnaire était totalement anonyme ce qui constituait un argument de choix pour convaincre certaines femmes un peu septiques à l'idée de collecter leurs données personnelles.

Il comportait au total 15 questions (questions courtes et questions à choix multiples). Malgré ce nombre de questions, le temps moyen pour répondre au questionnaire était d'environ 2 minutes, ce qui est plutôt rapide et ne demande pas trop de temps aux patientes pour s'y consacrer. Un des objectifs fondamentaux était d'obtenir un maximum de réponses claires et précises afin de rendre les données exploitables plus facilement.

Le questionnaire peut être retrouvé en **ANNEXE 4 « Questionnaire réalisé en pharmacie destiné aux patientes »**.

Parmi la centaine de questionnaires distribuée au sein des pharmacies participantes, 81 m'ont été retournés afin de les exploiter.

Ces **81 questionnaires**, après exploitation des données collectées, ont donc permis la réalisation de cette étude.

### III.1.1.4. Présentation de l'outil

Le questionnaire comporte donc 15 questions au total. 3 d'entre elles sont des questions courtes et libres relatives à la patiente. Les 12 autres questions sont à choix multiples, choix à cocher en fonction des réponses à donner.

Tableau 16 : Questionnaire destiné aux patientes ainsi que les thèmes abordés en fonction des questions posées

<b>Ordre et numéros des questions posées</b>	<b>Thèmes abordés en lien avec les questions posées</b>
<b>Question 1</b>	Âge actuel au moment de remplir le questionnaire
<b>Question 2</b>	Savoir où en est la patiente : en cours de ménopause ou déjà ménopausée ?
<b>Question 3</b>	Âge des premiers signes d'apparition de la ménopause
<b>Question 4 et sa sous-question</b>	Divers troubles éventuellement ressentis lors de la ménopause (possibilité d'en cocher plusieurs)

<b>Question 5</b>	Impact de la ménopause sur la vie personnelle et/ou professionnelle
<b>Question 6</b>	Consultation médicale nécessaire en lien avec les troubles ressentis
<b>Question 7</b>	Existence d'une prescription pour atténuer les troubles
<b>Question 8</b>	Nature de cette prescription si elle existe
<b>Question 9</b>	Efficacité de la prescription dans l'atténuation des troubles
<b>Question 10</b>	Durée du traitement mis en place
<b>Question 11</b>	Facteur de risque : existence ou non d'antécédents gynécologiques
<b>Question 12</b>	Prévention des risques sur le long terme de la ménopause
<b>Question 13 et sa sous-question</b>	Hygiène de vie : pratique d'une activité physique et sa fréquence
<b>Question 14</b>	Facteur de risque : existence d'un tabagisme
<b>Question 15</b>	Prévention des complications en lien avec la ménopause : rôle du dépistage précoce

### III.1.1.5. Traitement des données

Après le retour des 81 questionnaires, les réponses ont été collectées manuellement dans un premier temps, puis renseignées dans un tableur EXCEL. Grâce à cet outil informatique, des statistiques ont pu être faites par le biais de la création de divers graphiques recensant l'intégralité des réponses et leur fréquence d'apparition.

Une fois les graphiques créés, les données ont pu être analysées dans le but de mettre en lumière les différents ressentis qu'ont les patientes concernées par la ménopause, leurs diverses prises en charge réalisées par le corps médical (traitement des troubles et prévention) ainsi que leur implication dans l'adéquation à une bonne hygiène de vie (activité physique, tabagisme, dépistage...).

### III.1.2. Résultats recueillis et interprétations

#### III.1.2.1. Profil des patientes ayant participé à l'étude

##### Q1 : « Quel âge avez-vous ? »

Cette question concernait l'âge actuel des patientes qui ont bien voulu répondre au questionnaire réalisé en officine. Elles y ont répondu après leur avoir proposé d'y participer et après leur avoir expliqué les modalités le concernant, notamment le fait qu'il soit totalement anonyme.

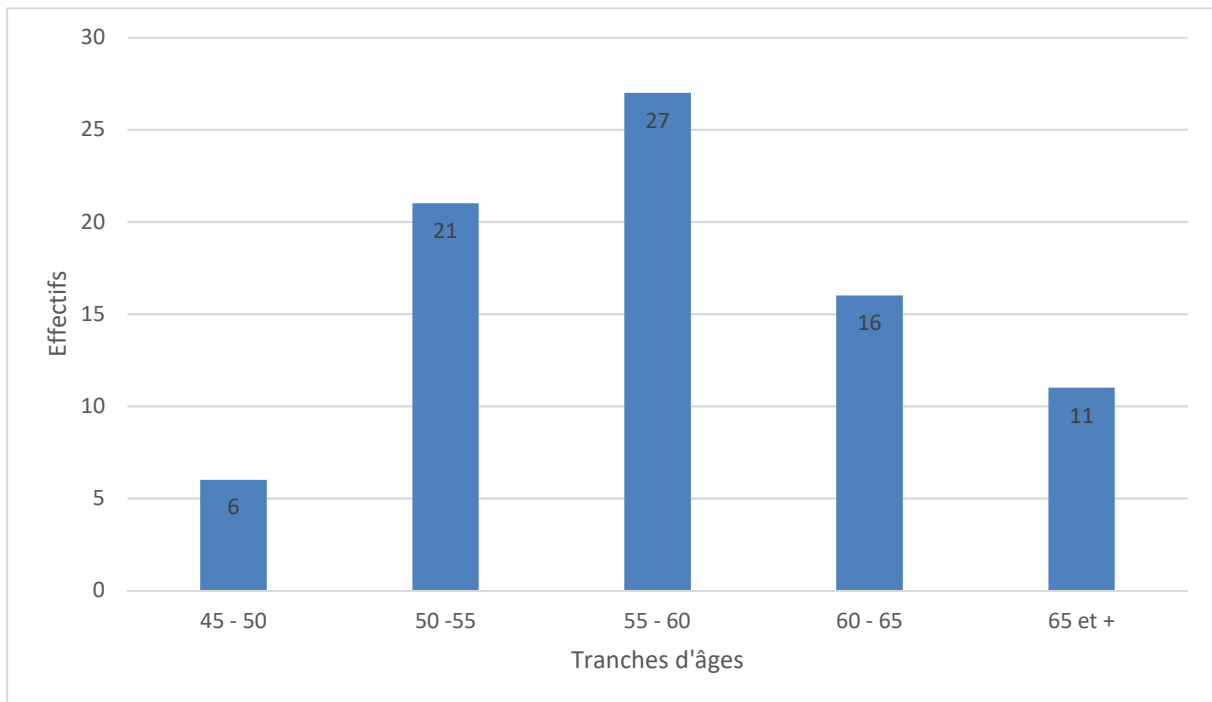


Figure 34 : Tranches d'âges des patientes ayant répondu au questionnaire au moment de l'étude

Au vu du graphique ci-dessus, nous pouvons nous rendre compte que sur les 81 patientes ayant rempli le questionnaire ( $n = 81$ ), la grande majorité se situe entre 50 et 60 ans ( $n = 48$ ) correspondant à 59 % de l'effectif total.

Toutefois 16 patientes, soit environ 20 % d'entre elles, étaient comprises dans la tranche d'âge allant de 60 à 65 ans ; et 11 femmes, soit presque 14 %, dans la tranche d'âge supérieure débutant à 65 ans.

D'un autre côté, un peu plus de 7 % des patientes ( $n = 6$ ) avaient un âge compris entre 45 et 50 ans lors du remplissage du questionnaire et aucune n'avait moins de 45 ans.

## Q2 : « Êtes-vous : en cours de ménopause ? Ménopausée ? »

Cette deuxième question avait pour but d'évaluer le nombre de patientes déjà ménopausées ou en cours de ménopause parmi l'effectif total de femmes ayant répondu. Cela permettait de connaître l'avancée de leur ménopause.

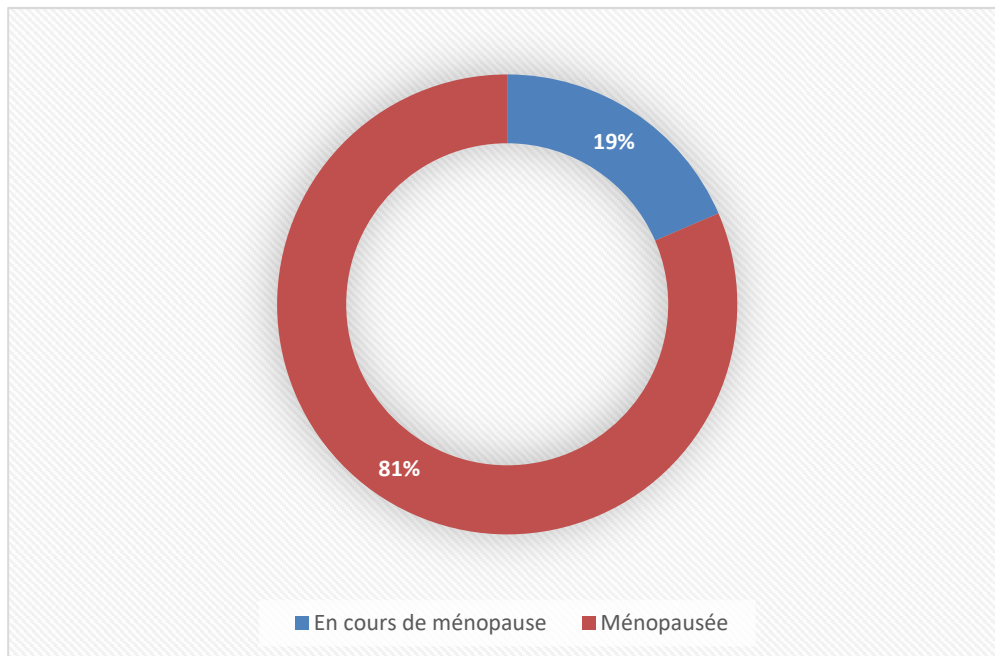


Figure 35 : Pourcentages de patientes en cours de ménopause ou ménopausées

Grâce au diagramme ci-dessus, nous pouvons voir que 81 % des patientes participantes étaient déjà ménopausées (n = 66). Elles sont donc déjà confrontées à leur période post-ménopause et à tous les symptômes qui y sont associés, malgré certaines exceptions.

À l'inverse, 19 % des patientes sondées (n = 15) sont encore en cours de ménopause. Cette dernière n'est pas encore totalement installée mais cela n'empêche pas l'arrivée de symptômes annonciateurs, plus ou moins dérangeants. Une prise en charge personnalisée peut tout de même avoir lieu malgré leur statut de femmes non-ménopausées.

### Q3 : « À quel âge avez-vous eu les 1<sup>ers</sup> signes de ménopause ? »

Cette question a été posée dans l'objectif d'établir des statistiques concernant l'âge moyen de survenue des premiers symptômes de la ménopause afin de les confronter aux statistiques théoriques que l'on retrouve dans les articles scientifiques. En résumé, la question permettait de savoir si la théorie coïncidait bien avec le ressenti des femmes sur le terrain.

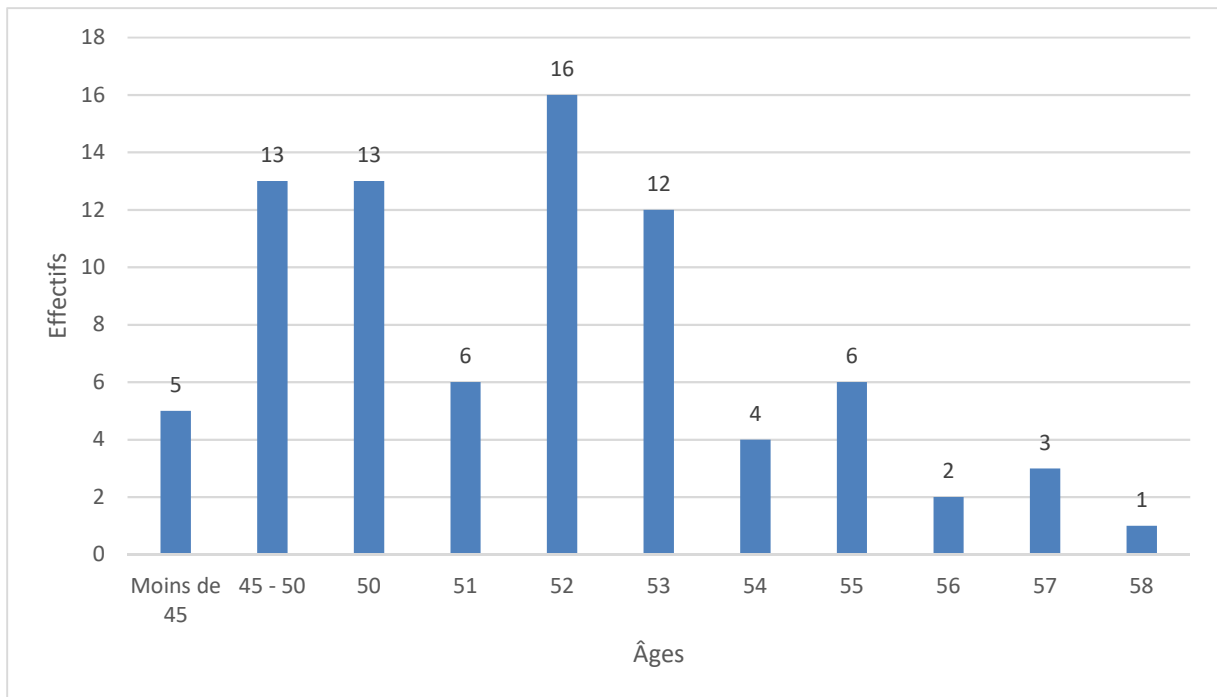


Figure 36 : Âges auxquels les patientes ont ressenti les premiers signes de leur ménopause

En réalisant des statistiques d'effectifs et en les mettant sous la forme d'un diagramme en bâtons visible ci-dessus, nous pouvons voir que le pic majeur se situe à l'âge de 52 ans ( $n = 16$ ). La majorité des effectifs est comprise entre l'âge de 50 ans et 55 ans ( $n = 57$ ). Nous obtenons une moyenne de 51 ans et un écart type de 3,56.

Nous pouvons donc nous rendre compte que ce qui a été récolté sur le terrain, en officine et par l'intermédiaire de ce questionnaire, est bien en accord avec les études scientifiques relayées dans la documentation.

Toutefois, des exceptions existent, tout comme dans la littérature. En effet, 18 patientes ont déclaré leur ménopause avant 50 ans dont 5 avant l'âge de 45 ans. Dans ce cas précis, c'est une ménopause dite « précoce » qui peut être naturelle ou induite par un traitement, une chirurgie ou bien encore une maladie. Ces 5 patientes étaient en effet concernées par l'une de ces causes.

À l'inverse, 6 patientes ont indiqué que leur ménopause était survenue au-delà de l'âge de 55 ans. Ce sont des âges tardifs mais qui sont parfois relevés. Leur ménopause est retardée sans que l'on puisse connaître les raisons précises de ce phénomène. Malgré cela, des examens plus approfondis sont vivement conseillés afin d'éliminer toute cause pathologique à ce retard.

### III.1.2.2. Symptomatologie : troubles ressentis et leurs impacts

#### Q4 : « Quels étaient les troubles ressentis pendant la période de ménopause ? »

Cette question était à choix multiples avec une sous-question « **Autre(s) trouble(s) à préciser** » afin de permettre aux patientes de rajouter un ou plusieurs symptômes qu'elles jugent être du(s) à leur ménopause. Un seul ou bien plusieurs, voire tous les symptômes pouvaient être cochés. Il n'y avait pas de limitation dans le nombre.

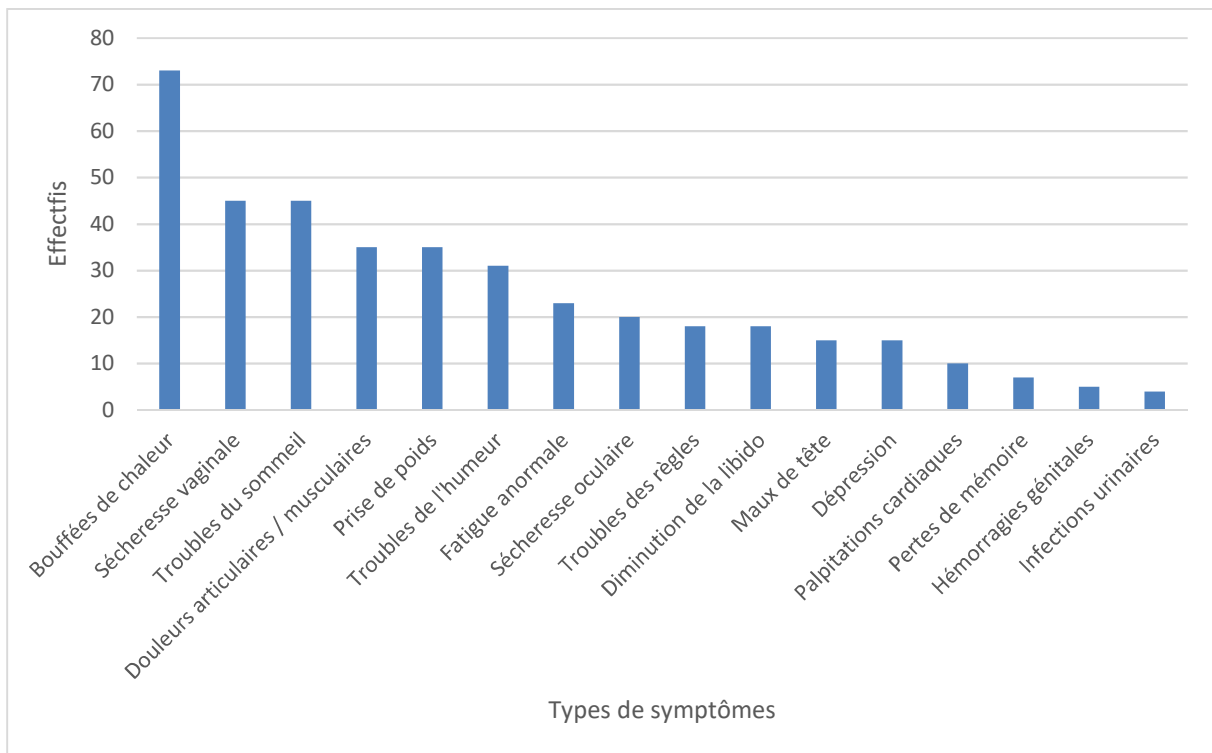


Figure 37 : Fréquence d'apparition des différents symptômes en lien avec la ménopause

Concernant les résultats, j'ai choisi de les retranscrire sous forme d'un diagramme en bâtons, visible ci-dessus, afin de permettre une classification des symptômes en fonction de leur fréquence d'apparition au sein des questionnaires.

Le pic le plus important concerne les bouffées de chaleur avec 73 femmes qui ont mis en évidence ce symptôme sur un effectif total de 81, soit près de 90 % d'entre elles. Pour toutes ces patientes, il est inévitable de dire que c'est le symptôme principal et le plus visible de leur période de ménopause. En approfondissant davantage avec elles, elles étaient unanimes pour dire que c'était vraiment ce symptôme qui les a poussées à consulter ou à demander conseil au pharmacien.

Ensuite, à égalité, nous retrouvons la sécheresse vaginale et les troubles du sommeil, cochés chacun par 45 femmes, soit plus de 55 % donc plus de la moitié d'entre elles. La sécheresse vaginale est majoritairement due à la carence estrogénique vue précédemment, et ces patientes utilisent surtout des formes pharmaceutiques locales pour réduire les conséquences de ce trouble. Les troubles du sommeil sont quant à eux le plus souvent en lien avec les bouffées de chaleur, surtout les sueurs nocturnes qui impactent énormément la qualité et la durée du sommeil.

Juste après, arrivent les douleurs articulaires et/ou musculaires (n = 35), la prise de poids (n = 35) ainsi que les troubles de l'humeur (n = 31). Beaucoup de patientes se sont plaintes que ces douleurs étaient très gênantes et vraiment arrivées au cours de la période de ménopause. Quant à la prise de poids et aux troubles de l'humeur, ce sont des symptômes le plus souvent très mal vécus par les femmes concernées. En effet, ces changements corporels et comportementaux sont visibles par tout le monde et plus particulièrement par l'entourage proche, notamment le conjoint. Parfois, cela engendre des répercussions notables sur une vie de couple.

Par la suite, nous pouvons regrouper les symptômes tels qu'une fatigue anormale (n = 23), une sécheresse oculaire (n = 20), des troubles des règles (n = 18), une diminution de la libido (n = 18), des maux de tête (n = 15) et une sensation de dépression (n = 15). Certaines patientes n'avaient pas fait le lien avec l'apparition de ces troubles et leur ménopause. Elles ont découvert l'existence de ce lien à travers le questionnaire et n'ont pas hésité à vouloir approfondir davantage pour comprendre.

Et enfin, les derniers symptômes les moins retranscrits ont été les palpitations cardiaques (n = 10), les pertes de mémoire (n = 7), les hémorragies génitales (n = 5) et les infections urinaires (n = 4). Pour ces dernières, j'aurais pensé que ce soit davantage relayé et mis en avant. Peut-être que le lien entre les infections urinaires et la ménopause n'a pas encore été mis en lumière par les patientes qui mettent plutôt cela sur le compte d'autre chose.

En conclusion de cette question, les bouffées de chaleurs arrivent de façon unanime à la première place. C'est sans nul doute le symptôme le plus ressenti et le plus contraignant pour toutes ces femmes. Ce que l'on peut retenir aussi, c'est que chaque femme a coché au moins un symptôme, ce qui prouve que tous ces troubles peuvent survenir et qu'ils sont très dépendants de la femme. À l'inverse, aucune des patientes n'a opté pour l'intégralité des propositions et aucune d'entre elles n'a souhaité rajouter un éventuel symptôme manquant dans la liste présentée.



**Q5 : « Jugez-vous que l'un ou plusieurs de ces troubles a un retentissement négatif sur : votre vie personnelle ? Votre vie professionnelle ? »**

Cette cinquième question m'a permis d'évaluer si la période de ménopause avait des répercussions sur la vie personnelle et/ou professionnelle. En effet, il arrive très souvent que certains symptômes deviennent tellement invalidants ou visibles par des tierces personnes que ces derniers impactent notablement la vie quotidienne de toutes ces femmes.

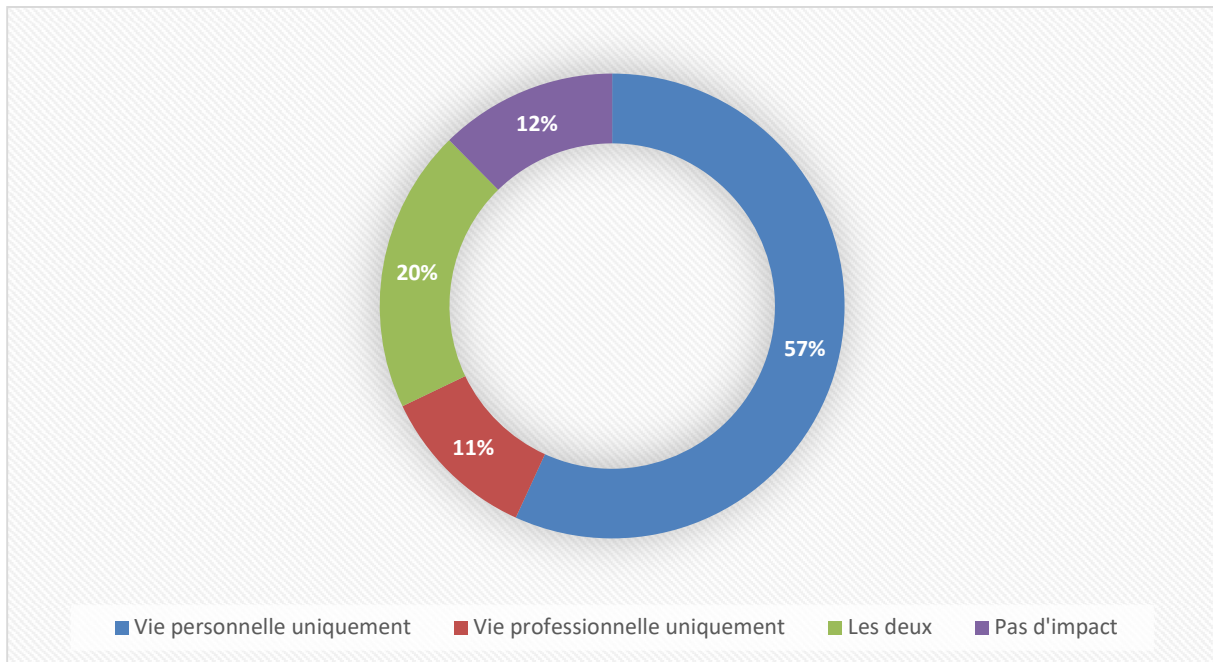


Figure 38 : Pourcentages de patientes pour lesquelles leur ménopause a eu un impact sur leur vie personnelle et/ou professionnelle ou bien aucun impact

En réalisant le diagramme ci-dessus, nous pouvons bien visualiser la répartition des différents impacts quotidiens ressentis par toutes ces patientes. En effet, plus de la moitié de celles-ci (n = 46) jugent que l'impact de leur ménopause est uniquement sur leur vie personnelle. La majorité de ces femmes n'a eu aucun mal à exprimer que les désagréments se concentrent essentiellement autour de leur vie de famille.

Ensuite, 11 % des femmes (n = 9) ont coché seulement la case vie professionnelle en expliquant par exemple que leurs bouffées de chaleur se remarquaient facilement et qu'elles sentaient un regard de jugement sur elles. D'autres ont exprimé des difficultés pour se concentrer, surtout dues à une fatigue accumulée ; des pertes de mémoire entravant le travail ou bien encore des douleurs musculaires ou articulaires les limitant dans le déroulement de leurs tâches quotidiennes au travail.

À cela, s'ajoutent 20 % de femmes (n = 16) qui considèrent que cette épreuve de la ménopause engendre des répercussions notables à la fois sur leur vie personnelle mais aussi professionnelle, pour la plupart pour des raisons similaires à celles évoquées juste avant.

À l'inverse, quelques exceptions existent au travers des 12 % de femmes n'ayant souhaité cocher aucune des deux cases proposées (n = 10). Elles estiment ainsi que les

troubles ressentis lors de leur ménopause ne causent pas de désagréments notables dans leur quotidien.

En conclusion, grâce aux réponses à cette question, il est évident de se rendre compte que la grande majorité de ces femmes se retrouve gênée dans la vie de tous les jours à cause d'un ou plusieurs symptômes en lien avec la période de ménopause. Si cela reste supportable pour certaines, d'autres n'ont pas le choix que d'avoir recours à un avis médical, médecin ou pharmacien, puis éventuellement la prise d'un traitement, hormonal ou non, afin de pallier ces désagréments tellement invalidants.

**Q6 : « Ces troubles vous ont-ils amenée à consulter un spécialiste ? (médecin traitant, gynécologue...) »**

L'objectif de cette interrogation était de connaître le nombre de femmes ayant été contraintes, suite aux troubles ressentis en lien avec la ménopause, à consulter le corps médical, que ce soit un généraliste ou bien un gynécologue spécialiste.

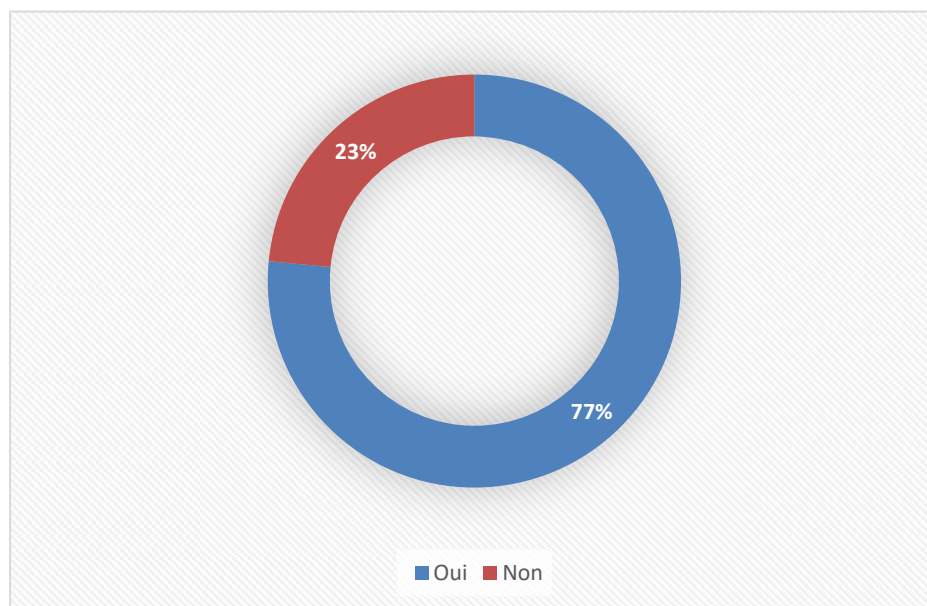


Figure 39 : Pourcentages de patientes ayant consulté ou non un spécialiste

Dans la continuité de la question 5 et au vu des résultats obtenus vis-à-vis de l'impact de la ménopause sur le quotidien de ces femmes, il était relativement facile de prévoir de quel côté la balance allait pencher concernant les réponses à cette nouvelle question.

En effet, 77 % d'entre elles (n = 62) ont été amenées à consulter suite à des troubles trop invalidants, majoritairement les bouffées de chaleur selon leurs dires.

À l'inverse, les 23 % restants (n = 19) n'ont pas jugé utile ou nécessaire d'obtenir un avis médical concernant leur ménopause. Il arrive tout de même que certaines femmes réussissent à supporter leurs symptômes sans avoir recours à un quelconque traitement.

### III.1.2.3. Prise en charge de ces troubles : nature, efficacité et durée d'administration

#### Q7 : « Avez-vous une prescription de médicaments pour atténuer ces troubles ? »

L'évaluation d'un éventuel recours à un traitement, quel qu'il soit, me semblait être un élément indispensable, ce qui fût le cas à travers cette question.

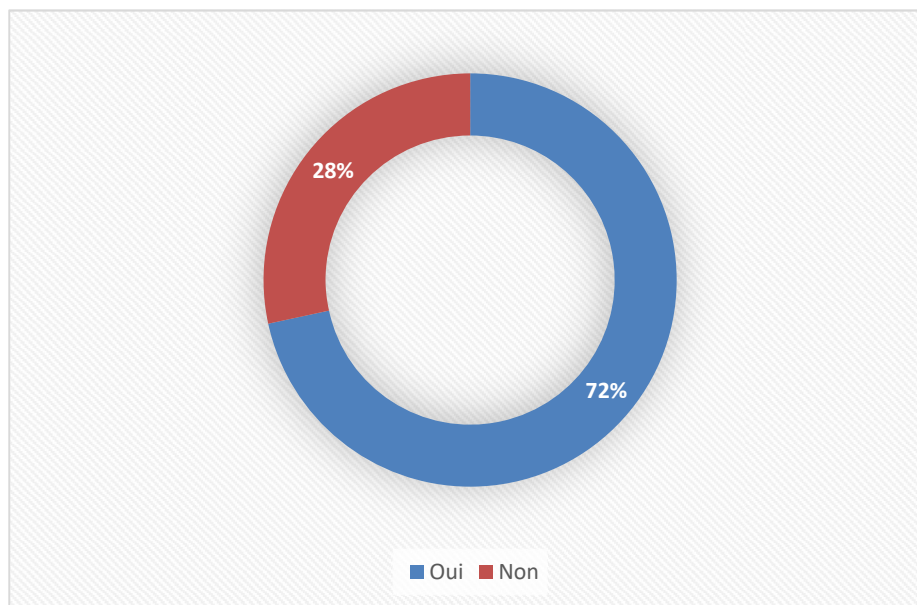


Figure 40 : Pourcentages de patientes possédant ou non une prescription pour atténuer les troubles de la ménopause

Lors de l'obtention des résultats, et grâce à la visualisation possible par le diagramme proposé ci-dessus, nous pouvons nous rendre compte que 72 % des patientes sont dans l'obligation de prendre un traitement pour pallier leurs divers troubles de la ménopause. Cela correspond à un effectif de 58 patientes sur les 81 ayant répondu au questionnaire.

À contrario, 28 % de celles-ci (n = 23) déclarent ne prendre aucun traitement (hormonal, non-hormonal, phytothérapique, homéopathique...). En étudiant de plus près les questionnaires, je me suis rendue compte que les femmes ayant coché « NON » à cette question sont les mêmes que celles ayant également coché « NON » à la question précédente, à l'exception de certaines.

En résumé, les patientes n'ayant pas eu la nécessité de consulter le corps médical ne prennent pas non plus de traitements en lien avec la ménopause, traitements pouvant être administrés et/ou délivrés sans prescription médicale bien entendu, mais après conseils associés de la part du pharmacien.

### Q8 : « Si oui, est-ce de : L'hormonothérapie ? La phytothérapie ? L'homéopathie ? »

Parmi les femmes ayant répondu « OUI » à la question précédente, il me semblait intéressant de savoir quelle était la nature de leur traitement.

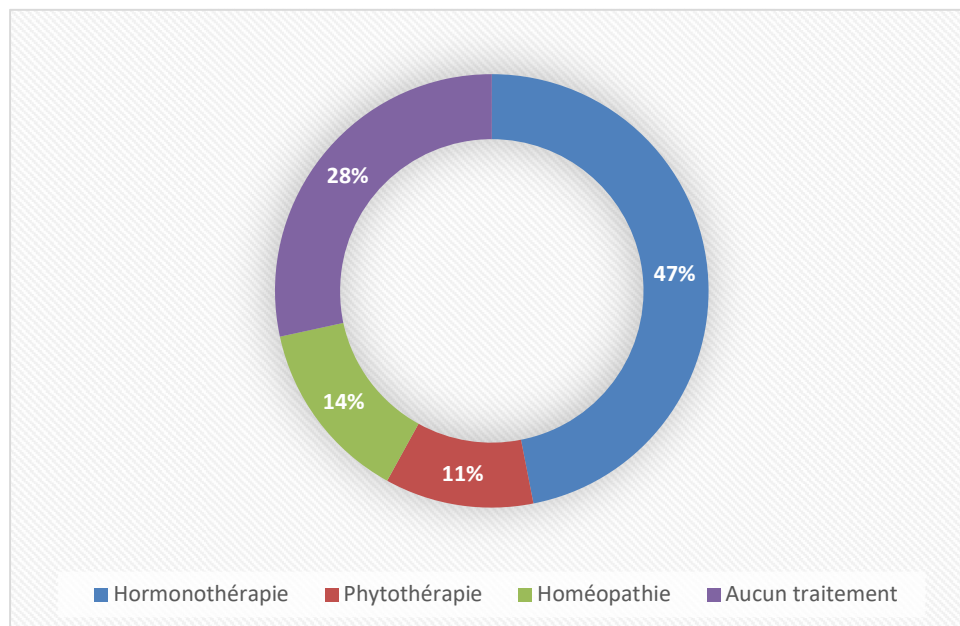


Figure 41 : Répartition des catégories de traitements

La majorité des femmes ( $n = 38$ ) a indiqué être sous traitement hormonal, que ce soit par voie orale, transdermique ou bien locale. Nous pouvons bien voir qu'effectivement le THM s'avère être le type de traitement le plus privilégié par les prescripteurs afin de pallier les troubles associés à la ménopause, en particulier les bouffées de chaleur qui représentent le symptôme le plus courant.

Toutefois, beaucoup de patientes m'ont demandé dans quelle classe se trouvait leur traitement et, à chaque fois, c'était un traitement hormonal. Peut-être que les explications du prescripteur et du pharmacien lors de la première délivrance n'étaient pas suffisamment claires sur l'aspect hormonal de ce traitement (que ce soit à base d'estrogènes, de progestérone ou d'estro-progestatifs).

En deuxième position, nous avons l'homéopathie ( $n = 11$ ). Bien que totalement déremboursée depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2021, cette alternative thérapeutique non-hormonale récolte encore du succès chez les femmes. C'est une thérapie qui présente les avantages de ne pas avoir d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et de contre-indications. Cela en fait donc un traitement rassurant.

Enfin, c'est en troisième position que nous avons la phytothérapie ( $n = 9$ ). Les plantes utilisables durant la période de ménopause ne sont sans doute pas assez connues et/ou conseillées par le corps médical. Toutefois, malgré le fait que ce soit une thérapie naturelle, elle ne reste pas sans danger. En effet, la prudence est de mise avant l'utilisation de plantes contenant des phytoestrogènes car des contre-indications existent.

Les 28 % restants ( $n = 23$ ) correspondent aux femmes ayant répondu « NON » à la question précédente. Elles n'étaient donc pas concernées par cette question.

### Q9 : « Jugez-vous que votre traitement est efficace pour atténuer ces troubles ? »

Dans la continuité des deux questions précédentes, il était nécessaire de savoir si le traitement mis en place paraissait efficace. Effectivement, les patientes sont en attente d'un soulagement procuré par leur traitement.

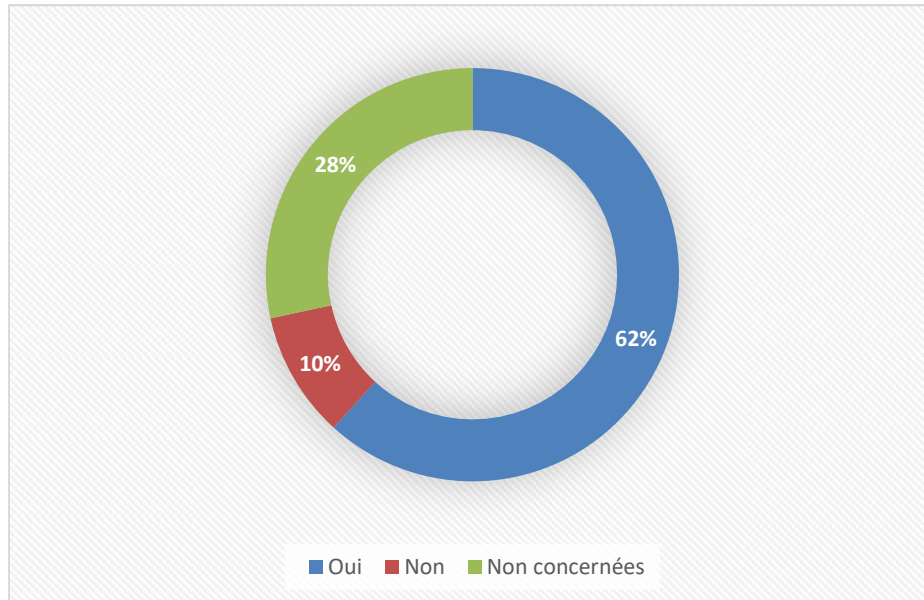


Figure 42 : Pourcentages relayant l'efficacité des traitements mis en place

Majoritairement et fort heureusement, 62 % des patientes (n = 50) et, plus précisément, 86 % parmi celles ayant répondu par l'affirmatif à la question N°7 (n = 58) estiment que leur traitement leur est bénéfique. Certaines se retrouvent totalement soulagées, quand d'autres ne le sont que partiellement. Ce ressenti est rassurant et prouve l'efficacité qu'ont certains traitements, notamment le THM.

À l'inverse, 8 femmes ont coché la case « NON » à cette question. Afin de comprendre la raison et en analysant leurs réponses orales, je me suis rendue compte que, parmi ces femmes, beaucoup ne prennent leur traitement que depuis un temps réduit. Il leur faut donc poursuivre davantage avant de conclure sur la non-efficacité de ce dernier.

Les 28 % restants (n = 23) correspondent aux femmes ayant répondu « NON » à la question N°7. Elles n'étaient donc pas concernées par cette question.

### Q10 : « Depuis combien de temps ce traitement a-t-il été mis en place ? »

Parmi les femmes ayant répondu qu'elles prenaient un traitement pour pallier leurs symptômes de ménopause, il était important de connaître à peu près la durée depuis laquelle ce dernier a été mis en place. Le diagramme en bâtons, ci-dessous, a été réalisé sans tenir compte des 23 femmes non-concernées par cette question car elles avaient répondu « NON » à la question N°7, attestant donc ne prendre aucun traitement. C'est pourquoi, l'effectif total de ce graphique ne sera que de 58 au lieu de 81.

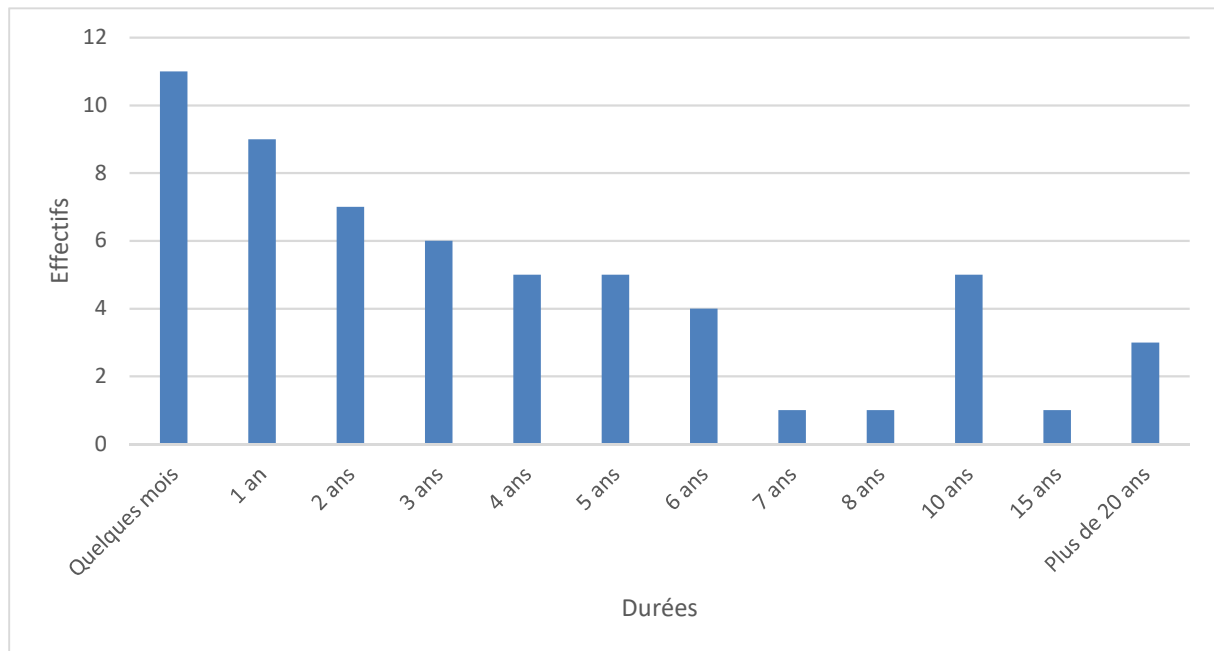


Figure 43 : Durées de mise en place des traitements

Les données étant classées par durées de traitement croissantes, nous pouvons voir que, nous retrouvons la majorité des patientes ( $n = 43$ ) sur des durées s'échelonnant de quelques mois à 5 ans. La mise en place de leurs traitements est donc pour la plupart relativement récente.

Nous obtenons une moyenne de 4,5 ans et un écart-type de 4,83. Certains gynécologues recommandent de ne pas dépasser une durée totale de 5 ans pour un THM, mais parfois la prolongation de ce dernier s'avère être indispensable pour soulager la femme.

À partir de 6 ans de traitement, il est visible qu'une décroissance du nombre de patientes a lieu. Une exception est de mise pour une durée d'environ 10 ans ( $n = 5$ ), mais ce sont des patientes ne prenant pas de THM mais seulement des traitements plus naturels : phytothérapie ou homéopathie.

Tout de même, 3 patientes ont déclaré qu'elles étaient sous traitement depuis plus de 20 ans, ce qui en fait une durée particulièrement conséquente. Dans ces cas précis, nous pouvons imaginer que les symptômes peuvent persister bien au-delà des années décisives à l'installation de la ménopause. Certaines femmes sont indisposées encore bien longtemps après. Parmi ces femmes, 2 étaient sous THM et une était soulagée par de la phytothérapie. Dans ces cas-là, le THM est poursuivi sur une durée anormalement élevée. Sa reconduction doit être sans cesse évaluée face aux troubles ressentis. Ce sont des cas isolés mais nécessitant malheureusement que l'on poursuive leur prise en charge par un THM.

### III.1.2.4. Évaluation des risques de complications en lien avec la ménopause et allant jusqu'au long terme : antécédents et prévention

#### Q11 : « Avez-vous des antécédents gynécologiques ? (fibromes, polypes, kystes, cancer...) »

Cette question est très importante pour apprécier l'existence et la nature des antécédents gynécologiques d'une femme. Si avant que sa ménopause ne s'installe, elle a déclaré des pathologies telles que des kystes, polypes, fibromes, cancers... elle peut être sujette à des complications sur le long terme suite à sa ménopause. De plus, suivant le type de complication, l'instauration d'un traitement hormonal (THM) peut être contre-indiquée car trop risquée.

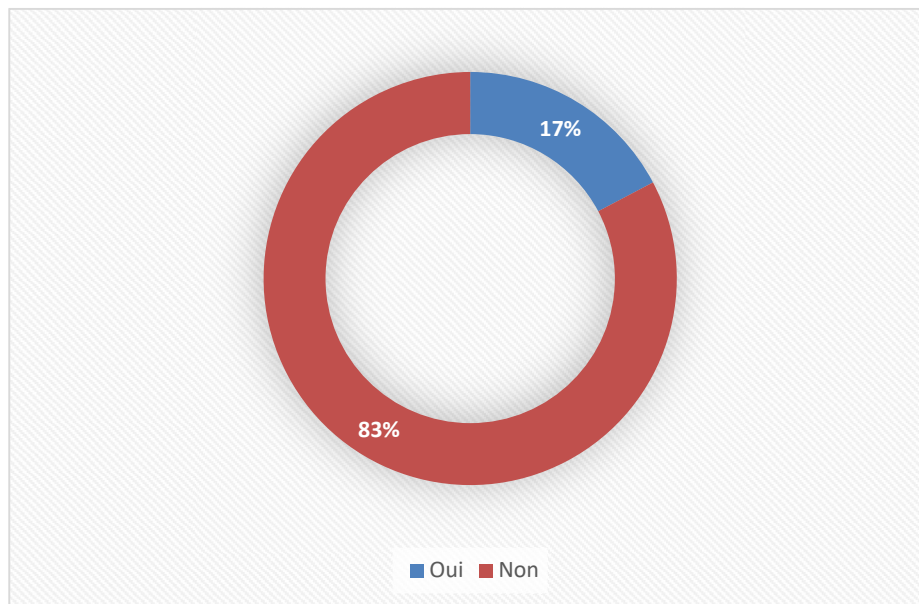


Figure 44 : Pourcentages d'antécédents gynécologiques chez les patientes ayant répondu au questionnaire

Une large majorité de femmes a indiqué n'avoir aucun antécédent d'ordre gynécologique (n = 67). Ce résultat est encourageant et retire au moins un facteur de risque à l'idée de prendre un THM par exemple. Ces femmes sont moins à risque de complications post-ménopause sur le long terme, mais elles n'en sont pas pour autant complètement exemptes. La surveillance gynécologique doit tout de même avoir lieu pour prendre en charge précocement tout début de pathologie suspecte.

A l'inverse, 17 % des patientes (n = 14) ont déclaré avoir déjà eu une pathologie gynécologie du même type que celles indiquées dans la question. Le plus grand nombre possédait des kystes ovariens, bénins mais répétitifs. Pour d'autres, des fibromes ont du être retirés chirurgicalement à la suite d'hémorragies génitales. Et enfin, quelques patientes ont un antécédent de cancer du sein, heureusement pris en charge de façon précoce et elles sont désormais en rémission. Pour ces dernières, il était contre-indiqué de débuter un THM pour soulager leurs symptômes de ménopause.

### Q12 : « Êtes-vous supplémentée en calcium et/ou en vitamine D ? »

Toujours concernant l'aspect de la prévention des risques associés à la ménopause, et ici précisément les risques de fragilité osseuse, cette question est destinée à évaluer le pourcentage de femmes supplémentées en calcium et/ou en vitamine D. L'ostéoporose est majoritairement présente chez les femmes d'une façon générale, mais surtout après leur période de ménopause. Ceci est une nouvelle fois en lien avec la carence estrogénique arrivant à cette période.

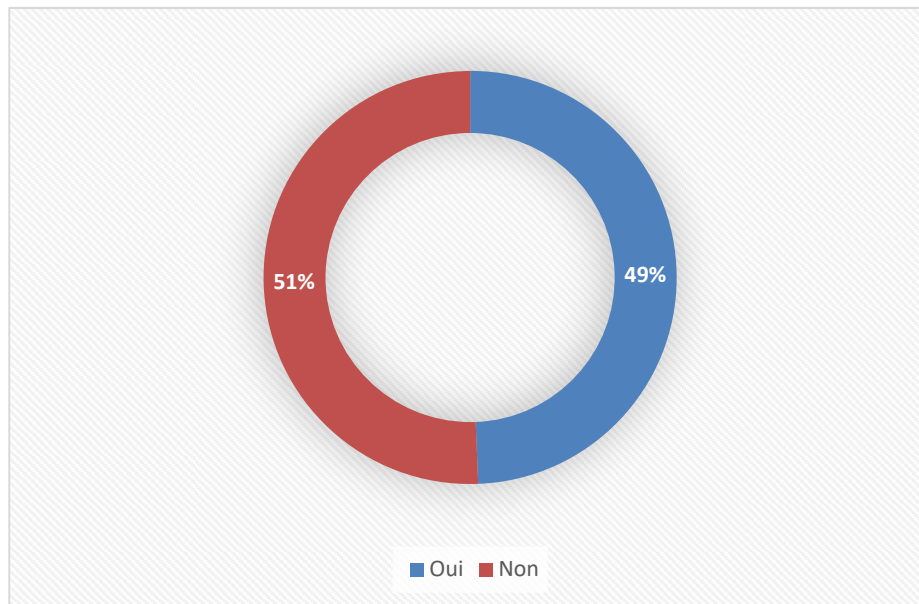


Figure 45 : Pourcentages de patientes supplémentées ou non en calcium et/ou en vitamine D

Vis-à-vis des réponses obtenues à cette question, il est difficile d'établir un commentaire précis. En effet, il y a une quasi-égalité entre les deux réponses proposées.

51 % des femmes (n = 41) ont répondu par la négative contre 49 % (n = 40) qui ont coché la réponse « OUI ».

À mon sens, il serait important d'insister sur l'aspect indispensable d'une supplémentation par du calcium ou par de la vitamine D ou bien par les deux chez les femmes en post-ménopause et surtout chez celles présentant des facteurs de risque. Il a été prouvé qu'en raison de la carence estrogénique induite par la ménopause, la fragilité osseuse augmentait considérablement et, de ce fait, il en est de même pour le risque de fractures lors d'une éventuelle chute. Pour plus de simplicité, il existe des spécialités pharmaceutiques regroupant à la fois le calcium et la vitamine D, ce qui évite de doubler le nombre de médicaments et améliore sans nul doute l'observance de ce traitement préventif.



### III.1.2.5. Hygiène de vie : activité physique et tabagisme

#### Q13 : « Pratiquez-vous une activité physique régulière ? »

Pour garder une hygiène de vie décente, la pratique d'une activité physique reste un maillon indispensable. Peu importe le type d'activité et sa fréquence, le plus important est de pratiquer à son rythme et à son niveau. Tout au long de la vie d'une femme, mais surtout après la ménopause, l'activité physique reste un facteur protecteur de l'apparition de multiples pathologies.

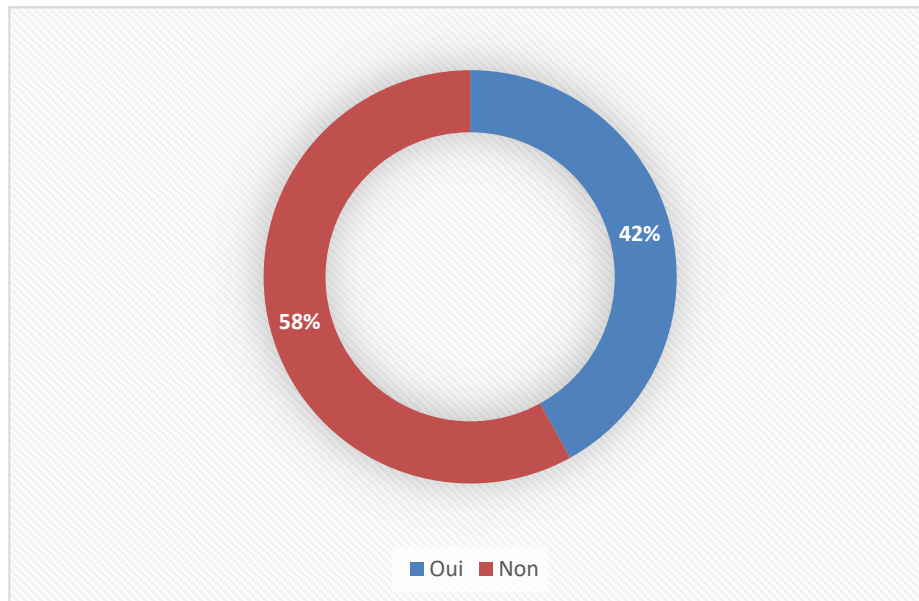


Figure 46 : Pourcentages de patientes pratiquant ou non une activité physique régulière

La majorité des femmes a déclaré ne pas pratiquer d'activité physique régulière (n = 47). Il me paraît nécessaire d'insister sur l'importance de faire de l'exercice physique. Les efforts doivent être adaptés à chacune d'entre elles, selon leur âge ou leurs éventuelles pathologies existantes. On parle alors d'activité physique adaptée. L'idéal est de fractionner les efforts, en faire moins d'un coup mais plus souvent. La plupart de ces femmes ayant répondu « NON » avouent ne pas pratiquer d'activité physique par manque de temps. Ce dernier est essentiellement justifié par la trop grande importance que prend l'activité professionnelle de la femme. Il leur est difficile de dégager du temps libre pour se consacrer au sport. D'autres femmes n'hésitent pas à dévoiler que le manque de motivation est clairement en cause dans leur sédentarité physique. Le pharmacien est un acteur privilégié dans ces moments-là afin de motiver ces femmes et de leur donner le maximum de conseils possibles pour bien gérer leurs efforts physiques.

À l'opposé, 42 % des femmes (n = 34) ont indiqué pratiquer une activité physique, plus ou moins régulière pour certaines mais déjà existante. C'est un résultat intéressant mais qui peut sans nul doute être amélioré par l'incitation et les conseils de la part des acteurs de santé (médecins, pharmaciens etc...).

### Q13 (sous-question) : « Si oui, à quelle fréquence ? »

Cette sous-question ne concernait que les femmes ayant répondu « OUI » à la question principale précédente (n = 34). Le but était de connaître la fréquence à laquelle elles pratiquaient une activité physique. Leurs réponses pouvaient être totalement libres.

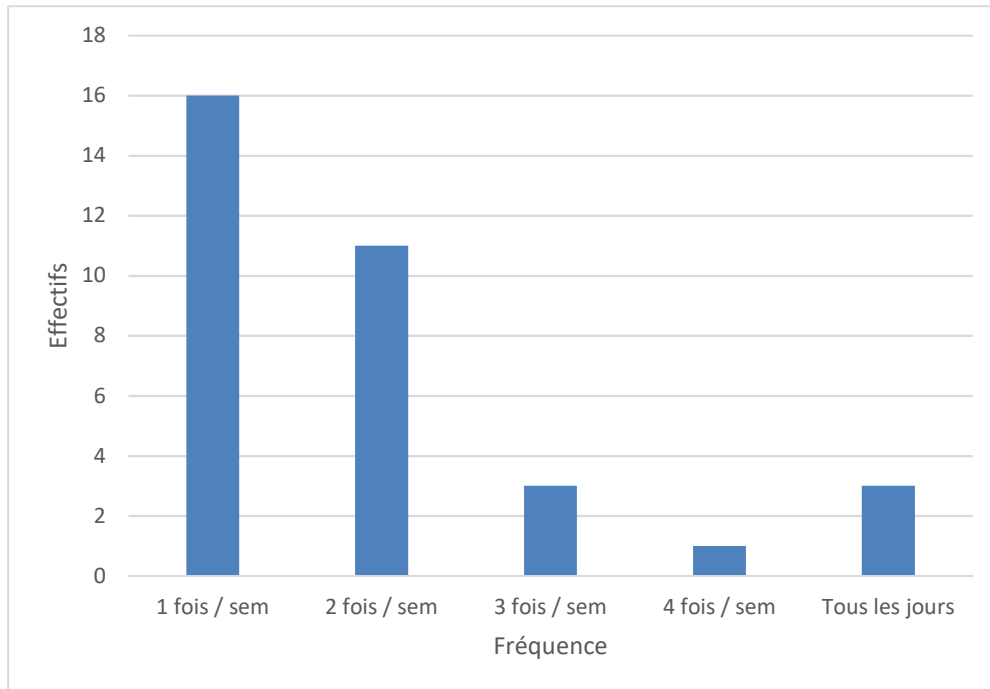


Figure 47 : Fréquence de pratique d'une activité physique pour les patientes ayant répondu « OUI » à la question précédente

Presque la moitié de ces femmes exercent une activité physique une seule fois par semaine (n = 16). Puis, nous retrouvons 11 femmes qui pratiquent 2 fois par semaine. Plus nous avançons en terme de fréquence, plus les effectifs se réduisent.

Seulement 3 femmes sur les 34, soit environ 10 % d'entre elles, ont déclaré faire du sport quotidiennement.

Parmi les sports pratiqués, revenaient surtout la marche rapide et la course à pied. Ensuite, plusieurs femmes ont indiqué faire de la natation, du cyclisme ou encore de l'aquagym. À mon sens, ce sont des activités physiques intéressantes car pas trop intenses si pratiquées correctement.

En terme de durée, beaucoup ont indiqué faire leur sport par tranche de 30 minutes à une heure par séance. C'est un temps parfaitement raisonnable, pas trop long pour ne pas forcer mais suffisant pour en tirer des bénéfices.

#### Q14 : « Êtes-vous fumeuse ? »

Le tabac est l'un des principaux facteurs de risques de développement de pathologies diverses et variées et/ou d'aggravation de ces dernières. C'est désormais devenu un véritable enjeu de santé publique de l'évincer du quotidien de millions de personnes, et cela à travers des campagnes de plus en plus fréquentes (notamment le mois sans tabac), des publicités frappantes, l'augmentation du prix du paquet... Une vie sans tabac est sans nul doute une vie plus saine et plus protectrice à l'égard d'un grand nombre de maladies.

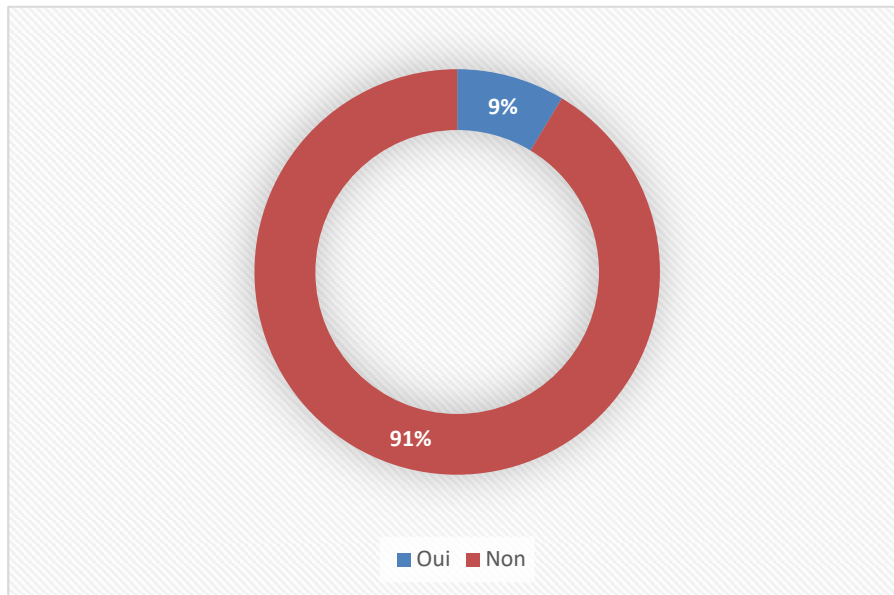


Figure 48 : Pourcentages de patientes fumeuses ou non fumeuses

Au sein du panel de patientes, la très grande majorité ne fume pas ( $n = 74$ ). Le pourcentage de 91 % de femmes non fumeuses est très intéressant et prouve qu'à force de détermination, la part de fumeuses décroît. Ces patientes-là retirent un facteur de risque non-négligeable, surtout après la période de ménopause. Leur hygiène de vie est améliorée et leur espérance de vie largement augmentée.

Seulement 9 % de ces patientes sont fumeuses ( $n = 7$ ). Même si ce pourcentage paraît très faible, il est encore trop élevé et devrait dans l'idéal se rapprocher encore plus de zéro. Ces femmes ont déclaré fumer depuis leur jeune âge, soit depuis plus de 25 à 30 ans en moyenne. Elles ont déjà un facteur de risque majeur à leur actif. Il est important d'insister sur la nécessité d'envisager un sevrage mais progressif. Le pharmacien doit rappeler les risques du tabac et évaluer la motivation de sa patiente à l'idée de vouloir arrêter. Des entretiens pharmaceutiques sur ce sujet peuvent également être proposés si la patiente souhaite davantage d'accompagnement personnalisé et privé.

En résumé, le pharmacien d'officine doit ainsi inciter à arrêter de fumer mais cela passe par l'écoute, le soutien, l'aide et des conseils avisés pour mener à la réussite.

### III.1.2.6. Dépistage de pathologies ayant un développement plus accru en post-ménopause

#### Q15 : « Si vous avez plus de 50 ans, faites-vous vos dépistages de cancer du sein tous les 2 ans par une mammographie ? »

Cette question constituait la toute dernière du questionnaire. Elle était destinée seulement aux femmes âgées de plus de 50 ans. En effet, le dépistage du cancer du sein par la réalisation d'une mammographie s'effectue tous les 2 ans à compter de 50 ans et jusqu'à 74 ans. Durant ce laps de temps, il est entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie. Le but est d'inciter toutes ces femmes à se faire dépister afin d'effectuer la prise en charge la plus précoce possible en cas d'anomalie(s) relevé(e)s lors de l'examen.

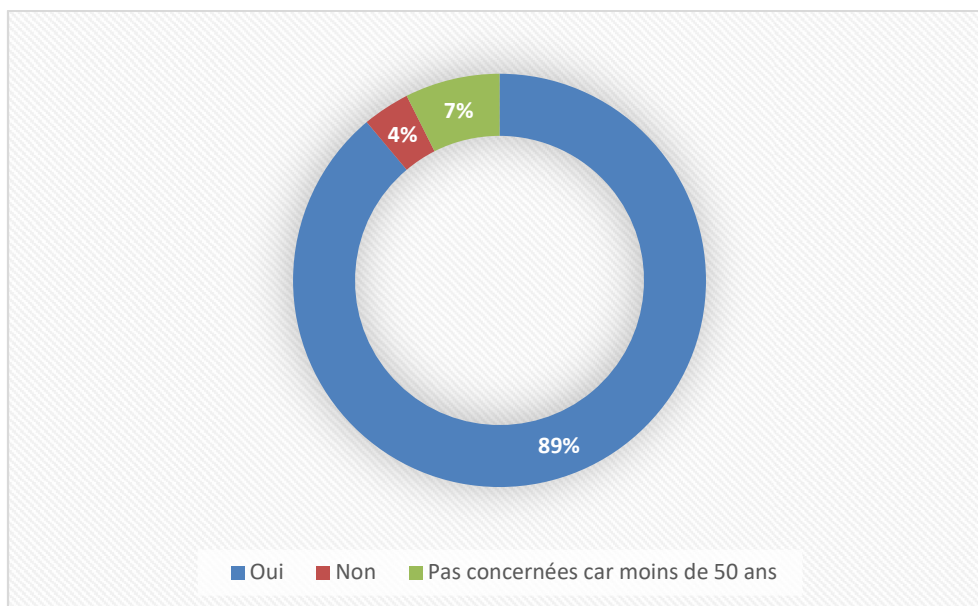


Figure 49 : Pourcentages de patientes réalisant ou non leur dépistage de cancer du sein par une mammographie

En exploitant les résultats obtenus, nous pouvons voir que 89 % des patientes (n = 72) déclarent réaliser correctement leur dépistage par une mammographie tous les 2 ans. C'est une large majorité, ce qui prouve que la mise en place de ce dispositif séduit et porte ses fruits.

À l'inverse, 4 % des patientes (n = 3) avouent ne pas faire leur dépistage alors qu'elles font partie de la tranche d'âge ciblée par ce dernier. Certes, ce n'est pas un pourcentage très élevé mais il est nécessaire de convaincre ces réfractaires en leur exposant les nombreux points forts de ce dépistage. En discutant avec elles, elles ont toutes déclaré que la mammographie leur semblait être un examen trop douloureux.

Les femmes non-concernées par le dépistage sont celles âgées de moins de 50 ans lors du remplissage du questionnaire. Celles-ci constituent 7 % de l'effectif total (n = 6). Même si elles ne sont pas ciblées dans l'immédiat, il peut être utile de les prévenir sur les modalités d'existence et de réalisation de ce dépistage si important.

### III.2. Discussion générale

Cette troisième partie de thèse consacrée à ce projet pratique vise à évaluer l'impact de la ménopause sur des patientes se rendant dans diverses officines de la Haute-Vienne. Cette étude de cas me tenait particulièrement à cœur afin de comparer les ressentis de ces patientes sur le terrain et de confronter ces différents points de vue à la théorie.

Le questionnaire proposé se devait de respecter plusieurs critères que je juge indispensables pour convaincre les patientes d'y répondre lorsqu'elles se rendent en pharmacie :

- son caractère complètement anonyme ;
- peu de temps nécessaire pour y répondre, environ 2 minutes maximum ;
- un préambule expliquant les buts de ce sondage pour leur permettre de mieux comprendre mes attentes ;
- des propositions de réponses à choix multiples où il suffit juste de cocher ;
- des questions ouvertes, libres et dépendantes de chacune, mais rapides.

Lors de l'élaboration de ce questionnaire, j'ai voulu classier les questions selon un ordre précis en fonction du thème qu'elles abordaient mais toujours en lien avec la ménopause. C'est alors que se sont dessinées six parties majeures :

- le profil des patientes ayant participé à l'étude ;
- la symptomatologie de la ménopause ;
- l'éventuelle prise en charge de cette dernière ;
- l'évaluation des antécédents de la femme ainsi que la mise en place d'une prévention des risques potentiellement encourus ;
- l'hygiène de vie ;
- l'importance d'un dépistage précoce.

Une fois la création et la validation du questionnaire effectuées, il fallait convaincre plusieurs pharmacies de bien vouloir participer à la distribution et au remplissage de ce dernier. Cela n'a pas été aussi simple que j'aurais pu l'espérer. Durant la crise sanitaire, beaucoup de titulaires n'ont pas souhaité donner suite par manque de temps pour s'y consacrer pleinement. Malgré cela, quelques pharmaciens ont participé et m'ont permis de récolter davantage de réponses en plus de celles que j'ai obtenues lors de mon stage de sixième année. Au total, 81 questionnaires m'ont été retournés.

Parmi les patientes auxquelles j'ai fait remplir directement le questionnaire, nombre d'entre elles étaient étonnées à l'idée que je m'intéresse au thème de la ménopause. Elles évoquaient le fait qu'en temps normal, on ne leur posait pas beaucoup de questions à ce sujet alors que c'était un moment de leur vie très important et souvent semé d'embûches. La plupart n'a eu aucun mal à en parler et elles ont même souhaité poser des questions supplémentaires. Des discussions ont pu être entamées à ce sujet et certaines patientes m'ont même remerciée de leur avoir consacré du temps pour répondre à leurs interrogations et d'avoir participé à la compréhension du changement qui s'opère en elles.

En ce qui concerne l'étude des résultats, il me paraissait plus simple de réaliser des graphiques afin de mieux visualiser le panel de réponses obtenues. C'est une méthode plus visuelle et moins rédactionnelle qui capte davantage l'attention du lecteur.

Après avoir étudié scrupuleusement toutes les données retournées, l'interprétation de chacun des graphiques a été faite dans l'optique d'établir un compte rendu sur chacun d'entre eux.

En conclusion globale de ce projet pratique, j'ai pu me rendre compte sur le terrain qu'effectivement, un grand nombre de femmes souffrait à l'approche, pendant et même après leur période de ménopause. L'âge moyen de survenue de la ménopause recensé en pharmacie est de 51 ans ce qui correspond aux données théoriques comprises entre 50 et 52 ans.

Parmi tous les symptômes possibles, les bouffées de chaleurs sont les plus souvent retrouvées et les plus invalidantes. De ce fait, une prise en charge s'impose et elle est le plus souvent à base d'hormones (47 % des femmes à l'issue des questionnaires). Cette possibilité est parfois dangereuse, mais constitue le traitement le plus efficace pour pallier les divers troubles associés. On parle alors de THM, prescrit chez les femmes éligibles et mis en place, dans la plupart des cas, pendant plusieurs années. Lorsque l'hormonothérapie n'est pas envisageable ou n'est pas souhaitée par la patiente, des solutions sans estrogènes ni progestérone existent : la phytothérapie, l'homéopathie, des traitements locaux... Sur le terrain cette part représentait 25 % des femmes.

La prévention des risques associés à la ménopause est loin d'être systématiquement mise en place, alors qu'une simple supplémentation en vitamine D et en calcium constituerait un premier pas dans la limitation du risque ostéoporotique chez ces femmes. À mon sens, les professionnels de santé, que ce soient les médecins ou les pharmaciens, devraient davantage insister sur ces risques et prescrire ou conseiller ces supplémentations. Des efforts sont donc encore à fournir pour limiter l'ostéoporose post-ménopausique.

De plus, il a été montré qu'avoir une bonne hygiène de vie était indispensable pour le bien-être de la femme mais aussi pour éviter le développement de pathologies associées, notamment cardiovasculaires. Une alimentation équilibrée, une vie sans tabac et la pratique d'une activité physique adaptée régulière sont des conseils à prodiguer à toutes ces femmes.

Enfin, suite à la dernière question posée, il semblerait que le dépistage du cancer du sein par la réalisation d'une mammographie tous les deux ans à compter de l'âge de 50 ans soit pour la plupart compris et respecté. En effet, 89 % des femmes interrogées ont répondu positivement à cette question de prévention. C'est très encourageant pour la suite.

D'autre part, j'avais également élaboré un deuxième questionnaire qui devait figurer au sein de ma thèse. Celui-ci était destiné aux prescripteurs de traitements en lien avec la ménopause. J'avais choisi de le distribuer au sein de plusieurs cabinets médicaux pour cibler les médecins généralistes ainsi qu'au sein d'une clinique et d'un hôpital pour avoir des réponses de gynécologues. L'objectif était de recueillir également les points de vue des prescripteurs. Il portait, entre autres, sur le panel de patientes ayant un motif de consultation en lien avec sa ménopause ; les types de traitements habituellement prescrits ; la durée moyenne pour laquelle ils sont mis en place ; l'éventuelle prescription de traitements prophylactiques pour réduire les risques associés à la ménopause.

Malheureusement ceci n'a pas pu aboutir car trop peu de réponses m'ont été retournées pour que je puisse en tirer de quelconques conclusions. Malgré de nombreuses relances et sollicitations, le nombre de questionnaires rendus n'a pas évolué. Ce n'était donc pas suffisant pour le faire figurer au sein de cette thèse.

Toutefois, il me semble intéressant, pour un travail futur, de se pencher davantage sur le rôle des prescripteurs. Pour cela, il faudrait s'y consacrer pleinement et peut être effectuer des démarches supplémentaires. La période actuelle n'était pas non plus propice pour retenir l'attention des professionnels car d'autres préoccupations sanitaires étaient en jeu.

## Conclusion

---

Période charnière dans la vie d'une femme, la ménopause n'est pas toujours facile à vivre. Ce n'est pas parce qu'elle est un phénomène naturel que les femmes doivent se résigner à en supporter les symptômes. Maintenant, elles ne subissent plus ses effets sans pouvoir réagir.

Cette période de grandes fluctuations s'accompagne souvent de plusieurs désagréments. Les bouffées de chaleur représentent le symptôme emblématique de la ménopause. Il demeure le trouble fonctionnel le plus gênant. Les sueurs nocturnes contribuent à l'installation d'une profonde fatigue en altérant considérablement le sommeil, favorisant ainsi parfois la dépression. La prise de poids est un effet très redouté car visible facilement chez une femme et pouvant faire perdre confiance en soi.

La fréquence et l'intensité des manifestations sont très inégales d'une femme à l'autre. C'est pourquoi, le traitement des différents troubles doit être personnalisé. Le recours à la médication est envisagé en présence de symptômes sévères qui perturbent la qualité de vie ou lorsque les mesures non-pharmacologiques n'ont pas donné les résultats attendus.

Le médecin traitant et le gynécologue sont les prescripteurs de traitements médicamenteux nécessitant une délivrance par ordonnance, tels que le traitement hormonal substitutif de la ménopause qu'il conviendra de limiter dans le temps car il n'est pas exempt de dangers sur le long terme.

Divers produits en vente libre peuvent aider à soulager certains inconforts de la ménopause. Le pharmacien d'officine doit alors prodiguer les conseils nécessaires pour l'accompagnement et la prise en charge des femmes qui souhaitent se tourner vers un traitement plus naturel, comme en utilisant la phytothérapie ou l'homéopathie par exemple.

Dans tous les cas, une bonne hygiène de vie, par une activité sportive régulière, l'absence de tabac et une alimentation saine et équilibrée, est aussi à privilégier pour préserver un bon état de santé et de bien-être. Accepter de vieillir requiert une prise de conscience et, très souvent, chez la femme, c'est ce passage obligé par la ménopause qui force la transition vers ce nouveau cap.

On sait qu'aujourd'hui, l'ostéoporose est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, en raison de la ménopause. En effet, parmi les femmes qui ont plus de cinquante ans aujourd'hui, au moins une sur trois aura une fragilité osseuse essentiellement due à la carence estrogénique. Il est donc essentiel d'anticiper les conséquences de l'ostéoporose en enrichissant son alimentation en vitamine D et en calcium essentiellement. Si cela ne suffit pas, la prévention se fera avec la délivrance de spécialités pharmaceutiques contenant ces deux marqueurs de bonne santé osseuse.

Les complications gynécologiques ne sont pas en reste non plus. Le principal responsable de ce type de pathologies est la prise d'un THM, surtout par voie orale. Les cancers de l'endomètre, de l'ovaire ou du sein sont très souvent hormono-dépendants. L'administration d'hormones, notamment les estrogènes, pour ces traitements des troubles de la ménopause, permet en quelque sorte de « nourrir » le cancer. En cas d'antécédent de l'un de ces cancers, le THM sera donc contre-indiqué.



Le risque de maladies cardiovasculaires est aussi accru lors de cette période. Avec l'avancée en âge et l'hypoestrogénie, les facteurs de risque se multiplient. L'HTA est sans nul doute le facteur le plus redouté. Elle se doit d'être contrôlée et suffisamment prise en charge. Bien que le THM n'ait pas encore montré ses dangers sur l'évolution de cette HTA, il a néanmoins bien un rôle non-négligeable dans le développement et l'aggravation de pathologies thrombo-emboliques. La prudence est une nouvelle fois de mise.

En définitive, chaque femme vit sa propre expérience de la ménopause. Aujourd'hui, elles disposent d'informations diverses et variées leur permettant non seulement de comprendre ce qui se passe dans leur corps mais aussi de savoir comment réagir pour faire face à ce cap. Mais, la surinformation peut aussi semer le trouble quand il s'agit de choisir un traitement pour soulager les symptômes gênants. C'est ainsi que le pharmacien d'officine se retrouve en première ligne lorsque ces femmes ont besoin de conseils. Il lui appartient de savoir les conseiller, de les écouter et de les accompagner dans cette période de transition corporelle.

La ménopause est nommée « le second printemps » en médecine traditionnelle chinoise. Cette expression me semble tout à fait bien adaptée pour changer le regard sur cette période tant redoutée.

## Références bibliographiques

---

- [1] Docteur BENCHIMOL. *Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin* [En ligne]. Paris : Docteur Benchimol, 2014. Disponible sur : <<https://www.docteur-benchimol.com/gynecologie/8-anatomie-fonctionnelle-de-l-appareil-genital-feminin.html>> (consulté le 28.06.2021).
- [2] HARLÉ Jérôme. *Anatomie de l'appareil génital féminin* [En ligne]. Toulouse : Overblog, 2010. Disponible sur : <<http://app-asap.over-blog.com/article-anatomie-de-l-appareil-genital-feminin-43833987.html>> (consulté le 28.06.2021).
- [3] FUTURA SANTÉ. *Définition | Trompes de Fallope - Trompes utérines* [En ligne]. Fréjus : Futura Santé, 2014. Disponible sur : <<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-trompes-fallope-6137/>> (consulté le 28.06.2021).
- [4] LEE. S. *L'utérus* [En ligne]. Toronto : Société canadienne du cancer, 2014. Disponible sur : <<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/uterine/what-is-uterine-cancer/the-uterus>> (consulté le 28.06.2021).
- [5] JAFFRELOT Aurélie. *Organes génitaux externes* [En ligne]. Guingamp : Les Clés de Vénus, 2014. Disponible sur : <<https://www.lesclesdevenus.org/sexualite/anatomie-feminine/organes-genitaux-externes/>> (consulté le 28.06.2021).
- [6] BODY Gilles, DEFFIEUX Xavier, DERUELLE Philippe, GRAESSLIN Olivier, HUISSOUD Cyril. *CNGOF - Gynécologie Obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2015. Volume 3ème édition. 790 p.
- [7] GAUDY Jocelyne. *Cycle-menstruel* [En ligne]. Paris : Cocoon Bien Naître, pour faire des choix éclairés, 2016. Disponible sur : <<https://cocoonbiennaitre.com/wp-content/uploads/2016/09/cycle-menstruel.png>> (consulté le 28.06.2021).
- [8] BANTEGNIES. C. *Première S - C. Bantegnies* [En ligne]. Blaye : Lycée Jaufré Rudel, 2018. Disponible sur : <<https://sites.google.com/site/bantegnies/premiere-s>> (consulté le 28.06.2021).
- [9] DÉMARCHEZ Michel. *Œstrogène/œstrogènes - [Biologie de la peau]* [En ligne]. Paris : Biologie de la peau, 2012. Disponible sur : <<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot161>> (consulté le 28.06.2021).
- [10] TOP SANTÉ. *Analyse de sang de l'oestradiol - Interprétation des résultats* [En ligne]. Nanterre : Reworld Media Magazines SAS, 2017. Disponible sur : <<https://www.topsante.com/medecine/analyses-de-sang/dosage-sanguin-de-l-oestradiol>> (consulté le 29.06.2021).
- [11] WIKIPÉDIA. *Estradiol* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2021. Disponible sur : <<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estradiol&oldid=178938143>> (consulté le 29.06.2021).
- [12] WIKIPÉDIA. *Estriol* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2021. Disponible sur : <<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estriol&oldid=178938355>> (consulté le 29.06.2021).
- [13] WIKIPÉDIA. *Estrone* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2021. Disponible sur : <<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Estrone&oldid=180373581>> (consulté le 29.06.2021).
- [14] PASSEPORT SANTÉ. *L'analyse du taux de progestérone : examens et résultats* [En ligne]. Nanterre : M6 Digital Services, 2015. Disponible sur : <<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-progesterone-sang>> (consulté le 29.06.2021).

- [15] WIKIPÉDIA. *Progestérone* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2020. Disponible sur : <<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Progest%C3%A9rone&oldid=177881945>> (consulté le 29.06.2021).
- [16] LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIEUS ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA. *Notions de Base du Cycle Menstruel – Tes Règles* [En ligne]. Ottawa : La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada, 2020. Disponible sur : <<https://www.yourperiod.ca/fr/normal-periods/menstrual-cycle-basics/>> (consulté le 30.06.2021).
- [17] CLEARBLUE. *Cycles menstruels et ovulation* [En ligne]. Genève : SPD Swiss Precision Diagnostics GmbH, 2017. Disponible sur : <<https://fr.clearblue.com/comment-tomber-enceinte/cycles-menstruels-et-ovulation>> (consulté le 30.06.2021).
- [18] LE JOURNAL DES FEMMES. *Règles chez la femme : calcul des cycles, durée, symptômes* [En ligne]. Paris : CCM BENCHMARK GROUP, 2021. Disponible sur : <<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2488664-regles-femme-duree-cycle-calcul-symptome-definition-menstruation/>> (consulté le 30.06.2021).
- [19] RACCAH-TEBEKA Brigitte, PLU-BUREAU Geneviève, *La ménopause en pratique*. Issy-les-Moulineaux cedex : Elsevier Masson, novembre 2019. 239 p.
- [20] BÉLIARD.A. *Utilité de la biologie pour le diagnostic et le suivi de la ménopause* [En ligne]. Liège : Département de Gynécologie- Obstétrique Université de Liège, 2015. Disponible sur : <<https://slideplayer.fr/slide/8780075/>> (consulté le 11.07.2021).
- [21] AVIS Nancy, CRAWFORD Sybil, GREENDALE Gail. *Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition* [En ligne]. USA : JAMA Internal Medicine, 2015. Disponible sur : <<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2014.8063>> (consulté le 11.07.2021).
- [22] AVERTY Vanessa. *Troubles de la Ménopause, bouffées de chaleur* [En ligne]. Challans : Luxo'Santé 85, 2018. Disponible sur : <<http://luxosante85.fr/index.php/troubles-de-la-menopause/>> (consulté le 11.07.2021).
- [23] RHARDISSE. M. *Bouffées de chaleur : comment les soulager et les éviter ?* [En ligne]. La Ciotat : Hellocare SAS, 2020. Disponible sur : <<https://hellocare.com/blog/bouffees-de-chaleur-soulager-eviter/>> (consulté le 11.07.2021).
- [24] VANDENBOSSCHE Gautier. *Cystites et fuites urinaires à la ménopause : une fatalité ?* [En ligne]. Liège : Mithra Pharmaceuticals S.A, 2016. Disponible sur : <<https://www.gynandco.fr/cystites-fuites-urinaires-a-menopause-fatalite/>> (consulté le 11.07.2021).
- [25] LA SOCIÉTÉ DES OBSTÉTRICIEUS ET GYNÉCOLOGUES DU CANADA. *Ménopause – Tes Règles* [En ligne]. Ottawa : La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada, 2020. Disponible sur : <<https://www.yourperiod.ca/fr/normal-periods/menopause/>> (consulté le 11.07.2021).
- [26] VANDENBOSSCHE Gautier. *Sécheresse vaginale à la ménopause : comment y remédier ?* [En ligne]. Liège : Mithra Pharmaceuticals S.A, 2016. Disponible sur : <<https://www.gynandco.fr/secheresse-vaginale-a-la-menopause-comment-y-remedier/>> (consulté le 11.07.2021).
- [27] RAY. M-C. *Davantage de migraines à l'approche de la ménopause* [En ligne]. Fréjus : Futura Santé, 2020. Disponible sur : <<https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/femme-davantage-migraines-approche-menopause-61361/>> (consulté le 11.07.2021).
- [28] LEBRUN Anne-Laure. *Les migraines s'aggravent à l'approche de la ménopause* [En ligne]. Nanterre : PourquoiDocteur, 2016. Disponible sur : <<https://www.pourquoidocteur.fr/Femme/13824-Les-migraines-s-aggravent-a-l-approche-de-la-menopause>> (consulté le 11.07.2021).

- [29] LERECA. *50 % des femmes ménopausées souffrent de douleurs articulaires. Solutions naturelles pour lutter contre ces douleurs* [En ligne]. Bobigny : PAISANT Patricia, 2021. Disponible sur : <<https://www.lereca.com/blog/douleurs-et-menopause--4-solutions-naturelles>> (consulté le 12.08.2021).
- [30] VANDENBOSSCHE Gautier. *Ménopause et prise de poids : quelles solutions ?* [En ligne]. Liège : Mithra Pharmaceuticals S.A, 2016. Disponible sur : <<https://www.gynandco.fr/menopause-et-prise-de-poids-queelles-solutions/>> (consulté le 11.07.2021).
- [31] COHEN-LETESSIER Anny. *Ménopause et peau* [En ligne]. Paris : Impact Médicom, 2015. Disponible sur : <<https://www.revuegenesis.fr/peau-et-menopause/>> (consulté le 11.07.2021).
- [32] WIKIPÉDIA. *Estradiol valerate* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2021. Disponible sur : <[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Estradiol\\_valerate&oldid=1047186789](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Estradiol_valerate&oldid=1047186789)> (consulté le 18.07.2021).
- [33] VIDAL. *Promestriène : substance active à effet thérapeutique* [En ligne]. Issy-les-Moulineaux : VIDAL France, 2013. Disponible sur : <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/promestriene-2933.html>> (consulté le 18.07.2021).
- [34] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. *Promestriène* [En ligne]. Strasbourg : Académie nationale de Pharmacie, 2015. Disponible sur : <<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Promestri%C3%A8ne>> (consulté le 18.07.2021).
- [35] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. *Dydrogestérone* [En ligne]. Strasbourg : Académie nationale de Pharmacie, 2016. Disponible sur : <<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dydrogest%C3%A9rone>> (consulté le 18.07.2021).
- [36] ANSM. *Dossier thématique - Lutényl/Lutéran* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2021. Disponible sur : <<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/lutenyl-luteran>> (consulté le 18.07.2021).
- [37] HAS. *ANDROCUR (cyprotérone (acétate de))* [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé, 2020. Disponible sur : <<https://www.has-sante.fr/jcms/p3213329/fr/androcur-cyproterone-acetate-de>> (consulté le 18.07.2021).
- [38] WIKIPÉDIA. *Bacille de Döderlein* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2020. Disponible sur : <[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacille\\_de\\_D%C3%B6derlein&oldid=177588953](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bacille_de_D%C3%B6derlein&oldid=177588953)> (consulté le 18.07.2021).
- [39] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Notice patient - TIBOLONE CCD 2,5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63468941&typedoc=N>> (consulté le 18.07.2021).
- [40] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Résumé des caractéristiques du produit - ABUFENE 400 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2017. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64728712&typedoc=R>> (consulté le 18.07.2021).
- [41] HAS. *ABUFÈNE-CT-7419* [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé, 2011. Disponible sur : <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/abufene\\_ct\\_7419.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-05/abufene_ct_7419.pdf)> (consulté le 29.07.2021).
- [42] VIDAL. *ACTHEANE* [En ligne]. VIDAL. Issy-les-Moulineaux : VIDAL France, 2021. Disponible sur : <<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/actheane-53466.html>> (consulté le 29.07.2021).

- [43] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Résumé des caractéristiques du produit - ACTHEANE, comprimé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2016. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65464525&typedoc=R>> (consulté le 29.07.2021).
- [44] LE TEMPS. *L'acupuncture à l'hôpital de Genève* [En ligne]. Genève : Le Temps, 1999. Disponible sur : <<https://www.letemps.ch/societe/lacupuncture-lhopital-geneve>> (consulté le 29.07.2021).
- [45] LE GUIDE SANTÉ. *Ménopause : les traitements naturels contre ses symptômes | Le Guide Santé* [En ligne]. Aix-en-Provence : E-SANTÉ FRANCE, 2021. Disponible sur : <<https://www.le-guide-sante.org/actualites/medecine/menopause-traitements-naturels-phytotherapie-medecine-douce>> (consulté le 12.09.2021).
- [46] ÉCOLE D'HYPNOSE FRANCOPHONE. *Hypnose et les bouffées de chaleur* [En ligne]. La Mûre : École d'Hypnose Francophone, 2017. Disponible sur : <<https://www.ecole-hypnose-francophone.fr/hypnose/hypnose-menopause-chaleur/>> (consulté le 29.07.2021).
- [47] FUTURA SANTÉ, *Phytoestrogène* [En ligne]. Fréjus, Futura Santé, 2019. Disponible sur : <<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/femme-phytoestrogene-17860/>> (consulté le 03.08.2021).
- [48] EMA. *European Union herbal monograph on Vitex agnus-castus L., fructus* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2018. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-vitex-agnus-castus-l-fructus-revision-1_en.pdf)> (consulté le 03.08.2021).
- [49] 123RF. *Vitex agnus-castus, ou vitex, gattilier, gattilier, plante médicinale. Illustration vectorielle* [En ligne]. Paris : Inmagine Lab Pte Ltd, 2021. Disponible sur : <[https://fr.123rf.com/photo\\_69889544\\_vitex-agnuscastus-ou-vitex-gattilier-gattilier-plante-medicinale-illustration-vectorielle.html](https://fr.123rf.com/photo_69889544_vitex-agnuscastus-ou-vitex-gattilier-gattilier-plante-medicinale-illustration-vectorielle.html)> (consulté le 03.08.2021).
- [50] EMA. *Community herbal monograph on Tanacetum parthenium (L.) Schulz Bip., herba* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2010. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-tanacetum-parthenium-l-schulz-bip-herba_en.pdf)> (consulté le 03.08.2021).
- [51] DIETI NATURA. *Grande camomille ?* [En ligne]. Ecublens : Net4all, 2006. Disponible sur : <<https://www.dieti-natura.com/plantes-actifs/grande-camomille.html>> (consulté le 03.08.2021).
- [52] EMA. *European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2017. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf)> (consulté le 03.08.2021).
- [53] 123RF. *Actée à grappes noires avec des détails de la racine* [En ligne]. Paris : Inmagine Lab Pte Ltd, 2021. Disponible sur : <[https://fr.123rf.com/photo\\_15254994\\_actee-a-grappes-noires-avec-des-detaills-de-la-racine.html](https://fr.123rf.com/photo_15254994_actee-a-grappes-noires-avec-des-detaills-de-la-racine.html)> (consulté le 03.08.2021).
- [54] EMA. *European Union herbal monograph on Glycine max (L.) Merr., lecithinum* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2017. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-glycine-max-l-merr-lecithinum\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-glycine-max-l-merr-lecithinum_en.pdf)> (consulté le 03.08.2021).
- [55] L'ÉCOTOURISME EN GIRONDE. *Soja : Conseil jardinage, Application en phytothérapie et Recette de cuisine* [En ligne]. Gironde : Association Jardin & Écotourisme, 2021. Disponible sur : <<http://www.jardin-et-ecotourisme.fr/soja-374.htm>> (consulté le 03.08.2021).

- [56] NUTRIMEA. *Trèfle rouge (trifolium pratense) - Origine, Vertus, Bienfaits, Propriétés* [En ligne]. Paris : Laboratoires Nutrimea, 2019. Disponible sur : <<https://www.nutrimea.com/fr/190-trefle-rouge>> (consulté le 03.08.2021).
- [57] HERBORISTERIE - AU TEMPS DES FÉES. *Trèfle rouge - Trifolium pratense L. (ménopause, os, cardiovasculaire)* [En ligne]. Grenoble : Herboristerie - Au temps des fées, 2016. Disponible sur : <<http://www.herboristerie-grenoble.com/nos-plantes-medicinales-de-a-a-z/1194-trefle-rouge-trifolium-pratense-l-fleur-menopause-os-cardiovasculaire>> (consulté le 03.08.2021).
- [58] EMA. *European Union herbal monograph on Salvia officinalis L., folium* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2016. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf)> (consulté le 03.08.2021).
- [59] ABC DE LA NATURE. *Hydrolat de Sauge Officinale Bio* [En ligne]. Thonon les Bains : ABC de la Nature, 2019. Disponible sur : <<https://www.abcdelanature.com/p-540-hydrolat-sauge-officinale-bio.html>> (consulté le 03.08.2021).
- [60] L'ASSURANCE MALADIE. *Comprendre l'ostéoporose* [En ligne]. Paris : l'Assurance Maladie, 2021. Disponible sur : <<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>> (consulté le 20.08.2021).
- [61] SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE RHUMATOLOGIE. *Qu'est-ce que l'ostéoporose ? | la rhumatologie pour tous* [En ligne]. Paris : Société Française de Rhumatologie, 2020. Disponible sur : <<https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/osteoporose/quest-ce-que-losteoporose>> (consulté le 20.08.2021).
- [62] L'ASSURANCE MALADIE. *Ostéoporose : diagnostic et évolution* [En ligne]. Paris : l'Assurance Maladie, 2021. Disponible sur : <<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/diagnostic-evolution>> (consulté le 20.08.2021).
- [63] HAS. *Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie* [En ligne]. Haute Autorité de Santé. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé, 2011. Disponible sur : <[https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975117/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie)> (consulté le 20.08.2021).
- [64] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Notice patient - ACIDE ALENDRONIQUE EG 70 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=68229767>> (consulté le 20.08.2021).
- [65] EMA. *ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2010. Disponible sur : <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bonviva-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bonviva-epar-product-information_fr.pdf)> (consulté le 20.08.2021).
- [66] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Notice patient - ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2018. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60399454&typedoc=N>> (consulté le 20.08.2021).
- [67] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Notice patient - ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2021. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64566299&typedoc=N>> (consulté le 20.08.2021).

- [68] HAS. *Quelle place pour l'acide zolédronique (Aclasta®) dans l'ostéoporose post ménopausique ?* [En ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé, 2008. Disponible sur : <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/08-106\\_bat\\_ime\\_fm\\_aclasta.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-09/08-106_bat_ime_fm_aclasta.pdf)> (consulté le 20.08.2021).
- [69] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. *Alendronique (acide)* [En ligne]. Strasbourg : Académie nationale de Pharmacie, 2017. Disponible sur : <[https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alendronique \(acide\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Alendronique_(acide))> (consulté le 20.08.2021).
- [70] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. *Ibandronique (acide)* [En ligne]. Strasbourg : Académie nationale de Pharmacie, 2017. Disponible sur : <[https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Ibandronique \(acide\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Ibandronique_(acide))> (consulté le 20.08.2021).
- [71] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE. *Risédrone (acide)* [En ligne]. Strasbourg : Académie nationale de Pharmacie, 2017. Disponible sur : <[https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ris%C3%A9dronique \(acide\)](https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ris%C3%A9dronique_(acide))> (consulté le 20.08.2021).
- [72] WIKIPÉDIA. *Acide zolédronique* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2020. Disponible sur : <[https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide\\_zol%C3%A9dronique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_zol%C3%A9dronique)> (consulté le 20.08.2021).
- [73] BASE DE DONNÉES PUBLIQUES DES MÉDICAMENTS. *Résumé des caractéristiques du produit - RALOXIFENE EG 60 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2020. Disponible sur : <<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61192704&typedoc=R>> (consulté le 20.08.2021).
- [74] WIKIPÉDIA. *Raloxifène* [En ligne]. Wikipédia, l'encyclopédie libre, 2020. [En ligne]. Disponible sur : <<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Raloxif%C3%A8ne&oldid=177368727>> (consulté le 20.08.2021).
- [75] EMA. *ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2014. Disponible sur : <[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181018142726/anx\\_142726\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181018142726/anx_142726_fr.pdf)> (consulté le 20.08.2021).
- [76] POLYPEPTIDE GROUP. *PTH (1-34) Teriparatide - Generic Peptides* [En ligne]. Zug : PolyPeptide GROUP, 2020. Disponible sur : <<https://www.polypeptide.com/generic-peptides/pth-1-34-teriparatide/>> (consulté le 20.08.2021).
- [77] EMA. *ANNEXE I RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT* [En ligne]. Londres : European Medicines Agency, 2017. Disponible sur : <[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146925/anx\\_146925\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200116146925/anx_146925_fr.pdf)> (consulté le 20.08.2021).
- [78] ALAMY. *Denosumab Banque d'image et photos* [En ligne]. Royaume - Uni : Alamy, 2020. Disponible sur : <<https://www.alamyimages.fr/photos-images/denosumab.html>> (consulté le 20.08.2021).
- [79] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. *Définition polype* [En ligne]. Boulogne Billancourt : Institut National du Cancer, 2018. Disponible sur : <<https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/polype>> (consulté le 14.09.2021).
- [80] BIEST Scott, MUTCH David. *Fibromes utérins* [En ligne]. États-Unis : le Manuel MSD, 2020. Disponible sur : <<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/fibromes-ut%C3%A9rins/fibromes-ut%C3%A9rins>> (consulté le 14.09.2021).

- [81] GRADY. D, GEBRETSADIK. T, KERLIKOWSKA. K, ERNSTER. V, PETITTI. D. *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk : a meta-analysis* [En ligne]. États-Unis : PubMed, 2020. Disponible sur : <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7824251/>> (consulté le 14.09.2021).
- [82] FIOLET Thibault. *Aliments à indice glycémique bas, charge glycémique et santé cardiovasculaire* [En ligne]. Paris : Quoi dans mon assiette, 2021. Disponible sur : <<https://quoidansmonassiette.fr/aliments-index-indice-glycemique-bas-charge-glycemique-et-sante-cardiovasculaire/>> (consulté le 14.09.2021).
- [83] ANSM. *Actualité - Lutényl / Lutéran : des documents pour garantir l'information des femmes sur l'augmentation du risque de méningiome* [En ligne]. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2021. Disponible sur : <<https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-des-documents-pour-garantir-linformation-des-femmes-sur-laugmentation-du-risque-de-meningiome>> (consulté le 14.09.2021).



## Annexes

---

Annexe 1. Document d'informations à remettre aux patientes qui se verront prescrire de l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) ou de l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) [83]....	122
Annexe 2. Attestation d'information annuelle à compléter par la patiente et son médecin prescripteur [83].....	124
Annexe 3. Projet de thèse destiné aux pharmaciens d'officine.....	125
Annexe 4. Questionnaire réalisé en pharmacie destiné aux patientes .....	126

## Annexe 1. Document d'informations à remettre aux patientes qui se verront prescrire de l'acétate de chlormadinone (Lutéran®) ou de l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) [83]

### LUTÉNYL, LUTÉРАН ET LEURS GÉNÉRIQUES [acétate de nomégestrol 3,75 ou 5 mg et acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg]

Votre médecin vous a prescrit de l'acétate de nomégestrol (Lutényl ou génériques) ou de l'acétate de chlormadinone (Lutéran ou génériques).

- ▶ Ce document présente les informations importantes à connaître sur ces médicaments et le suivi qui sera mis en place selon votre situation individuelle.

#### Acétate de nomégestrol ou acétate de chlormadinone et méningiome : ce qu'il faut savoir

Comme tous les médicaments, l'acétate de nomégestrol et l'acétate de chlormadinone peuvent provoquer des effets indésirables. **La prise de ces médicaments est associée à une augmentation importante du risque de méningiome.** Ce risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge. Lorsque ces médicaments sont utilisés moins d'un an, le risque de méningiome est très faible, au-delà, ce risque est multiplié par :

- 12 à partir de 5 ans de traitement par acétate de nomégestrol (Lutényl et génériques)
- 7 à partir de 3,5 ans de traitement par acétate de chlormadinone (Lutéran et génériques)<sup>[1]</sup>

**Qu'est-ce qu'un méningiome ?** Il s'agit d'une tumeur des membranes qui entourent le cerveau : les méninges. Le méningiome peut être unique ou multiple. Dans l'immense majorité des cas, ces tumeurs ne sont pas cancéreuses mais sont susceptibles d'être à l'origine de troubles graves et nécessiter alors une intervention chirurgicale lourde et à risque. Un méningiome peut se développer en dehors de toute prise de médicament.

#### Le point sur votre suivi médical selon votre situation

Malgré le risque de méningiome, ces médicaments peuvent être utiles en dernier recours pour prendre en charge certaines maladies gynécologiques invalidantes comme l'endométriose, les règles très abondantes, irrégulières et prolongées, qu'elles soient ou non en lien avec un fibrome.

- ▶ **Après en avoir discuté avec vous, votre médecin a considéré que dans votre cas le bénéfice attendu par la prise de ce traitement était supérieur au risque : c'est pourquoi il vous le prescrit.**

**À savoir :** Au-delà d'un an de traitement, votre médecin doit vous remettre chaque année une attestation d'information à compléter et signer ensemble. Vous devrez systématiquement présenter cette attestation annuelle à la pharmacie pour obtenir votre médicament.

Quelle que soit l'ancienneté de votre traitement, il doit être réévalué à chaque consultation de gynécologie et au moins une fois par an.

Date de début de votre traitement :

.....

Afin de prévenir le risque et de détecter le plus tôt possible tout développement de méningiome, un suivi par imagerie cérébrale est nécessaire au-delà d'un an de traitement. Cette technique permet de dépister des méningiomes, y compris s'ils sont de petite taille (IRM = imagerie à résonance magnétique).

[1] <https://ansm.sante.fr/actualites/lutenyl-luteran-les-rapports-des-etudes-epidemiologiques-sont-disponibles>

### Que faire si vous êtes actuellement traitée ?

Un examen par imagerie cérébrale (IRM) doit être réalisé :

- à tout moment pendant le traitement en cas de symptômes évocateurs de méningiome (voir ci-dessous) ;
- si vous êtes traitée depuis plus d'un an et que votre traitement nécessite d'être poursuivi.

Si vous êtes traitée depuis moins d'un an et que vous ne ressentez pas de symptômes évocateurs de méningiome, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que faire si vous débutez un traitement ?

Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement, sauf si vous avez un **facteur de risque de méningiome**. Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

**Facteurs de risque de méningiome :** radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2.

### Que faire si vous avez été traitée par le passé avec un de ces médicaments ?

Parlez-en à votre médecin à l'occasion d'une prochaine consultation de gynécologie. En cas de symptômes évocateurs de méningiome, une IRM cérébrale devra être pratiquée, même à distance de l'arrêt du traitement.

En l'absence de symptômes évocateurs, il n'est pas nécessaire de réaliser une IRM cérébrale.

### Que se passe-t-il si votre IRM révèle la présence d'un méningiome ?

Votre traitement sera **définitivement arrêté** et un **avis neurochirurgical sera requis**. La prise d'acétate de nomégestrol, chlormadinone ou cyprotérone ne sera plus jamais possible.

### Que se passe-t-il si votre IRM ne révèle rien de particulier ?

Vous pourrez poursuivre votre traitement, après discussion avec votre médecin. Dans ce cas, il vous prescrira une **IRM 5 ans après la première, puis tous les 2 ans tant que votre traitement sera maintenu**. Chaque année, il vous remettra également une **attestation d'information que chacun de vous signera** ; elle vous sera indispensable pour obtenir votre médicament en pharmacie.

**À savoir :** Si votre traitement assurait votre contraception, en cas d'arrêt, même ponctuel, vous devez penser à utiliser une méthode contraceptive efficace.

**Dans tous les cas, restez attentive aux signes ou symptômes évoquant un méningiome.**

### Méningiomes : quels symptômes doivent vous alerter ?

Les symptômes peuvent être très différents selon la taille et la localisation du méningiome, les plus fréquents sont les suivants (liste non exhaustive). En cas de survenue d'un de ces symptômes en cours de traitement, contactez votre médecin.



➔ Pour déclarer tout effet indésirable :  
[www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

➔ Pour vous informer sur ces médicaments :  
[www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)

## Annexe 2. Attestation d'information annuelle à compléter par la patiente et son médecin prescripteur [83]



ACÉTATE DE NOMÉGESTROL 3,75 ou 5 mg ACÉTATE DE CHLORMADINONE 5 ou 10 mg  
(LUTÉNYL, LUTÉLAN ET LEURS GÉNÉRIQUES)  
ET RISQUE DE MÉNINGIOME

Attestation annuelle d'information à remplir et signer par le médecin et la patiente pour tout traitement d'une durée supérieure à un an

La prise d'acétate de noméggestrol ou d'acétate de chlormadinone est associée à une augmentation importante du risque de méningiome (tumeur généralement non cancéreuse des membranes entourant le cerveau, les méninges). Le risque est très faible quand le médicament est pris pendant moins d'un an. Au contraire, au-delà d'un an d'utilisation, le risque augmente en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'âge de la patiente.

L'objectif de cette attestation est de garantir l'information des patientes par leur médecin sur :

- ◆ le risque de méningiome lié à la prise du traitement,
- ◆ les mesures permettant de vérifier l'absence de méningiome au cours du traitement, et de réduire les risques de survenue d'un méningiome au cours du traitement,
- ◆ la conduite à tenir en cas de diagnostic d'un méningiome.

### CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN ET PAR LA PATIENTE ET/OU SON REPRÉSENTANT\*

*Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher les cases*

Nous confirmons que les points suivants ont été discutés :

#### Informations sur le risque de méningiome :

- ◆ Le risque de développer un méningiome est **multiplié par 12 à partir de 5 ans d'utilisation d'acétate de noméggestrol** (Lutényl et génériques). Il est **multiplié par 7 à partir de 3,5 ans d'utilisation pour l'acétate de chlormadinone** (Lutélan et génériques).
- ◆ Les symptômes cliniques pouvant évoquer un méningiome sont notamment : des maux de tête, des troubles de la vision, du langage, de l'audition ou bien des convulsions. En cas de doute, il est nécessaire de consulter son médecin traitant.

#### Avant de prendre le médicament :

- ◆ Ces médicaments sont **contre-indiqués en cas d'existence ou d'antécédent de méningiome**.
- ◆ Il n'est **pas nécessaire de réaliser une IRM au cours de la première année de traitement**, sauf en cas de facteur de risque de méningiome (radiothérapie du cerveau dans l'enfance ou neurofibromatose de type 2). Dans ce cas, l'IRM doit être réalisée au début du traitement.

#### Suivi au cours du traitement :

- ◆ L'intérêt du traitement doit être **réévalué au moins une fois par an en consultation**. Dans la mesure où le risque augmente avec la dose et la durée du traitement, les utilisations prolongées et à fortes doses doivent être évitées.
- ◆ Si le traitement est poursuivi au-delà d'un an, une IRM cérébrale devra être réalisée à la fin de la première année de traitement puis au plus tard 5 ans après la première IRM, puis tous les 2 ans tant que le traitement sera maintenu.
- ◆ En cas de découverte d'un méningiome, le traitement devra être arrêté définitivement et un avis neurochirurgical sera requis.

#### Important :

- ◆ **Cette attestation confirme que la patiente a reçu une information de la part de son médecin mais ne constitue en aucune manière une décharge de responsabilité.**

Nom du médecin :

Date :

Signature et tampon du médecin :

Nom de la patiente :

Date :

Signature :

Nom du représentant\* :

Date :

Signature :

\*Pour les patientes mineures, signature obligatoire d'un titulaire de l'autorité parentale. Pour les patientes majeures, protégées par la loi, signature obligatoire du représentant légal.

L'original de ce document, daté et signé, doit être conservé avec le dossier médical de la patiente. Une copie est remise à la patiente qui doit la présenter impérativement au pharmacien pour chaque délivrance du médicament lorsque l'antériorité du traitement est supérieure à un an. La durée de validité de cette attestation est de un an. La poursuite du traitement au-delà d'un an nécessite une nouvelle attestation d'information (formulaire annuel). Cette attestation est diffusée par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'acétate de noméggestrol 3,75 ou 5 mg et d'acétate de chlormadinone 5 ou 10 mg, sous l'autorité de l'ANSM.

### Annexe 3. Projet de thèse destiné aux pharmaciens d'officine

## PROJET POUR THESE D'EXERCICE EN PHARMACIE

Université de Limoges- Faculté de Pharmacie

### QUESTIONNAIRES À PROPOS DE LA MÉNOPAUSE

*Destinés aux patientes en cours de ménopause ou déjà ménopausées*

*Chers Pharmaciens d'officine,*

Dans le cadre de la préparation de ma thèse d'exercice portant sur la prise en charge des troubles associés à la ménopause ainsi que sur ses conséquences pathologiques, à court et à long terme, je désirerais mettre à profit votre collaboration.

De ce fait, j'ai élaboré un questionnaire destiné aux patientes reçues par les pharmaciens d'officine. Ce questionnaire devra surtout leur être proposé dès lors qu'elles présenteront une prescription en lien avec un traitement ménopausique ou en cas de demande de conseils et/ou de plaintes vis-à-vis de troubles ressentis.

Le questionnaire est totalement anonyme et rapide à effectuer. Pour ma part, je compte essentiellement le distribuer durant mon stage de 6<sup>ème</sup> année, d'une durée de 6 mois. De plus, pour récupérer un maximum de réponses, et ainsi pouvoir me baser sur un plus grand nombre d'informations, je souhaiterais faire relayer mon questionnaire auprès de votre pharmacie, après votre accord comme titulaire d'officine.

Mettre en place ce questionnaire sur le terrain me permettrait d'étudier le ressenti des patientes se présentant en pharmacie, afin d'évaluer l'ampleur des troubles que peut occasionner la ménopause ainsi que les répercussions sur la santé féminine.

Toutes les réponses données seront étudiées et interprétées pour ainsi mieux comprendre cette pathologie afin que le pharmacien puisse accompagner correctement les patientes.

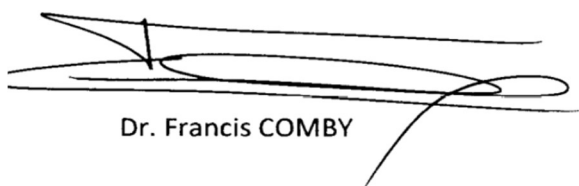
Je vous remercie pour l'aide que vous pourriez m'apporter, consciente que votre collaboration me sera utile et précieuse.

Veillez agréer, Mesdames et Messieurs les Pharmaciens d'officine, mes sincères salutations.



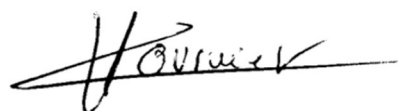
Camille MOREAU

Etudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie, filière officine, faculté de Pharmacie de l'Université de Limoges  
Stagiaire de 6<sup>ème</sup> année à la Pharmacie de Nieul (87510)  
camille.moreau@etu.unilim.fr



Dr. Francis COMBY

Dr. Françoise MARRE-FOURNIER



## Annexe 4. Questionnaire réalisé en pharmacie destiné aux patientes

MOREAU Camille  
6<sup>ème</sup> année de Pharmacie  
Stagiaire à la Pharmacie de Nieul (05-55-75-80-31)  
Réalisation dans le cadre d'une Thèse d'exercice



### QUESTIONNAIRE À PROPOS DE LA MÉNOPAUSE

*Ce sondage me permet de recueillir des données dans le cadre de ma thèse d'exercice de fin d'études portant sur la ménopause, et plus particulièrement sur les signes et troubles associés, les effets de celle-ci et les types de traitements.*

1) Quel âge avez-vous ? .....

2) Etes-vous :       En cours de ménopause ?                       Ménopausée ?

3) A quel âge avez-vous eu les 1<sup>ers</sup> signes de ménopause ? .....

4) Quels étaient les troubles ressentis pendant la période de ménopause ?

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Bouffées de chaleur   | <input type="checkbox"/> Troubles des règles               |
| <input type="checkbox"/> Hémorragies génitales | <input type="checkbox"/> Infections urinaires fréquentes   |
| <input type="checkbox"/> Troubles de l'humeur  | <input type="checkbox"/> Sécheresse vaginale               |
| <input type="checkbox"/> Troubles du sommeil   | <input type="checkbox"/> Douleurs articulaires/musculaires |
| <input type="checkbox"/> Prise de poids        | <input type="checkbox"/> Palpitations cardiaques           |
| <input type="checkbox"/> Maux de tête          | <input type="checkbox"/> Pertes de mémoire                 |
| <input type="checkbox"/> Fatigue anormale      | <input type="checkbox"/> Diminution de la libido           |
| <input type="checkbox"/> Dépression            | <input type="checkbox"/> Sécheresse oculaire               |

Autre(s) trouble(s) à préciser : .....

5) Jugez-vous que l'un ou plusieurs de ces troubles a un retentissement négatif sur :

- Votre vie personnelle ?                       Votre vie professionnelle ?

6) Ces troubles vous ont-ils amenée à consulter un spécialiste ? (médecin traitant, gynécologue...)

- OUI     NON

**7) Avez-vous une prescription de médicaments pour atténuer ces troubles ?**

OUI

NON

**8) Si oui, est-ce :**

l'hormonothérapie

la phytothérapie

l'homéopathie

**9) Jugez-vous que votre traitement est efficace pour atténuer ces troubles ?**

OUI

NON

**10) Depuis combien de temps ce traitement a-t-il été mis en place ? .....**

**11) Avez-vous des antécédents gynécologiques ? (fibromes, polypes, kystes, cancer...)**

OUI

NON

**12) Etes-vous supplémentée en calcium et/ou en vitamine D ?**

OUI

NON

**13) Pratiquez-vous une activité physique régulière ? Si oui, à quelle fréquence ?**

OUI

NON

Fréquence ? .....

**14) Etes-vous fumeuse ?**

OUI

NON

**15) Si vous avez plus de 50 ans, faites-vous vos dépistages de cancer du sein tous les 2 ans par une mammographie ?**

OUI

NON

**MERCI POUR VOS REPONSES !**

## Serment de Galien

---

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- 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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



## **Ménopause : changements hormonaux, symptômes, prise en charge et prévention des risques associés**

---

La ménopause est une période charnière dans la vie d'une femme. La sécrétion hormonale ovarienne d'estrogènes s'estompe progressivement puis disparaît complètement. Ces bouleversements hormonaux chamboulent le corps de la femme et des symptômes plus ou moins gênants apparaissent. Les bouffées vasomotrices sont de loin l'un des principaux troubles ressentis à la ménopause. La sécheresse vaginale, des troubles du sommeil et de l'humeur, des douleurs articulaires, une fatigue anormale et des saignements inopinés sont aussi soulignés. Quand ces troubles affectent particulièrement le quotidien personnel et/ou professionnel de la femme, une prise en charge s'impose. Le médecin et le pharmacien d'officine sont les premiers professionnels de santé consultés : écouter, aider et prodiguer les meilleurs conseils est alors indispensable. Dans les cas les plus problématiques, un Traitement Hormonal Substitutif est prescrit, après avoir estimé que le rapport bénéfices-risques est favorable. Pour les femmes ne souhaitant pas ou ne pouvant pas avoir recours à ce type de traitement, la phytothérapie et l'homéopathie sont d'autres alternatives. Une bonne hygiène de vie est aussi recommandée. Dans tous les cas, la carence estrogénique n'est pas sans risques sur le long terme. L'ostéoporose et les pathologies cardiovasculaires ou d'ordre gynécologique sont à surveiller. La prévention et l'incitation au dépistage sont aussi des actions fondamentales dans l'exercice de la profession de pharmacien.

---

Mots-clés : Ménopause, hypo-estrogénie, bouffées vasomotrices, Traitement Hormonal Substitutif, ostéoporose, pathologies cardiovasculaires et gynécologiques, prévention, dépistage

## **Menopause : hormonal changes, symptoms, managements and prevention of associated risks**

---

Menopause is a pivotal time in a woman's life. The ovarian hormonal secretion of estrogen gradually drops and then disappears completely. These hormonal changes devastate women's bodies with more or less troublesome symptoms. Hot flushes are by far one of the main problems experienced during menopause. Vaginal dryness, sleep and mood disturbances, joint pain, abnormal fatigue and unexpected bleeding are also highlighted. When these symptoms affect, in particular, the personal and/or professional daily life of women, care is required. Doctors and pharmacists are the first health professionals that are consulted : listening, helping and providing the best advice are therefore essential. In the most problematic cases, Hormone Replacement Therapy is prescribed, after judging if the benefit-risk ratio is favorable. For women who don't wish or cannot use this type of treatment, herbal medicine and homeopathy are other alternatives. A healthy lifestyle is also recommended. Nevertheless, estrogen deficiency isn't without long term risks. Osteoporosis and cardiovascular or gynecological pathologies should be monitored. Prevention and encouragement to screening are also fundamental actions in the practice of the profession of a pharmacist.

---

Keywords : Menopause, hypoestrogenic, hot flushes, Hormone Replacement Therapy, osteoporosis, cardiovascular and gynecological pathologies, prevention, screening

