



HAL
open science

Les troubles de la ménopause : prise en charge et place de l'homéopathie

Laura Minet

► **To cite this version:**

Laura Minet. Les troubles de la ménopause : prise en charge et place de l'homéopathie. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01191832

HAL Id: dumas-01191832

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01191832>

Submitted on 2 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°69

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 Juin 2015

Par

Laura MINET

Née le 10 Octobre 1988, à Bordeaux

**LES TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE :
PRISE EN CHARGE ET PLACE DE L'HOMÉOPATHIE**

Directeur de thèse :

Madame PEZET Françoise

Membres du jury :

Madame Catherine CHÈZE	Maître de Conférences	President
Madame Françoise PEZET	Pharmacien Industriel	Assesseur
Madame Anne DOUSSIN-DIRCKS	Docteur en médecine générale et homéopathie	Assesseur
Monsieur Christophe LAFARGUE	Docteur en pharmacie	Assesseur

REMERCIEMENTS

A mes juges

Madame Catherine CHEZE,

Maître de conférences en pharmacognosie,

Vous me faites aujourd'hui l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous remercie très sincèrement pour le temps que vous m'avez accordé. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame Françoise PEZET,

Docteur en Pharmacie, Pharmacien directeur aux laboratoires Boiron,

Merci de l'intérêt que vous avez exprimé pour mon travail au cours de nos différentes rencontres. Merci pour votre disponibilité, votre sympathie et vos conseils. Veuillez accepter mes sincères remerciements et soyez assurée de ma profonde gratitude.

Madame Anne DOUSSIN-DIRCKS,

Docteur en médecine générale et homéopathie,

Merci à toi Anne d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre du jury de ma thèse, cela me touche beaucoup. Merci de m'avoir accordé un peu de ton temps dont je sais qu'il est précieux. C'est un observant ta pratique que j'ai eu l'envie de faire une thèse en homéopathie. Tu as su susciter mon intérêt pour ce domaine, je t'en suis profondément reconnaissante.

Monsieur Christophe LAFARGUE,

Docteur en pharmacie,

Après avoir été mon maître de stage, vous avez bien voulu me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Un grand merci pour avoir participé à ma formation et pour les conseils que vous m'avez apportés. Je garderai un bon souvenir de ma première expérience professionnelle au sein de votre officine, merci pour votre confiance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A mes proches

A mes parents : mamoun' et papou,

Merci pour votre soutien tout au long de ces années. Vous n'avez pas douté un instant de ma réussite, la confiance que j'ai pu lire dans vos yeux a fait ce que je suis aujourd'hui. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Par pudeur je ne vous le dis pas souvent mais je vous aime fort mes croûtons.

A mon frère Mimi

Pour tes encouragements et ton affectueuse présence durant toutes ces années notamment pour les résultats de première année. Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir avec toi et Maé.

A Franck,

Merci pour ta patience, tes encouragements quotidiens, ta joie de vivre et le bonheur que tu m'offres chaque jour.

A mes mamies,

Qui ont toujours cru en moi et qui m'ont dopée à coup de crevettes, langoustines et gâteaux au citron...Merci d'avoir toujours été là pour moi, je le serai toujours pour vous... vous êtes mes mamies chéries.

A mes papis,

Qui me manquent et qui je le sais veillent sur moi chaque jour et encore plus aujourd'hui. Vous serez toujours dans mon cœur.

A mes oncles, tantes et cousins,

Un grand merci à vous tous de m'avoir toujours soutenue et encouragée. On est une chouette famille. Je sais que vous serez là quoi qu'il arrive.

A la Menu Family,

Merci pour votre soutien, les beaux moments partagés et ceux à venir.

A mes amis d'enfance : Anaïs, Coloc, Guillaume, Julie et Manu

Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir accompagnée pendant ces nombreuses années.

Je suis fière de notre belle amitié depuis le lycée, on a passé beaucoup de beaux moments ensemble et ce n'est pas près de s'arrêter.

A mes amis de fac :

Sans vous ces sept dernières années n'auraient pas été les mêmes. Nous avons partagé bien des moments... du stress en période d'examen mais tellement d'autres choses... on a attendu la fin de ces études avec impatience mais maintenant on ne voudrait pas que ça s'arrête pour prolonger les beaux moments qui nous ont réunis.

A Margaux,

Merci pour ta fidèle amitié depuis le début, ma complice de tous les instants...

A Adrien, Chady, Glenn :

Qui m'ont appris à faire de beaux avions en amphithéâtre... Merci les garçons pour cette belle amitié qui nous unit.

A mes Spice girls préférées, Cécile, Gox, Leslie et Pauline :

Pour nos fous rires, nos nouveaux ans raclette, nos bons moments passés depuis la P1... vous seules savez ce que je veux dire par « j'aime » !

A Alexia, Anso, Consti, Emma, Fio, Gox, Julie, ML, Oihana,

Pour nos sessions BU, nos recobox party avec « une reco... un choco » et surtout nos apéros dinatoires, les pauses tea time et nos bonnes parties de rigolade ! Merci pour tous ces précieux moments partagés.

A Chungy, Damien, Flo, Hugo, Julien, Jordi, Mathieu, Quentin,

Merci pour les WEI, les galas, soirées post exam, soirées à la coloc... sans vous ces années n'auraient pas été aussi géniales!

...et si on se donnait « rendez-vous dans 10 ans » ? ...non mais ça va pas !!!... bien avant y'a intérêt!!!

Aux amis de la famille,

Qui m'ont vu grandir et m'ont suivi pas à pas...vous faites partie de la famille.

A ma Katia,

Ta mariposa prend son envol ...Merci pour m'avoir fait passer 6 beaux mois de stage, tes qualités humaines m'auront beaucoup apporté.

Sans oublier...

Gelsenium et Ignatia,

Qui m'ont accompagnée pendant mes périodes d'exam...

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	1
--------------------------	----------

PREMIÈRE PARTIE: LES TROUBLES DE LA MÉNOPAUSE

I. Physiologie du cycle menstruel de la femme.....	3
---	----------

1. Le cycle menstruel : généralités (1).....	3
2. Les principaux acteurs du cycle.....	4
a. Les glandes (1) (2).....	4
i. L'hypothalamus	4
ii. L'hypophyse	4
iii. Les ovaires	5
b. Les organes cibles	5
i. L'endomètre (1) ((2)	5
ii. Le col de l'utérus (1) (2)	6
iii. Le vagin (1) (2) (3).....	6
iv. Les seins (1) (2) (4).....	7
3. Les phénomènes folliculaires au cours du cycle	7
a. Phase pré ovulatoire : phase folliculaire (1) (2).....	7
b. L'ovulation.....	7
c. Phase post-ovulatoire : phase lutéale.....	8
4. Le rétrocontrôle ovarien du cycle hypophysaire	9
a. En phase folliculaire (1) (5).....	9
b. En phase pré-ovulatoire (1) (5)	9
c. En phase lutéale (1) (5).....	9

II. La ménopause.....	11
------------------------------	-----------

1. Définitions.....	11
a. Préménopause (6) (7)	11
b. Périménopause (8) (9)	11

c.	Ménopause (8).....	12
d.	Post ménopause (10).....	12
2.	Diagnostic (11) (12) (13).....	13
3.	Hormonologie.....	14
a.	Périménopause (14) (15).....	14
b.	Postménopause(14) (16).....	15
4.	Conséquences de la ménopause (17).....	16
a.	Effets à court terme	16
i.	Des troubles du cycle (6).....	16
ii.	Des manifestations vasomotrices (6) (11) (18) (19) (20) (21)	17
a)	Description.....	17
b)	Physiologie:	17
c)	Fréquence, intensité.....	18
iii.	Des troubles neuropsychiques (16) (22).....	18
iv.	Modifications de la peau et des phanères	19
v.	Troubles génito-urinaires	21
vi.	Modification de la silhouette (16) (25) (26)	22
b.	Effets à long terme de la carence oestrogénique	23
i.	Manifestations ostéoarticulaires (16) (27) (28) (29) (30).....	23
a)	Définition de l'ostéoporose.....	23
b)	Facteurs de risques	24
c)	Les types de fractures	24
d)	Diagnostic de l'ostéoporose.....	24
ii.	Les risques neurologiques (14) (31)	25
iii.	Les risques cardio-vasculaires (16) (17) (32)	26

DEUXIÈME PARTIE: LES TRAITEMENTS ALLOPATHIQUES

I. L'hormonothérapie	31
1. Principe des traitements hormonaux (16) (37).....	31
2. Intérêts des THM (11) (16) (37) (38).....	31
3. Qui traiter ? (16) (22) (37).....	32
4. Quand instaurer le traitement ? (16) (17).....	33
5. Combien de temps traiter ? (11) (41) (42)	33
6. Voies d'administration (37).....	34
7. Différents protocoles thérapeutiques (37).....	35
8. Composition du traitement (11) (43)	35
a. Oestrogènes (44) (45).....	36
b. Progestatifs (44) (45).....	38
c. Associations oestroprogestatives (44) (45).....	38
i. Associations oestroprogestatives séquentielles (avec «régles»).....	38
ii. Associations oestroprogestatives combinées continues (sans "régles")	39
iii. Autre traitement hormonal à action oestroprogestative (sans "régles" (46)(38)	40
9. Surveillance mise en place lors d'un THM (11) (37) (47).....	40
10. Le rapport bénéfices/risques des THM (11) (12) (37) (48)	42
a. Bénéfices.....	42
a) Bénéfices à court terme sur la qualité de vie	42
b) Bénéfices à long terme	42
b. Risques du THM	44
i. Risque de développer des cancers	44
a) Cancer du sein (41) (52) (53).....	44
b) Autres cancers (41) (52) (53).....	44
ii. Risques de développer des maladies cardiovasculaires (41) (52) (53).....	45
iii. Risques de développer des troubles cognitifs (41) (52) (53).....	45
11. Les effets indésirables mineurs du THM (37)	46

II. Traitements non hormonaux (17) (57) (58)	47
1. Traitements des bouffées de chaleur (15) (21) (46) (59)	47
2. Traitements de la sécheresse vaginale (15)	48
3. Prévention du risque osseux (46) (58) (65).....	48

TROISIÈME PARTIE: L'HOMÉOPATHIE

I. Les bases de l'homéopathie	51
1. L'origine de l'homéopathie (66) (67)	51
2. Les principes fondamentaux de l'homéopathie (68).....	52
a. Le principe de similitude (69) (70).....	52
b. Le principe d'infinitésimalité (71)	53
c. Le principe de globalité ou d'individualisation (69) (72) (73)	54
3. Le médicament homéopathique et sa fabrication	55
a. Définition du médicament homéopathique (74) (75).....	55
b. La matière première : les souches (77).....	56
i. Les souches d'origine végétale (78) (77).....	56
ii. Les souches d'origine animale (70) (78).....	57
iii. Les souches d'origine minérale (78)	58
iv. Les souches d'origine biochimique et synthétique (78) (79).....	58
c. Les procédés de fabrication des médicaments homéopathiques.....	59
i. Fabrication de la teinture mère (80).....	59
ii. Principe de dilution (78) (81)	60
a) La dilution.....	60
b) La dynamisation.....	62
iii. Trituration (78) (81)	63
iv. Imprégnation (85).....	63
v. Les formes pharmaceutiques homéopathiques (76) (86).....	63
a) Les granules	63
b) Les globules	64
c) Les gouttes buvables	64

4.	La prescription de médicaments homéopathiques en France.....	65
a.	Prescripteurs et prescriptions (6) (68) (78) (79).....	65
i.	Les prescripteurs.....	65
ii.	Etablissement de l'ordonnance.....	65
iii.	Notion de terrain (79).....	67
iv.	Posologies (87) (70).....	67
b.	L'utilisation actuelle de l'homéopathie en France (88).....	68
II. La place de l'homéopathie dans la prise en charge des symptômes de la carence oestrogénique.....		69
1.	Intérêt de l'indication de l'homéopathie (6) (21).....	69
2.	Les dilutions hormonales (6) (61) (89) (69).....	69
3.	Les médicaments de terrain (6) (69) (79) (93).....	71
4.	Médicaments homéopathiques utilisés pour traiter les troubles liés à la ménopause....	76
a.	Troubles du cycle menstruel (6) (79) (73).....	76
i.	Traitements homéopathiques :.....	76
ii.	Médicaments en vente libre.....	77
b.	Troubles circulatoires.....	77
i.	Les bouffées de chaleur (6) (79) (87).....	77
a)	Traitements homéopathiques :.....	77
b)	Médicaments en vente libre.....	78
c)	Exemples d'interrogatoire médical.....	79
d)	Etudes homéopathiques.....	79
ii.	Hypertension artérielle spasmodique (79) (93).....	80
iii.	Céphalées et migraines (79) (93).....	80
c.	Les troubles neuropsychiques (93).....	80
i.	Les troubles de l'humeur (6) (79) (70).....	81
a)	Traitements homéopathiques.....	81
b)	Exemple d'interrogatoire médical.....	81
ii.	Troubles du sommeil.....	82
d.	Troubles ostéoarticulaires (21)(79).....	82

a) Traitements homéopathiques	82
b) Médicament en vente libre.....	83
e. Problèmes de peau (6) (79).....	84
f. La sécheresse vaginale (93)	84
III. Conseils du pharmacien pour les troubles de la ménopause.....	85
1. Rôle du pharmacien	85
2. Conseils sur l'utilisation de l'homéopathie (99) (100)	85
3. Conseils associés aux troubles de la ménopause (65).....	86
a. Bouffées de chaleur (101) (102)	87
b. Troubles psychiques (102).....	87
c. Troubles ostéoarticulaires (65).....	87
d. Problèmes de peau (102)	88
4. Commentaires d'ordonnances	89
Conclusion	93
Bibliographie	95

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Epaisseur de la muqueuse utérine. (3)	6
Figure 2 : Evolution de la glaire cervicale selon le cycle menstruel. (3)	6
Figure 3: Le cycle menstruel féminin (3)	8
Figure 4: Les différentes phases du rétrocontrôle ovarien (6)	9
Figure 5: Les étapes du cycle menstruel (8)	10
Figure 6: Différentes phases entourant la ménopause (11).....	13
Figure 7: Transformation périphérique des androgènes surrénaliens (18)	16
Figure 8: Risques de fractures chez la femme (33)	24
Figure 9: THS et prévention de l'ostéoporose post ménopausique (54)	43
Figure 10: Méthode des déconcentrations Hahnemanniennes (84)	60
Figure 11: Méthode des déconcentrations Korkoviennes (88)	62
Figure 12: Croix de Hering	66

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1:Interprétation de la densité osseuse selon le T-score	25
Tableau 2: Contre-indications aux THM.....	32
Tableau 3: Les oestrogènes disponibles par voie orale (47)	36
Tableau 4: Les oestrogènes disponibles par voie cutanée (47).....	37
Tableau 5 : La progestérone et les progestatifs disponibles (47)	38
Tableau 6: Les associations estroprogestives sequentielles disponibles(47).....	38
Tableau 7: Les associations oestroprogestives combinées continues disponibles(47).....	39
Tableau 8: Signes de surdosage et sous-dosage en oestrogènes	41
Tableau 9: Exemples de souches obtenues à partir de différentes partie de plante	56
Tableau 10: Rapport des dilutions et des concentrations (17)	61

Table des abréviations

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence national de la sécurité du médicament

CH : centésimale Hahnemannienne

DCI : dénomination commune internationale

DMO : densité minérale osseuse

DH : décimale Hahnemannienne

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone

EMI : épaisseur intima média

FSH : hormone folliculo-stimulante

LH : hormone lutéinisante

MG : macérât glycériné

SPM : syndrome prémenstruel

THM : traitement hormonal de la ménopause

THS : traitement hormonal substitutif

TM : teinture-mère

PA : principe actif

SERM : modulateur sélectif des récepteurs aux oestrogènes

SPM : Syndrome prémenstruel

g : gramme

cm: centimètre

mm : millimètre

Introduction

Durant la vie d'une femme de nombreuses variations hormonales ont lieu notamment à la puberté, durant les éventuelles grossesses et enfin à la ménopause.

La ménopause n'est pas une maladie mais un processus naturel qui se manifeste chez les femmes d'une cinquantaine d'années. Elle est précédée par une période dite de périménopause au cours de laquelle les règles deviennent irrégulières puis cessent complètement. On parle de ménopause lorsqu'il n'y a pas eu de règles pendant un an.

Elle est la conséquence de l'arrêt de fonctionnement des ovaires et s'accompagne de bouleversements hormonaux responsables de l'apparition d'un ensemble de symptômes variables plus ou moins gênants selon les femmes : bouffées de chaleur, insomnie, modification de la silhouette, sécheresse cutanée...

Cet état peut même provoquer ou aggraver certaines pathologies organiques telles que l'ostéoporose, les douleurs rhumatismales, les pathologies cardiovasculaires.

C'est le début d'une nouvelle phase dans la vie d'une femme. Etant donné l'espérance de vie actuelle, la femme vit presque la moitié de sa vie en période ménopausique.

Jusqu'en 2002, les traitements hormonaux substitutifs ont été largement prescrits. Bien qu'ils se soient avérés efficaces pour traiter les troubles liés à la ménopause, certaines études notamment anglaise et américaine ont révélé les risques potentiels liés à l'utilisation de ces traitements. En 2004, l'AFSSAPS a rédigé un rapport afin d'encadrer l'utilisation de ces traitements.

C'est pourquoi il est intéressant d'étudier des alternatives thérapeutiques et plus particulièrement l'homéopathie qui a pour avantage de ne pas avoir d'effets indésirables.

Dans un premier temps, je présenterai l'ensemble des troubles observés chez les femmes en période de ménopause. J'aborderai ensuite les traitements hormonaux de la ménopause associés à leur rapport bénéfices /risques pour enfin exposer de façon détaillée la place d'une alternative médicamenteuse qu'est l'homéopathie. Je monterai en quoi cette médecine est intéressante pour soulager les troubles liés à la ménopause.

Pour finir je conclurai sur la place du pharmacien au sein de cette thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE :

LES TROUBLES DE LA

MÉNOPAUSE

La vie des femmes est rythmée par différentes étapes physiologiques dont la ménopause. Afin de mieux la comprendre, il est important de bien connaître le fonctionnement du cycle menstruel de la femme.

I. Physiologie du cycle menstruel de la femme

1. Le cycle menstruel : généralités (1)

Le cycle menstruel correspond à l'ensemble des phénomènes physiologiques périodiques qui se déroulent entre deux menstruations, préparant ainsi l'organisme à la fécondation et à la gestation.

Les menstruations ou « règles » proviennent de la desquamation de la partie superficielle de l'endomètre suite à des phénomènes vasculaires locaux en rapport avec la cessation du fonctionnement du corps jaune. Elles se manifestent par un écoulement sanguin par les voies génitales et traduisent les modifications physiologiques du cycle menstruel de la femme en absence de grossesse.

Le cycle menstruel est la période qui s'écoule entre le premier jour des règles et le premier jour des règles suivantes. Il commence à la puberté et se répète jusqu'à la ménopause, en dehors des périodes de grossesse. Il s'achève à la ménopause par épuisement des follicules ovariens.

La durée d'un cycle menstruel est en moyenne de 28 jours.

En période préménopausique il y a un allongement de la durée des cycles à une moyenne de 44 jours. C'est l'arrêt de la fonction menstruelle qui traduira la ménopause.

La physiologie du cycle menstruel met en jeu des interactions complexes entre :

- Des glandes : hypothalamus, hypophyse et ovaires.
- Et des organes cibles : utérus plus précisément au niveau de l'endomètre et du col de l'utérus mais aussi avec le vagin et les seins.

Ces interactions complexes sont responsables de changements physiologiques sur l'appareil reproducteur féminin.

2. Les principaux acteurs du cycle

a. Les glandes (1) (2)

i. L'hypothalamus

L'hypothalamus est une petite région du cerveau qui est le centre de coordination de toute l'activité génitale féminine. Il reçoit sans cesse des informations de nature nerveuse et chimique.

Il sécrète de façon pulsatile une hormone : la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone ou Gonadolibérine) commande la sécrétion de FSH et de LH en agissant sur l'hypophyse.

La régulation se fait par un système de rétrocontrôle. De plus l'hypothalamus est relié au système nerveux dont il reçoit des informations tel que le stress, des perturbations psychologiques, des pathologies, certains médicaments (pilules contraceptives) ou substances (cigarette) qui peuvent modifier la physiologie de la femme.

ii. L'hypophyse

Située à la base du cerveau, l'hypophyse reflète la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus.

Elle sécrète plusieurs hormones dont les gonadotrophines ou gonadostimulines :

- La FSH (hormone folliculo-stimulante) qui permet le développement des follicules ovariens qui sécrètent alors des œstrogènes.
- La LH (hormone lutéinisante) qui déclenche l'ovulation à partir d'un follicule arrivé à maturité complète et développe le corps jaune à partir du sac du follicule rompu. Celui-ci fabrique œstrogènes et progestérone.

La FSH et LH présentent des pics de sécrétion en milieu de cycle, leur sécrétion décroît ensuite jusqu'aux menstruations.

iii. Les ovaires

Les ovaires ont une double fonction :

- Provoquer la maturation du follicule dominant libérant ainsi l'ovocyte pour la fécondation.
- Fabriquer des hormones : des œstrogènes (œstradiol) et de la progestérone.

Ces hormones agissent sur la féminisation (apparition des caractères sexuels secondaires), la maturation cérébrale et le cycle utérin.

→ **Les œstrogènes :**

Ils sont sécrétés par le follicule en croissance puis par le corps jaune. La sécrétion culmine 24 à 36 h avant l'ovulation. Les œstrogènes sont responsables de la filance de la glaire cervicale et du début du développement de la muqueuse utérine.

Œstrogène : « génère l'œstrus », génère le comportement sexuel.

→ **La progestérone :**

C'est une hormone permettant la gestation. Elle est sécrétée par le corps jaune en 2^{ème} partie de cycle. Elle accentue les modifications de la muqueuse utérine, préparant ainsi à la gestation. La progestérone n'a d'action sur l'endomètre que s'il a été au préalable imprégné par les œstrogènes. Elle est également responsable de la hausse de la température observée en 2^{ème} partie de cycle.

La régression du corps jaune en fin de cycle entraîne la chute du taux d'hormones. L'endomètre n'étant plus stimulé, il se détruit, ce sont les règles.

b. Les organes cibles

i. L'endomètre (1) ((2))

C'est l'organe cible qui va subir le maximum de modifications sous l'action des stéroïdes ovariens.

Sous l'action de l'œstradiol lors de la phase pré-ovulatoire il y a prolifération de l'endomètre.

Puis en phase post-ovulatoire, la progestérone a un rôle de maturation qui ne peut s'appliquer que sur une muqueuse d'épaisseur suffisante préalablement préparée par les œstrogènes.

Sous l'influence de la progestérone, l'endomètre s'épaissit, se vascularise, se prépare ainsi à la nidation.

Toutefois lorsqu'il n'y a pas fécondation, la progestérone chute, la muqueuse utérine se détruit entraînant le saignement des règles. Ces modifications permettent d'accueillir un éventuel embryon (Figure 1).

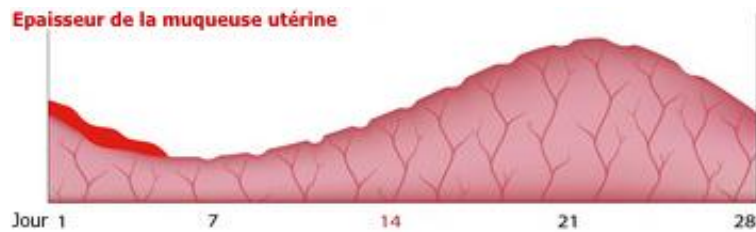


Figure 1 : Epaisseur de la muqueuse utérine. (3)

ii. *Le col de l'utérus (1) (2)*

La glaire cervicale est produite par les glandes du canal cervical en période pré-ovulatoire. Elle va subir des modifications sous l'effet des hormones ovariennes.

Sous l'influence des œstrogènes, en phase pré-ovulatoire, il va y avoir un élargissement des mailles de la glaire, elle sera abondante, filante, claire rendant le passage des spermatozoïdes possible lors de l'ovulation.

Puis lors de la phase post-ovulatoire sous l'influence de la progestérone il y a un resserrement des mailles de la glaire, rendant impossible le passage des spermatozoïdes (Figure 2).



Figure 2 : Evolution de la glaire cervicale selon le cycle menstruel. (3)

iii. *Le vagin (1) (2) (3)*

Tout comme l'endomètre et le col de l'utérus, le vagin est très sensible aux variations des hormones ovariennes.

En phase pré-ovulatoire, les œstrogènes ont une action de régénération, de prolifération et de maturation de l'épithélium vaginal.

Dans la période post-ovulatoire, la progestérone a une action de destruction et de desquamation des couches superficielles de l'épithélium vaginal.

iv. Les seins (1) (2) (4)

L'œstradiol est l'hormone qui permet la différenciation et la prolifération des canaux galactophoriques. Elle permet aussi le développement du tissu conjonctif entourant les canaux galactophores qui sont aussi sensibles à l'action des œstrogènes. Ceci peut provoquer un œdème interstitiel induisant une douleur superficielle au niveau de la poitrine.

La progestérone agit au niveau de la partie distale du galactophore en permettant sa différenciation en acinus.

3. Les phénomènes folliculaires au cours du cycle

a. Phase pré ovulatoire : phase folliculaire (1) (2)

Il s'agit de la première phase du cycle et débute le premier jour des règles jusqu'au pic d'ovulation.

Sa durée est variable, selon les femmes. Elle aboutit au recrutement d'un follicule mature.

En début de cycle, la croissance folliculaire est sous le contrôle de FSH qui initie la production d'œstradiol par les cellules de la thèque interne et de la granulosa. Ainsi, l'action combinée de FSH et des concentrations croissantes d'œstradiol vont permettre la croissance et le recrutement d'un follicule dominant unique pouvant conduire à l'ovulation.

Lorsque le follicule est arrivé à maturation, il produit un pic sécrétoire d'œstradiol déclenchant le pic de LH à l'origine de l'ovulation. L'augmentation de la LH va promouvoir la lutéinisation des cellules de la granulosa du follicule dominant ainsi que la production de progestérone.

La LH va également stimuler la production des androgènes par les cellules de la thèque. Celles-ci vont localement contribuer à accélérer l'atrophie des follicules non recrutés et aussi avoir un effet sur la libido.

b. L'ovulation

Elle survient au milieu du cycle menstruel bien qu'il y ait de grandes variations entre les femmes voire pour une même femme d'un cycle à l'autre. Le pic de LH qui survient environ 10 à 24 heures avant l'ovulation semble le meilleur indicateur de sa survenue. Il va être à l'origine d'une série d'événements pour au final libérer un ovocyte qui pourra être fécondé.

c. Phase post-ovulatoire : phase lutéale

Elle est caractérisée par une augmentation de la production de progestérone par les cellules de la granulosa ainsi que dans la thèque dès les trois premiers jours après l'ovulation. Une augmentation de l'angiogénèse induite par l'interaction de la LH et des facteurs de croissance produits par les cellules de la granulosa au cours de la luténisation, comme le VEGF, constitue un des phénomènes marquants de la formation du corps jaune. Celui-ci ne constitue pas une entité fonctionnellement autonome et reste dépendant de la sécrétion des gonadotrophines (LH).

La progestérone atteint un pic de sécrétion environ 8 jours après le pic de LH (21^{ème} jours du cycle). En absence de fécondation, le corps jaune décline rapidement, 9-11 jours après l'ovulation.

Au cours d'un cycle normal, la durée de la phase lutéale est toujours proche du 14^{ème} jour.

Durant toute la phase lutéale, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, LH et FSH reste basse en raison du rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone, l'oestradiol et l'inhibine A. (Figure 3)

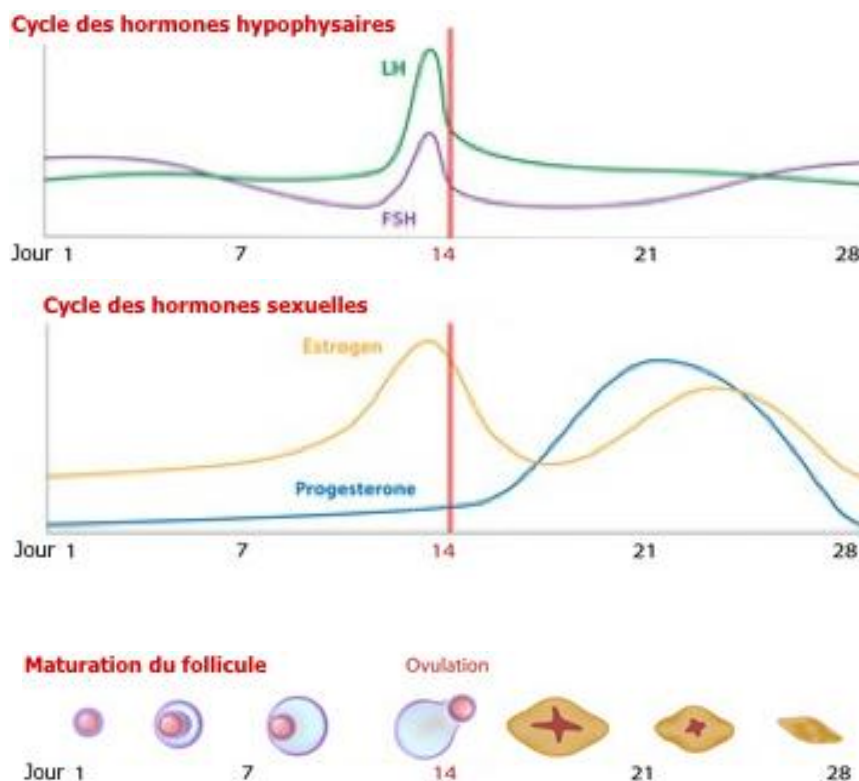


Figure 3: Le cycle menstruel féminin (3)

4. Le rétrocontrôle ovarien du cycle hypophysaire

Les différentes phases du rétrocontrôle ovarien sont résumées dans la figure 4 :

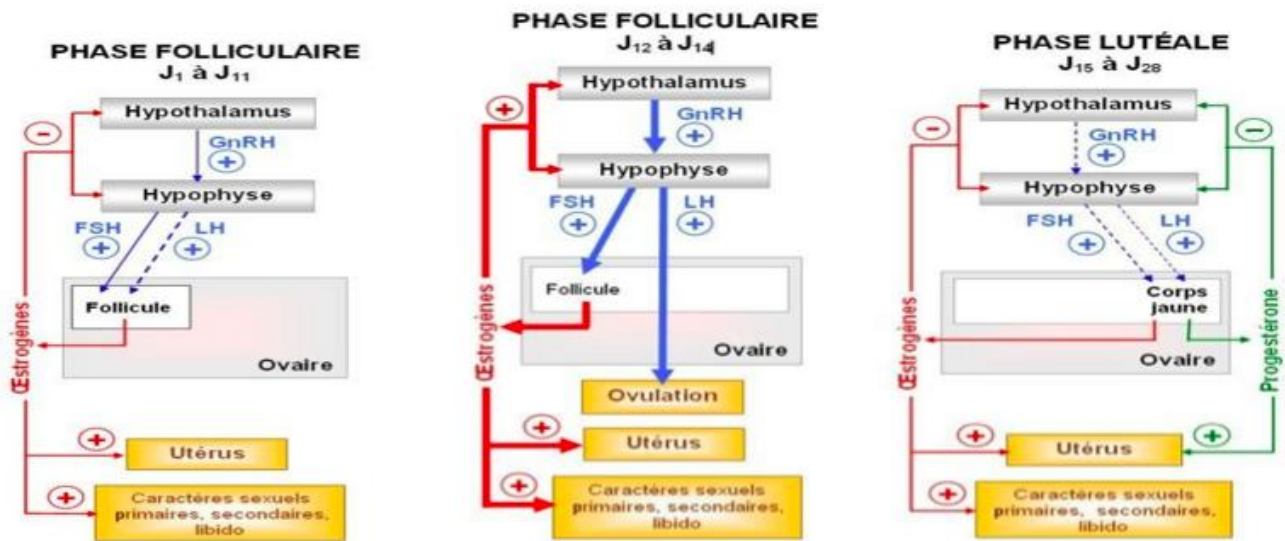


Figure 4: Les différentes phases du rétrocontrôle ovarien (6)

a. En phase folliculaire (1) (5)

Sous l'effet de FSH des follicules commencent leur développement, ils produisent des œstrogènes qui exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ceci induit une diminution de FSH qui arrête le développement des follicules non recrutés, ainsi seul le follicule dominant poursuit sa croissance.

b. En phase pré-ovulatoire (1) (5)

Quand le follicule dominant arrive à maturation il produit un pic d'œstrogènes, ceci va exercer un rétrocontrôle positif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire induisant un pic de FSH et surtout un pic de LH à l'origine de l'ovulation. Le follicule se transforme alors en corps jaune.

c. En phase lutéale (1) (5)

Le corps jaune produit des œstrogènes en moindre quantité ainsi que de la progestérone ce qui exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Ceci provoque une baisse de FSH et LH qui se maintiennent à faible concentration pendant toute la fin du cycle.

En absence de fécondation, en fin de cycle, le corps jaune dégénère, il y a chute des sécrétions hormonales et donc absence de rétrocontrôle négatif, ce qui permet une augmentation nouvelle de FSH et le déclenchement d'un nouveau cycle.

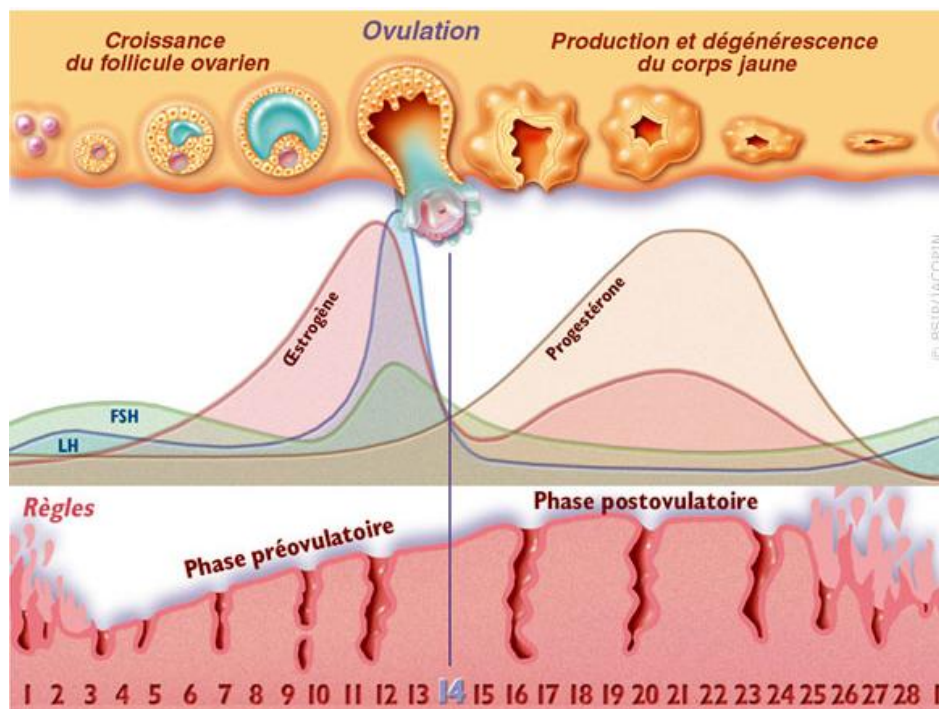


Figure 5: Les étapes du cycle menstruel (8)

II. La ménopause

La ménopause est une étape normale de la vie d'une femme. Ce n'est pas une pathologie, mais un état physiologique, qui marque la fin de la fertilité.

1. Définitions

a. Préménopause (6) (7)

La préménopause est un terme anciennement employé par les praticiens français pour désigner la période qui précède la ménopause et qui se manifeste par un dérèglement des cycles menstruels et/ou l'apparition d'une symptomatologie.

Lors du premier congrès mondial sur la ménopause en 1976. Il a été décidé de réunir le terme de préménopause avec celui de péri ménopause afin d'éviter toute confusion avec le terme anglais de « premenopause » représentant toute femme depuis la puberté jusqu'à la ménopause. Cette période de préménopause s'installe donc dans la définition de la péri ménopause.

Dans un souci d'uniformisation, le terme français de pré ménopause disparaît pour laisser place à celui de péri ménopause.

b. Péri ménopause (8) (9)

Étymologiquement, la péri ménopause est la période de durée variable entourant la ménopause.

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la péri ménopause est « la période précédant la ménopause, lorsque apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant la ménopause et se poursuivant un an au-delà de l'arrêt des menstruations. »

D'après la Massachusetts Women's Health Study, qui constitue la plus vaste étude de la péri ménopause, l'âge moyen d'entrée en péri ménopause est de 47 ans.

La durée moyenne de la péri ménopause est d'environ 4 ans.

c. Ménopause (8)

Le terme ménopause issu du grec « mēnos » signifiant mois, relatifs aux menstruations et « pausis » : cessation, signifie « cessation des règles ».

La ménopause est un processus naturel qui se définit par perte de l'activité folliculaire ovarienne. (OMS 1996).

Sa date n'est pas évidente à déterminer, elle est posée rétrospectivement après une période de 12 mois d'aménorrhée.

En effet l'arrêt des règles est rarement brutal, une longue phase d'irrégularité menstruelle plus ou moins longue le précède.

Afin d'affirmer le diagnostic de la ménopause il doit y avoir au moins un an sans menstruations.

L'âge moyen de la ménopause naturelle est aux alentours de 50 ans. Cet âge apparaît assez stable au cours des siècles et ne semble pas être modifié de nos jours.

Quand la ménopause survient avant l'âge de 40 ans, il s'agit de ménopause précoce. Si celle-ci survient qu'après 55 ans, le terme ménopause retardée est utilisé.

Il existe aussi la ménopause artificielle (iatrogène) qui peut être chirurgicale après une hystérectomie totale ou due à la radiothérapie ou la chimiothérapie.

Certains facteurs environnementaux peuvent être à l'origine d'une avance de l'âge de la ménopause, comme par exemple le tabac qui avance de 1 à 2 ans l'âge moyen de la ménopause.

d. Post ménopause (10)

La postménopause ou ménopause confirmée correspond à la période de la vie de la femme qui va s'écouler après l'arrêt définitif des menstruations.

Cette période représente un arrêt définitif du fonctionnement des ovaires, il n'y a donc plus de sécrétions hormonales.

Depuis plusieurs années la durée de la post ménopause s'allonge, due à une augmentation de la durée de vie, soit environ une trentaine d'années, presque autant que l'activité génitale.

La ménopause peut donc être représentée ainsi (Figure 6)

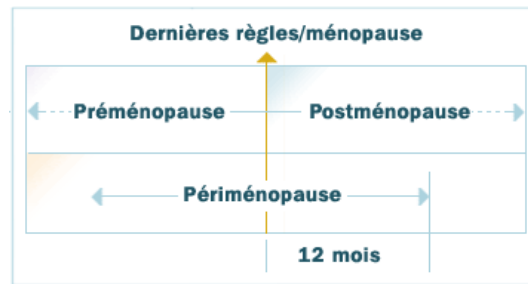


Figure 6: Différentes phases entourant la ménopause (11)

2. Diagnostic (11) (12) (13)

Le diagnostic de la ménopause est établi rétrospectivement après 1 an sans menstruation associé le plus souvent à des bouffées de chaleur survenant autour de l'âge de 50 ans.

Aucun dosage hormonal n'est nécessaire à ce diagnostic. Cependant différents examens permettent de confirmer le diagnostic de la ménopause avant les 12 mois d'aménorrhée pour les femmes souffrant de symptômes climatiques importants.

Selon le cas, il sera effectué:

- Le test à la progestérone négatif : il consiste à prendre un progestatif pendant 10 jours par mois durant 3 mois, s'il y a absence de saignement à l'arrêt du progestatif cela signe une hypoestrogénie installée représentative de la ménopause.
- Pour les patientes hystérectomisées ou sous traitement contraceptif induisant l'aménorrhée, le diagnostic de la ménopause est parfois difficile à affirmer. Elle sera suspectée lorsque la concentration d'oestradiol sera inférieure à 20pg/ml et le taux de FSH supérieur à 40 UI/ml. En cas de prise de contraceptif oral oestroprogestatif, le dosage de FSH devra se faire le jour précédant la reprise de la pilule.
- Pour les patientes sous macroprogestatif à action anti-gonadotrope, il est souvent nécessaire d'interrompre la prise de progestatif pendant une durée d'un mois minimum avant de réaliser les dosages hormonaux et/ou d'effectuer un test à la progestérone.

Une aménorrhée avant l'âge de 45 ans nécessite le dosage systématique des hormones. Si elle survient avant l'âge de 40 ans, cela peut être le signe d'une insuffisance ovarienne prématurée.

En officine, pour diagnostiquer la ménopause il existe un autotest Ophrys ménotest[®] qui détecte un taux de FSH supérieur à 25 mUI/ml. Un test positif doit être confirmé par un autre test effectué 5 à 7 jours plus tard, car il y a possibilité d'une reprise de l'activité ovarienne en période de périménopause. Si deux tests sont positifs, la femme est probablement en ménopause.

3. Hormonologie

De la puberté à la périménopause, le fonctionnement des organes sexuels est normal, les ovaires sont actifs et les sécrétions hormonales suivent le cycle sexuel classique.

a. Périménopause (14) (15)

Tout au long de la vie et jusqu'à la ménopause, le nombre de follicule s'épuise progressivement quelque soit le nombre de grossesses ou la prise éventuelle d'oestrogénostatifs.

A la périménopause, il y a une atrophie folliculaire progressive ce qui engendre des perturbations hormonales.

La périménopause évolue en deux phases.

➤ Cycles raccourcis avec syndrome d'hyperoestrogénie prédominant

Ce stade correspond à une altération des phénomènes de recrutement et de dominance folliculaire. Ceci est associé à une diminution de la sécrétion de l'inhibine B particulièrement accrue à partir de 40 ans. Il s'en suit une augmentation de FSH ayant pour conséquence :

- Une maturation accélérée de nombreux follicules induisant un raccourcissement du cycle au dépend de la phase folliculaire.
- Une augmentation de l'œstradiolémie en phase préovulatoire et lutéale. Celle-ci est liée au phénomène de maturation multi folliculaire ainsi qu'à une augmentation de l'activité de l'aromatase dans les cellules de la granulosa sous l'effet des taux croissants de FSH. Cette hyperoestrogénie s'exprime cliniquement par un syndrome prémenstruel (SPM). Elle peut aussi aggraver des pathologies gynécologiques.

Au cours de cette phase les ovulations sont de moins bonne qualité et le corps jaune qui en résulte est dit « inadéquate » c'est-à-dire incapable de sécréter suffisamment de progestérone, ce qui aggrave encore le SPM.

➤ *Irrégularités menstruelles avec syndrome d'hypoestrogénie prédominant*

Au fur et à mesure du vieillissement ovarien, les follicules deviennent de plus en plus résistants aux gonadotrophines. L'intensité de ce phénomène varie d'un follicule à l'autre, si bien que certains n'auront plus la capacité de répondre à la FSH alors que d'autres au contraire auront une hypersensibilité à cette gonadotrophine.

Ainsi la longueur des cycles sera variable selon qu'il y ait ou non maturation folliculaire terminale ou pas.

Deux phénomènes qui pourront alors s'alterner :

- Présence d'un hypofonctionnement ovarien prédominant avec syndromes d'hypoestrogénie : se manifestent alors tous les symptômes associés à la ménopause : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, troubles du sommeil, de l'humeur, troubles génitaux, urinaires et début de déminéralisation.
- Présence de phase d'hyperstimulation endogène responsable d'un SPM : de façon aléatoire, du fait d'une sensibilité accrue à FSH, une maturation plurifolliculaire peut avoir lieu entraînant une hyperestrogénie voire éventuellement une ovulation.

L'alternance de ces différents états d'hyperestrogénie et d'hypoestrogénie peut engendrer chez certaines femmes une altération considérable de la qualité de vie.

b. Postménopause(14) (16)

La ménopause s'installe lorsque le nombre de follicules atteint le seuil critique d'environ 1000 follicules, en moyenne vers l'âge de 51 ans.

En ménopause confirmée, le taux des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH est élevée, reflet de l'atrésie folliculaire, et liée à la chute de la sécrétion de l'inhibine B., puis des stéroïdes sexuels et notamment de l'œstradiol.

La production ovarienne d'œstradiol est compensée par une augmentation de la transformation périphérique (tissus adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, notamment de l'androstènedione en estrone (E1).(Figure 7)

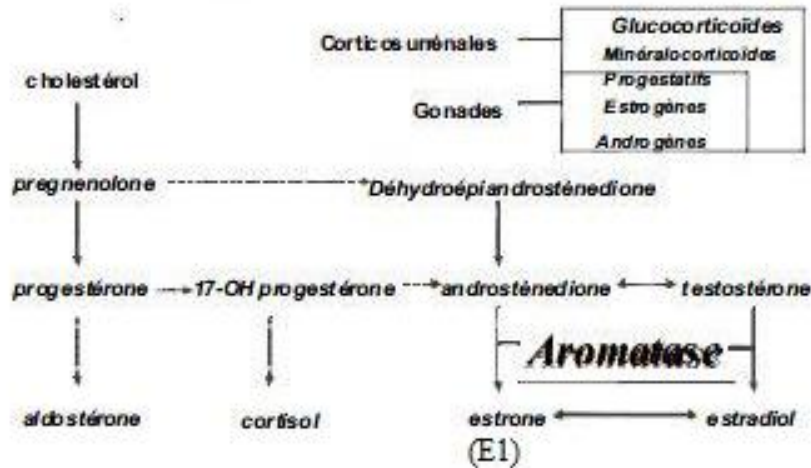


Figure 7: Transformation périphérique des androgènes surrénaliens (18)

En ménopause confirmée, l'origine ovarienne des oestrogènes est faible mais n'est pas nulle. Le corps ne s'arrête donc jamais entièrement de fabriquer des œstrogènes, mais sa production diminue à des concentrations insuffisantes pour provoquer des menstruations.

En post-ménopause, la production d'oestradiol n'est donc plus que la conséquence de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens. Cette imprégnation oestrogénique résiduelle peut varier d'une femme à l'autre, essentiellement fonction du degré d'adiposité et de la capacité d'aromatation des androgènes par le tissu graisseux.

4. Conséquences de la ménopause (17)

La ménopause est un processus naturel dans la vie d'une femme qui se caractérise par un arrêt définitif des fonctions de l'ovaire. Outre la perte de la fonction de reproduction, des troubles cliniques et/ou biologiques apparaissent. Ils sont liés à la carence hormonale et surviennent à court, moyen ou long terme.

a. Effets à court terme

A court terme différents troubles fonctionnels peuvent apparaître.

i. Des troubles du cycle (6)

La modification des menstruations est la manifestation la plus fréquente de la péri-ménopause et concerne 70 à 90% des femmes pendant cette période. Elle est liée aux

variations hormonales qui ont lieu en péri-ménopause. Les cycles peuvent se raccourcir ou s'allonger, une aménorrhée plus ou moins longue peut survenir.

Le volume des règles varie de peu abondant à très abondant. L'aspect rouge et abondant des règles est signe d'une hyperestrogénie. Ainsi le risque d'hyperplasie endométriale et de fibrome existe.

La raréfaction des cycles avec des pertes marron reflète une hypoestrogénie avec atrophie endométriale.

Il peut aussi y avoir des saignements hors des règles c'est-à-dire des métrorragies.

ii. Des manifestations vasomotrices (6) (11) (18) (19) (20) (21)

Souvent au premier plan, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil.

a) Description

Ces signes cliniques sont décrits comme la survenue de montée de température corporelle.

Les bouffées vasomotrices sont marquées par une sensation de chaleur de la face et du cou, qui peut s'étendre au thorax voire se généraliser. Elles peuvent être accompagnées de sueurs, de palpitations, de rougeur du visage, d'angoisse.

Elles apparaissent souvent de façon brutale, peuvent être extrêmement violentes et durent de quelques secondes à quelques minutes. Elles se terminent quelques fois par des tremblements voir même des frissons, avec sensation de froid.

b) Physiologie:

On a pu montrer l'influence de la carence oestrogénique dans la survenue des bouffées de chaleurs.

Le mécanisme physiopathologique des bouffées de chaleur n'est pas encore totalement élucidé.

Une relation a été établie entre les systèmes dopaminergiques et les bouffées vasomotrices. La dopamine participe au contrôle de la thermorégulation et de la libération de LH, qui pourrait avoir un rôle dans ces bouffées. Il semblerait que cela soit le déséquilibre hormonal de la période péri-ménopause avec la chute des œstrogènes qui perturbe les systèmes neuronaux en

particulier dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergiques qui régulent la température corporelle.

Les bouffées de chaleur seraient donc la conséquence d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme des catécholamines, en particulier la dopamine, associé à un désordre central de la thermorégulation.

c) Fréquence, intensité

Les bouffées de chaleur sont la conséquence de l'hypoœstrogénie et sont très symptomatiques. La survenue de ces bouffées vasomotrices est diurne et/ou nocturne.

La survenue nocturne entraîne des troubles du sommeil et une fatigue, et la survenue diurne est responsable de gêne sociale et professionnelle.

Leur fréquence d'apparition est variable avec une gêne ressentie et une intensité variable selon les femmes. Selon des études leur fréquence varie de 40 à 80% dans les mois suivant l'arrêt des menstruations mais tend néanmoins à diminuer avec les années suivant l'aménorrhée.

Certains facteurs favoriseraient la survenue des bouffées de chaleur notamment: un niveau socioéconomique bas, le tabagisme, la consommation d'alcool, une ménopause tardive (>52 ans), la puberté tardive (>12 ans), une ménopause artificielle (chirurgicale ou médicamenteuse).

Certains médicaments peuvent induire des bouffées de chaleur, notamment le Tamoxifène, les anti-aromatase, et certains SERMs (modulateurs des récepteurs œstrogéniques) comme le Raloxifène prescrit dans l'ostéoporose.

Une étude prospective de 9 ans (20) faite sur des femmes australiennes de 45 à 55ans a démontré que 80% d'entre elles souffraient de bouffées de chaleur l'année suivant l'arrêt des menstruations tandis que seules 40% s'en plaignent au bout de 3 ans et 20% au bout de 5 ans.

À long terme les troubles vasomoteurs diminuent, l'organisme s'habitue à la carence en œstrogènes.

iii. Des troubles neuropsychiques (16) (22)

Des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont variables, de type irritabilité, anxiété, insomnie sont souvent observés et sont parfois à l'origine d'une authentique dépression.

Ces troubles peuvent apparaître aussi bien en cas d'hyperœstrogénie que d'hypœstrogénie. C'est le dérèglement hormonal qui entraîne ces symptômes.

L'enquête sur les «premiers signes» montre que 60% des femmes souffrent de troubles du sommeil de type d'insomnie.

Les troubles du comportement peuvent être de plusieurs types :

- L'asthénie est rapportée dans 60% des cas.
- L'anxiété (60%), motivant dans un tiers des cas la prescription d'anxiolytiques.
- L'irritabilité (60%), encore appelée nervosité.
- La dépression, la tristesse (25%), justifiant 10% de prescription d'antidépresseurs

iv. Modifications de la peau et des phanères

➤ Structure de la peau (23)

- L'épiderme recouvert d'un film protecteur lipidique et d'une couche cornée qui a un effet barrière contre les agressions des agents extérieurs. C'est un épithélium composé de kératinocytes dont le rôle est d'assurer la synthèse de kératine, protéine protectrice. Il y a des mélanocytes qui sécrètent la mélanine, responsable de la pigmentation de la peau. Enfin, les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme sont responsables de l'immunité.
- Le derme est un tissu de nutrition et de soutien (tissus conjonctif). Il est composé de fibroblastes, de fibres de collagène et de fibres élastiques. Le derme est un tissu richement vascularisé par des vaisseaux sanguins et innervé par les nerfs de la peau.
- L'hypoderme est la couche la plus profonde. C'est à la fois un tissu conjonctif et adipeux. Il est constitué de cellules graisseuses : les adipocytes.

➤ La peau et ses annexes

La peau présente des annexes représentées par les phanères : ongles, poils, cheveux.

Ces annexes sont riches en kératine, en glandes sudoripares sécrétant la sueur, et en glandes sébacées produisant le sébum, film protecteur à la surface de la peau.

➤ Conséquences de la ménopause au niveau de la peau et des phanères(16) (17)

Les évolutions du statut hormonal de la femme en préménopause puis en post ménopause vont provoquer des modifications cutanées, qui varient avec les prédispositions génétiques de chaque femme.

La peau représente un tissu cible des hormones stéroïdiennes et particulièrement des androgènes.

Les oestrogènes et surtout la progestérone sont des substances anti-androgènes. En effet la progestérone inhibe la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (substance active) par action compétitive au niveau de la 5 α -réductase.

En période de périménopause, la diminution des concentrations de progestérone entraîne une levée de l'inhibition de la 5- α réductase et donc une augmentation de la production de dihydrotestostérone à partir de la testostérone ainsi que les manifestations périphériques d'hyperandrogénie observées chez certaines patientes.

Cliniquement, selon la prédisposition génétique de chaque femme, l'hyper androgénie se manifeste de la façon suivante :

- Des poussées d'acné et/ou hyper séborrhée du cuir chevelu et du visage.
- L'accentuation d'une hypertrichose c'est-à-dire un développement anormal du système pileux généralement localisé sur la lèvre supérieure, le menton et/ou les joues.
- Une séborrhée du cuir chevelu qui peut favoriser dans certains cas une alopécie.

À plus ou moins long terme, l'activité des récepteurs androgéniques de la peau et de ses annexes diminue. La production de sébum s'interrompt, la poussée des poils des membres se ralentit tandis que parallèlement, la pilosité pubienne et des aisselles se raréfie.



Hypertrichose



Acné

À la ménopause les modifications cutanées rencontrées sont la traduction du vieillissement cutané. En plus du vieillissement cellulaire physiologique des cellules de la peau et du vieillissement photo-induit par les rayonnements UV du soleil, en période de ménopause, la carence oestrogénique est un facteur responsable de l'accélération du vieillissement cutané.

L'absence d'oestrogènes a une conséquence cellulaire directe, les fibroblastes présentant des récepteurs aux oestrogènes à leur surface, deviennent moins nombreux et s'altèrent : le derme s'atrophie.

Le renouvellement cellulaire ralentit, l'épaisseur de l'épiderme diminue, la peau devient plus claire, plus fine, le teint s'éclaircit et les rides sont plus nombreuses.

La teneur en collagène et en élastine diminue, la peau devient sèche au toucher avec une sensation de sécheresse cutanée, de brûlures et de tiraillement. De plus la perte en eau s'accélère due à un épaissement de la couche cornée et le derme se déshydrate.

v. Troubles génito-urinaires

➤ Modification de la muqueuse vulvo-vaginale (17) (16)

Au niveau des muqueuses, la vulve étant sous la double dépendance de la sécrétion oestrogénique et androgénique, celle-ci subit des modifications lentes et progressives bien que les hormones androgènes persistent en post ménopause. La carence en oestrogènes durant la ménopause induit un assèchement de la vulve, une pâleur expliquée par une baisse de la vascularisation. La chute de la teneur en fibre de collagène modifie le relief de la vulve avec un amincissement des grandes et des petites lèvres et un rétrécissement de son orifice.

Au niveau du vagin, l'épithélium subit des modifications rapides et précoces suite à la diminution des oestrogènes. On observe un amincissement, une fragilité ainsi qu'une sécheresse vaginale à l'origine de dyspareunies (rapport sexuels douloureux). Il existe aussi un rétrécissement de l'orifice externe du col de l'utérus avec un aspect punctiforme.

Cette atrophie de la muqueuse vaginale s'accompagne d'une carence en glycogène qui conduit à une disparition quasi complète des lactobacilles ainsi qu'une modification du pH vaginal favorisant la prolifération de germes pathogènes. La flore microbienne est perturbée, pouvant être à l'origine de cystite infectieuse.

➤ *Modification du tractus urinaire (17) (24)*

Tout comme le vagin, la couche superficielle du tissu cellulaire de l'urètre et de la vessie est sous l'influence des œstrogènes.

À la ménopause, ce tissu va s'amincir et perd de son élasticité favorisant la survenue d'infections urinaires. L'atrophie du système urinaire peut provoquer des dysuries, des pollakiuries et des cystites à répétition.

L'ensemble de ces modifications peut-être à l'origine d'irritations ou prurits vulvo-vaginal, de brûlures vulvaires, de troubles urinaires, de dyspareunies de douleurs post-coïtales voir d'une augmentation des infections telles que les vulvo-vaginites.

vi. Modification de la silhouette (16) (25) (26)

Grand nombre de femmes pensent et tiennent pour responsable la ménopause de leur prise de poids.

Néanmoins la prise de poids chez les femmes ménopausées est très peu influencée par la ménopause. En effet plusieurs études montrent une augmentation progressive du poids en fonction de l'âge sans rupture de la courbe au moment de l'arrêt des menstruations.

Durant cette période, l'importance du gain pondéral observé dépend essentiellement de la diminution de l'activité physique. Plutôt qu'une augmentation de poids, c'est surtout une modification de la composition corporelle avec une perte de masse musculaire liée à la diminution progressive de l'activité physique.

La masse musculaire est le principal responsable du métabolisme de base c'est-à-dire les dépenses énergétiques totales d'une journée ainsi que le site majeur de consommation de substrats lipidiques. La perte de masse musculaire diminue à la fois le métabolisme de base et la possibilité d'oxyder les lipides.

On note que la perte de masse musculaire commence vers 40 ans et s'accélère au moment de la ménopause : entre 20 et 80 ans la femme perd environ 35 à 40 % de la masse musculaire.

De plus, la carence oestrogénique observée à la ménopause influence une modification de la répartition des graisses avec des graisses localisées au niveau de l'abdomen.

On parle de répartition des graisses androïde qui est un facteur de risque cardiovasculaire. La silhouette est donc modifiée.

La prise de poids observée résulte d'un déséquilibre entre les entrées alimentaires et les dépenses énergétiques.

Il est important de préciser aux femmes que la prise de poids à la ménopause se prévient mieux que ne se traite. Les femmes devront donc rapidement adopter une hygiène de vie et une conduite alimentaire adaptée afin d'éviter la survenue de graisse abdominale à l'origine d'une modification de la silhouette.

b. Effets à long terme de la carence oestrogénique

i. Manifestations ostéoarticulaires (16) (27) (28) (29) (30)

Chez la femme comme chez l'homme, dès l'âge de 30-35ans, la masse osseuse totale diminue de façon régulière.

A la ménopause, la carence oestrogénique induit des modifications du remodelage osseux. Il y a une augmentation de l'activité ostéoclastique ce qui provoque une perte progressive osseuse plus ou moins importante selon les femmes. Ceci peut conduire à un état de fragilité suffisant pour entraîner des fractures à l'occasion de traumatismes mineurs.

Cette perte osseuse commence en péri-ménopause et s'accélère après la ménopause aboutissant à une ostéopénie voir à une ostéoporose.

a) Définition de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette qui se caractérise par une fragilité osseuse excessive liée à une diminution et une modification de la microarchitecture osseuse exposant à un risque accru de fractures. (OMS 1994)

Le tissu osseux est en remodelage permanent avec alternance de formation et de résorption tissulaire. La solidité de l'os résulte d'un équilibre entre l'action des ostéoblastes qui solidifient l'os et des ostéoclastes qui le fragilisent par le biais de la résorption osseuse.

En post ménopause, il y a une augmentation de l'activité des ostéoclastes qui est un des déterminants majeurs de l'ostéoporose.

L'ostéoporose est un enjeu majeur de santé publique, puisqu'on estime à 200 millions le nombre de personnes souffrant de cette pathologie dans le monde. Cette maladie concerne jusqu'à 30 % des femmes ménopausées en Europe.

b) Facteurs de risques

Les facteurs de risques de l'ostéoporose sont :

- ménopause avant 40 ans,
- antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme, ou chez un parent au premier degré,
- masse adipeuse faible : IMC <19kg/m²,
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse),
- consommation de tabac et d'alcool,
- déficit en calcium et vitamine D,
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypo-gonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie).

c) Les types de fractures

Les fractures ostéoporotiques les plus fréquentes sont : les fractures vertébrales, du poignet de l'avant-bras et les fractures du col du fémur. (Figure 8)

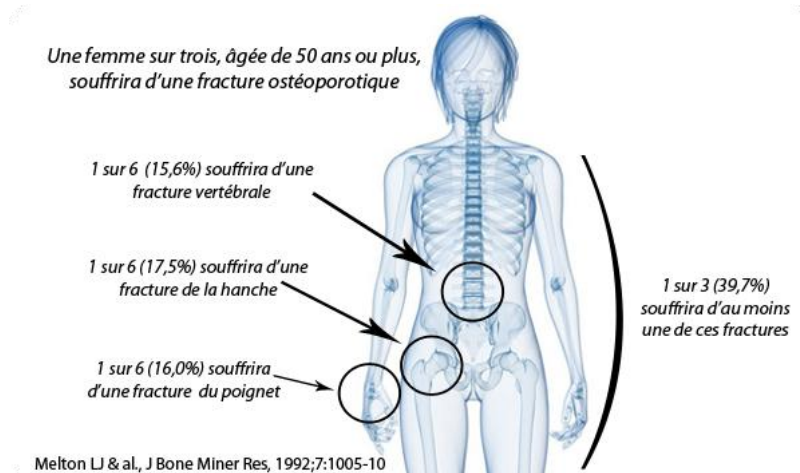


Figure 8: Risques de fractures chez la femme (33)

d) Diagnostic de l'ostéoporose

Le risque de fracture, est évalué en fonction de la densité minérale osseuse (DMO), mesurée par ostéodensitométrie. C'est l'examen radiologique de référence qui permet de diagnostiquer de manière précoce l'ostéoporose et ainsi le risque de fracture chez les femmes.

C'est plus précisément la densitométrie par absorptiomètre biphotonique aux rayons X (DXA) qui permet de mesurer la DMO. C'est le meilleur moyen de dépister une perte de masse osseuse comparé au capital osseux initial.

Son résultat est exprimé par le T-score qui représente l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux.

Les résultats de l'ostéodensitométrie sont les suivants (Tableau 1) :

T-score	Densité osseuse
>-1	Normale
-2,5 à -1	Ostéopénie
≤-2,5	Ostéoporose

Tableau 1:Interprétation de la densité osseuse selon le T-score

La DMO est un examen pris en charge par la sécurité sociale sur prescription médicale et uniquement chez les personnes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose:

- Traitement inducteur d'ostéoporose (corticothérapie systémique en cours...).
- Affection inductrice d'ostéoporose (Hyperthyroïdie évolutive non traitée...).
- Fracture de fragilité (vertébrale ou périphérique).

Mais aussi chez les femmes ménopausées avec :

- des antécédents de corticothérapie systémique,
- IMC < 19kg/m²,
- ménopausée avant 40 ans,
- des antécédents familiaux de fracture du col fémoral sans traumatisme majeur chez un parent du 1^{er} degré.

C'est un examen rapide qui permet de mettre éventuellement un traitement en place ou des mesures de prévention.

ii. Les risques neurologiques (14) (31)

Comme la plupart des symptômes liés à la ménopause, la carence en œstrogènes pourrait jouer un rôle dans la dégradation des fonctions cognitives, portant notamment sur les capacités de mémorisation, les performances. En effet les œstrogènes stimulent les neurotransmetteurs du cerveau qui sont responsables de la mémoire et de la langue.

Le rôle de la carence oestrogénique est suggéré par différents arguments épidémiologiques et expérimentaux. Cette carence pourrait également représenter un des facteurs impliqués dans la survenue de la maladie d'Alzheimer. Cependant des études supplémentaires sont nécessaires avant de confirmer véritablement ces observations.

iii. Les risques cardio-vasculaires (16) (17) (32)

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité chez les femmes de plus de 70 ans.

On note que l'incidence des accidents cardiovasculaires des femmes est nettement inférieure à celui des hommes avant l'âge de la ménopause, puis tend à s'estomper lorsque la «protection» cardiovasculaire diminue et le risque cardiovasculaire rejoint celui observé chez les hommes.

Cette «protection» cardiovasculaire chez la femme semble être liée à des hormones endogènes, et plus particulièrement aux oestrogènes.

Chez la femme ménopausée la carence oestrogénique n'a pas de conséquences directes sur les maladies cardiovasculaires, les études sont réduites pour le moment, cependant un certain nombre de facteurs de risques augmentent l'incidence des maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée notamment: les dyslipidémies, l'hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, le stress, le diabète, l'obésité, la sédentarité, une alimentation pauvre en fruits et légumes, une consommation excessive d'alcool.

Un certain nombre de perturbations secondaires sont dues à cette carence oestrogénique :

➤ **Modifications métaboliques :**

La ménopause fait évoluer le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, le métabolisme de l'insuline, la répartition des masses adipeuses ainsi des perturbations de l'hémostase.

Métabolisme des lipides

- Augmentation du cholestérol total et du LDL cholestérol :

De nombreuses études (33) (34) montrent une légère augmentation de la cholestérolémie totale portant plus particulièrement sur une augmentation des LDL (Low Density Lipoproteins) .

Le cholestérol total comprend le LDL et le HDL cholestérol qui ont pour rôle de transporter le cholestérol dans le sang.

Les LDL sont des lipoprotéines qui déposent le cholestérol sur les parois des artères favorisant ainsi la formation de plaque d'athérome. Le LDL cholestérol est le « mauvais » cholestérol.

Lors de l'augmentation de LDL, celles-ci deviennent alors plus petites, plus denses et plus oxydables ce qui favorise le développement de lésions athéroscléreuses.

En effet, lors de l'oxydation des LDL il y a une dégradation de l'apoB, empêchant la reconnaissance et la métabolisation de ces fractions protéiques au niveau hépatique. Les LDL oxydées sont ensuite catabolisées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle pour former les cellules spumeuses qui contribuent à la formation de la plaque d'athérome.

- Diminution du HDL cholestérol :

Il y a aussi une diminution de HDL (High Density lipoproteins) cholestérol.

Les HDL ont pour rôle de récupérer le cholestérol qui se dépose sur les artères en modifiant le transport du cholestérol des artères vers le foie où il sera éliminé. Le HDL cholestérol contribue alors à débarrasser les artères de dépôts lipidiques de mauvaise qualité, on l'appelle donc le « bon » cholestérol.

Une augmentation de LDL et une diminution du HDL sont donc des facteurs de risques de voir survenir une plaque d'athérome à l'origine de maladies cardiovasculaires.

On observe aussi une légère augmentation des triglycérides mais moins marquée que celle des LDL et du cholestérol total.

Métabolisme de l'insuline

La ménopause favorise la constitution d'une obésité type androïde en modifiant la répartition des graisses au niveau de l'abdomen. Ce qui est un facteur de risque de développement du diabète de type 2.

Elle a également une influence sur les lipides sériques et les lipoprotéines.

De manière générale la tolérance au glucose diminue avec l'âge. Des études montrent que la ménopause induit un certain nombre d'anomalies du métabolisme hydrocarbonné avec une diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs à l'insuline ainsi qu'une baisse de la captation hépatique de l'insuline provoquant une détérioration de la tolérance au glucose. Ainsi la ménopause n'induit pas véritablement d'effet diabétogène mais elle contribue au développement de l'insulino-résistance.

Perturbation de l'hémostase

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes biologiques concourant à la cessation de l'hémorragie et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux. Ce processus résulte d'un équilibre entre les activités de coagulation et de fibrinolyse. Différents facteurs conditionnent ces activités. Il y a des facteurs activateurs tels que les facteurs de coagulation activateurs du fibrinogène et des facteurs inhibiteurs avec l'antithrombine III, la protéine S ou C.

La ménopause induit un certain nombre de modifications de plusieurs facteurs.

- Le fibrinogène et le facteur VII sont augmentés et représentent des facteurs de risque au niveau cardiovasculaire.
- A la différence, l'antithrombine est aussi augmentée mais concerne plutôt les risques de thrombose veineuse.

➤ **Hypertension artérielle (16)**

L'incidence de l'hypertension augmente avec l'âge chez la femme comme chez l'homme. Elle représente un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires surtout lorsqu'elle est associée avec une hyperlipémie, un tabagisme, une obésité ou un diabète. Cependant aucune étude n'a mis en évidence de façon significative une relation entre ménopause et une hausse de la tension artérielle.

➤ **Développement de l'athérosclérose**

L'épaisseur intima-média ou EIM est un marqueur utilisé pour évaluer une atteinte vasculaire.

À la ménopause l'EMI est augmentée mais cette élévation semble liée au facteur âge et non au facteur ménopause.

Des études (35) (36) ont démontré que la carence oestrogénique induit des dysfonctions endothéliales, des modifications de la lignée monocyte/macrophage avec une hausse de la production de cytokines inflammatoires ou de chimiokines qui favorisent la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses. Ces altérations directes de la structure et de la réactivité de la paroi vasculaire ainsi que les modifications du système immuno-inflammatoire contribuent au développement de l'athérosclérose.

D'autres facteurs de risque peuvent intervenir dans l'apparition de maladies cardiovasculaires comme le tabagisme, l'hérédité, obésité et sédentarité. Ces facteurs ne sont pas spécialement augmentés lors de la ménopause mais contribuent à majorer ce risque. Il est important de faire une activité physique régulière et avoir une alimentation équilibrée afin de réguler le taux cholestérol et combattre la modification de silhouette.

DEUXIÈME PARTIE :

LES TRAITEMENTS

ALLOPATHIQUES

Les traitements allopathiques qu'ils soient hormonaux ou non, ont pour objectif d'éviter les symptômes et troubles liés à une carence hormonale.

I. L'hormonothérapie

1. Principe des traitements hormonaux (16) (37)

Le terme traitement hormonal de la ménopause «THM» concerne les traitements destinés aux femmes ménopausées vers la cinquantaine.

En revanche, le terme «THS»: traitement hormonal substitutif sera utilisé pour les femmes ayant une ménopause précoce.

Le principe d'un THM ou THS est de remplacer les deux hormones: l'oestrogène et la progestérone, dont la production par les ovaires cesse au moment de la ménopause.

C'est un traitement qui simule l'imprégnation hormonale de l'âge de procréation en étant le plus proche de la physiologie du fonctionnement ovarien. Les ovaires secrètent l'oestrogène tout au long du cycle et la progestérone en seconde moitié du cycle.

Dans le cadre de cette thèse nous parlerons de traitement hormonal de la ménopause: THM.

2. Intérêts des THM (11) (16) (37) (38)

Les Traitements Hormonaux de la Ménopause (THM) permettent de réduire les effets secondaires de la ménopause, lié à l'hypoestrogénie, appelés aussi désordres climatériques de la ménopause observés à court terme tels que les bouffées de chaleur, les troubles du sommeil et de l'humeur, la sécheresse vaginale, etc.... L'amélioration de ces troubles va favoriser une bonne qualité de vie, un bien-être, en ralentissant l'ensemble du vieillissement des différents tissus.

Il permet aussi de palier aux complications observées à long terme de la carence oestrogénique avec en premier lieu l'ostéoporose. Ainsi que d'améliorer les troubles trophiques et le profil lipidique des patientes.

L'instauration d'un tel traitement représente une décision importante pour la patiente et son praticien basée sur la confiance et nécessite un dialogue, une coopération afin de rechercher des solutions personnalisées tout en veillant à respecter un certain nombre de précautions.

Le praticien doit fournir à sa patiente les informations précises et adaptées sur les avantages, les inconvénients et les risques potentiels d'un tel traitement. De plus il s'agit d'un traitement où la bonne observance est essentielle.

Depuis les publications des deux grandes études, l'une américaine Women's Health Initiative (WHI) (39) en Juillet 2002 et l'autre britannique, la Million Women Study (MWS) (40) en Août 2003, le rapport bénéfices/risques du THM a été remis en question. Ainsi, de nouvelles recommandations et renseignements sur l'emploi du THM ont été mises en place en fin 2003 par l'Emea, (agence européenne du médicament) et l'AFSSAPS. Ceci a provoqué des répercussions sur les ventes de THM. Entre 2004 et 2014 il y a une diminution des ventes THM de 77%. Cette baisse résulte de 3 phénomènes qui s'additionnent : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements mais aussi la diminution des doses employées.

3. Qui traiter ? (16) (22) (37)

L'hormonothérapie substitutive est un choix et non une obligation. C'est une opportunité offerte aux femmes qui en ont besoin et qui le souhaitent.

Néanmoins ce traitement n'est pas sans risques et est contre-indiqué chez certaines femmes.

Contre- indications absolues
Antécédents personnels de cancer oestrogéno-dépendants: cancer du sein, cancer de l'endomètre
Lupus
Tumeurs hypophysaires
Atteintes hépatiques graves
Accidents thromboemboliques récents
Contre-indications relatives gynécologiques
Fibromes
Endométriose clinique
Mastopathies bénignes
Antécédents familiaux de cancer du sein
Autres contre-indications relatives
Antécédents thromboemboliques
Hypertriglycémie
Atteintes hépatiques
Otospongiose aggravée pendant la grossesse

Tableau 2: Contre-indications aux THM

Ce traitement hormonal est indiqué de préférence chez les femmes:

- Gênées par les troubles climatiques pouvant entraîner un retentissement sur la vie personnelle voire professionnelle. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, dans le respect des précautions d'emploi et des contre-indications.
- Ayant eu une ménopause précoce naturelle ou artificielle
- Présentant un risque élevé de fracture afin de prévenir l'ostéoporose

4. Quand instaurer le traitement ? (16) (17)

Le traitement hormonal ne doit pas être débuté trop tôt ni trop tard.

- Si le THM est débuté trop tôt, il y a un risque qu'il s'additionne à des sécrétions ovariennes résiduelles non synchrones pouvant induire des symptômes d'hyperoestrogénie.
- Si le THM est instauré trop tardivement, les signes cliniques de l'hypoestrogénie peuvent gêner la patiente. D'autre part, l'ostéopénie s'accélère dès la périménopause, or toutes les femmes ne sont pas à risque d'ostéoporose et on sait que le gain osseux à l'instauration du THS est d'autant plus important si il a été précédé d'une perte osseuse préalable.

L'idéal est de traiter dès la ménopause confirmée, bien que son diagnostic soit difficile à établir. En effet entre la période de cycles réguliers et la ménopause confirmée il peut y avoir plusieurs années d'anarchie hormonale, ce qui caractérise la périménopause.

S'il existe une aménorrhée spontanée d'une année au moins, il est possible d'instaurer le THM.

5. Combien de temps traiter ? (11) (41) (42)

D'après les nouvelles recommandations faites par l'AFSSAPS en 2004, le traitement par THM doit être le plus court possible, en veillant à suivre l'évolution des bénéfices et des risques du traitement.

Pour traiter les troubles climatériques, un traitement THM peut être pris tant que durent les symptômes en s'assurant d'utiliser la dose la plus faible possible compatible avec l'effet recherché.

Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose c'est le prescripteur qui évaluera régulièrement l'équilibre entre les bénéfices et les risques du traitement et décidera la poursuite ou l'arrêt de celui-ci.

Le THM peut être interrompu à tout moment.

Afin d'identifier si le THM est toujours nécessaire il suffit de suspendre temporairement le traitement et s'il y a persistance de bouffées de chaleur il faudra poursuivre le traitement. En revanche s'il y a absence de symptômes quels qu'ils soient après plusieurs semaines d'interruption de traitement, on imposera alors l'arrêt définitif du traitement.

6. Voies d'administration (37)

Le THM comprend généralement un œstrogène associé à de la progestérone ou un de ses dérivés dit progestatifs qui miment ses actions.

Il est disponible sous différentes formes qui peuvent être combinées entre elles.

- L'œstrogène se présente sous forme orale (comprimé), cutanée (gel, patch).
- Les progestatifs seuls se présentent uniquement sous forme orale (comprimé ou capsule).
- Les associations œstrogène + progestatif se présentent sous forme orale ou sous forme de patch.

A noter que le choix de la voie d'administration ne modifie pas l'efficacité du THM.

La tibolone est considérée comme un THM car c'est une hormone qui a à la fois des propriétés progestatives et oestrogéniques. Elle est disponible sous forme de comprimés.

- *Les principales molécules:*

a. Oestrogènes (44) (45)

L'oestrogène le plus fréquemment utilisé en France est le 17- β - estradiol.

En fonction des voies d'administrations la posologie usuelle d'oestradiol varie. (Tableau 3).

❖ Voie orale : sous forme de comprimés

Pour la prévention de l'ostéoporose 1 à 2 mg de 17- β -estradiol sont nécessaires.

Tableau 3: Les oestrogènes disponibles par voie orale (47)

Voie d'administration		Dosage(s)	Posologie	Présentation
Per os	<i>Estréva</i> [®]	1,5 mg	1/j	28 cp
Per os	<i>Estrofem</i> [®]	1 ou 2 mg	1/j	28 cp
Per os	<i>Oramone</i> [®]	1 ou 2 mg	1/j	28 cp
Per os	<i>Progynova</i> [®]	1 ou 2 mg	1/j	20 ou 60 cp
Per os	<i>Provames</i> [®]	1 ou 2 mg	1/j	30 ou 25 cp

❖ Voie cutanée:

- Gel: *Oestrogel, Estreva..*
- Patch: système transdermique qui permet une diffusion de faibles doses pendant plusieurs jours. De plus cette voie permet d'éviter le premier passage hépatique. Ceci entraîne une faible augmentation de la synthèse de LDL et HDL, ainsi qu'une augmentation des triglycérides, de l'angiotensinogène, des facteurs de coagulation qui influence l'hémostase.

Pour la prévention de l'ostéoporose 25 à 50 μ g d'oestrogènes sont nécessaires par voie transdermique (Tableau 4).

Tableau 4: Les oestrogènes disponibles par voie cutanée (47)

Voie d'administration	Spécialité	Dosage(s)	Posologie	Présentation
Percutanée	<i>Estréva</i> [®] gel	0,5 mg/ pression	1 à 3/j	Gel
Percutanée	<i>Oestrodose</i> [®]	0,75 mg/ dose	1 à 2/j	Flacon
Percutanée	<i>Oetrogel</i> [®]	1,5 mg/ dose	1/j	Gel
Percutanée	<i>Délidose</i> [®]	0,5 ou 1 mg/sachet	1 à 2/j	Sachet
Transcutanée	<i>Oesclim</i> [®]	25/37,5/50/75/100 mg	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Vivellodot</i> [®]	25/37,5/50/75/100 mg	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Thais</i> [®]	25/50/100 mg	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Estraderm</i> [®]	25/50/100 mg	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Dermestril</i> [®]	25/50/100 mg	2 patchs/semaine	Patch de 0,025 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Climara</i> [®]	50mg	1 patch/semaine	Patch de 0,05 mg/24h
Transcutanée	<i>Dermestril Septem</i> [®]	25/50/75 mg	1 patch/semaine	Patch de 0,025 à 0,075 mg/24h
Transcutanée	<i>Femsept</i> [®]	50/75/100 mg	1 patch/semaine	Patch de 0,05 à 0,1 mg/24h
Transcutanée	<i>Thais Septi</i> [®]	25/50/75 mg	1 patch/semaine	Patch de 0,025 à 0,075 mg/24h
Transcutanée	<i>Estrapatch</i> [®]	40/60/80 mg	1 patch/semaine	Patch de 0,04 à 0,08 mg/24h

Depuis les recommandations faites en 2004 par l'AFSSAPS (41), on note un déplacement des prescriptions vers les gels qui sont utilisés par presque la moitié des femmes sous traitements ainsi que vers des posologies oestrogéniques modérées.

b. Progestatifs (44) (45)

La progestérone naturelle ou les progestatifs de synthèse sont utilisés (Tableau 5). Le progestatif est toujours associé à un traitement oestrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre.

Cependant chez les femmes hysterectomisées, il n'est pas nécessaire de prendre de progestatif.

La progestérone naturelle et les progestatifs se présentent sous forme de comprimés ou de capsules.

Tableau 5 : La progestérone et les progestatifs disponibles (47)

Progestérone naturelle micronisée	
<i>Estima</i> [®]	100 – 200 mg
<i>Menaelle</i> [®]	100 mg
<i>Utrogestan</i> [®] ou leurs génériques	100 – 200 mg
Pregnanes et norpregnanes	
<i>Colprone</i> [®]	médrogestone 5mg
<i>Lutéran</i> [®]	acétate de chlormadinone 2 – 5 – 10 mg
<i>Lutényl</i> [®]	acétate de nomégestrol 3,75 - 5 mg
<i>Surgestone</i> [®]	promégestone 0,125 – 0,250 – 0,500 mg
Isomère de la progestérone	
<i>Duphaston</i> [®]	10 mg

c. Associations oestroprogestatives (44) (45)

i. Associations oestroprogestatives séquentielles (avec «règles»)

Tableau 6: Les associations estroprogestives séquentielles disponibles(47)

Comprimés dosés à 1 mg d'oestradiol	
<i>Climaston 1/10</i> [®]	oestradiol 1mg, puis oestradiol 1mg + dydrogestérone
<i>Novofemme</i> [®]	oestradiol 1mg, puis oestradiol 1 mg + acétate de noréthistérone

Comprimés dosés à 1,5 mg d'oestradiol	
<i>Naémis</i> [®]	oestradiol 1,5mg, puis oestradiol 1,5 mg + acétate de nomégestrol
Comprimés dosés à 2 mg d'oestradiol	
<i>Climaston 2/10</i> [®]	oestradiol 2mg, puis oestradiol 2 mg + dydrogestérone
<i>Climène</i> [®]	valérate d'oestradiol 2mg, puis valérate d'oestradiol 2 mg + acétate de cyprotérone
<i>Divina</i> [®]	valérate d'oestradiol 2mg, puis valérate d'oestradiol 2 mg + acétate de médroxyprogestérone
<i>Triséquens</i> [®]	oestradiol 2mg, puis oestradiol 2 mg + acétate de noréthistérone
Patches hebdomadaires	
<i>Femseptcombi</i> [®]	oestradiol 50 microgrammes/24h, puis oestradiol 50 microgrammes/24h + lévonorgestrel

ii. Associations oestroprogestatives combinées continues (sans "règles")

Tableau 7: Les associations oestroprogestives combinées continues disponibles(47)

Comprimés dosés à 1 mg d'oestradiol	
<i>Activelle</i>	oestradiol 1 mg + acétate de noréthistérone
<i>Angeliq</i>	oestradiol 1 mg + drospirénone
<i>Climaston 1/5</i>	oestradiol 1mg + dydrogestérone
<i>Duova 1/ 2,5</i>	valérate d'oestradiol 1mg + acétate de médroxyprogestérone
<i>Duova 1/5</i>	valérate d'oestradiol 1mg + acétate de médroxyprogestérone
Comprimés dosés à 2 mg d'oestradiol	
<i>Duova 2/5</i>	valérate d'oestradiol 2 mg + acétate de médroxyprogestérone
<i>Kliogest</i>	oestradiol 2 mg + acétate de noréthistérone
Patches hebdomadaires	
<i>Femseptevo</i>	oestradiol 50 microgrammes/24h + lévonorgestrel

iii. Autre traitement hormonal à action oestroprogestative (sans “règles” (46)(38))

La tibolone est un stéroïde synthétique structurellement proche des dérivés de la 19 noréthistérone. Elle est considérée par l’AFSSAPS comme un THM, mais particulier car ne nécessitant pas l’adjonction de progestatif. C’est une hormone qui a à la fois des propriétés progestatives, oestrogéniques et légèrement androgéniques. Cette molécule diminue les bouffées de chaleur, améliore la trophicité vaginale et la densité minérale osseuse.

Il y a un risque d’effet prothrombotique avec la tibolone, les patientes devront alors suivre une évaluation complète des risques individuels avant de prendre ce traitement, et particulièrement les femmes des plus de 60 ans ayant des risques d’accident vasculaire cérébral.

Elle est disponible sous forme de comprimés et n’est pas prise en charge par la sécurité sociale.

1 comprimé =2,5mg	
<i>Livial</i>	Tibolone

En 2014, le nombre de françaises sous THM est estimé à environ 600 à 650 mille dont les 2/3 utilisent l’œstradiol par voie cutanée surtout sous forme de gel.

L’autre tiers emploie un traitement par voie orale dont 100 mille utilisent un THM oestroprogestatif combiné.

9. Surveillance mise en place lors d’un THM (11) (37) (47)

Avant de débiter un THM, il est important de vérifier l’absence de contre-indication clinique et d’avoir une mammographie datant de moins d’un an.

Toutes les femmes ménopausées qu’elles soient sous THM ou pas, doivent effectuer au minimum une mammographie tous les deux ans et un frotti tous les trois ans.

La surveillance d’une femme sous THM doit être au moins annuelle et consiste en un bilan cardio-vasculaire d’usage et un examen clinique comprenant un interrogatoire, accompagné d’une palpation mammaire minutieuse et d’un examen gynécologique complet.

Lors de son interrogatoire le praticien cherchera à identifier :

- Des signes d'hypoestrogénie persistants tels que bouffées de chaleur, sècheresse vaginale, troubles du sommeil, asthénie...L'ensemble de ces symptômes sont le signe d'un sous-dosage en oestrogène.
- Des signes d'hyperoestrogénie tels que les mastodynies, la sensation de gonflement, la prise de poids signant un surdosage en oestrogène.

Si la femme possède un de ces symptômes le praticien devra réévaluer le traitement et modifier la balance oestroprogestative.

Tableau 8: Signes de surdosage et sous-dosage en oestrogènes

Signes de surdosage en œstrogènes	Signes de sous-dosage en œstrogènes
Tension douloureuse des seins	Persistance ou réapparition des bouffées de chaleur
Prise de poids	Fatigue
Gonflement abdominal	Céphalées
Nervosité, irritabilité	Frilosité
	Manque de tonus, état dépressif
	Douleurs articulaires
	Troubles urinaires
	Sécheresse vaginale

En cas de métrorragies, il sera nécessaire de faire une biopsie de l'endomètre et une échographie pelvienne afin de rechercher éventuellement la présence d'une hyperplasie endométriale ou d'un carcinome de l'endomètre.

La surveillance osseuse est surtout importante chez les femmes dont la raison principale de poursuivre un THM est la prévention du risque d'ostéoporose, notamment chez les femmes ayant au départ une diminution significative de leur masse osseuse. Les moyens de cette surveillance sont représentés par l'ostéodensitométrie et les dosages des marqueurs du remodelage osseux. Cet examen a pour but de s'assurer de l'absence de perte osseuse.

En pratique, un premier contrôle densitométrique est justifié 2 à 3 ans après l'instauration du traitement. Si le premier contrôle confirme l'absence de perte osseuse, il n'est pas utile de recontrôler systématiquement l'examen densitométrique à distance, en dehors de cas particulier et/ou de modifications des modalités du traitement.

10. Le rapport bénéfices/risques des THM (11) (12) (37) (48)

a. Bénéfices

a) Bénéfices à court terme sur la qualité de vie

Les THM ont pour avantage non négligeable d'améliorer à court terme la qualité de vie des femmes par correction de l'hypoestrogénie. Ainsi il y a disparition des bouffées de chaleur, amélioration de la symptomatologie génito-urinaire, amélioration de la libido, correction des troubles du sommeil, amélioration de l'humeur.

Les effets du THM sur la qualité de vie ont été pendant longtemps un argument majeur de prescription. C'est un traitement efficace chez les femmes gênées par les bouffées de chaleur surtout dans les 5 à 10 ans suivant la ménopause.

b) Bénéfices à long terme

▪ *Prévention de l'ostéoporose (41) (49) (50) (51) (41)*

Comme nous l'avons vu précédemment, la perte minérale osseuse s'accélère rapidement avec l'âge et peut aboutir à des fractures ostéoporotiques, touchant majoritairement le col du fémur, le rachis vertébral et le poignet.

Le THM constitue un moyen simple, efficace et aussi peu onéreux afin de prévenir l'ostéoporose chez la femme ménopausée à risque osseux, en particulier dans les années qui suivent la ménopause.

En effet les œstrogènes freinent l'accélération de la perte osseuse survenant après la ménopause.

Ce traitement hormonal a démontré de façon formelle dans une étude randomisée (WHI) (39) son efficacité dans la prévention primaire des fractures ostéoporotiques dans une population générale. Dans l'ensemble de la population de l'étude WHI, l'épargne fracturaire chez les femmes sous THM est significative pour toutes les fractures classiquement liées à l'ostéoporose: poignet, hanche, vertèbres.

Une méta-analyse de 22 études randomisées à trouvé des résultats comparables à la WHI avec une diminution significative du risque de fracture non vertébrale sous THM. Cependant, cet effet protecteur antifracturaire semble persister moins de 5ans après l'arrêt du THM. En effet, à l'arrêt du traitement, la perte osseuse est accélérée et les marqueurs du remodelage osseux augmentent.

En 2004, les recommandations faites par l'AFSSAPS sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique ont réaccordé une place au THM chez la femme ménopausée entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatériques, il peut être indiqué en prévention de la perte osseuse post-ménopausique quand l'ostéodensitométrie témoigne d'une ostéoporose et/ ou lorsque le risque de fracture est élevé.

A noter qu'il existe des alternatives thérapeutiques non hormonales proposées dans la prévention de l'ostéoporose: *Raloxifène*, *Bisphosphonates*, *Ranélate de strontium*.

Cependant très peu de travaux ont étudié leur influence en post ménopause et dans une population générale de femmes non ostéoporotiques. S'ils sont efficaces sur l'épargne fracturaire, ils ne traitent pas les troubles climatériques et sont plutôt employés chez les femmes après 60-65 ans. Plutôt que d'opposer ces différents traitements, on se dirige plus vers une prise en charge séquentielle de l'ostéoporose post-ménopausique avec une certaine chronologie dans l'emploi des différentes thérapeutiques.

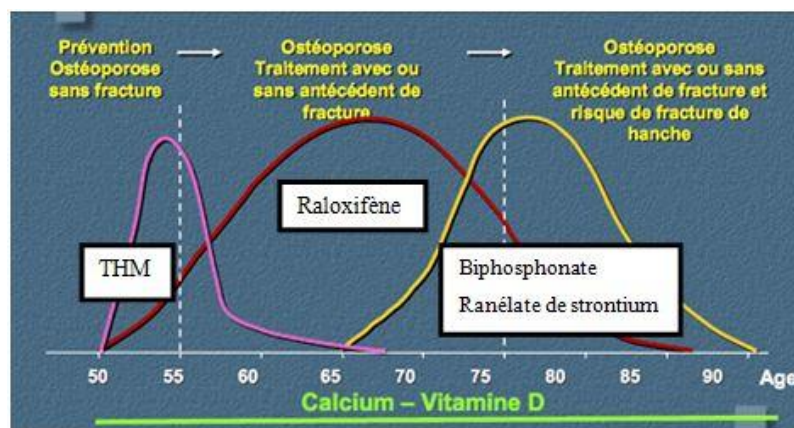


Figure 9: THS et prévention de l'ostéoporose post ménopausique (54)

- *Prévention du cancer colorectal (41) (52)*

Le THM oestroprogestatif a une rôle protecteur vis-à- vis du cancer colorectal, mais semble plus marqué pour le cancer du côlon que pour celui du rectum. En revanche les cancers du côlon survenant chez les utilisatrices de THS oestroprogestatifs semblent être à des stades plus avancés.

Aucun effet protecteur n'est observé sous œstrogène seul.

b. Risques du THM

i. Risque de développer des cancers

a) Cancer du sein (41) (52) (53)

L'absence de traitement hormonal ne signifie pas qu'il n'ait pas de risque de cancer du sein, ce risque augmente avec l'âge.

Néanmoins, il existe un sur-risque de développer ce type de cancer chez les femmes utilisatrices de THM oestroprogestatif.

En effet il est formellement démontré que ce sur-risque augmente pour une durée d'utilisation supérieure à 5 ans ainsi que avec la durée du traitement.

A noter que celui-ci retombe à une valeur proche de celle des non-utilisatrices dans les cinq ans qui suivent l'arrêt du THM.

Il est donc important que les doses et la durée du traitement soient individualisées et en accord avec les objectifs thérapeutiques, en veillant à respecter la sécurité de la patiente.

Ce sur- risque n'est pas lié à la voie d'administration, ni au schéma d'administration du THM. Actuellement aucune étude n'a clairement démontré qu'un THM à base d'oestrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein.

Le THM est donc formellement contre-indiqué en cas d'antécédent personnel de cancer du sein. En cas d'apparition d'une tumeur mammaire maligne de type carcinome, in situ ou invasive au cours du THM, celui-ci doit être interrompu.

b) Autres cancers (41) (52) (53)

Cancer de l'endomètre : c'est un cancer relativement fréquent en période post-ménopausique. Il est actuellement admis qu'une oestrogénothérapie isolée après la ménopause, induit une élévation du risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, de manière proportionnelle à la durée du traitement. L'adjonction d'un progestatif pour une durée de 10 jours par mois réduit ce risque.

Cancer de l'ovaire et du col de l'utérus : il est impossible de conclure de façon tranchée à un effet néfaste du THM sur l'incidence ces cancers.

**ii. Risques de développer des maladies cardiovasculaires (41)
(52) (53)**

Au niveau du risque thrombo-embolique veineux, de nombreuses études (54)(55) ont démontré qu'il existait un risque de développer une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire lors de la prise d'un THM qu'il soit à base d'oestroprogestatif ou d'œstrogène seul. Il semblerait que la voie transdermique soit associée à un moindre risque, mais cela reste à confirmer avec d'autres études.

Les patientes peuvent être également exposées à une augmentation du risque de thrombose artérielle à l'origine d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral. En effet de nombreuses études (54)(55) ont révélé qu'il y avait une augmentation significative du risque d'avoir un accident vasculaire cérébral pour les femmes ménopausées traitées par oestroprogestatifs ou œstrogène seul. Ce risque augmente avec la dose d'œstrogène et disparaît à l'arrêt du traitement.

Le traitement par tibolone, progestatif norstéroïde, présenté comme ayant une activité triple: oestrogénique, progestative et androgénique est lui aussi associé à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral.

Concernant le risque coronarien il augmente sous traitement THS oestroprogestatifs ou œstrogène seul surtout la première année de traitement, sans observation de variation notable en fonction de la durée de traitement.

Dans le cas où la patiente a un haut risque cardio-vasculaire, il est recommandé de ne pas prescrire de THM.

D'autre part, il est recommandé de ne pas prescrire de THM à des femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie veineuse thrombo-embolique.

Cependant pour les patientes présentant un bas risque de développer ces pathologies, ce sur-risque ne justifie pas la non prescription ou l'arrêt du traitement.

iii. Risques de développer des troubles cognitifs (41) (52) (53)

Le THM n'exerce pas d'effet protecteur vis-à-vis des troubles cognitifs et de la démence.

Des études (56) ont démontré une possibilité d'effets négatifs sur la fonction cognitive après la prise d'œstrogène seul ou d'oestroprogestatif sur le long cours et si le traitement est débuté dans les 3 ans suivant la ménopause.

Il a aussi été mis en évidence une diminution du risque de démence lorsque le THM était utilisé aux alentours de la cinquantaine alors que le risque était augmenté en cas d'utilisation tardive et ce sans distinction de la nature du traitement THM.

11. Les effets indésirables mineurs du THM (37)

- Seins douloureux : Certaines femmes peuvent ressentir des douleurs de type variable au niveau des seins tel que : gonflement, tension, inconfort. Ce type de symptômes indique que la dose d'oestrogènes est trop élevée.
- Prise de poids et ballonnements : Le progestatif est indispensable afin d'assurer la protection de l'utérus, mais doit être dosé avec précaution, car un dosage non équilibré entre le progestatif et l'oestrogène peut entraîner une légère prise de poids voir une sensation de ballonnement abdominal.

II. Traitements non hormonaux (17) (57) (58)

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques aux THM afin de traiter les effets à court et long terme liés à la carence en oestrogènes pouvant être utilisés chez les femmes ménopausées ne voulant pas utiliser de THM ou pour les femmes pour qui ce traitement est contre-indiqué.

1. Traitements des bouffées de chaleur (15) (21) (46) (59)

Pour traiter les bouffées de chaleur, il existe :

- La **bêta-alanine ABUFENE** : c'est un acide aminé qui agit sur les phénomènes de vasodilatation périphérique. C'est un traitement sans limitation de durée, qui réduit les bouffées de chaleur mais ne les supprime pas. (60)
- La **clonidine CATAPRESSAN** est un agoniste central de la noradrénaline sur les récepteurs présynaptiques, à l'origine d'un bloc alpha-adrénergique. A dose thérapeutique, elle agit en diminuant la capacité des vaisseaux sanguins à se dilater ou à se contracter. Ainsi la clonidine réduit les bouffées de chaleur mais possède des effets indésirables qui peuvent survenir dans les trois premiers mois de traitement comme sècheresse de la bouche, somnolence et qui disparaissent avec le temps. Bien que ce traitement ait une action sur les bouffées de chaleur, il est uniquement indiqué en cas d'hypertension artérielle.(61)
- **Compléments alimentaires**
 - Il existe contre les bouffées de chaleur, le Sérélys[®], un complément alimentaire d'origine naturelle associant de la vitamine E et des extraits purifiés de pollens qui n'a pas d'action hormonale ni phytoestrogénique. (63)
 - Phytothérapie : les traitements phytothérapeutiques peuvent être utilisés pour soulager les bouffées de chaleur. Les plantes contiennent généralement des phytoestrogènes (soja, trèfle, lin, houblon, actée à grappe), substances ayant des effets proches des oestrogènes afin de compenser la carence en œstrogènes.

Par principe de précaution, les phytoestrogènes sont contre-indiqués en cas d'antécédent de cancers hormono-sensibles. Les données cliniques actuelles ne permettent pas de définir les doses utilisables en thérapeutique et font état de variations intra et interindividuelles majeures. De plus il faut être prudent en périménopause afin d'éviter une hyperoestrogénie. Leur efficacité dans le traitement de symptômes de la ménopause est insuffisamment établie mais l'innocuité de ces traitements n'est pas prouvée. (62)

- **Les antidépresseurs**

Certaines molécules présentent un intérêt certains dans le traitement des bouffées de chaleur.

- Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine : paroxétine, citalopram
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline : venlafaxine

Bien que ces antidépresseurs aient une efficacité sur les bouffées de chaleur, il n'y a pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication. Ils pourront être utilisés en cas de dépression avérée et pas seulement pour traiter les bouffées de chaleur. (64)

2. Traitements de la sécheresse vaginale (15)

Pour diminuer la sécheresse vaginale, les femmes ménopausées pourront utiliser des lubrifiants vaginaux à base d'eau (Sensilube[®], gel Ky[®], Premicia[®]) ou plus élaborés (Replens[®], Monasens[®]).

3. Prévention du risque osseux (46) (58) (65)

Pour prévenir le risque osseux et traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées il y a :

Les **modulateurs sélectifs des récepteurs aux oestrogènes (SERM)**: le raloxifène (ESTIVA).

Il se comporte comme un anti-oestrogène (antagoniste) et comme un oestrogène (agoniste) suivant les tissus cibles.

Cette molécule agit comme un agoniste sur l'os et partiellement sur le métabolisme du cholestérol en diminuant le cholestérol total et le LDL-cholestérol. Et à l'inverse agit comme un antagoniste, soit un anti-œstrogène au niveau de l'endomètre et du sein et joue donc un rôle protecteur vis-à-vis du cancer du sein hormonodépendant et a une action neutre sur l'endomètre.

Le raloxifène peut donc être utilisé chez les femmes à risque de cancer du sein, ou en alternance avec un THM classique, pour atténuer le risque de néoplasie mammaire. Il a pour inconvénient de ne pas avoir d'effets sur les bouffées de chaleur ainsi que sur le tractus urogénital et possède un risque accru thromboembolique.

Il est indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

Les **biphosphonates** (acide alendronique FOSAMAX, acide risédronique ACTONEL) peuvent aussi être indiqués en alternative aux traitements hormonaux pour traiter l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque de fracture. Ils permettent de stimuler plus efficacement l'action des cellules chargées de la fabrication de nouvel os et d'accroître la densité osseuse.

En complément aux traitements de l'ostéoporose une calcithérapie en association ou non à la vitamine D et à un moindre degré l'exercice physique ont démontré des effets bénéfiques sur la densité minérale osseuse

TROISIÈME PARTIE :
L'HOMÉOPATHIE

Nous allons maintenant voir en détails une autre alternative thérapeutique qui est l'homéopathie. Ainsi nous verrons comment elle peut soulager la symptomatologie de la ménopause et ce sans effet indésirable.

I. Les bases de l'homéopathie

1. L'origine de l'homéopathie (66) (67)

Tout débute dans l'Antiquité grecque au Vème siècle avant J.C par le père de la médecine occidentale, Hippocrate qui décrit l'usage de la loi de similitude : « *La maladie est produite par les semblables et par les semblables que l'on fit prendre, le patient revient de la maladie à la santé* ». Ceci relate que toute substance provoquant les symptômes d'une maladie sur un individu sain peut traiter les manifestations similaires diagnostiquées sur un patient malade.

Puis pendant la Renaissance, le médecin alchimiste suisse, Paracelse (1493-1541) s'intéresse à la thérapeutique des semblables, promulgué par Hippocrate et surtout à la notion de dose. Selon lui, «seule la dose fait le poison».

C'est ensuite au XVIIIème siècle que le médecin allemand Samuel Hahnemann (1755-1843) reprend les notions décrites par Hippocrate. Il débute sa carrière de médecin en 1780, mais opposé aux pratiques médicales de l'époque il se consacre plutôt à la traduction d'ouvrage. C'est en traduisant le livre «*Materia Medica*» du médecin britannique William Cullen relatant les propriétés antipaludiques du quinquina qu'il entreprend ces premières expérimentations. Il note beaucoup de contradictions dans les données médicales au sujet du quinquina et décide d'en ingérer plusieurs doses afin d'observer ses effets. Il constate alors qu'il développait des fièvres intermittentes comme celles contractées lors d'affections paludiques, qui apparaissaient et duraient quelques heures à chaque prise de quinquina mais s'estompaient dès qu'il arrêta d'en prendre.

Il comprit que le quinquina guérissait les individus atteints de fièvres intermittentes alors qu'il provoquait ce symptôme chez les individus sains. Ainsi la loi Hippocratique « *les semblables guérissent les semblables* » refaisait surface. Il renouvela cette expérimentation sur d'autres individus sains et nota leurs réactions en détails.

Hahnemann expérimente par la suite d'autres substances: le mercure, la belladone, la digitale, la noix vomique...sur lui-même et d'autres individus et répertorie les effets observés.

L'ensemble des observations recueillies pour chacune de ces drogues constitue la pathogénésie. L'ensemble des pathogénésies constitue le Matière Médicale Homéopathique.

En 1810, il publie «*l'Organon de la médecine rationnelle*», ouvrage se déclinant en six éditions, qui pose les principes fondamentaux de l'homéopathie tant sur le plan théorique que pratique, qui, selon lui «*repose uniquement sur l'expérience* ». Cette nouvelle médecine est basée sur une observation minutieuse de la maladie et du patient.

Hahnemann relate dans ses ouvrages les différentes lois de ce qui deviendra « l'homéopathie » du grec homoios «semblable» et pathos «souffrance, maladie».

Nous verrons dans les paragraphes suivants les bases de l'homéopathie, sa préparation ainsi son utilisation pour soulager des troubles liés à la ménopause.

2. Les principes fondamentaux de l'homéopathie (68)

En 1997, l'ordre national des médecins établit un rapport de la Commission d'étude sur l'homéopathie qui conclut à la définition suivante : « l'homéopathie est une méthode thérapeutique basée sur le trépied conceptuel d'Hahnemann : similitude, globalité, infinitésimalité. Administration à des doses très faibles ou infinitésimales de substances capables de provoquer, à des concentrations différentes chez l'homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade. L'application correcte de la méthode implique, après diagnostic, la comparaison par le médecin de l'ensemble des symptômes de l'affection et des réactions individuelles du malade avec la pathogénésie des médicaments utilisables. »

Décrivons ce trépied conceptuel plus en détail :

a. Le principe de similitude (69) (70)

« *Similia similibus curantur* » : les semblables se guérissent par les semblables. C'est le principe de base de l'homéopathie, énoncé dans l'antiquité grecque par Hippocrate et expérimenté au XVIIIème siècle par le docteur Samuel Hahnemann qui le définit de la façon suivante : « Toute substance capable d'induire à dose pondérale chez un sujet sain des symptômes pathologiques est susceptible, à doses faibles spécialement préparées, de faire disparaître des symptômes semblables chez le malade qui les présente ».

Ainsi pour guérir un patient, il faut lui administrer la substance capable de provoquer sur des êtres humains sains des symptômes comparables à ceux qu'il présente.

On observe donc un parallélisme d'action entre le pouvoir toxicologique d'une substance et son action thérapeutique.

C'est au cours d'expérimentations faites sur l'Homme que Hahnemann testa plus de 4000 substances d'origine minérales, végétales, animales, biochimiques et synthétiques, à dose pondérale et subtoxique pour en connaître exactement les effets induits.

L'application de ce principe permet de déterminer l'activité des médicaments homéopathiques. Les activités ont été découvertes ou constatées dans différentes situations.

Tout d'abord ont été rapportés et décrits les symptômes lors d'intoxications volontaires ou non, aiguës ou chroniques de substances toxiques ou médicamenteuses.

Ensuite, ont été décrits les symptômes d'expérimentation fait sur l'Homme sain, c'est ce qui est appelé « pathogénésie ». Le sujet se doit d'être sain afin que les symptômes qui ressortent ne soient pas faussés par ceux qui proviennent de la maladie. Ces expérimentations mettent en évidence des symptômes pathologiques, des changements dans le comportement et des modifications du psychisme des sujets expérimentés.

b. Le principe d'infinitésimalité (71)

C'est le deuxième principe majeur qui découle des recherches de Hahnemann et de ses successeurs et semble la conséquence logique du principe de similitude.

En effet lors de l'établissement des pathogénésies Hahnemann avait diminué progressivement les doses en diluant la substance de manière successive tout en veillant à administrer une dose suffisante pour stimuler les défenses du patient sans aggraver son état pathologique.

Bien qu'elle diminue les effets toxiques, la dilution classique de la substance efface aussi les effets pharmacologiques. De ce fait, il mit en place une méthode de « dynamisation » de chaque dilutions ce qui permis de conserver les effets pharmacologiques de la substance.

Ce principe établit les lois de préparation du médicament homéopathique qui sont toujours aujourd'hui majoritairement utilisées par les laboratoires pharmaceutiques.

On peut admettre que ce concept est l'aspect le plus compliqué à comprendre car au-delà d'une dilution au 10^{-23} (entre la 11CH et 12CH) il n'y a théoriquement plus de substance active.

c. Le principe de globalité ou d'individualisation (69) (72) (73)

Ce principe consiste à avoir une vision globale du malade .En effet face à une même affection ou agression les individus peuvent manifester une symptomatologie variable. En outre, un même médicament peut engendrer des effets et résultats différents selon l'individu. On parle de globalité car la prescription vise à soigner le « patient malade » et non la « maladie » seule.

A la différence d'un traitement allopathique, en homéopathie chaque individu est considéré dans sa globalité selon ce qu'il est, son terrain, ses symptômes et leurs évolutions. En somme, la globalité rejoint le concept d'individualité de l'Homme. Ainsi, chaque prescription doit donc s'accompagner d'un interrogatoire long et minutieux.

Ainsi le praticien déterminera le ou les médicaments les mieux adaptés à l'ensemble des symptômes en tenant compte des « modalités » c'est-à-dire les aggravations ou améliorations selon les facteurs environnementaux.

A noter qu'il existe des médicaments vendus en accès libre en pharmacie relevant de l'automédication familiale, régis par une AMM et qui ciblent une symptomatologie spécifique. Ce type de médicament contient un ensemble de souches permettant de traiter un plus grand nombre de malades.

Les modalités :

Elles permettent de qualifier le symptôme en précisant ce qui l'améliore ou l'aggrave selon certains facteurs.

Elles peuvent caractériser un symptôme local (ex : douleurs articulaires) : on parlera de modalités locales.

Elles peuvent aussi qualifier un symptôme général ou psychique dans ce cas se sont des modalités générales.

Les modalités générales priment sur les modalités locales. Lorsqu'une même modalité se retrouve à plusieurs niveaux locaux, elle peut être « élevée » au niveau général.

3. Le médicament homéopathique et sa fabrication

a. Définition du médicament homéopathique (74) (75)

Selon la pharmacopée française, la définition du médicament homéopathique est la suivante :

« Les préparations homéopathiques sont obtenues à partir de produits, substances, ou compositions, elles sont habituellement désignées par le nom latin de la souche, suivi de l'indication du degré de dilution ».

Selon le code de la Santé Publique (Article L. 5121-1), on le définit comme:

"Tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes".

Il existe différentes catégories de médicaments homéopathies dont la préparation est réglementée par la pharmacopée française 10^e Edition :

- Les spécialités à nom fantaisie qui associent généralement plusieurs principes actifs et sont adaptés à une symptomatologie spécifique. Elles sont réglementées par une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Les spécialités homéopathiques, réglementées par enregistrement et ne correspondent pas à une indication spécifique. Elles comprennent :
 - *Les spécialités nom commun* : il s'agit de médicaments composés d'une seule souche accompagnés de l'indication du degré de dilution. Une souche à nom commun est définie par sa souche, sa dilution, sa forme et sa présentation.
 - *Les formules de prescriptions courantes* : il s'agit de médicaments composés d'une association de souches homéopathiques à une certaine dilution, et préparés en série à l'avance par un laboratoire. Ces formules sont standardisées.

▪ *Différence entre allopathie et homéopathie (76)*

En allopathie, le médecin prescrit le médicament en fonction de la maladie, indépendamment des caractéristiques de l'individu malade, la posologie est différente entre adultes et enfants.

Comme tout médecin, l'homéopathe prend en compte les symptômes et le patient dans sa globalité. La différence vient du fait qu'en homéopathie le médecin individualise le traitement et prescrit un traitement en fonction des réactions du patient devant la maladie. La posologie peut donc être la même entre adultes et enfants. Les traitements homéopathiques ne sont prescrits qu'en cas de lésion ou syndrome fonctionnel réversible avec une notion de possibilité de réaction de l'organisme.

b. La matière première : les souches (77)

La qualité du médicament homéopathique débute dès la sélection de celui-ci, avec le choix de la souche. On distingue deux provenances différentes : naturelle (animale, végétale, minérale) et assimilée (biochimique et synthétique).

Aujourd'hui 3000 souches sont répertoriées dont 1200 d'origine végétale, 500 d'origine animale et 1500 d'origine minérale ou chimique.

Pour toute nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché, un dossier de sécurité virale est exigé et doit satisfaire aux exigences des monographies de la pharmacopée.

i. Les souches d'origine végétale (78) (77)

Pour les souches végétales c'est la qualité de leur cueillette, de leur conservation et de leur traitement qui participe à l'efficacité du médicament.

Il y a actuellement 1200 souches d'origine végétale qui sont commercialisées.

Pour la fabrication de médicament homéopathique on utilise soit la plante entière soit une partie de plante soit seulement sa partie active (fleurs, racine, rhizome, baies, fruits, tiges ou écorce).

Les récoltants ont un cahier des charges très stricte notamment concernant l'éloignement des sources de pollution. Les plantes sont récoltées dans leur habitat naturel afin de respecter l'écosystème.

Partie de la plante	Souche homéopathique	
Plante entière	L'arnica	<i>Arnica montana</i>
Fleurs	Le camomille	<i>Chamomilla vulgaris</i>
Racine/ Rhizome	Le bryone	<i>Bryonia alba</i>
Baie/fruit	Le noix de vomique	<i>Nux vomica</i>
Ecorce	Le quinquina	<i>China ruba</i>

Tableau 9: Exemples de souches obtenues à partir de différentes partie de plante

Celles-ci sont utilisées pour la plupart fraîches sauvages et récoltées dans leur habitat naturel. Cependant lorsqu'elles ne poussent pas spontanément dans la nature elles sont cultivées par mode biologique.

Les cueillettes seront effectuées par des experts en botanique qualifiés qui respectent une réglementation stricte. Ainsi les plantes doivent être éloignées de source de pollution et la récolte doit être faite en respectant l'écosystème afin de préserver les sites botaniques.

Les laboratoires français enregistrent l'ensemble des étapes de la cueillette à la macération en passant par l'identification et le contrôle des matières premières. Le contrôle des matières premières est consigné dans la pharmacopée française 10ème édition et les fiches de fabrication se trouvent dans de guide des bonnes pratiques de fabrication industrielle.

En France, dans les laboratoires de fabrication, les souches végétales sont répertoriées sous la forme de teintures-mères(TM) et de macérât glyciné(MG) tandis que dans les pays germaniques, la définition de la teinture diffère de la notre : leur première décimale Hahnemannienne (1DH) correspond à notre teinture-mère.

ii. Les souches d'origine animale (70) (78)

Les souches animales peuvent provenir d'un animal entier, de partie d'animal, de venins ou de sécrétions autres d'origine animale.

Parmi les animaux, c'est principalement les reptiles, les mollusques et les insectes qui ont été expérimentés. Une fois les parties d'animal récupérées, elles sont préparées dans l'éthanol.

Pour exemple, une souche fréquemment prescrite : la souche *Apis mellifica* est obtenue à partir d'une abeille entière comportant son venin. A la différence de la souche *Apium virus* obtenue à partir du venin isolé de l'abeille est peu prescrite car la pathogénésie n'a pas été réalisée.

Autres exemples :

La souche sepia officinalis : provient de l'encre de seiche.

Les souches Lachesis mutus et Vipera redi qui sont obtenues à partir d'un venin de serpents.

La souche FSH est d'origine porcine et la souche LH d'origine équine.

Les souches d'origine animale doivent être exemptes de tout agent pathogène et les dilutions de ces souches ne peuvent être délivrées qu'à partir de la 4CH.

iii. Les souches d'origine minérale (78)

Par souche minérale on sous entend tous les minéraux, sels minéraux, minerais, métaux, metalloïdes ou certains produits d'origine naturelle ou chimique.

Pour exemple :

- Produits naturels : La souche *Natrum muriaticum* provient du sel de mer, *calcareo carbonica ostrearum* est issue du calcaire de la coquille d'huître.
- Corps chimiques simples : l'arsenic : *Arsenicum album*, le plomb : *Plumbum metallicum*, le soufre : *sulfur*.
- Corps composés issus d'une préparation : *Causticum*, *Hepar sulfur*, *Mercurius solubilis*.

iv. Les souches d'origine biochimique et synthétique (78) (79)

Ces souches sont à l'origine de médicaments appelés biothérapeutiques qui sont obtenues à partir de produits pathogènes avirulents (tués) comme la vésicule de gale (*Psorinum*), la tuberculine de Koch (*Tuberculinum*), le pus blennorragique (*Medhorrinum*). Elles permettent aussi de fabriquer des médicaments isothérapeutiques à partir de souches fournies par le malade ou son milieu environnant et dont la première dilution doit être stérilisée.

D'après la pharmacopée française de 1983 : « Les souches pour biothérapeutiques sont des produits non chimiquement définis (sécrétions, excréments) pathologiques ou non, certains produits d'origine microbienne » .

Elles peuvent être classées en trois catégories :

- Les biothérapies codex : obtenues à partir de sérums, vaccins, toxines, anatoxines inscrits à la pharmacopée et préparés par des laboratoires spécialisés (Instituts Mérieux ou Pasteur) *Exemples : Staphylotoxinum, Vaccinotoxinum, Influenzinum...*
- Les biothérapies simples : obtenues à partir de cultures microbiennes pures. *Exemples : Colibacillinum, Enterococcinum...*
- Les biothérapies complexes : obtenues à partir de substances non chimiquement définies, de sécrétions ou d'excrétions pathologiques et ne correspondant pas à un produit pur. *Exemples : Luesinum, Medorrhinum...*

En France, il existe actuellement 27 biothérapies autorisées.

c. Les procédés de fabrication des médicaments homéopathiques

i. Fabrication de la teinture mère (80)

La teinture mère est obtenue à partir d'un procédé d'extraction couramment employé dans l'industrie pharmaceutique. Elle est nécessaire afin d'extraire de la matière première les principes actifs (PA).

La matière première qu'elle soit d'origine végétale, animale, minérale ou chimique peut être traitée de deux manières : soit en milieu liquide par déconcentration c'est-à-dire dilution, soit en milieu solide par trituration lorsque les substances sont insolubles.

Les substances solubles macèrent trois semaines dans des cuves en acier inoxydable (matériau inerte). Ces substances sont un mélange eau/alcool qui est fonction du titre alcoolique final demandé par la pharmacopée. Ensuite deux filtrations, par presse hydraulique, sont réalisées à 48 heures d'intervalle. Les substances insolubles, employées à l'état pur, sont triturées, c'est-à-dire broyées avec du lactose. Les souches sont ensuite déconcentrées par addition de lactose jusqu'à obtention du seuil de solubilité.

ii. *Principe de dilution (78) (81)*

La préparation comporte deux opérations effectuées de manière simultanée : la dilution et la dynamisation.

a) La dilution

Elle consiste à déconcentrer de façon successive une substance de base qui est généralement la teinture mère dans un solvant qui est soit de l'eau soit de l'alcool. Elle s'effectue selon deux procédés : la dilution Hahnemannienne et la dilution Korsakovienne.

▪ *Le principe de la dilution Hahnemannienne :*

Ce procédé de préparation est le seul admis par la pharmacopée française et remboursé par la sécurité sociale. Mis en place par le docteur Hahnemann, on l'appelle aussi méthode en flacons séparés.

Ce procédé consiste à réaliser à partir de la TM homéopathique, des dilutions successives au centième suivie d'une forte agitation appelée dynamisation (Détailée dans le b)).

La dilution au centième "centésimale Hahnemannienne (CH)" est la technique la plus couramment utilisée. Il existe aussi des dilutions au dixième dites "décimales Hahnemanniennes (DH). C'est le nombre d'opérations effectuées qui définit la hauteur de la dilution.

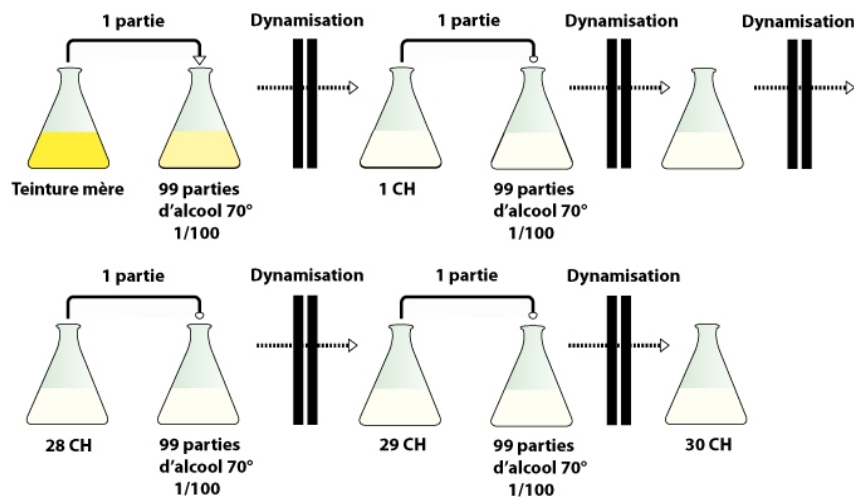


Figure 10: Méthode des déconcentrations Hahnemanniennes (84)

On prélève 1 goutte de teinture-mère que l'on dilue avec 99 gouttes de solution hydro alcoolique (alcool à 70% V/V). Par une action de dynamisation, on homogénéise le mélange pour obtenir la substance "X" 1 CH.

Pour réitérer cette opération, on dépose une goutte de cette préparation dans un nouveau flacon et on ajoute à nouveau 99 gouttes de solution hydro alcoolique, on agite par dynamisation pour obtenir la substance "X" 2 CH. On répète ce processus à chaque fois dans un nouveau flacon pour arriver à la dilution désirée.

Dilution	Concentration	Echelle
1/10	10^{-1}	1 DH
1/100	10^{-2}	2 DH ou 1CH
1/1000	10^{-3}	3 DH
1/10 000	10^{-4}	4 DH ou 2 CH
1/ 100 000	10^{-5}	5 DH
1/1 000 000	10^{-6}	6 DH ou 3CH
$1/10^{18}$	10^{-18}	18 DH ou 9 CH
$1/10^{60}$	10^{-60}	60 DH ou 30 CH

Tableau 10: Rapport des dilutions et des concentrations (17)

On qualifie les 3, 4, 5 CH de « dilutions basses », les 7 et 9 CH de « dilutions moyennes » et les 12, 15, 30 CH de « dilutions hautes ».

La 30e centésimale est la plus haute dilution reconnue en France comme préparation officinale depuis 1965 et autorisée à la fabrication médicinale par la législation française.

On note qu'au plan moléculaire à 12CH il n'y a plus de traces de molécule car c'est inférieur au nombre d'Avogadro ($6,00221415 \cdot 10^{23}$). Cependant les hautes dilutions sont efficaces, elles révèlent un phénomène électromagnétique ou purement physique mis en évidence par thermoluminescence.

C'est le biologiste physicien Louis Rey qui réalisa l'étude des dilutions homéopathiques basée sur les techniques de la thermoluminescence et la fluorescence. Ses travaux consistaient à étudier l'organisation structurale et les propriétés physico-chimiques de dilutions de certaines substances par thermoluminescence. Une structure physique différente au cours des dilutions a été révélé. Ainsi fut démontré la spécificité physique des hautes dilutions.(82) (83) (84)

Les biothérapies ne sont délivrées qu'à partir de la quatrième centésimale. Pour les médicaments isothérapeutiques, la première dilution doit être stérilisée.

Les dilutions ne sont délivrées qu'à partir de la quatrième centésimales (4 CH) et per os.

▪ *Principe de dilution Korsakovienne*

Pendant longtemps interdit en France car leur préparation était jugée imprécise, cette méthode est aujourd'hui autorisée, mais son usage est beaucoup plus restreint.

Cette méthode de dilution initiée par l'homéopathe russe Korsakov est aussi appelée technique du flacon unique.

On prend dans un flacon contenant la TM de départ, on le vide sans le rincer, ni l'égoutter, on le remplit aux deux tiers d'alcool à 70% V/V et on agite énergiquement. Le produit adhérent à la paroi (environ 1%), dilué et dynamisé, correspond à la première dilution Korsakovienne 1K ou dilution au 1/100. On remplit le flacon de 99% de solvant et on renouvelle l'opération, c'est la deuxième dilution Korsakovienne 2K. On peut ainsi aller jusqu'à 10 000K. Pour une question de reproductibilité cette technique est robotisée.

Le schéma présenté ci-dessous permet de mettre en image la technique Korsakovienne décrite dans ce paragraphe.

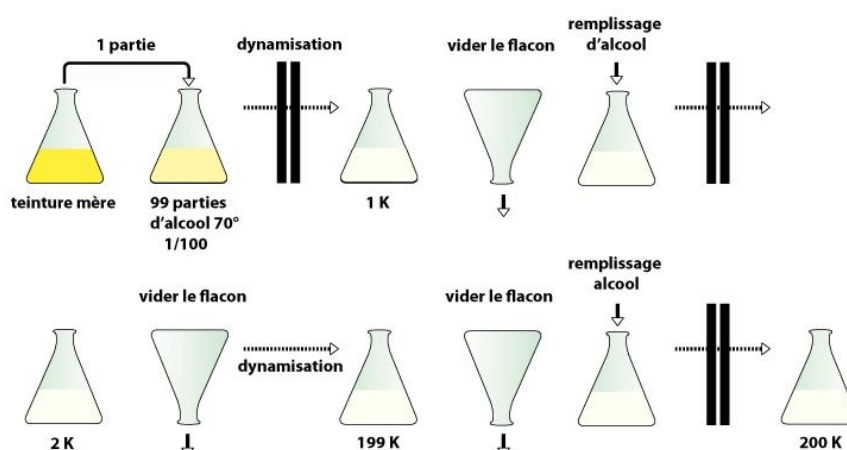


Figure 11: Méthode des déconcentrations Korkoviennes (88)

b) La dynamisation

C'est une technique d'agitation standardisée spécifique à la préparation homéopathique qui consiste à agiter la solution cent fois à chaque nouvelle dilution. Elle est considérée comme un facteur important de l'homogénéisation de la préparation à ses différents stades et favorisant ainsi l'émergence de nouvelles propriétés. Cette technique a été mise au point par Hahnemann.

Aujourd'hui, l'agitation est généralement automatisée (Boiron®), mais encore quelques laboratoires utilisent la méthode manuelle comme le laboratoire Weleda.

iii. Trituration (78) (81)

La trituration est un procédé de déconcentration employé pour les produits insolubles où la préparation par macération est impossible. Pour ce procédé la méthode ainsi que l'échelle est la même que pour la dilution mis à part que l'on travaille en milieu sec.

Pour les souches chimiques, minérales et animales insolubles on procède à une série de triturations dans du lactose jusqu'à se que la préparation soit soluble et permette de préparer la première dilution liquide.

La dilution 1 CH est obtenue en ajoutant graduellement à un gramme de produit, 99 grammes de lactose pur que l'on triture dans un mortier. A partir de 3-4 CH, les substances sont considérées comme solubles, donc préparées selon la méthode Hahneannienne conventionnelle décrite ci dessus.

iv. Imprégnation (85)

L'imprégnation consiste à incorporer la dilution homéopathique sur un support neutre c'est-à-dire soit des granules ou des globules.

Le laboratoire Boiron utilise la technique automatisée de triple imprégnation, ce qui garantit une répartition homogène du principe actif.

v. Les formes pharmaceutiques homéopathiques (76) (86)

Les médicaments homéopathiques peuvent se présenter sous plusieurs formes pharmaceutiques. Les plus connues sont les tubes granules, les doses globules et les gouttes buvables.

a) Les granules

C'est un support neutre constitué d'un mélange de 85% de saccharose et 15% de lactose obtenu par dragéification. Les granules neutres obtenus sont imprégnés avec une dilution et deviennent un médicament.



Cette petite sphère de 3,8 mm de diamètre et de 0,05g est destinée à être introduite dans un tube de 4g soit 80 granules par tube. Le granule est très efficace en cas de nécessité de prises répétées. Selon un consensus, on préconise de les prendre par 5 en les laissant lentement fondre sous la langue.

b) Les globules

Ce sont aussi des supports neutres, ils ont donc la même composition et même mode de préparation que les granules.

Les globules sont de petites sphères de 1,8mm et de 0,005g. Ils sont conditionnés dans des tubes « dose », 1 dose contient 1g de petites sphères soit 200 globules.



c) Les gouttes buvables

Elles sont présentées sous la forme d'un excipient alcoolique à 30% V/V. Elles sont réservées aux dilutions basses mais peuvent aller jusqu'à la dilution 30CH.

Il en existe deux sortes :

- Les médicaments unitaires contenant qu'une seule TM à une dilution spécifique.
- Les médicaments complexes pouvant contenir plusieurs TM et plusieurs dilutions. Cela peut être un mélange de TM à des dilutions différentes.

On les prend soit pures, soit diluées dans un peu d'eau (avec une eau peu minéralisée). On laisse le mélange quelques secondes sous la langue.

Il existe des médicaments homéopathiques sous forme de sirop, comprimés, pommades, ampoules buvables, suppositoires, poudres orales, collyres...

Toutes ces formes galéniques peuvent être le support d'une souche seule ou alors d'un mélange de souches appelé « préparation magistrale ». Celles-ci sont généralement préparées par les laboratoires homéopathiques dont l'encadrement garantit la fiabilité des médicaments produits.

4. La prescription de médicaments homéopathiques en France

a. Prescripteurs et prescriptions (6) (68) (78) (79)

i. Les prescripteurs

En France, l'homéopathie est une thérapeutique réservée aux docteurs en médecine, elle fait l'objet d'une spécialité.

Ce type de prescription nécessite une grande capacité d'écoute et d'observation du patient, une bonne connaissance de la matière médicale homéopathique. Le patient est pris dans sa globalité en tenant compte de son historique médical. Ainsi lors de la consultation le prescripteur établira le diagnostic classique de la maladie ainsi que le choix du ou des médicaments à employer s'accordant aux symptômes présentés par le patient.

A noter que ce type de consultation n'est pas facile à adapter au comptoir d'une officine.

L'homéopathie s'applique tant aux pathologies aiguës que chroniques. A l'officine l'essentiel des délivrances en conseil se font pour des troubles aigus bénins car les troubles chroniques demandent une consultation particulière avec une analyse approfondie du terrain et des modalités que seuls les médecins spécialisés en homéopathie peuvent appréhender.

A noter que depuis 2011, les sages femmes peuvent prescrire à partir d'une liste limitative.

ii. Etablissement de l'ordonnance

Avant la mise en place d'un traitement homéopathique deux conditions sont importantes à respecter.

Tout d'abord le sujet doit avoir des capacités à réagir et les lésions dont il souffre doivent être réversibles, c'est-à-dire à un stade d'évolution qui permette à l'organisme de se trouver un nouvel équilibre d'adaptation. Ces deux pré-requis posent les limites d'action de l'homéopathie. Cette thérapeutique n'est donc pas utilisable sur des lésions incurables irréversibles, sur des atteintes microbiennes importantes lorsque les moyens de défense sont faibles ou encore lors d'atteinte tumorale ou de cas où la mort est imminente (maladies cardio-vasculaires, maladies auto-immunes, maladies dégénératives...). L'ensemble de ces situations ne font pas partie du domaine de l'homéopathie.

Durant la consultation un interrogatoire minutieux suivi d'un examen clinique sera mis en place et permettra d'établir si l'affection est chronique ou aiguë.

Durant l'interrogatoire le praticien posera grand nombre de questions ouvertes en vue d'obtenir des réponses précises et détaillées. Tout ceci afin de cerner au mieux la personnalité du malade et de déterminer la thérapeutique la plus adaptée.

L'homéopathe conduit son interrogatoire sur le modèle de la croix de Hering qui classe les 5 sections de symptômes : étiologie, localisation, modalités d'aggravation ou d'amélioration, sensations et signes concomitants. Ce modèle permet de cibler un malade et son mode de réaction face à la maladie.

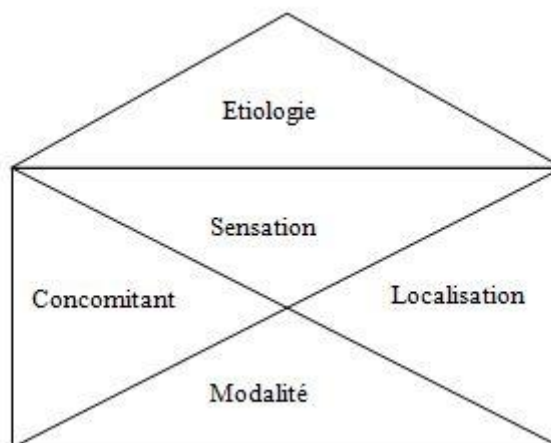


Figure 12: Croix de Hering

Exemple : pour le motif de consultation « bouffées de chaleur », le praticien cherchera les sensations suivantes : chaleur diffuse ou localisée, l'accompagnement de sueurs, d'angoisses, les modalités d'aggravation / d'amélioration.

En général, l'interrogatoire seul permet d'orienter le diagnostic des symptômes fonctionnels liés à la carence oestrogénique. L'examen clinique, aidé parfois des examens complémentaires, le confirme.

Selon le type de maladie et le stade de gravité, le médecin choisira un traitement adapté qu'il soit seulement homéopathique et/ou allopathique.

Les traitements homéopathiques sont prescrits qu'en cas de lésion ou syndrome fonctionnel réversible avec une notion de possibilité de réaction de l'organisme.

iii. Notion de terrain (79)

Cette notion se définit par le fait que chaque individu présente un « terrain » différent qui détermine pour chacun sa façon de réagir devant une agression donnée.

Cette notion de terrain domine la clinique et la thérapeutique en pathologie chronique et est reconnue par tous les cliniciens.

On parlera de « terrain individuel », face à une même agression chaque malade possède des manifestations réactionnelles différentes selon son phénotype et sa réactivité personnelle.

Le médecin tiendra alors compte pour chaque patiente:

- Des antécédents gynéco-obstétricaux : grossesse, syndrome prémenstruel, contraception.
- Des autres cibles pathologiques : digestive, circulatoire, neurologique, hormonale.
- Des grands traits typologiques : antécédents, âge, morphologie.
- De son comportement général.

iv. Posologies (87) (70)

A la différence de l'allopathie, le médicament homéopathique n'est pas un médicament chimique, il n'agit pas par action moléculaire mais par transfert d'information sans doute d'ordre électromagnétique. Il n'y a alors pas d'effet dose, de notion de seuil d'efficacité ni de dose toxique quelque soit le poids et l'âge du patient.

L'intensité de réaction du patient est proportionnelle à sa possibilité de réagir et au degré de similitude du médicament avec son mode réactionnel.

En homéopathie, les variations de posologies sont des variations de hauteur de dilution et de fréquence des prises du remède.

A noter que plus la similitude entre le mode réactionnel du patient et la pathogénésie du remède est grande, plus la dilution à employer doit être élevée. C'est la concordance entre le tableau toxicologique chez le sujet sain et le tableau pathologique chez le sujet sain.

Choix des dilutions :

Les basses dilutions (4CH et 5 CH) sont prescrites pour des symptômes locaux. Leur action est courte et superficielle ce qui nécessite de prendre plusieurs prises à intervalles réguliers pour observer un effet.

Les moyennes dilutions (7CH et 9CH) ont une action plus persistante et prolongée permettant une action sur les signes locaux et généraux, on les administre plusieurs fois par jour en granules ou en une seule fois en dose.

Les hautes dilutions (15CH et 30CH) sont données dans les maladies chroniques comme remède de fond, elles traitent les signes généraux, les signes psychiques, "le terrain". Leur action est étirée dans le temps, on les administre en dose une fois par semaine. Elles sont parfois prescrites en échelle pour éviter une réaction brutale.

En fonction de l'amélioration des symptômes, on espace les prises jusqu'à l'arrêt total du traitement lorsque les manifestations cliniques disparaissent.

b. L'utilisation actuelle de l'homéopathie en France (88)

Courant Janvier 2012, une étude a été réalisée par l'IPSOS afin de mieux connaître le comportement des français vis-à-vis des médicaments et plus particulièrement des médicaments homéopathiques.

Elle a révélé une augmentation du recours à l'homéopathie. En effet en 2012, 56% des français utilisaient des médicaments homéopathiques contre 39% en 2004.

Par ailleurs, cette étude a montré que 49% des français veulent éviter des médicaments chimiques et 65% demandent des traitements plus naturels. Selon l'IPSOS, les français jugent les médicaments homéopathiques comme efficaces, naturels, sans effets secondaires et respectueux de l'organisme.

II. La place de l'homéopathie dans la prise en charge des symptômes de la carence oestrogénique

1. Intérêt de l'indication de l'homéopathie (6) (21)

L'homéopathie est une alternative thérapeutique intéressante pour toutes les femmes qui souffrent de troubles liés à la carence oestrogénique notamment pour celles :

- qui ne veulent pas de traitement hormonal
- qui sont sous traitement hormonal et qui veulent l'arrêter
- qui ne peuvent pas prendre de traitement hormonal soit parce qu'elles sont en période de ménopause non avérée soit parce qu'elles présentent des antécédents de cancer hormono-sensible ou bien dans le cas de traitement mal supporté.

Le traitement homéopathique respecte la physiologie et s'adapte aux modifications cycliques et prend en charge de façon globale tous les symptômes de cette période de déséquilibre. Ce type de traitement peut être proposé en périménopause comme pendant une ménopause avérée. Il ne présente aucune contre-indication et peut être associé aux autres thérapeutiques.

2. Les dilutions hormonales (6) (61) (89) (69)

Il s'agit d'hormone synthétisées qui ont été diluées.

La prescription d'hormones diluées peut se faire en basse, en moyenne ou en haute dilution. Tout se passe comme si les basses dilutions (5-7CH) stimulaient les sécrétions et que les hautes dilutions (15- 30CH) les freinaient.

Folliculinum

Cette souche est obtenue à partir de l'oestrone qui est essentiellement produite par le métabolisme périphérique de l'œstradiol au niveau du tissu graisseux et du foie.

Des travaux conduits en 1952 par H.Boiron, M Bagros, P Devraigne ont été réalisés sur cette souche et ont montré l'existence d'un antagonisme pharmacodynamique entre les doses faibles et fortes d'une substance oestrogénique.(90)

D'autres études écrites par le Dr De Mattos ont permis d'établir la pathogénésie de folliculinum. Ainsi cette souche agit à la périménopause et a une action rythmée par le cycle menstruel. Il existe une aggravation en période prémenstruelle et la nuit et une amélioration dès l'arrivée des règles, par le grand air.(91) (92)

Lors de syndrome hyperoestrogénique observé en périménopause avec troubles neuropsychiques, troubles mammaires ou algie, Folliculinum sera employée en haute dilution 15 ou 30CH pour une posologie de 1 dose au 7^e et 20^e du cycle ou 1 dose par semaine.

Lors de syndrome hypoestrogénique Folliculinum sera efficace pour les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale et sera employé en dilutions moyennes (7CH) ou basses (5CH) une fois par jour ou une fois tous les deux jours pour une posologie de 5 granules par jour, en alternance éventuellement avec Luteinum afin d'exercer une action régulatrice ou stimulatrice.

Ainsi les différentes manifestations de la périménopause et de la ménopause confirmée pourront être améliorées.

Exemples :

Bouffées de chaleur : Folliculinum 5CH, 5 granules tous les jours jusqu'à cessation des phénomènes vasomoteurs.

Sécheresse vaginale : Folliculinum 7CH, 5 granules par jour cinq jours sur sept ou si nécessaire tous les jours.

Luteinum est obtenue à parti d'une dilution du corps jaune. Cette souche comprend alors de la progestérone ainsi que des œstrogènes.

Progesteronum est de la progestérone pure.

En périménopause, ces souches sont traditionnellement utilisées en cas d'irrégularités menstruelles.

Luteinum sera employé en basse dilution à partir du 8^e jour du cycle voire chaque jour dans certains cas.

Prescrit en basse dilution s'il s'agit de compenser une hyperoestrogénie relative

Exemple :

Pour réguler le cycle :

Folliculinum 15 CH : 1 dose à Jour 8 et à Jour 20 du cycle.

Progesteronum 7 CH : 5 granules de Jour 10 du cycle jusqu'aux règles.

Luteinum 15 CH : 5 granules tous les matins et arrêter pendant les règles.

Les hormones hypothalamo-hypophysaires représentées par les souches **LH-RH**, **LH** et **FSH** sont prescrites dans une volonté de réguler l'axe hypothalamo-hypophysaire en particulier au moment de la périménopause ou lorsque des anomalies viennent perturber la FSH de la LH.

3. Les médicaments de terrain (6) (69) (79) (93)

Les médicaments ont dans leur pathogénésie, un grand nombre de signes généraux et génitaux rencontrés chez les femmes ménopausées.

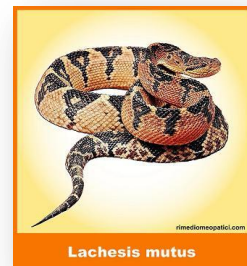
❖ **Lachesis mutus**

Cette souche est issue d'un venin de serpent : le trigonocéphale.

Type sensible :

Pour les femmes en périodes de périménopause ou ménopause confirmée, ce médicament s'exprime surtout chez les femmes ayant :

- Au niveau morphologique: Face rouge, couperosée, lèvres rouge foncé voire violacées et nez rouge violet.
- Au niveau du comportement/caractère : hyperactives plus particulièrement le soir ou la nuit, agitées et désordonnées. Alternance d'excitation loquace et de dépression. Tendance à la méfiance et la jalousie.
- Au niveau du système circulatoire : bouffées de chaleur, hypertension artérielle spasmodique, ecchymoses spontanées.



Modalités

Aggravation :

- Par le retard, l'insuffisance ou disparition des menstruations
- Par la chaleur
- Par le sommeil et au réveil

Amélioration :

- Par l'apparition des menstruations
- Par une température modérée, par le grand air

Principales indications cliniques en ménopause :

- Syndrome prémenstruel ou périménopause : mastodynies, douleurs pelviennes(en particulier ovralgie gauche), gonflement généralisé, jambes lourdes, céphalées battantes aggravées par la chaleur, troubles de l'humeur, insomnie, cauchemars
- Contexte d'hypertension artérielle variable
- Dysménorrhée
- Ecchymoses spontanées
- Thermophobie, bouffées de chaleur avec sensation d'étouffement
- Règles peu abondantes et/ou discontinu

❖ Sulfur

Cette souche est issue du soufre sublimé et lavé.

Type sensible

Ce médicament convient à des femmes :

- Au niveau morphologique : sujet gras ou maigre. Le sujet maigre, grand voûté, fatigué, frileux, moins endurant que le sujet gras.
- Au niveau du comportement : variable : si le sujet est en bonne santé il sera optimiste, bon vivant, hyperactif. Et si celui-ci est en phase de morbidité/malade il sera grognon, irritable, paresseux.



Modalités

Aggravation

- Par la chaleur du lit, par la chaleur en général
- Par la station debout immobile
- Après le sommeil
- A 11h du matin, périodiquement

Amélioration

- Par le froid
- Par le mouvement parfois le repos

Principales indications cliniques en ménopause :

- Bouffées de chaleur
- Hypertension artérielle spasmodique

❖ Sepia officinalis

Cette souche est issue de l'encre de seiche et possède une composition riche en acides aminés et oligo-éléments.

Type sensibles

Ce médicament est indiqué pour femme avec :

- Au niveau de la morphologie : brunes aux yeux noirs, plutôt maigre ; peau est blistère, avec des cernes brunâtres autour des yeux et de la bouche ; lèvres sèches et crevassées.
- Au niveau du comportement : Asthénie, indifférence, recherche la solitude, irritabilité surtout au moment des menstruations.



Modalités

Aggravation :

Tout ce qui augmente la stase veineuse : repos, station debout prolongée ou à genoux .

Amélioration :

Ce qui facilite la circulation : exercice physique, surélévation des membres inférieurs.

Principales indications cliniques en ménopause :

- Bouffées de chaleur
- Sécheresse vaginale
- Acné péribuccale

❖ Graphites

Cette souche est issue du graphite, le minéral lui-même, qui est aussi connu sous le nom plombagine ou mine de plomb.

Type sensible

Au niveau de la morphologie : Tendance à l'obésité, faciès pâle avec couperose et/ou taches de rousseur.

Au niveau du comportement : lenteur de pensée et de décision, anxiété et tempérament craintif.

Modalités

Aggravation :

- Par la froid
- Par la chaleur du lit
- Pendant les règles

Amélioration :

- Par le mouvement au grand air

Principales indications cliniques en ménopause

- Bouffées de chaleur chez les femmes au teint pâle, ayant tendance à l'obésité
- Syndrome prémenstruels avec seins gonflés, prurit vulvaire, allongement des cycles, règles étant courtes et peu abondantes.



❖ Thuja occidentalis

Cette souche est issue d'un petit arbre d'ornement : le thuya, dont la teinture mère est obtenue à partir des rameaux cueillis au printemps.

Type sensible :

Au niveau morphologique : obésité androïde, peau grasse et malsaine, présence de verrucosités sur l'ensemble du corps. Sueur abondante et fétide.

Au niveau comportemental : Facilement tristes, déprimées, tendance à la nosophobie.



Modalités :

Aggravations :

- Par le froid et l'humidité

Améliorations :

- Par la chaleur sèche
- Par la transpiration

Principales indications cliniques en ménopause

Ce médicament est fréquemment indiqué à la ménopause pour les femmes ayant :

- un passé pathologique chargé et abondamment traité (hormonothérapie).
- fréquemment des infections génitales.

❖ Sanguinaria canadensis

Cette souche est issue du rhizome de la sanguinaire du Canada, plante herbacée de la famille des Papavéracés. Dans le traitement des troubles de la ménopause ce médicament de part son aspect profond et éphémère doit être complété par *Lachesis* ou *Sulfur*.

Sanguinaria canadensis est préférentiellement indiquée, mais non exclusivement chez la femme au moment de la ménopause.

Modalités :

Aggravations :

- Par le froid
- Bruit, odeurs, le mouvement et la lumière (céphalées et migraines)

Améliorations :

- Par le sommeil
- Par l'obscurité



Principales indications cliniques en ménopause :

- Bouffées de chaleur avec rougeur de la face sans sueur
- Acné rosacée
- Couperose
- Migraine à prédominance droite
- Céphalées congestives

4. Médicaments homéopathiques utilisés pour traiter les troubles liés à la ménopause

a. Troubles du cycle menstruel (6) (79) (73)

Limites de l'homéopathie dans cette indication :

Pour traiter les irrégularités du cycle avec l'homéopathie il faut s'assurer du diagnostic. Il faudra éliminer l'hypothèse de polypes, endométriose et cancers qui nécessiteraient une prise en charge autre qu'homéopathique. Ce traitement sera parfaitement adapté aux ménorragies fonctionnelles ou liées à un fibrome.

Les ménorragies sont une augmentation de l'abondance et de la durée habituelle des règles et résultent le plus souvent d'un déséquilibre oestroprogestatif en période de périménopause.

i. Traitements homéopathiques :

En cas de ménorragie, les deux médicaments particulièrement indiqués pour les femmes en période de préménopause sont : **Sanguinaria canadensis** et **Lachesis mutus**.

- *Lorsque les règles sont abondantes, le flux épais avec parfois une forte odeur. La patiente présente aussi des troubles vasomoteurs(bouffées de chaleur, érythrose des joues et oreilles, migraine congestive) : **Sanguinaria canadensis***
- *Lors d'hypoménorrhée ou ménométrorragie chez des femmes avec SPM important : **Lachesis Mutus***

Il existe aussi d'autres souches indiquées pour les ménorragies, mais elles ne sont pas particulièrement spécifiques à cette période :

ii. Médicaments en vente libre

Pour les troubles de règles et de la ménopause il y a **L25** (94) présenté sous forme de suspension buvable contenant plusieurs souches homéopathiques : *Viscum album* TM, *Hydrastis* 4 DH, *Gossypium herbaceum* 3 DH, *Secale cornutum* 4 DH, *Magnesia muriatica* 3 DH, *Adrenalinum* 6 DH, *Calcarea hypophosphorosa* 3 DH, *Senecio aureus* 10 DH, *Aloe* 3 DH, *Chamomilla vulgaris* 2 DH, *China rubra* 5 DH, *Cuprum sulfuricum* 5 DH, *Cimicifuga* 3 DH aa : éthanol.



Posologie usuelle: 20 gouttes, 2 fois par jour, à diluer dans de l'eau et à prendre à distance des repas.

b. Troubles circulatoires

i. Les bouffées de chaleur (6) (79) (87)

a) Traitements homéopathiques :

Les bouffées de chaleur apparaissent dans les années entourant la ménopause c'est-à-dire en période de périménopause. Certaines femmes se plaignent de bouffées de chaleur dès 40 ans bien que la ménopause survienne en moyenne 7 à 8 ans après les premiers symptômes. Il existe différents médicaments de symptômes en fonction de la caractéristique des bouffées de chaleur. Dans ces indications, les médicaments seront prescrits en basses ou moyennes dilutions, plusieurs fois par jour et pourront être associés.

- Bouffées de chaleur à début et fin brusques avec rougeur du visage accompagnées de sueurs, possibles palpitations. Aggravées au toucher et améliorées au repos. : **Belladonna**
- Bouffées de chaleur avec rougeur circonscrite des joues ; pieds et mains brûlants, douleurs battantes dans la tête. Aggravées par temps froid et courant d'air : **Sanguinaria canadensis**
- Bouffées de chaleur jour et nuit qui montent de la poitrine vers le visage avec une sensation de constriction au niveau du cou et une sensation d'étouffement. Aggravées avec l'absence ou le retard des règles : **Lachesis mutus**
- Bouffées de chaleur matinale partant du bassin vers le visage ; s'accompagnant de sueurs et de défaillance. Aggravées par les émotions : **Sepia officinalis**

- Bouffées de chaleur avec tête, mains et pieds brûlants accompagnées de sueurs abondantes. Aggravées par la chaleur du lit : **Sulfur**
- Bouffées de chaleur violentes avec battements ressentis dans tout le corps, battements des carotides, angoisse. Possibles palpitations. Aggravées à la chaleur, avec le bruit et améliorées au grand air : **Glonoinum**
- Bouffées de chaleur suivies ou remplacées par une sensation de froid et de sueurs abondantes : **Amylium nitrosum**
- Bouffées de chaleur déclenchées par une situation de stress : **Ignatia amara**
- Bouffées de chaleur améliorées par des règles ou un épistaxis **Melilotus officinalis**
- Bouffées de chaleur qui débutent au niveau du dos; sensation de brûlure entre les omoplates : Aggravées par les émotions : **Phosphorus**
- Bouffées de chaleur brusques, rougeur du visage avec possibles céphalées et sueurs abondantes : **Veratrum viride**

b) Médicaments en vente libre

Pour les bouffées de chaleurs et les troubles fonctionnels de la ménopause il existe en vente libre en officine les spécialités homéopathiques suivantes :

ACTHEANE®(95) présentée sous forme de comprimés sublinguaux, contient plusieurs souches homéopathiques : Actea racemosa 4 CH , Arnica montana 4 CH, Glonoinum 4CH, Lachesis mutus 5CH, Sanguinaria canadensis 4 CH.



Posologie usuelle: 2 à 4 comprimés par jour selon l'intensité des symptômes.

LACHESIS COMPLEXE n°122(96) : présentée sous forme de suspension buvable contient plusieurs souches: Lachesis D10, Kalium carbonicum D6, Bryonia D4, Cactus grandiflorus D3, Glonoinum D8, aa ; éthanol



Posologie usuelle: 20 gouttes, 3 fois par jour, à diluer dans de l'eau et à prendre à distance des repas.

c) Exemples d'interrogatoire médical

Cas n°1: Une patiente de 57 ans, souffre de bouffées de chaleur jour et nuit suite à l'arrêt de son traitement hormonal substitutif.

Comment se manifestent les bouffées de chaleur ?

La patiente raconte qu'elle a toujours chaud, qu'elle sue surtout au niveau de pieds, des mains et des pommettes.

Y a-t-il des symptômes associés aux bouffées de chaleur ?

Elle a des céphalées avec nausées

Traitement :

Sulfur 15CH 1 dose par semaine → Bouffées de chaleur

Sanguinaria canadensis 5 granules trois fois par jour → rougeur des joues, pieds et mains chauds, céphalées.

Traitement pour 3 mois.

Cas n°2 : Une patiente de 54 ans, ménopausée depuis 2 ans, explique qu'elle a des bouffées de chaleur qui étaient tolérables au départ mais qui sont de plus en plus gênantes.

Comment se manifestent les bouffées de chaleur ? A quel moment de la journée ?

Elles débutent le matin, montent du bassin à la tête.

Présence de rougeurs du visage, sueurs ?

Il existe des sueurs mais il n'y a pas de rougeur du visage

Il y a-t-il des symptômes associés aux bouffées de chaleur ?

La patiente se sent très fatiguée et se sent triste (troubles dépressifs).

Traitement :

Sulfur 15CH 1 dose par semaine → Bouffées de chaleur

Sépia 9CH 5 granules matin et soir. → Bouffée de chaleur du bassin au thorax, pas de rougeur, tristesse.

Traitement pour 3 mois.

d) Etudes homéopathiques

En 2005, une étude observationnelle a été publiée par 5 médecins français dans le but d'évaluer la prise en charge des bouffées de chaleur des femmes ménopausées par traitement homéopathique et son retentissement sur leur qualité de vie.

Dans cette étude, 438 patientes ont été prises en compte avec la participation de 99 médecins de 8 pays différents. Les souches thérapeutiques les plus prescrites sont : *Lachesis mutus*, *Belladonna*, *Sepia officinalis*, *Sulfur* et *Sanguinaria canadensis*.

Une diminution significative de la fréquence des bouffées de chaleur diurne ou nocturne a été observée, ainsi qu'une diminution significative de la gêne occasionnée par celles-ci.

90% des femmes ont noté soit une diminution de leur symptomatologie soit sa disparition et ceci pour la plupart d'entre elles dans les 15 jours ayant suivi le début de la prise du traitement homéopathique.

Cette étude s'est révélée positive concernant la prise en charge des bouffées de chaleur de la femme ménopausée par traitement homéopathique.

En revanche il serait intéressant de faire un essai clinique randomisé afin de confirmer ce résultat. (97)

ii. Hypertension artérielle spasmodique (79) (93)

Ce type d'hypertension se développe souvent à la ménopause. Les paroxysmes sont fonction de l'état nerveux de la patiente.

Ce sont principalement les souches **Lachesis mutus** et **sulfur** qui sont indiquées en traitement de fond.

iii. Céphalées et migraines (79) (93)

Les céphalées ou les migraines survenant pendant la ménopause répondent le plus souvent aux remèdes suivants : **Lachesis mutus**, **Sepia officinalis**, **Graphites**, **Sulfur**, **Sanguinaria Canadensis**

Les céphalées sont extrêmement polymorphes, le choix du remède se fera davantage selon les symptômes généraux, psychiques et les modalités que présente la patiente.

c. Les troubles neuropsychiques (93)

Les troubles psychiques de la ménopause sont nombreux et polymorphes/variables. : hyperexcitabilité, irritabilité, insomnie, tendance à la dépression, alternances de l'humeur. Ils sont présents dans la pathogénésie de nombreux médicaments : **Lachesis mutus**, **sepia officinalis**, **sulfur**, **Thuya officinalis**, **Ignatia amara**, **Nux vomica**, **Aurum muriaticum**.

En présence de troubles hystériques, la souche **Ignatia amara** peut être indiquée mais **Actea racemosa**, **Lachesis mutus**, **Lilium tigrinum**, **Platina** sont plus spécifiques, surtout s'ils sont associés à une peur de la mort, de la folie ou à une manie religieuse.

En cas de nymphomanie, ce sera l'une des souches suivantes qui seront indiquées: **Lilium tigrinum**, **Murex**, **Platina**, **Staphysagria**, **Ambra grisea**.

Devant un caractère frigide : **Graphites** et **Sepia officinalis**

Pour les idées fixes : **Thuja officinalis**, **Platina**, **Natrum sulfuricum**

Ces remèdes seront prescrits en hautes dilutions (15 ou 30CH) et on espace ensuite les prises de médicament en fonction de l'amélioration des troubles du comportement.

i. Les troubles de l'humeur (6) (79) (70)

a) Traitements homéopathiques

- *Patiente sujette à l'anxiété, à la dépression, à la mélancolie avec manque de confiance en elle et risque suicidaire : **Aurum metallicum***
- *Patiente anxieuse avec instabilité de l'humeur alternant excitation loquace et dépression :*

Si aggravation pendant les règles : **Actea racemosa**

Si amélioré par l'apparition des règles : **Lachesis racemosa**

- *Patiente présente des signes d'irritabilité, de colère, d'agressivité, d'intolérance au moindre obstacle et qui a un caractère exigeant et autoritaire ; aggravé le matin : **Nux vomica***

b) Exemple d'interrogatoire médical

Une patiente de 45 ans nous explique qu'elle est particulièrement lunatique et irritable 7 à 10 jours avant les règles.

Est-ce que vos cycles ont une durée classique ?

Elle explique que justement ses cycles sont de plus en plus longs, en moyenne 38 jours.

Avez-vous des bouffées de chaleur ?

Elle a des bouffées de chaleur qui la réveillent la nuit, qui l'obligent à se lever et à s'aérer en ouvrant la fenêtre.

Devant une telle symptomatologie : cycle allongés, bouffées de chaleur améliorées au grand air, humeur instable améliorée dès l'apparition des règles.

Traitement :

Lachesis mutus 15CH, 5 granules au coucher à partir du 6^e jour du cycle jusqu'à l'apparition des règles.

ii. Troubles du sommeil

Difficultés d'endormissement liées à des bouffées de chaleur, besoin de dormir mais n'y arrive pas, cauchemars (rêves de mort, d'enterrement, de serpents...) : **Lachesis mutus**

d. Troubles ostéoarticulaires (21)(79)

a) Traitements homéopathiques

❖ **Douleurs articulaires**

Les souches : **Sulfur iodatum**, **Tuberculinum residuum**, **Bryonia**, **Rhus toxicodendron** sont les médicaments fréquemment indiqués pour l'arthrose. Mais pour les femmes ménopausées présentant des rhumatismes, les souches **Kalium carbonicum**, **Natrum Sulfuricum**, **Calcarea carbonica** et **Silicea** sont adaptées.

- *Femmes ayant une certains degré d'obésité ou d'infiltration œdémateuse, asthéniques, « sensation de faiblesse » au niveau membres inférieurs. Douleurs lancinantes aggravées par le repos et le froid et améliorées par le mouvement : **Kalium carbonicum***
- *Femmes présentant une obésité gynoïde très marquée, tendance à la dépression. Troubles articulaires principalement localisés au niveau lombaires, hanches, genoux ; aggravés par l'humidité, le froid et améliorées par les mouvements lents et progressifs : **Natrum sulfuricum***
- *Femmes sujettes à l'ostéoporose, maigres, frileuses ayant tendance à souffrir d'arthrite inflammatoire, présentant souvent d'abondantes sueurs, des troubles dentaires, des leuconychies : **Silicea***
- *Femmes sujettes à l'ostéoporose, bien en chair aux seins très souvent développés : **Calcarea carbonica ostrearum***

❖ **Ostéoporose-ostéopénie** (21) (79)

Limites de l'homéopathie dans cette indication : dans le cas où le risque de fracture est élevé, la prescription d'un traitement hormonal de la ménopause ou de biphosphonate est indiquée. Le traitement homéopathique pourra éventuellement être employé en complément.

En revanche dans le cas où le risque de fracture est moyen ou faible, c'est-à-dire si la densité osseuse est normale ou à la limite d'une ostéopénie, le traitement homéopathique associé à des règles d'hygiène de vie et un apport vitaminocalcique seront suffisants pour prévenir la perte osseuse.

- *Recalcifiant* : **Calcarea composé 5CH**, comprenant un ensemble de souches : *calcarea carbonica 5CH, calcarea fluorica 5CH, Calcarea phosphorica 5CH*
- *Consolidation de fracture* : **Calcarea phosphorica**

Symphytum officinalis

- *Ostéoporose, ostéopénie* : **Symphytum officinalis**

Calcarea fluorica

Retard de formation du cal dans les fractures et tendance ostéoporosique : **Silicea**

b) Médicament en vente libre

Il existe une spécialité homéopathique **OSTEOCYNESINE®** (98) qui comprend un ensemble de plusieurs souches homéopathiques : *Calcarea ostreica 3DH, Calcarea fluorica 3DH, Calcarea phosphorica 3 DH, sulfur iodatum 4CH* ; indiquée pour le traitement symptomatique des décalcifications et des consolidations de fractures. La posologie est de 1 à 2 comprimé(s) 2 à 3 fois par jour.



e. Problèmes de peau (6) (79)

C'est l'acné dit rosacée qui touche les femmes ayant des troubles hormonaux.

- *Lorsque l'acné s'aggrave en phase prémenstruelle ou au moment de la ménopause :*
Lachesis mutus
- *Lorsque l'acné est de type inflammatoire, congestive, suppuratif :* **Sulfur**
- *Lorsque l'acné est localisée au milieu du visage avec la peau séborrhéique avec verrucosités des pommettes:* **Thuja occidentalis**
- *Lorsque l'acné est localisé au niveau péribuccale :***Sepia officinalis**

f. La sécheresse vaginale (93)

La sécheresse vaginale est un motif fréquent de consultation. De grands médicaments de fond ont ce symptôme dans leur pathogénésie notamment : **Natrum muriaticum, Sepia officinalis, Lycopodium, Graphites.**

Il y a aussi les basses dilutions de **Folliculinum** prises de manière répétée qui ont une bonne efficacité sur la sécheresse vaginale.

III. Conseils du pharmacien pour les troubles de la ménopause

1. Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine est un acteur de santé publique et joue un rôle privilégié entre le médecin et le patient, c'est le dernier maillon du système de santé.

Une relation de confiance doit être établie entre le patient et le pharmacien. Cette notion est une partie importante de la profession car elle permet au patient de se confier plus facilement et d'être plus précis dans ses demandes.

Le pharmacien a aussi un rôle important d'analyse de l'ordonnance et d'éducation thérapeutique afin d'aider le patient à comprendre son traitement et ainsi garantir une observance optimale.

En homéopathie, chaque médicament ou ensemble de médicaments est prescrit avec précision pour correspondre au plus près aux symptômes présentés par le patient mais aussi à sa personnalité, ses antécédents médicaux...

Il est alors difficile pour le pharmacien de contrôler la cohérence d'une ordonnance homéopathique. Le mieux est donc de respecter scrupuleusement ce qui a été écrit par le médecin.

En plus des connaissances acquises lors de son diplôme d'Etat, le pharmacien a la possibilité de passer un diplôme universitaire (DU) en homéopathie afin d'acquérir des connaissances plus précises dans ce domaine et apprendre à intégrer cette pratique à l'officine.

2. Conseils sur l'utilisation de l'homéopathie (99) (100)

- Pour des raisons d'hygiène il est préférable de prélever les granules homéopathiques à l'aide du bouchon doseur prévu à cet effet.
- L'administration des granules ou dose doit de faire idéalement par la voie perlinguale c'est-à-dire en les laissant fondre sous la langue afin que le principe actif du médicament atteigne directement le réseau sanguin en quelques minutes et ce sans passage par la voie digestive. Ceci permet une action plus rapide et efficace.

Rq : pour les nourrissons et animaux conseiller de dissoudre les granules dans de l'eau minérale.

- Il est conseillé de prendre le médicament homéopathique en dehors des repas, généralement une demi-heure avant ou une heure après. Car lors des repas il se produit une saturation de l'absorption perlinguale ce qui fait que le médicament risque d'être moins vite assimilé.
- Eviter contact des granules avec des huiles essentielles ou camomille (antidote général de tout produit homéopathique).
- Espacer la prise de granules avec des excitants type café ou menthe qui provoque une légère constriction des papilles buccales pouvant ralentir l'absorption de la substance active. On peut alors conseiller de se rincer la bouche avec de l'eau afin d'enlever la sensation de fraîcheur avant de prendre le traitement homéopathique ou d'utiliser un dentifrice à l'anis ou au citron afin d'avoir une absorption optimale.
- Les médicaments homéopathiques doivent être conservés à l'abri de la lumière, de la température et de l'humidité.

3. Conseils associés aux troubles de la ménopause (65)

Quelle que soit la thérapeutique choisie par la patiente il est fondamental d'éduquer les patientes à une hygiène de vie correcte visant à diminuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie. Il faut savoir adapter ses dépenses énergétiques et son rythme de vie selon son âge, sa physiologie et ses dépenses énergétiques journalières.

La femme ménopausée a des besoins énergétiques plus faibles que la femme en âge de procréation : 1600 kcal par jour contre 1800 à 2000 kcal pour la femme en âge de procréer. Ainsi des conseils hygiéno-diététiques sont nécessaires pour prévenir la survenue des maladies cardiovasculaires, l'installation d'un surpoids et de l'ostéoporose.

Détaillons maintenant les conseils spécifiques à divers troubles de la ménopause.

a. Bouffées de chaleur (101) (102)

Les conseils associés pour lutter contre les bouffées de chaleur ne permettent pas d'améliorer réellement leur prise en charge mais permettent d'établir un dialogue avec la patiente et de la rassurer. Ils sont les suivants :

- Eviter de manger trop épicé. Le thé, le café et l'alcool qui peuvent aggraver les réactions.
- Eviter de s'exposer au soleil.
- Se vêtir raisonnablement pour éviter d'amplifier le phénomène de sensation de chaleur et privilégier les vêtements en coton.
- Se rafraîchir avec un brumisateur ou en prenant une douche.
- Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.

b. Troubles psychiques (102)

Afin de mieux traiter l'anxiété ou de se faciliter l'endormissement on peut conseiller à la patiente :

- Apprendre à se détendre : pratique d'une technique de relaxation comme le yoga pour diminuer les tensions nerveuses.
- Pratiquer une activité physique régulière : cela permet de se détendre et de favoriser le sommeil.
- Eviter l'alcool et la caféine (café, thé, cola) qui augmentent l'anxiété.

c. Troubles ostéoarticulaires (65)

Pour soulager les articulations et lutter contre la déminéralisation osseuse :

- Conseiller une perte de poids en cas d'obésité ou de surpoids pour réduire la pression exercée sur les articulations.
- Accroître les apports en calcium : produits laitiers, épinards, cressons, fruits secs ... car les besoins quotidiens augmentent après la ménopause de 1500mg par jour au lieu de 1000 mg avant la ménopause.

- Augmenter les apports en vitamine D, cette vitamine favorise l'absorption du calcium. Elle est présente dans l'huile de foie de morue, la sardine et le hareng en conserve... mais sa principale source se trouve dans les rayons du soleil qui par irradiation, intensifient sa production dans l'épiderme.
- Consommer des protéines en grande quantité : légumes, fruits, poisson... car l'os est constitué de protéines.
- Avoir une alimentation riche en oméga 3 : huile de foie de morue, de colza, les poissons gras (saumons, sardines, harengs...).
- Consommer des aliments riches en magnésium : légumes verts, pommes, graines, noix diverses, riz, blé complet... car le magnésium est essentiel au bon fonctionnement du métabolisme calcique et notre organisme nécessite deux fois plus de magnésium que de calcium.
- Pour garantir le capital osseux: un apport en vitamine C (oranges, citrons, pommes de terre, légumes verts), B6 (céréales, poisson, bananes, avocats) et K(légumes verts) est essentiel.
- Pratiquer une activité physique adaptée (marche, natation...) au minimum 20 minutes par jour, trois fois par semaine. Ceci permet d'avoir une action bénéfique sur le renforcement osseux ainsi que de travailler la résistance musculaire et de favoriser la mobilité des articulations.

d. Problèmes de peau (102)

Pour éviter la survenue d'acné :

- Nettoyer le visage matin et soir à l'aide de produits adaptés aux peaux acnéiques (syndet, gel moussant, lotions sans rinçage). Eviter les laits « 2en1 », les laits de toilette pour bébé, le savon de Marseille, les lotions alcoolisées.
- Bien s'hydrater la peau avec une crème adaptée non comédogène.

- Eliminer les cellules mortes et les impuretés une à deux fois par semaine à l'aide d'un exfoliant, qui évite la formation de bouchons cornés.
- Eviter l'exposition au soleil.

Pour lutter contre la sécheresse cutanée :

- Augmenter les apports en vitamine C et E.
- Utiliser un produit d'hygiène sans savon.

4. Commentaires d'ordonnances

ORDONNANCE N°1

Mme A. 53 ans vient à la pharmacie avec une ordonnance d'un médecin gynécologue.

C'est une patiente qui vient régulièrement dans la pharmacie, notamment pour venir chercher le traitement de sa sœur atteinte d'un cancer du sein.

Il y a deux mois, elle nous expliquait qu'elle avait d'importante bouffées de chaleur la nuit qui la réveillaient ce qui la gênait beaucoup, elle avait pris rendez vous chez son gynécologue mais en attendant elle voulait que nous lui conseillions quelque chose.

Etant donné les antécédents familiaux de cancer du sein nous lui avons conseillé ACTHEANE[®], 2 à 4 comprimés par jour selon l'intensité des bouffées de chaleur, bien laisser fondre sous la langue les comprimés et de les prendre à distance des repas.

Associé à cela nous lui avons conseillé de porter des vêtements en coton pour dormir.

Elle nous présente alors l'ordonnance suivante et nous demande à quoi servent ces médicaments.

FSH 15CH 1 dose par semaine

Belladonna 9CH 5 granules matin et soir

Lachesis 15CH 5 granules matin et soir

Sulfur 7CH 5 granules le soir

Traitement pour une durée de 1 mois.

Dans le cas de Mme A l'homéopathie est une thérapeutique intéressante, en effet ayant dans sa famille un cas de cancer hormonodépendant le traitement hormonal de la ménopause ou phytohormone serait contre-indiqué.

Nous lui indiquions que ce traitement était certainement pour ses bouffées de chaleur.

Afin de bien identifier ce traitement quelques questions sont nécessaires :

Comment et quand se manifestent les bouffées de chaleur ?

Elles se manifestent surtout la nuit, j'ai une sensation de forte chaleur au niveau de la tête et je transpire beaucoup d'un coup ce qui m'oblige à enlever la couverture.

Analyse de l'ordonnance :

FSH 15 CH **1 dose par semaine**

Utilisé en périménopause.

Belladonna 9CH **5 granules matin et soir**

Pour la congestion céphalique à début et fin brusque et les sueurs abondantes.

Lachesis 15CH **5 granules matin et soir**

Pour les bouffées de chaleur et les sueurs abondantes certainement amélioré à l'arrivée des menstruations.

Sulfur 7CH **5 granules le soir:** pour les bouffées de chaleur nocturne afin éviter enlever couverture.

ORDONNANCE N°2

Mme P, 56 ans, vient au comptoir avec l'ordonnance suivante :

Sulfur 30 CH

1 dose le dimanche

LH-RH 15 CH

Lachesis mutus 15CH

Belladonna 15 CH

3 granules de chaque matin et soir les autres jours

Traitement pour 2 mois.

Mme P est une habituée de la pharmacie, en visualisant son historique on se rend compte qu'il y a 3 mois elle prenait un traitement hormonal pour la ménopause.

D'un tempérament inquiète, elle nous demande si on savait à quoi ça servent tous ces médicaments et si ça marche vraiment l'homéopathie parce qu'elle n'en avait jamais pris.

Elle nous explique qu'avant elle prenait un traitement très efficace mais qui l'avait fait grossir de 9kg en 6 mois. Elle avait donc décidé d'arrêter le traitement avec son médecin gynécologue.

Remarque : La prise de poids est un des effets indésirables du traitement hormonal certainement dus à un mauvais dosage du traitement.

Elle raconte qu'à la suite de l'arrêt de ce traitement, les bouffées de chaleur se manifestaient à nouveau. Sous les conseils de l'une de ses amies, elle est allée consulter un médecin homéopathe.

Analyse de l'ordonnance

Sulfur 30 CH 1 dose le dimanche

Mme P est certainement un terrain sulfur.

LH-RH 15CH 3 granules de chaque matin et soir les autres jours

Utilisé en ménopause confirmée.

Lachesis 15CH 3 granules de chaque matin et soir les autres jours

Bouffées de chaleur jour et nuit qui montent de la poitrine vers le visage avec une sensation de constriction au niveau du cou et une sensation d'étouffement.

Belladonna 15CH 3 granules de chaque matin et soir les autres jours

Bouffées de chaleur à début et fin brusques avec rougeur du visage accompagnées de sueurs, possibles palpitations. Aggravées au toucher et améliorées au repos.

ORDONNANCE N°3

Mme D, 49 ans

Le dimanche : *FSH 30 CH 1 dose par semaine*

Le mercredi : *Sepia officinalis 30 CH 1 dose par semaine*

Rhus toxicodendron 9 CH } *3 granules le matin*
Apis mellifica 9 CH }

Sanguinaria canadensis 9 CH *3 granules le soir*

Traitement pour 1 mois à renouveler 2 fois

Interprétation de l'ordonnance :

FSH 30 CH ***1 dose le dimanche***

Utilisé en ménopause confirmée.

Sepia officinalis 30 CH ***1 dose le mercredi***

Patiente certainement au caractère Sépia.

Bouffées de chaleur partant du bassin vers le visage, sans rougeur, sueur, migraines associées.

Notion de terrain: Caractère sépia antécédent infections urinaires.

Rhus toxicodendron 9 CH } ***3 granules le matin***
Apis mellifica 9 CH }

→ Indiqué pour les douleurs articulaires matinales améliorées par le mouvement.

Sanguinaria canadensis 9 CH ***3 granules le soir***

Joues, pieds, mains brûlantes acné rosacé.

A l'issue de ces différentes entrevues, il a bien évidemment été dispensé les conseils hygiéno-diététiques de rigueur.

On voit à travers ces différents commentaires d'ordonnances que les prescriptions sont variées. Le pharmacien peut en donner une interprétation générale mais ce sont des prescriptions complexes car elles sont non seulement adaptées aux troubles ressentis mais aussi à la personnalité de la patiente et à ses antécédents médicaux.

Conclusion

L'arrêt des règles, marque la ménopause. C'est une étape dans la vie d'une femme marquée par des changements biologiques, physiques et physiologiques.

Cette période est caractérisée par une carence en œstrogènes à l'origine de manifestations plus ou moins gênantes selon les femmes telles que des troubles climatériques, des bouffées de chaleur, une atrophie et une sécheresse des muqueuses, des troubles de l'humeur, ainsi qu'une diminution de la densité osseuse à long terme.

Lorsque ces manifestations de la ménopause deviennent gênantes dans le quotidien de la femme et altèrent sa qualité de vie, un THM peut être envisagé. Il faut évidemment s'assurer qu'il n'existe pas de contre-indications à ce type de traitement.

Différents schémas thérapeutiques peuvent être proposés, avec ou sans menstruations et différentes formes pharmaceutiques sont disponibles afin de s'adapter au mieux aux patientes. Avant la mise en place du THM, le praticien se doit d'informer sa patiente des risques potentiels encourus par un tel traitement.

En effet bien qu'ils soient efficaces pour soulager des troubles de la ménopause les THM ne sont pas sans risques.

Aux débuts des années 2000, différentes études ont bouleversé les prescriptions des THM. Bien qu'elles n'aient pas été toutes concordantes, certaines ont pu révéler une augmentation significative de la fréquence de cancer du sein et de pathologies cardiovasculaires.

A la suite de cela, l'AFSSAPS a mis en place un certain nombre de recommandations qui encadrent l'utilisation de l'hormonothérapie.

Elle préconise un traitement pour les femmes présentant des troubles de la ménopause gênants au point d'altérer la qualité de vie. Ce traitement doit être prescrit à dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible et doit être réévalué chaque année.

Il peut aussi être prescrit en dernière intention en prévention de l'ostéoporose pour des femmes ayant des facteurs de risque osseux en cas de contre-indication ou d'inefficacité des autres traitements thérapeutiques.

Face à ces restrictions dans l'utilisation des traitements limitant les troubles de la ménopause, il est important d'explorer des thérapeutiques dépourvues d'effets secondaires. D'autre part la tendance actuelle est vers la recherche de médecines « naturelles », efficaces et respectueuses de l'organisme. C'est ainsi que l'homéopathie est une alternative intéressante.

L'homéopathie est une médecine ayant pour particularité de reposer sur trois principes fondamentaux : la similitude, l'infinitésimalité et la globalité.

Concernant la ménopause, il existe des médicaments homéopathiques vendus en accès libre à l'officine qui sont adaptés à une symptomatologie spécifique. Ils associent généralement plusieurs principes actifs et conviennent ainsi à un grand nombre de femmes.

Pour un traitement plus personnalisé, il convient de consulter un médecin pratiquant cette spécialité car l'homéopathie est une médecine complexe. Le traitement doit être adapté à chaque patiente en fonction de critères multiples. Elle traite non seulement les symptômes mais aussi le terrain.

Le rôle du pharmacien est de savoir aiguiller son patient vers la solution la plus adaptée.

Depuis la loi HPST le rôle du pharmacien a évolué, c'est un acteur de santé de premier recours. En tant que spécialiste du médicament il joue un rôle primordial d'éducation thérapeutique. Il a pour mission d'expliquer le traitement au patient tout en insistant sur les règles hygiéno-diététiques afin permettre une bonne observance et garantir la bonne efficacité du traitement.

Dans le cas de la ménopause, l'homéopathie est un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique mis à disposition du patient. De part son efficacité, son absence d'effet indésirable même à long terme, l'homéopathie peut aider les femmes à mieux vivre cette étape importante et normale de la vie.

Bibliographie

1. SONIGO C. Cycle menstruel.
2. DAHMANI O., BELCAID A., EL AZZOUZII O., EL HAMI H. Le cycle menstruel: physiologie et régulation - Q52. 2014.
3. Site: dematrice.org. Le cycle menstruel - Le vagin (consulté en Décembre 2014). http://www.dematrice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_genobs_009/co/cycle_monstruel_19.html
4. Site: dematrice.org. Le cycle menstruel - Seins (consulté en Décembre 2014). http://www.dematrice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_genobs_009/co/cycle_monstruel_20.html
5. RODRIGUEZ R. Cours SVT 1ère S chapitre 3.2: Sexualité et procréation- Lycée Jaufré Rudel - Blaye (consulté en Décembre 2014). <http://raymond.rodriquez1.free.fr/Textes/1s32.htm>
6. BESNARD-CHARVET C. Homéopathie & pérимénopause. Paris, France: CEDH; 2009. 126 p.
7. LEPOUTRE B., AMRANI KE KE. Ménopause à travers les temps et les cultures. Première partie : Faits et représentations. Médecine. 2010 Jan 1;6(1):41–4.
8. MC1KINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG. The normal menopause transition. Maturitas. 1992 Jan;14(2):103–15.
9. OMS. Recherches sur la ménopause, rapport technique. 670 Ed. OMS Genève, 1982.
10. ROZENBAUM H. La ménopause: question de femmes. Paris, France: Eska; 1997. 270 p.

11. BAFFET H, LETOMBE B, CATTEAU-JONARD S, BRAMBILLA D. Chapitre 22 - La ménopause: physiologie et prise en charge thérapeutique. In: Lettombe B, et al., editors. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 257–74.
12. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies, Métaboliques (CEEDMM). Cours :Ménopause, Item 55. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2010.
13. Faculté de Médecine de Toulouse. Cours: Chapitre III: La ménopause. 2007.
14. LOPES P., Trémollières F. Guide pratique de la ménopause. Paris, France: MMI : Masson; 2004. xii+197 p.
15. ROBIN G., BAFFET H., CATTEAU-JONARD S., et al. B. Chapitre 21 - La périménopause ou transition ménopausique. In: Catteau-Jonard S, editor. Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique. Paris: Elsevier Masson; 2012. p. 243–56.
16. TAURELLE R., TAMBORINI A. A. La ménopause. Paris, France; 1997. xi+230 p.
17. DRAPIER-FAURE É. La ménopause. Paris, France: Masson; 2003. xi+295 p.
18. MOLNAR GW. Body temperatures during menopausal hot flashes. *J Appl Physiol.* 1975 Mar;38(3):499–503.
19. STURDEE DW, WILSON KA, PIPILI E, CROCKER AD. Physiological aspects of menopausal hot flush. *Br Med J.* 1978 Jul 8;2(6130):79–80.
20. GUTHRIE JR, DENNERSTEIN L, TAFFE JR, et al. Hot flushes during the menopause transition: a longitudinal study in Australian-born women. *Menopause N Y N.* 2005 Aug;12(4):460–7.
21. BOIRON M, ROUX F, BESNARD-CHARVET C. Gynécologie et obstétrique. Rueil-Malmaison, France: Le Moniteur des pharmacies, impr. 2013; 2013. 191 p.

22. MARES P. La périménopause. *Reprod. Hum. Horm*; 2000.
23. DUBOIS J. La peau: de la santé à la beauté. Editions Privat; 2011.
24. GILLET JY, FENICHEL P, GABAUDE B, SOL JF. Menopause. Elsevier Masson, SAS; 1985.
25. DUCLOS M. Sports et Ménopause. 2007. Paris-Ile- de- France; 2007 Février;
26. BASDEVANT A, RAISON J, GUY-GRAND B. Influence of the distribution of body fat on vascular risk. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1987 Feb 7;16(4):167–70.
27. LOBERSZTAJN A, Trémollières F. Ménopause et os. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012 Nov;41(7.):F28–32.
28. ORCEL P, FUNCK-BRENTANO T. Prise en charge médicale après fracture ostéoporotique. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 2011;97(8):834–44.
29. Haute Autorité de Santé (HAS). Diagnostic de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées (consulté en Novembre 2014).
. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272383/fr/diagnostic-de-losteoporose-chez-les-femmes-menopausees
30. Haute Autorité de Santé (HAS). Les médicaments de l'ostéoporose(consulté en Novembre 2014).. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-losteoporose
31. HOLLAND K. Alzheimer's, Memory Loss, Dementia and Menopause [Internet]. Healthline. 2012 (consulté en Janvier 2014).
. <http://www.healthline.com/health/menopause/memory-alzheimers>

32. BELL-SYER S, HAWKEN S, OUNPUU S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
33. ANAGNOSTIS P, STEVENSON JC, CROOK D, et al. Effects of menopause, gender and age on lipids and high-density lipoprotein cholesterol subfractions. *Maturitas*. 2015 May;81(1):62–8.
34. RICARDE J-L. Aide médicale dans la démarche décisionnelle. Ménopause et traitement hormonal substitutif (THS). 2000.
35. BERDAH J., AMAH G. Les facteurs de risques cardiovasculaires concernent aussi les femmes...rôle du gynécologue. *Gynécologie obstétrique et fertilité* 37, 186-193. 2009.
36. MOUNIER-VEHIER C., DELSART P. et al. Spécificité du risque cardiovasculaire de la femme : comment améliorer la prise en charge ? *La Presse médicale*, 39 ; 234-241. 2010.
37. ANSM anciennement AFFSAPS. Questions/réponses ménopause ANSM. 2006.
38. Site: Menopauseafem. Mai 2014 Le THM en France aujourd'hui (consulté en Décembre 2014).
<http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/newsletters/133-mai-2014>
39. Women's Health Initiative (WHI). Investigators.-Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women, Principal Results from The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002 • 288(3):321-333.
40. Million Women Study Collaborators (MWS). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The lancet*; 2003.
41. AFSSAPS ancienne ANSM. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause-Rapport d'orientation-. 2004.

42. Haute Autorité de Santé (HAS). Traitements hormonaux de la ménopause. 2014 (consulté en Octobre 2014).
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause
43. ROZENBAUM H. Traitement hormonal substitutif. Menopauseafem. AFEM; 2003. afem; 2003.
44. Site: Menopauseafem. THS : produits disponibles (consulté en Octobre 2014).
<http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/th-s-produits-disponibles>
45. Vidal 2014: le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, DL 2014; 2014.
46. MARRET H, GUYOT H, WAGNER-BALLON J, et al. Question 108 - Elle a des bouffées de chaleur mais ne veut pas de THS, comment la suivre ? 120 questions en gynécologie-obstétrique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 p. 418–21.
47. AFSSAPS ancienne ANSM. Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause- POINT PRESSE DOSSIER DE PRESSE. 2004.
48. AZOULAY C. Ménopause en 2004 : le « traitement hormonal substitutif » n'est plus ce qu'il était. Rev Médecine Interne. 2004 Nov;25(11):806–15.
49. TORGERSON DJ, BELL-SYER SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. BMC Musculoskelet Disord. 2001;2:7.
50. TAMBORINI A, RUIZ JC. Place actuelle du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique : le point de vue du gynécologue. Rev Médecine Interne. 2004;25(suppl.5):s580–7.
51. Site: Menopauseafem. THS et prévention de l'ostéoporose post-ménopausique (consulté en Décembre 2014).
<http://www.menopauseafem.com/afem/index.php/articles-enquetes/123-ths-et-prevention-de-l-osteoporose-post-menopausique>

52. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence- Réévaluation des traitements hormonaux de la ménopause -Rapport d'évaluation.
53. AFSAPPS (ancienne ANSM). Traitement hormonal substitutif de la ménopause. 2005.
54. SCARABIN PY, OGER E, PLU-BUREAU G.- Differential association of oral and transdermal estrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk - Impact de la voie d'administration des oestrogènes sur le risque thrombo-embolique veineux chez les femmes ménopausées. Lancet 2003;362(9382):428-32.
55. MILLER J, CHAN BK, NELSON HD. -Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136(9):680-90.
56. SHUMAKER SA, LEGAULT C, RAPP SR, al. -Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(20):2651-62.
57. Site: Vidal.fr. Raloxifène (consulté en Décembre 2014). <http://www.vidal.fr/substances/18335/raloxifene/>
58. CAULIN C, VIDAL SA, editors. Vidal Recos: recommandations en pratique, 2014. Issy-les-Moulineaux, France: Vidal, impr. 2013; 2013. 2559 p.
59. BOUTET G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil. 2012 Apr;40(4):241-54.
60. Site: Eureka Santé par Vidal. ABUFÈNE (consulté en Février 2015). <http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-babufe01-ABUFENE.html>

61. Site: Eureka Santé par Vidal. CATAPRESSAN (consulté en Février 2015)..
<http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-dcatap01>
CATAPRESSAN.html
62. Site: Eureka Santé par Vidal. SÉRÉLYS® comprimé périménopause, ménopause (consulté en Mars 2015).. <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id11598-SERELYS-comprime.html>
63. Site: Eureka Santé par Vidal. La phytothérapie dans le traitement de la ménopause (consulté en Mars 2015)
<http://www.eurekasante.fr/maladies/sexualitecontraception/menopause.html?pb=phytotherapie-plantes>
64. Food and Drug Administration (FDA). Press Announcements - FDA approves the first non-hormonal treatment for hot flashes associated with menopause.
65. CLARK J. La ménopause: traitement hormonal et alternative naturelle. France: Le Courrier du Livre; 2003. 143 p.
66. BOIRON M, PAYRE-FICOT A. Homéopathie: le conseil au quotidien. Paris, France: Éditions Boiron; 2007. 252 p.
67. HAHNEMANN S., ROY R C; Organon de l'art de guérir. Sainte-Foy-lès-Lyon, France: Éditions Boiron; 1984. xx+185 p.
68. Ordre national des médecins- Conseil national des médecins. Rapport de la commission de l'étude sur l'homéopathie. 1997.
69. PICHON-PRUM N, TORCK M. Pharmacologie et matière médicale homéopathique. Paris, France: CEDH international; 2005. xiii+944 p.
70. GUERMONPREZ M. Homéopathie: principes, clinique, techniques. Paris, France: CEDH; 2006. 1164 p.

71. SANANES R. La consultation homéopathique, Observer..., Prescrire..., Règles et Méthodes, Editions Similia, Paris, 1987, p 248.
72. Homéopathes sans frontière France (HSF). Le symptôme en homéopathie: valorisation et hiérarchisation.
73. HORVILLEUR A. Vademecum de la prescription en homéopathie. Paris, France: Elsevier Masson, DL 2011; 2011. xiii+565 p.
74. Code de la santé publique. Article L5121-1 | Legifrance.
75. Pharmacopée Européenne. 7e éd Monographie 1038/préparations homéopathiques.
76. C. KERAUDREN. Cours homéopathie-IFOCOTEP. Anfpp; 2011.
77. Site: Boiron. Souches homéopathiques (consulté en Mars 2015). <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments/Origine-des-matieres-premieres>
78. SAREMBAUD A, POITEVIN B. Homéopathie. Paris, France: Elsevier Masson; 2011. 308 p.
79. JOUANNY J., CRAPANNE J-B, DANCER H. et al. Thérapeutique homéopathique. Paris, France: CEDH; 2010. 554 p.
80. Site: Boiron. Teinture mère boiron : préparation des médicaments (consulté en Mars 2015) <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments/Preparation>
81. Site: Boiron. Dilution homéopathie - Boiron (consulté en Mars 2015). <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments/Dilution>

82. REMY J., LAUNAY F., SAGNIMORTE B et al. Louis REY, un pionnier. Supplément au Boiron Homéo News n° 5; 2011.
83. REY L. Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? Homeopathy. 2007 Jul;96(3):170–4.
84. REY L. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. Phys Stat Mech Its Appl. 2003 May 15;323:67–74.
85. Site: Boiron. Principe actif médicament (consulté en Mars 2015). <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments/Incorporation>
86. Site: Boiron. Conditionnement des médicaments : forme pharmaceutique (consulté en Mars 2015). <http://www.boiron.fr/Boiron/Un-savoir-faire-pharmaceutique/Fabrication-des-medicaments/Formes-pharmaceutiques>
87. BESNARD-CHARVET C. C, DEMONCEAUX A, Donner F. Thérapeutique homéopathique: schémas et protocoles en gynécologie-obstétrique. Paris, France: CEDH; 2010. 203 p.
88. IPSOS. Enquête nationale-Les Français et l'homéopathie. 2012.
89. BENSOUSSAN D. La femme de 40 à 50 ans. Paris, France: Boiron; 1997. 189 p.
90. DEVRAIGNE P., BAGROS M., BOIRON H.,. Expériences répétées sur l'action des dilutions de folliculine de la 3DH à la 30CH sur la rate castrée ou lasoliris impubère, Actes Soc.Rhod.D'Hom.,2,1952 et 2,1955.
91. DE MATTOS L.,. Gynécologie homéopathie: la ménopause, Librairie Le François, 1979, p.63-78.

92. DE MATTOS L., Gynécologie homéopathie: pathogénésie des oestrogènes, Librairie Le François, 1978, p.131-148.
93. HOLTZSCHERER A, LEGROS M-S, LE TREUT A, et al. Pratique homéopathique en gynécologie. Sainte-Foy-les-Lyon, France: Groupe Boiron; 1994. 224 p.
94. Site: Eureka Santé par Vidal. L 25 (consulté en Mars 2015).
<http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bl250001-L-25.html>
95. Site: Eureka Santé par Vidal. ACTHÉANE (consulté en Mars 2015).
<http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3379-ACTHEANE.html>
96. Site: Eureka Santé par Vidal. LACHESIS COMPLEXE No 122 (consulté en Mars 2015)
<http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf440003-LACHESIS-COMPLEXE-No-122.html>
97. BORDET, COLAS, MARIJNEN, et al. CEDH la revue du cedh n°19 , Dossier thérapeutique : Prise en charge de bouffées de chaleur chez la femme ménopausée par traitement homéopathique ; Dr Bordet, Dr Colas, Dr Marijnen, Dr Masson, Dr Trichard. P15, Octobre 2010. 2010.
98. Site: Eureka Santé par Vidal. OSTÉOCYNÉSINE (consulté en Mars 2015)
<http://www.eureka-sante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bosteo01-osteocynesine>
99. BOULET J. L'homéopathie (Livre, 2007)
100. BOULET J. Homéopathie: le point sur 6 idées reçues.
101. Le pharmacien de France. Question de femmes: ménopause et conséquences. 2014.
102. BONTEMPS F. Le conseil à l'officine dans la poche. Courbevoie, France: Éd. Le Moniteur des pharmacies, impr. 2014; 2014. vi+153 p.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.