

Année: 2023

Thèse N°: 060

LES TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE ET LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LEUR PRISE EN CHARGE.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madamme Nohaila Hamdina

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : ménopause, traitement hormonal de la ménopause, alternatives
thérapeutiques, conseil officinal, enquête pratique

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



فَالْوَيْلُ لِمَنْ لَا يَعْلَمُ لَنَا الْإِمَامُ عَلَيْنَا
إِنَّا نَبِيُّ الْعَالَمِينَ

سُورَةُ الْبَقَرَةِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADN AOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. d'Enfants Rabat
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie -
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – Doyen de la FMPR
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine

Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



À notre maître et Président du jury

Monsieur MIMOUN ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider le jury de notre thèse.

Nous vous exprimons tous nos remerciements et gratitude.

Nous avons eu l'honneur d'être parmi vos élèves. Vous êtes le professeur pour qui nous avons un profond respect et une grande admiration. Veuillez trouver, cher Professeur, dans ce travail, l'expression de mon grand respect et ma haute considération

À Notre maître et Directeur de thèse

Madame SAIDA TELLAL

Professeur de Biochimie

Cher professeur, Je tenais à vous remercier du fond du cœur pour votre encadrement et votre grande gentillesse.

Votre patience, votre disponibilité et votre bienveillance ont été un véritable moteur pour moi tout au long de ces années de recherche. Je vous adresse cette dédicace pour vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude. Merci d'avoir été un mentor inspirant et bienveillant pour moi.

À notre maître et juge de thèse

Monsieur AHMED GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez accordée
en acceptant de juger ce travail Permettez-nous cher professeur
de vous exprimer notre sincère gratitude et notre profond respect*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur YASSINE SEKHSSOKH

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire ce travail Faire partie de notre jury de
thèse est pour nous un honneur et un grand plaisir Veuillez agréer, cher professeur,
l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude les plus sincères*



A mes chers parents,

Mon père Mustapha HAMDINA et Ma mère Khadija MOUSTAID

Je suis heureux de vous dédier cette thèse de doctorat en pharmacie, en reconnaissance de votre soutien inébranlable tout au long de mon parcours académique.

Votre amour, vos encouragements et votre confiance ont été des sources de motivation et de détermination pour moi. Votre soutien financier, matériel et moral a été d'une importance capitale pour la réussite de cette thèse.

Je suis fier de partager ce moment avec vous, car sans vous, je n'aurais jamais pu atteindre cet objectif ambitieux. Votre dévouement, votre patience et votre amour ont été une inspiration constante pour moi.

Je vous adresse donc cette dédicace avec toute la gratitude et l'affection que je vous porte. Je vous remercie pour votre confiance en moi, pour votre amour et pour votre soutien indéfectible.

A mes deuxièmes parents,

Mon père Abdelrahimane MARZOUQ et ma mère Aïcha ABIBOU

Il est difficile de trouver les mots pour exprimer à quel point votre présence a été importante pour moi tout au long de ma vie. Je tiens à vous dédier ma thèse de doctorat en pharmacie, car sans vous, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Vous m'avez appris à travailler dur, à être persévérante et à ne jamais abandonner mes rêves. Vous m'avez encouragée à poursuivre mes études et à viser toujours plus haut.

Votre patience, votre bienveillance et votre soutien inconditionnel ont été les piliers de ma réussite.

Aujourd'hui, je suis fière de pouvoir partager avec vous cette étape importante de ma vie, et je veux vous dire merci du fond du cœur pour tout ce que vous fait pour moi. Cette dédicace est un petit geste pour vous dire à quel point je vous aime et je suis reconnaissante pour tout ce que vous avez apporté dans ma vie.

A moi-même

Je souhaite me remercier, moi-même, d'avoir cru en mes capacités, d'avoir surmonté les moments difficiles et de ne jamais avoir abandonné. Pour les efforts que j'ai fournis durant ce long parcours académique pour savourer finalement ce moment précieux de fierté et d'estime de soi.

A ma chère sœur Imane,

Je ne peux pas exprimer à quel point je suis reconnaissant(e) pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de ma vie. Tu as été une source constante de soutien et de motivation, et je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui sans toi.

Je dédie cette thèse à toi, ma sœur bien-aimée. Tu m'as toujours encouragé(e) à poursuivre mes rêves et à persévérer, même dans les moments difficiles. Tu as été mon rocher dans les tempêtes, ma lumière dans l'obscurité et ma confidente à tout moment.

Thank you my best friend, thank you my unpaid therapist .

A ma chère nièce Razan ,

Je suis ravie de dédier cette thèse à toi, ma nièce bien-aimée. J'espère que cette thèse sera un exemple pour toi et te montrer l'importance de la persévérance, de la curiosité et de la passion.

Ta présence joyeuse et ton esprit vif ont illuminé mon existence, et je suis fier de t'avoir comme nièce peu importe des bêtises que tu fais.

Que cette thèse te rappelle à quel point je t'aime et que je suis reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Continue à poursuivre tes rêves, ma chère nièce, et je serai toujours là pour te soutenir.

À mon cher frère Hamza HAMDINA,

Hermanoo, qui s'amusait à me dire «Tāateelti nohila » aujourd'hui, alors que j'achève ma thèse, et je tiens à te rendre hommage, car sans toi, je n'aurais pas été en mesure de franchir ce cap avec autant de succès. Ta présence constante et ton amour fraternel ont été des piliers indispensables dans cette réalisation.

Cette dédicace est donc pour toi, mon frère bien-aimé, pour te témoigner ma gratitude infinie et te remercier d'avoir été à mes côtés tout au long de ce parcours. Ta présence a illuminé chaque instant, et je suis fier de pouvoir partager cette victoire avec toi.

À mes chères amies Yusra BRJTEL, Asmaa MASBAH, Hajar SAKIM,

Je tenais à vous adresser cette dédicace émotionnelle pour vous exprimer toute ma gratitude et mon amour pour vous. Pendant ces 7 années d'études pour ma thèse de doctorat, vous avez été à mes côtés, me soutenant, me motivant et m'encourageant à chaque étape.

Je vous remercie pour votre patience, votre compréhension et votre soutien .

Je vous aime et je vous souhaite tout le bonheur et la réussite que vous méritez.

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours . Vos encouragements, vos sourires et vos mots réconfortants ont été pour moi une source de force et de motivation.

À ma chère amie Siham MHANI

Je te remercie du fond du cœur pour ton amour inconditionnel, ton soutien indéfectible et ta présence constante dans ma vie.

Que Dieu préserve notre amitié précieuse et nous guide vers de nombreux autres chapitres remplis de rires, de complicité et de bonheur partagé. Enfin, je te souhaite également beaucoup de succès et de bonheur dans tous tes projets futurs.

Que la vie t'apporte toutes les réalisations et les joies que tu mérites.

À ma chère amie Salwa SABTI,

Je suis honorée de te dédier ma thèse de doctorat en pharmacie. Depuis notre rencontre au collège, tu as été l'une de mes amies les plus proches et les plus chères. Je suis fière de t'avoir à mes côtés tout au long de cette aventure.

Je te remercie pour toutes les conversations, les encouragements, les sourires et les larmes partagés.

Tu es une amie merveilleuse, et je suis honorée de te compter parmi les personnes les plus importantes de ma vie.

À ma chère amie Salma ANICE,

Je suis heureuse de te dédier ma thèse de doctorat en pharmacie. Tu as toujours été là pour moi, me soutenant et m'encourageant dans mes projets, mes doutes et mes réussites. Merci pour tout moment de bonheur et de souvenirs inoubliables qu'on a partagé ensemble. Que dieu préserve notre amitié. Je vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur.

À ma cousine Amina ABIBOU,

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à ma cousine Amina pour ton soutien inconditionnel tout au long de ma thèse. Ta présence encourageante et ton soutien moral ont été d'une importance capitale pour moi. Merci du fond du cœur, Amina, pour avoir été une véritable source de force et de motivation. Avec toute mon affection



Abbreviations

ABREVIATIONS

ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AHA	: Alpha-Hydroxy acides
AMEM	: Association marocaine de l'étude de la ménopause
ANSES	: L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation , de l'environnement et du travail
ASRM	: American Society for Reproductive Medecine
BVM	: Bouffées vasomotrices de la ménopause
CDC	: Centers of disease control
CNGOF	: Collège <i>National des Gynécologues et Obstétriciens Français</i>
DHEA	: <i>Déhydroépiandrostérone</i>
DIU	: <i>Dispositif intra-utérin</i>
DMO	: <i>Densité minérale osseuse</i>
DXA	: L'absorptiométrie biphotonique à rayons-X
ECR	: Essais contrôlés randomisés
EEG	: électro-encéphalogramme
EMA	: European Medecine Agency
ER	: Estrogenes receptors
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormone
FSH	: L'hormone folliculo-stimulante
HAS	: Haute Autorité de santé
HDL	: High Density Lipoprotein
HERS	: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HTS/ THS	: L'hormonothérapie substitutive
HTA	: hypertension artérielle
IMC	: Indice de masse corporelle
IMS	: International menopause society

IOP	: L'insuffisance ovarienne primaire
ISRS	: Inhibiteurs sélective de la Recapture de la Sérotonine
IRSNa	: Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISSWSH	: <i>International Society for the Study of Women's Sexual Health</i>
LDL	: Low Density Lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
LH	: L'hormone lutéinisante
MCV	: Maladie cardiovasculaire
MPA	: L'acétate de médroxyprogestérone
MRS	: Menopause Rating Scale (Echelle d'évaluation de la ménopause)
NAMS	: North American Menopause Society
NE	: Noradrénaline
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OTC	: Over the counter
PSQI	: Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh
P1NP	: Pro-peptide du collagène type 1
SERM	: Modulateurs sélectifs des récepteurs d'oestrogènes
SGUM	: syndrome génito-urinaire de la ménopause
SVM	: Symptômes vasomoteurs
THM	: Traitement hormonal de la ménopause
TEV	: Thromboembolie veineuse
UKGPRD	: UK General Practice Research Database
WHI	: Women's Health Initiative
ZNT	: Zone de neutralité thermique
5-HT	: Sérotonine ou 5-hydrotryptamine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : la régulation hormonale chez la femme	6
Figure 2: le cycle ovulatoire.....	9
Figure 3: les changements hormonaux en transition ménopausique.	12
Figure 4 : la prévalence des bouffées de chaleur selon les ethnicités	16
Figure 5: représentation schématique de la zone de neutralité thermique et du mécanisme de l'apparition des bouffées de chaleur	17
Figure 6: les hypothèses physiopathologiques de la genèse des bouffées de chaleur	20
Figure 7: la différence entre obésité gynoïde et androïde	24
Figure 8: Évolution de la masse osseuse (estimée par la densité minérale osseuse lombaire) au cours de la vie	30
Figure 9: les différents schémas d'administration du THM	35
Figure 10: Prise en charge de la ménopause	38
Figure 11: Influence de la fenêtre d'intervention du THM sur le risque cardiovasculaire	42
Figure 12: Déformation de la colonne vertébrale.....	50
Figure 13: les trois grands sites de fractures.....	51
Figure 14: définition de l'ostéoporose selon l'OMS	52
Figure 15: représentations des pharmaciens concernant la ménopause.....	101
Figure 16: Représentations des pharmaciens sur le traitement hormonal de la ménopause (THM).	102
Figure 17: Représentations des pharmaciens sur les indications du THM	103
Figure 18: Représentations des pharmaciens sur les risques du THM	105
Figure 19: Représentations des pharmaciens sur les bénéfices du traitement hormonal de la ménopause	106
Figure 20: Connaissances des pharmaciens sur le traitement non hormonal de la ménopause.....	107
Figure 21: Les produits conseillés par les pharmaciens pour soulager les bouffées de chaleur.....	108
Figure 22: Avis des pharmaciens sur la consommation des phyto-œstrogènes.....	108
Figure 23: Les conseils hygiéno-diététiques fournis par les pharmaciens.	109
Figure 24: Pourcentage des pharmaciens qui prennent en considération le risque de l'ostéoporose post-ménopausique.....	110
Figure 25: Avis des pharmaciens sur la supplémentation en vit D et en calcium chez la femme ménopausée.	110

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Symptômes et signes du syndrome génito-urinaire	21
Tableau 2: la prévalence des symptômes ménopausiques chez les femmes marocaines.....	112



Table des matières

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : GENERALITES	3
I) DEFINITION :	4
1) La Ménopause :.....	4
2) La Péri-Ménopause :	4
3) La Ménopause Précoce :	4
4) La Ménopause Tardive :	4
II) LE CYCLE REPRODUCTEUR DE LA FEMME :	5
1) La Régulation Hormonale:.....	5
2) Cycle Menstruel De La Femme :	7
2.1) Les Phénomènes Menstruels Au Niveau De L'ovaire :.....	7
2.2) Action Sur Les Organes Cibles :	10
A- Endomètre:	10
B- Le Col :	10
C- Le Vagin:	10
III) LA PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE :	11
IV) DIAGNOSTIC DE LA MENOPAUSE :	13
PARTIE 2 : LES EFFETS DE LA MENOPAUSE :	14
I) EFFET A COURT TERME :	15
1) Signes Climatériques :	15
1.1) La Physiologie Des Bouffées De Chaleur :	16
2) Syndrome Génito-Urinaire :	21
2.1) La Physiopathologie Du Syndrome Génito-Urinaire :	22
3) Les Troubles De Sommeil :	23
4) Troubles De L'humeur :	23
5) Manifestations Cutanées :	24
6) Prise De Poids :	24
7) Douleur Articulaire Et Myalgies :	25

II) SYMPTOMES A LONG TERME :	26
1) Risque Cardiovasculaire :	26
2) Risque D'ostéoporose :	27
2.1) Définition De L'ostéoporose :	27
2.2) Lien Avec La Ménopause :	29
3) Conséquences Neurologiques :	30
PARTIE 3 : TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE	31
I) TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE :	32
1) Définition :	32
2) Les Molécules Disponibles :	32
2.1) Molécules D'estrogènes :	32
2.1.1) Estrogènes Conjugués Equins :	32
2.1.2) 17 β -Estradiol :	32
2.1.3) Estriol :	33
2.2) Les Molécules De Progestatifs :	33
2.3) Combinaisons Oestro-Progestatifs :	33
3) Voie D'administration :	33
4) Schéma D'administration :	34
4.1) Schéma Séquentiel Discontinu :	34
4.2) Schéma Séquentiel Continu :	34
4.3) Schéma Combiné Discontinu :	34
4.4) Schéma Combiné Continu :	35
5) Indications Du THM :	36
6) Contre –Indications Du THM :	36
7) Balance bénéfice-risque du THM	39
7.1) Les Risques Du Traitement Hormonal :	39
7.1.1) THM Et Le Risque De Cancer :	39
7.1.2) THM Et Le Risque Cardiovasculaire :	40
7.1.3) THM Et Risque Thromboembolique :	42
7.2) Les Bénéfices Du Traitement Hormonal :	43
7.2.1) THM Et Troubles Vasomoteurs :	43

7.2.2) THM Et Perte Osseuse :	43
7.2.3) THM Et Syndrome Génito-Urinaire :	43
7.2.4) THM Et Troubles De Sommeil :	44
7.2.5) THM Et Fonctions Cognitives :	44
7.2.6) THM Et Qualité De Vie :	44
7.2.7) THM Et Insuffisance Ovarienne Prématuration :	44
II) LES TRAITEMENTS HORMONAUX LOCAUX :	45
III) AUTRES :	45
1) Tibolone :	45
2) DHEA :	46
3) Testostérone :	46
IV) LE TRAITEMENT NON HORMONAL DE LA MENOPAUSE :	47
1) Les Anti-Dépresseurs :	47
2) Gabapentine :	48
3) Clonidine :	48
4) Antagoniste Des Récepteurs Neurokinin 3 :	49
V) TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE POST MENOPAUSIQUE :	50
1) Diagnostic :	51
2) Le Traitement Le L'ostéoporose :	55
2.1) Le Traitement Hormonal De La Ménopause :	55
2.2) Les Biphosphonates :	55
2.3) SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) :	55
2.4) Le Dénosumab :	56
2.5) Téréparatide :	56

PARTIE 4 : CONSEIL ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES DE LA MENOPAUSE..... 57

I) LA CONTRACEPTION EN PERI-MENOPAUSE :..... 58

1) Les Types De Contraception :..... 59

1.1) La Pilule Oestroprogestative :..... 59

1.2) La Pilule Progestative :..... 59

1.3) Le Dispositif Intra-Utérin:..... 60

1.4) Les Méthodes Barrières:..... 60

II) PRISE EN CHARGE DES BOUFFEES DE CHALEUR :..... 61

1) Conseils En Phytothérapie :..... 61

1.1) Les Phyto-Estrogènes :..... 61

1.2) Les Plantes A Phytoestrogènes :..... 64

1.2.1) Les Graines De Lin : *Linum Usitatissimum L.*..... 64

1.2.2) La Sauge Officinale : *Salvia Officinalis L.* 64

1.2.3) Le Trèfle Rouge : *Trifolium Pratense L.*..... 65

1.2.4) Les Graines De Soja : *Glycine Maxima L.* 66

1.2.5) L'actée A Grappe Noir : *Actaea Racemosa L.*..... 67

1.2.6) Le Houblon : *Humulus Lupulus L.* 68

2) Les Différents Composants Présents Dans Les Compléments Alimentaires

De La Ménopause..... 69

2.1) Les Compléments Alimentaires Sans Phyto-Hormones :..... 69

2.2.1) Les Vitamines :..... 69

2.2.1.1) Vitamine E :..... 69

2.2.1.2) Vitamine A :..... 69

2.2.1.3) Vitamine B3: Acide Nicotinique/Nicotinamide = Niacine :..... 69

2.2.1.4) Vitamines B :..... 70

2.2.1.5) Vitamine C :..... 71

2.2.2) Les Oligo-Eléments :..... 71

2.2.2.1) Sélénium :..... 71

2.2.2.2) Zinc :..... 72

2.2.2.3) Fer :..... 72

2.2. 3) Autres Composants :	72
2.2. 3.1) Les Acides Aminés	72
2.2. 3.2) Acides Gras Oméga-3-6 :	73
2.2. 3.3) Extraits De Pollen :	73
2.2.3) Les Règles Hygiéno-Diététiques :	73
2.2.4) Conseils En Hémopathie :	74
2.2.5) Conseils En Aromathérapie :	75
2.2.6) Conseils Pour Les Troubles Cutanés :	76
III) LA PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE ET LES TROUBLES D'HUMEUR :	78
1) La Valériane : <i>Valeriana Officinalis</i> L	78
2) L'Aubépine : <i>Crataegus Laevigata</i> L	79
2) La Passiflore : <i>Passiflora Incarnata</i> L.....	79
4) Le Houblon : <i>Humulus Lupulus</i> L.	79
5) Millepertuis : <i>Hypericum Perforatum</i> L.....	80
4) Ginseng : <i>Panax Ginseng</i> L.....	81
5) Rôle De La Mélatonine :	81
6) Les Vitamines Interférant Dans La Régulation De L'humeur:	83
7) Les Acides Aminés Et L'humeur.....	83
8) Le Magnésium :	84
IV) PRISE EN CHARGE DES PROBLEMES GENITO-URINAIRES :	85
1) Les Hydratants Vaginaux :	86
2) Les Lubrifiants :	87
3) Les Produits D'hygiène Intime	87
4) Les Probiotiques Vaginaux :	88
5) La Phytothérapie :	89
6) Autres :	90
6 .1) Traitement Par Laser:.....	90
V. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE :	91
1) Mesures Visant A Ralentir La Perte Osseuse Post-Ménopausique :	91
1.1) Apport En Calcium Et Vitamine D :	91

1.2) Apport Protéique :	95
1.3) Les Probiotiques :	95
1.4) Rôle De L'exercice Physique :	96
1.5) Conseils Nutritionnels :	96
PARTIE 5 : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE	99
I) OBJECTIF :	100
II) MATERIEL ET METHODES :	100
III) RESULTATS :	101
VI) DISCUSSION :	111
Partie 1 : Les Pharmaciens D'officine Face A La Ménopause Et Leur Connaissances Sur Le THM	
Partie 2 : Le Conseil Officinal A La Ménopause :	115
CONCLUSION :	120
RESUMES :	122
LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	126



Introduction

La ménopause ne se définit pas comme une maladie mais une étape marquante par laquelle toutes les femmes passent, désignant la fin de la période de reproduction et se situant normalement entre 50 et 55 ans, elle survient quand les ovaires ne produisent plus d'hormones ; œstrogènes et progestérone. (1)

La ménopause peut être source d'inquiétude, voire d'anxiété. Elle est à l'origine d'un certain nombre de modifications physiologiques et de symptômes gênants, possible d'être prévenues et prises en charge à l'officine.(2)

Les changements hormonaux qui commencent pendant la transition ménopausique affectent de nombreux systèmes biologiques. les signes et les symptômes de la ménopause comprennent des troubles liés au système nerveux central, des changements métaboliques, pondéraux, cardiovasculaires et musculo-squelettiques, des troubles urogénitaux et cutanés, ainsi que des troubles de l'humeur et des troubles sexuels, ces troubles progressent considérablement avec l'allongement de l'espérance de vie des femmes. C'est dire que, compte tenu de l'espérance de vie actuelle, les femmes passent presque un tiers de leur vie sans hormones sexuelles (3)

Le Pharmacien d'officine est un professionnel de santé à l'écoute, pouvant répondre aux attentes de ces femmes ménopausées, donner des conseils alimentaires ou d'hygiène de vie et également informer sur la prise du traitement hormonal de la ménopause (THM). Il existe de nos jours de nombreux médicaments OTC (Over The Counter), pouvant donc être délivrés sans nécessité de prescription médicale préalable, dans le but de soulager les symptômes de ces femmes.

Dans le cadre de ce travail, nous avons abordé les symptômes de la ménopause, les traitements hormonaux et non hormonaux et le conseil en officine. Nous avons également réalisé une enquête auprès des pharmaciens d'officines, afin d'apprécier leurs connaissances, leur aisance auprès de ces femmes, leur intérêt pour cette période de la vie de la femme, et leurs conseils.

Partie 1 :
Généralités

I) DEFINITION :

1) La ménopause :

Selon L'OMS la ménopause se définit comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne.

Une femme est considérée ménopausée lorsqu'elle présente une aménorrhée (période sans menstruation) d'au moins douze mois consécutifs sans pathologie pouvant expliquer cette situation.(4)

2) La péri-ménopause :

La péri-ménopause est essentiellement définie par des manifestations cliniques reflétant un dysfonctionnement ovarien avant l'arrêt éventuel des menstruations. A partir de ce moment la transition commence généralement après 40 ans et peut être s'étendre une ou plusieurs années, la durée varie considérablement d'une femme à l'autre.(5)

3) La ménopause précoce :

La ménopause précoce est une ménopause survenant avant 40 ans. Nous parlons d'insuffisance ovarienne prématurée (ou primitive). Celle-ci peut être naturelle (génétique) ou provoquée par un traitement lourd (ablation des deux ovaires ou autre chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...)(6)

4) La ménopause tardive :

La ménopause tardive survient après l'âge de 55 ans. Elle est relativement rare. Ce retard augmente le risque de cancer du sein ou de l'endomètre et nécessite une surveillance.(7)

II) LE CYCLE REPRODUCTEUR DE LA FEMME :

1) La régulation hormonale:(8)

- La GnRH, également connue sous le nom de gonadolibérine, est une neurohormone peptidique libérée par les neurones de l'hypothalamus de manière pulsatile dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. Cette hormone stimule la sécrétion de deux hormones gonadotropes ou gonadotrophines, la FSH et la LH, par les cellules glandulaires de l'antéhypophyse. Les variations de la concentration plasmatique de ces hormones tout au long du cycle définissent le cycle hormonal hypophysaire, qui est illustré dans la Figure 1.

- La FSH est l'hormone folliculostimulante. Cette hormone est indispensable au développement des follicules gamétogènes. la sécrétion de cette hormone augmente au début de cycle pour recruter de nombreux follicules ovariens, puis on observe une restriction de la FSH pour garantir la croissance d'un seul follicule afin d'accéder au stade pré-ovulatoire. Elle assure donc la maturation d'un follicule par cycle (le follicule de Graaf). Par ailleurs elle détermine, avec la LH, l'installation de la fonction endocrine des follicules au stade préantral.

- LH, également appelée hormone lutéinisante, est responsable de la formation du corps jaune lors de la deuxième phase du cycle et de la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation), qui sont la source de la progestérone. Une forte décharge plasmatique de FSH et de LH déclenche l'ovulation, qui survient 36 heures après le début de la montée du pic ovulatoire.

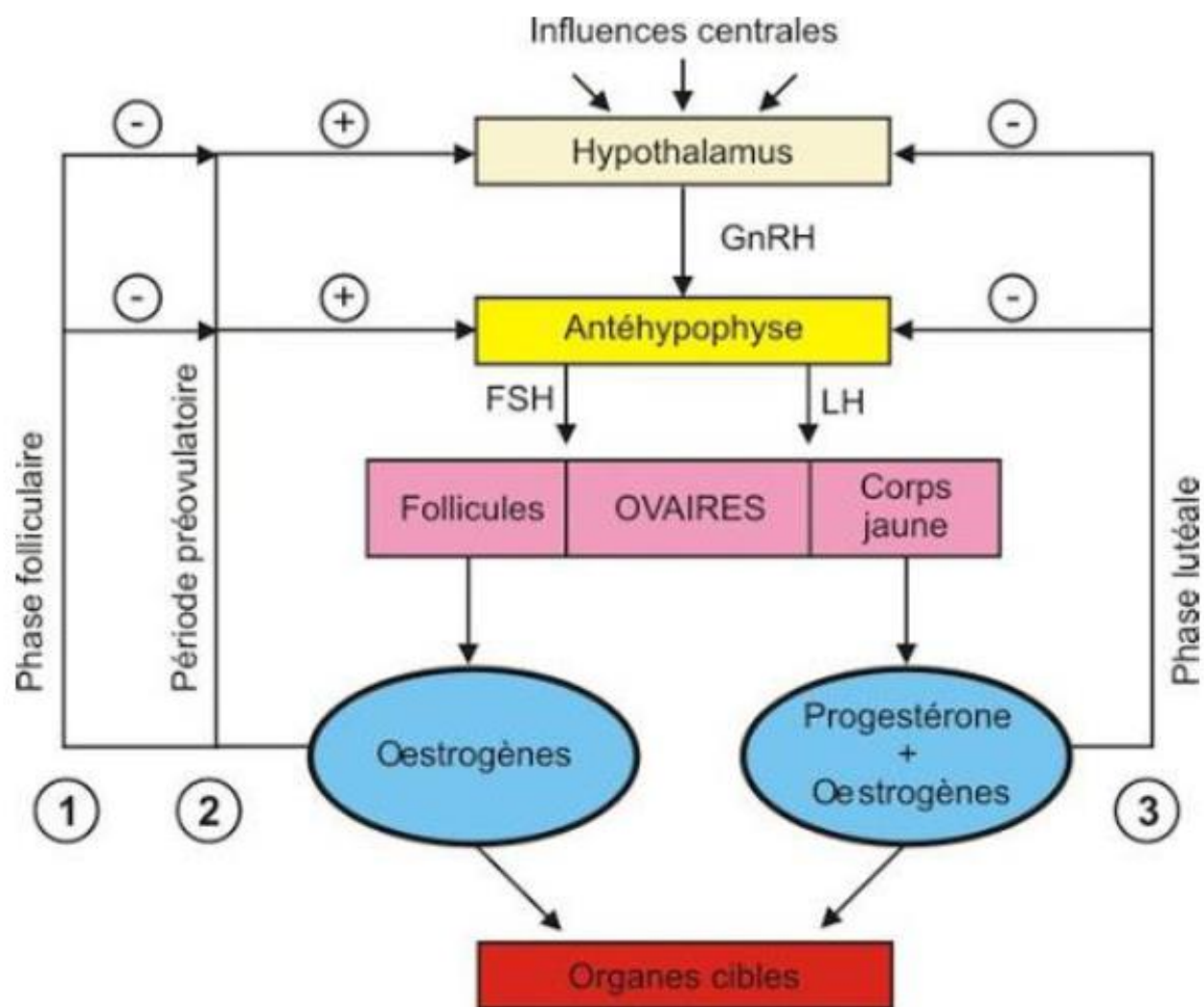


Figure 1 : la régulation hormonale chez la femme(8) .

2) Cycle menstruel de la femme : (9,10)

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques périodiques qui se déroulent entre deux règles, préparant l'organisme de la femme à la fécondation.

2.1) Les phénomènes menstruels au niveau de l'ovaire :

❖ Les phénomènes folliculaires au cours du cycle :

A- Phase pré-ovulatoire: phase folliculaire:

Dure 13 à 14 jours. Pendant cette phase les follicules vont passer par plusieurs stades pour arriver au follicule de Graaf qui atteint 10 à 12 mm. Ce dernier est constitué d'une thèque externe fibreuse, d'une thèque interne vascularisée et de la granulosa qui ménage en son centre une cavité, l'antrum.

La maturation des follicules est sous la dépendance de FSH (Follicule Stimulating Hormone)

- L'élévation de la courbe d'excrétion de FSH commence un peu avant les règles précédentes.
- Le taux de FSH diminue en se rapprochant de l'ovulation; le taux de LH ne s'élève que légèrement.
- Au fur et à mesure de la maturation folliculaire le taux des œstrogènes augmentent progressivement (par les cellules thécales) pour présenter un pic pré-ovulatoire, cette augmentation exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

B- L'ovulation (libération de l'ovule) :

Le follicule de Graaf va éclater et expulser l'ovocyte qui est captée par le pavillon de la trompe, à ce moment là, la 2ème mitose reprend.

Les taux d'œstradiol augmentent habituellement lorsque la phase ovulatoire débute. Le taux de progestérone commence également à augmenter.

La LH stockée est libérée en quantités massives (pic de LH), habituellement en 36 à 48 heures, avec une augmentation moindre de la FSH. Le pic de LH apparaît du fait de la

stimulation, par les taux élevés de l'œstradiol, de sa libération par les cellules gonadotropes (rétrocontrôle positif). Le pic de LH est aussi stimulé par la GnRH et la progestérone. Lors du pic de LH, les taux d'œstradiol baissent, alors que les concentrations de progestérone poursuivent une courbe ascendante. Le pic de LH stimule des enzymes qui déclenchent la rupture de la paroi du follicule et la libération de l'ovule, à présent mature, en environ 16 à 32 heures. Le pic de LH déclenche également la fin de la première division méiotique de l'ovocyte en environ 36 heures.

C- Phase post-ovulatoire : phase lutéale :

Le follicule dominant est transformé en corps jaune après avoir libéré l'ovule

La durée de cette phase est la plus constante, en moyenne 14 jours, ensuite, en l'absence de grossesse, le corps jaune dégénère.

Le corps jaune sécrète principalement la progestérone en quantités croissantes, jusqu'à un maximum d'environ 25 mg/jour 6 à 8 après l'ovulation. La progestérone stimule les sécrétions de l'utérus, nécessaires à l'implantation embryonnaire. Puisque la progestérone est thermogène, la température basale corporelle augmente de 0,5° C pendant cette phase.

Comme les taux d'œstradiol, de progestérone et d'inhibine circulants sont élevés pendant la majeure partie de la phase lutéale, les taux de LH et de FSH diminuent. Lorsqu'aucune grossesse ne se produit, les taux d'œstradiol et de progestérone diminuent à la fin de cette phase, et le corps jaune dégénère en corpus albicans.

En cas d'implantation, le corps jaune ne dégénère pas mais reste fonctionnel au stade précoce de la grossesse en continuant à produire de la progestérone, stimulé par la gonadotrophine chorionique humaine, qui est produite par l'embryon en développement.

Le follicule dominant est transformé en corps jaune après avoir libéré l'ovule.

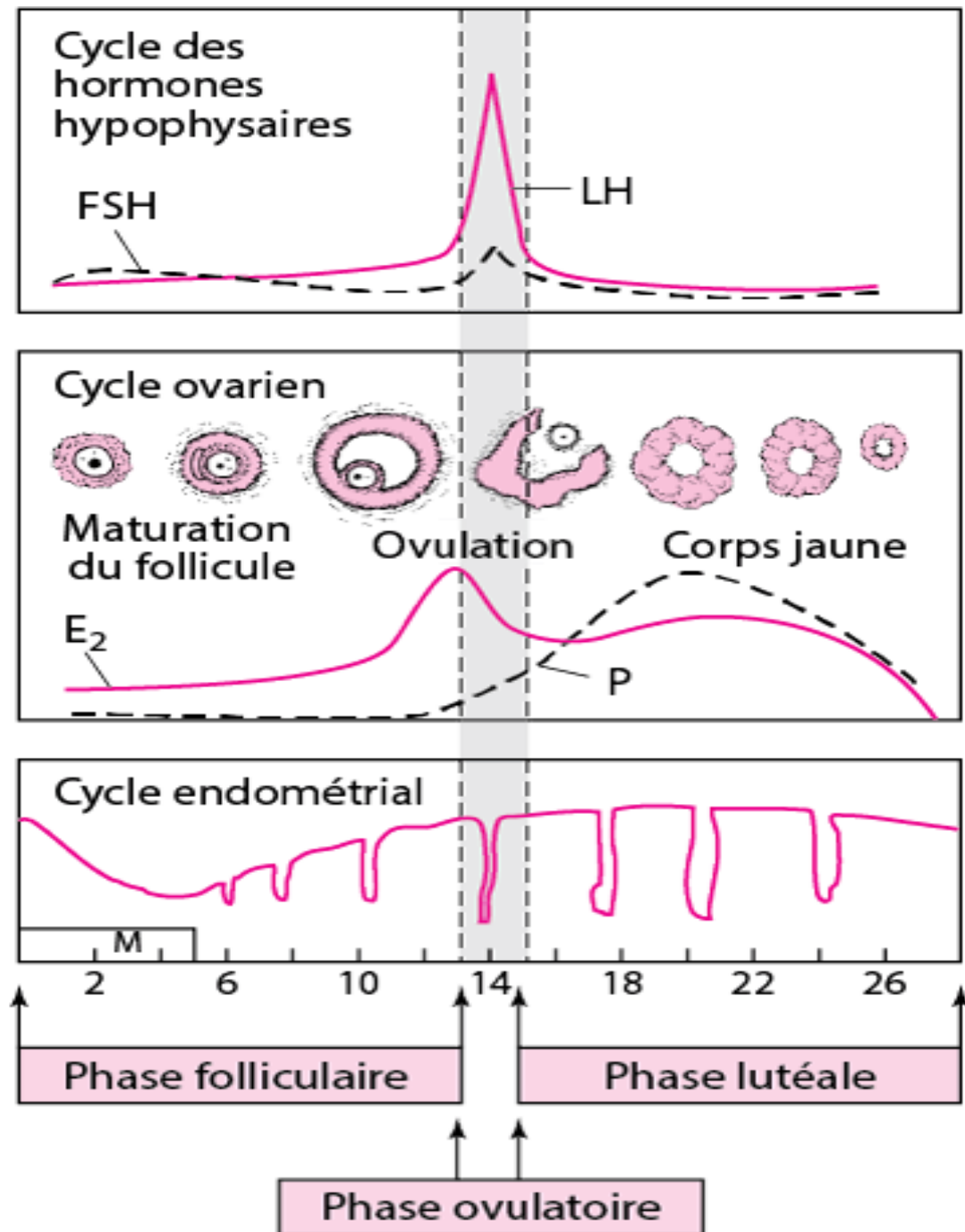


Figure 2: le cycle ovulatoire (9)

2.2) Action sur les organes cibles :

A- Endomètre:

- C'est l'organe cible qui va subir le maximum de modification sous l'action des stéroïdes ovariens.
- 1- Phase pré-ovulatoire ou proliférative ou œstrogénique:
- Les règles ont entraîné l'élimination de la couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre.
 - L'épithélium de surface se régénère très rapidement.
- 2- Phase post ovulatoire ou œstro-progestative ou sécrétoire :
- L'endomètre va prendre un aspect sécrétoire avec sécrétion du mucus du glycogène à l'extérieur des glandes utérines.

B- Le col :

- La glaire cervicale est le produit de sécrétion de ses glandes sous l'effet des œstrogènes et progestérone.
- Cette glaire va augmenter progressivement au début du cycle menstruel sous l'action des œstrogènes.
- Sous l'action de progestérone : son abondance et sa filance diminue.

C- Le vagin:

- Les modifications touchent surtout le 1/3 supérieur du vagin.
- Phase folliculaire : prolifération de l'épithélium vaginal.
- Phase lutéale : desquamation des couches superficielles de l'épithélium vaginal.

III) LA PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE :

La ménopause représente la fin de la fonction reproductive en raison de l'épuisement complet de la réserve de follicules ovariens. La transition ménopausique est caractérisée par la diminution du nombre de follicules ovariens et marquée par des fluctuations hormonales et des modifications du cycle menstruel ; elle se manifeste souvent par des irrégularités menstruelles et se termine par la dernière menstruation (11) .

L'origine de ce phénomène est étroitement lié au vieillissement ovarien et à ses effets sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

On distingue donc deux phases successives : la périménopause (40–50 ans) et la ménopause installée.

La périménopause correspond une altération progressive et fluctuante des fonctions de l'ovaire ; soit la fonction exocrine par disparition graduelle de l'ovulation soit la fonction endocrine par (élévation du rapport FSH/17 β -œstradiol).

Lors de la phase de ménopause, le capital folliculaire est franchement altéré et aucun follicule n'entre plus en évolution, ce qui engendre une carence en 17 β -œstradiol biologiquement visible et une élévation progressive de la LH.

De façon concomitante, la production de GnRH est stimulée par la levée du rétrocontrôle négatif exercé par les hormones synthétisées par les cellules de la granulosa sur l'hypothalamus. L'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses de GnRH, majore l'élévation des gonadotrophines et en particulier de la LH.

L'élévation des taux endogènes de GnRH et la perte du rétrocontrôle par les hormones ovariennes vont donc provoquer une multiplication par dix du taux de FSH et par trois du taux de LH, par rapport à ceux de la femme en période d'activité génitale

Les taux de 17 β -œstradiol, quant à eux, chutent de façon importante, jusqu'à atteindre des taux inférieurs à ceux retrouvés chez l'homme de même âge.

De même, la progestérone chute à une valeur de 1 $\mu\text{g/dl}$ dont l'origine est principalement surrénalienne(12)

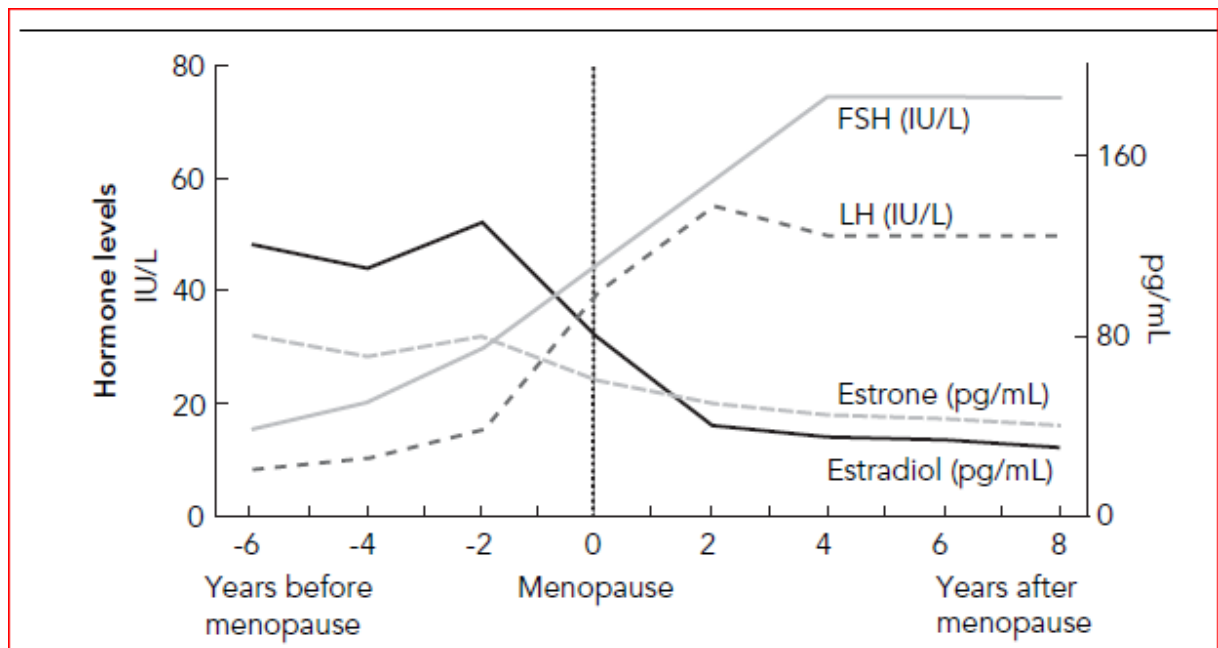


Figure 3: les changements hormonaux en transition ménopausique. (13)

IV) DIAGNOSTIC DE LA MENOPAUSE :

Le diagnostic de la ménopause est un diagnostic clinique, qui se base sur une période d'aménorrhée de 12 mois sans cause évidente, dans une tranche d'âge compatible (après 45 ans).

Les principaux symptômes climatiques associés sont les bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale, etc. Ce sont des symptômes variables et ne sont pas indispensables pour confirmer ce diagnostic.

Le test à progestérone consiste à administrer par voie orale pendant 10 à 12 jours un progestatif (par exemple 20 mg/j de dydrogestérone) chez une femme ayant une aménorrhée. Le test est positif si à l'arrêt du progestatif survient une hémorragie de privation ce qui indique que l'endomètre était sous influence des œstrogènes.

Aucune étude n'a évaluée la valeur prédictive du test au progestatif pour le diagnostic de ménopause.

En période de péri ménopause, les périodes d'hypoestrogénie transitoire, sont fréquentes.

Un test au progestatif positif exclut donc le diagnostic de la ménopause ; pourtant un test au progestatif négatif (absence d'hémorragie de privation à l'arrêt) n'est pas forcément synonyme de ménopause.

Dans la situation physiologique, aucun examen complémentaire n'est recommandé pour réaliser un diagnostic de ménopause.

En cas de contraception hormonale La méthode proposée pour confirmer le diagnostic de ménopause quand celui-ci est souhaitable, est l'interruption de la contraception hormonale et le suivi clinique (survenue de l'aménorrhée).

Les dosages hormonaux ou l'échographie pelvienne n'ont pas fait la preuve de leur intérêt pour ce cas ; l'utilisation de ces examens ne peut pas être recommandée en pratique courante pour décider de l'arrêt de la contraception hormonale .(14)

Partie 2 :
Les effets de la ménopause :

I) EFFET A COURT TERME :

1) Signes climatériques :

Les bouffées vasomotrices de la ménopause (BVM) constituent les troubles fonctionnels les plus fréquemment rapportés par les femmes au moment de la ménopause, signalés par plus de 80 % des femmes. Elles peuvent être diurnes et /ou nocturnes, elles se manifestent par une sensation soudaine de chaleur accompagnée de sudation ce qui peut perturber le sommeil.

La fréquence maximale des symptômes vasomoteurs est de un à deux ans après la ménopause ; la durée moyenne des symptômes est de 5 à 7 ans, mais les bouffées de chaleur peuvent parfois persister jusqu'à 15 ans après la ménopause(15)

Les symptômes vasomoteurs affectent négativement la qualité de vie de 20 % à 25 % des femmes, principalement en raison de l'inconfort physique et de la gêne sociale que ces symptômes provoquent.(16)

C'est un trouble neurovégétatif qui correspond aux conséquences cérébrales directes de l'hypoestrogénie et de l'augmentation de la FSH. (15)

Bien que les bouffées de chaleur soient courantes et généralement considérées comme bénignes, les bouffées de chaleur sévères et prolongées sont associées à un risque cardiovasculaire plus important, ce risque cardiovasculaire a été attribuée à la perte de la fonction endothéliale concomitante à la ménopause et probablement liée à la carence en œstrogènes. il n'est pas connu si le traitement des bouffées de chaleur sévères atténue les risques cardiovasculaires qui leur sont associés.(17)

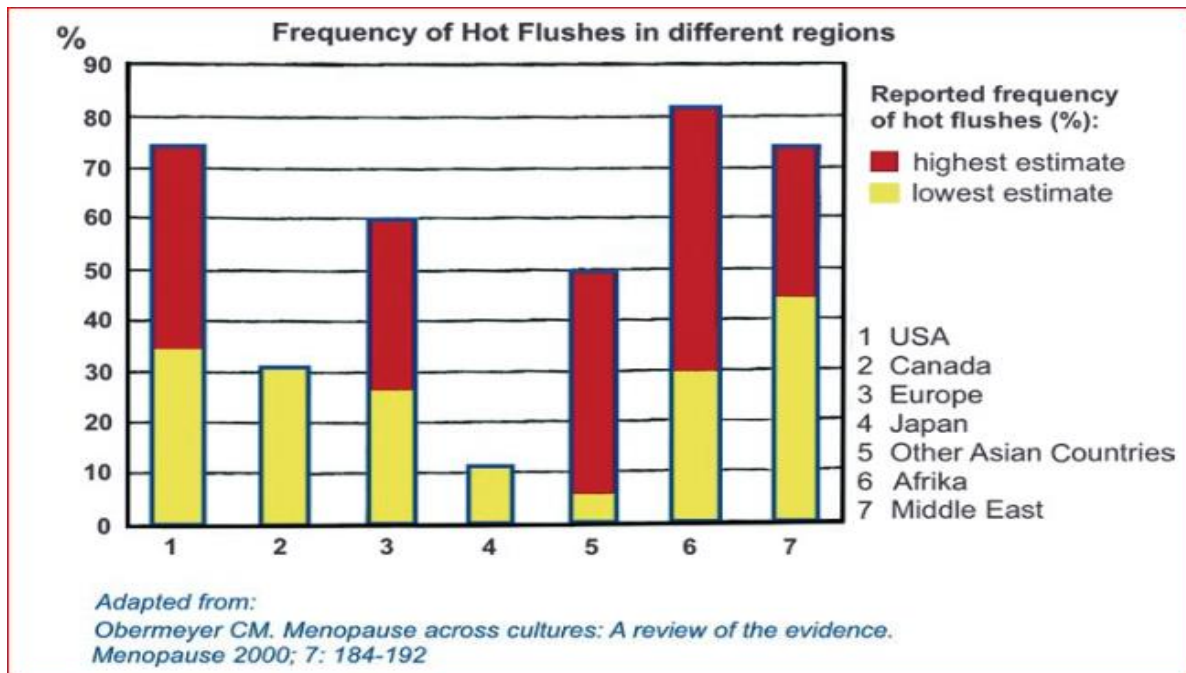


Figure 4 : la prévalence des bouffées de chaleur selon les ethnicités (18)

1.1) La physiologie des bouffées de chaleur :

La physiopathologie des symptômes vasomoteurs reste encore largement méconnue. Une hypothèse suppose qu'ils sont causés par le dysfonctionnement des mécanismes de thermorégulation, qui comprennent, entre autres, trois composants principaux : le système nerveux central, la température corporelle centrale (T_c) et le système vasculaire périphérique, tous en interaction(19)

❖ Notion de zone de thermo neutralité

La thermorégulation est un mécanisme physiologique complexe dont le but est de maintenir le T_c (température corporelle centrale) à l'intérieur de limites convenables avec l'intégrité corporelle, et le fonctionnement optimal lorsque l'environnement thermique change. Ces limites sont représentées par deux seuils qui caractérisent la zone de neutralité thermique (ZNT), seuil supérieure, c'est-à-dire l'apparition de sueurs qui permettent la dissipation de la chaleur, et le seuil inférieur, qui correspond à l'apparition de frissons.

La ZNT ordinaire autorise une différence de 0,4 C entre son seuil supérieur et son seuil inférieur. Les ajustements de la thermorégulation en ZNT normal sont réalisés par modifications du flux sanguin périphérique. Dans le cas des bouffées de chaleur, les mécanismes normaux de thermorégulation sont activés d'une manière inadéquate.

Les patientes symptomatiques avec des bouffées de chaleur subissent un rétrécissement de la ZNT (une réduction du seuil supérieur et une élévation du seuil inférieur), par rapport aux patientes asymptomatiques.

la chute des œstrogènes modifie les taux cérébraux de la noradrénaline (ou norépinéphrine [NE]) et de la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine [5-HT]) ce qui entraîne une réponse inappropriée à des variations modestes de la température corporelle centrale Tc et l'apparition des bouffées vasomotrices, ces neurotransmetteurs impliqués représentent une des bases physiopathologiques de certains traitements non hormonaux. (19)

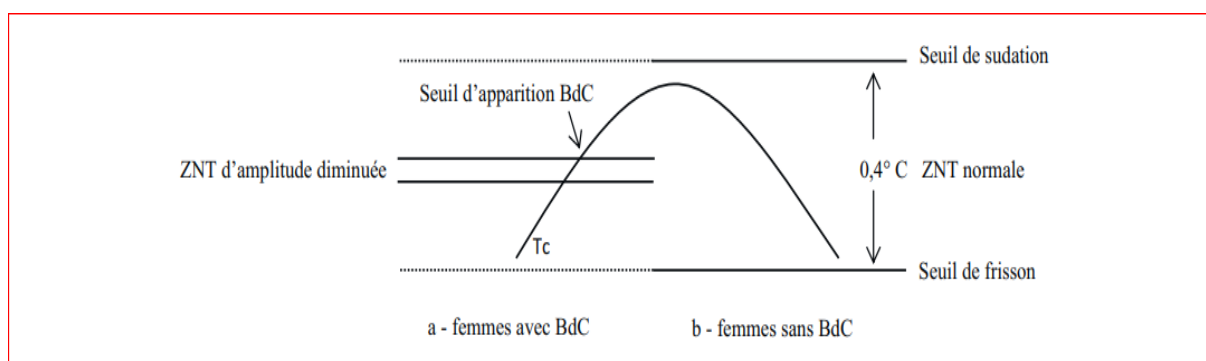


Figure 5: représentation schématique de la zone de neutralité thermique et du mécanisme de l'apparition des bouffées de chaleur(19)

❖ Rôle des neurotransmetteurs :

Il a déjà été démontré que les changements de température corporelle centrale se produisent généralement environ quinze minutes avant la plupart des bouffées de chaleur. Les mécanismes de compensation de la perte de chaleur sont plus sensibles aux petites variations de la température corporelle centrale chez les femmes ménopausées.

Au niveau moléculaire, plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans les bouffées de chaleur, dont la noradrénaline, qui est considérée comme le neurotransmetteur le plus important qui abaisse la température corporelle. La libération de la noradrénaline au niveau du centre thermorégulateur est inhibée par les endorphines et les catécholestrogènes, un métabolite des œstrogènes.(20)

Les neurotransmetteurs sont impliqués dans la régulation de la zone neutrothermale : lorsque le taux d'œstrogènes diminue, le taux de noradrénaline augmente, ce qui entraîne une augmentation des récepteurs hypothalamiques de la sérotonine et un rétrécissement supplémentaire de la zone neutrothermale.

Le mécanisme exact de l'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sur l'amélioration des bouffées de chaleur est inconnu mais semble y être lié. En théorie, l'augmentation du nombre de récepteurs de la sérotonine entraîne une diminution des niveaux de sérotonine circulant dans le cerveau.

Lorsque les femmes prennent des ISRS, les niveaux de sérotonine augmentent dans le cerveau, avec un élargissement attendu de la zone neutrothermale et, par conséquent, une amélioration des symptômes vasomoteurs.

L'appauvrissement en œstrogènes stimule également les récepteurs alpha-2 centraux, ce qui entraîne une augmentation supplémentaire des niveaux de noradrénaline et, par conséquent, un nouveau rétrécissement de la zone neutrothermale.(21)

❖ Découverte du rôle des neurones KNDy dans l'étiologie des bouffées de chaleur :

Le système kisspeptine est située au niveau de l'hypothalamus en amont des neurones à GnRH et se compose de neurones à kisspeptine dans le noyau ventral préventriculaire et d'une sous-population de neurones à kisspeptine appelés neurones KNDy (kisspeptine, neurokinine B et dynorphine) dans le noyau arqué. L'implication de ce système a été démontrée dans la fonction neuroendocrinienne reproductive, la génération d'impulsions GnRH/LH et le mécanisme de rétrocontrôle négatif des stéroïdes sexuels sur la GnRH.

Les œstrogènes agissent différemment sur les neurones de Kisspeptin selon leur emplacement. Alors que l'œstrogène exerce un rétrocontrôle positif sur les neurones Kisspeptine situés dans le noyau périventriculaire, en revanche, il exerce un rétrocontrôle négatif sur les neurones KNDy du noyau arqué. Leur action se fait via les récepteurs aux œstrogènes, ER alpha et ER beta présents à la surface de deux populations de neurones de Kisspeptine.

Les neurones KNDy se projette au niveau de la zone préoptique où le récepteur de la neurokinine 3 (NK3R) est exprimé, et l'activation de ce récepteur abaisse la température corporelle centrale. L'étude a démontré une causalité directe de la neurokinine B dans la genèse des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. En effet, l'administration directe de neurokinine B à des femmes en bonne santé sans symptômes apparents a provoqué des bouffées de chaleur.(19)

Des bouffées de chaleur via la signalisation NK3R. Par exemple, la perfusion de NKB dans la circulation périphérique induit des bouffées de chaleur chez les femmes.

De plus, une variation génétique dans le gène codant pour le récepteur NK3R est associée aux bouffées de chaleur chez les femmes.

Plus récemment, deux essais cliniques ont montré que le traitement par un antagoniste du NK3R réduit avec succès le nombre et la gravité des bouffées de chaleur. La découverte de ces nouvelles voies de signalisation a ouvert la porte à de nouvelles classes thérapeutiques possibles. Les études confirment l'hypothèse selon laquelle les neurones KNDy participent à la génération dans la prise en charge des bouffées de chaleur.(22)

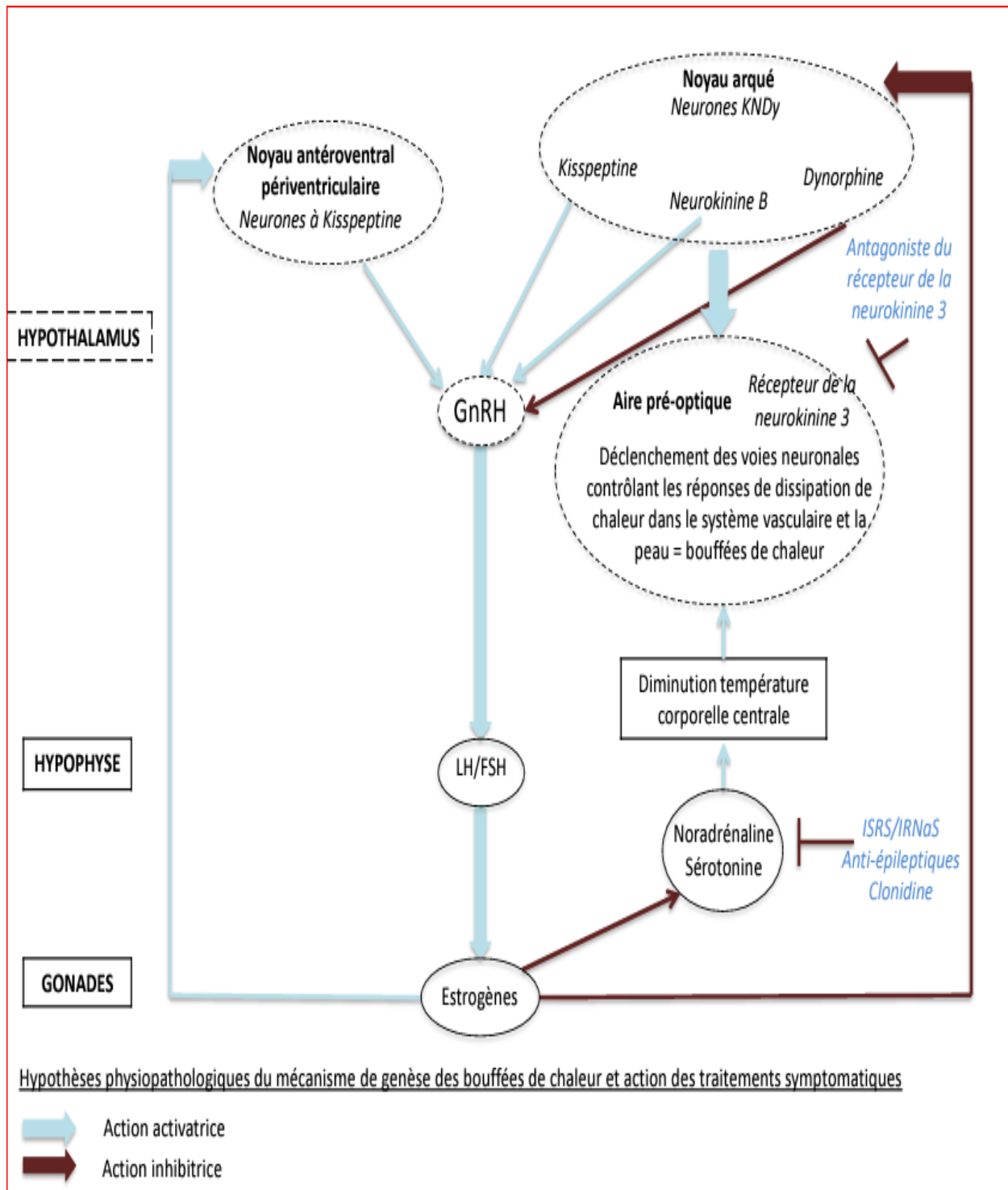


Figure 6: les hypothèses physiopathologiques de la genèse des bouffées de chaleur(19)

2) Syndrome génito-urinaire :

Pendant la ménopause, les femmes subissent de nombreux changements anatomiques et physiologiques. Le manque d'œstrogènes et d'autres hormones stéroïdiennes et les effets du vieillissement de l'organisme et des tissus entraînent des modifications de la sphère génito-urinaire. Tous les symptômes secondaires à ces modifications sont regroupés sous le nom de syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM)) et sont responsables d'une détérioration importante de la qualité de vie chez les femmes ménopausées symptomatiques. Le SGUM a été défini en mai 2013 par l'International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) et la North American Menopause Society (23) . Trois groupes de troubles composent ce syndrome:(24)

1. Des troubles vulvo-vaginaux : sécheresse (78 %), brûlures et irritation (30 %)
2. Des troubles sexuels : dyspareunie (31 %)
3. Des troubles urinaires : douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17 %), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans)

Tableau 1 Symptômes et signes du syndrome génito-urinaire(24)

Symptômes	Signes
Sécheresse génitale Baisse de la lubrification Inconfort ou douleur aux rapports sexuels Saignements post-coïtal Diminution de l'excitation sexuelle, orgasme et désir Irritation, brûlure, prurit vulvaire ou vaginal Douleur à la miction Urgenturie Pollakiurie	Diminution des sécrétions Diminution de l'élasticité Atrophie des petites lèvres Pâleur /érythème Disparition des crêtes vaginales Fragilité des tissus, pétéchies, fissures Eversion ou prolapsus urétral Disparition des vestiges de l'hymen Saillie de méat Rétrécissement de l'introitus Infections urinaires à répétition

2.1) La physiopathologie du syndrome génito-urinaire :

Le syndrome génito-urinaire est le résultat d'une hypoestrogénie qui survient après la ménopause ou une insuffisance ovarienne primaire. Les œstrogènes ont de nombreux effets sur la vulve et le vagin, notamment le maintien du flux sanguin, le soutien des tissus et du microbiome, et la protection contre les agents pathogènes.

La zone vulvo-vaginale est sensible aux changements physiologiques de la ménopause en raison de nombreux récepteurs d'œstrogènes situés dans la vulve et le vagin situés ainsi au niveau des voies urinaires inférieures, l'urètre, la vessie et les muscles du plancher pelvien.

De faibles niveaux d'œstrogènes entraînent une plus grande diversité de bactéries vaginales, un pH vaginal élevé, une atrophie du clitoris et un raccourcissement de la taille du vagin, la muqueuse de l'urètre s'amincit, et l'urètre devient plus petit. En raison de ces changements, il est plus facile pour les micro-organismes d'entrer dans le corps, ce qui augmente le risque d'infections des voies urinaires chez certaines femmes. L'épithélium vulvaire et vaginal s'amincit et devient plus sensible aux traumatismes. Les tissus peuvent apparaître secs, friables et pâles, avec des pétéchies, des ulcérations ou des déchirures.(25)

Le microbiote vaginal joue un rôle important dans la prévention de la colonisation par des organismes pathogènes, notamment les agents infectieux des voies urinaires et les agents sexuellement transmissibles, et contribue de manière générale à préserver la santé gynécologique et reproductive des femmes. Un environnement riche en espèces de *Lactobacillus* est associé à la santé vaginale, tandis que la perte de *Lactobacillus* est associée à l'atrophie vulvo-vaginale. Les femmes atteintes de SGUM présentent plus souvent une flore bactérienne relativement plus pauvre en *Lactobacillus*. Les œstrogènes améliorent non seulement les symptômes vaginaux, mais permettent également la recolonisation du vagin post-ménopausique en *Lactobacillus*. Ils contribuent également au dépôt de glycogène dans l'épithélium vaginal, qui est métabolisé par les communautés bactériennes indigènes pour produire des acides organiques nécessaires à la protection du tractus génital.(26)

3) Les troubles de sommeil :

La prévalence des problèmes de sommeil chez les femmes augmente considérablement à l'âge ménopause, chez les femmes âgées de 45 à 49 ans, 23,6 % signalent des problèmes de sommeil, et au début de la cinquantaine, 39,7 % se plaignent de tels problèmes. (27)

La mauvaise qualité du sommeil est l'un des problèmes les plus fréquemment signalés chez les femmes en ménopause. Chez les femmes atteintes de symptômes vasomoteurs (SVM), les troubles du sommeil sont très probablement liés à ces symptômes. Dans la cohorte Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), les données d'actimétrie (analyse des mouvements du corps pendant le sommeil au moyen d'un actimètre) ont révélé une augmentation des mouvements liés au sommeil et de la fragmentation du sommeil chez les femmes atteintes de SVM (symptômes vasomoteurs de la ménopause) par rapport aux femmes sans SVM (28) .

L'étiologie des troubles du sommeil chez les femmes ménopausées n'est pas encore claire. Cependant, les facteurs potentiels incluent le vieillissement, les symptômes vasomoteurs, la dépression, l'anxiété et de nombreuses autres maladies, comme les maladies cardiovasculaires, endocriniennes, les médicaments et les facteurs psychosociaux. (29)

Une hypothèse propose que les insomnies de la femme ménopausée puissent être dues à une carence hormonale. La progestérone possède des caractéristiques à la fois sédatives et anxiolytiques. elle agit également comme un stimulant respiratoire et a été utilisée pour traiter l'apnée du sommeil obstructive légère.(30)

4) Troubles de l'humeur :

Des troubles de l'humeur sont susceptibles de survenir pendant la phase de transition ménopausique. ils se manifestent par, irritabilité, fatigue (à cause des réveils nocturnes causés par les symptômes vasomoteurs) , manque d'estime de soi , tendance à dépression, anxiété et perte de libido.(31)

Dans le système nerveux central, il existe une large distribution de récepteurs d'œstrogènes situés dans les zones du cerveau impliquées dans la mémoire et les fonctions exécutives. De nombreux neurotransmetteurs sont dépendants des œstrogènes, tels que l'acétylcholine, la sérotonine, la noradrénaline et le glutamate. L'estradiol régule la synthèse, le métabolisme et l'activité des récepteurs de ces différents neurotransmetteurs. (32)

5) Manifestations cutanées :

La carence ostrogénique entraîne un vieillissement de la peau dû à une diminution progressive des fibres de collagène. Cela se manifeste souvent par une sécheresse diffuse, une accentuation des rides, un amincissement cutané et une perte d'élasticité cutanée.(33)

6) Prise de poids :

La ménopause est une période pendant laquelle de nombreuses femmes prennent du poids. L'âge, la diminution de l'activité physique et la carences hormonale agissent en synergie, contribuant d'une part à la réduction de la masse maigre au profit de la masse grasse, et d'autre part à la modification de la répartition du tissu adipeux au profit du tissu adipeux intra-abdominal. Les femmes avec de la graisse corporelle gagnent du ventre et perdent des cuisses. C'est ce qu'on appelle l'aspect androïde, par opposition à l'aspect gynoïde conféré par les œstrogènes, qui caractérise généralement les jeunes femmes.(34)

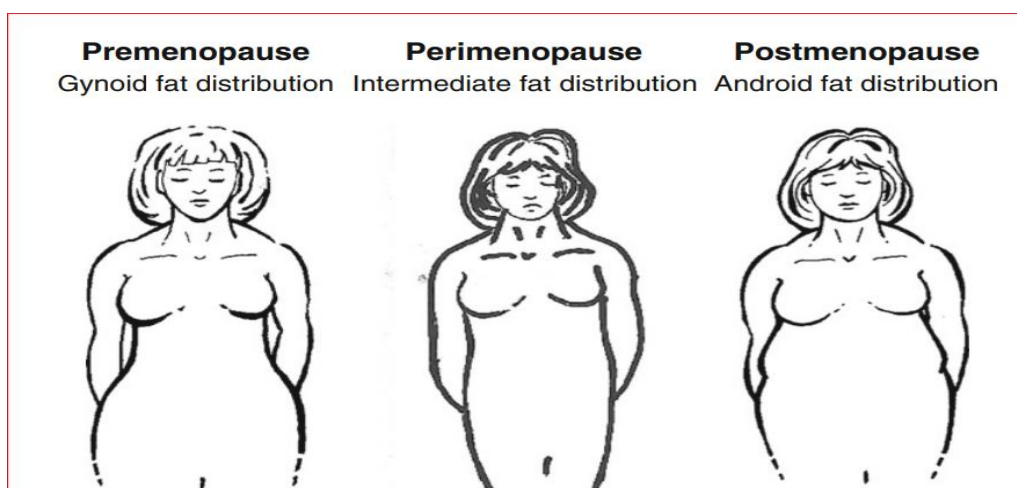


Figure 7: la différence entre obésité gynoïde et androïde(35)

7) Douleur articulaire et myalgies :

Les douleurs articulaires sont des plaintes fréquentes chez les femmes ménopausées. Elles peuvent toucher toutes les articulations, sont souvent fluctuantes dans le temps et plus marquées le matin ou après immobilisation, par exemple en position assise avec un dérouillage matinal et une amélioration avec l'activité physique.

La physiopathologie reste cependant inconnue, due à la rareté des écrits à ce sujet.

Les arguments théoriques de l'effet protecteur des œstrogènes sur l'os ne manquent pas, même si aucun lien n'a encore été apporté : lors de la ménopause les marqueurs de remodelage du cartilage sont augmentés ainsi que les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNFα) témoin d'une réponse inflammatoire articulaire.(36)

II) SYMPTOMES A LONG TERME :

1) Risque cardiovasculaire :

Pendant toute la période de reproduction, les femmes sont protégées par la sécrétion endogène d'œstrogène. A la ménopause, le risque cardiovasculaire chez la femme est le même que chez l'homme. La carence ostrogénique liée à la ménopause correspond à un facteur de risque cardiovasculaire, indépendant de l'âge, responsable de perturbations métaboliques importantes.

En effet, il a été démontré que les stéroïdes sexuels, particulièrement les œstrogènes, régulent le métabolisme des lipoprotéines. La ménopause entraîne une augmentation du cholestérol total, avec une augmentation de la fraction LDL associée à une diminution de la fraction HDL. Les femmes ménopausées ont des niveaux plus élevés d'apolipoprotéines, de cholestérol (cholestérol total et LDL et triglycérides) que les hommes et les femmes pré ménopausées du même âge.(37)

L'incidence de l'hypertension augmente rapidement après la ménopause. L'hypothèse est que les œstrogènes peuvent abaisser les valeurs de tension artérielle grâce à leurs effets directs sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses.

La ménopause favorise l'obésité androïde et l'installation d'une résistance à l'insuline, ce qui est à l'origine du risque accru de syndrome métabolique et de diabète de type 2. Cela peut s'expliquer par l'action des œstrogènes sur leur récepteur α , provoquant un effet préventif contre le développement d'une adiposité excessive (surtout abdominale), ce qui améliore la sensibilité à l'insuline. Ils ont également un effet bénéfique sur le système endocrinien du pancréas, augmentant la sécrétion d'insuline et aidant à préserver les cellules β pancréatiques face aux phénomènes de lipotoxicité et à de glucotoxicité.

On pense également que la carence en œstrogènes est la cause de l'accélération du développement des plaques d'athérome. Les œstrogènes à doses physiologiques vont inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses intervenant à différents stades du processus athéromateux, participant à la réaction inflammatoire initiale puis à la stabilisation de la plaque d'athérome.

Les cellules endothéliales sont la cible principale des œstrogènes dans la protection vasculaire. Ils permettent:

- augmentation de la production de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire,
- réendothélialisation rapide après traumatisme ;
- l'inhibition de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion des leucocytes responsables du recrutement des cellules inflammatoires lors de la formation initiale de la plaque d'athérosclérose ;
- effet anti-apoptotique des cellules endothéliales.

La carence en œstrogènes va donc diminuer ces effets protecteurs vasculaires. Des modifications vasculaires seront également présentes, avec une augmentation de la rigidité artérielle à cause du dysfonctionnement des cellules endothéliales.(38)

2) Risque d'ostéoporose :

2.1) Définition de l'ostéoporose :

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une fragilité osseuse excessive associée à une réduction et une modification de la microarchitecture osseuse, exposant le patient à un risque accru de fractures. Le tissu osseux se renouvelle en permanence tout au long de la vie, ce qui correspond au remodelage osseux. La solidité osseuse résulte du parfait équilibre entre l'action des ostéoblastes, qui durcissent l'os, et des ostéoclastes, qui l'affaiblissent par résorption osseuse. L'augmentation de l'activité des ostéoclastes est l'un des principaux déterminants de l'ostéoporose post-ménopausique. Les localisations les plus fréquentes des fractures ostéoporotiques sont : les fractures vertébrales, les fractures de l'extrémité inférieure de l'avant-bras (fracture de Pouteau-Colles ou de Gérard-Marchand), et les fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

Les fractures typiques de cette maladie sont également des fractures de l'extrémité supérieure de l'humérus ou des côtes. L'ostéoporose est qualifiée de primaire ou secondaire lorsqu'elle est la conséquence de diverses pathologies ou traitements entraînant une déminéralisation osseuse. L'ostéoporose post-ménopausique est la forme clinique la plus courante d'ostéoporose primaire. Son déterminant physiopathologique important est la carence en œstrogènes, qui survient pendant la ménopause.(39)

L'accélération de la perte osseuse en début de la ménopause va contribuer à augmenter le risque d'ostéoporose et, par là même, de fracture par fragilité, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause.

Le degré d'ostéopénie, voire d'ostéoporose, constaté après la ménopause, dépend de facteurs de risque associés :

- Antécédent d'insuffisance ovarienne prématurée spontanée ou iatrogène ;
- Antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme ou chez un parent au premier degré ;
- Masse adipeuse faible, antécédent d'anorexie ;
- Prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse) ;
- Consommation de tabac et d'alcool ;
- Déficit en calcium et en vitamine D ;
- Certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypogonadisme quelle que soit l'étiologie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).

La perte osseuse au cours de la ménopause se surajoute à la perte physiologique de la masse osseuse liée au vieillissement, le tout pouvant entraîner des fractures à l'occasion de traumatismes mineurs .(40)

Au Maroc, on estime que 13,4 % des hommes de plus de 50 ans et 44,6 % des femmes ménopausées souffrent d'ostéoporose. L'ostéoporose est responsable d'une fragilité osseuse excessive, et donc d'un risque élevé de fractures. Le risque de fracture après 50 ans est estimé à 50 % pour les femmes et 20 % pour les hommes.(41)

2.2) Lien avec la ménopause :

Le tissu osseux est fortement œstrogène-dépendant, les œstrogènes jouent un rôle important dans la construction puis le maintien du capital minéral osseux tout au long de la vie. Physiologiquement, les œstrogènes réduisent le remodelage osseux en agissant sur les ostéocytes et inhibent la résorption osseuse en agissant directement sur les ostéoclastes via un récepteur spécifique (ER α), mais aussi indirectement via les ostéoblastes et les lymphocytes T. Ils maintiennent l'activité de formation osseuse, notamment en réduisant l'apoptose des ostéoblastes.

Au cours de la ménopause, la principale conséquence de la carence en œstrogènes est une augmentation de l'activité cellulaire de la résorption osseuse et donc une formation osseuse avec un déficit relatif qui est insuffisante à compenser l'hyper-résorption ostéoclastique. Il en résulte une accélération de la perte osseuse et des altérations de la microarchitectures, avec désorganisation, amincissement et rupture des travées osseuses, qui seront d'autant plus marquées que le remodelage osseux est élevé.(42)

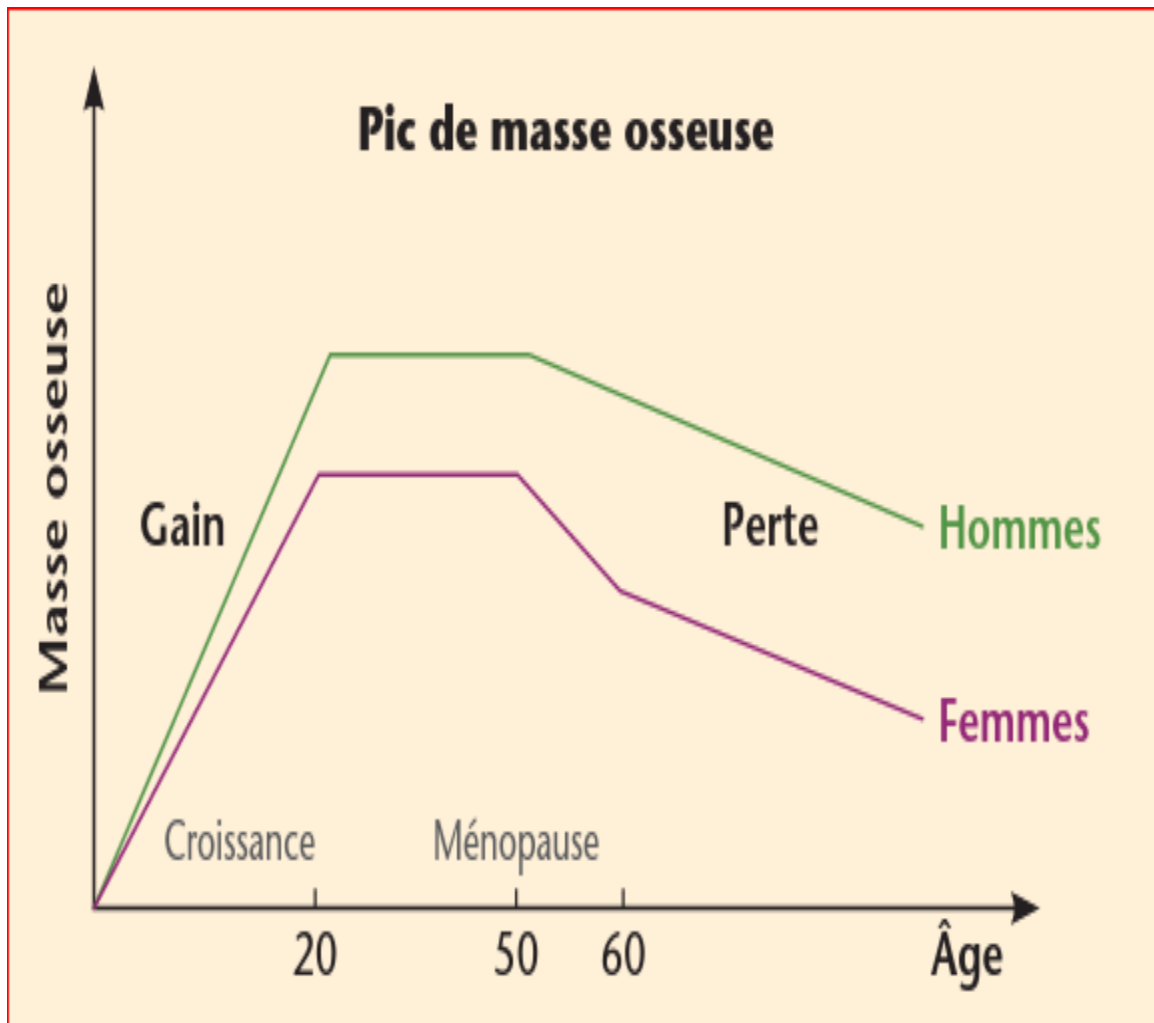


Figure 8: Évolution de la masse osseuse (estimée par la densité minérale osseuse lombaire) au cours de la vie.(43)

3) Conséquences neurologiques :

Le vieillissement s'accompagne de changements cognitifs lents, imperceptible, sans répercussions majeurs, sauf en cas de maladie neurologique, comme la démence, et surtout la maladie d'Alzheimer. Elle affecte 5 % des personnes de plus de 65 ans.

La transition de la péri-ménopause à la ménopause, un état de transformation neuroendocrinienne spécifique aux femmes, a été identifié dans des études préclinique comme facteur de risque La maladie d'Alzheimer .(44)

Partie 3 :
Traitements de la ménopause

I) TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE :

1) Définition :

Le traitement consiste à prescrire des hormones sexuelles pour compenser la baisse des taux sanguins pouvant entraîner des troubles de la ménopause.

Le principe du traitement hormonal de la ménopause (THM) est de remplacer les hormones qui ne sont plus produites : l'œstrogène et la progestérone.

le terme THM est réservé aux femmes ménopausées d'âge normal tandis que le traitement hormonal substitutif (THS) est consacré aux femmes qui subissent une ménopause précoce(45)

2) Les molécules disponibles :

L'estrogène permet à lui seul de compenser la carence hormonale et ses conséquences à court, moyen et long terme. Sa seule utilisation peut les corriger et son efficacité est évidente, notamment sur le syndrome climatérique. Pourtant, la combinaison à une molécule progestative est nécessaire chez les femmes non hystérectomisées afin d'éviter le risque de pathologies bénignes et surtout carcinologique de l'endomètre.

2.1) Molécules d'estrogènes :

2.1.1) Estrogènes conjugués équins :

Les estrogènes conjugués équins sont issus de l'urine de juments gravides. Ils sont composés de différentes molécules estrogéniques sous forme de sels sodiques de sulfates d'estrogènes hydrosolubles.

2.1.2) 17 β -estradiol :

Le 17 β -estradiol constitue la seule molécule de référence pour le THM.

Il s'agit de l'estrogène naturel, produit en période d'activité génitale par les ovaires, permettant un traitement le plus proche d'une vraie substitution. Il peut être administré par voie orale ou percutanée (gel et patch transdermique).

2.1.3) Estriol :

L'estriol est un œstrogène naturel possède surtout un effet trophique sur le vagin et la vulve sans action démontrée sur l'endomètre à très faibles doses.

Son utilisation est peu fréquente par voie orale en ménopause ,en dehors de troubles trophiques locaux.(46)

2.2) Les molécules de progestatifs :

Les progestatifs administrés s'opposeront à l'effet proliférant des œstrogènes sur l'endomètre

Le choix du progestatif se fera en fonction de sa tolérance clinique.

Nous retrouvons plusieurs groupes de progestérone

- La progestérone naturelle et son isomère, la dydrogestérone
- Les dérivés de la 14-OH-progestérone : l'acétate de chlormadinone, l'acétate decyprotérone, la médrogestone et l'acétate de médroxyprogestérone
- Les dérivés de la 19-norprogestérone : promégestone et l'acétate de nomégestrol(44)

2.3) Combinaisons oestro-progestatifs :

Des associations estroprogestatives «prêtes à l'emploi » sont commercialisées pour simplifier la prescription et l'utilisation du THM.

3) Voie d'administration :

Les œstrogènes sont disponibles sous différentes formes, transdermiques, orales, vaginales et émulsions/pulvérisations topiques. En cas de problème d'absorption intestinale, il est préférable de les utiliser sous forme de patchs ou gels. Ces derniers sont également conseillés pour les personnes qui ont des concentrations élevées de triglycérides ou qui sont exposées à un risque de maladie thromboembolique veineuse.

Les progestatifs sont généralement administrés par voie orale. La progestérone peut être trouvée sous forme de crèmes, mais leur absorption n'est pas efficace et n'assurent pas une protection appropriée de l'endomètre. Cependant, la noréthistérone est considérée comme le seul progestatif qui est absorbé de manière efficace par la peau, et elle est utilisée dans les patchs combinés d'THM. Une autre voie consiste à administrer le progestatif directement dans l'endomètre à l'aide du système intra-utérin contenant du lévonorgestrel. La progestérone micronisée est mieux tolérée avec moins d'effets secondaires par rapport à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA).(47)

4) Schéma d'administration :(46)

Le type de schéma thérapeutique dépend principalement du choix et de la volonté de chaque femme de conserver ou non les règles.

4.1) Schéma séquentiel discontinu :

C'est celui qui se rapproche le plus de la physiologie du cycle menstruel. Il sera proposé le plus souvent, lorsque la femme désire conserver des règles. Il consiste, chez les femmes non hystérectomisées, en l'administration de l'estradiol du 1er au 25ème jour du mois associé à la progestérone ou à un progestatif au moins les 12 derniers jours. Ce schéma entraîne le plus souvent des saignements de la muqueuse utérine ; hémorragies de privation qui résulte de l'arrêt des hormones.

4.2) Schéma séquentiel continu :

Le schéma précédent est légèrement modifié avec l'utilisation en continu de l'œstrogène. L'hémorragie de privation survient alors habituellement en début de mois.

4.3) Schéma combiné discontinu :

L'association oestroprogestative est prescrite 25 jours par mois, laissant une période libre de traitement de 5 à 6 jours selon les mois.

4.4) Schéma combiné continu :

Ce schéma est généralement réservé aux femmes avec recrudescence des symptômes pendant jours d'arrêt du THM. Il combine tous les jours l'œstrogène et la molécule progestative.

Il est également utile pour les femmes avec migraines après le sevrage des œstrogènes. Cependant, cela pourrait aussi être la cause saignement inattendu.

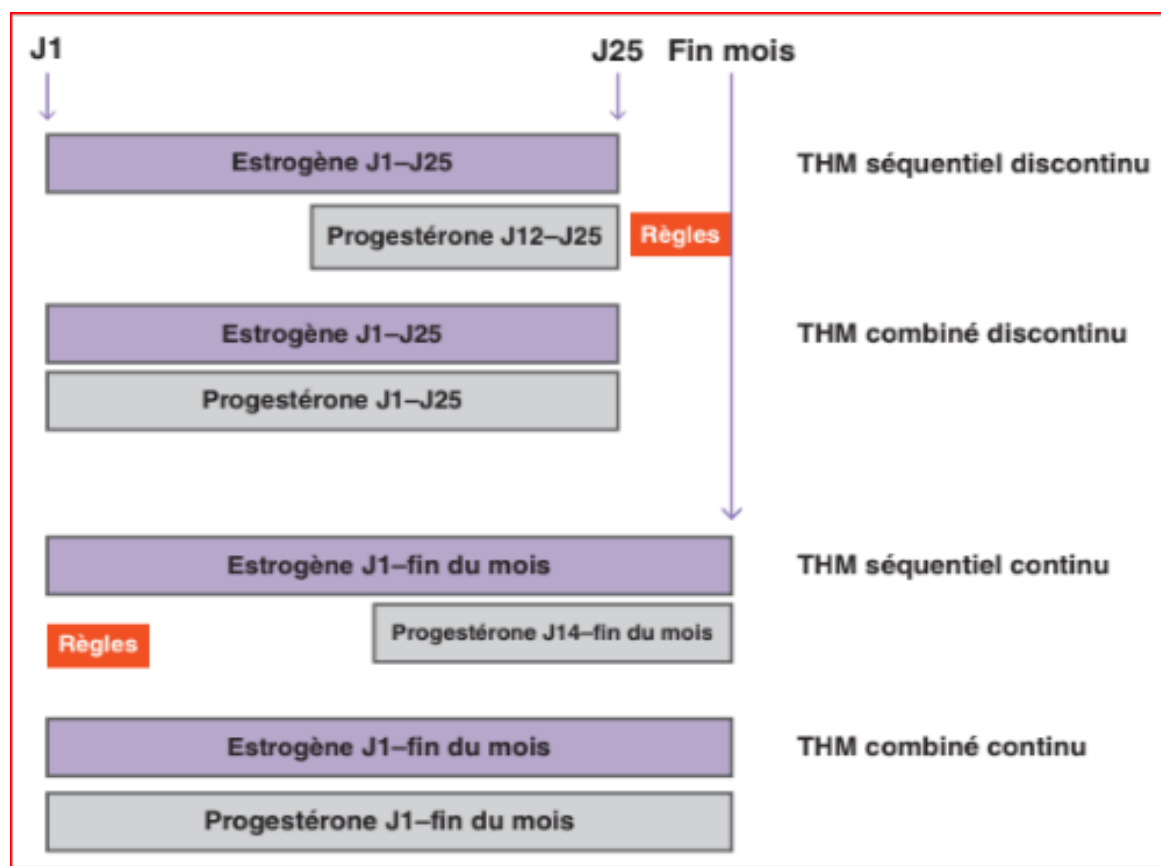


Figure 9: les différents schémas d'administration du THM(46)

5) Indications du THM :

Les indications actuelles du THM sont bien précisées et ont fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en 2014 et de l'International Menopause Society (IMS) en 2016.

- Gestion des symptômes vasomoteurs : La principale indication pour initier une THM par voie orale ou transdermique est la présence des symptômes gênants, et en particulier les symptômes vasomoteurs qui altèrent la qualité de vie.

- Gestion d'un risque élevé d'ostéoporose : Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

- Cas particulier des symptômes vulvo-vaginaux : En cas de carence ostrogénique qui se manifeste uniquement par des troubles génito-urinaires, les estrogènes administrés par voie vaginale peuvent être utilisés. (48)

6) Contre-indications du THM :

❖ Cancer du sein et de l'endomètre

Le cancer du sein est un cancer hormonodépendant dont la prolifération est favorisée par les œstrogènes, une œstrogénothérapie sera formellement contre-indiquée. Par conséquent, un cancer du sein doit être systématiquement éliminé avant toute prescription d'œstrogènes par l'examen clinique et la réalisation d'une mammographie. Le dépistage du cancer du sein sera, par ailleurs, un élément essentiel de la surveillance du traitement hormonal de la ménopause.

Les antécédents familiaux du cancer du sein, particulièrement parmi les apparentés au premier degré (mère, sœur), peuvent constituer une contre-indication relative.

Il existe également d'autres tumeurs œstrogène-dépendantes connues ou suspectées, par exemple le cancer de l'endomètre, qui représentent autant de contre-indications au THM.

❖ **Antécédents thromboemboliques**

a) Artériels

Le traitement hormonal est contre-indiqué en cas d'antécédent artériel ischémique (coronarien ou cérébral), et en cas de cardiopathie emboligène, en cas de survenue d'événement de ce type le traitement doit être arrêté.

b) Veineux

Le traitement hormonal, surtout utilisé par voie orale, est contre-indiqué en cas d'accidents thromboemboliques veineux survenus sous contraception œstroprogestative ou dans le post-partum, d'antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire.

❖ **Autres**

Les autres contre-indications du THM sont :

- hémorragie génitale sans diagnostic établi ;
- affection hépatique aiguë ou chronique.

La présence de facteurs de risque coronarien (diabète, tabagisme, HTA) doit amener à bien évaluer le rapport bénéfice/risque avant de prescrire un THM.(6)

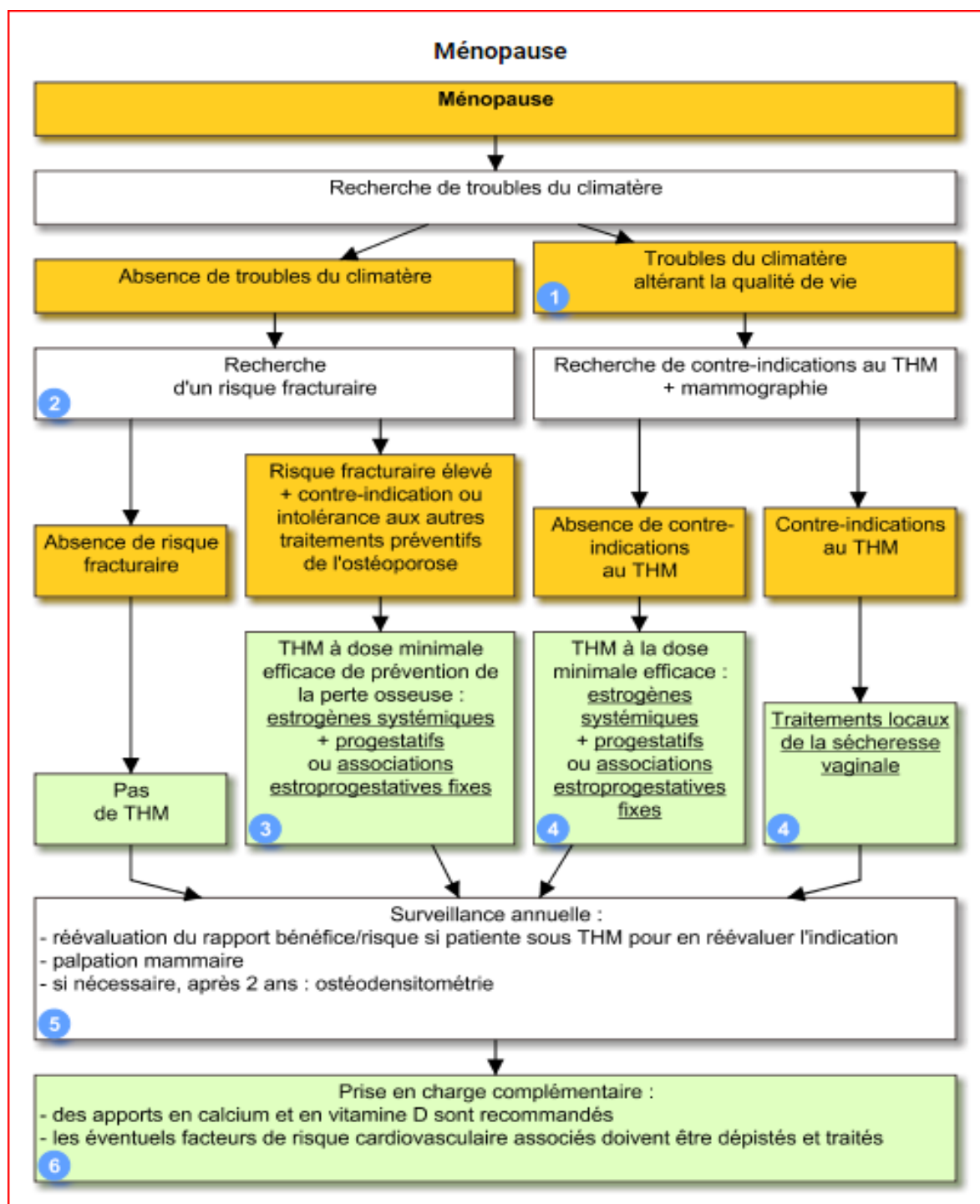


Figure 10: Prise en charge de la ménopause (49)

7) Balance bénéfice-risque du THM :

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

En effet, l'étude Women's Health Initiative (WHI), menée en 2002 semblait démontrer une augmentation du risque de cancers du sein et du risque d'accidents cardiovasculaires. Ces résultats ont entraîné une nette diminution de la prescription de THM dans les années qui ont suivi.

7.1) Les risques du traitement hormonal :

7.1.1) THM et le risque de cancer :

- Pour le cancer du sein : l'étude WHI a indiqué que les femmes traitées avec une association d'oestrogènes et de progestatifs présentaient un risque accru de cancer du sein après 5,6 ans de traitement (50) . Certaines données suggèrent que le risque de cancer du sein dépendrait de la nature du progestatif associé à l'oestrogène et serait notamment plus faible avec la progestérone naturelle ou la dydrogestérone.

Les résultats de la cohorte E3N, seule étude française évaluant la relation entre THM et risque de cancer du sein à long terme, suggèrent un statut particulier de la progestérone micronisée et de son isomère, la dydrogestérone, comme composant progestatif des THM. En effet, dans cette étude, la thérapie oestro-progestative à base de progestérone micronisée ou de son isomère, la dydrogestérone, ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein lorsqu'elle est prise pendant une courte période, mais le risque est augmenté d'environ 30 % chez les femmes qui ont été traitées pendant plus de 5 ans. Les autres traitements oestro-progestatifs, même de courte durée, sont associés à une augmentation significative du risque de cancer du sein pendant le traitement.(51)

- Pour le cancer de l'endomètre : Il a été bien établi que l'utilisation d'oestrogène seul augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et de cancer de l'endomètre.

Par conséquent, il est essentiel d'administrer un traitement progestatif chez les femmes ménopausées qui n'ont pas subi d'hystérectomie afin d'éviter la prolifération de l'endomètre.(52)

L'administration directe de progestatifs dans la cavité endométriale à partir du vagin ou par un système intra-utérin assure une protection de l'endomètre et peut entraîner moins d'effets progestatifs systémiques que les autres voies d'administration(53)

- Pour le cancer de l'ovaire : un risque accru de cancer de l'ovaire augmente avec le temps d'utilisation
- Pour le cancer colorectal : la majorité des études et méta-analyses concluent que le risque de cancer colorectal est réduit avec l'utilisation du THM.(52)

Il a été décrit qu'il y a une réduction d'environ 20% du risque de cancer colorectal avec la prise de THM. Cependant, l'effet protecteur n'est pas encore clair car dans l'essai WHI, seule la réduction du risque de cancer colorectal localisé a été observée parmi les femmes du groupe traité par THM estroprogestatif. Le risque de cancer avancé n'a pas été significativement modifié.(54)

Pour les cancers du pancréas et de l'œsophage, des études ont montré un effet bénéfique sur le risque de ces cancers .(52)

7.1.2) THM et le risque cardiovasculaire :

L'augmentation ou amélioration du risque cardiovasculaire pendant la ménopause par L'hormonothérapie est un sujet très controversé. Pendant longtemps, on a cru que le THM possède des effets protecteurs au niveau cardiovasculaire, mais l'étude WHI de 2002 semblait montrer le contraire, et de nombreuses études ont été menées sur le sujet, ensuite de nombreuses études ont été réalisées.(55)

Bien que le WHI ait trouvé un risque accru de maladie cardiovasculaire tout au long de la cohorte, des analyses secondaires ultérieures ont montré que ce risque pouvait être influencé par l'âge et le temps depuis la ménopause, avec un risque plus faible chez les femmes plus jeunes, c'est-à-dire avant la formation de la plaque d'athérosclérose. Lorsque les femmes ont été

stratifiées par âge, le WHI a montré une réduction de l'infarctus du myocarde et de la mortalité chez les femmes âgées de 50 à 59 ans traitées avec l'ECE seule. L'augmentation du risque cardiovasculaire était limitée aux femmes de plus de 60 ans sous traitement ECE + MPA et disparaissait après l'arrêt du traitement (56)

En accord avec THE TIMING HYPOTHESIS : la fenêtre d'intervention, une revue Cochrane de 2015 évaluant des essais contrôlés randomisés (ECR) comparant l'hormonothérapie à un placebo a démontré une réduction du risque de cardiovasculaire et de la mortalité chez des jeunes femmes qui avaient commencé le traitement moins de 10 ans après la ménopause ou qui avaient moins de 60 ans. (57)

Les directives actuelles du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et de l'International Menopause Society reflètent le fait que l'effet protecteur du THM à base d'oestrogènes agit d'une manière dépendante du temps chez les femmes ménopausées. En d'autres termes, les effets cardiovasculaires du THM varient en fonction de l'état de santé vasculaire de chaque femme.(58)

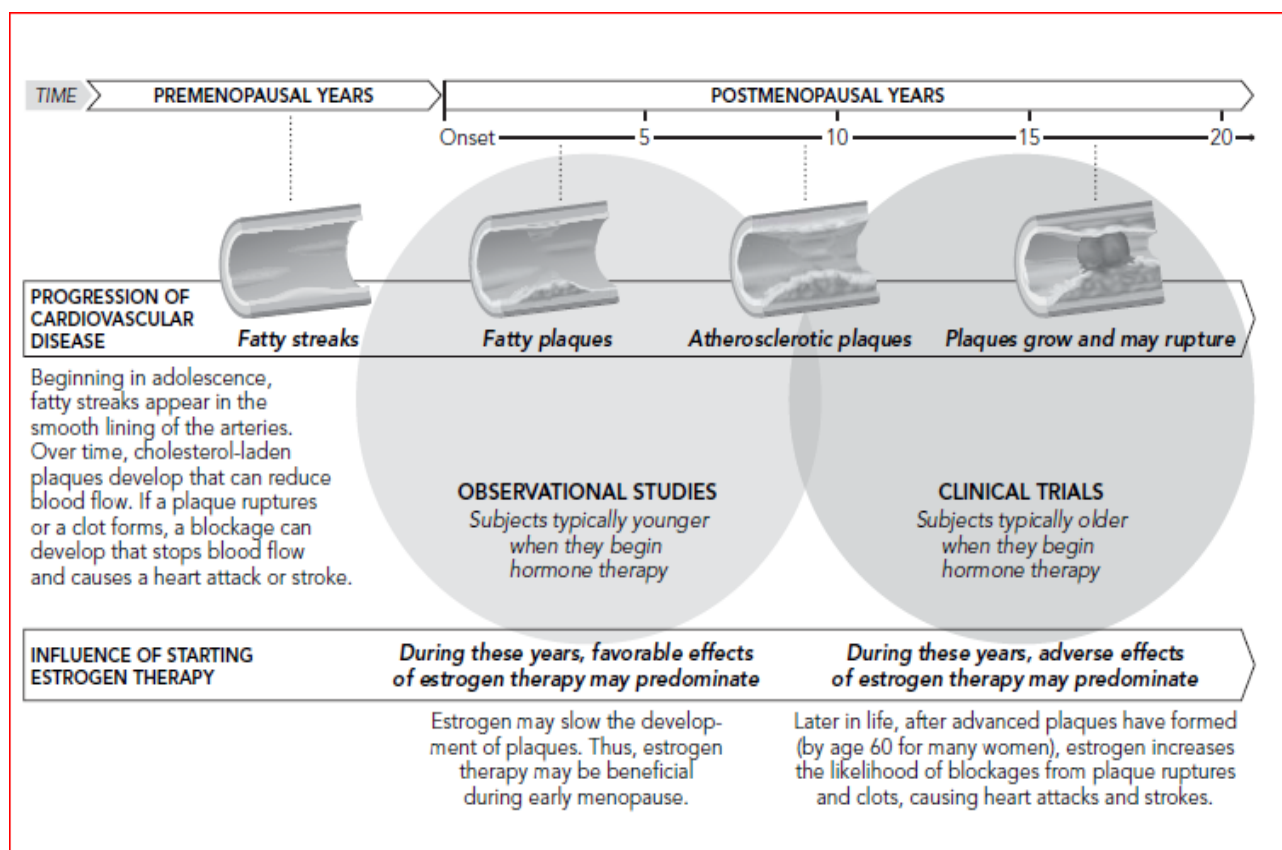


Figure 11: Influence de la fenêtre d'intervention du THM sur le risque cardiovasculaire (18)

7.1.3) THM et risque thromboembolique :

Le traitement hormonal de la ménopause peut également augmenter le risque de maladie thromboembolique veineuse .L'hormonothérapie par œstrogène oral associé (ou non) à un progestatif augmente le risque de TEV d'environ 70 %. Ce risque augmente avec l'âge

et l'IMC, et semble dépendre de la voie d'administration, avec un effet neutre de la voie transdermique d'après les résultats de l'étude française cas-contrôle ESTHER , Deux études de cohorte, l'une française (E3N), et l'autre des Généralistes anglais (UKGPRD : UK General Practice Research Database) ont confirmés ces résultats. Pour cette raison , L'THM avec l'estradiol transdermique associé (ou non) à la progestérone micronisée ou à la dydrogestérone peut être utilisée chez les femmes présentant un risque faible ou modéré de TEV .(59)

7.2) Les bénéfices du traitement hormonal :

7.2.1) THM et troubles vasomoteurs :

L' THM reste le traitement le plus efficace pour les symptômes vasomoteurs. Une étude systématique Cochrane résumant les résultats de 24 essais contrôlés randomisés (ECR),

comparant le traitement hormonal de la ménopause (THM) par rapport au placebo , a montré une amélioration significative du syndrome vasomoteurs avec la substitution œstrogénique , et a rapporté une réduction de 75 % de la fréquence des bouffées de chaleur ainsi qu'une réduction de 87 % de leur gravité.(60)

7.2.2) THM et perte osseuse :

L' THM prévient la perte osseuse et les anomalies de la microarchitecture du tissu osseux au début de la ménopause. Elle réduit de 20 à 40 % le risque de fracture sur tous les sites osseux, quel que soit le niveau de risque basal, avec un effet dose dépendant des œstrogènes. Compte tenu de la variabilité interindividuelle de la sensibilité tissulaire aux œstrogènes .(61)

Un ancien méta –analyse réalisé en 2002 a montré que les différences de densité minérale osseuse (DMO) après 2 ans de THM chez les femmes traitées et les témoins était en moyenne de 6,76% (5,83–7,89 % ; 21 essais) au niveau des vertèbres, de 4,53 % (3,68–5,36 % ; 14 essais) au niveau du poignet et de 4,12 % (3,45–4,80 % ; 9 essais) dans le col fémoral. (62)

7.2.3) THM et syndrome génito-urinaire :

L'œstrogène est la base d'un traitement efficace car il améliore l'apport sanguin aux tissus de l'appareil génito-urinaire, ce qui provoque la prolifération et l'hydratation de la muqueuse et restaure la teneur forte en lactobacilles de la flore vaginale, et donc le pH acide des tissus. L'administration vaginale d'œstrogènes est plus efficace que l'administration systémique (orale ou transdermique)(63) .

D'après la dernière déclaration de la NAMS, le traitement hormonal de première ligne pour atténuer les symptômes urogénitaux est l'administration locale d'œstrogènes à faible dose. Étant donné que leur absorption systémique est minime, ils présentent peu d'effets secondaires.(64)

7.2.4) THM et troubles de sommeil :

7.2.5) THM et fonctions cognitives :

Si l'THM est administré chez les femmes ménopausées à un stade précoce, on peut s'attendre à un effet préventif de la fonction cognitive, bien que les preuves provenant d'études contrôlées randomisées ne soient pas assez pertinentes. Il n'est pas conseillé de prescrire un THM prévenir détérioration ou de fonction cognitive .(66)

7.2.6) THM et qualité de vie :

Les revues de littérature montre que le THM procure un avantage significatif pour la MS-QOL (qualité de vie spécifique en ménopause) chez les femmes en période de ménopause, principalement par le soulagement des symptômes vasomoteurs, mais le traitement peut également entraîner une augmentation globale du sentiment de bien-être.(67) La qualité de vie et la fonction sexuelle peuvent également s'améliorer, D'autres plaintes liées à la ménopause, telles que douleurs articulaires et musculaires, troubles d'humeur, et le dysfonctionnements sexuels (y compris la baisse de la libido) peuvent s'améliorer au THM.(4)

7.2.7) THM et insuffisance ovarienne prématurée :

La ménopause précoce est associée à de nombreuses conséquences à long terme, notamment des risques accrus d'ostéoporose, de troubles cognitifs et de troubles de l'humeur, de maladies cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladie de Parkinson, de troubles ophtalmiques et de mortalité précoce .

Les personnes qui subissent une ménopause précoce, que ce soit naturellement ou chirurgicalement, sont privées d'œstrogènes à un âge précoce, ce qui a des répercussions sur l'état de santé. C'est également la raison pour laquelle l'THM devrait être envisagé pour ces femmes au moins jusqu'à l'âge moyen de la ménopause, ce qui peut contribuer à atténuer les risques pour la santé associés à la ménopause précoce.

Les sociétés professionnelles recommandent cette approche, en l'absence de contre-indications.(68)

II) LES TRAITEMENTS HORMONAUX LOCAUX :

Certaines femmes dont les troubles vasomoteurs sont invalidants mais souffrent uniquement des symptômes vulvo-vaginaux. Il existe donc des traitements locaux permettant de gérer cette symptomatologie. Il s'agit généralement de thérapeutiques oestrogéniques de faible puissance à petites doses administrés sous formes d'ovules ou de crème.(46)

Ils permettent de prévenir l'amincissement et l'assèchement des parois vaginales ainsi que la sensibilité aux infections ou à la douleur pendant les rapports sexuels.(69)

III) AUTRES :

1) Tibolone :

La tibolone est un stéroïde synthétique à activité oestrogénique, androgénique et progestative qui peut être administré aux femmes ménopausées hystérectomisées et non hystérectomisées.

Elle est efficace pour contrôler les symptômes de la ménopause, a des effets bénéfiques sur l'humeur et la fonction sexuelle, et améliore les symptômes du syndrome génito-urinaire.

Selon une revue Cochrane de 46 essais contrôlés randomisés (ECR) réalisé sur 19 976 femmes, l'efficacité du tibolone est supérieure à celle du placebo (prévalence des symptômes vasomoteurs : 67% placebo vs 35 à 45% tibolone) mais inférieure à celle de l'THM combinée (prévalence des symptômes vasomoteurs : 7% THM vs 8 à 14% tibolone)

Le tibolone n'est pas recommandé pour les femmes périménopausées ou les femmes présentant une IOP (insuffisance ovarienne prématurée) jusqu'à l'âge de la ménopause naturelle. Elle n'est pas recommandée en première intention en raison d'une balance

bénéfice-risque moins favorable que les autres traitements.

(70)

2) DHEA :

Déhydroépiandrostérone (DHEA) est une hormone stéroïde produite à partir de cholestérol des glandes surrénales. Elle entre dans le processus de synthèse œstrogènes, administrée par voie orale peut stimuler la production d'œstrogène par conséquent prévenir les symptômes de la ménopause notamment les troubles climatiques.(71)

3) Testostérone :

La testostérone est une hormone essentielle pour les femmes, ses actions physiologiques sont médiées directement ou par aromatisation en œstradiol dans tout l'organisme, les études sur son action et les effets de la carence et du remplacement de la testostérone chez les femmes sont rares. La principale indication pour la prescription de testostérone aux femmes est la perte du désir sexuel.

La majorité des informations disponibles suggère que le traitement de substitution à la testostérone chez les femmes qui connaissent une diminution du désir sexuel après une ménopause chirurgicale ou naturelle peut être utilisé en toute sécurité sans risque accru de cancer de l'endomètre ou du sein.(72)

Dans plusieurs essais contrôlés randomisés, les femmes qui souffrent d'un trouble du désir sexuel ont rapporté une amélioration de la fonction sexuelle par rapport au groupe placebo, après un traitement par la testostérone par voie transdermique ,(73)

IV) LE TRAITEMENT NON HORMONAL DE LA MENOPAUSE :

Le THM est le traitement le plus efficace des symptômes climatiques et permet une amélioration de la qualité de vie de la plupart des patientes ménopausées. Sa prescription repose sur l'information des patientes, l'évaluation initiale puis annuelle de la balance bénéfices/risques. En cas de contre-indication au traitement hormonal, des mesures non hormonales peuvent être envisagées dont certaines sont maintenant bien évaluées. Dans tous les cas, les mesures hygiéno-diététiques sont également recommandées.

On retrouve :

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

1) Les anti-dépresseurs :

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

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

Les ISRS sont des alternatives possibles au traitement hormonal de la ménopause pour le traitement des symptômes vasomoteurs. Le mécanisme d'action exact des ISRS et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (IRSN) est inconnu. La sérotonine et la norépinephrine (noradrénaline) peuvent tout les deux influencer directement et indirectement la zone neutrothermale par un mécanisme central et périphérique.

L'hypothèse actuelle suggère que, lorsque les niveaux d'œstrogènes diminuent, les niveaux de norépinephrine augmentent, ce qui entraîne une augmentation de la température de la zone neutrothermale .

La paroxétine (7,5 mg par jour, voire 10-25 mg/j), est la molécule non hormonale qui a le plus de preuves scientifiques pour soulager les symptômes vasomoteurs en rapport avec la ménopause. Les autres ISRS qui peuvent être utilisés sont le citalopram, l'escitalopram, la sertraline et la fluoxétine .

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; La venlafaxine (37,5-75 mg par jour) montre des résultats significatifs sur la réduction du nombre de bouffées de chaleur, notamment à une posologie de 75 mg par jour. Bien que moins efficace qu'un traitement estrogénique, il s'agit d'une alternative thérapeutique à considérer si on est en présence de contre-indications à un THM .(21)

2) Gabapentine :

La gabapentine est un anticonvulsivant utilisé pour traiter les crises d'épilepsie chez les enfants et les adultes. De nombreux essais contrôlés contre placebo ont montré que le gabapentine, avec une posologie de 900 mg par jour (300 mg trois fois par jour), réduit la fréquence et la sévérité des symptômes vasomoteurs.

Une étude a montré que la dose élevée de 2 400 mg par jour de gabapentine était aussi efficace que l'œstrogène équin conjugué (EEC) pour réduire la fréquence et l'intensité des symptômes vasomoteurs

Malgré son efficacité, il présente des effets indésirables tels que les maux de tête, vertiges somnolence ; cet agent peut constituer un choix optimal pour les femmes dont les symptômes sont associés à une perturbation importante du sommeil.

3) Clonidine :

La clonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques de type alpha-2, la posologie recommandée est de 0,1 mg par jour.

Elle a été rarement utilisée traiter les symptômes vasomoteurs chez les patientes présentant une contre-indication ou qui refusaient tout simplement les œstrogènes. il a à la fois beaucoup plus d'effets indésirables (hypotension, étourdissements, maux de tête, sécheresse de la bouche, sédation, vertiges, constipation) ainsi qu'une efficacité moindre que les ISRS, les IRSN et le gabapentine (74)

4) Antagoniste des récepteurs Neurokinin 3 :

Le système neuroendocrine kisspeptine/neurokinine B (Kp/NkB) est le régulateur physiologique essentiel des neurones hypothalamiques à GnRH .(56)

Les données actuelles ont mis en évidence le rôle important de l'activité NKB/NK3R dans la physiopathologie des bouffées de chaleur et fournit des preuves prometteuses que l'antagonisme de NK3R peut améliorer de manière significative les symptômes vasomoteurs. Ainsi, une nouvelle génération d'antagonistes du NK3R est entrée en phase de développement clinique pour cibler spécifiquement le mécanisme du SMV.

Le fezolinetant est l'antagoniste du NK3R le plus avancé en termes de stade de développement clinique. Les résultats obtenus jusqu'à présent ont démontré une réduction rapide et substantielle de la fréquence et de la sévérité du SMV et des améliorations associées de la qualité de vie liée à la santé. Les antagonistes du NK3R offrent une alternative non hormonale à l'THM pour le traitement des SMV liés à la ménopause.(75)

V) TRAITEMENT DE L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE :

Les symptômes de l'ostéoporose post ménopausique : Elle est asymptomatique ; cela s'accompagne de symptômes douloureux uniquement dans le cas des fractures. Par conséquent, il est important de réaliser que la perte osseuse elle-même ne provoque pas de douleur ni aucun autre symptôme. Elle peut engendrer une déformation rachidienne par les fractures vertébrales répétées, et une perte de taille (supérieure à 4 cm) souvent est observée. (76)

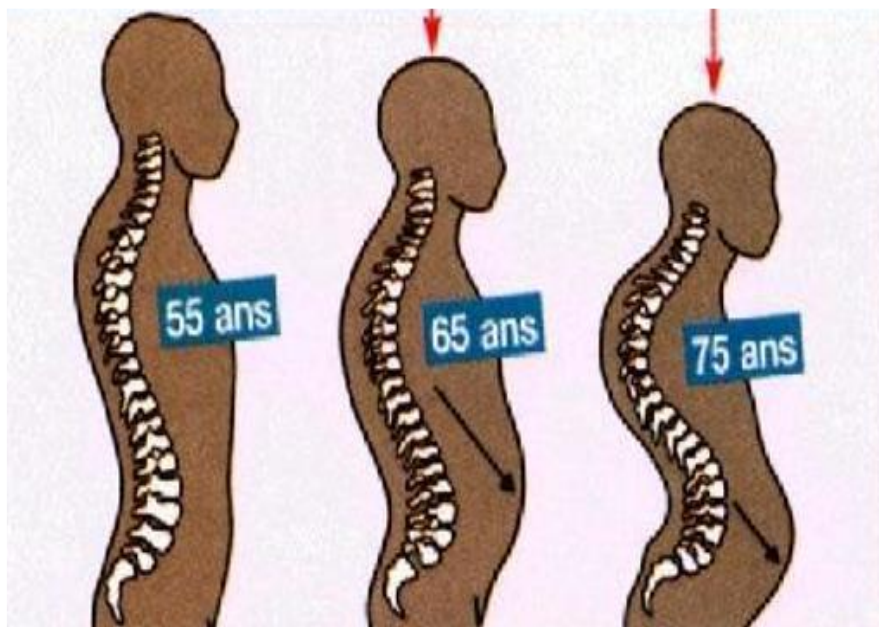


Figure 12: Déformation de la colonne vertébrale(76)

Elle touche préférentiellement l'os trabéculaire. Il est donc responsable de fractures des vertèbres et du poignet, ainsi que de l'extrémité supérieure du fémur.



Figure 13:les trois grands sites de fractures(77)

1) Diagnostic :

Selon l'OMS l'ostéoporose est définie comme une fragilité osseuse anormale en rapport avec des anomalies quantitatives (diminution de la masse osseuse) et qualitatives du tissu osseux augmentant le risque de fracture. Le diagnostic se pose devant :

- v Un antécédent de fracture à faible traumatisme ;
- Une diminution de densité minérale osseuse (DMO) d'au moins 2,5 écarts-types par rapport à la moyenne de l'adulte jeune (T-score $< -2,5$) mesurée au rachis et/ou au fémur.

Catégories	Définitions
- Normal	T-score > -1
- Ostéopénie (déminéralisation osseuse modérée, sans manifestation clinique associée)	T-score compris entre -1 et -2.5
- Ostéoporose	T-score < -2.5
- Ostéoporose fracturaire	T-score < -2.5 associé à une ou plusieurs fractures de fragilité

Figure 14: définition de l'ostéoporose selon l'OMS(78).

Quels sont les moyens d'évaluation du risque d'ostéoporose et les bases de l'interprétation ?

L'évaluation repose avant tout sur la recherche des facteurs de risque cliniques (FRC) de fracture et la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) au rachis et fémur par DXA chercher les facteurs de risque .

• Mesure de la DMO par DXA :

L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est la méthode de référence qui permet de mesurer la densité minérale osseuse (DMO) Les deux sites osseux de mesure de référence sont l'extrémité supérieure du fémur et les vertèbres lombaires. Le résultat est interprété en fonction de l'écart-type à la moyenne du sujet jeune, c'est-à-dire le T-score. La définition densitométrique opérationnelle de l'ostéoporose retenue par l'OMS est un T-score sur un des deux sites $\leq -2,5$

T score : unités d'écart-types entre la valeur du patient et le pic de densité minérale osseuse c'est à dire la valeur moyenne d'adultes jeunes de même sexe. (78). C'est le T score, qui a été choisi par l'OMS pour définir, chez la femme ménopausée, la normalité, l'ostéopénie et l'ostéoporose, en prenant le col fémoral comme site de mesure de référence .(78)

Cette méthode de mesure est actuellement la méthode de référence de façon incontestable. Elle repose sur la mesure de l'absorption des photons X qui dépend de la nature et de l'épaisseur du milieu osseux traversé.

Le principe de toutes les mesures de densitométrie est l'application d'une loi physique simple « Lorsqu'un faisceau d'énergie traverse un solide, une certaine quantité de cette énergie est absorbée. Cette absorption par le corps solide est d'autant plus grande que sa densité est élevée».

- **L'outil de FRAX :**

FRAX® est un algorithme de quantification de risque fracturaire individuelle qui calcule la probabilité sur 10 ans d'une fracture majeure (hanche, colonne vertébrale clinique, humérus), et la probabilité sur 10 ans de fracture de la hanche.

Le risque de fracture est calculé à partir de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de facteurs de risque dichotomisés comprenant une fracture de fragilité antérieure, antécédents parentaux de fracture de la hanche, tabagisme actuel et la consommation d'alcool , utilisation à long terme de glucocorticoïdes par voie orale, la polyarthrite rhumatoïde, d'autres causes d'ostéoporose secondaire .(79)

Son développement a été possible grâce à la publication des chiffres épidémiologiques des fractures de hanche dans la région de Rabat parue récemment sur Osteoporosis International. Il est maintenant possible de calculer le risque fracturaire à 10 ans chez les patients marocains

L'Organisation Mondiale de la Santé a mis à disposition un site pour calculer ce score sur <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=fr>



FRAX[®]
Outil d'Evaluation des Risques de Fractures

Accueil
Outil de Calcul
Tableau sur papier
FAQ
Références
CE Mark
Français

Outil de Calcul

Veuillez répondre aux questions ci-dessous pour calculer la probabilité de fracture sur 10 ans sans ou avec DMO

Pays: **Maroc**
Nom/Identité:
[A propos des facteurs de risques](#)

Questionnaire:

1. Âge (entre 40 et 90 ans) ou Date de Naissance
Âge:
Date de Naissance: A: M: J:

2. Sexe
☐ Masculin ☐ Féminin

3. Poids (kg)

4. Taille (cm)

5. Fracture antérieure ☒ Non ☐ Oui

6. Parents ayant eu une fracture de la hanche. ☒ Non ☐ Oui

7. Actuellement Fumeur ☒ Non ☐ Oui

8. Glucocorticoïdes ☒ Non ☐ Oui

9. Polyarthrite rhumatoïde ☒ Non ☐ Oui

10. Ostéoporose secondaire ☒ Non ☐ Oui

11. Acool trois unités par jour ou plus ☒ Non ☐ Oui

12. DMO du Col Fémoral (g/cm²)
Choisissez BMD

Effacer Calculer

Weight Conversion

Pounds  kg

Height Conversion

Inches  cm

00024783
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

• Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux :

La destruction et la synthèse d'os libèrent des produits appelés marqueurs osseux, ils se retrouvent dans le sang puis dans les urines. Des dosages urinaires et sanguins permettent de quantifier ces marqueurs et d'en déduire la vitesse du remodelage osseux.

Il est possible de doser des marqueurs osseux spécifiques qui reflètent l'activité de remodelage. L'activité de formation osseuse est évaluée par le dosage sérique de l'ostéocalcine, du pro-peptide du collagène type 1 (P1NP) ou de l'iso-enzyme osseuse des phosphatases alcalines. Les molécules de pontage du collagène (pyridinoline et désoxy-pyridinoline libres et totales) et surtout de leurs formes associées à des peptides (N (NTX) et C-télopeptides (CTX) du collagène de type I) qui reflète le niveau de résorption osseuse. (42)

2) Le traitement de l'ostéoporose :

2.1) Le traitement hormonal de la ménopause :

Le traitement hormonal de la ménopause est indiqué chez les femmes ménopausées qui présentent des troubles climatériques et qui sont âgées de moins de 60 ans, ce traitement a fait preuve de son efficacité au début de la ménopause. La durée du traitement dépend de ces troubles, après discussion du rapport bénéfice/risque avec la patiente. En l'absence de troubles climatériques, le THM peut être prescrit en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements à visée osseuse .(80)

2.2) Les bisphosphonates :

Les médicaments recommandés en 1^{ère} intention dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique sont l'acide risédronique et l'acide alendronique par voie orale, l'acide zolédronique en perfusion intraveineuse. Ils inhibent l'activité des ostéoclastes et limitent par la suite la résorption osseuse.(81) Chez les patients traités par les bisphosphonates :

- il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire préalable, suivi des soins nécessaires, en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an (comme dans la population générale) pendant toute la durée du traitement
- il faut informer le patient qu'un bisphosphonate par voie orale doit être pris à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, debout ou assis (sans se recoucher ensuite), et avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée (eau du robinet par exemple), pour réduire le risque de lésion œsophagienne.(82)

2.3) SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) :

Molécules qui modulent le fonctionnement des récepteurs à œstrogène. Le chef de file de cette classe thérapeutique est le tamoxifène joue un rôle protecteur contre l'ostéoporose en reproduisant l'action des œstrogènes sur les os. Comme les œstrogènes, les SERM augmentent légèrement le risque de formation de caillots sanguins dans les veines, mais ils n'ont aucun effet sur les seins et l'utérus.

Il ne doit pas être utilisé en cas d'antécédents actuels ou anciens de thrombose veineuse. Ce médicament est indiqué pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose des femmes ménopausées. Son efficacité est démontrée uniquement pour réduire le risque de fractures vertébrales (68)

2.4) Le dénosumab :

Le dénosumab a été le premier d'une classe d'anticorps monoclonaux à être autorisé dans le traitement de l'ostéoporose. Son action est distincte de celle des bisphosphonates car il inhibe la résorption osseuse en se liant au récepteur activateur du facteur nucléaire-kb ligand pour réduire l'activation des ostéoclastes et la résorption osseuse. Contrairement aux bisphosphonates, il peut être utilisé chez les femmes dont la fonction rénale est compromise. Un essai réalisé portant sur des femmes présentant un score T de DMO inférieur à -2,5 mais non inférieur à -4,0 au niveau du rachis lombaire ou de la hanche a montré que le traitement par le dénosumab (60 mg administrés deux fois par an par injection sous-cutanée) entraînait une diminution significative du risque de fractures vertébrales (de 68 %), de fractures de la hanche (de 40 %) et de fractures non vertébrales (de 20 %) par rapport au placebo .(68)

2.5) Tériparatide :

Le tériparatide est un analogue de l'hormone parathyroïdienne qui représente le seul traitement réellement ostéoformateur permettant une augmentation significative de la DMO vertébrale (42)

Le tériparatide réduit le risque de fractures vertébrales de 65% et de fractures non vertébrales de 50%. Une méta-analyse n'a pas montré de réduction significative des fractures de la hanche, mais trois autres ont conclu qu'il réduisait ces fractures de 56 à 65 %. Il s'est avéré plus efficace que le risédronate chez les femmes souffrant d'ostéoporose sévère.(84)

Partie 4 :
Conseil et Rôle du pharmacien d'officine
dans la prise en charge des troubles
de la ménopause

Les symptômes de la ménopause, s'ils ne sont pas graves en eux-mêmes, peuvent affecter notablement la qualité de vie. Leur prise en charge est donc très importante. Le pharmacien joue un rôle essentiel dans l'information et le conseil vis-à-vis des femmes ménopausées.

I) LA CONTRACEPTION EN PERI-MENOPAUSE :

La péri-ménopause est une période de fertilité réduite, et pourtant des grossesses non désirées peuvent survenir, ce qui rend essentiel un conseil complet en matière de contraception pour ces femmes.

La péri-ménopause s'accompagne d'importants changements biologiques et psychosociaux. Le choix des méthodes contraceptives pour les femmes en péri-ménopause, dont aucune n'est limitée par le seul critère de l'âge, dépendra de l'efficacité, de la sécurité, de la tolérance et des avantages potentiels de chaque méthode par rapport au profil de chaque femme.(85)

Les directives du CDC (centers of disease control) mentionnent également que même les femmes âgées de plus de 44 ans devraient continuer à utiliser un moyen de contraception si elles ne veulent pas être enceintes ,et les recommandations de l'American Society for Reproductive Medicine (ASRM) et de la North American Menopause Society (NAMS) indiquent également que la contraception doit être utilisée jusqu'à 12 mois après les dernières menstruations.(86)

Avant toute proposition de contraception, il est nécessaire d'évaluer les antécédents personnels et familiaux aux niveaux oncologique, cardiovasculaire et thrombotique. Ensuite, nous chercherons les différents symptômes chez les femmes ménopausées : migraines, surpoids, tabagisme, diabète précoce, hypertension artérielle, syndrome métabolique. Le risque accru d'ostéoporose peut également influencer le choix du contraceptif (87)

1) Les types de contraception :

1.1) La pilule oestroprogestative :

Chez les femmes en péri-ménopause, la pilule oestroprogestative peut être utilisée non seulement pour son effet contraceptif, mais aussi pour ses bénéfices, l'amélioration de divers symptômes qui apparaissent pendant la péri-ménopause ; notamment l'irrégularité menstruelle, les saignements menstruels abondants, les douleurs menstruelles et les symptômes vasomoteurs.

En outre, la pilule oestroprogestative peut également contribuer à réduire le risque de cancer de l'endomètre, de cancer de l'ovaire et de cancer colorectal, ainsi qu'à maintenir la DMO (densité minérale osseuse).

Cependant elle augmente le risque de cancer du sein, de TEV (thromboembolie veineuse) et d'infarctus du myocarde, les événements supplémentaires qui se produisent sont considérés comme rares, même pour les patientes dans la quarantaine. Par conséquent, même les femmes en péri-ménopause peuvent utiliser les pilules oestroprogestatives en toute sécurité, à condition d'absence de facteurs de risques ; l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et les maladies cardiovasculaires. (86)

Le CNGOF réaffirme, dans ses recommandations de 2018, la possibilité de poursuivre une contraception oestroprogestative jusqu'à 50 ans, mais précise que l'âge seul ne peut pas être considéré comme une contre-indication(88)

1.2) La pilule progestative :

Les pilules progestatives sont des contraceptifs oraux sans œstrogènes qui ne contiennent que des progestatifs synthétiques à faible dose, encore plus faible que celle des pilules combinées. La plupart des patientes périménopausées présentant des contre-indications aux options contenant des œstrogènes, notamment le tabagisme, l'obésité, les migraines avec aura, le diabète de longue date, l'hypertension ou des antécédents de thromboembolie veineuse (TEV), peuvent utiliser la pilule progestative en toute sécurité. Les contre-indications aux pilules progestatifs sont limitées à des antécédents personnels de cancer du sein actif ou récent (dans les 5 ans) mais peut être mal tolérée à cause de spottings, d'irrégularités menstruelles ou d'aggravation possible des symptômes de l'hyperoestrogénie.(89)

1.3) Le Dispositif Intra-Utérin:

Le DIU présente une alternative efficace et durable pour les femmes en péri-ménopause.

-Le DIU au cuivre agit grâce à l'action cytotoxique du cuivre sur les spermatozoïdes et une inflammation locale de l'endomètre, il peut être maintenu en place jusqu'à la ménopause, s'il est posé après l'âge de 40 ans. Par contre, il n'est pas adapté en cas de ménométrorragies car il peut aggraver les saignements et la douleur

-Le DIU au Levonorgestrel 52 mg ; limite la prolifération de l'endomètre et modifie la glaire cervicale. Il a l'avantage de traiter les métrorragies ou dysménorrhées, fréquentes en péri-ménopause, sans augmenter le risque thromboembolique. S'il est posé après 45 ans, il peut être laissé en place jusqu'à la ménopause.

1.4) Les méthodes barrières:

Les méthodes barrières sont physiques (préservatif masculin ou féminin, et diaphragme) ou chimiques (spermicides). Ces méthodes sont plus efficaces après 40 ans vu le déclin relatif de la fertilité chez la femme pourtant ils restent moins acceptés.(90)

II) PRISE EN CHARGE DES BOUFFEES DE CHALEUR :

De nombreux troubles liés à la carence oestrogénique pendant la ménopause peuvent être soulagés par les thérapeutiques alternatives, notamment la phytothérapie, disponibles à l'officine.

Le pharmacien a un rôle important à jouer dans la délivrance des compléments alimentaires riches en phyto-œstrogènes, en effet, ces produits peuvent être conseillés pour soulager les symptômes vasomoteurs mais s'il n'y a pas d'amélioration au bout de quelques mois, alors le traitement doit être arrêté. De plus, ces conseils ne doivent pas être donnés aux femmes ayant un traitement hormonal et sont déconseillés en cas de cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, endomètre) .(91)

1) Conseils en phytothérapie :

1.1) Les phyto-estrogènes :

Les phyto-estrogènes sont des composés végétaux ayant des similitudes structurales avec le 17- β -estradiol, se lient aux récepteurs de l'estradiol.

La plupart des phytoestrogènes appartiennent au groupe des flavonoïdes. Ils ont la capacité d'agir comme agonistes ou antagonistes des œstrogènes en imitant les œstrogènes endogènes ou en bloquant les récepteurs des œstrogènes, respectivement.

La structure chimique des phytoestrogènes et de leurs métabolites est caractérisée par la présence d'au moins un cycle aromatique et un hydroxyle. Ils se lient à deux types de récepteurs aux œstrogènes qui diffèrent par leur distribution tissulaire et leur affinité pour les ligands : le récepteur des œstrogènes α (ER α) et le récepteur des œstrogènes β (ER β).

En général, les phytoestrogènes ont une affinité de liaison inférieure à celle du 17 β -estradiol (E2) ce qui rend nécessaire l'utilisation des concentrations plus élevée afin d'obtenir une action équivalente biologiquement et une affinité de liaison relativement inférieure à ER α qu'à ER β , ce qui est derrière la variabilité tissulaire des actions des phytoestrogènes (92)

Les phytoestrogènes sont constitués de plusieurs classes principalement :

- les *isoflavones* : ces molécules sont présentes dans de nombreuses légumineuses, la plante la plus riche d'isoflavones est le soja, parmi les flavonoïdes de soja les plus étudiés ; La génistéine et la daidzéine.

Ainsi on peut distinguer : les produits à base de soja (soja alimentaire et extraits de soja présentés sous diverses formes, poudres, boissons et comprimés ou gélules), le trèfle rouge et l'actée à grappes noires (*cimicifuga racemosa*).

- les *lignanes* retrouvées dans les fruits, plantes, graine de lin, ... ;
- les *flavonones* retrouvées dans le houblon ... ;
- les *coumestanes* contenus dans certaines plantes (luzerne, trèfle...).(93)

Des études ont été menées sur l'efficacité de différents médicaments à base de plantes dans le traitement des symptômes de la ménopause, mais les avis sur l'efficacité de ces produits restent controversés.

Une revue systématique qui vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de la phytothérapie chinoise dans le traitement des symptômes de la ménopause n'a pas permis de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité et la sécurité de cette phytothérapie sur les troubles de la ménopause (94) .

Une autre revue systématique qui a aussi évalué l'efficacité des médicaments à base de plantes iraniennes pour atténuer les bouffées de chaleur a démontré l'efficacité de ces médicaments dans le soulagement des bouffées de chaleur, qui sont adoptés à la fois par les patients et les prestataires de soins en Iran et par conséquent, selon l'auteur, la phytothérapie peut être considérée comme un traitement alternatif pour les femmes ayant des bouffées de chaleur (95)

The Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy approuvé par la North American Menopause Society (NAMS) et la Société européenne de la ménopause et de l'andropause,

entre autres, affirme que "l'hormonothérapie ménopausique constitue le traitement le plus efficace des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause à tout âge, mais les avantages sont plus susceptibles de l'emporter sur les risques pour les femmes symptomatiques avant l'âge de 60 ans ou dans les 10 ans qui suivent la ménopause ". Cependant, les recommandations de la NAMS pour les soins cliniques des femmes d'âge moyen indiquent que l'augmentation de la consommation de soja, de produits à base d'isoflavones et d'autres formes de phytoestrogènes réduit les symptômes de la ménopause, bien que les essais cliniques démontrent un bénéfice similaire au placebo .(96)

Divers effets bénéfiques pour la santé ont été attribués aux phytoestrogènes, tels qu'une réduction du risque de symptômes de la ménopause comme les bouffées de chaleur et l'ostéoporose, une réduction du risque de maladies cardiovasculaires, d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète de type 2, de troubles de la fonction cérébrale, de cancer du sein, de cancer de la prostate, de cancer de l'intestin et d'autres cancers. Contrairement à ces allégations bénéfiques pour la santé, les propriétés anti-œstrogéniques des phyto-œstrogènes ont également suscité des inquiétudes, car ils pourraient agir comme des perturbateurs endocriniens, ce qui indique un potentiel d'effets indésirables sur la santé.(97)

Les études sur les phytoestrogènes montrent des résultats différents en utilisant des doses différentes.

Il n'existe pas de recommandations consensuelles, et l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) ne recommande pas leur utilisation. Etant donné que la quantité d'œstrogène générée par la consommation de soja n'est pas claire, les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux importants de cancers hormono-dépendants, de thromboembolie veineuse ou de maladie cardiovasculaire ne devraient pas envisager de traitements à base de soja.(98)

1.2) Les plantes à phytoestrogènes :

1.2.1) Les graines de lin : *Linum usitatissimum* L.

Les graines de lin se composent des acides gras oméga-3 et des lignanes qui réduisent les bouffées de chaleur.

Une étude qui a été effectuée sur 140 femmes ménopausées recevant les graines de lin pour une durée de trois mois, a montré une amélioration des symptômes de la ménopause ainsi que de la qualité de vie (99).

Cependant, deux essais cliniques, réalisée aux États-Unis et au Québec, ont étudié l'effet des graines de lin, à une dose de trois cuillères à soupe par jour sur les bouffées de chaleur. Les résultats de cette étude étaient contradictoires et ne permettent pas de se prononcer sur leur efficacité.(100)

1.2.2) La sauge officinale : *Salvia officinalis* L.

La **sauge officinale** est utilisée pour lutter contre la transpiration excessive ainsi que les sueurs nocturnes liées à la ménopause. Plusieurs petites études suggèrent des effets sur l'excès de transpiration. Mais dans l'ensemble, son usage s'appuie sur la tradition.(101)

La sauge officinale a un mécanisme d'action de liaison aux récepteurs complexes GABA / benzodiazépines dans le cerveau et participe au traitement des bouffées de chaleur et des sueurs grâce à ses effets oestrogéniques. En outre, en raison de son impact positif sur le système nerveux, il est efficace pour améliorer la mémoire et la sédation.(102)

Une étude visait à étudier l'influence des comprimés de sauge sur les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes et l'hormone œstradiol chez les femmes ménopausées.

Cet essai clinique randomisé en double aveugle a été réalisé sur 100 femmes ménopausées souffrant de bouffées de chaleur. Les femmes ont été divisées en deux groupes ; un groupe recevant 3 comprimés de salvia (100 mg) pendant 8 semaines et l'autre groupe recevant un placebo.

Après 8 semaines, L'hormone estradiol et les symptômes de la ménopause ont été évalués à l'aide de la Menopause Rating Scale (MRS). Cependant, les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes et les scores MRS ont diminué de manière significative dans le groupe recevant salvia par rapport au groupe témoin. Cependant, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant les niveaux d'œstradiol. Les comprimés de sauge ont été efficaces dans le traitement des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes et d'autres symptômes de la ménopause chez les femmes ménopausées. Ils peuvent donc être considérés comme une thérapie alternative pour les personnes ne pouvant pas recevoir un THM. (103)

1.2.3) Le trèfle rouge : *Trifolium pratense* L.

T. pratense est une source naturelle des isoflavones, qui présentent des avantages pour la santé.(104) Le trèfle rouge peut être utile pour la réduction des symptômes de la ménopause, le maintien de la densité osseuse, ainsi que la protection de système cardiovasculaire et immunitaire, par différents mécanismes : Inhibe l'angiogenèse et fournit une protection agoniste contre les dommages oxydatifs, tandis que l'effet antioxydant, et oestrogénique (105)

Généralement, le trèfle rouge est largement utilisé comme complément alimentaire à base de plantes par les femmes , pour les effets positifs des isoflavones de trèfle rouge qui aient été observés sur les symptômes de la ménopause, la santé vaginale et cardiovasculaire, avec un profil de sécurité prometteur, à ce jour l'effet des isoflavones sur les troubles de l'humeur des femmes en période de ménopause reste à déterminer. Une étude visait à évaluer l'effet des isoflavones dérivées d'extraits de trèfle rouge sur les symptômes anxieux et dépressifs chez les femmes ménopausées a conclu une efficacité pour réduire les symptômes de dépression et d'anxiété .(106)

Cependant, une revue systématique d'essais cliniques randomisés présentent des résultats controversés quant à l'effet du trèfle rouge sur la ménopause, c'est-à-dire que certaines études ont confirmé l'efficacité du trèfle rouge sur l'amélioration des symptômes de la ménopause tandis que d'autres ont estimé que ses effets étaient similaires à ceux d'un placebo.(105)

1.2.4) Les graines de soja : *Glycine maxima* L.

Le soja (*Glycine maxima* L.) une plante riche en isoflavones. Les femmes asiatiques qui consomment régulièrement du soja ont signalé moins de troubles vasomoteurs que les femmes occidentales, ce qui a conduit à supposer que le soja pourrait avoir un effet bénéfique sur les symptômes de la ménopause.

Le soja, cultivé en Chine, est consommé sous forme de graines germées, de farine, de lait, depousses ou en encore sous forme de fromages

Le soja est une excellente ressource alimentaire car il contient 40 % des protéines de haute qualité, une proportion élevée d'acides gras insaturés et de fibres alimentaires, ainsi que d'autres substances qui possèdent diverses fonctions physiologiques.

Étant associée à diverses propriétés, dont la réduction des symptômes de la ménopause, la consommation de soja a donné lieu à la commercialisation de nombreux produits alimentaires et compléments alimentaires à base de soja .(107)

Les extraits de soja contiennent un mélange d'isoflavones appartenant au groupe des phytoestrogènes. Parmi ses isoflavones la daidzéine, la glycitéine, la génistéine, Des études ont montré qu'ils jouent un rôle important dans la réduction des symptômes climateriques chez les femmes ménopausées et post-ménopausées .(108)

En ce qui concerne les effets préventifs sur les maladies ou les cancers, une consommation plus élevée d'isoflavones est associée à un risque modérément plus faible de développer une maladie coronarienne. Elle peut également réduire les risques de cancer du sein et de cancer colorectal ainsi que l'incidence des récidives du cancer du sein. La consommation d'isoflavones ou d'aliments à base de soja est associée à une réduction des risques de cancer de l'endomètre et de la vessie. En ce qui concerne les effets thérapeutiques sur le syndrome climaterique de la ménopause ou d'autres maladies, on a constaté que les isoflavones atténuaient les syndromes vasomoteurs, même en tenant compte des effets placebo, réduisaient la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale et amélioraient l'hypertension et le contrôle glycémique in vitro.(109)

Sur les 11 essais qui ont comparé les extraits de soja à un placebo, neuf ont donné des résultats positifs et deux ont été négatifs. Cinq des neuf études ont trouvé une amélioration significative de la fréquence des bouffées de chaleur avec l'extrait de soja, mais l'une d'entre elles a trouvé que l'extrait de soja était associé à plus de bouffées de chaleur que le placebo

Bien que de nombreuses études scientifiques soient publiées sur les isoflavones de soja, leurs méthodologies et résultats n'autorisent pas à affirmer qu'ils permettent de diminuer les bouffées de chaleur. Ils pourraient empêcher l'ostéoporose mais se limiteraient à maintenir la densité minérale et non à prévenir les risques de fractures. Concernant la sécurité, les études récentes montrent que la consommation de phyto-estrogènes, notamment d'isoflavones, ne serait pas associée à une augmentation de risque de cancer du sein chez la femme. Néanmoins des données obtenues chez l'animal incitent à les éviter lors d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants (du sein, de l'ovaire ou de l'utérus). L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) recommande des doses journalières de 1 mg/kg d'isoflavones aglycones de soja limitées à 60 mg/jour au maximum .(110)

1.2.5) L'actée à grappe noir : *Actaea racemosa* L.

L'extrait hydroalcoolique de racines d'actée à grappe (*Actea racemosa* L.) est souvent employé dans le traitement des troubles climatiques de la ménopause, notamment en Amérique du nord. (111)

Les autorités sanitaires allemandes approuvent l'utilisation de l'extrait d'actée à grappes noires pour les malaises prémenstruels, la dysménorrhée et la ménopause. De même, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît son utilisation pour "le traitement des symptômes climatiques tels que bouffées de chaleur, transpiration abondante, troubles du sommeil et irritabilité nerveuse". La North American Menopause Society recommande l'actée à grappes noires, en association avec des mode de vie, comme option de traitement pour les femmes présentant des symptômes légers liés à la ménopause.(107)

Par contre les résultats des études sont controversés : certaines études concluent à un effet bénéfique sur les bouffées de chaleur liées à la ménopause (112,113) tandis que d'autres, au contraire, n'observent pas d'effet significatif sur les troubles de la ménopause (114,115)

1.2.6) Le houblon : *Humulus lupulus* L.

Le Houblon, (*Humulus lupulus* L.), est une plante dioïque faisant partie de la famille des CANNABACEAE qui est représentée par deux genres : Cannabis et Humulus

Les cônes de houblon sont les inflorescences femelles de la plante vivace herbacée. Ils contiennent des terpènes (caryophyllène, farnésène, humulène et myrcène), des acides amers (humulone, cohumulone, lupulone, colupulone et adlupulone), des glycosides flavonoïdes (kaempférol, quercétine, quercitrine, rutine), catéchines (gallate de catéchine et gallate d'épicatéchine) et chalcones prénylés.

Le houblon est traditionnellement utilisé pour traiter un large éventail de problèmes, notamment les troubles du sommeil, l'excitabilité et l'agitation associées aux céphalées de tension, les crampes et les douleurs musculaires. Aujourd'hui, le houblon est surtout utilisé comme sédatif et hypnotique léger, ainsi que pour les troubles gynécologiques.

Deux essais randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo, d'un extrait de houblon standardisé (sur 8-prénylnaringénine) chez les femmes ménopausées ont récemment été publiés.

Dans le premier essai portant sur 67 femmes ménopausées, l'extrait de houblon administré pendant 6 semaines à une dose correspondant à 100 g de 8-prénylnaringénine a diminué l'incidence des bouffées de chaleur et d'autres symptômes ménopausiques (transpiration, insomnie, palpitations cardiaques, irritabilité) . L'efficacité des extraits de houblon dans la réduction des symptômes ménopausiques a été confirmée par les mêmes auteurs dans un autre ECR. Dans une autre étude, l'extrait de houblon (standardisé à 100 g de 8-prénylnaringénine par jour) était supérieur au placebo dans la réduction des symptômes de la ménopause chez 36 femmes. (116)

Il est important de déconseiller les phyto-estrogènes chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. De plus, les phyto-œstrogènes sont absolument contre indiqués en cas de prise par la patiente de tamoxifène car ils pourraient diminuer son efficacité. Les résultats des études épidémiologiques sont encore très hétérogènes et ne permettent pas de conclure à un effet néfaste ou bien protecteur des phyto-estrogènes.

2) Les différents composants présents dans les compléments alimentaires de la ménopause

2.1) Les compléments alimentaires sans phyto-hormones :

2.2.1) les vitamines :

Nous allons aborder les vitamines les plus employés dans les compléments alimentaires de la ménopause

2.2.1.1) Vitamine E :

La vitamine E est une vitamine liposoluble présente dans les huiles végétales qui agit comme un antioxydant. Cependant, les résultats des études disponibles sur l'efficacité de la vitamine E dans le traitement des bouffées de chaleur sont contradictoires. Une étude croisée menée par Barton et al. en 1998 n'a montré aucune différence significative dans la fréquence des bouffées de chaleur entre les femmes atteintes de cancer du sein traitées avec de la vitamine E à une dose de 800 mg par jour par rapport à celles traitées avec un placebo. En revanche, une autre étude randomisée croisée a montré une diminution significative de la fréquence et de la gravité des bouffées de chaleur chez les femmes recevant 400 UI/J de vitamine E par rapport à celles recevant un placebo. (15)

2.2.1.2) Vitamine A :

La vitamine A avec ces propriétés anti-oxydantes , se trouve dans les compléments alimentaires essentiellement pour la lutte contre le vieillissement cutané .(117)

2.2.1. 3) Vitamine B3: acide nicotinique/nicotinamide = niacine :

La vitamine B3 agit sur le métabolisme lipidique , elle entraînent une diminution des triglycérides et du LDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol , ce qui contribue à la prévention des maladies cardiovasculaires , la dose utilisée est de 2 à 6 g par jour , des effets indésirables, comme bouffées de chaleur, malaises ou encore rougeur peuvent se manifester .(117)

2.2.1. 4) Vitamines B :

Les vitamines B (B6, B9 et B12) en général sont des cofacteurs pour les enzymes qui sont impliquées dans les voies métaboliques productrices d'énergie pour les hydrates de carbone, les graisses et les protéines. Les vitamines B jouent un rôle important dans le maintien des fonctions du système nerveux.

Les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux, ainsi que le déclin cognitif entraînant la démence ou la maladie d'Alzheimer, font partie des nombreuses conséquences de l'insuffisance de la vitamine B dans le corps humain.

Des méta-analyses des études observationnelles ont révélé que la diminution du taux d'homocystéine par un apport acceptable en vitamine B réduisait le risque d'accident vasculaire. De faibles concentrations de vitamines B en tant que facteurs pertinents de l'affaiblissement cognitif et de la démence à la ménopause et à un âge plus avancé.

Des méta-analyses d'études d'observationnelles ont confirmé les associations entre un taux élevé d'homocystéine et la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fracture à la ménopause. Une méta-analyse a même conclu que l'homocystéine était un facteur de risque indépendant lié aux fractures osseuses. Ainsi que, des concentrations plus faibles de folate, de vitamine B12 et de vitamine B6 ont été associées à une faible DMO.

Yazdanpanah et al ont montré qu'un faible apport en vitamine B2 chez les femmes ménopausées était lié à un risque 1,8 fois plus élevé de fracture ostéoporotique et à un risque 2,6 fois plus élevé de fracture de fragilité.

Il semble que face à la fréquence croissante des maladies du système vasculaire, des troubles cognitifs et des anomalies du métabolisme osseux, l'évaluation des folates et des vitamines B devrait être incluse dans les soins médicaux appropriés de la femme ménopausée.

(118)

2.2.1. 5) Vitamine C :

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble antioxydante , responsable du métabolisme des protéines, y compris la biosynthèse du collagène, des neurotransmetteurs et de la L-carnitine

La vitamine C joue également un rôle important dans la fonction immunitaire et dans l'absorption du fer contenu dans les aliments d'origine végétale.

Les effets antioxydants de la supplémentation en vitamine C ont été étudiés principalement pour prévenir ou retarder certains cancers, les maladies cardiovasculaires et les troubles liés au stress oxydatif.

Les fruits et légumes sont les sources les plus riches en vitamine C, Les tomates, le jus de tomate, les pommes de terre et les jus d'agrumes sont les sources les plus abondantes de vitamine C. Parmi les autres sources ; les céréales, les poivrons, les brocolis et les fraises.

Des études épidémiologiques ont démontré une association positive entre la DMO et la consommation de vitamine C.

De faibles apports en vitamine C ont été associés à une diminution de la DMO, en particulier au niveau du col du fémur et de la hanche totale.(119)

2.2.2) Les oligo-éléments :

2.2.2.1) Sélénium :

Cet oligo-élément essentiel a de multiples rôles mais il est notamment utilisé pour son action anti-oxydante. Les produits alimentaires les plus riches en sélénium sont les céréales,

les céréales, les abats et les fruits de mer, tandis que les produits laitiers, les fruits et les légumes en contiennent moins.(119)

Des études observationnelle ont montré qu'une faible teneur en sélénium est en corrélation avec un risque accru de maladie coronarienne, de déclin cognitif et de certains cancers (mais pas du sein). Par contre des études randomisées menées aux États-Unis n'ont pas montré d'effet protecteur de la supplémentation en sélénium sur les maladies coronariennes chez les personnes présentant ou non une maladie coronarienne au départ. (119)

2.2.2.2) Zinc :

Le zinc est un minéral essentiel qui joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire, la cicatrisation des plaies, la fonction immunitaire et la synthèse des protéines.

L'apport quotidien de zinc est nécessaire car l'organisme n'a pas de système de stockage. Les huîtres, la viande rouge et la volaille sont les sources les plus abondantes.

Il est utilisé dans les compléments alimentaires pour améliorer la qualité de la peau.(118)

2.2.2.3) Fer :

La carence martiale entrainera une fatigue, un manque de concentration et une irritabilité, ainsi qu'une perte de cheveux et une anémie microcytaire. C'est pour cette raison qu'on le retrouve dans certaines spécialités .(120)

2.2. 3) Autres composants :

2.2. 3.1) Les acides aminés

• L'arginine :

La dysfonction endothéliale est causée par une carence en monoxyde d'azote NO. Il est essentiel pour la santé cardiovasculaire en raison de ses propriétés protectrices vasculaires.

L'arginine peut être convertie dans l'organisme en NO, et compenser les déficiences de la synthèse du NO. En d'autres termes, un apport suffisant en arginine permet de lutter contre les dysfonctionnements endothéliaux, offrant ainsi une meilleure élasticité vasculaire, et ainsi, réduit les troubles vasomoteurs.

Les chercheurs croient maintenant que la supplémentation nutritionnelle en arginine sera plus importante à l'avenir pour les femmes subissant les effets indésirables de la ménopause. L'arginine donc augmente l'élasticité vasculaire et aide à éviter les bouffées vasomotrices .(121)

2.2. 3.2) Acides gras oméga-3-6 :

Les acides gras polyinsaturés sont des constituants importants de la membrane cellulaire et jouent un rôle clé dans la synthèse de divers composés corporels. Les omégas 3 et 6, parmi ces acides gras, sont connus pour leurs effets bénéfiques potentiels dans la prévention des maladies cardiovasculaires et pour leur propriété anti-inflammatoire. En outre, ces acides gras sont impliqués dans les processus de croissance et de réparation cellulaire.(120)

Cohen et ses collègues n'ont trouvé aucun effet sur les bouffées de chaleur après un traitement avec 1,8 g d'acides gras oméga-3 dans une étude randomisée sur une période de 12 semaines.(98)

2.2. 3.3) Extraits de pollen :

Un essai randomisé en double aveugle contre placebo réalisé sur 64 femmes ménopausées a montré une diminution significative des bouffées de chaleur de 65% contre 38% sous placebo. L'extrait de pollen réduit significativement les bouffées de chaleur et certains autres symptômes de la ménopause par rapport à un placebo.(122)

2.2.3) Les règles hygiéno-diététiques :

Il existe plusieurs mesures simples pour prévenir l'apparition des bouffées de chaleur, notamment :

- Éviter de consommer de l'alcool, du tabac, du café et des aliments épicés ou chauds.
- Utiliser un ventilateur ou abaisser la température de la maison, et dormir dans une pièce fraîche.
- Avoir à portée de main un brumisateur d'eau ou un éventail pour se rafraîchir

Éviter l'exposition au soleil, les bains chauds et les saunas, qui peuvent provoquer une vasodilatation. -Porter des vêtements légers en plusieurs couches, qui peuvent être ajoutées ou retirées en fonction des besoins.

- Privilégier des vêtements en coton, laine ou lin qui favorisent la ventilation du corps, plutôt que des tissus synthétiques qui emprisonnent la transpiration.

Réduire le stress et pratiquer des techniques de relaxation pour apprendre à contrôler la respiration.

- Faire de l'exercice physique régulièrement.(123)

2.2.4) Conseils en homéopathie :

L'homéopathie est une médecine alternative qui repose sur le principe de la similitude : une substance qui provoque des symptômes chez une personne en bonne santé peut être utilisée pour traiter des symptômes similaires chez une personne malade.

L'homéopathie est parfois utilisée pour traiter les symptômes de la ménopause tels que les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, l'irritabilité, la fatigue, les troubles du sommeil, etc. Cependant, il n'y a pas de preuves scientifiques solides pour soutenir l'efficacité de l'homéopathie dans la prise en charge des troubles de la ménopause. Les résultats des études sont controversés, certaines études n'ont pas montré des résultats positifs, Certaines études apparaissent encourageantes sur l'efficacité de l'homéopathie sur le syndrome climatérique.

En 2008, une étude observationnelle menée par 99 homéopathes auprès de 438 patientes (âgées en moyenne de 55 ans) a montré que deux semaines après avoir commencé un traitement homéopathique adapté, les bouffées de chaleur (diurnes et nocturnes) avaient significativement disparu et la qualité de vie s'était améliorée. Les souches homéopathiques utilisées, telles que Belladonna, Lachesis mutus, Sepia officinalis, Sulphur et Sanguinaria canadensis, ont été prescrites en fonction des symptômes, modes de vie et antécédents des patientes.(124)

Cependant, une revue des approches homéopathiques de la ménopause n'a pas montré de preuves convaincantes de l'efficacité de l'homéopathie dans la ménopause.(125)

Une spécialité homéopathique existante pour traiter les troubles de la ménopause.

Ce médicament est composé de plusieurs souches homéopathiques :

- Arnica montana en 4 CH
- Actea racemosa en 4 CH
- Cimicifuga en 4 CH
- Glonoinum en 4 CH
- Lachesis mutus en 4 CH
- Sanguinaria canadensis en 4 CH

Les comprimés doivent être sucés lentement à distance des repas et le nombre de prises doit être diminué progressivement dès la diminution des symptômes jusqu'à leur disparition.

Autres médicaments homéopathiques :

Il convient de prendre, en plus ou à la place du traitement par Acthéane®, certaines souches homéopathiques présentées en tubes granules, en fonction des différents signes associés aux bouffées de chaleur :

- FSH 5CH : systématiquement → 5 granules 3 fois par jour - Belladonna 9CH : lors de sueurs abondantes associées à des maux de tête et une aggravation de ces symptômes par le bruit → 5 granules 3 à 4 fois par jour
- Amylium nitrosum 5CH : lors de sueurs importantes et disparition rapide suivie d'une sensation de chaud et froid → 5 granules à chaque bouffée
- Lachesis mutus 15CH : en cas de réveils nocturnes obligeant la patiente à se découvrir, aggravation par la chaleur → 5 granules le matin
- Glonoinum 9CH : lorsque les symptômes sont aggravés par la chaleur et améliorés à l'air → 5 granules 3 à 4 fois par jour
- Sanguinaria canadensis 9CH : s'il n'y a pas de sueurs mais simplement une rougeur des joues et des oreilles → 5 granules 3 à 4 fois par jour
- Veratrum viride 5CH : les sueurs sont abondantes et chaudes, des céphalées peuvent être associées → 5 granules à chaque bouffée(123)

2.2.5) Conseils en aromathérapie :

Les huiles essentielles (HE) sont déconseillées chez les patientes épileptiques ou ayant des antécédents de convulsions, ainsi que chez les patientes asthmatiques.

L'huile essentielle de la sauge contient des œstrogènes naturels qui aideraient à lutter contre les bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes et troubles d'humeur. Cependant, ce type de traitement est contre-indiqué chez les femmes atteintes de mastose, fibromes ou des cancers hormono-dépendants. (124)

L'huile de lavande qui est aussi utilisée pour soulager les symptômes de la ménopause.

Trois études ont examiné l'effet de l'aromathérapie sur les symptômes de la ménopause chez 280 femmes. Bakhtiari et al ont constaté que l'utilisation de l'aromathérapie par inhalation d'huile essentielle de lavande à 2 % tous les soirs avant le coucher pendant 20 minutes pendant un mois réduisait les symptômes psychologiques de la ménopause. L'aromathérapie combinée à d'autres interventions de médecine douce peut apporter un soulagement supplémentaire des symptômes.(126)

2.2.6) Conseils pour les troubles cutanés :

Lorsque la ménopause survient et suite à la carence oestrogénique , la peau peut devenir sèche et mince, avec une perte d'élasticité due à la raréfaction des fibres élastiques et du collagène. Pour remédier à ces changements cutanés, différents traitements peuvent être proposés.(1)

Un mode de vie sain est important pour une belle peau. Ce mode de vie comprend une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, une exposition modérée au soleil. Il existe des cosmétiques qui vont aider à limiter la perte en eau et reconstituer l'équilibre de la barrière cutanée.

L'acide hyaluronique est une macromolécule (de haut poids moléculaire) qui reste en surface et va avoir un effet filmogène de protection et de reconstruction de la barrière cutanée et de piègeurs de radicaux libres. Les poids moléculaires intermédiaires pénètrent dans l'épiderme et auront des propriétés sur la prolifération kératinocytaire en application topique. Les petits poids moléculaires pénètrent dans le derme et vont jouer un rôle de réparation et cicatrisation et stimuler la densité cutanée.

L'acide hyaluronique montre une amélioration significative de l'éclat du teint, une diminution de la profondeur des rides avec une bonne tolérance.

Ensuite, des vitamines et des acides de fruits peuvent être utilisés afin de réguler la texture de la peau, dépigmenter et épaissir le derme.

La vitamine la plus utilisée est la Vitamine A ou Rétinol et ses dérivés, dont les principaux : rétinaldéhyde, acide rétinoïque, qui permettent d'obtenir une amélioration du teint, une atténuation des rides ainsi que la Vitamine C, la Vitamine B3 (Niacinamide).

Leurs propriétés hydratantes et kératorégulatrices permettent d'améliorer le teint et la rugosité cutanée.

Le pharmacien peut également conseiller des crèmes hydratantes ainsi qu'une protection solaire avec un indice élevé.(127)

III) LA PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE ET LES TROUBLES D'HUMEUR :

On retrouve plusieurs plantes disponibles en officine et luttant contre les troubles du sommeil.

Les plantes pouvant être conseillées par le pharmacien sont les suivantes :

1) La Valériane : *Valeriana officinalis* L .

Celle-ci sera utilisée pour améliorer la structure et la qualité du sommeil, elle possède une action anxiolytique et hypnotique. Elle peut être conseillée seule ou en association (Mélisse, Houblon).

L'augmentation du GABA dans la fente synaptique due à l'inhibition de sa recapture, l'augmentation de la sécrétion du neurotransmetteur et la quantité considérable de glutamine dans l'extrait de la plante sont probablement responsables des effets sédatifs des racines de la plante .En outre, cette plante est utilisée dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause.(102)

Une étude randomisée, contrôlée et en triple aveugle a été menée auprès de 100 femmes âgées de 50 à 60 ans, ménopausées depuis au moins un an et souffrant d'insomnie. Les gélules utilisées dans cette étude contenaient 530 mg d'un extrait de racine de valériane. Les participantes ont pris les gélules deux fois par jour pendant quatre semaines. Le score moyen sur l'échelle du sommeil avant l'intervention dans le groupe valériane était de 9,8 et après l'intervention il était de 6,02. Le score de base dans le groupe placebo était de 11,14 et de 9,4 après l'intervention. Une amélioration de la qualité du sommeil a été signalée par environ 30 % des participants du groupe valériane et 4 % du groupe placebo.(128)

2) L'Aubépine : *Crataegus laevigata* L .

L'aubépine est connue pour le traitement des troubles cardiovasculaires, il agit également contre l'insomnie et l'irritabilité.

La sommité fleurie est la partie utilisée, c'est poudre entière qui conserve ses différents pour produire un effet sédatif sur le système nerveux central. Cette plante est également indiquée dans l'insuffisance cardiaque légère mais permet de lutter contre le surmenage, la nervosité, les angoisses, et l'irritabilité. Ainsi, elle favorise progressivement le retour du sommeil.(129)

2) La Passiflore : *Passiflora incarnata* L.

Elle est indiquée dans les insomnies et dans les troubles du sommeil. La passiflore agit également sur l'anxiété et l'agitation. Elle est conseillée en cas de réveils précoces.

Il contient des flavonoïdes et a des effets phytoprogestatifs contre l'anxiété et l'insomnie. Son efficacité sur les symptômes neurologiques et les bouffées de chaleur associés à la ménopause a été rapportée dans certaines études (34). Jusqu'à présent, aucune complication dangereuse liée à la consommation de doses thérapeutiques de cette plante n'a été détectée.(102)

4) Le Houblon : *Humulus lupulus* L.

Cette plante convient particulièrement aux femmes ménopausées, le composant principal du houblon est la 8-prénylnaringénine, ayant une activité oestrogénique lui permettra de diminuer les insomnies liées aux bouffées de chaleurs et de réduire d'autres symptômes associés à la ménopause comme les troubles d'humeur et l'irritabilité (116) .

La Commission E allemande et la Coopérative scientifique européenne de phytothérapie ont approuvé le houblon pour les troubles de l'humeur tels que l'anxiété, l'agitation et les troubles du sommeil chez les femmes ménopausées.(130)

Un essai clinique qui a étudié l'efficacité du houblon sur la dépression et l'anxiété, réalisé sur 120 femmes ménopausées pour une durée de 12 semaines. Les femmes ont été divisées en deux groupes ; un groupe recevant un placebo et un groupe recevant 500 mg de cette plante , les résultats ont montré une amélioration significative chez les femmes recevant du houblon par rapport aux femmes recevant du placebo . (131)

5) Millepertuis : *Hypericum perforatum* L.

Cette plante est une plante antidépressive par excellence présente des propriétés anxiolytiques et anti-stress, étant une bonne alternative pour le traitement des symptômes liés à l'insomnie et l'anxiété. Son utilisation doit toutefois être limitée car c'est un inducteur enzymatique puissant qui peut diminuer les effets de certains traitements médicamenteux.

Ces plantes sont habituellement employées pour améliorer la digestion et calmer les états de nervosité. Les préparations ont des propriétés sédatives et antispasmodiques, ce qui les rend utiles pour traiter les troubles du sommeil et les problèmes gastro-intestinaux fonctionnels. L'EMA (European Medicines Agency) et la Commission E allemande reconnaissent ces propriétés, ce qui explique pourquoi ces plantes sont souvent utilisées pour soulager l'anxiété liée à la ménopause et les troubles du sommeil. (129)

Un essai contrôlé en double aveugle, réalisée sur soixante femmes ménopausées souffrant de troubles du sommeil au niveau de l'hôpital Yas entre 2011 et 2013 ont été suivies pour une durée de 8 semaines.

Elles ont été réparties au hasard en trois groupes de vingt patientes, le groupe A : a reçu 600 mg de Melissa fabriqué par une école de médecine traditionnelle, le groupe B : a reçu 20 mg de citalopram qui a été augmenté à 30 mg après une semaine et le groupe C : a reçu un placebo. Les patients ont été évalués en utilisant l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh une amélioration significative dans tous les groupes, il y avait des différences significatives entre le groupe Melissa et deux autres groupes, mais il n'y avait pas de différence significative entre le groupe citalopram et le groupe placebo, il y avait une tendance en faveur de Melissa par rapport au citalopram et au placebo. Les sept domaines du PSQI se sont améliorés de manière significative dans tous les groupes, ce qui montre une amélioration de la qualité du sommeil dans tous les domaines de la perturbation du sommeil à l'aide du questionnaire Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) avant et après le traitement.(132)

Des essais cliniques ont montré l'effet de l'extrait de la plante dans le traitement de la dépression légère à modérée et de l'anxiété et son efficacité sur la libido, la sécheresse vaginale, les problèmes urinaires et les complications mentales causées par la ménopause. Les effets secondaires comprennent l'inconfort gastro-intestinal, la sensibilité à la lumière, l'agitation et la fatigue.

4) Ginseng : *Panax ginseng* L.

Le ginseng est connu comme une plante traditionnelle tonique utilisée contre le stress et pour renforcer l'immunité.

La Commission E allemande énumère ses utilisations en tant que tonique pour la fortification en période de fatigue et de difficulté de concentration.

Le ginseng a été étudié pour les symptômes péri- et postménopausiques, les résultats ont montré qu'il n' avait pas des effets œstrogéniques ou des effets pour améliorer les symptômes vasomoteurs.

Il a été démontré que le ginseng améliore les plaintes somatiques telles que la fatigue, l'insomnie et la dépression et qu'il a un effet favorable sur les échelles de dépression et de bien-être général.(130)

5) Rôle de la mélatonine :

Les perturbations du système circadien chez les femmes ménopausées s'ajoutent à l'altération hormonale entraînant de multiples changements physiologiques et physiques. La mélatonine est considérée comme une hormone pléiotrope qui est impliquée dans le contrôle la plupart de ces changements.

Des études ont montré que le traitement à la mélatonine peut améliorer à la fois les problèmes de sommeil et de l'humeur chez les femmes ménopausées souffrant d'insomnie.

Dernièrement une formulation de libération prolongée (2 mg) a prouvé son efficacité pour l'insomnie chez les personnes âgées de 55 ans. Elle imite le profil de sécrétion en libérant de la mélatonine progressivement. Une telle formulation permet de préserver la structure du sommeil sans effets de sevrage, en l'absence d'impacts négatifs sur les fonctions psychomotrices, de la mémoire et la stabilité posturale chez les adultes âgés.

Les recommandations actualisées de la « British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia parasomnias and circadian rhythm disorders » , et les récentes recommandations italiennes de consensus pour l'évaluation et la prise en charge de l'insomnie dans la pratique clinique ont suggéré que la mélatonine de la libération prolongée 2 mg devrait être le choix privilégié chez les sujets âgés de plus de 55 ans, compte tenu de son efficacité et de ses effets secondaires limités.

Elle semble être une option de traitement importante pour les femmes ménopausées et représente une alternative efficace et plus tolérée et ne représente pas des interactions avec des médicaments antihypertenseurs, antidiabétiques, hypolipémiants ou anti-inflammatoires(133)

Vingt-quatre études sur le traitement à la mélatonine dans divers aspects de la santé des femmes ont été incluses dans l'analyse systématique finale. Les études ont inclus 1 173 participants. Aucune preuve n'a montré que la mélatonine influence les mesures hémodynamiques ou les marqueurs du métabolisme du glucose. Il existe certaines preuves que les niveaux de LDL et de triglycérides augmentent pendant l'administration de mélatonine. Il existe un certain nombre de données indiquant que le traitement par la mélatonine a un effet favorable sur la densité osseuse et l'IMC. Le traitement à la mélatonine améliore les schémas EEG (électro-encéphalogramme) et la qualité du sommeil chez les femmes ménopausées présentant des troubles du sommeil.

À partir d'une dose de 3 mg, la mélatonine améliore les symptômes climatiques dans un ou plusieurs domaines.

La grande majorité des études présentait un faible risque de biais. A la lumière des multiples bénéfices pour la santé et d'un excellent profil de sécurité, l'administration de mélatonine devrait être envisagée chez les femmes ménopausées.(134)

6) Les vitamines interférant dans la régulation de l'humeur:

De nombreuses vitamines sont nécessaires au maintien de l'homéostasie neuronale. Ainsi, la vitamine B1 assure la potentialisation des effets de l'acétylcholine. La vitamine B5 abaisse le taux de cortisol, la vitamine B6 encourage le système GABAergique et sérotoninergique tout en améliorant l'absorption du magnésium. Les vitamines B9 et B12 stabilisent la synthèse des neuromédiateurs tandis que la vitamine C diminue le taux de cortisol et limite le stress oxydatif. La vitamine D favorise la production de sérotonine et dopamine et la vitamine E, elle, n'augmente que le taux de dopamine

7) Les acides aminés et l'humeur

On a longtemps pensé que le dérèglement des neurotransmetteurs pouvait être à l'origine de l'anxiété. Ces neurotransmetteurs comprennent le GABA, la sérotonine, la dopamine et la norépinephrine. Les acides aminés tels que la L-tyrosine et le L-tryptophane sont des précurseurs connus de certains neurotransmetteurs spécifiques.

Des études récentes chez l'animal ont identifié deux autres acides aminés, la L-lysine et la L-arginine, qui peuvent influencer les neurotransmetteurs impliqués dans le stress et l'anxiété. Il a été démontré que la L-lysine agit comme un antagoniste partiel du récepteur 4 de la sérotonine (5-HT₄), diminuant la réponse du cerveau et de l'intestin au stress ainsi que la diminution du taux de cortisol dans le sang (135)

Ainsi, le 5-hydroxytryptophane augmente le taux de sérotonine car il en est le précurseur. Enfin, la phénylalanine et la tyrosine augmentent les taux de sérotonine, noradrénaline et dopamine (136)

8) Le magnésium :

Le magnésium est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques dans le corps. Il est également impliqué dans la synthèse des acides nucléiques et la contraction musculaire.

En cas de carence en magnésium, on observe irritabilité, anorexie, fatigue, insomnie, spasmes musculaires et pertes de mémoire. On le trouve dans de nombreux aliments, comme les céréales, les amandes et les bananes. Selon l'âge et le sexe, les besoins quotidiens en magnésium varient de 300 à 400 mg.

Il est utilisé dans les compléments alimentaires pour les femmes ménopausées en raison de son effet régulateur de l'humeur,(120)

IV) PRISE EN CHARGE DES PROBLEMES GENITO-URINAIRES :

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) décrit un ensemble de symptômes gênants associés à une carence en œstrogènes impliquant des changements au niveau des lèvres, de l'introitus, du clitoris, du vagin, de l'urètre, et de la vessie. L'atrophie vulvo-vaginale est une composante du SGUM. C'est un état pathologique très répandu qui a des effets néfastes sur la santé et la qualité de la vie, avec des effets négatifs sur la santé et la qualité de vie des femmes d'âge moyen. Il existe de nombreuses options de traitement efficaces, dont les lubrifiants et les crèmes hydratantes non hormonales, la physiothérapie, l'œstrogénothérapie vaginale à faible dose, la déhydroépiandrostérone vaginale et l'ospemifène oral.

Malgré la disponibilité de thérapies sûres et efficaces, le SGUM reste souvent méconnu et non traité. Dans une étude portant sur 913 femmes ménopausées se présentant pour des examens gynécologiques de routine, le SGUM a été diagnostiqué chez 65% des femmes 1 an après la ménopause et chez 85 % des femmes 6 ans après la ménopause.(137)

Selon l'étude VIVA seulement 42% des femmes associaient leurs troubles trophiques à leur ménopause et la même proportion ignoraient l'existence de traitements locaux(138)

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans :

- Apporter une information claire et exhaustive sur la ménopause et sur les troubles trophiques ce qui est indispensable a une meilleure prise en charge
- encourager les patientes à parler de leurs symptômes a propos de la ménopause
- Lutter contre les tabous concernant la ménopause et la sexualité

En effet ce syndrome résulte à cause de manque d'hydratation qui peut se manifester par différents symptômes, variables d'une femme à l'autre :les démangeaisons vulvaires ou vulvo-vaginales, rougeurs et irritations des organes génitaux externes ainsi que la sensibilité aux infections augmente, ces symptômes présentent des répercussions sur la vie de couple puisqu'ils entraînent une dyspareunie ou une diminution de la libido(123)

Les lubrifiants et les hydratants vaginaux sont des alternatives non hormonales, disponibles en vente libre, sont souvent efficace pour le traitement initial pour les femmes atteintes de SGUM.

1) Les hydratants vaginaux :

Les hydratants vaginaux réhydratent la muqueuse vaginale sèche, sont absorbés par la peau et adhèrent à la muqueuse vaginale, imitant ainsi les sécrétions vaginales naturelles. Ils peuvent être utilisés plusieurs fois par semaine, indépendamment de l'activité sexuelle. Ils sont proposés pour une utilisation plus régulière, par exemple pour une application journalière ou tous les 2–3 jours, en fonction de la symptomatologie. Leur composition leur permet d'augmenter la production de mucus et de réduire le pH.

Leurs effets sont plus durables que ceux des lubrifiants et ils sont destinés à soulager la sécheresse vaginale. Les deux types de produits peuvent être utilisés en combinaison avec d'autres traitements (139)

Ces produits comprennent principalement de l'acide hyaluronique, qui forme le gel réparateur c'est un gel vaginal incolore qui contient un dérivé de l'acide hyaluronique qui libère des molécules d'eau dans les tissus, soulageant ainsi la sécheresse vaginale sans irriter la muqueuse vaginale.(140)

Le gel vaginal à base d'acide hyaluronique serait également une bonne alternative thérapeutique à un traitement hormonal. Lors d'une étude le comparant à un gel vaginal à base d'estrogènes, l'acide hyaluronique a tout aussi bien diminué les symptômes en lien avec la sécheresse vaginale, sans différences significatives.

Le gel vaginal à l'acide hyaluronique et la crème à l'estriol peuvent tous deux améliorer de manière significative les symptômes cliniques de la sécheresse vaginale chez les femmes ménopausées, avec un taux d'amélioration de 84,44 % et 89,42 %, respectivement, après 10 applications, sans différence statistiquement significative entre eux.

Le gel vaginal à l'acide hyaluronique et la crème à l'estriol sont tous deux efficaces dans le traitement de la sécheresse vaginale. Le gel vaginal à l'acide hyaluronique peut être considéré comme une alternative valable aux traitements à base d'œstrogènes pour soulager les symptômes de la sécheresse vaginale.(141)

2) Les lubrifiants :

Les lubrifiants sont principalement utilisés lors des rapports sexuels afin de soulager la sécheresse vaginale. Le soulagement est de courte durée, mais ils contribuent à faciliter les rapports sexuels, et restaurer la lubrification vaginale et réduire la friction contre les tissus génitaux.

Ils sont généralement à base de l'eau, du silicone, de la glycérine, de l'huile minérale ou végétale.(142)

3) Les produits d'hygiène intime

Après la ménopause, les niveaux d'œstrogènes diminuent considérablement, ce qui entraîne une baisse de la teneur en glycogène des cellules épithéliales vaginales, ce qui a pour effet de réduire le nombre de bacilles de Doderlein. En raison de la moindre production d'acide lactique, le pH augmente, ce qui prédispose aux infections. Les femmes ménopausées présentent une atrophie vulvo-vaginale qui prédispose aux irritations et aux démangeaisons. Le lavage de la zone intime avec un bon produit de lavage vulvaire contenant de l'acide lactique est utile et procure un effet apaisant .(143)

En plus, l'utilisation d'un produit d'hygiène intime convenable peut être conseillé par le pharmacien, ces produits diffèrent les uns des autres par l'agent hydratant utilisé (Extrait d'olivier, de camélia, d'avoine qui permettent essentiellement de réduire l'inconfort, de camomille qui a un effet apaisant et anti-inflammatoire). (140)

4) Les probiotiques vaginaux :

Les variations hormonales y compris la ménopause sont considérées parmi les facteurs favorisant le déséquilibre du microbiote vaginal ; l'utilisation recommandée de produits avec *Gasseri* et *Rhamnosus* les probiotiques ont prouvé qu'ils rééquilibraient la flore, mais leur effet thérapeutique sur les symptômes est inconstant .(144)

Les probiotiques vaginaux est une piste intéressante qui a été explorée pour le traitement de la dysbiose vaginale depuis de nombreuses années .Cependant, l'utilisation des probiotiques pour le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale, de la sécheresse vaginale et la restauration d'un microbiote vaginal chez les femmes ménopausées est un concept relativement nouveau. Les probiotiques (y compris *Lactobacillus* spp.) agissent à travers une variété de mécanismes pour rétablir l'homéostasie en améliorant la fonction de la barrière épithéliale, la colonisation commensale, en bloquant l'adhésion de bactéries pathogènes, en réduisant le pH, en influençant la production et la sécrétion de peptides antimicrobiens en améliorant ainsi les défenses immunitaires de la sphère génitale.

Les voies d'administration orale et vaginale ont fait l'objet d'études cliniques visant à rétablir l'homéostasie vaginale par l'administration de formulations probiotiques à base de *Lactobacillus*

Dans un essai contrôlé randomisé, des femmes ménopausées ont été divisées en deux groupes ; un groupe a reçu des souches probiotiques orales de *Lactobacillus* et l'autre groupe a reçu un placebo. Dans le groupe recevant des probiotiques, l'amélioration des symptômes vaginaux rapportée par les patientes s'est avérée statistiquement significative par rapport aux femmes ayant reçu le placebo.

Une étude a été exercé sur des femmes non spécialement ménopausées, a examiné la composition du microbiote vaginal chez des femmes pré-ménopausées ; en avant et après l'instillation vaginale de probiotiques. Des échantillons prélevés après six mois de prise de probiotiques ont révélé que la majorité des femmes étudiées présentaient un changement de leur microbiote manifesté par une dominance en *Lactobacillus* par rapport aux échantillons préétudiés.

Un autre essai randomisé a étudié l'effet des comprimés vaginaux, qui associe une faible dose d'estriol vaginal (0,03 mg) ainsi qu'en *Lactobacillus acidophilus*. Cette étude a comparé 87 femmes post-ménopausées se plaignant de symptômes vulvo-vaginaux et a examiné l'amélioration des symptômes après l'administration des comprimés ou d'un placebo. Ils ont constaté que l'utilisation améliorait de manière significative ($P < 0,001$) le profil des symptômes de ces femmes par rapport à celles des femmes qui avaient reçu un placebo.

Bien que les données soient prometteuses concernant l'amélioration des symptômes de la ménopause par l'utilisation de probiotiques.

Une revue Cochrane a conclu qu'il n'y a pas de preuves significatives pour faire une recommandation pour ou contre l'utilisation de probiotiques pour les symptômes du dysbiose vaginal.

D'autres grands essais de contrôle randomisés doivent être menés pour bien déterminer l'efficacité des probiotiques dans la modulation ou la restauration de ces symptômes (145)

5) La phytothérapie :

En 2019, Dizavandi et al. ont mené une revue de littérature qui a compilé 11 essais contrôlés randomisés. Huit de ces essais ont comparé une phytothérapie orale à un placebo ($n = 7$) ou à des œstrogènes oraux ($n = 1$). Trois essais ont conclu à l'absence de différence significative entre les groupes de traitement, y compris l'essai comparatif avec les estrogènes oraux, tandis que cinq ont montré une amélioration significative de la sécheresse vaginale ou des critères composites par rapport au placebo. Les trois autres études ont comparé l'utilisation de ces produits par voie vaginale à des estrogènes locaux ($n = 1$) ou à un placebo ($n = 2$). Bien qu'il n'y ait pas de différence significative par rapport au placebo dans ces études, une étude a montré la supériorité des œstrogènes. En conclusion, l'amélioration du syndrome génito-urinaire de la ménopause dépend du type de traitement et de la dose utilisée.

En raison d'un faible niveau de preuve, ces traitements ne sont actuellement pas recommandés pour la prise en charge du SGUM .(142)

6) Autres :

Pour les femmes souffrant de dyspareunie, une autre option non hormonale est la lidocaïne topique. Dans une étude randomisée en double aveugle sur des femmes ayant comme antécédent un cancer du sein. La lidocaïne aqueuse à 4 % appliquée sur le vestibule vulvaire à l'aide de coton , immédiatement avant Le rapport sexuel engendre une réduction significative de la dyspareunie (137)

6 .1) Traitement par laser:

Le mécanisme d'action de l'effet laser produit un choc thermique qui engendre la production de cytokines, cause d'une augmentation locale des facteurs de croissance, et des fibroblastes qui favorisent la production locale de collagène et la production de plusieurs composants de la matrice extracellulaire (protéoglycanes et autres). Le laser CO2 fractionné est actuellement le plus utilisé et semble avoir de bons résultats dans les symptômes du SGUM. La réalisation de 3 séances espacées de 30 jours permet d'améliorer l'épaisseur du vagin et de sa vascularisation. Selon la réponse, il peut être proposé d'ajouter des séances supplémentaires (les 2 mois suivants), parce qu'il existe une relation effet dose. Ce traitement est intéressant en particulier chez les patientes chez lesquelles le traitement hormonal locale est contre-indiquée.(144)

L'utilisation du laser pour le traitement du SGUM reste controversée. Tout comme son utilisation pour la peau en dermatologie, Le laser fractionné au dioxyde de carbone a traité efficacement les symptômes du SGUM dans plusieurs petites études. Dans une petite étude ouverte menée auprès de 30 femmes atteintes de SGUM, les symptômes vaginaux et la fonction sexuelle se sont améliorés de manière significative par rapport aux valeurs de départ après 3 traitements au laser vaginal sur 18 semaines. Après un an, 21 femmes ont noté une amélioration continue de leurs symptômes.(137)

V. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PREVENTION DE L'OSTEOPOROSE POST MENOPAUSIQUE :

Le pharmacien a travers le contact direct avec les patientes joue un rôle essentiel en participant dans l'information, la prévention ; le dépistage et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique, il intervient dans la détection des personnes à risque, la recherche des symptômes évocateurs de l'ostéoporose et les conseils hygiéno-diététiques.

À la ménopause, l'amélioration du mode de vie et de la nutrition, l'évitement des facteurs de risque (notamment le tabagisme) et la promotion de l'activité physique pourraient contribuer à limiter l'impact à long terme de la carence en œstrogènes. (146)

1) Mesures visant à ralentir la perte osseuse post-ménopausique :

1.1) Apport en calcium et vitamine D :

L'alimentation joue un rôle important dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique. Avec l'âge, l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D est insuffisant pour compenser la perte osseuse. De plus, l'apport en protéines et en micronutriments est réduit, ce qui accentue la déminéralisation osseuse.

La variété alimentaire est la base de la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose et une nécessité.

Les aliments doivent être composés de protéines, de produits laitiers et de micronutriments protecteurs aux propriétés anti oxydantes telles que les vitamines C, B et E ,caroténoïdes, polyphénols et acides gras, vitamine K et oligo-éléments.(147)

Des apports suffisants en calcium et en vitamine D sont nécessaires pour une croissance normale du squelette. Un comité de l'Institute of Medicine (IOM ; aujourd'hui appelé National Academy of Medicine) a conclu que les preuves scientifiques confirment le rôle important du calcium et de la vitamine D dans la santé du squelette. Les apports quotidiens en calcium qu'il propose aux femmes ménopausées sont de 1 000 mg à 1 200 mg, avec une limite supérieure de 2 000 mg et 800 UI de vitamine D.(148)

❖ Calcium :

Selon la revue médicale suisse ; les apports calciques suffisants sont importantes, en privilégiant le calcium alimentaire dont la source majeure est représentée par les produits laitiers, lait, fromage et yaourts en particulier. L'alimentation de base sans produit laitier apporte 250 à 300 mg de calcium par jour. Afin d'obtenir un apport cible de 1 g par jour de calcium, 3 portions de produits laitiers par jour doivent être ajoutées (une portion équivaut à : 200 ml de lait ou 180 g de yaourt, 30 g de fromage à pâte dure, 50 g de fromage à pâte molle). Une eau minérale riche en calcium (environ 500 mg/l) peut remplacer le calcium de 2 portions de produits laitiers. D'autres sources de calcium existent, végétales (choux, amandes, agrumes, légumes verts), animale (arrêtes de poisson [sardines]...). En cas d'apports alimentaires insuffisants, ils peuvent être complétés par une substitution sous forme de comprimés :

- 500 mg de calcium en cas de consommation quotidienne de 2 portions de produits laitiers ;
- 1000 mg de calcium si consommation quotidienne de ≤ 1 portion.

La substitution en vitamine D est toujours associée à la substitution calcique, mais peut être donnée seule en cas d'apports calciques alimentaires suffisants(149) .

Dans l'étude WHI sur le calcium et la vitamine D, la consommation moyenne de calcium alimentaire était d'environ 1 100 mg par jour. Dans le groupe qui a pris un supplément de 1 000 mg de calcium par jour, le risque de calculs rénaux a augmenté de 17 %. La possibilité qu'un supplément de calcium de 1 000 mg par jour (avec un apport quotidien total d'environ 2 000 mg) soit associé à un risque cardiovasculaire accru a été soulevée dans un essai clinique et une méta-analyse subséquente. Cette association n'a pas été observée dans le cadre de l'étude WHI.

Une méta-analyse ultérieure a révélé qu'une quantité de calcium comprise entre 2 000 mg et 2 500 mg par jour n'était pas associée à un risque cardiovasculaire chez les adultes en bonne santé. Cependant, en l'absence de preuve d'un avantage, un apport quotidien total en calcium de plus de 1 200 mg n'est pas recommandé pour les femmes ménopausées en bonne santé ou souffrant d'ostéoporose.(148)

Ainsi, cette question a été étudiée dans de nombreuses études, mais les résultats sont inconsistantes. Alors que les effets bénéfiques de la supplémentation en calcium ont été démontrés dans plusieurs études, de nombreuses méta-analyses et des essais cliniques randomisés (ECR) n'ont pas réussi à prouver un effet antifracturaire de la supplémentation en calcium.

Des études particulièrement récentes ont soulevé des inquiétudes concernant des complications non squelettiques de la supplémentation en calcium, en particulier son association avec un risque accru d'événements cardiovasculaires, de calculs rénaux, de symptômes gastro-intestinaux et d'un taux élevé d'admission à l'hôpital. Cependant, les données concernant la supplémentation en calcium et l'augmentation des morbidités cardiovasculaires sont également contradictoires. Cette question souligne la nécessité de poursuivre les recherches sur la supplémentation en calcium chez les femmes post-ménopausées, non seulement pour son efficacité mais aussi pour son lien avec les complications cardiovasculaires.

Par conséquent, l'administration systématique de calcium à toutes les femmes ménopausées n'est pas justifiée.

En effet, chez les femmes ayant un apport alimentaire adéquat, un apport plus important en calcium n'apporterait aucun bénéfice supplémentaire, mais pourrait même imposer aux femmes âgées un risque accru d'événements cardiovasculaires. Il est logique d'encourager les femmes ayant un faible apport en calcium d'augmenter leur apport à travers l'alimentation ou la supplémentation ou les deux, pour atteindre la dose quotidienne recommandée (150)

❖ **Vitamine D :**

La vitamine D est parmi les vitamines liposolubles [principalement vitamine D2 (ou ergocalciférol) et vitamine D3 (ou cholécalciférol)]. Elle participe au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et à la minéralisation des tissus minéralisés (os, cartilage et dents) pendant et après la croissance.

La vitamine D est également essentielle à la croissance osseuse et au remodelage osseux par les ostéoblastes et les ostéoclastes. La vitamine D n'est pas une vitamine au sens propre du terme, car seulement 10% de la demande est couverte par l'alimentation. Les aliments riches en vitamine D comprennent les jaunes d'œufs, les poissons gras, le fromage et le beurre. Les 90% restants sont produits par la peau sous l'influence du soleil.

Deux méta-analyses ont montré que la vitamine D et le calcium, administrés en association, réduisaient l'incidence des fractures chez les personnes âgées, y compris les femmes ménopausées.

De plus, une étude clinique a montré que de faibles taux sériques de vitamine D sont corrélés à une augmentation des fractures de la hanche chez les femmes ménopausées.

Cependant, une méta-analyse a montré que l'apport en vitamine D seul ne produisait qu'une faible réduction du risque de fractures de la hanche chez les femmes ménopausées, ce qui montre l'importance de prendre à la fois du calcium et de la vitamine D.

Une revue récente a montré que, bien que les résultats soient controversés, de faibles niveaux de vitamine D peuvent avoir un effet négatif sur le système cardiovasculaire chez les femmes ménopausées. En outre, des études épidémiologiques ont montré que de faibles taux de vitamine D sont associés à un risque accru de cancer du sein. (149)

Le statut vitaminique D repose aujourd'hui sur la mesure de la concentration sérique de la 25(OH) D. Ce dosage ne semble pas justifié dans la plupart des situations rencontrées en pratique clinique. L'excès de prescriptions entraîne un surcoût de santé publique significatif. Pour résoudre ce problème, les différentes sociétés savantes tentent ainsi de définir :

(a) les populations cibles pour lesquelles un dosage est nécessaire. Ce sont les situations dont la prise en charge nécessite une concentration sérique optimale de 25(OH) D, obtenue le plus souvent avec un traitement relativement protocolisé ;

(b) les populations cibles pour lesquelles le risque de déficit est important (en raison d'apports journaliers insuffisants via les deux principales sources naturelles de vitamine D) et qui peuvent bénéficier d'une supplémentation pharmaceutique préventive sans dosage préalable (nourrissons, femmes enceintes, sujets de plus de 65 ans...).(151)

En raison de la fréquence des carences, il est recommandé de prescrire de la vitamine D systématiquement à toutes les personnes âgées avec des doses de 800 à 1000 UI/jour, administrées quotidiennement ou en bolus de 80 000 à 100 000 UI tous les 2–3 mois.(152)

1.2) Apport protéique :

Les protéines sont bénéfiques pour stimuler la formation osseuse. Ils fournissent des acides aminés essentiels qui stimulent la production hépatique du facteur de croissance ostéoblastique insulin-like growth factor-1 ou IGF-175 et participent à la construction osseuse en régulant le dépôt minéral. De plus, ce facteur de croissance permet la réabsorption tubulaire de phosphate au niveau du rein ainsi que celle du calcitriol ce qui stimule la minéralisation du squelette.

L'apport protéique peut être d'origine animale (lait, œuf, poissons, viandes) ou végétale (céréales, légumineuses, graines oléagineuses). Les protéines d'origine animale sont en général plus riches en acides aminés essentiels et certaines protéines végétales peuvent présenter une faible teneur en acide aminé essentiel, il est donc indispensable de varier les sources alimentaires de protéines. Les protéines doivent représenter 10 à 20 % de l'apport énergétique total quotidien.

L'apport en protéines est essentiel afin de préserver la force musculaire et les os, d'autant plus chez le sujet âgé qui souffre fréquemment d'une malnutrition protéino-énergétique. Le pharmacien doit donc conseiller une alimentation riche en éléments constitutifs du squelette comme les protéines, le calcium et la vitamine D.(153)

1.3) Les probiotiques :

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes qui vivent chez un hôte ; L'Homme dans un environnement spécifique par exemple : l'intestin.

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la digestion et la régulation du système immunitaire.

Depuis quelque temps le milieu scientifique osseux s'intéresse sur le microbiote intestinal.

Trois publications récentes ont apporté des contributions originales sur l'implication de ce microbiote dans le fonctionnement du remodelage osseux (154)

Le microbiote intestinal peut influencer plusieurs aspects de la santé osseuse, notamment l'absorption du calcium et de la vitamine D et la réponse immunitaire. Dans les modèles animaux, les probiotiques peuvent prévenir la perte osseuse associée à une carence en œstrogènes, et des études préliminaires chez l'homme suggèrent que les probiotiques pourraient jouer un rôle dans la prévention de la perte osseuse.(148)

1.4) Rôle de l'exercice physique :

La sédentarité entraîne une baisse de la masse osseuse; ainsi, une activité physique régulière permet de renforcer les os. Cette activité doit être adaptée à chaque patient, en fonction de son âge et de ses goûts.

Pendant la ménopause, l'exercice ralentit la diminution de densité osseuse. L'exercice physique régulier contribue également au maintien de la masse musculaire et de l'équilibre, réduisant ainsi les risques de chutes et de fractures. La marche, la danse, le tennis ou tout autre sport similaire peuvent être recommandés à toutes

A ce titre, la marche est l'activité la plus recommandée car elle est d'accès facile et conseillée également par d'autres Sociétés Savantes. Pour qu'elle soit bénéfique pour les os, elle doit se faire à un rythme assez rapide, de l'ordre de 6 à 7km/h. (155)

1.5) Conseils nutritionnels :

Un bon équilibre alimentaire est une des mesures phares de la prise en charge de la femme ménopausée.

Une alimentation saine peut aider à éviter une prise de poids potentielle due à la diminution du métabolisme de base liée à l'âge ainsi qu'à la redistribution des graisses, qui est souvent associée à une carence en estrogènes après la ménopause. De plus, elle peut contribuer à réduire les altérations métaboliques et vasculaires telles que l'insulino-résistance, l'augmentation du cholestérol LDL, l'élévation du taux de triglycérides et l'augmentation de la pression artérielle, qui sont souvent associées à une prise de poids. Améliorer ces paramètres métaboliques peut aider à réduire le risque cardiovasculaire global.(156)

Opter pour une alimentation qui diminue les facteurs de risque vasculaire :

De nombreuses mesures simples permettent d'opter pour une alimentation saine visant à réduire le risque cardiovasculaire :

- diminuer les matières grasses animales au profit des lipides d'origine végétale (régime méditerranéen, bannir les produits transformés, fritures, etc.),
- préférer les viandes blanches aux viandes rouges,
- favoriser les poissons blancs,
- éviter les glucides simples qui favorisent l'hyperinsulinisme, entretiennent l'insulinorésistance et augmentent le risque de développer un diabète de type 2,
- réduire la consommation de sel pour limiter la hausse de la pression artérielle liée à l'âge.(156)

Il est recommandé d'augmenter la consommation de nutriments protecteurs tels que les fruits et légumes riches en antioxydants, l'ail et l'oignon riches en molécules cardioprotectrices, les céréales complètes et les légumes secs à faible index glycémique qui préviennent l'apparition du diabète, les poissons riches en acides gras polyinsaturés oméga 3, les produits laitiers et les fruits oléagineux. (157)

Diminuer les altérations métaboliques et vasculaires :

Une alimentation équilibrée peut contribuer à prévenir les altérations métaboliques et vasculaires en :

1. Réduisant le risque d'insulinorésistance, qui est une altération métabolique importante liée à l'accumulation de graisses abdominales.
2. Limitant l'augmentation du taux de cholestérol, en particulier de sa fraction LDL.
3. Empêchant l'élévation du taux de triglycérides.
4. Prévenant l'élévation de la pression artérielle, souvent associée à la prise de poids.

Améliorer ces paramètres métaboliques contribue à une diminution globale du risque de maladies cardiovasculaires.

Améliorer l'alimentation pour lutter contre les risques de cancers :

La surcharge pondérale, l'obésité et certaines habitudes alimentaires représentent autant de facteurs de risque de cancers. La modification diététique pourrait contribuer à réduire ce risque:

- réduire les apports en viande rouges, charcuterie,
- augmenter les aliments riches en fibres (fruits et légumes),
- diminuer les apports en graisses industrielles ou saturées.(156)

Réduire globalement les apports caloriques pour éviter la prise de poids :

le métabolisme de base diminue avec l'âge, ainsi que la carence estrogénique post-ménopausique est à l'origine de la nouvelle répartition des graisses, de type androïde, il est donc nécessaire d'adapter la consommation de calories à l'activité physique. Pour ce faire, il est recommandé de :

- réduire la consommation de matières grasses,
- limiter l'apport en glucides, en particulier les sucres rapides.(156)

Partie 5 :
Enquête auprès des pharmaciens
d'officine

I) OBJECTIF :

Le présent questionnaire a été établi en vue d'étudier la place du pharmacien dans le traitement et la prise en charge des symptômes de la ménopause. Il vise également à déterminer les traitements les plus utilisés, à l'addition des conseils donnés par les pharmaciens en vue d'atténuer l'intensité des symptômes ménopausiques.

II) MATERIEL ET METHODES :

L'enquête a été réalisée auprès de 106 pharmaciens d'officine et pharmaciens en instance de thèse, le questionnaire a été diffusé par internet sur les réseaux sociaux (voir Annexe 1). Il comporte 11 questions a été établi et préparé par Google Forms. Les questions ont été formulées et structurées pour couvrir les parties suivantes :

- Les représentations des pharmaciens sur la ménopause et le traitement hormonal.
- Les connaissances des pharmaciens sur les indications, les contre-indications, les bénéfices et les risques du traitement hormonal de la ménopause (THM).
- Les conseils et les recommandations des pharmaciens.

Les résultats de l'enquête ont été regroupés et structurés dans une feuille Microsoft Excel facilitant le traitement des données

III) RESULTATS :

❖ Question 1 : Selon vous la ménopause est :

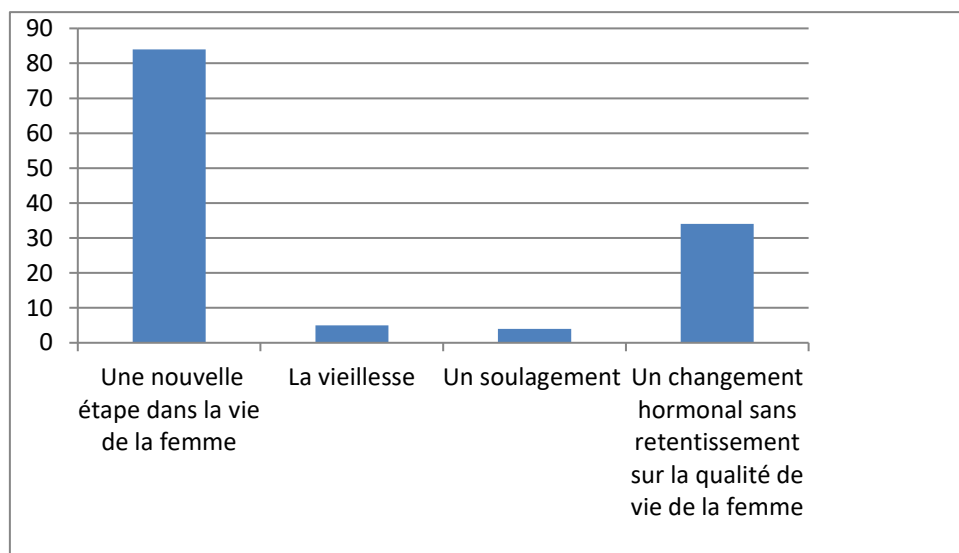


Figure 15:représentations des pharmaciens concernant la ménopause

- 84 des pharmaciens (79%) considèrent la ménopause comme une nouvelle étape dans la vie d'une femme.
- 34 pharmaciens soit 32% la considèrent comme un changement physique hormonal sans autre retentissement
- 4 pharmaciens soit 4% la considèrent comme un soulagement.
- 7 pharmaciens soit 5 % associent la ménopause à la vieillesse.

❖ **Question 2 : Selon vous, le traitement hormonal de la ménopause est :**

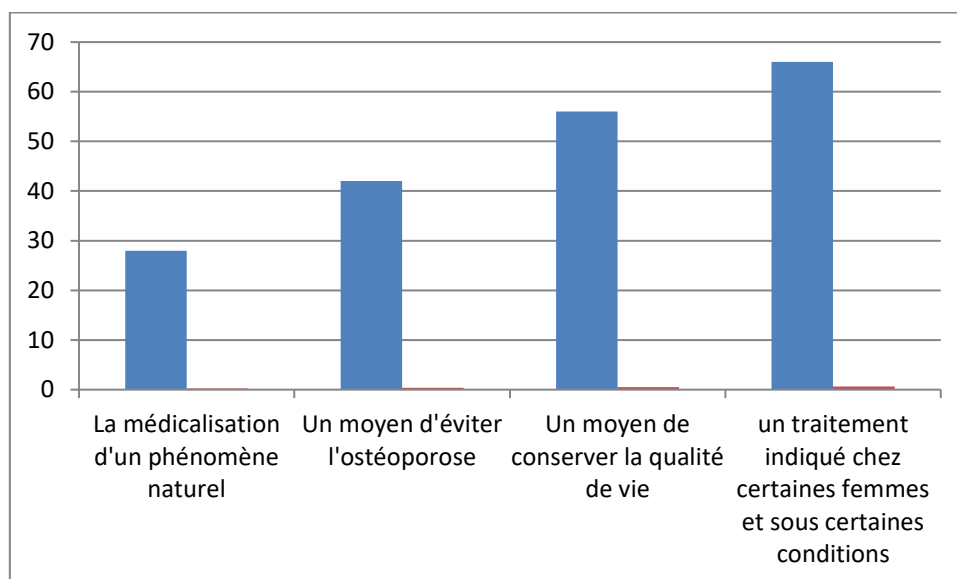


Figure 16: Représentations des pharmaciens sur le traitement hormonal de la ménopause (THM).

Le THM est perçu majoritairement par 62 % des pharmaciens (N=66) comme un traitement indiqué chez certaines patientes et sous certaines conditions.

Pour une majorité également, avec 53 % des pharmaciens (N= 56), c'est un moyen de conserver la qualité de vie.

Il permet également d'éviter l'ostéoporose pour 40% soit 42 pharmaciens.

Pour 28 pharmaciens, soit 26%, le THM représente la médicalisation d'un phénomène physiologique normal.

❖ Question 3 : les indications du traitement hormonal de la ménopause :

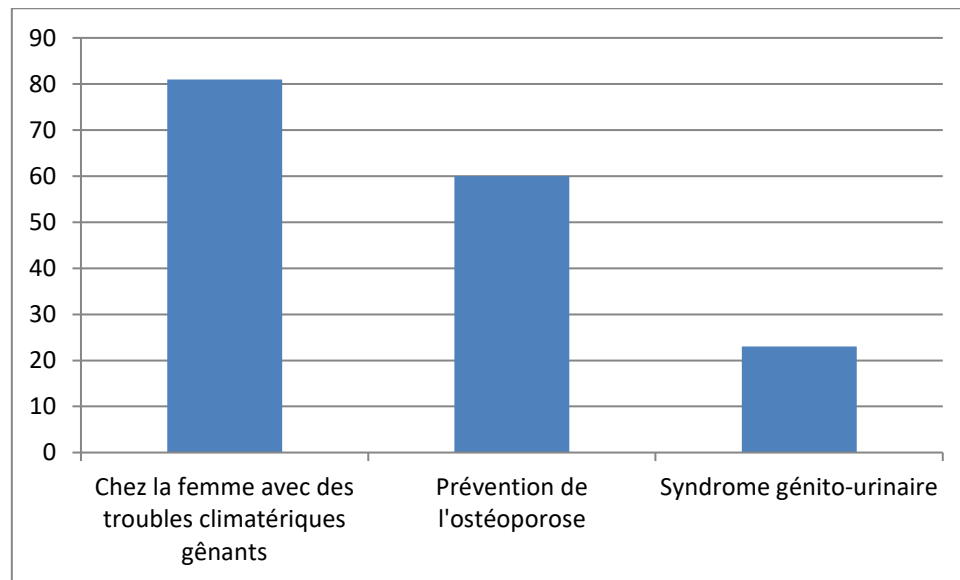
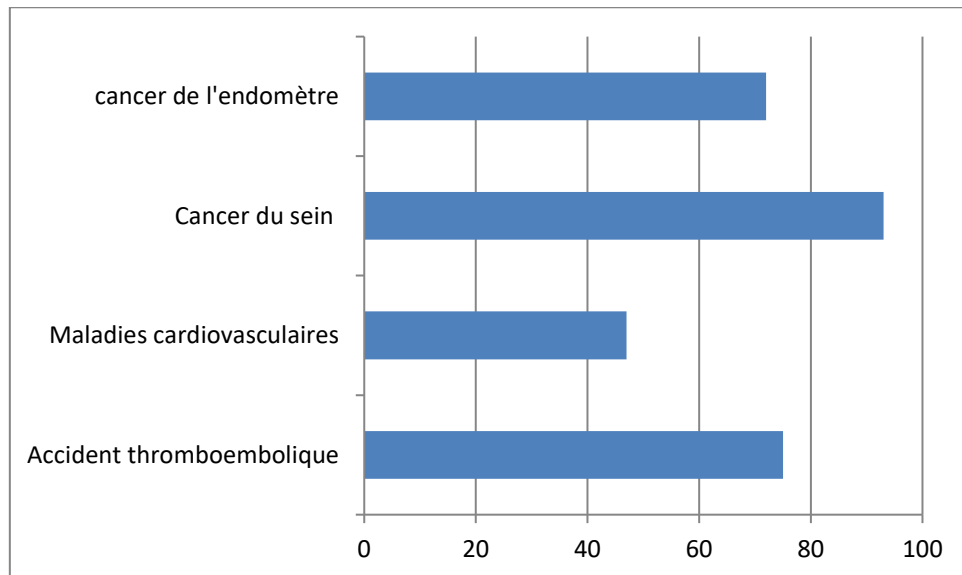


Figure 17: Représentations des pharmaciens sur les indications du THM

Pour 76 % des pharmaciens (N= 81), le traitement hormonal est indiqué chez la femme avec des troubles climatiques gênants. Selon 57 % soit 60 pharmaciens, le THM est indiqué pour la prévention de l'ostéoporose, uniquement 22 % des pharmaciens (N= 22) estiment que le THM est indiqué pour le traitement de syndrome génito-urinaire de la ménopause.

❖ Question 4 : les contre indications du traitement hormonal de la ménopause sont :



La contre –indication majoritairement connu par 88% des pharmaciens (N=93) est le cancer du sein. L’accident thromboembolique est estimé comme une contre-indication pour 71% des pharmaciens (N=75), tandis que pour 68% des pharmaciens (N=72) le cancer de l’endomètre constitue une contre-indication du THM.

44% soit 47 pharmaciens ont répondu que les maladies cardiovasculaires sont des contre-indications du THM.

❖ Question 5 : Les risques du traitement hormonal de la ménopause sont :

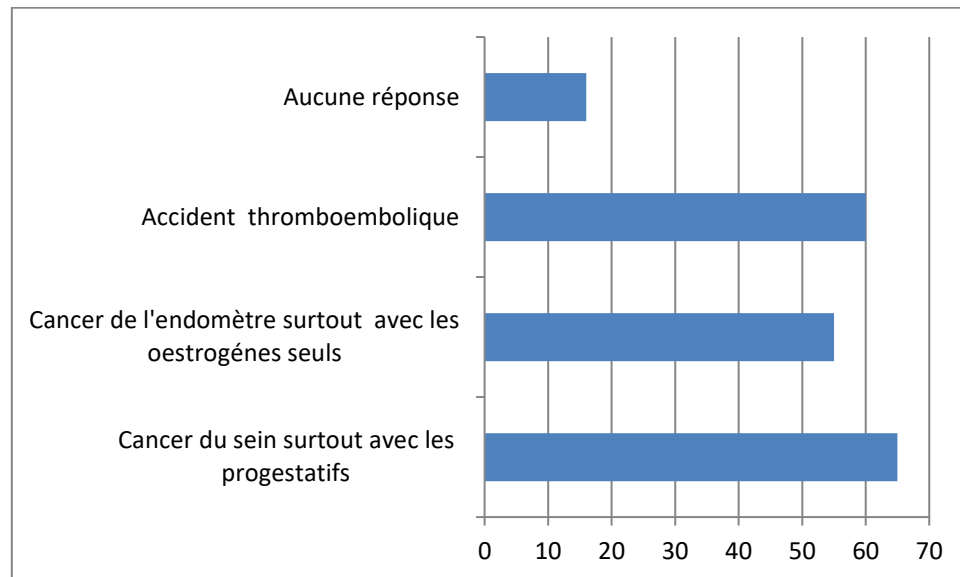


Figure 18: Représentations des pharmaciens sur les risques du THM

52% soit 55 pharmaciens estiment que le cancer du sein est un risque du THM (surtout avec les progestatifs), 55% des pharmaciens soit 55 estiment que le cancer de l'endomètre est parmi les risques du THM surtout les œstrogènes seuls.

57% soit 60 pharmaciens considèrent l'accident thromboembolique comme un risque du THM, tandis que 15 % soit 10 pharmaciens n'ont pas de réponse concernant les risques du THM.

❖ Question 6 : les bénéfices du traitement hormonal de la ménopause
sont :

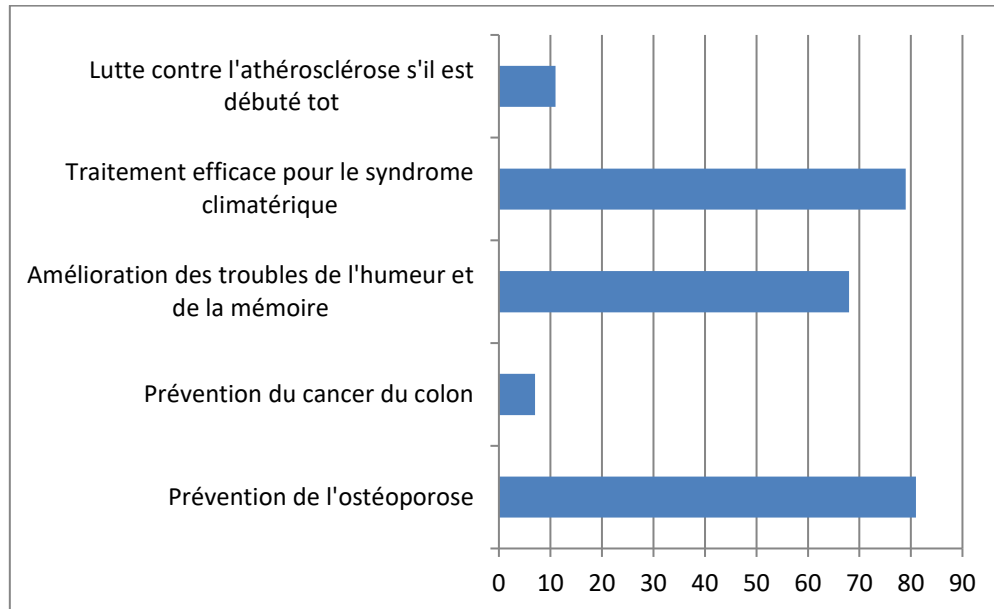


Figure 19: Représentations des pharmaciens sur les bénéfices du traitement hormonal de la ménopause

La prévention de l'ostéoporose est le bénéfice majoritairement considéré par 81 des pharmaciens soit 76%, tandis que 88% des pharmaciens (N=93) considèrent le THM comme un traitement efficace pour le syndrome climatérique, 64% (N=68) estiment que le THM peut améliorer les troubles de l'humeur et de la mémoire.

11 pharmaciens soit 10 % ont répondu que le THM peut lutter contre l'athérosclérose s'il est débuté tôt, et uniquement 7% (soit 7 pharmaciens) pensent que le THM peut protéger contre le cancer du colon.

❖ Question 7 : le traitement non hormonal de la ménopause :

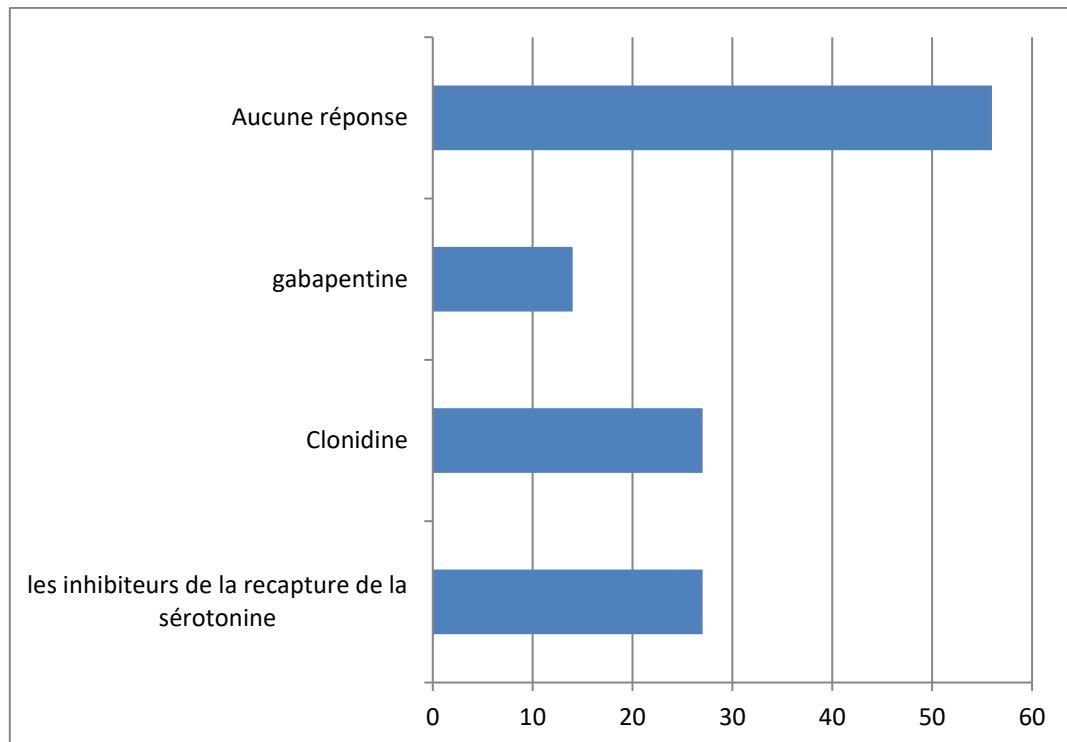


Figure 20: Connaissances des pharmaciens sur le traitement non hormonal de la ménopause.

La majorité des pharmaciens questionnés (53% soit 56 pharmaciens) n'ont présenté aucune réponse concernant le traitement non hormonal de la ménopause.

Par contre, 27 pharmaciens, soit 25%, estiment que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la clonidine sont des traitements non hormonaux de la ménopause.

Uniquement 13 % des pharmaciens (N=14) ont répondu que la gabapentine est un traitement non hormonal de la ménopause.

❖ **Question 8: Qu'est ce que vous conseillez pour soulager les bouffées de chaleur ?**

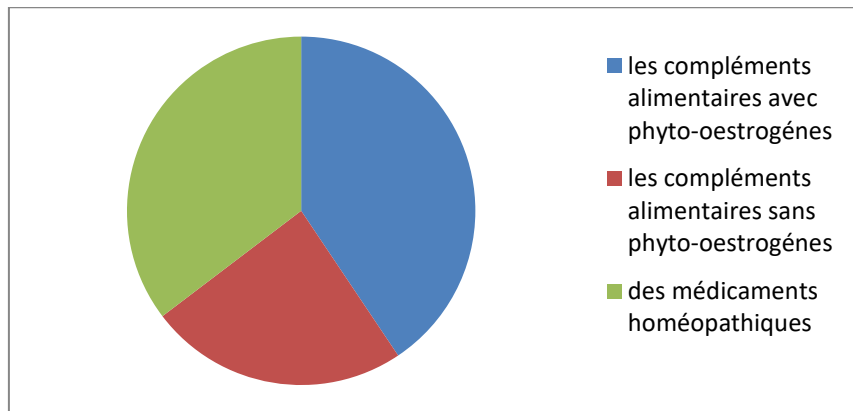


Figure 21: Les produits conseillés par les pharmaciens pour soulager les bouffées de chaleur.

La majorité des pharmaciens soit 51% (N=54) conseillent des compléments alimentaires avec des phyto-œstrogènes.

Les médicaments homéopathiques sont conseillés par 19% soit 17 des pharmaciens

30% des pharmaciens (N=32) conseillent des compléments alimentaires sans phyto-œstrogènes.

❖ **Question 9 : Selon vous, la consommation des phyto-œstrogènes ;**

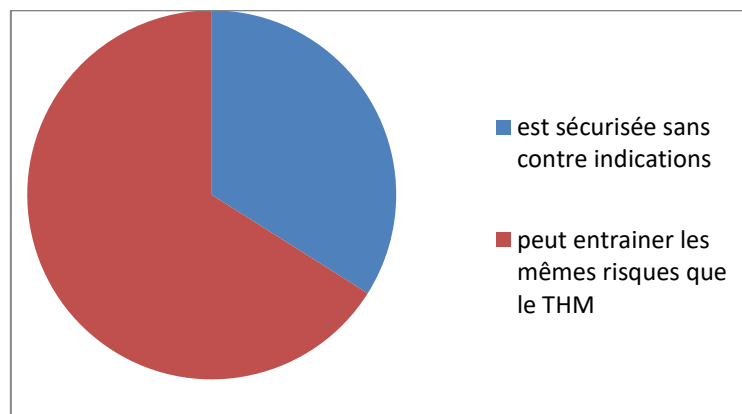


Figure 22: Avis des pharmaciens sur la consommation des phyto-œstrogènes

La majorité des pharmaciens (66% soit 70 pharmaciens) ont répondu que les phyto-œstrogènes entraînent les mêmes risques que le THM, tandis que 34% (N= 36) ont répondu que l'utilisation des phyto-œstrogènes est sécurisée sans risque.

Question 10 : Quels sont les conseils hygiéno-diététiques associés aux bouffées de chaleur ?

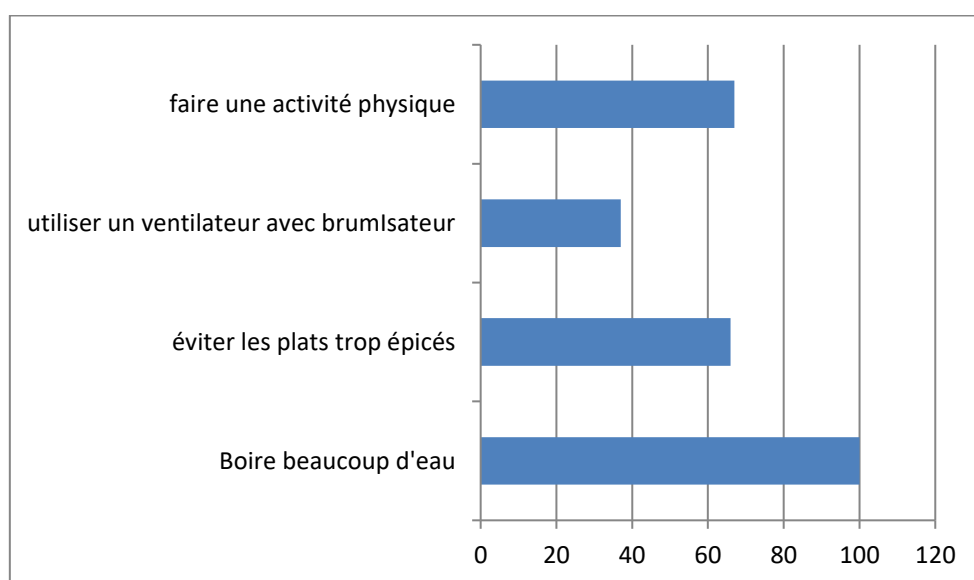


Figure 23: Les conseils hygiéno-diététiques fournis par les pharmaciens.

100 pharmaciens (soit 93% des pharmaciens) conseillent aux femmes ménopausées de boire beaucoup d'eau.

L'activité physique est conseillée par 63% des pharmaciens (N=67).

62% des pharmaciens (N=66) conseillent d'éviter les plats trop épicés.

37 pharmaciens soit 37 % conseillent d'utiliser un ventilateur ou un brumisateur.

❖ Question 11 : Devant une femme ménopausée qui se présente à la pharmacie pour des douleurs dorsales, pensez – vous aux micro-fractures liées à l’ostéoporose post-ménopausique ? :

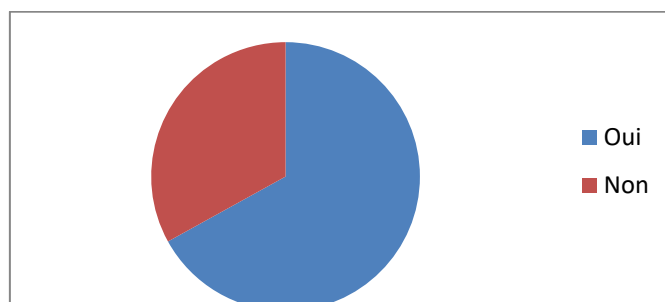


Figure 24: Pourcentage des pharmaciens qui prennent en considération le risque de l'ostéoporose post-ménopausique.

73 pharmaciens (soit 67 %) prennent en considération le risque de l’ostéoporose post ménopausique chez la femme qui se présente à l’officine pour des douleurs dorsales.

Question 12 : Selon vous, la supplémentation en calcium et vit D chez la femme ménopausée :

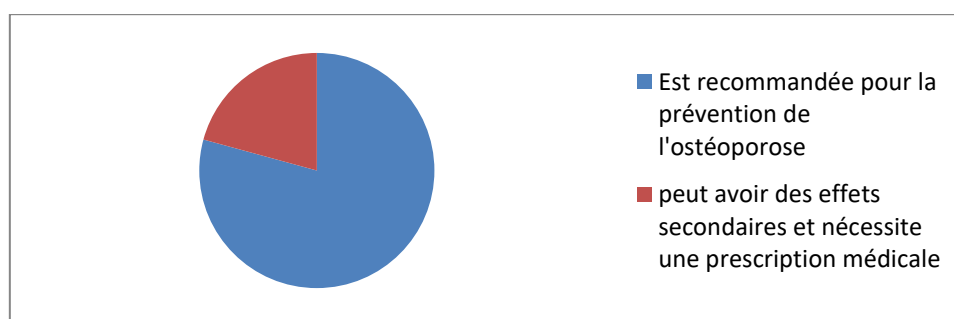


Figure 25: Avis des pharmaciens sur la supplémentation en vit D et en calcium chez la femme ménopausée.

La majorité des pharmaciens soit 79 % (N= 84) considèrent que la supplémentation en calcium et en vit D est recommandée pour la prévention de l’ostéoporose. Par contre 21 % des pharmaciens (N= 22) estiment que cette supplémentation peut avoir des effets secondaires et nécessite une prescription médicale.

VI) DISCUSSION :

Partie 1 : Les pharmaciens d'officine face à la ménopause et leur connaissances sur le THM

❖ Question 1 : Selon vous la ménopause est :

D'après notre enquête, 79% des pharmaciens interrogés (soit 84 sur l'échantillon total) considèrent la ménopause comme une nouvelle étape dans la vie d'une femme. Toutefois, ce taux est inférieur à celui obtenu dans une thèse de doctorat en médecine portant sur 67 médecins généralistes, où 85% des médecins interrogés (soit 57 sur l'échantillon total) partagent cette même perception de la ménopause.(158)

Dans notre enquête, 34 pharmaciens, soit 32% considèrent la ménopause comme un changement physique hormonal sans autre retentissement, ce taux est supérieur aux résultats de l'étude précédente dans laquelle 15 médecins (soit 22%) partageaient cet opinion.

D'autre part, dans une étude de 2021 réalisée sur 100 pharmaciens en Lybie dans le but d'évaluer les connaissances des pharmaciens concernant la ménopause, 40% des pharmaciens n'ont pas d'informations à propos des changements physiologiques accompagnant la ménopause.

Ces réponses peuvent nous orienter vers une sous estimation des effets de la ménopause. Cependant selon l'association marocaine de l'étude de la ménopause (AMEM), les symptômes de la ménopause chez la femme marocaine ne sont pas négligeables. Selon les données fournies par cette association ,la prévalence des symptômes est présentée dans le tableau suivant (159) .

Tableau 2: la prévalence des symptômes ménopausiques chez les femmes marocaines.

Troubles ressentis	1995	2002	2006
Bouffées de chaleur	75 %	72.1%	78.5%
Sueurs nocturnes	54%	57 .7%	67.4%
Nervosité	70%	63.9%	80.8%
Insomnie	27.9%	44 .4%	14 .8%
Maux de tête	53.5%	51%	68.8%
Douleurs articulaires	26.5%	57.7%	61.6%
Modifications cutanées	5.5%	-	4 .5%
Dépression	7.2%	22.8%	10.5%
Prise de poids	35.1%	46.1%	14.5%
Troubles sexuels	14.3%	56%	39.6%

❖ Question 2 : Selon vous, le traitement hormonal de la ménopause est :

Nos résultats indiquent que la majorité des pharmaciens (62%) considèrent que le THM est un traitement approprié dans certaines situations et sous certaines conditions. De plus, plus de la moitié des pharmaciens (53%) estiment que le THM est un moyen efficace de préserver la qualité de vie.

En effet, 40% des pharmaciens (42 personnes) considèrent que le THM peut aider à prévenir l'ostéoporose. Cependant, pour 26% d'entre eux (N=28), le THM est considéré comme une médicalisation excessive d'un phénomène physiologique normal.

Ces résultats indiquent une certaine divergence d'opinion parmi les pharmaciens sur le THM. Bien que la majorité soit favorable à l'utilisation de ce traitement dans certaines situations, un pourcentage important estime que cela peut être une forme de médicalisation. Les résultats suggèrent également que le THM est largement considéré comme une option pour améliorer la qualité de vie et prévenir certaines conditions de santé.

❖ Question 3 : les indications du traitement hormonal de la ménopause :

1) Les troubles vasomoteurs gênants : cette indication est considérée par 76 % des pharmaciens questionnés. C'est bien connu puisqu'il est le traitement le plus efficace pour le syndrome climatérique.

2) Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes avec un risque élevé de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose, 57 % des pharmaciens reconnaissent cette indication du THM.

3) Syndrome génito-urinaire : cette indication n'est reconnue que par 22% des pharmaciens même si le THM par voie locale est efficace pour soulager les symptômes génito-urinaires.

L'indication du syndrome climatérique étant la seule parfaitement reconnue, une formation complémentaire concernant les indications du THM peut être bénéfique.

❖ Question 4 : les contre indications du traitement hormonal de la ménopause sont :

Les contre-indications concernant le cancer du sein, le cancer de l'endomètre et les maladies thromboemboliques étaient connues par les pharmaciens répondants (respectivement 85 % et 68% et 71 %). Par ailleurs, 56 % ne savaient pas qu'une maladie cardiovasculaire est une contre-indication au THM. Ce pourcentage peut être considéré comme moyennement suffisant par rapport à une étude réalisée sur les personnels de santé à Dakar où 54.1% (soit plus de la moitié de l'échantillon) avaient avoué ne pas connaître les contre indications du THM .(160)

❖ Question 5 et 6 : Les bénéfices et les risques du THM :

Les résultats indiquent que la majorité des pharmaciens considèrent la prévention de l'ostéoporose comme le principal bénéfice du traitement hormonal de la ménopause (THM). Cependant, un pourcentage élevé de pharmaciens considèrent également que le THM est un traitement efficace pour les symptômes du syndrome climatérique, tels que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Un nombre significatif de pharmaciens estiment également que le THM peut améliorer les troubles de l'humeur et de la mémoire.

En ce qui concerne les risques associés au THM, la majorité des pharmaciens considèrent que le cancer du sein, le cancer de l'endomètre et l'accident thromboembolique sont des risques potentiels, contrairement aux personnels de santé questionnés à Dakar, parmi lesquels uniquement 45 % des personnels interrogés estiment le risque de cancer. (160)

D'autre part, un petit pourcentage de pharmaciens de notre échantillon considère que le THM peut protéger contre le cancer du colon et lutter contre l'athérosclérose s'il est commencé tôt. L'hypothèse de La fenêtre d'intervention ; qui indique que le THM peut avoir un effet protecteur s'il est introduit précocement, avant la constitution de la plaque d'athérome, n'était pas suffisamment connu par les pharmaciens questionnés.

Il est important de noter que certains pharmaciens n'ont pas donné de réponse concernant les risques du THM.

En résumé, les résultats suggèrent que les pharmaciens interrogés ont une bonne connaissance des bénéfices et des risques associés au THM pour la ménopause, mais il y a encore des variations dans les perceptions des risques. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle clé dans l'éducation des femmes sur les options de traitement de la ménopause et les risques associés, en leur fournissant des conseils personnalisés et en les aidant à prendre des décisions éclairées. Pourtant, selon les résultats de l'étude réalisée en Lybie uniquement 37% des pharmaciens participent à l'éducation thérapeutique des patientes à propos des bénéfices-risques du THM. (161)

Une formation complémentaire pour les pharmaciens voire tout les personnels de santé, concernant le THM (indications, contre- indications, bénéfices et risques) peut être utile pour optimiser la prise en charge des troubles de la ménopause.

❖ Question 7 : le traitement non hormonal de la ménopause

La majorité des pharmaciens questionnés (53% soit 56 pharmaciens) n'ont présenté aucune réponse concernant le traitement non hormonal de la ménopause, ce pourcentage est supérieur à celui trouvé dans l'étude réalisée chez les pharmaciens en Lybie dans laquelle 44% des pharmaciens n'ont pas d'informations à propos du traitement non hormonal de la ménopause, 56% ont par contre des informations concernant ce traitement .(161)

Partie 2 : Le conseil officinal à la ménopause :

❖ Question 8 : qu'est ce vous conseillez pour le syndrome climatérique ? :

Les résultats de notre étude montrent que 51 % majoritairement conseillent des compléments alimentaires avec les phyto-œstrogènes.

Une enquête réalisée sur les pharmaciens de Salé dans le cadre d'une thèse de doctorat en pharmacie a montré 97,6% des pharmaciens d'officines recommandent l'utilisation d'un traitement à base de phytothérapie et jugent que ce type de traitement peut être efficace dans le soulagement des symptômes de la ménopause.(162)

Selon les résultats de notre étude, les compléments alimentaires en général sont les plus conseillés suivis par les médicaments homéopathiques, exactement comme les résultats de l'étude réalisée dans le cadre d'une thèse en doctorat en pharmacie.(163) . Celle-ci à montré que les compléments alimentaires sont conseillés par 45 % des pharmaciens suivis par les médicaments homéopathiques conseillés par 33% des pharmaciens .(163)

D'autre part, d'après les résultats d'une « étude qualitative de la prise en charge de la femme ménopausée à l'officine en Normandie » réalisée auprès de 7 pharmaciens, le médicament le plus dispensé, proposé par chacun de nos 7 pharmaciens enquêtés, est le

médicament homéopathique, notamment en raison de sa sécurité. Il est principalement recommandé pour les bouffées de chaleur, ensuite vient la nutrithérapie, notamment avec l'huile d'onagre, car elle n'interagit pas non plus avec d'autres traitements et n'a aucune contre-indication. Elle est utilisée pour les bouffées de chaleur, la sécheresse (peau ou muqueuses) et les troubles de l'humeur. D'autres recommandent des complexes de micronutriments, pour soulager les symptômes de la ménopause, ils reçoivent de bons retours concernant la nutrithérapie. (164) Certains proposent la phytothérapie. Un pharmacien fournit des capsules de curcuma spécifiquement pour le traitement des douleurs articulaires.

Egalement, une étude a été réalisée sur les médecins généralistes à Salé. Elle a montré que 71,8% utilisaient la phytothérapie comme alternative au traitement hormonal de la ménopause.

❖ Question 9 : la consommation des phyto-œstrogènes :

Dans notre enquête, la majorité des pharmaciens interrogés déclarent que la consommation de phyto-œstrogènes est sécurisée et sans effets secondaires. Cependant, ces produits ne sont pas dépourvus de risques et sont contre indiqués chez les femmes ayant des antécédents familiaux ou personnels de cancers hormono-dépendants ou de fibromes utérins, ou prenant déjà un THM.

Le pharmacien a un rôle très important en terme de conseil et d'information à propos de ces produits qui peuvent présenter des effets indésirables (124)

Par exemple, la consommation des extraits de soja est bien tolérée, pourtant suite à la prise d'extrait de soja dosé à 1800 mg par jour (soit 150 mg/jour d'isoflavones) il a été rapporté quelques cas d'hyperplasie de l'endomètre, il est donc déconseillé l'usage de fortes doses sur le long et court terme. L'ANSES recommande de ne pas dépasser la dose journalière d'1 mg par kilogramme d'isoflavones. (120)

De plus, la prise prolongée de phytoestrogènes n'a fait l'objet d'aucune étude. Elle ne devrait s'effectuer que sous contrôle médical. Les durées de traitement sont généralement limitées à quelques mois. (100)

De plus, selon des autorités sanitaires ont mis récemment en garde les consommatrices de phytoestrogènes : ces produits pourraient entraîner les mêmes risques que les estrogènes du traitement hormonal de substitution pour une efficacité moindre.(165)

Le pharmacien doit ainsi prendre en considération l'existence des interactions des plantes ou de produits de phytothérapie avec des médicaments. Par exemple, La valériane peut ainsi potentialiser l'effet sédatif des benzodiazépines et d'autres sédatifs végétaux , le millepertuis qui est un inducteur enzymatique peut diminuer l'efficacité de certains médicaments (les inhibiteurs des protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le traitement du sida, la cyclosporine et le tacrolimus utilisés lors de greffes, la digoxine, les antiépileptiques, les anticoagulants oraux, la théophylline, mais également les contraceptifs oraux), peut entraîner un syndrome sérotonnergique avec les antidépresseurs ; les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine .(166)

❖ Question 10 : Quels sont les conseils hygiéno-diététiques associés aux bouffées de chaleur :

Le rôle du pharmacien d'officine ne se limite pas aux recommandations médicamenteuses, mais comprend également des conseils d'hygiène de vie. Selon les résultats de notre questionnaire, nous avons constaté que les pharmaciens donnent des conseils pour aider les femmes ménopausées à soulager leurs symptômes, notamment en rappelant aux femmes de maintenir une bonne hydratation, exercer une activité physique, modifier leur alimentation .Ces résultats sont similaires aux recommandations et conseils des pharmaciens interrogés dans l'enquête réalisée sur salé. Question 11 : Devant une femme ménopausée qui se présente à la pharmacie pour des douleurs dorsales, pensez – vous aux micro-fractures liées à l'ostéoporose post-ménopausique ? :

Nous avons remarqué, selon les résultats de notre enquête, que 73 pharmaciens soit 67 % prennent en considération le risque de l'ostéoporose post ménopausique chez la femme qui se présente à l'officine pour des douleurs dorsales qui peuvent se manifester suite à une micro fracture, ce qui confirme le rôle du pharmacien dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.

Le pharmacien a un rôle essentiel à de repérage des patientes à risque en leur posant certaines questions :

- Un de vos parents s'est-il fracturé le col du fémur à la suite d'une chute sans gravité ?
- Etes-vous fracturé un os à la suite d'un choc ou d'une chute sans gravité ?
- Avez – vous remarqué si votre taille a-t-elle diminué de plus de 3 cm après l'âge de 50 ans ?
- Avez-vous pris des corticoïdes pour une durée de 3 mois consécutifs ?
- Souffrez-vous d'hyperthyroïdie ou d'hyperparathyroïdie ?
- Consommez-vous de l'alcool et du tabac ?
- Votre ménopause a-t-elle débuté avant l'âge de 45 ans ?(153)

Ainsi que le pharmacien d'officine peut dépister les sujets à risque de chute, une chute simple peut entraîner une fracture si le patient présente une fragilité osseuse. Il est donc primordial de conseiller, de corriger les troubles visuels, l'habitat doit être adapté et aménagé si nécessaire (éclairage, objets facilement accessibles, absence d'obstacles).

Il faut également prendre en considération les facteurs de risque médicamenteux : tous les médicaments susceptibles de diminuer la vigilance ou le tonus musculaire peuvent être incriminés. C'est en particulier le cas des somnifères, anxiolytiques, antidépresseurs et neuroleptiques dont l'utilisation augmente le risque de chutes. D'autres médicaments sont aussi parfois impliqués : antihypertenseurs notamment centraux, digitaliques, diurétiques...

❖ Question 12 : Selon vous, la supplémentation en calcium et vit D chez la femme ménopausée :

D'après les pharmaciens d'officine et les résultats obtenus, la majorité des pharmaciens soit 79 % (N= 84) considèrent que la supplémentation en calcium et en vit D est recommandée pour la prévention de l'ostéoporose. Ces résultats peuvent être justifiées par les études parmi lesquelles celles réalisées au Maroc .En effet, une étude réalisée chez 209 femmes ménopausées, a montré que l'apport moyen quotidien en calcium était inférieur aux recommandations(167)

Aussi au Maroc, malgré qu'il soit un pays ensoleillé, l'insuffisance en vitamine D touche 91% des femmes marocaines. Ceci s'expliquerait essentiellement par le style vestimentaire des femmes marocaines.(168)

Des recommandations en terme d'alimentation peuvent être données à la patiente ménopausée, tel qu'un apport suffisant en calcium et en vitamine D (1200 mg en calcium et de 800 UI en vitamine D. Il est aussi utile de leur recommander de pratiquer régulièrement des activités physiques d'intensité modérée à vigoureuse au moins 2,5 heures par semaine, en incluant des exercices avec mise en charge.(169)

Néanmoins, Il a été affirmé que des femmes une fois à la ménopause prennent systématiquement de la vitamine D pour prévenir la perte osseuse, sans consultation médicale, ni analyse, ni scintigraphie osseuse, ce qui peut causer une hypercalcémie et un déséquilibre dans la régulation du métabolisme osseux. Mais il faut aussi rappeler que selon des recommandations, la supplémentation peut être systématique chez la personne âgée de plus de 65 ans.(43)

En résumé, les pharmaciens jouent un rôle crucial dans l'accompagnement des femmes tout au long de leur transition vers la ménopause. En effet, ils sont en mesure de fournir des conseils, un soutien et des informations précieuses pour aider les femmes à gérer les symptômes associés à la ménopause. De nombreux programmes peuvent être mis en place pour promouvoir les avantages des soins offerts par les pharmaciens pour les femmes en ménopause.

L'éducation pourrait consister simplement à la transmission d'information au moment de la dispensation des services, d'étudier la possibilité de mettre en place d'entretiens pharmaceutiques pour la ménopause ou de présentations dans des forums grand public.

la ménopause est un moment important pour discuter de la prévention et de la gestion des maladies cardiovasculaires , de l'ostéoporose et de la gestion du poids.(170)



Conclusion :

La ménopause est une étape naturelle de la vie de la femme, mais elle peut entraîner des symptômes désagréables qui affectent la qualité de vie. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important dans sa prise en charge en offrant des conseils et des traitements appropriés pour soulager les symptômes. Il peut également aider les femmes à comprendre les risques et les avantages des différentes options de traitement, y compris les traitements hormonaux et non hormonaux.

Des études ont montré que des méthodes alternatives, telles que l'acupuncture, l'adoption d'un mode de vie sain et des techniques de relaxation comme le yoga et l'hypnose, peuvent être proposés pour soulager les symptômes de la ménopause. En outre, des traitements alternatifs tels que les compléments alimentaires, la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie sont devenus de plus en plus demandés, il est important donc de signaler à la patiente que certaines alternatives peuvent avoir des effets indésirables ou des contre-indications.

Le pharmacien joue généralement le rôle de premier interlocuteur. Il est chargé d'écouter la patiente attentivement pour comprendre et analyser ses symptômes et répondre à ses demandes. Il doit aussi informer les femmes ménopausées de l'importance du dépistage du cancer du sein, du col de l'utérus. A partir de 50 ans, la mammographie est recommandée tous les deux ans, un frottis cervical doit être effectué tous les trois ans.



Résumés :

RESUME :

Titre : Les troubles de la ménopause et le rôle du pharmacien d'officine dans leur prise en charge.

Auteur: HAMDINA Nohaila

Directeur de thèse : Professeur TELLAL Saida

Mots clés : ménopause, traitement hormonal de la ménopause, alternatives thérapeutiques, conseil officinal, enquête pratique.

La ménopause est une étape naturelle dans la vie des femmes, qui peut parfois avoir un impact considérable sur la qualité de vie d'une femme, avec des effets variables d'une femme à l'autre. Dans notre contexte, la prise en charge de la ménopause demeure insuffisante, même si le nombre de femmes atteignant cette phase augmente et que la demande d'une ménopause sereine devient de plus en plus importante parmi les femmes marocaines. L'objectif est d'offrir des informations appropriées pour aider les femmes à vivre cette période plus confortablement.

Pour soulager les symptômes des femmes ménopausées plusieurs types de thérapies sont disponibles, à savoir : les traitements hormonaux de la ménopause (THM), les traitements pharmacologiques non hormonaux, et les thérapies alternatives.

Les pharmaciens, en raison de leur proximité avec les patientes jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des femmes lors du choix de leur traitement pour soulager les symptômes de la ménopause, en fournissant des informations sur les différentes options de phytothérapie et de compléments alimentaires disponibles sur le marché, en évaluant les interactions médicamenteuses, en aidant les femmes à prendre des décisions pertinentes pour la gestion de leurs symptômes, en fournissant aussi des conseils hygiéno-diététiques adaptés et en informant sur la prise du traitement hormonal. Le pharmacien d'officine oriente donc les patientes vers les bonnes pratiques nécessaires pendant la période de la ménopause.

Afin de mettre en évidence le rôle du pharmacien dans la prise en charge de la ménopause, une enquête pratique a été réalisée auprès de 106 pharmaciens. Les résultats de cette enquête nous ont permis d'évaluer les représentations des pharmaciens sur la ménopause et leurs connaissances sur la prise en charge thérapeutique des troubles de la ménopause, ainsi que leurs conseils et leurs recommandations.

ABSTRACT:

Title: Menopausal disorders and the role of the pharmacist in their management.

Author: HAMDINA Nohaila

Supervisor: Professor TELLAL Saida

Keywords: menopause, hormonal treatment of menopause, therapeutic alternatives, officinal advice, practical survey.

Menopause is a natural stage in a woman's life, which can sometimes have a significant impact on her quality of life, with effects varying from woman to woman. In our context, the management of menopause remains insufficient, even though the number of women entering this phase is increasing and there is a growing demand for a serene menopause among Moroccan women. The objective is to provide appropriate information to help women navigate this period more comfortably.

To alleviate the symptoms experienced by menopausal women, several types of therapies are available, including hormone replacement therapy (HRT), non-hormonal pharmacological treatments, and alternative therapies.

Pharmacists, due to their proximity to patients, play an essential role in guiding women in choosing their treatment to relieve menopausal symptoms. They provide information about different options of phytotherapy and dietary supplements available on the market, evaluate drug interactions, assist women in making informed decisions regarding symptom management, provide hygiene and dietary advice, and offer guidance on the use of hormonal treatment. Pharmacists, therefore, guide patients towards the best practices during the menopausal period.

To highlight the role of pharmacists in the management of menopause, a practical survey was conducted through social media platforms, involving 106 pharmacists. The results of this survey allowed us to assess pharmacists' perceptions of menopause, their knowledge of therapeutic management of menopausal symptoms, as well as their advice and recommendations

ملخص

العنوان اضطرابات سن انقطاع الطمث و دور الصيدلي في تدبيرها

المؤلفة: حمدينة نهيلة

الاستاذة المشرفة: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الرئيسية: سن انقطاع الطمث، العلاج الهرموني ، البدائل العلاجية، نصائح الصيدلي ، استطلاع ملي
مرحلة سن انقطاع الطمث هي عبارة عن مرحلة طبيعية في حياة المرأة والتي قد تؤثر بشكل كبير على جودة حياتها، مع
المغريبات. الهدف هو توفير المعلومات المناسبة لمساعدة اختلاف الاعراض من امرأة إلى أخرى. في سياقنا، تدبير هذه
لمرحلة لا يزال غير كافي، على الرغم من زيادة عدد النساء اللواتي يصلن إلى هذه المرحلة وزيادة الطلب على عيش هذه
الفترة بشكل أكثر راحة

لتخفيف أعراض النساء في فترة سن انقطاع الطمث ، هناك عدة أنواع من العلاجات المتاحة، وهي: العلاج الهرموني ،
والعلاج الدوائي غير الهرموني، والعلاجات البديلة

يلعب الصيدلة، بسبب قربهم من المرضى، دورًا حيويًا في مساعدة النساء في اختيار العلاج المناسب لتخفيف أعراض سن
انقطاع الطمث، من خلال توفير معلومات حول خيارات العلاج بالنباتات والمكملات الغذائية ، وتقييم التفاعلات الدوائية،
ومساعدة النساء في اتخاذ قرارات مناسبة لإدارة أعراضهن، وتوفير النصائح الصحية والغذائية المناسبة، وتوجيه النساء إلى
استخدام العلاج المناسب

من أجل تسليط الضوء على دور الصيدلي في إدارة مرحلة سن انقطاع الطمث ، تم إجراء استطلاع عملي عي مع 106
صيدلي . أتاحت لنا نتائج هذا الاستطلاع تقييم تصورات الصيدلة حول مرحلة سن انقطاع الطمث ومعرفتهم بالتدابير العلاجية
لاضطرابات هذه مرحلة ، بالإضافة إلى نصائحهم وتوصياتهم



Les références bibliographiques

- [1] chevalier.n@chu-nice.fr. Item 120 – UE 5 – Ménopause [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-120-ue-5-menopause/>
- [2] Nelson HD. Menopause. Lancet Lond Engl. 1 mars 2008;371(9614):760-70.
- [3] Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. avr 2018;14(4):199-215.
- [4] Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric J Int Menopause Soc. avr 2016;19(2):109-50.
- [5] Maitrot-Mantelet L, Leman-Detours S, Cornier de Vulpian L, Gompel A. Ménopause. EMC - Traité Médecine AKOS. oct 2012;7(4):1-8.
- [6] chevalier.n@chu-nice.fr. Poly2016-Item 120 – UE 5 Ménopause et andropause [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2016 [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/poly2016-item-120-ue-5-menopause-et-andropause/>
- [7] Nancy B. LA MENOPAUSE : ETUDE DE FAISABILITE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE. :157.
- [8] Le cycle menstruel [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
- [9] Endocrinologie de la reproduction féminine - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine/endocrinologie-de-la-reproduction-f%C3%A9minine>
- [10] Le cycle menstruel [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>

- [11] Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):1-15.
- [12] Baffet H, Rolland AL, Letombe B, Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 25 - La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 25 nov 2022]. p. 313-33. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294759659000258>
- [13] White BA, Harrison JR, Mehlmann LM. *Endocrine and reproductive physiology*. 5th edition. St. Louis, MI: Elsevier; 2019. 277 p. (Mosby physiology series).
- [14] 14. Les femmes mnopauses: recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court) | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2468718921000593?token=6DF62D2AD94B7983BFBEFA9C460FB0180688DE158AC8574D734225C639F51C2B645E18480D3C8556DA248DB8349B3B9B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221002062605>
- [15] Raccah-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mai 2021;49(5):373-93.
- [16] Author N. Chapitre 4 : Symptômes vasomoteurs. *J Obstet Gynaecol Can.* 1 juin 2019;41:S68-72.
- [17] Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 janv 2021;106(1):1-15.

- [18] Birkhaeuser M, Genazzani AR, éditeurs. Pre-Menopause, Menopause and Beyond [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 22 oct 2022]. (ISGE Series). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-63540-8>
- [19] Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* avr 2012;40(4):241-54.
- [20] Cavadias I, Rouzier R, Lerebours F, Héquet D. Bouffées de chaleur et cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs : mécanismes et prise en charge. *Bull Cancer* (Paris). nov 2020;107(11):1171-85.
- [21] Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and Nonhormonal Treatment of Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* mars 2015;42(1):163-79.
- [22] Cano A, éditeur. Menopause [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 3 déc 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-59318-0>
- [23] Place du LASER au CO2 pour le traitement des symptômes vaginaux du syndrome génito-urinaire de la ménopause. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 nov 2018;46(10-11):729-34.
- [24] Hocké C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mai 2021;49(5):394-413.
- [25] Marino JM. Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Midwifery Womens Health.* nov 2021;66(6):729-39.
- [26] Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging.* 1 oct 2019;36(10):897-908.
- [27] Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* déc 2018;45(4):585-97.

- [28] Shea AK, Wolfman W, Fortier M, Soares CN. Directive clinique n° 422c : Ménopause : Humeur, sommeil et cognition. J Obstet Gynaecol Can. 1 nov 2021;43(11):1324-1333.e1.
- [29] Lee J, Han Y, Cho HH, Kim MR. Sleep Disorders and Menopause. J Menopausal Med. 2019;25(2):83.
- [30] Han Y, Lee J, Cho HH, Kim MR. Erratum to: Sleep Disorders and Menopause. J Menopausal Med. 14 nov 2019;25(3):172-172.
- [31] Berthélémy S. Ménopause : accompagnement à l'officine. Actual Pharm. mars 2015;54(544):40-4.
- [32] Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. Medicina (Mex). 1 oct 2019;55(10):668.
- [33] Ly S, Beylot C. Vieillissement cutané. In: La Ménopause en Pratique [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 22 sept 2022]. p. 253-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294743726000400>
- [34] Elsevier. Prise de poids à la ménopause [Internet]. Elsevier Connect. [cité 8 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/nutrition/prise-de-poids-a-la-menopause>
- [35] Hollins Martin CJ, Watson RR, Preedy VR, éditeurs. Nutrition and Diet in Menopause [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-373-2>
- [36] OlaOlorun FM, Shen W. Menopause [Internet]. Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health. 2020 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://oxfordre.com/publichealth/view/10.1093/acrefore/9780190632366.001.0001/acrefore-9780190632366-e-176>
- [37] Masson E. Ménopause [Internet]. EM-Consulte. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/738102/menopause>

- [38] Dessapt AL, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2012;41(7):F13-9.
- [39] Lobersztajn A, Trémollières F. Ménopause et os. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 nov 2012;41(7, Supplement):F28-32.
- [40] chevalier.n@chu-nice.fr. Ménopause [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2011 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/menopause/>
- [41] Elmaataoui A, Elmachrani Idrissi S, Dami A, Bouhsain S, Chabraoui L, Ouzzif Z. Association entre les marqueurs du remodelage osseux, la densité minérale osseuse et le statut vitaminique D chez des femmes ménopausées d'origine marocaine. Pathol Biol. févr 2014;62(1):49-54.
- [42] Trémollières F. Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. MISE AU POINT. 2018;6.
- [43] de Saint-Étienne C. L'ostéoporose post-ménopausique.
- [44] Baffet H, Rolland AL, Letombe B, Robin G, Catteau-Jonard S. Chapitre 25 - La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique. In: Letombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, éditeurs. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 11 déc 2022]. p. 313-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294759659000258>
- [45] Le traitement hormonal de substitution [Internet]. VIDAL. [cité 9 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause/traitement-hormonal-substitution.html>
- [46] Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G. Chapitre 44 - Traitements hormonaux de la ménopause. In: Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. La Ménopause en Pratique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 11 déc 2022]. p. 291-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743726000448>

- [47] Masson E. Prise en charge officinale des symptômes de la ménopause [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1106116/prise-en-charge-officinale-des-symptomes-de-la-men>
- [48] Indications et contre-indications du traitement hormonal de la ménopause - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743726000461>
- [49] Recommandations Ménopause - VIDAL [Internet]. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-1711.html#prise-en-charge>
- [50] Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 1 juin 2015;1(3):296.
- [51] Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juill 2016;44(7-8):424-7.
- [52] Poudou C, Baffet H, Nadeau C, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Robin G. La balance bénéfices–risques du traitement hormonal de la ménopause : cancers et mortalité. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 1 mai 2021;49(5):462-73.
- [53] Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* mars 2016;108(3):dju350.
- [54] Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juill 2016;44(7-8):424-7.
- [55] Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):247-52.

- [56] Bachelot A. Traitement des conséquences hormonales de la ménopause. MCED n°95.
- [57] Villa P, Amar ID, Shachor M, Cipolla C, Ingravalle F, Scambia G. Cardiovascular Risk/Benefit Profile of MHT. Med Kaunas Lith. 6 sept 2019;55(9):E571.
- [58] Newson L. Menopause and cardiovascular disease. Post Reprod Health. mars 2018;24(1):44-9.
- [59] Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Ménopause et risque thromboembolique veineux. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 mai 2021;49(5):455-61.
- [60] Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy – Current recommendations. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 1 mai 2022;81:8-21.
- [61] Pouillès JM, Gosset A, Trémollières F. Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 mai 2021;49(5):420-37.
- [62] Trémollières F. Chapitre 20 - Os et cartilage. In: Raccah-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. La Ménopause en Pratique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 19 déc 2022]. p. 123-30. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743726000205>
- [63] Johnston S, Bouchard C, Fortier M, Wolfman W. Directive clinique no 422b : Ménopause et santé génito-urinaire. J Obstet Gynaecol Can. 1 nov 2021;43(11):1308-1315.e1.
- [64] The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. sept 2020;27(9):976-92.
- [65] Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. Drugs Context. 2 janv 2019;8:212551.
- [66] Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. J Menopausal Med. août 2020;26(2):69-98.

- [67]** Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause*. oct 2013;20(10):1098-105.
- [68]** Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol* [Internet]. 2021 [cité 17 nov 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.564781>
- [69]** Traitements hormonaux de la ménopause [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause
- [70]** Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2021;35(6):101561.
- [71]** Les compléments alimentaires contre la ménopause [Internet]. VIDAL. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause/complements-alimentaires.html>
- [72]** Panzer C, Guay A. Testosterone Replacement Therapy in Naturally and Surgically Menopausal Women (CME). *J Sex Med*. janv 2009;6(1):8-18.
- [73]** Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(8):966-9.
- [74]** Deligdisch-Schor L, Mareş Miceli A, éditeurs. Hormonal Pathology of the Uterus [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 8 nov 2022]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1242). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-38474-6>
- [75]** Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs*. 3 juill 2021;30(7):681-94.

- [76] David C, Boinet T. L'ostéoporose, une maladie silencieuse. Actual Pharm. avr 2019;58(585):12-6.
- [77] Mazziotti G, Bilezikian J, Canalis E, Cocchi D, Giustina A. New understanding and treatments for osteoporosis. Endocrine. févr 2012;41(1):58-69.
- [78] Mnopause, traitement hormonal de mnopause et ostoporose. RPC Les femmes mnopauses du CNGOF et du GEMVi | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2468718921000647?token=0AD9051F5DCEE1C28ADCF5611C515143FEA33B0C548848AC18FB9593970AAE6A622FC6235FD08FC7C5B2E1E099009737&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220917180755>
- [79] on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF), Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 18 janv 2019;30(1):3-44.
- [80] Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. Joint Bone Spine. 1 oct 2018;85(5):519-30.
- [81] Recommandations Ostéoporose [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/osteoporose-1660.html>
- [82] Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose/medicament.html>
- [83] Yong E, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. Singapore Med J. avr 2021;62(4):159-66.

- [84]** Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocr Pract.* 1 mai 2020;26:1-46.
- [85]** Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. *Climacteric J Int Menopause Soc.* févr 2019;22(1):44-50.
- [86]** Cho MK. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. *Chonnam Med J.* 1 sept 2018;54(3):153-8.
- [87]** Contraception en période de pérимénopause : indication, sécurité et avantages non contraceptifs [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medical-suisse/2015/revue-medical-suisse-492/contraception-en-periode-de-perimenopause-indication-securite-et-avantages-non-contraceptifs>
- [88]** RPC [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique?folder=RPC%2BCOLLEGE%252F2018>
- [89]** Grandi G, Vinci PD, Sgandurra A, Feliciello L, Monari F, Facchinetti F. Contraception During Perimenopause: Practical Guidance. *Int J Womens Health.* 15 juill 2022;14:913-29.
- [90]** Lambert M, Begon E, Hocké C. La contraception après 40 ans. *RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* déc 2018;46(12):865-72.
- [91]** Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol.* oct 2010;31(4):400-19.
- [92]** Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol.* oct 2014;741:230-6.

- [93]** Raccach-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 mai 2021;49(5):373-93.
- [94]** Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 mars 2016 [cité 16 déc 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009023.pub2>
- [95]** Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Abdollahian S, Latifnejad Roudsari R. The efficacy of Iranian herbal medicines in alleviating hot flashes: A systematic review. *Int J Reprod Biomed*. mars 2016;14(3):155-66.
- [96]** Moore TR, Franks RB, Fox C. Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms. *J Midwifery Womens Health*. mai 2017;62(3):286-97.
- [97]** Rietjens IMCM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens: Potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. juin 2017;174(11):1263-80.
- [98]** Krause MS, Nakajima ST. Hormonal and Nonhormonal Treatment of Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. mars 2015;42(1):163-79.
- [99]** Cetisli NE, Saruhan A, Kivcak B. The Effects of Flaxseed on Menopausal Symptoms and Quality of Life. *Holist Nurs Pract*. mai 2015;29(3):151-7.
- [100]** La phytothérapie dans le traitement de la ménopause [Internet]. VIDAL. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause/phytotherapie-plantes.html>

- [101]** Les phytoestrogènes pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD001395/MENSTR_les-phytoestrogenes-pour-les-symptomes-vasomoteurs-de-la-menopause
- [102]** Kargozar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician*. 25 nov 2017;9(11):5826-33.
- [103]** the-effect-of-salvia-officinalis-tablet-on-hot-flashes-night-sweating-and-estradiol-hormone-in-postmenopausal-women.pdf.
- [104]** Çölgeçen H, Koca U, Büyükkartal HN. Use of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Seeds in Human Therapeutics. In: *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 22 févr 2023]. p. 421-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128185537000292>
- [105]** Ehsanpour S, Salehi K, Zolfaghari B, Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in post-menopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17(1):34-40.
- [106]** Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammmler M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 1 mars 2010;65(3):258-61.
- [107]** Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med*. 19 déc 2005;118 Suppl 12B:98-108.
- [108]** Masullo M, Montoro P, Mari A, Pizza C, Piacente S. Medicinal plants in the treatment of women's disorders: Analytical strategies to assure quality, safety and efficacy. *J Pharm Biomed Anal*. sept 2015;113:189-211.
- [109]** IJMS | Free Full-Text | Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/3212>
- [110]** 1Derbré S. Phytothérapie et troubles urogénitaux, sélectionner des produits efficaces et sûrs. *Actual Pharm*. sept 2019;58(588):38-42.

- [111] Fraizier C, Derbré S. Prise en charge des troubles de la ménopause par les thérapeutiques alternatives. *Actual Pharm.* 1 mars 2012;51(514):37-40.
- [112] Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* mai 2005;105(5 Pt 1):1074-83.
- [113] Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 16 août 2005;51(4):397-404.
- [114] Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18):2836-41.
- [115] Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N.* 2009;16(6):1156-66.
- [116] Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas.* août 2010;66(4):333-43.
- [117] Combs GF, McClung JP. *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health.* Fifth edition. Amsterdam ; Boston: Elsevier/AP; 2017. 612 p.
- [118] Milart P, Woźniakowska E, Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* déc 2018;17(4):175-9.
- [119] Dennehy C, Tsourounis C. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. *Maturitas.* août 2010;66(4):370-80.
- [120] Les compléments alimentaires de la ménopause Thèse de Elodie Tronquoy.

- [121] Les acides aminés et leurs vertus bénéfiques pour la ménopause | acides-aminés.com — Votre portail du savoir sur les acides aminés [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.acides-amines.com/domaines-d-application/menopause.html>
- [122] Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric J Int Menopause Soc.* juin 2005;8(2):162-70.
- [123] Notin C. Les troubles gynécologiques à l'officine : description, conseils et prise en charge [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2014 [cité 30 déc 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770894>
- [124] David C, Boinet T. Soulager les signes climatériques de la ménopause. *Actual Pharm.* déc 2018;57(581):14-7.
- [125] Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid-Based Integr Med.* 1 janv 2019;24:2515690X19829380.
- [126] Mehrnoush V, Darsareh F, Roozbeh N, Ziraeie A. Efficacy of the Complementary and Alternative Therapies for the Management of Psychological Symptoms of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Menopausal Med.* 1 déc 2021;27(3):115-31.
- [127] Khayati M. Vieillissement cutané : physiologie, clinique, prévention et traitements. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* avr 2009;9(50):65-71.
- [128] Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner Dolenc M, on behalf of the OEMONOM. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules.* janv 2021;26(24):7421.
- [129] Chloé G. Apport de la phytothérapie dans le traitement des symptômes de la ménopause. 2014;

- [130] Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for mood and anxiety in menopausal women. *Menopause N Y N*. 2007;14(3 Pt 1):541-9.
- [131] Shahmohammadi A, Ramezanpour N, Mahdavi Siuki M, Dizavandi F, Ghazanfarpour M, Rahmani Y, et al. The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Post Reprod Health*. sept 2019;25(3):131-41.
- [132] Shirazi M, Saedi N, Shariat M, Azadi F, Davari Tanha F. Comparison of melissa with citalopram and placebo in treatment of sleep disorders in menopausal women: clinical trial. *Tehran Univ Med Sci J*. 10 nov 2016;74(8):562-8.
- [133] Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*. 1 nov 2020;23(6):539-49.
- [134] Treister-Goltzman Y, Peleg R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review. *J Pineal Res [Internet]*. sept 2021 [cité 16 janv 2023];71(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12743>
- [135] Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J*. déc 2010;9(1):42.
- [136] Pillon F, Allaert FA. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. *Actual Pharm*. oct 2013;52(529):49-51.
- [137] Shifren JL. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. sept 2018;61(3):508-16.
- [138] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric J Int Menopause Soc*. févr 2012;15(1):36-44.
- [139] Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 1 oct 2019;36(10):897-908.

- [140]** Clere N. Prise en charge officinale des symptômes de la ménopause. *Actual Pharm.* mars 2017;56(564):37-9.
- [141]** Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial - PubMed [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23574713/>
- [142]** Hocké C, Diaz M, Bernard V, Frantz S, Lambert M, Mathieu C, et al. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). *RPC les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* mai 2021;49(5):394-413.
- [143]** Gandhi AB, Madnani N, Thobbi V, Vora P, Seth S, Shah P. Intimate hygiene for women: expert practice points. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 27 juill 2022;11(8):2315-9.
- [144]** Hocké C. Chapitre 18 - Syndrome génito-urinaire de la ménopause. In: Raccach-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. *La Ménopause en Pratique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 8 févr 2023]. p. 109-16. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743726000187>
- [145]** Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* sept 2016;91:42-50.
- [146]** Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas.* 1 sept 2022;163:62-81.
- [147]** Coxam V. Nutrition et ostéoporose. *Cah Nutr Diététique.* 1 avr 2008;43(2):72-6.

- [148] Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: The 2021 Position Statement of The North American Menopause Society'' Editorial Panel. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. 1 sept 2021;28(9):973-97.
- [149] Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*. août 2010;66(4):333-43.
- [150] Heidari B, Hajian-Tilaki K, Babaei M. Effectiveness and safety of routine calcium supplementation in postmenopausal women. A narrative review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. juill 2020;14(4):435-42.
- [151] Personne V, Partouche H, Souberbielle JC. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *Presse Médicale*. 1 oct 2013;42(10):1334-42.
- [152] Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle JC. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 mai 2014;28(2):123-9.
- [153] L ostéoporose post ménopausique : physiopathologie, traitements actuels et rôle du pharmacien à l officine - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/89023473-L-osteoporose-post-menopausique-physiopathologie-traitements-actuels-et-role-du-pharmacien-a-l-officine.html>
- [154] Bardin T, Cohen-Solal M, Dieudé P, Kahn MF, Lioté F, Orcel P, et al. L'Actualité Rhumatologique 2021. Elsevier Health Sciences; 2022. 477 p.
- [155] Paccou J, Ribeiro C. Activité physique chez l'adulte en consultation de l'ostéoporose. *Rev Rhum Monogr*. 1 juin 2021;88(3):213-8.
- [156] Raccach-Tebeka B, Plu-Bureau G. Chapitre 49 - Hygiène de vie et ménopause. In: Raccach-Tebeka B, Plu-Bureau G, éditeurs. *La Ménopause en Pratique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2019 [cité 25 mars 2023]. p. 317-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294743726000497>

- [157] Lecerf JM. Conseils nutritionnels pour la femme ménopausée. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 1 mai 2021;49(5):349-57.
- [158] ThExe_BENCHORBA_Nouhad_DUMAS (1).pdf.
- [159] Ghazli M, Mikou F, Ennachit M, Karroumi ME, Matar N. PRISE EN CHARGE DE LA MÉNOPAUSE AU MAROC. :44.
- [160] Diouf AA, Faye-Diémé ME, Guèye M, Sandjon TG, Mbaye M, Moreau JC, et al. [Menopausal disorders: survey of knowledge, attitudes and practices of the staff of health facilities in Dakar]. Pan Afr Med J. 2014;18:257.
- [161] Elmahjoubi E, Rghebi N, Benamer W, Yamane M. Are there Opportunities for a Specialist Menopause Pharmacist in Libya?
- [162] Hajri MA. Présentée et soutenue publiquement le : / /2022.
- [163] these menopause 2.pdf.
- [164] Châtelier F. Étude qualitative de la prise en charge de la femme ménopausée à l'officine en Normandie.
- [165] Sonigo C, Dray G, Chabbert-Buffet N. Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 nov 2012;41(7, Supplement):F3-12.
- [166] Allais D. Le millepertuis. Actual Pharm. févr 2008;47(471):45-7.
- [167] El-Houcine S, Ennouamane S, Mohammed C, El-Houcine S, Ennouamane S, Mohammed C. Calcium intake in the Moroccan menopausal women. J Biol Med. 15 sept 2017;1(1):006-8.
- [168] Maghraoui AE. Dénutrition, sarcopénie, cachexie et ostéoporose Denutrition, sarcopenia, cachexia and osteoporosis. 2014 [cité 3 févr 2023]; Disponible sur: <http://rmr.smr.ma/33-denutrition-sarcopenie-cachexie-et-osteoporose>

- [169]** O'Connor DL, Blake J, Bell R, Bowen A, Callum J, Fenton S, et al. Consensus canadien sur la nutrition féminine : adolescence, reproduction, ménopause et au-delà. *J Obstet Gynaecol Can.* 1 juin 2016;38(6):555-609.e19.
- [170]** Yuksel N. Aider les femmes à traverser la ménopause: rôle des pharmaciens. *Can Pharm J Rev Pharm Can.* 1 sept 2010;143(2_suppl):S19-S19.e1.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحترق من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 060

سنة : 2023

اضطرابات سن انقطاع الطمث و دور الصيدلي في تدبيرها أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف
السيدة نهيلة حمدينة
لنيل دبلوم
دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : سن انقطاع الطمث، العلاج الهرموني ، البدائل العلاجية، نصائح الصيدلي ، استطلاع ملي
أعضاء لجنة المناقشة :

رئيس اللجنة

السيد ميمون زوهدي

مدير الأطروحة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

عضو

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال