



HAL
open science

Les compléments alimentaires de la ménopause

Élodie Tronquoy

► **To cite this version:**

Élodie Tronquoy. Les compléments alimentaires de la ménopause. Sciences pharmaceutiques. 2015.
dumas-01284218

HAL Id: dumas-01284218

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01284218v1>

Submitted on 7 Mar 2016

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 PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE PHARMACIE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Soutenu publiquement le 26 juin 2015
par
Elodie TRONQUOY

**LES COMPLEMENTES
ALIMENTAIRES
DE LA MENOPAUSE**

JURY :

Président :

Madame Catherine DEMAILLY-MULLIE

Maitre de conférences
Faculté de Pharmacie d'Amiens

Membres :

Monsieur Roland MOLINIE

Maitre de conférences
Faculté de Pharmacie d'Amiens

Madame Aurélie ZANARDI

Pharmacienne assistante
Pharmacie Carette à Vignacourt

Thèse N°

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Mme Demailly, pour sa réactivité et son implication dans mon travail. Pour avoir accepté de juger mon travail. Mille fois merci.

Merci également à Mr Molinié de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Aurélie, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour m'avoir soutenue pendant le stage de fin d'études.

A mes parents et mon frère Julien qui m'ont soutenue tout au long de mes études.

A Antoine, pour ta présence chaque jour à mes côtés, ta patience et ta gentillesse.

A mes copines Audrey et Sophie pour leur aide précieuse de relecture et de conseils dans la rédaction de cette thèse.

A mes autres amis, Karine et Clotaire, Lisa, Elise et Fabien, Caroline et Benjamin, Christopher-Morgan et Julie, Olivier et Priscilla, Kevin, pour tous ces bons moments passés et à venir.

A Mme Deloraine et mes collègues de la pharmacie de Quevauvillers pour leur confiance et la bonne ambiance de travail.

A Mr Carette et son équipe, pour m'avoir accueillie en stage de 6^{ème} année.

SOMMAIRE

<u>Liste des abréviations</u>	8
<u>Liste des figures et des tableaux</u>	10
<u>Introduction</u>	12
I Définition et intérêt des compléments alimentaires	13
<i>I.1 Concept à la frontière entre l'aliment et le médicament.....</i>	13
I.1.1 Pourquoi ce n'est pas seulement un aliment ?	13
I.1.2 Pourquoi ce n'est pas un médicament ?	13
<i>I.2 Définition du complément alimentaire.....</i>	14
I.2.1 Réglementation européenne.....	14
I.2.2 Composition qualitative et quantitative des compléments alimentaires.....	15
I.2.3 Cadre juridique de l'exploitation du complément alimentaire	16
I.2.3.1 La DGCCRF.....	16
I.2.3.2 Autres organismes impliqués.....	16
I.2.4 Mentions obligatoires sur l'étiquetage des compléments alimentaires	17
I.2.5 Allégations nutritionnelles et de santé	18
<i>I.3 Proximité de la phytothérapie.....</i>	18
<i>I.4 Pourquoi et comment utiliser les compléments alimentaires ?.....</i>	19
I.4.1 Recommandations d'usage des compléments alimentaires.....	19
I.4.2 Nutrivigilance	20
<i>I.5 Place des compléments alimentaires dans l'alimentation des Français.....</i>	20
I.5.1 Etude INCA 2	20
I.5.1.1 Qui prend des compléments alimentaires ?	22
I.5.1.2 Composition des compléments alimentaires utilisés	22
I.5.1.3 Les motivations d'achat d'un complément alimentaire	23
I.5.1.4 Lieux d'achat des compléments alimentaires	23
I.5.1.5 Les attentes vis-à-vis de la consommation de compléments alimentaires	23
I.5.1.6 Le mode de consommation des compléments alimentaires	23
I.5.2 Étude NutriNet-Santé.....	23
I.5.2.1 L'étude.....	23
I.5.2.2 Enquête concernant l'usage des compléments alimentaires	25
I.5.2.2.1 Profil sociodémographique des consommateurs	25
I.5.2.2.2 Composition des compléments alimentaires.	25

I.5.2.2.3	Les motivations d'achat d'un complément alimentaire.....	25
I.5.2.2.4	Les lieux d'achat des compléments alimentaires.....	25
I.5.2.2.5	Le mode de consommation des compléments alimentaires.....	25
I.5.3	Limites et critique de ces deux études.....	26
I.5.3.1	Etude INCA 2.....	26
I.5.3.2	Etude NutriNet.....	26
I.6	Pour conclure.....	26

II Physiologie féminine et ménopause.....27

II.1	<i>Anatomie de l'appareil génital féminin et physiologie du cycle menstruel</i>	27
II.1.1	Appareil génital féminin.....	27
II.1.2	Les différentes phases du cycle menstruel.....	28
II.1.2.1	Le cycle ovarien.....	29
II.1.2.1.1	La phase folliculaire.....	29
II.1.2.1.2	L'ovulation.....	29
II.1.2.1.3	La phase lutéale.....	29
II.1.2.2	Le cycle utérin.....	30
II.1.2.2.1	Les menstruations.....	30
II.1.2.2.2	La phase proliférative.....	30
II.1.2.2.3	La phase sécrétoire.....	30
II.2	<i>Régulation hormonale</i>	31
II.2.1	Axe hypothalamo-hypophysaire.....	31
II.2.2	Les ovaires.....	32
II.2.2.1	Les œstrogènes.....	32
II.2.2.2	La progestérone.....	34
II.2.2.3	Les androgènes.....	36
II.2.2.4	Les peptides ovariens.....	36
II.2.3	En résumé.....	37
II.3	<i>Evènements conduisant à la ménopause</i>	39
II.3.1	Définitions – Données épidémiologiques.....	39
II.3.2	La périménopause.....	40
II.3.2.1	Définition.....	40
II.3.2.2	Tableaux clinique et biologique.....	41
II.3.2.2.1	Première phase : hyperestrogénie prédominante.....	41
II.3.2.2.2	Deuxième phase : hypoestrogénie prédominante.....	42
II.3.2.3	Diagnostic de la périménopause.....	42

II.3.3	La ménopause	43
II.3.3.1	Mécanismes hormonaux	43
II.3.3.2	Diagnostic et clinique	44
II.3.3.3	Diagnostic différentiel	45
II.4	<i>Manifestations et conséquences de la ménopause</i>	45
II.4.1	Manifestations à court terme : les troubles du climatère	45
II.4.1.1	Bouffées de chaleur vasomotrices et suées	46
II.4.1.2	Asthénie et insomnie	46
II.4.1.3	Troubles de l'humeur	47
II.4.1.4	Arthralgies, myalgies et migraines	47
II.4.1.5	Atrophie vaginale	47
II.4.1.6	Perte de libido	48
II.4.1.7	Symptômes urinaires	48
II.4.1.8	Prise de poids	48
II.4.1.9	Altération de la peau et des phanères	48
II.4.2	Conséquences à long terme	48
II.4.2.1	Ostéoporose	48
II.4.2.2	Risques cardio-vasculaires	49
II.4.2.3	Fonctions cognitives et maladie d'Alzheimer	51
III Traitements de la ménopause		52
III.1	<i>Le traitement hormonal de la ménopause</i>	52
III.1.1	Définition	52
III.1.2	Les œstrogènes	52
III.1.3	Les progestatifs	52
III.1.4	Progestatif avec action œstrogène	53
III.1.5	Recommandations	53
III.1.6	Les contre-indications du THM	54
III.2	<i>Les différents composants présents dans les compléments alimentaires de la ménopause</i>	55
III.2.1	Vitamines	55
III.2.1.1	Vitamine A : rétinol	55
III.2.1.2	Vitamine B3 ou Pellagra Preventive factor (PP) : acide nicotinique/nicotinamide = niacine	55
III.2.1.3	Vitamine B6 : pyridoxine	55
III.2.1.4	Vitamine B9 : acide folique et folates	55
III.2.1.5	Vitamine B12 : cyanocobalamine	56
III.2.1.6	Vitamine C : acide ascorbique	56
III.2.1.7	Vitamine D : calciférol	56
III.2.1.8	Vitamine E : tocophérols	57

III.2.2	Les oligo-éléments	57
III.2.2.1	Fer.....	57
III.2.2.2	Zinc.....	57
III.2.2.3	Sélénium.....	58
III.2.3	Les autres nutriments et minéraux	58
III.2.3.1	Magnésium	58
III.2.3.2	Calcium	58
III.2.3.3	Acides aminés.....	58
III.2.3.4	Acides gras oméga 3 et 6.....	59
III.2.3.5	Les fructo-oligosaccharides (FOS).....	60
III.2.4	Les phyto-œstrogènes (PE).....	60
III.2.4.1	Généralités.....	60
III.2.4.2	Les isoflavones	61
III.2.4.3	Les lignanes.....	62
III.2.4.4	Les coumestanes.....	64
III.2.4.5	Mécanisme d'action des phyto-œstrogènes	64
III.2.4.6	Effets des phyto-œstrogènes.....	65
III.2.4.6.1	Actions génomiques	65
III.2.4.6.2	Actions non génomiques	65
III.2.4.7	Recommandations quant à l'usage des PE	67
III.2.5	Les plantes possédant un effet œstrogénique démontré selon les critères de l'AFSSA de mars 2005.....	68
III.2.5.1	Soja.....	68
III.2.5.2	Trèfle rouge	69
III.2.5.3	Houblon.....	70
III.2.5.4	Lin	71
III.2.6	Les plantes bénéficiant d'un usage historique pour des propriétés œstrogéniques	71
III.2.6.1	Actée à grappes noires (Cimicifuga)	71
III.2.6.2	Yam ou igname.....	72
III.2.6.3	Autres plantes traditionnellement utilisées pour leur effet œstrogénique	73
III.2.7	Les autres plantes utilisées pour traiter les autres troubles de la ménopause	73
III.2.7.1	Les plantes utilisées pour leur pouvoir hydratant	73
III.2.7.2	Les plantes sédatives	73
III.2.7.3	Les plantes à visée tonique	74
III.2.7.4	Les plantes à visée amincissante.....	74
III.2.7.5	Les plantes utilisées pour les troubles digestifs	75
III.2.7.6	Les plantes veinotoniques.....	75
III.2.7.7	Les plantes employées pour leur pouvoir antioxydant	75

III.2.7.8	Les plantes à visée urinaire.....	75
III.3	<i>Quelques exemples de compléments alimentaires dédiés à la femme ménopausée</i>	76
III.3.1	Compléments alimentaires dits « avec hormones »	76
III.3.1.1	Compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes extraits du Soja	76
III.3.1.2	Compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes de Trèfle rouge	78
III.3.1.3	Compléments alimentaires à base de Yam	79
III.3.1.4	Compléments alimentaires à base de houblon	79
III.3.1.5	Compléments alimentaires à base de lin.....	82
III.3.2	Compléments alimentaires dits « sans hormones ».....	84
III.3.3	Autres compléments alimentaires pouvant être utilisés pendant la ménopause	87
	<u>Conclusion</u>	89
	<u>Annexe 1 : Substances vitaminiques et minérales pouvant être utilisées pour la fabrication de compléments alimentaires</u>	90
	<u>Annexe 2 : Exemple de plantes utilisables dans les CA</u>	93
	<u>Annexe 3 : Doses journalières maximales</u>	94
	<u>Annexe 4 : Formulaire de déclaration de nutriviigilance</u>	95
	<u>Annexe 5 : Quelques remèdes homéopathiques</u>	97
	<u>Annexe 6 : Un peu d'aromathérapie</u>	99
	<u>Annexe 7 : Règles hygiéno-diététiques</u>	100
	<u>Bibliographie</u>	101

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFFSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AFFSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

AGE : Acides Gras Essentiels

ALA : Acide α -Linoléique

AMH : Hormone antimullérienne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence française de sécurité sanitaire pour l'alimentation, le travail et l'environnement

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

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BdC : Bouffées de Chaleur

CNERNA : Centre National de coordination des Etudes et Recherches sur la Nutrition et l'Alimentation

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGS : Direction Générale de la Santé

DHA : Acide DocosaHexaénoïque

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DMO : Densité Minérale Osseuse

DXA : Dual energy X-ray Absorptiometry, ou absorption bi-photonique à rayons X

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPA : Acide EicosaPentaénoïque

FOS : Fructo-OligoSaccharides

FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

GLA : Acide γ -Linoléique

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

HDL : Lipoprotéine de haute densité (High Density Lipoprotein)

HE : Huile Essentielle

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

HTA : HyperTension Artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

INCA : Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

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

LA : Acide Linoléique

LDL : Lipoprotéine de basse densité (Low Density Lipoprotein)

LH : Hormone Lutéo-Stimulante

OCDE : Organisation for Economic Cooperation and Development

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Phyto-œstrogènes

RE : Récepteur aux œstrogènes

SDG : Sécoisolaricirésinol-DiGlucoside

SERM : Modulateurs Sélectifs des Récepteurs aux œstrogènes

SNC : Système Nerveux Central

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

UMS : Unité de Méthodologie Statistique

UV : Rayons UltraViolet

WHI : Women's Health Initiative

ZNT : Zone de Neutralité Thermique

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Liste des figures

Figure 1 : Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon des adultes d'INCA2 et comparaison avec les données nationales INSEE 2005 (18-79 ans)	22
Figure 2 : Répartition en fonction du sexe et de la classe d'âge	24
Figure 3 : Coupe frontale de l'appareil reproducteur féminin	27
Figure 4 : Coupe sagittale de l'appareil reproducteur féminin	28
Figure 5: Coupe transversale d'un ovaire.....	28
Figure 6 : Evolution du follicule au cours de l'ovogenèse	29
Figure 7 : Cycle menstruel	30
Figure 8 : Coupe sagittale du cerveau	31
Figure 9 : Structure moléculaire de la GnRH.....	31
Figure 10 : Stéroïdogénèse folliculaire.....	32
Figure 11 : Structure chimique des différents œstrogènes	33
Figure 12 : Structure chimique de la progestérone.....	34
Figure 13 : Stéroïdogénèse ovarienne	35
Figure 14 : Structure chimique des androgènes	36
Figure 15 : Production des androgènes en pré-ménopause	36
Figure 16 : Contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire durant la 1 ère phase du cycle.....	37
Figure 17 : Régulation hormonale juste avant l'ovulation	38
Figure 18 : Contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire en 2 ^{ème} partie de cycle.....	38
Figure 19 : Les différents stades de l'activité ovarienne au cours de la vie d'une femme	40
Figure 20 : Evolution du taux des hormones en fonction de l'âge	44
Figure 21 : Représentation schématique de la zone de neutralité thermique (ZNT) et du mécanisme d'apparition des bouffées de chaleur (BdC).....	46
Figure 22 : Arbre décisionnel pour l'instauration du THM.....	54
Figure 23 : Structure chimique des vitamines D2 et D3.....	57
Figure 24 : Structures chimiques des acides gras oméga 3 et 6	59
Figure 25 : Structures chimiques des isoflavones	61
Figure 26 : Comparaison des structures du 17-β œstradiol et des isoflavones.....	62
Figure 27 : Structures chimiques des lignanes et entérolignanes et comparaison à l'œstradiol.....	63
Figure 28 : Comparaison des structures des coumestanes et du 17-β-estradiol	64
Figure 29 : Mécanisme d'action des phyto-œstrogènes au niveau nucléaire	65
Figure 30 : Soja	68
Figure 31 : Trèfle rouge.....	69

<u>Figure 32</u> : Houblon	70
<u>Figure 33</u> : Lin.....	71
<u>Figure 34</u> : Actée à grappes noires	71
<u>Figure 35</u> : Yam.....	72
<u>Figure 36</u> : Résultats de l'essai n° 3705 Biofortis	85
<u>Figure 37</u> : Résultats de l'essai n° 6807 Biofortis	86

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Quelques spécialités à base de phyto-œstrogènes extraits de soja	76
<u>Tableau 2</u> : Tableau des spécialités à base de trèfle rouge	78
<u>Tableau 3</u> : Tableau des spécialités à base de Yam.....	79
<u>Tableau 4</u> : Tableau des spécialités à base de Houblon.....	80
<u>Tableau 5</u> : Tableau des spécialités à base de lin	82
<u>Tableau 6</u> : Tableau des spécialités sans hormones.....	84

INTRODUCTION

En France, on estime que chaque année 300 000 à 500 000 femmes atteignent l'âge de la ménopause. Au-delà de 60 ans, la quasi-totalité des femmes sont ménopausées. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la femme passe un tiers de sa vie ménopausée. Ce qui en fait un enjeu de santé publique réel. D'autant plus que la femme arrive à la ménopause alors qu'elle exerce encore une activité professionnelle.

Depuis la parution de l'étude Women's Health Initiative (WHI) en 2002, à l'origine de la méfiance envers le traitement hormonal de ménopause (THM), les femmes ménopausées sont souvent perdues et n'osent pas parler des manifestations qui les incommode.

Aussi, depuis quelques années, de nombreux compléments alimentaires sont arrivés à l'officine, notamment certains visant au traitement des troubles de la ménopause.

Nous allons donc voir au travers de cette thèse ce que sont les compléments alimentaires en général, en quoi ils sont différents des médicaments ou de la phytothérapie.

Ensuite, nous verrons quelques rappels concernant la ménopause.

Enfin, nous analyserons quelques exemples de spécialités disponibles à l'officine, après avoir vu les différents composants présents dans les compléments alimentaires.

I DEFINITION ET INTERET DES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES

Les premiers compléments alimentaires sont apparus aux Etats-Unis dans les années 60, avant d'arriver en France quelques années plus tard. Comment peut-on définir un complément alimentaire ?

I.1 Concept à la frontière entre l'aliment et le médicament

A leur arrivée en France, aucun texte spécifique ne réglementait les compléments alimentaires. Aussi, la question suivante se posait : s'agit-il d'un médicament ou d'un produit de consommation alimentaire ?

I.1.1 Pourquoi ce n'est pas seulement un aliment ?

Par aliment, on sous-entend un besoin nutritionnel. D'ailleurs, dans le dictionnaire Larousse, il est défini comme « substance habituellement ingérée par un être vivant et lui fournissant les matières et l'énergie nécessaires à sa vie et à son développement » ; ou bien encore « substance consommée à l'état naturel ou après cuisson, susceptible de fournir les matériaux de croissance, de réparer l'usure des tissus, de subvenir aux besoins énergétiques et de former les substances de réserve de l'organisme ».

Les besoins en un nutriment donné ou en énergie, définis par les scientifiques du CNERNA-CNRS (CNERNA = Centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation, CNRS = Centre national de la recherche scientifique), sont définis comme « la quantité de ce nutriment ou d'énergie nécessaire pour assurer l'entretien (ou maintenance), le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé (homéostasie) comprenant les besoins liés à l'activité physique et à la thermorégulation, ainsi que les besoins nécessaires pendant certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation et la lactation ».

Le complément alimentaire permet effectivement d'aider au bon fonctionnement physiologique du corps. Cependant, il ne le fait pas par l'intermédiaire d'un apport d'énergie et nécessite de nombreuses transformations avant de pouvoir être utilisé. Il ne s'agit pas d'une denrée alimentaire car on ne l'utilise pas pour son apport énergétique, mais pour son apport en nutriments et vitamines.

I.1.2 Pourquoi ce n'est pas un médicament ?

L'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique [1] définit ainsi le médicament : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Or, le complément alimentaire n'a nullement des propriétés curatives. Il aide cependant à la prévention de certains désagréments en comblant une carence, comme par exemple pour éviter toute anémie due à une carence en fer.

Le complément alimentaire se trouve donc à la frontière entre ces deux définitions, car il s'agit à la base d'une denrée alimentaire, mais utilisée pour corriger une carence en nutriments, qui peut ou non être symptomatique si elle n'est pas traitée.

L'autre différence réside dans le fait que la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas, comme celle des médicaments, d'autorisation de mise sur le marché (AMM) demandée auprès de l'ANSM, qui est fondée sur l'évaluation par une instance d'expertise d'un dossier, soumis par l'industriel souhaitant les commercialiser. L'industriel est toutefois responsable de la conformité des compléments alimentaires qu'il met sur le marché, avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur (non-tromperie du consommateur qui ne doit pas prendre le complément alimentaire pour un médicament).

D'ailleurs, contrairement aux médicaments, la publicité est autorisée pour les compléments alimentaires. Elle relève dans ce cas du Code de la Consommation. Elle ne doit surtout pas être mensongère, et ne pas présenter le complément alimentaire comme étant un médicament.

D'autre part, le médicament fait partie du monopole pharmaceutique, ce qui n'est pas le cas des compléments alimentaires.

Face à ce débat autour du complément alimentaire, il a été défini plus précisément par la communauté européenne en 2002.

I.2 Définition du complément alimentaire

I.2.1 Réglementation européenne

La Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 [2-3] a permis une harmonisation des règles générales relatives à la mise sur le marché des compléments alimentaires. Elle est valable dans tous les états membres, permettant une protection des consommateurs tout en assurant la libre circulation de ces produits au sein de l'espace communautaire.

Pour être applicable en France, cette directive a été transposée en un décret, le décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires [4], qui le définit comme suit : « toute denrée alimentaire dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de

liquide, les flacons munis d'un compte-goutte et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ».

Ce décret est complété par des arrêtés d'application (notamment l'arrêté du 9 mai 2006 [5]) fixant par exemple la liste des nutriments pouvant être autorisés dans les compléments alimentaires ainsi que la dose utilisable.

I.2.2 Composition qualitative et quantitative des compléments alimentaires

Le décret indique également la composition de ces compléments alimentaires, qui peuvent contenir :

- 1° : des « nutriments », cités dans la définition précédente et qui renvoie aux vitamines et aux minéraux, dont la liste est fixée par l'arrêté du 9 mai 2006 ([Annexe 1](#)) ;
- 2° : des « substances à but nutritionnel ou physiologique », qui sont des substances devant être chimiquement définies, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des nutriments et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques, comme par exemple la gelée royale ;
- 3° : des « plantes et préparations de plantes », c'est-à-dire les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des substances mentionnées au 1° et au 2°, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique.

Ils peuvent également contenir des ingrédients traditionnels (gelée royale par exemple), des additifs, des arômes et des auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine [6].

Cependant, d'autres critères sont également importants et sont précisés dans la directive citée précédemment. En effet, seules certaines sources sont autorisées pour produire les nutriments qui entreront dans la composition des compléments alimentaires ([Annexe 1](#)).

Les fibres, les acides aminés et les plantes incorporés doivent être autorisés par le ministre chargé de la consommation, après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire pour l'alimentation, le travail et l'environnement (ANSES) [6].

Les substances devront aussi répondre à des critères de pureté, fixés par l'arrêté du 2 octobre 1997, ou, à défaut, par la pharmacopée ou, à défaut, aux normes suivantes (arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires) :

- teneur maximale en arsenic : 2 mg/kg ;
- teneur maximale en plomb : 5 mg/kg ;
- teneur maximale en mercure : 1 mg/kg ;
- teneur maximale en cadmium : 1 mg/kg.

I.2.3 Cadre juridique de l'exploitation du complément alimentaire

La réglementation des compléments alimentaires ne concerne pas uniquement leur composition. Les textes applicables aux compléments alimentaires sont les textes communautaires (règlements) et nationaux relatifs aux :

- denrées alimentaires ;
- additifs qui y sont autorisés ;
- étiquetage ;
- ensemble des textes applicables en matière de protection du consommateur.

En France, plusieurs organismes sont concernés par le contrôle des compléments alimentaires, mais l'autorité compétente principale est la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

I.2.3.1 La DGCCRF

C'est une direction appartenant au Ministère de l'Économie, de l'Industrie et du Numérique, dont le but est de contribuer à la conception et à la mise en œuvre de la politique économique, en veillant au bon fonctionnement des marchés sous tous leurs aspects, au bénéfice des consommateurs et des entreprises.

Cet organisme va jouer un rôle de régulation, en luttant contre les ententes et les abus de position dominante faussant le jeu de la concurrence. Il va aussi veiller à l'équilibre et à la transparence des relations commerciales entre professionnels [7].

La DGCCRF va permettre une protection des consommateurs, en fixant les règles relatives aux pratiques commerciales et à l'information des consommateurs. Elle contrôle la bonne application de la réglementation et sanctionne les fraudes et les pratiques commerciales illicites. Cette administration va informer les consommateurs sur leurs droits et leurs intérêts économiques.

Enfin, la DGCCRF est impliquée dans la sécurité, par l'élaboration de règles applicables à la qualité et à la sécurité des produits. Elle veille à la qualité et à la fiabilité des produits alimentaires, non alimentaires et des services en réalisant les contrôles nécessaires. Cette autorité traite les alertes concernant les produits dangereux en les faisant retirer du marché.

I.2.3.2 Autres organismes impliqués

D'autres organismes français participent au contrôle des compléments alimentaires, en association avec la DGCCRF. Il s'agit par exemple de :

- la Direction Générale de la Santé (DGS), qui prépare la politique de santé publique et contribue à sa mise en œuvre. Elle agit à travers 4 axes : préserver et améliorer l'état de santé de la population, protéger la population des menaces sanitaires, garantir la qualité, la sécurité et l'égalité dans l'accès au système de santé, et mobiliser et coordonner les partenaires [6] ;

- l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) : créée le 1er juillet 2010 par la fusion de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), qui assure des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur un large champ couvrant la santé humaine, la santé et le bien-être animal et la santé végétale [8].

Les compléments alimentaires sont donc bien mieux définis à l'heure actuelle et sont étroitement contrôlés, que ce soit au niveau français, mais aussi au niveau européen.

I.2.4 Mentions obligatoires sur l'étiquetage des compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont soumis à un ensemble de textes du Code de la Consommation, applicables pour protéger les consommateurs. En effet, le producteur de complément alimentaire a un devoir de loyauté et d'information envers le consommateur : il ne doit pas le tromper sur la nature du produit, c'est-à-dire ne pas sous-entendre que le complément alimentaire est un médicament. La loi du 1^{er} août 1905 instaure la répression en cas de tromperie ou de falsification de n'importe quel produit.

D'autre part, le producteur a la responsabilité d'informer le consommateur qui doit être capable de trouver les caractéristiques essentielles du produit qu'il achète. C'est pour cela que l'étiquetage est primordial.

Le décret du 20 mars 2006 donne les indications obligatoires que doit comporter l'étiquetage :

- nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit, ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances ;
- portion journalière de produit dont la consommation est recommandée (en tenant compte des maximas);
- avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée ;
- déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié ;
- avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

En plus de l'avertissement « tenir hors de portée des enfants » sur l'emballage, il doit y avoir un bouchon de sécurité inviolable par les enfants.

Un complément alimentaire ne peut pas revendiquer la prévention ou le traitement des maladies. Néanmoins, l'emballage extérieur peut comporter des allégations de santé.

Toujours d'après le décret du 20 mars 2006 (JORF du 25 mars 2006), le producteur doit transmettre à la DGCCRF un modèle d'étiquetage avant la 1^{ère} commercialisation.

I.2.5 Allégations nutritionnelles et de santé

Ne pouvant pas être rattaché aux médicaments, le complément alimentaire peut porter ce qui est appelé des allégations nutritionnelles et de santé.

Une allégation de santé est définie comme « tout message ou représentation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants, et d'autre part, la santé ». Citons par exemple « contribue au renforcement des défenses naturelles de l'organisme » ou « améliore les capacités d'apprentissage ».

Une allégation nutritionnelle est définie comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par l'énergie (valeur calorique) qu'elle va fournir ou non, et de par les nutriments ou autres substances qu'elle contient ou non ». Il s'agit par exemple des mentions « faible teneur en graisses », « sans sucre ajouté » ou « riche en fibres ».

Seules certaines allégations sont autorisées, notamment par le règlement (CE) n°1924/2006 du 20 décembre 2006 (JOCE n°404 du 30 décembre 2006) [9], et elles sont listées pour l'ensemble de la communauté européenne sur le site <http://ec.europa.eu/nuhclaims/> (en anglais uniquement).

I.3 Proximité de la phytothérapie

Au-delà des liens avec le médicament et la denrée alimentaire, nous avons vu que les compléments alimentaires peuvent contenir des produits d'origine végétale. Dans ce cas, la frontière entre le complément alimentaire et le médicament de phytothérapie est parfois difficile à définir.

Pour rappel, la liste des plantes médicinales est inscrite à la Pharmacopée (11^{ème} édition) où elles sont définies comme suit : « Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système à 2 mots (genre, espèce, variété, auteur) ». Les plantes médicinales possèdent donc des propriétés médicamenteuses, mais peuvent également servir à un usage alimentaire, condimentaire ou hygiénique.

Conformément à l'article L.4211-1 du Code de la Santé Publique, la vente des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée relève du monopole pharmaceutique. Aussi, si un complément alimentaire contient une plante inscrite à cette liste, il ne peut plus prétendre à être un complément alimentaire, mais un médicament.

Le producteur du complément alimentaire doit donc s'assurer que les plantes qu'il emploie sont inscrites sur la liste des plantes autorisées (**Annexe 2**) et hors monopole. Cette liste est établie par l'arrêté du 24

juin 2014 [10]. La forme de préparation de la plante va dans certain cas avoir un rôle important. Par exemple pour le Théier (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze), seules sont admises la poudre issue du broyage des feuilles et les préparations obtenues à partir de certains solvants (eau, alcool à 25 % (v/v), ainsi que les solvants autorisés pour la décaféination ou la suppression des matières irritantes et amères).

Ainsi, on peut différencier s'il s'agit d'un complément alimentaire ou d'un médicament de phytothérapie grâce à cette liste.

Après avoir vu plus en détail comment définir le complément alimentaire, voyons maintenant quand et comment l'utiliser.

I.4 Pourquoi et comment utiliser les compléments alimentaires ?

Dans la population générale, les carences en nutriments sont rares puisqu'un régime alimentaire adapté et varié est le plus souvent suffisant pour couvrir leurs besoins. Cependant, en raison d'un mode de vie particulier ou d'une situation physiologique spécifique (vieillesse, grossesse), le recours aux compléments alimentaires peut s'avérer nécessaire, tout en ayant soin de prendre l'avis préalable d'un professionnel de santé [6].

I.4.1 Recommandations d'usage des compléments alimentaires

L'utilisation des compléments alimentaires nécessite des précautions quant aux doses employées. En effet, leur usage ne doit pas conduire à un dépassement des doses journalières maximales en vitamines et minéraux, qui ont été établies par l'arrêté du 9 mai 2006 ([Annexe 3](#)).

L'usage de compléments alimentaires n'est pas sans risque. N'étant pas soumis systématiquement à une évaluation scientifique préalable visant à garantir leur qualité, c'est le distributeur qui est responsable de la conformité de son produit. Pour cela, il doit répondre aux obligations de sécurité, de loyauté et d'information selon les réglementations en vigueur, comme nous l'avons vu précédemment.

D'autre part, mal utilisés, les compléments alimentaires peuvent avoir des conséquences néfastes sur la santé des utilisateurs, et entraîner des effets toxiques, notamment en cas de surdosage. Citons le risque de troubles neurologiques à type de fourmillements, faiblesse musculaire, en cas de surdosage en vitamine B6.

Aussi, afin de limiter les risques éventuels liés aux compléments alimentaires, il convient que les personnes présentant des pathologies, traitées ou non médicalement, demandent l'avis d'un professionnel de santé. Pour éviter tout surdosage, il ne faudra jamais prendre plusieurs compléments alimentaires, contenant les mêmes nutriments et vitamines, en même temps et respecter les doses maximales indiquées.

I.4.2 Nutrivigilance

Malgré ces recommandations, des effets indésirables peuvent tout de même survenir, à type d'allergie. Il faut dans ce cas le signaler à un professionnel de santé, qui va déclarer le cas auprès de l'ANSES afin d'établir un lien de causalité [8].

En effet, il existe en France un dispositif unique en Europe qui permet de déclarer les effets indésirables liés à l'utilisation des compléments alimentaires, il s'agit de la nutrivigilance. Ce procédé a été mis en place par l'ANSES suite à la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoire (HPST) de juillet 2009. Ce système de veille sanitaire a pour objectif d'améliorer la sécurité du consommateur, par la diffusion de messages d'alerte voire par la saisie des compléments alimentaires dangereux.

Dans ce cas, l'autorité compétente est une fois encore la DGCCRF.

Le développement d'un tel dispositif a été motivé par l'augmentation régulière de la consommation de compléments alimentaires, avec la présence parfois de composants pharmacologiquement actifs, et la notification d'effets indésirables aux autres systèmes de vigilance non spécifiquement dédiés à l'alimentation.

Le professionnel de santé devra donc identifier les effets indésirables chez le patient, et ensuite les déclarer sur internet en remplissant un formulaire en ligne ([Annexe 4](#)). Le fabricant et les distributeurs doivent également effectuer une déclaration de nutrivigilance, dans le cadre des dispositions prévues à l'article L.221-1-3 du Code de la Consommation.

D'autres précautions sont à prendre avec les compléments alimentaires achetés sur Internet, provenant bien souvent d'autres pays que la France, et pouvant alors contenir des substances médicamenteuses interdites en France, tels que la sibutramine, une substance autrefois prescrite contre l'obésité mais interdite en France en raison de ses effets indésirables cardiovasculaires ; ou bien la phénolphtaléine, un laxatif cancérigène interdit à la vente. La DGCCRF veille également à ce que de tels produits ne soient pas disponibles en France.

I.5 Place des compléments alimentaires dans l'alimentation des Français

Plusieurs études plus ou moins récentes s'intéressent aux comportements alimentaires actuels, et notamment face aux compléments alimentaires.

I.5.1 Etude INCA 2

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) a eu pour mission, en 2006/2007, d'évaluer les risques et les bénéfices nutritionnels et sanitaires liés à l'alimentation depuis la production des denrées brutes jusqu'à leur arrivée dans l'assiette du consommateur. Cette évaluation s'est faite au travers de l'étude INCA 2 (Etude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires). Toute une partie de cette étude porte sur la consommation des compléments alimentaires [11].

Pour réaliser cette étude, deux populations ont été incluses : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Dans le cadre de cette thèse, nous n'étudierons que les résultats concernant les adultes. Les participants ont été inclus entre fin décembre 2005 et avril 2007, en 3 vagues, afin de tenir compte des changements alimentaires liés aux saisons.

La sélection des participants a été réalisée selon un plan de sondage stratifié à 3 degrés, dont la méthodologie a été définie par l'UMS (Unité de Méthodologie Statistique) de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) :

- le premier degré de ce plan de sondage a consisté en un tirage au sort d'unités primaires, qui sont constituées au préalable en fonction de la zone de résidence ;
- au deuxième degré, deux échantillons de logements ont été tirés au sort au sein de chaque unité primaire ;
- enfin, au troisième degré, un individu au sein d'un logement a été tiré au sort selon la méthode de la date anniversaire (personne du foyer dont la date d'anniversaire était la plus proche de la date du contact).

Au total, 16830 fiches (10610 adultes et 6220 enfants) ont pu être exploitées (correspondant à 85% des fiches tirées au sort). Mais au final, seulement 2624 adultes de 18 à 79 ans ont été inclus dans l'étude. L'échantillon des adultes se compose à 58,6% de femmes et 41,4% d'hommes (d'après les données de l'INSEE de 2005, les femmes seraient sur-représentées ici). La répartition en fonction de l'âge montre une légère sous-représentation des plus jeunes (moins de 35 ans) et des plus âgés (plus de 65 ans), associée à une sur-représentation des tranches d'âge intermédiaires par rapport aux données nationales de l'INSEE. (**Figure 1**)

Pour recueillir les données, un carnet de consommation de 7 jours consécutifs a été remis aux participants. Chaque journée alimentaire était décomposée en 3 repas principaux et en 3 prises inter-repas ou collations. Pour chaque repas, le participant devait décrire précisément les différents aliments et boissons consommés, en indiquant la marque, la quantité, et s'il s'agissait d'un produit allégé en graisses par exemple.

D'autres données ont été recueillies lors de cette étude, notamment concernant la socio-démographie, l'activité physique, ou bien encore la consommation de compléments alimentaires.

	Répartition (%)	
	Échantillon INCA 2-adultes	Enquête Emploi 2005-INSEE
Effectif	2 624	44 368 541
Sexe		
Homme	41,4	48,6
Femme	58,6	51,4
Tranche d'âge		
18-24 ans	9,8	12,4
25-34 ans	16,5	18,0
35-49 ans	31,9	29,0
50-64 ans	28,6	24,6
65-79 ans	13,3	16,0
Taille du ménage		
1 personne	21,2	14,3
2 personnes	35,7	33,8
3 personnes	16,6	20,4
4 personnes	16,4	20,1
5 personnes et +	10,2	11,5
PCS du chef de ménage		
Agriculteurs	2,5	2,1
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	4,8	5,6
Cadres	12,3	12,2
Professions intermédiaires	16,3	15,2
Employés	15,7	10,7
Ouvriers	18,9	21,5
Anciens actifs	23,8	29,6
Autres inactifs	5,6	3,2

Source : Afssa, Étude INCA 2, 2006-07 et Insee, Enquête Emploi 2005.

Figure 1 : Caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon des adultes d'INCA2 et comparaison avec les données nationales INSEE 2005 (18-79 ans) [11]

I.5.1.1 Qui prend des compléments alimentaires ?

L'étude INCA 2 nous indique que 20% des adultes ont consommé au moins une fois des compléments alimentaires au cours de l'année précédant l'étude. Notamment, les femmes sont 2 fois plus nombreuses que les hommes à en consommer. Il existe également une corrélation entre un niveau d'éducation élevé et l'usage de complément alimentaire. Cette étude extrait deux types de profils de consommateurs de compléments alimentaires : les consommateurs réguliers, qui sont plus âgés, et les consommateurs occasionnels, qui sont plus jeunes.

I.5.1.2 Composition des compléments alimentaires utilisés

Cette enquête a également révélé que la majorité des consommateurs n'a utilisé qu'un seul produit. Néanmoins, les femmes ont tendance à consommer plusieurs produits sur une année entière. Environ 25% des compléments alimentaires consommés sont composés uniquement de vitamines et/ou de minéraux et 36,4% sont des mélanges de vitamines/minéraux avec d'autres produits. D'autre part, 20,6% des compléments alimentaires contiennent exclusivement des plantes et 13,9% sont des produits naturels hors plantes (gelée royale, huiles, ...).

I.5.1.3 Les motivations d'achat d'un complément alimentaire

L'étude montre que la plupart des consommateurs adultes les achète suite à une prescription médicale ou à un conseil d'un personnel de santé (médecin, pharmacien, diététicien). La découverte spontanée du produit en linéaire ou encore en tête de gondole par l'individu lui-même est aussi un important déclencheur d'achat. Ensuite, le conseil des proches pousse 21% des hommes à l'achat, et la publicité dans les médias a incité 11% des femmes consommatrices de compléments alimentaires.

I.5.1.4 Lieux d'achat des compléments alimentaires

Un complément alimentaire sur deux consommé dans l'année précédant l'étude a été acheté en pharmacie. Les autres lieux d'achat sont les magasins, spécialisés ou non, les parapharmacies pour les femmes, et les magasins de sport pour les hommes.

I.5.1.5 Les attentes vis-à-vis de la consommation de compléments alimentaires

Le but principal recherché par les consommateurs est de maintenir un bon niveau de santé, c'est-à-dire de lutter contre la fatigue, de résoudre des problèmes de santé particuliers ou encore de rester en bonne santé et lutter contre les maladies.

On note également un besoin différent selon le sexe : un homme aura des motivations liées à son activité sportive, tandis que les femmes ont des besoins plutôt dirigés vers la beauté et la grossesse.

I.5.1.6 Le mode de consommation des compléments alimentaires

L'étude INCA 2 montre que cette consommation est très marquée par les saisons. Les deux tiers des compléments alimentaires consommés dans l'année précédant cette enquête, l'ont été sous forme de cures – se déroulant le plus souvent en hiver. Cependant, 23% des compléments sont utilisés quasi quotidiennement. La durée annuelle moyenne de consommation d'un complément alimentaire donnée par cette étude est de 133 jours, soit 4 mois et demi pour un adulte, mais avec un écart-type de 139. Cette grande variabilité de la durée de consommation dénote une grande disparité de comportements.

Ainsi, cette première étude montre l'importante consommation de compléments alimentaires, notamment chez les femmes.

Voyons à présent les résultats d'une étude plus récente.

I.5.2 Étude NutriNet-Santé

I.5.2.1 L'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte lancée en 2009 et réalisée sur une large population qui s'effectue sur Internet, et suivie pendant une période d'au moins 5 ans pour étudier les relations nutrition-santé [12].

Toute personne majeure et ayant un accès à Internet peut participer à cette étude qui s'effectue sur la base du volontariat. Une fois inscrit en tant que membre, on accède à un espace personnel de participant à l'étude NutriNet-Santé. La première connexion à cet espace membre va déclencher le tirage au sort

des 3 journées d'enquêtes alimentaires (sur une période de 2 semaines) pour lesquelles il faudra saisir les consommations alimentaires, ainsi qu'un accès à des questionnaires.

A la date du 1 juin 2009, soit 3 semaines après le lancement de l'étude, 71 000 personnes étaient déjà enregistrées sur le site de l'étude NutriNet-Santé. Au 19 septembre 2014, 267 657 Nutrinautes se sont inscrits depuis le lancement de l'étude. L'objectif étant d'arriver à 500 000 d'ici à la fin de l'étude. Sur les 267 657 Nutrinautes inscrits, 122 911 ont moins de 45 ans, soit 45,9 %. (**Figure 2**)

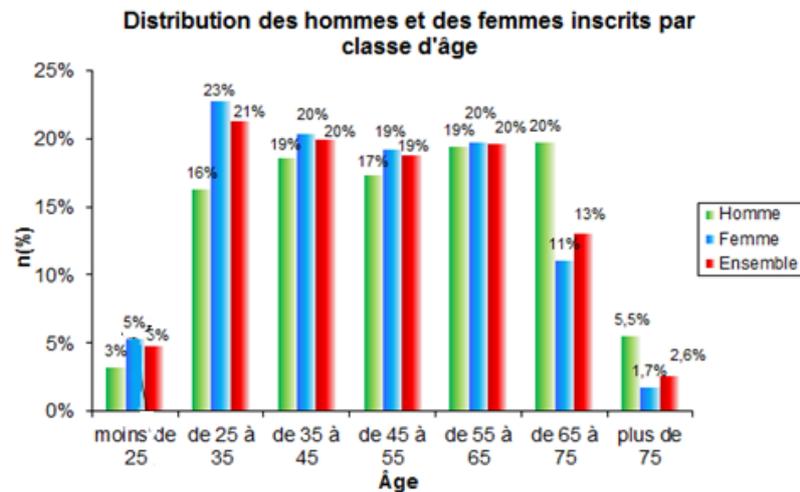


Figure 2 : Répartition en fonction du sexe et de la classe d'âge [12]

L'ensemble des Nutrinautes est suivi pendant toute la durée de l'étude, ce qui permet de recueillir toutes les informations nécessaires aux chercheurs à l'aide de questionnaires.

Pour devenir membre de l'étude NutriNet-Santé, tous les participants doivent d'abord remplir 5 questionnaires concernant leur appartenance sociodémographique, leur santé, leur mode de vie, leur anthropométrie, leur activité physique, et enfin leurs habitudes alimentaires (répartis sur 3 jours d'enquête). Pendant 5 ans, les participants doivent remplir des questionnaires en ligne (tout ceci restant confidentiel et sécurisé).

Par un accès privé direct (identifiant et mot de passe), les Nutrinautes bénéficient, sur le site Internet de l'étude, d'informations sur l'état d'avancement de l'étude et ses résultats, ainsi que de multiples informations sur la santé et les progrès de la recherche médicale.

L'objectif de cette étude est de mieux évaluer les rapports entre la nutrition et la santé et de comprendre les déterminants des comportements alimentaires en fonction de l'âge, du sexe, des conditions socio-économiques, du lieu de résidence, etc. Il s'agit également d'étudier les relations entre les apports alimentaires, l'activité physique, l'état nutritionnel et la santé. Les grandes pathologies telles que l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, les cancers, etc. vont être suivies également.

Le but de cette étude est d'identifier des facteurs de risque ou de protection liés à la nutrition pour ces maladies afin d'établir des recommandations nutritionnelles permettant de prévenir le risque de maladies et d'améliorer la qualité de la santé de la population.

1.5.2.2 Enquête concernant l'usage des compléments alimentaires

En 2013, dans le cadre de cette étude NutriNet-Santé, une analyse sur la consommation des compléments alimentaires a été effectuée. Différents questionnaires ont été envoyés aux participants puis exploités [13].

1.5.2.2.1 Profil sociodémographique des consommateurs

Ainsi, 41% des sujets reporte l'usage d'au moins un complément alimentaire durant les 12 derniers mois.

Les consommateurs de compléments alimentaires sont le plus souvent des femmes, des personnes âgées, d'un niveau d'éducation plus élevé, et pratiquant une activité physique.

Le nombre d'enfants du consommateur est inversement proportionnel à sa consommation en complément alimentaire.

Les femmes qui consomment des compléments alimentaires sont bien souvent enceinte ou en période de post-ménopause.

1.5.2.2.2 Composition des compléments alimentaires.

Parmi les plus utilisés, les produits renfermant du magnésium, de la vitamine B6, de la vitamine C, du zinc ou du fer sont retrouvés.

1.5.2.2.3 Les motivations d'achat d'un complément alimentaire.

Les motivations principales de consommation de compléments alimentaires sont la « lutte contre la fatigue » et « rester en bonne santé ». Seulement 5,4% des Nutrinautes les utilisent pour « compenser un apport alimentaire insuffisant ».

1.5.2.2.4 Les lieux d'achat des compléments alimentaires.

Dans la majorité des cas, l'achat de complément alimentaire se fait suite à une prescription médicale, ou sur conseil médical. Le rôle du pharmacien est donc notable, il représente près de 20% des motivations d'achat.

1.5.2.2.5 Le mode de consommation des compléments alimentaires.

L'usage de compléments alimentaires a lieu principalement durant l'automne, et surtout en hiver.

D'ailleurs, un quart des Nutrinautes sont considérés comme usagers réguliers (au moins 3 fois par semaine), ce qui représente 28,1% des femmes sondées et 14,6% des hommes.

I.5.3 Limites et critique de ces deux études

I.5.3.1 Etude INCA 2

Tout d'abord, les données de l'INSEE en 2005 indiquent que l'échantillon n'est pas représentatif de la population, étant donné que les femmes étaient sur-représentées, ainsi qu'une légère sous-représentation des plus jeunes (moins de 35 ans) et des plus âgés (plus de 65 ans), associée à une sur-représentation des tranches d'âge intermédiaires.

De plus, le mode de sélection des participants est assez complexe, et le recueil des données peut sembler lourd aux personnes choisies.

Cependant, cette étude montre l'utilisation de plus en plus large des compléments alimentaires, notamment par la gente féminine.

I.5.3.2 Etude NutriNet

Cette étude se déroulant entièrement par une plateforme Internet, n'est donc pas représentative de toute la population, puisqu'elle n'est accessible qu'aux personnes ayant une connexion Internet. Aussi, on peut supposer que les personnes âgées, et les individus les plus démunis ne sont pas assez représentés dans cette étude.

I.6 Pour conclure

Ainsi, ces 2 enquêtes montrent le fort engouement autour des compléments alimentaires, dont les femmes sont fortes consommatrices.

A la vue des différentes définitions analysées dans cette partie, on peut rappeler qu'un complément alimentaire doit être utilisé lorsque l'apport en un ou plusieurs nutriments est insuffisant et/ou que les besoins en ce ou ces nutriments ne peuvent pas être couverts par l'alimentation.

Limiter ainsi le risque d'une carence en nutriments permet de réduire certains risques pour la santé, comme par exemple le risque d'ostéoporose chez les personnes âgées ayant une carence en vitamine D. Les nutriments sont également indispensables pour optimiser les fonctions indispensables de l'organisme comme l'activité anti-oxydante de la vitamine E, limitant la dégradation des membranes cellulaires entre autre.

Retenons également que le complément alimentaire n'est pas un médicament et ne doit pas être perçu comme tel. Toutefois, comme nous l'avons vu au travers des résultats des études INCA 2 et NutriNet, plus de la moitié des gens qui en consomment l'achète en officine. Les officinaux ont donc un rôle majeur de conseil à jouer. Ces études montrent également l'utilisation conséquente de compléments alimentaires pour les femmes.

Voyons dans une seconde partie quelques rappels concernant la physiologie féminine ainsi que la ménopause.

II PHYSIOLOGIE FEMININE ET MENOPAUSE

La connaissance de la régulation normale du fonctionnement gonadique pendant la période de vie reproductive permet de mieux comprendre les perturbations engendrées lors de la ménopause. C'est pourquoi nous allons aborder, dans cette deuxième partie, quelques rappels de physiologie féminine.

II.1 Anatomie de l'appareil génital féminin et physiologie du cycle menstruel

II.1.1 Appareil génital féminin

L'appareil génital féminin peut se décomposer en deux parties [14] :

- l'appareil génital externe, composé des petites et des grandes lèvres, formant la vulve (**Figures 3 et 4**) ;
- l'appareil génital interne, constitué du vagin, de l'utérus, des trompes de Fallope et des ovaires (**Figures 3 et 4**).

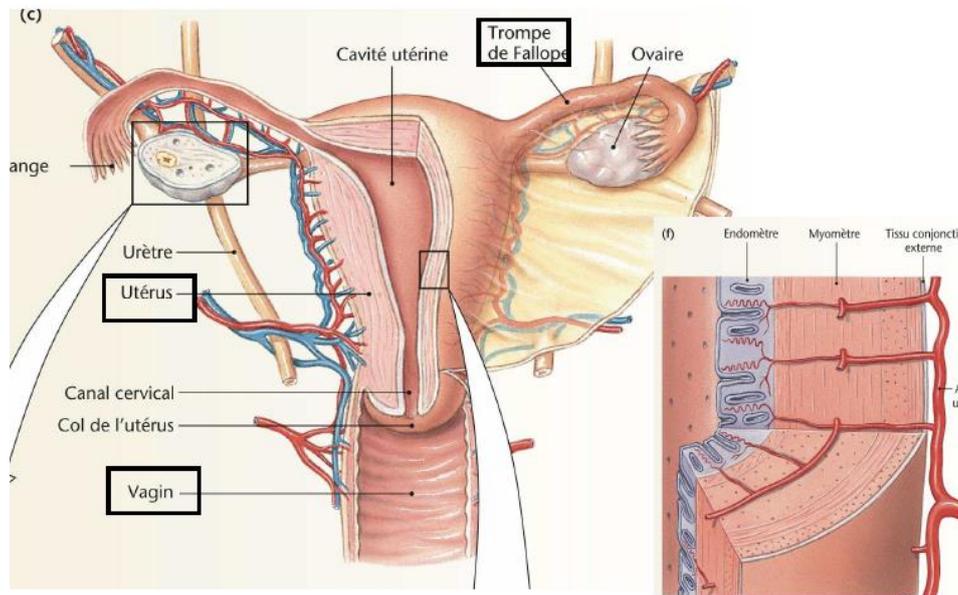


Figure 3 : Coupe frontale de l'appareil reproducteur féminin [14]

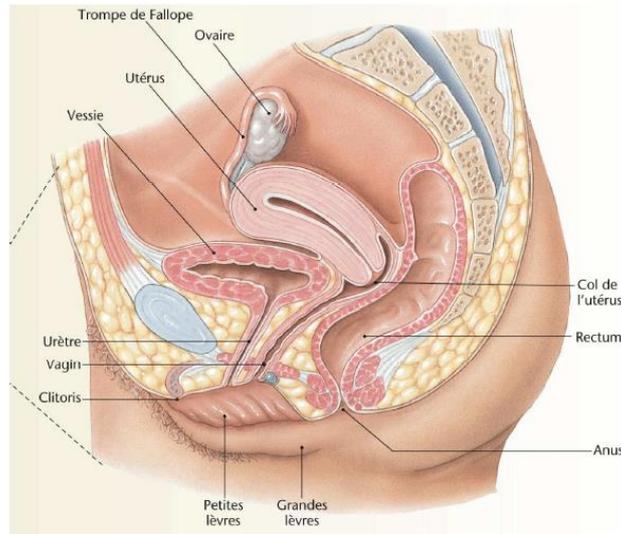


Figure 4 : Coupe sagittale de l'appareil reproducteur féminin [14]

II.1.2 Les différentes phases du cycle menstruel

Depuis la puberté jusqu'à la ménopause, l'ovaire produit à la fois des gamètes et des hormones. Le but de cette production est de créer les conditions nécessaires aux différents stades de la reproduction : implantation embryonnaire, développement fœtal, naissance et allaitement [14-16].

Au cours de la période d'activité génitale, l'activité des ovaires est cyclique et discontinue. Un cycle menstruel dure en moyenne 28 jours (de 24 à 35 jours parfois) et, à chaque cycle, un ovocyte est produit. Le cycle se décompose en plusieurs phases, en fonction de l'évolution des follicules ovariens, mais également de l'évolution de la paroi utérine (**Figure 5**).

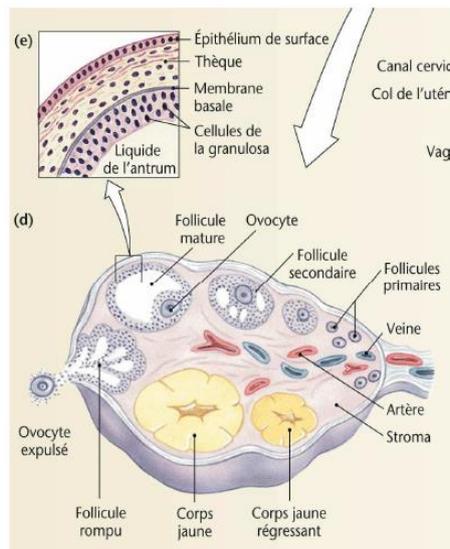


Figure 5: Coupe transversale d'un ovaire [14]

II.1.2.1 Le cycle ovarien

II.1.2.1.1 La phase folliculaire

Il s'agit de la 1^{ère} phase du cycle ovarien, durant laquelle entre 5 et 15 follicules primaires vont croître. Elle dure entre 10 et 14 jours et débute le 1^{er} jour des règles pour s'achever au pic ovulatoire. Lors de cette phase, l'Hormone Folliculo-Stimulante (FSH) et l'œstradiol vont permettre la croissance et le recrutement d'un seul follicule dominant (**Figure 6**). L'augmentation du taux d'œstradiol va induire la sécrétion d'Hormone Lutéo-Stimulante (LH) et aboutir ainsi au pic ovulatoire.

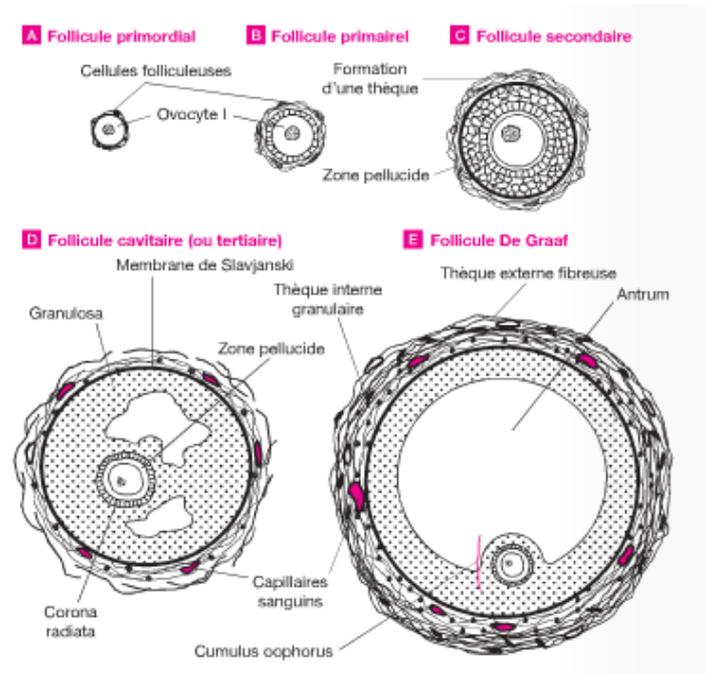


Figure 6 : Evolution du follicule au cours de l'ovogenèse [15]

II.1.2.1.2 L'ovulation

Une fois que le follicule est mûre, l'ovaire expulse l'ovocyte dans la trompe de Fallope (**Figure 6**). Cela a lieu en général le 14^{ème} jour du cycle, sous l'influence du pic de sécrétion de LH.

II.1.2.1.3 La phase lutéale

Il s'agit de la phase post-ovulatoire, durant laquelle le follicule rompu va se transformer en corps jaune. Ce corps jaune va sécréter des hormones (progestérone principalement, et faible quantité d'œstrogènes), sous l'action de la LH, pour permettre de favoriser une grossesse éventuelle. Si la grossesse n'a pas lieu, le corps jaune cesse son activité au bout de 10 jours environ, et le cycle ovarien recommence. Durant cette phase, le taux de progestérone est élevé les 3 premiers jours qui suivent l'ovulation, et les taux de LH et de FSH restent bas, du fait d'un rétrocontrôle négatif exercé par la progestérone, l'œstradiol, et les inhibines. (**Figure 7**)

En l'absence de nidation, la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes va diminuer et va provoquer une hémorragie de privation, ce sont les règles.

II.1.2.2 Le cycle utérin

Sous le contrôle des hormones synthétisées par les ovaires, la paroi de l'endomètre va suivre son cycle.

II.1.2.2.1 Les menstruations

Le début de la phase folliculaire dans l'ovaire correspond au saignement menstruel de l'utérus. Les menstruations durent en moyenne 5 jours. (**Figure 7**)

II.1.2.2.2 La phase proliférative

La dernière partie de la phase folliculaire de l'ovaire correspond à la phase proliférative de l'utérus. L'endomètre se développe et ajoute une couche cellulaire en surface pour préparer la grossesse. (**Figure 7**)

II.1.2.2.3 La phase sécrétoire

Après l'ovulation, les hormones du corps jaune vont convertir l'endomètre épaissi en une structure sécrétrice. La phase lutéale du cycle ovarien correspond à la phase sécrétoire de l'utérus. Si aucune grossesse n'a lieu, les couches sécrétrices en surface de l'endomètre sont éliminées pendant les menstruations, et un nouveau cycle utérin débute. (**Figure 7**)

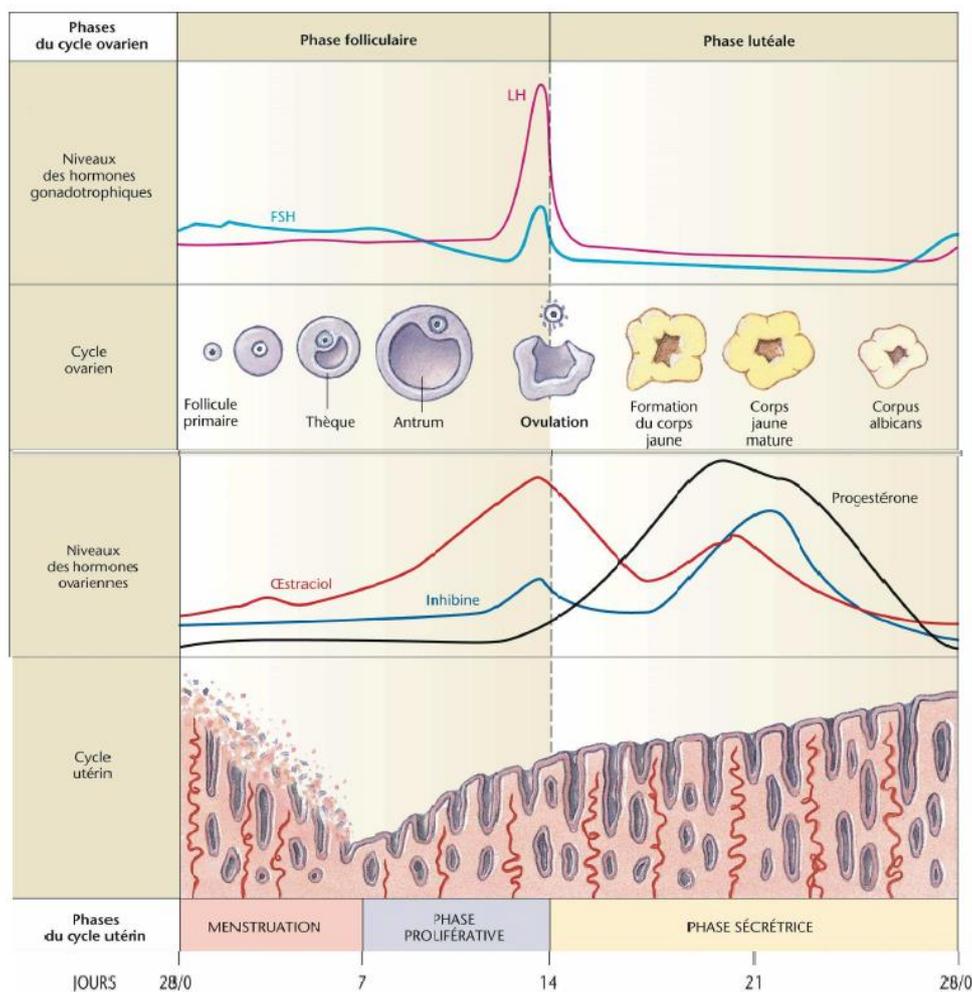


Figure 7 : Cycle menstruel [14]

II.2 Régulation hormonale

L'ensemble des phénomènes que nous venons de décrire se déroule sous le contrôle de plusieurs hormones, ce que nous allons maintenant détailler, en sachant que cette régulation repose sur un contrôle à différents niveaux : l'hypothalamus, l'hypophyse et les gonades.

II.2.1 Axe hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus est une structure du système nerveux central (SNC) qui va sécréter la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) (**Figure 8**). La GnRH est une neurohormone peptidique sécrétée dans le sang pour parvenir à l'hypophyse (**Figure 9**) [16-18].

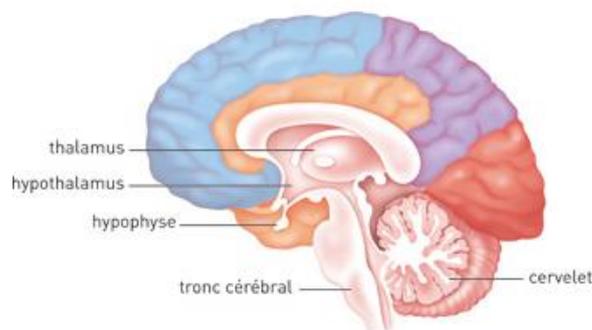


Figure 8 : Coupe sagittale du cerveau [14]

La GnRH est sécrétée de façon pulsatile, selon une fréquence et une amplitude qui dépendent du moment du cycle menstruel. L'hypothalamus, et donc la sécrétion de GnRH, sont également régulés par les stéroïdes sexuels, les hormones hypophysaires (FSH, LH), ainsi que divers neurotransmetteurs (endorphines, dopamine, ...) et le système nerveux central. Sa fixation au niveau de l'hypophyse va induire la sécrétion de deux molécules (FSH et LH).

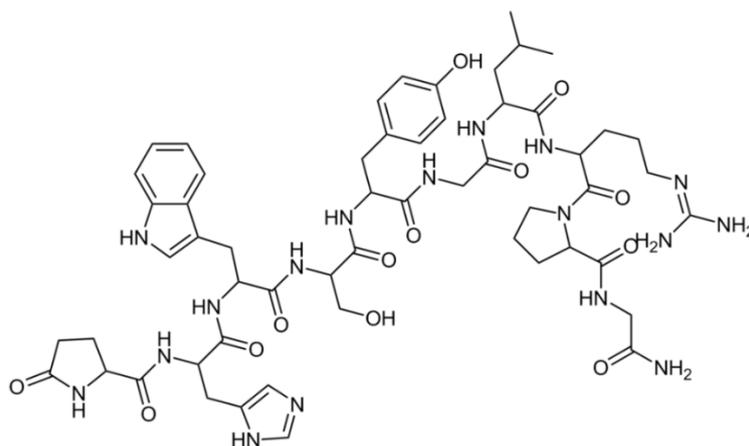


Figure 9 : Structure moléculaire de la GnRH [19]

Ces deux dernières hormones sont de nature glycoprotéique. La FSH va stimuler le développement folliculaire en activant la division cellulaire au niveau de la granulosa et la sécrétion d'œstrogènes. La

LH, quant à elle, va induire la sécrétion d'androgènes par les cellules théquales, mais va aussi être responsable de l'ovulation et de la lutéinisation du corps jaune.

Ces deux gonadotrophines hypophysaires vont réguler le fonctionnement ovarien. L'évolution de leur concentration plasmatique est cyclique et leur sécrétion est elle-même sous la dépendance d'un rétrocontrôle négatif des hormones sexuelles produites par l'ovaire. La sécrétion de FSH est aussi régulée par l'inhibine dont nous reverrons le rôle plus loin (§ II.2.2.4).

II.2.2 Les ovaires

Ces derniers sécrètent 3 types d'hormones stéroïdiennes :

- les œstrogènes ;
- la progestérone ;
- les androgènes.

Ces hormones vont être impliquées dans les différents processus de la reproduction chez la femme, comme par exemple l'implantation embryonnaire, le développement du fœtus ou l'allaitement. Mais elles vont également avoir un rôle sur des tissus non concernés par la reproduction (peau, os, système cardio-vasculaire ...). La sécrétion de ces hormones est sous le contrôle des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH).

II.2.2.1 Les œstrogènes

Ce sont les hormones que l'ovaire va synthétiser principalement, tout au long du cycle sous l'influence de la LH. Il s'agit de stéroïdes à 18 atomes de carbone, synthétisés à partir du cholestérol (**Figure 10**), principalement par les cellules de la granulosa du follicule ovarien, par le corps jaune et par le placenta (**Figure 6**) [20].

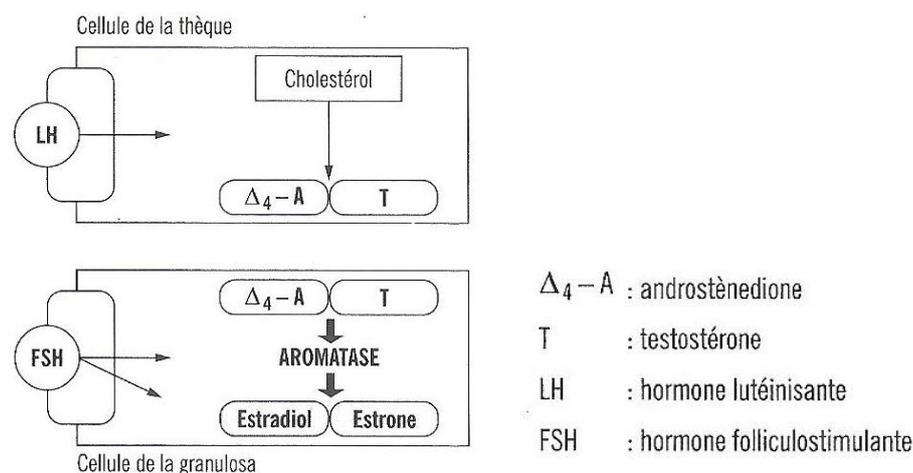


Figure 10 : Stéroïdogénèse folliculaire [21]

D'autres tissus peuvent synthétiser les œstrogènes, comme par exemple le tissu adipeux, le cerveau ou l'hypothalamus. Ils vont agir sous forme libre en allant se fixer sur les récepteurs protéiques présents

dans les noyaux des cellules cibles : hypothalamus, hypophyse, sein, os, foie et appareil génital. En se fixant à ses récepteurs nucléaires, ils vont induire des modifications de la transcription de certains gènes et ainsi modifier les protéines synthétisées par les cellules cibles.

Il existe 3 types d'œstrogènes naturels (**Figure 11**):

- l'œstradiol ou 17β-œstradiol, le plus actif des œstrogènes naturels ;
- l'estriol ou œstriol ;
- l'estrone ou œstrone.

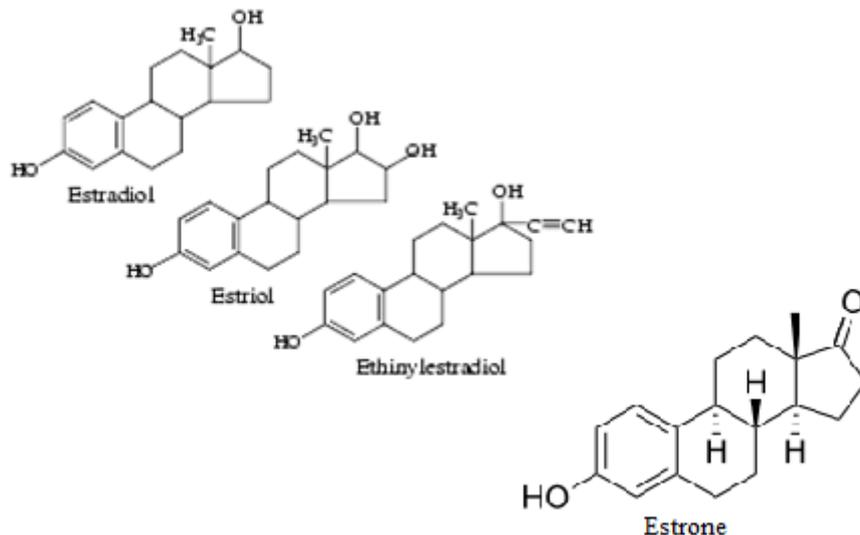


Figure 11 : Structure chimique des différents œstrogènes [20][22]

Ils sont responsables du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires féminins, comme par exemple l'accumulation de graisse dans les tissus sous-cutanés autour des hanches et des seins. Ils agissent sur les organes génitaux :

- sur la vulve et sur le vagin : ils permettent une croissance et une maturation de l'épithélium vaginal, ainsi qu'une stimulation des sécrétions glandulaires, amenant à des conditions idéales d'humidification et de lubrification du vagin ;
- sur l'utérus : ils entraînent la prolifération et le développement de cellules musculaires dans le myomètre, induisant une stimulation de la contractilité utérine. Des modifications de l'endomètre auront lieu pendant le cycle menstruel entraînant un épaissement de la muqueuse utérine ;
- sur l'endomètre et sur le col utérin : ils entraînent le développement des glandes, avec la sécrétion abondante de glaire fluide et filante favorable à la pénétration des spermatozoïdes ;
- sur les seins : ils permettent le développement des canaux galactophores et de la vascularisation.

De ce fait, les œstrogènes vont intervenir en faveur de la nidation et donc de la poursuite de la grossesse.

Ils vont aussi agir sur les organes non génitaux :

- au niveau osseux : ils stimulent les ostéoblastes et agissent au niveau des cartilages de conjugaison afin d'augmenter la vitesse de croissance en longueur des os et ensuite entraîner la soudure des cartilages quand la croissance est finie. Ces phénomènes permettent de s'opposer à l'ostéoporose ;
- au niveau des vaisseaux sanguins : ils facilitent la relaxation du muscle lisse artériel en activant les canaux potassiques de la membrane plasmique, entraînant ainsi une vasodilatation ;
- au niveau du système cardio-vasculaire : ils permettent son bon fonctionnement par exemple par opposition aux phénomènes de re-sténose observés après une angioplastie coronaire. Ils réduisent aussi la fréquence des coronaropathies et des infarctus du myocarde ;
- au niveau du métabolisme lipidique : ils modifient la répartition du tissu adipeux corporel vers une morphologie gynoïde, avec une augmentation du HDL-cholestérol, une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des triglycérides ;
- autres : réguler l'humeur et les émotions via des récepteurs au niveau du SNC.

Les œstrogènes ont également une faible activité anabolisante protéique, et vont participer au rétrocontrôle du cycle hormonal en freinant la libération de FSH par l'hypophyse, ainsi que celle de GnRH.

II.2.2.2 La progestérone

Il s'agit d'un stéroïde à 21 atomes de carbone intervenant sur les organes de la reproduction et sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Figure 12**). La progestérone est synthétisée essentiellement par l'ovaire et, à un moindre degré, par les glandes surrénales et le placenta, à partir du cholestérol tout comme les œstrogènes (**Figure 13**). Elle est produite en 2^{ème} partie de cycle, sous l'influence de la LH, lors de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque pour former le corps jaune (**Figure 6**) [20].

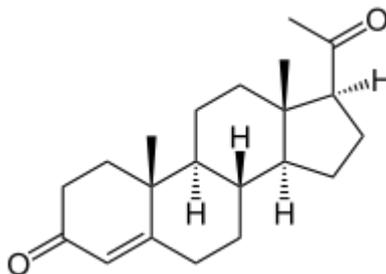


Figure 12 : Structure chimique de la progestérone [23]

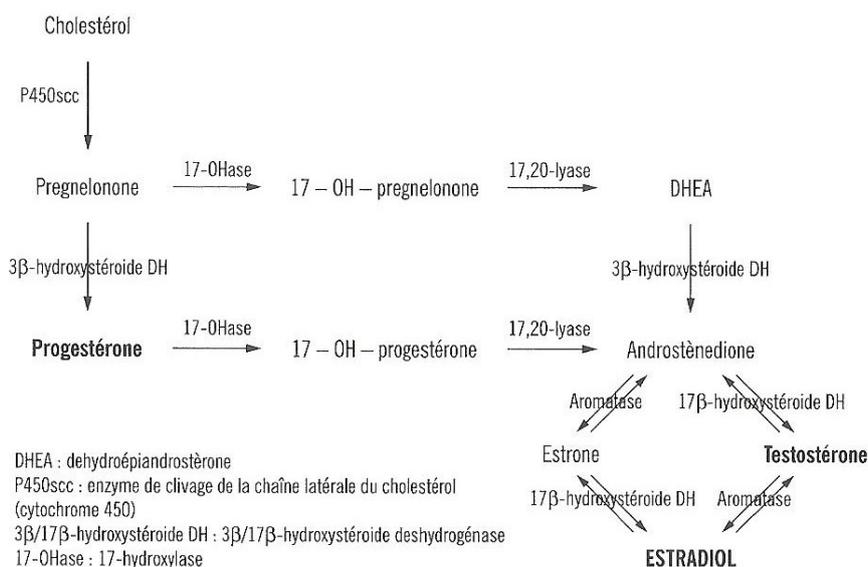


Figure 13 : Stéroïdogénèse ovarienne [21]

Elle exerce son action sur les récepteurs nucléaires de ses cellules cibles et en modifie la transcription des gènes. L'endomètre est le tissu le plus riche en récepteurs à la progestérone. C'est une molécule lipophile qui va pouvoir se fixer dans les graisses et être par la suite libérée de façon progressive.

La progestérone va préparer la muqueuse utérine à une éventuelle implantation embryonnaire (en cas de grossesse) et y assurer son maintien :

- au niveau de l'endomètre : elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les œstrogènes, conduisant à une « dentelle utérine » sécrétrice, contenant des vacuoles remplies de glycogène ;
- au niveau du col utérin : elle supprime la glaire cervicale résultant de l'action des œstrogènes ;
- au niveau du myomètre : elle induit une diminution de la contractilité utérine en s'opposant à l'effet des œstrogènes ;
- au niveau des seins : elle agit en synergie avec les œstrogènes et les hormones hypophysaires pour induire le développement des acini, et inhiber les mitoses épithéliales provoquées par les œstrogènes.

La progestérone va également réguler la sécrétion hypophysaire en inhibant la production des gonadotrophines. Elle possède une action anti-œstrogène en accélérant le catabolisme de l'œstradiol en œstrone, et en induisant l'œstrogène sulfotransférase.

Elle est hyperthermisante, provoquant une augmentation de 0,5°C de la température corporelle en deuxième partie de cycle.

Elle inhibe les récepteurs à l'aldostérone, et conduit à une diminution du sodium plasmatique par augmentation de son élimination urinaire.

La chute du taux de progestérone en fin de cycle participe au déclenchement des menstruations.

II.2.2.3 Les androgènes

On en distingue 3 (**Figure 14**) :

- l'androstènedione ;
- la testostérone, en très faible quantité ;
- la DHEA (déhydroépiandrostérone).

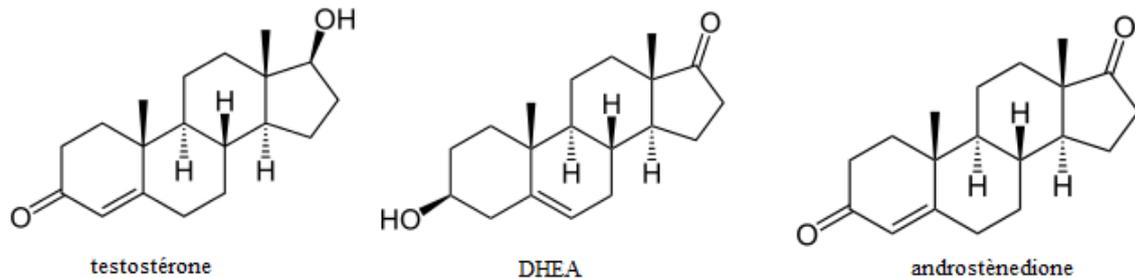
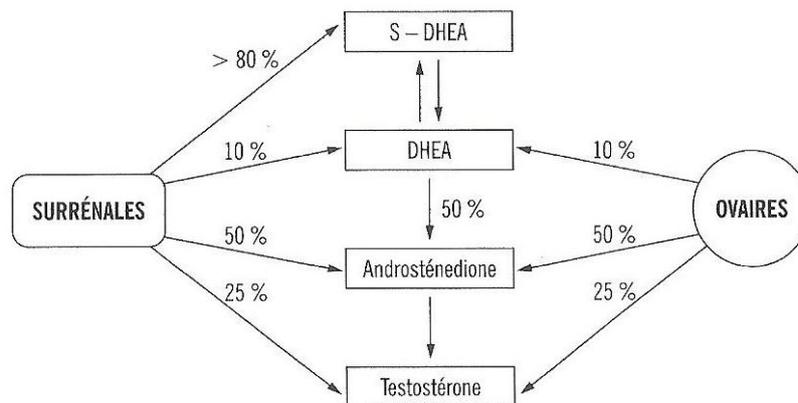


Figure 14 : Structure chimique des androgènes [24-26]

Ils vont être sécrétés en petites quantités par le stroma ovarien, et les glandes surrénales (**Figure 15**). L'androgène le plus synthétisé est l'androstènedione, dont une partie va être transformée en œstrogènes et l'autre partie sera libérée dans le plasma.



S – DHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone
DHEA : déhydroépiandrostérone

Figure 15 : Production des androgènes en pré-ménopause [21]

II.2.2.4 Les peptides ovariens

L'ovaire ne synthétise pas que des hormones stéroïdiennes. Il sécrète également des peptides responsables du contrôle des fonctions reproductrices, appelées les inhibines A et B. Ce sont des hétérodimères formés d'une chaîne α et d'une chaîne β A (inhibine A) ou β B (inhibine B), reliées par des ponts disulfures. Ils sont sécrétés par les ovaires, mais aussi par le placenta. Leur rôle principal est de diminuer la sécrétion de FSH, mais leur effet est moindre que celui de l'œstradiol.

II.2.3 En résumé

Lors de la première phase du cycle, comme nous l'avons précédemment (§ I.1.2.), le premier jour des règles marque le début d'un nouveau cycle. A cette période, le taux d'hormones stéroïdiennes circulantes est faible. L'hypothalamus réagit, suite à un processus de rétrocontrôle positif, en libérant de la GnRH, ce qui va déclencher la production des gonadotrophines. Le taux de FSH augmente durant la première semaine du cycle pour diminuer la semaine suivante. La fixation de la FSH aux récepteurs présents sur les cellules de la granulosa va induire la croissance des follicules [14].

Dans le même temps, le taux de LH augmente modérément. La LH va agir sur les cellules de la thèque interne et produire les androgènes qui vont ensuite être transformés en œstrogènes par les cellules de la granulosa.

Sous l'action de la FSH, les cellules de la granulosa vont proliférer et exprimer progressivement des récepteurs à la LH. De ce fait, sous l'effet des deux gonadotrophines, la granulosa va sécréter l'inhibine.

L'augmentation des taux d'œstrogènes et d'inhibine va provoquer un rétrocontrôle négatif au niveau hypophysaire, se traduisant par l'inhibition de sécrétion hypophysaire de FSH (**Figure 16**).

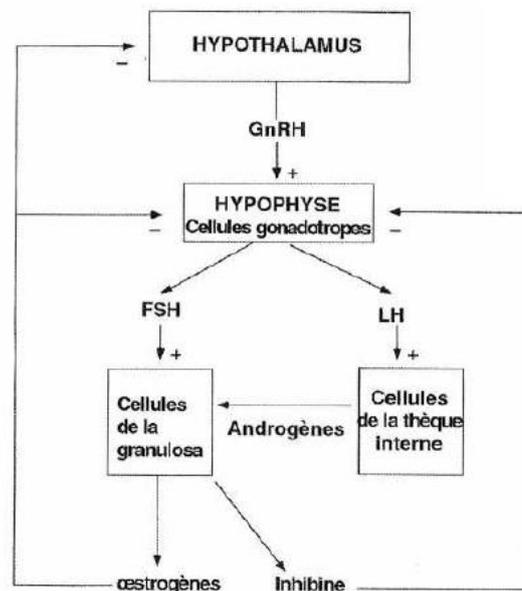


Figure 16 : Contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire durant la 1 ère phase du cycle [27]

A la fin de la deuxième semaine de la phase folliculaire, le taux d'œstrogènes circulants atteint un maximum, provoquant au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire un phénomène paradoxal de rétrocontrôle positif. Au quatorzième jour, il se produit une décharge rapide de LH (et à un moindre degré de FSH). Il s'agit du pic ovulatoire, qui va conduire à la saillie à la surface de l'ovaire du follicule mûre (**Figure 17**).

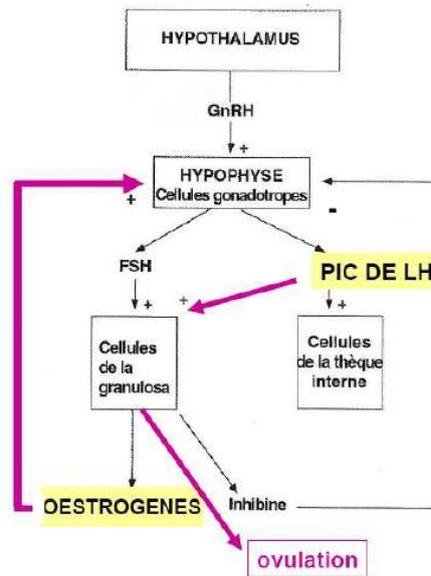


Figure 17 : Régulation hormonale juste avant l'ovulation [27]

Après le pic ovulatoire, le taux d'œstrogènes chute. Sous l'influence de la FSH, mais surtout de la LH, les cellules de la granulosa vont se transformer en corps jaune. Ce dernier va synthétiser la progestérone, sous la dépendance de la LH, tout en continuant à sécréter de l'œstradiol et de l'inhibine. La progestérone va exercer un rétrocontrôle négatif entraînant l'inhibition progressive de la sécrétion de LH et de FSH. Elle va préparer l'utérus à l'implantation éventuelle d'un embryon.

En absence de fécondation, les effets du rétrocontrôle négatif (dus aux taux élevés de progestérone et d'œstrogènes circulants) vont donc provoquer une diminution progressive de LH et de FSH et entraîner la régression du corps jaune. La production de progestérone et des œstrogènes va diminuer brutalement pour revenir à des niveaux identiques à ceux observés au début du cycle (**Figure 18**).

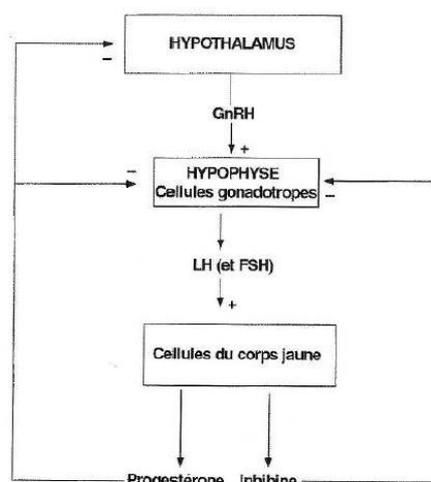


Figure 18 : Contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire en 2^{ème} partie de cycle [27]

La couche superficielle de l'utérus va alors se nécroser et provoquer les menstruations. Un nouveau cycle peut alors débuter.

II.3 Evènements conduisant à la ménopause

Après avoir vu la physiologie féminine en période d'activité sexuelle, voyons quelles modifications vont amener à la ménopause.

II.3.1 Définitions – Données épidémiologiques

Le terme de ménopause vient du grec *menos* signifiant mois, menstrues, et de *pausis* ou cessation. Littéralement, il s'agit donc de la « cessation des menstruations ».

L'OMS définit en 1996 la ménopause comme « un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne ». On considère qu'une femme est ménopausée après une période d'aménorrhée consécutive de douze mois sans cause physiologique ou pathologique évidente (grossesse par exemple). De ce fait, l'âge de survenue de la ménopause n'est connu que rétrospectivement [28-31].

La ménopause est un phénomène naturel et inévitable qui survient chez toutes les femmes à la cinquantaine. En France, 7 % des femmes de 40 à 44 ans et 83 % des femmes de 50 à 54 ans sont ménopausées. L'âge de sa survenue n'a pas varié au fil des années, mais il existe des cas de ménopauses précoces lorsque ce phénomène apparaît avant 40 ans [32].

Cette manifestation est quasiment spécifiquement humaine et est liée à l'épuisement du stock folliculaire de l'ovaire. Elle se caractérise par une insuffisance en œstrogènes, associée à une aménorrhée ainsi que parfois à des signes climatériques.

L'évolution vers la ménopause passe par plusieurs étapes (**Figure 19**) :

- la pré-ménopause ou périménopause, qui correspond à une période d'irrégularité des cycles menstruels précédant la ménopause, survenant dans l'année qui suit les dernières règles ;
- la post-ménopause ou ménopause confirmée.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie de la femme qui est estimée à 85,1 ans en moyenne par l'INSEE entre 2010 et 2015 [33] contre 83,7 ans il y a 10 ans, la femme passe quasiment la moitié de sa vie ménopausée, avec les troubles qui l'accompagnent. C'est pourquoi la prise en charge de ces troubles est primordiale, d'autant plus que dans la société actuelle, le rôle de la femme a évolué et qu'elle est encore en pleine activité lors de la survenue de la ménopause.

L'âge de survenue de la ménopause ne peut pas être calculé mais il existe toutefois un lien bien documenté avec certains facteurs :

- l'hérédité : la mère et sa fille seront ménopausées sensiblement au même âge ;
- l'ethnie, les conditions socio-économiques, le climat ;
- la consommation de tabac avance d'environ 18 mois l'âge de survenue ;
- l'état fibromateux retarde l'âge de survenue ;

- l'apparition de cancer chez la femme et les traitements anti-cancéreux utilisés vont avancer de 4 à 7 ans l'âge moyen de la ménopause [34] ;
- l'épilepsie et ses traitements : la ménopause sera d'autant plus précoce que la maladie est ancienne [35].

D'autre part, contrairement aux idées reçues, la prise d'un contraceptif oral œstro-progestatif, les grossesses multiples ou une puberté précoce ne vont avoir aucune influence sur l'initiation de la ménopause.

II.3.2 La périménopause

II.3.2.1 Définition

La périménopause est définie comme la période qui précède la ménopause, pendant laquelle surviennent des manifestations cliniques et biologiques annonçant la ménopause. En général, il s'agit au minimum de l'année qui suit l'arrêt des menstruations. Elle apparaît le plus souvent autour de 45,5 ans mais il existe cependant une grande variabilité interindividuelle (**Figure 19**).

La périménopause a une durée variable, et correspond à la diminution progressive et inéluctable de la fonction exocrine de l'ovaire, c'est-à-dire que les ovulations sont plus rares, tandis que les fonctions endocrines ovariennes persistent de façon incomplète et dissociée.

L'OMS précise que cette phase « débute lorsqu'apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques qui annoncent la survenue de la ménopause ; elle se termine une année, au moins, après les dernières règles ».

Stades	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologie	Années de reproduction			Transition ménopausique			Postménopausique	
	Précoce	Mature	Tardive	Précoce	Tardive		Précoce	Tardive
				Périménopause				
Durée du stade	Variable			Variable			4 ans	Variable
Cycles menstruels	Variables		Réguliers	Variables courts	Variables longs	Aménorrhée	Aucun	
Hormones	FSH normale		↑ FSH	↑ FSH			↑↑ FSH	





Figure 19 : Les différents stades de l'activité ovarienne au cours de la vie d'une femme [36]

II.3.2.2 Tableaux clinique et biologique

Le vieillissement de l'ovaire se caractérise par 2 phénomènes : l'appauvrissement du stock folliculaire et une altération de la qualité des ovocytes. Cependant, ce vieillissement ovarien commence bien avant la ménopause, avec une diminution de la fécondité et l'émergence d'irrégularités menstruelles. On considère que la ménopause débute lorsque le seuil critique de 1000 follicules est atteint. Cependant, l'épuisement des follicules n'induit pas une extinction totale des fonctions endocrines ovariennes [29][36].

Les manifestations cliniques et biologiques sont très variables d'une femme à l'autre. La baisse de fécondité résultant des changements hormonaux est un des premiers signes du déclin ovarien et de l'entrée en périménopause.

On peut décomposer la périménopause en deux phases de durée variable :

- d'abord des cycles réguliers, raccourcis, avec une hyperestrogénie prédominante ;
- puis des irrégularités menstruelles, avec un syndrome d'hypoestrogénie prédominant.

II.3.2.2.1 Première phase : hyperestrogénie prédominante

On observe durant ce stade une altération des phénomènes de recrutement et de dominance folliculaires, secondairement à la diminution qualitative du stock folliculaire. L'épuisement du capital folliculaire et la réduction de la capacité des cellules de la granulosa à répondre à la FSH vont induire une diminution progressive de la production d'inhibine B par ces mêmes cellules. En résulte alors une élévation de sécrétion de FSH, et notamment de son pic intercyclique.

L'augmentation du taux de FSH va avoir plusieurs conséquences :

- la maturation du follicule va être accélérée et exagérée, avec la maturation de plusieurs follicules simultanément, amenant à un raccourcissement des cycles. Ce phénomène va ainsi favoriser la formation de kystes ovariens ;
- une élévation du taux d'estradiol en phases pré-ovulatoire et lutéale (à cause de cette maturation multifolliculaire) ainsi qu'une augmentation de l'activité catalytique de l'aromatase présente dans les cellules de la granulosa (du fait des taux élevés de FSH). Ceci va être à l'origine d'une hyperestrogénie, dont la clinique est un syndrome prémenstruel.

L'hyperestrogénie se traduit donc par l'association de mastodynies, une sensation de gonflement et de ballonnement, une prise de poids par rétention hydrosodée, ainsi que divers troubles neurovégétatifs tels que des troubles du transit, des nausées, une asthénie ou bien encore des malaises. On va également noter lors de ce syndrome prémenstruel une exacerbation des céphalées et des migraines, de même que l'apparition de troubles anxieux, voire de dépression.

Ces taux élevés d'œstrogènes peuvent être à l'origine d'aggravation de pathologies gynécologiques dépendantes des estrogènes, telle qu'une hyperplasie de l'endomètre.

D'autre part, le corps jaune issu de l'ovulation devient de moins bonne qualité et est incapable de sécréter suffisamment de progestérone. On parle alors d'insuffisance lutéale, ce qui va aggraver le syndrome prémenstruel et conduire à une variation de longueur du cycle et favoriser une hyperplasie de l'endomètre.

Une augmentation du cholestérol total, notamment du LDL-cholestérol, va également être notée, bien corrélée avec l'augmentation du taux de FSH. La répartition du tissu adipeux corporel va être modifiée, avec une tendance androïde.

II.3.2.2 Deuxième phase : hypoestrogénie prédominante

Le nombre de follicules devient critique et ceux-ci sont de plus en plus résistants aux gonadotrophines, mais de façon variable. Certains follicules sont incapables de répondre à la FSH, alors que d'autres ont gardé une légère sensibilité, suffisante pour répondre de façon exagérée. La longueur des cycles devient alors de plus en plus variable, selon qu'il y a eu ou non une maturation folliculaire.

L'alternance de phases d'hypofonctionnement ovarien, avec des phases d'hyperstimulation endogène des ovaires est alors observée.

- Phase d'hypofonctionnement ovarien

Lors de cette phase, une hypoestrogénie apparaît et des troubles semblables à ceux de la phase post-ménopausique sont observés, à savoir des bouffées de chaleur associées à des sueurs nocturnes, une sécheresse vaginale accompagnée ou non de dyspareunies (douleurs durant les rapports sexuels) ainsi que des troubles du sommeil et de l'humeur. Cette diminution des taux d'œstrogènes amène également à une baisse de la libido, une recrudescence de troubles génito-urinaires tels que cystites ou prolapsus. Elle est aussi responsable d'une augmentation de la résorption osseuse, conduisant à une perte osseuse, avec un risque d'ostéoporose en fonction des facteurs de risques préexistants.

- Phase d'hyperstimulation endogène des ovaires

Un ou plusieurs follicules vont parfois redevenir sensibles à la FSH, et échapper au phénomène d'atrésie. On a alors la maturation d'un ou plusieurs follicules associée à une hyperestrogénie, pouvant conduire à une ovulation. Ces phases sont de plus en plus rares, et sont plus courtes car l'ovulation est de mauvaise qualité.

II.3.2.3 Diagnostic de la périménopause

Le diagnostic est avant tout clinique. Il s'agit souvent d'une femme aux alentours de 40-45 ans, pour laquelle les cycles sont irréguliers, parfois courts, parfois longs, avec un syndrome prémenstruel et/ou des signes de carence en œstrogènes.

Au vu de l'anarchie hormonale qui a lieu à cette période de la vie, il n'y a pas de réel intérêt à effectuer un dosage hormonal de la FSH et de l'estradiol, ils ne peuvent pas servir à poser le diagnostic.

Le dosage de l'inhibine B sérique peut permettre d'évaluer la réserve folliculaire. Cependant, son interprétation reste délicate du fait de sa variation au cours du cycle.

Un nouveau marqueur est apparu il y a quelques années, il s'agit de l'hormone antimullérienne (AMH) pour évaluer le stock folliculaire. Son dosage est fiable et reproductible, ce qui peut en faire un bon marqueur, notamment lors de situations douteuses.

II.3.3 La ménopause

II.3.3.1 Mécanismes hormonaux

Comme nous l'avons vu précédemment, la ménopause se définit donc *a posteriori*, après douze mois d'aménorrhée consécutifs.

Il s'agit d'un phénomène physiologique naturel, mais il peut aussi être pathologique ou même iatrogène, suite à certaines chimiothérapies par exemple.

La ménopause se confirme lorsque le stock folliculaire est critique et que plus aucun follicule n'arrive à maturation. Néanmoins, la sécrétion des hormones sexuelles n'est pas nulle chez la femme ménopausée [21][29][37].

Tout ceci va avoir des répercussions sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec notamment une carence en estradiol biologiquement visible, et un taux de LH qui augmente progressivement (**Figure 20**).

Une stimulation de la sécrétion de GnRH est également observée du fait de la levée du rétrocontrôle négatif exercé par les cellules de la granulosa sur l'hypothalamus, via l'inhibine B et l'estradiol dont les taux sont diminués.

De par l'élévation de l'amplitude et de la fréquence pulsatile de GnRH, la synthèse des gonadotrophines, à savoir de FSH et en particulier de LH va être majorée, atteignant des taux multipliés par 10 pour la FSH, et par 3 pour la LH, par rapport à ceux de la femme en activité génitale. Là encore, le rétrocontrôle négatif des hormones ovariennes n'existe plus (**Figure 20**).

Le taux de 17β -estradiol chute significativement jusqu'à atteindre un taux inférieur à celui retrouvé chez un homme du même âge (**Figure 20**).

La progestérone va descendre à un taux de 1 $\mu\text{g/dL}$. L'ovulation n'ayant plus lieu, il n'y a plus de corps jaune pour synthétiser la progestérone, son origine est alors surtout surrénalienne (**Figure 20**).

Les cellules de la thèque et de la corticosurrénale vont continuer de sécréter des androgènes, spécialement le $\Delta 4$ -androstènedione, qui va se transformer, par aromatisation dans le tissu graisseux périphérique, la peau, ou le foie, en estrone. L'activité de l'aromatase responsable de cette transformation va augmenter lors de la ménopause, et permettre de compenser la diminution des androgènes ovariens et surrénaliens.

L'estrone, même s'il s'agit un œstrogène faible, va être partiellement converti en 17β-estradiol dans certains tissus (sein, utérus) par l'intermédiaire d'une sulfatase et de la 17β-hydroxystéroïde déshydrogénase.

Ces mécanismes permettent d'expliquer la persistance d'une imprégnation œstrogénique chez la femme ménopausée.

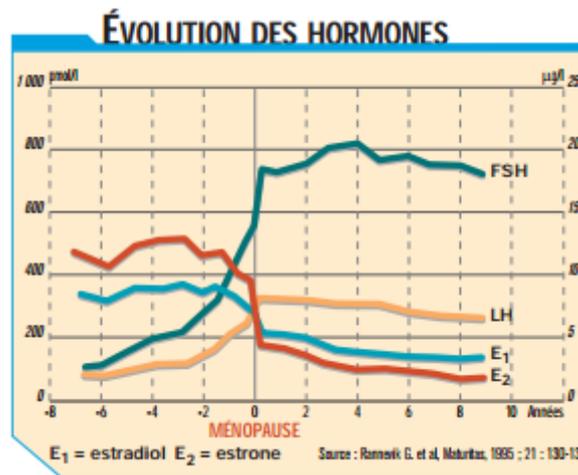


Figure 20 : Evolution du taux des hormones en fonction de l'âge [28]

II.3.3.2 Diagnostic et clinique

La ménopause est installée lorsque l'ovaire est dans l'impossibilité permanente de produire des follicules matures, ce qui a pour conséquence une anovulation associée à une aménorrhée définitive.

Le diagnostic est clinique et rétrospectif, nécessitant une année d'aménorrhée.

Classiquement, il s'agit donc d'une femme de 50 ans, présentant une aménorrhée de plus de douze mois, ayant des bouffées de chaleur. On recherchera d'autres signes cliniques : troubles du sommeil, céphalées, douleurs articulaires, troubles de l'humeur. Les antécédents personnels et familiaux de la patiente sont également à prendre en compte [21][29][37].

Lors de l'examen clinique, le médecin va procéder à un examen général (prise de tension, poids, taille ...) ainsi qu'à un examen gynécologique, à la recherche d'éléments évocateurs de la ménopause.

Aucun dosage hormonal ne servira à poser le diagnostic, mais il est parfois nécessaire d'en effectuer dans certaines situations douteuses (port d'un stérilet, reprise d'activité ovarienne).

Le dosage qui sera alors effectué est le « test à la progestérone ». Ce test implique la prise de progestatif pendant 10 jours par mois, pendant 3 mois consécutifs. Cette administration n'entraînera aucun saignement chez la femme ménopausée, résultant de l'hypoestrogénie installée.

Dans le cas de patientes hystérectomisées ou arrêtant un contraceptif oral, la FSH et le 17 β -estradiol seront dosés. En cas de ménopause, le taux de FSH sera supérieur à 20 mUI/mL, celui du 17 β -estradiol sera quant à lui inférieur à 50 pg/mL.

Si la patiente souhaite recourir à un traitement hormonal substitutif, un bilan biologique devra être effectué afin d'évaluer les risques et les bénéfices d'un tel traitement. Ce bilan consiste en :

- biologie : cholestérol, triglycérides, glycémie ;
- mammographie ;
- frottis (moins de 3 ans) ;
- densitométrie minérale osseuse ;
- facteurs de risques d'ostéoporose et cardio-vasculaires ;
- échographie pelvienne, et plus rarement de l'ovaire (recherche d'anomalies telles que fibromes ou polypes).

II.3.3.3 Diagnostic différentiel

La survenue d'une aménorrhée autour de la cinquantaine peut avoir d'autres origines [21][29][37] :

- présence d'une grossesse, notamment s'il existe une tension mammaire ou des nausées chez une femme sans contraception ;
- hyperprolactinémie due à la prise de psychotropes ;
- adénome hypophysaire (taux de FSH et LH effondrés, taux augmenté de prolactine) ;
- lors de troubles du comportement alimentaire, la perte de poids importante s'accompagne souvent d'une aménorrhée.

Enfin, la présence de métrorragies fréquentes doit amener à une exploration de l'endomètre afin de détecter la présence éventuelle d'une tumeur, et notamment si les saignements surviennent au-delà des 12 mois d'aménorrhée.

II.4 Manifestations et conséquences de la ménopause

La diminution des sécrétions hormonales, notamment l'hypoestrogénie, va avoir un retentissement sur de nombreux tissus chez la femme ménopausée.

II.4.1 Manifestations à court terme : les troubles du climatère

Le climatère correspond à l'ensemble des symptômes causés par la carence en œstrogènes survenant lors de la ménopause. Cependant, l'intensité et le nombre de ces symptômes varient d'une femme à l'autre. En effet, tandis que certaines femmes sont très symptomatiques, d'autres seront totalement asymptomatiques. Ces troubles ne sont pas graves, mais peuvent être très inconfortants [21][28-29][37].

II.4.1.1 Bouffées de chaleur vasomotrices et suées

Il s'agit du symptôme le plus souvent évoqué par les femmes ménopausées, 75% d'entre elles en souffriraient. Les bouffées de chaleur se manifestent par une sensation de chaleur débutant au niveau du visage et du cou puis atteignant le thorax et les épaules. Elles peuvent parfois être accompagnées de troubles vasomoteurs à type de rougeur de la face et des sueurs intenses et inconfortables vont le plus souvent s'ensuivre [38].

Ce phénomène est bref mais intense et apparaît le plus souvent la nuit, pouvant alors entraîner des insomnies. Il peut aussi être diurne et affecter les activités en cours à ce moment-là. Il a un impact sur la qualité de vie des femmes et est pesant pour elles.

Le mécanisme de ce trouble reste mal compris ; il s'agirait d'un dysfonctionnement de la thermorégulation au niveau du système nerveux central, du système vasculaire périphérique et de la température corporelle centrale.

L'objectif de la thermorégulation est de maintenir la température intérieure du corps entre deux limites permettant l'intégrité corporelle. Ces limites sont représentées par deux seuils qui caractérisent la zone de neutralité thermique (ZNT) (**Figure 21**). Le seuil supérieur est celui de l'apparition des sueurs qui permettent la dissipation de la chaleur et le seuil inférieur correspond à celui de l'apparition des frissons. Du fait du dérèglement de ce processus, ces seuils seraient modifiés et des sensations de chaleur débutant à la face vont apparaître et s'étendre au reste du corps. Une hypersudation et des palpitations vont accompagner la sensation de chaleur.

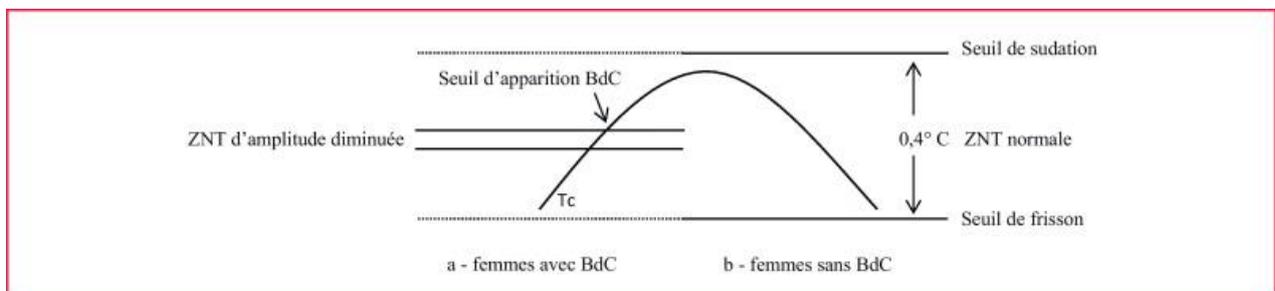


Figure 21 : Représentation schématique de la zone de neutralité thermique (ZNT) et du mécanisme d'apparition des bouffées de chaleur (BdC). [38]

II.4.1.2 Asthénie et insomnie

L'asthénie est décrite par 31 à 63% des femmes ménopausées selon les études. La femme ménopausée décrit un sentiment de fatigue intense et une perte de tonus. Elle se plaint d'un épuisement physique, mais aussi psychique (trous de mémoire, confusion, difficultés de concentration).

Ceci peut s'expliquer par les troubles du sommeil rencontrés, et notamment liés aux réveils nocturnes occasionnés par les bouffées de chaleur. L'asthénie serait d'ailleurs plus fréquente chez la femme présentant des bouffées de chaleur, de par leur impact sur la qualité de vie de la patiente.

Cette asthénie peut aussi être liée à un syndrome dépressif au moment de l'apparition de la carence en œstrogènes, étant à l'origine d'une démotivation, d'angoisses, de tristesse inhabituelle et de morosité.

Près d'une femme sur trois souffre d'insomnie permanente lors de la ménopause. L'insomnie peut alors être à l'origine d'asthénie et de troubles de l'humeur.

Il faut toutefois penser aux insomnies habituelles, indépendantes de la carence œstrogénique.

II.4.1.3 Troubles de l'humeur

Cette période de la vie est difficile pour la femme, puisqu'elle est un reflet de son vieillissement. D'autant plus que c'est aussi souvent un moment de bouleversements familiaux, avec les enfants qui grandissent et quittent la maison. C'est donc une période charnière, où la femme va faire le bilan de sa vie privée et professionnelle.

Les modifications esthétiques peuvent altérer la perception de l'image du corps et laisser paraître que la femme devient moins désirable pour son compagnon.

Ainsi, à cette époque peuvent apparaître des troubles de l'humeur, d'irritabilité, de fatigue (à cause des réveils nocturnes causés par les sueés), voire même des états dépressifs.

Une femme sur trois rapporte ces symptômes en phase ménopausique. Un traitement antidépresseur pourra parfois être prescrit, mais il n'est pas systématique. La carence œstrogénique a un impact cérébral direct, en agissant notamment sur les neuromédiateurs cérébraux (sérotonine, dopamine). D'ailleurs, il existe une analogie chimique entre certains antidépresseurs et les œstrogènes. [39]

II.4.1.4 Arthralgies, myalgies et migraines

Les arthralgies contemporaines de l'installation de la carence œstrogénique peuvent toucher toutes les articulations, mais les plus fréquentes touchent les épaules, les genoux, le rachis et les doigts. Plus d'une femme sur trois en période ménopausique éprouve ces douleurs, alors que quatre femmes sur cinq ne s'en plaignent pas avant la ménopause.

Les arthralgies s'accompagnent souvent de myalgies d'intensité et de localisation variables.

La physiopathologie de ces troubles douloureux est mal connue.

La migraine peut s'intégrer aux troubles climatériques. En effet, la fréquence des crises est souvent majorée chez des patientes déjà migraineuses avant la ménopause.

II.4.1.5 Atrophie vaginale

La muqueuse vaginale s'atrophie, avec un déficit en collagène et en adipocytes, d'où une perte de son élasticité, ce qui conduit à une sécheresse vaginale, elle-même responsable de dyspareuries.

L'imprégnation œstrogénique étant stoppée, la flore de Döderlein n'exerce plus sa protection et le pH de la muqueuse augmente, la rendant plus sensible aux infections.

La muqueuse vulvaire peut également devenir le siège d'un lichen scléroatrophique très prurigineux, dont les lésions de grattage risquent d'induire une leucoplasie précancéreuse.

II.4.1.6 Perte de libido

A la ménopause, on observe une baisse de la libido ainsi qu'une diminution de la fréquence des rapports sexuels. Plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour expliquer ce phénomène. La ménopause conduisant à une sécheresse vaginale associée à des dyspareunies, ainsi que les modifications du corps et les troubles de l'humeur engendrés par la ménopause, vont tous jouer un rôle.

Les femmes ménopausées jugent également leurs rapports moins satisfaisants et leurs orgasmes moins fréquents.

II.4.1.7 Symptômes urinaires

Les signes urinaires sont moins caractéristiques et surviennent secondairement. La ménopause va avoir une incidence sur la continence, puisque la vessie est dotée de récepteurs œstrogéniques dans la zone du sphincter. L'incontinence urinaire d'effort serait donc potentialisée par la carence en œstrogènes.

L'atrophie du système urinaire provoque aussi des dysuries, des pollakiuries et des cystites à répétition.

II.4.1.8 Prise de poids

La prise de poids est une autre plainte importante rapportée par la patiente ménopausée. Elle est liée la plupart du temps à une augmentation de l'apport alimentaire en glucides et en lipides, alors que l'activité physique baisse. Bien souvent, c'est le changement de silhouette qui est le plus mal perçu.

Cependant, l'augmentation d'adiposité abdominale est liée à l'hypoestrogénie. En effet, la carence en œstrogènes va induire une redistribution des graisses à tendance androïde.

II.4.1.9 Altération de la peau et des phanères

La carence œstrogénique est à l'origine d'une sécheresse de la peau, due à une perte importante de collagène et à une raréfaction des fibres élastiques. La peau est alors plus fine et perd de son élasticité.

Au niveau cutané, cela se traduit par une accentuation des rides, une sécheresse, et une peau fragilisée, fine.

Cependant, il ne faut pas oublier que le vieillissement cutané est aussi la conséquence du vieillissement chrono-biologique intrinsèque et du vieillissement induit par les rayons UV.

II.4.2 Conséquences à long terme

II.4.2.1 Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution et une modification de la microarchitecture osseuse. Cette transformation provoque une fragilité excessive de l'os, l'exposant à un risque accru de fracture. Les fractures ostéoporotiques sont surtout des fractures

vertébrales, de l'extrémité inférieure de l'avant-bras, de l'extrémité supérieure du fémur et de l'extrémité supérieure de l'humérus ou des côtes [40].

Le tissu osseux se renouvelle continuellement, tout au long de la vie, c'est ce qu'on appelle le remodelage osseux. La solidité de l'os nécessite un équilibre entre l'action des ostéoblastes, qui solidifient l'os, et les ostéoclastes, qui le fragilisent par le biais de la résorption osseuse.

L'ostéoporose peut être secondaire à un état pathologique ou à traitement. Mais dans le cas de l'ostéoporose post-ménopausique, elle est dite primitive.

L'ostéoporose est définie par une densitométrie osseuse représentée par une diminution de la valeur de densité minérale osseuse (DMO) de plus de 2,5 écarts-type de la valeur maximale de l'adulte jeune, soit un T-score < -2,5. Ceci se fait par absorptiométrie biphotonique (DXA) au niveau des vertèbres lombaires (sur la base d'au moins 2 vertèbres adjacentes), du col du fémur ou de la hanche totale.

Pour un T-score compris entre -2,5 et -1, on parle d'ostéopénie.

La carence en œstrogènes induit une hyperactivité des ostéoclastes et donc une déminéralisation osseuse. En effet, la résorption osseuse devient plus importante que la formation osseuse via les ostéoblastes.

L'arrêt de la sécrétion ovarienne va accélérer le processus d'ostéopénie en début de ménopause. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle.

Plusieurs facteurs vont influencer la perte osseuse :

- plus la femme est ménopausée jeune, plus le risque d'ostéoporose est grand ;
- les réserves adipeuses exercent un effet protecteur, grâce à la transformation périphérique des androgènes en œstrogènes et par un amortissement des chocs en cas de chute ;
- le tabac va augmenter la perte osseuse ainsi que le risque relatif de fracture après la ménopause ;
- la sédentarité aggrave l'ostéoporose, tout comme les déficits d'apports alimentaires en calcium et vitamines ainsi qu'en protéines ;
- les facteurs génétiques vont avoir une influence sur la perte osseuse.

Dans tous les cas, la recherche de facteurs de risques et une densitométrie osseuse sont à réaliser chez une femme ménopausée pour préciser le degré et le risque d'ostéoporose.

II.4.2.2 Risques cardio-vasculaires

Alors qu'avant la ménopause la femme est moins sujette aux accidents cardiovasculaires que l'homme, l'incidence des maladies cardiovasculaires constatées chez les femmes ménopausées rattrape puis dépasse celle retrouvée chez les hommes au même âge. Cela suggère que les hormones endogènes, notamment les œstrogènes, ont un rôle protecteur face aux problèmes cardio-vasculaires. La carence œstrogénique liée à la ménopause correspond à un facteur de risque cardiovasculaire, indépendant de l'âge, responsable de perturbations métaboliques importantes [41].

En effet, durant la période d'activité génitale de la femme, elle présente un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL, mais des taux supérieurs de cholestérol HDL. Il est démontré que les stéroïdes sexuels, en particulier les œstrogènes, régulent le métabolisme des lipoprotéines. La ménopause se traduit par une élévation du taux de cholestérol total, avec une augmentation de la fraction LDL associée à une diminution de la fraction HDL.

L'incidence de l'HTA croît également rapidement après la ménopause. L'hypothèse est que les œstrogènes pourraient diminuer les chiffres tensionnels par leur action directe sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses.

La ménopause favorise l'adiposité androïde et l'installation d'une insulino-résistance, ce qui est à l'origine d'un risque accru de syndrome métabolique et de diabète de type 2. Ceci pourrait s'expliquer par l'action des œstrogènes sur leur récepteur α , à l'origine d'un effet préventif contre le développement d'un excès d'adiposité (viscérale notamment), ce qui améliore la sensibilité à l'insuline. Ils exercent également un effet bénéfique au niveau du pancréas endocrine, en amplifiant la sécrétion d'insuline et en permettant de préserver les cellules pancréatiques β face aux phénomènes de lipotoxicité et glucotoxicité.

La carence en œstrogènes serait également à l'origine d'une accélération du développement des plaques d'athérome. Les œstrogènes à dose physiologique vont inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses qui interviennent à différents stades du processus athéromateux, participant à la réaction inflammatoire initiale, puis à la stabilisation de la plaque.

Les cellules endothéliales sont la principale cible des œstrogènes en termes de vasculoprotection. En effet, ils permettent :

- la potentialisation de la production de monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire ;
- la réendothélialisation rapide lorsque celui-ci a subi un traumatisme ;
- l'inhibition de l'expression endothéliale des molécules d'adhérences leucocytaires, responsables du recrutement de cellules inflammatoires lors de la formation initiale de plaque d'athérome ;
- un effet anti-apoptique des cellules endothéliales.

La carence œstrogénique va donc diminuer ces actions vasculo-protectrices. Des altérations vasculaires seront également présentes, avec une augmentation de la rigidité artérielle due à un dysfonctionnement des cellules endothéliales.

La ménopause va aussi engendrer des perturbations de l'activité de coagulation, avec une élévation du taux de fibrinogène, de l'activité du facteur VII et de l'antithrombine III.

Cependant, le risque de maladies cardiovasculaires dépend aussi des facteurs personnels (tabac, excès de poids, diabète, hypertension artérielle ...).

II.4.2.3 Fonctions cognitives et maladie d'Alzheimer

Après la ménopause, une dégradation des fonctions cognitives est notée, avec notamment des difficultés de mémorisation, une diminution des performances verbales, ou encore un raisonnement abstrait. Le lien de causalité entre le vieillissement et la carence en œstrogènes reste cependant difficile à établir.

Cependant, une ménopause précoce s'accompagne d'un risque majoré de déclin cognitif et de démence. Dans les études épidémiologiques, la prise d'un traitement par œstrogènes annulerait ce surrisque.

D'autre part, un lien a été observé entre des concentrations faibles d'estradiol et la prévalence de la maladie d'Alzheimer [42-43].

Certaines études suggèrent que la périménopause est un moment critique où le cerveau sain de la femme atteint un statut hypométabolique et oxydatif. Ceci résulterait d'un déficit de production d'énergie et d'une baisse de l'activité anti-oxydante, pouvant alors accélérer les lésions neurologiques et augmenter le risque de développement de pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. [44]

Une autre hypothèse est que l'épissage alternatif des ARNm codant les récepteurs aux œstrogènes serait réduit dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, d'autant plus chez les femmes. Une incidence élevée de l'isoforme del.7 dominant négatif dans le cerveau des personnes âgées suggérerait une diminution de la sensibilité des récepteurs aux œstrogènes, et donc une perturbation de la signalisation œstrogénique. [45]

Les mécanismes restent toutefois encore inconnus.

Après avoir vu les événements physiologiques et hormonaux conduisant à la ménopause, et les répercussions sur la vie des femmes ménopausées, voyons à présent comment les soulager et les accompagner dans cette période difficile.

III TRAITEMENTS DE LA MENOPAUSE

Après avoir défini les compléments alimentaires et avoir vu les rappels sur la ménopause, nous allons étudier les différents traitements de la ménopause.

III.1 Le traitement hormonal de la ménopause

III.1.1 Définition

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est un traitement de la ménopause prenant en charge les conséquences de la carence œstrogénique. Le principe de cette thérapie repose sur l'administration d'hormones de synthèse : œstrogènes associés ou non à un progestatif [28][37][46].

III.1.2 Les œstrogènes

Le 17 β -œstradiol est le principal actif utilisé dans cette indication. Les œstrogènes de synthèse utilisés pour les pilules contraceptives ne sont pas indiqués pour la femme ménopausée car leurs effets indésirables sont trop importants. Ce traitement par œstrogène se fait de façon discontinue (21 jours sur 28) ou continue [28][37][46].

Un ajustement de posologie est effectué afin de limiter les effets indésirables que ce traitement peut causer (mastodynies, irritabilité en cas de surdosage ; bouffées de chaleur, asthénie, sécheresse vaginale en cas de sous-dosage).

Plusieurs voies d'administrations existent : voie orale, voie cutanée.

Le résultat attendu avec ce traitement est une réduction des bouffées de chaleur, une baisse de l'asthénie et des troubles dépressifs, ainsi qu'une amélioration de la muqueuse vaginale et de la peau. Ce traitement sert aussi de prophylaxie contre l'ostéoporose post-ménopausique.

Les principaux effets indésirables des œstrogènes sont : tension des seins, nausées, irritabilité, jambes lourdes, érythème local avec les patches.

III.1.3 Les progestatifs

On les associe aux œstrogènes pour les femmes non hystérectomisées, au moins 10 jours par mois, si l'œstrogène est administré sur 21 jours, et 12 à 14 jours s'il l'est sur 25 jours.

Chez les femmes hystérectomisées, un progestatif est envisagé si la femme souffre de mastodynies, en réduisant auparavant la dose d'œstrogènes.

L'administration de progestatif permet de contrôler le risque de cancer de l'endomètre lié à une prescription isolée d'œstrogènes [28][37][46].

On va utiliser préférentiellement les dérivés à noyau prégnane (chlormadinone, médroxyprogestérone, médrogestone) qui présentent le meilleur rapport efficacité/tolérance ainsi que la progestérone.

Seule la voie orale est utilisée pour les progestatifs, incapables de franchir la barrière cutanée.

Ce traitement peut être à l'origine d'irrégularité menstruelle, d'une atrophie de l'endomètre, d'une prise de poids, de nausées et de vomissements.

III.1.4 Progestatif avec action œstrogène

La tibolone (Livial®) appartient à la famille des 19-norstéroïdes androstanes. Elle possède des propriétés œstrogènes, progestatives et légèrement androgènes [28].

Ce comprimé dosé à 2,5 mg doit être pris tous les jours en continu.

Les principaux effets indésirables sont : migraines, troubles visuels, troubles gastro-intestinaux, œdèmes, vertiges, prise de poids, acné, hirsutisme, chute des cheveux, modification de la libido, prurit.

III.1.5 Recommandations

De nombreuses études, notamment l'étude WHI publiée en 2002, ont alarmé le milieu médical face aux dangers que peut représenter le THM. Ces études ont mis en évidence une augmentation du risque cardiovasculaire, en particulier ischémique, artériel ou veineux, ainsi que du risque de cancer du sein et probablement de l'ovaire, associés au THM œstroprogestatif. Certaines données suggèrent que le risque de cancer du sein dépendrait de la nature du progestatif associé à l'œstrogène et serait notamment plus faible avec la progestérone naturelle ou la dydrogestérone. De ce fait, les indications du THM ont été limitées et la décision d'instaurer un THM doit être individuelle et tenir compte des troubles ressentis et des risques encourus. Le THM ne pourra être débuté qu'une fois la femme clairement informée des risques encourus [46].

Le schéma décisionnel suivant explique toutes les précautions à étudier avant d'instaurer le THM (**Figure 22**).

En plus de ces recommandations, une palpation mammaire ainsi qu'une surveillance annuelle seront effectuées afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la patiente sous THM.

En complément du THM, des apports en calcium et en vitamine D peuvent être recommandés.

Les éventuels facteurs de risques cardiovasculaires associés doivent également être dépistés et traités.

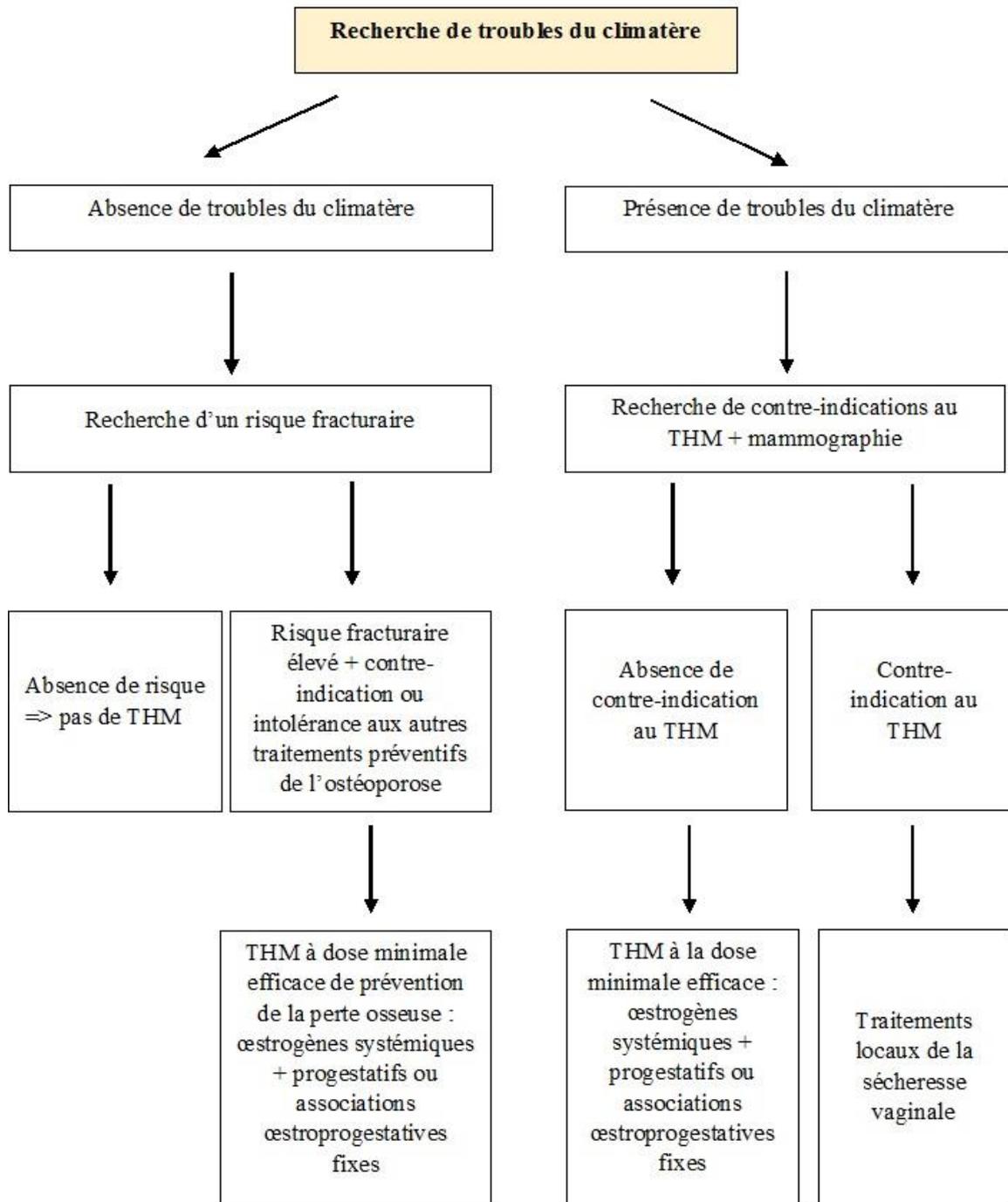


Figure 22 : Arbre décisionnel pour l'instauration du THM [46]

III.1.6 Les contre-indications du THM

- antécédents de cancer du sein ou cancer du sein en évolution ;
- antécédents de cancer hormono-dépendant ou cancer en évolution (cancer de l'utérus, cancer de l'ovaire ;
- antécédents ou maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles en cours : phlébite, embolie pulmonaire, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ... ;

- hémorragie génitale d'origine inconnue ;
- maladie du foie ;
- allergie à l'un des constituants.

Aussi, au vu des précautions d'emploi du THM et des risques encourus lors de son utilisation, il est donc intéressant de proposer une alternative à ce dernier. Les compléments alimentaires font partie de cette option.

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

On retrouve de nombreux constituants dans les compléments alimentaires destinés à traiter la ménopause : vitamines, oligo-éléments, phyto-œstrogènes etc.

III.2.1 Vitamines

Les vitamines possèdent de nombreuses activités diverses et variées. Nous allons voir les vitamines qui sont souvent employées dans les compléments alimentaires de la femme ménopausée [47-50].

III.2.1.1 Vitamine A : rétinol

La vitamine A possède une action anti-oxydante tout comme les vitamines C et E [47-50]. De ce fait, on la retrouve dans de nombreux compléments alimentaires destinés à la femme ménopausée pour lutter contre le vieillissement de la peau, comme par exemple dans la spécialité Sérépause®.

III.2.1.2 Vitamine B3 ou Pellagra Preventive factor (PP) : acide nicotinique/nicotinamide = niacine

La vitamine B3 est utilisée à dose pharmacologique (2 à 6 g par jour) pour son action sur le métabolisme lipidique. En effet, elle entraînerait une diminution des triglycérides et du LDL-cholestérol ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol. Elle aiderait donc à la prévention des maladies cardiovasculaires. Cependant, à ces doses, de nombreux effets indésirables se déclarent, tels que bouffées de chaleur, malaises ou encore rougeurs [47-50].

III.2.1.3 Vitamine B6 : pyridoxine

Des suppléments à base de pyridoxine sont parfois employés pour diminuer l'homocystéine et protéger partiellement contre l'athérome [47-50]. Il faut être vigilant en cas d'apports dépassant 1 g par jour au long cours au risque de polynévrites, et de troubles de la mémoire. Elle est présente notamment dans Donaclim®.

III.2.1.4 Vitamine B9 : acide folique et folates

La vitamine B9 sert à l'échange de groupements monocarbonés (transformation de l'homocystéine en méthionine par exemple, à noter que l'homocystéine est un facteur de risque d'atteinte cérébrale et d'altération vasculaire), à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, ainsi qu'à l'hématopoïèse. Les carences en folates provoquent des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), associés à une

atteinte des muqueuses bucco-pharyngées et une dermatite voire un purpura. On notera alors une asthénie, une anorexie, des troubles du sommeil et de la mémoire ainsi qu'une grande irritabilité [47-50]. Ceci peut induire une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et un déficit cognitif chez le sujet âgé, c'est pourquoi de nombreux compléments alimentaires destinés à la femme de plus de 50 ans en contiennent, comme par exemple Femme 24 action globale®.

III.2.1.5 Vitamine B12 : cyanocobalamine

La vitamine B12 est impliquée dans les réactions de transméthylation telles que la reméthylation de la vitamine B9 ou la synthèse de méthionine à partir de l'homocystéine, ainsi que dans l'hématopoïèse et la formation des enveloppes nerveuses. C'est pourquoi, tout comme la vitamine B9, elle est présente dans de nombreuses spécialités destinées à la femme ménopausée [47-50].

III.2.1.6 Vitamine C : acide ascorbique

La vitamine C, en plus de son action anti-oxydante, va participer à la régénération de la vitamine E et aider à l'absorption du fer non héminique [47-50]. Elle est également impliquée dans la synthèse de la carnitine à partir de la lysine et à la transformation du cholestérol en acides biliaires. On la retrouve par exemple dans Phytorigin®.

III.2.1.7 Vitamine D : calciférol

La vitamine D est considérée comme une hormone. Elle est synthétisée par la peau à partir des précurseurs présents dans les aliments, sous l'action des UV. Elle est liposoluble et va être transportée à travers le plasma pour être transformée par le foie et les reins en son métabolite actif, le calcitriol. Ce dernier va favoriser l'élévation de la calcémie et de la phosphatémie en augmentant leur absorption digestive ainsi qu'en réduisant leur excrétion rénale. Cela se fait par l'action du calcitriol sur des récepteurs nucléaires (modifiant la synthèse de certaines protéines de transport et d'enzymes impliquées dans le métabolisme du calcium et du phosphate). Il permet ainsi la régulation de l'ostéolyse et de l'ostéogenèse. La synthèse de vitamine D est elle-même régulée par la calcémie [47-50].

Il existe différentes sources des précurseurs de la vitamine D (**Figure 23**) :

- source végétale : ergocalciférol ou vitamine D2, dans les levures, les champignons et les céréales ;
- source animale : cholécalciférol, ou vitamine D3, dans le foie de poissons principalement.

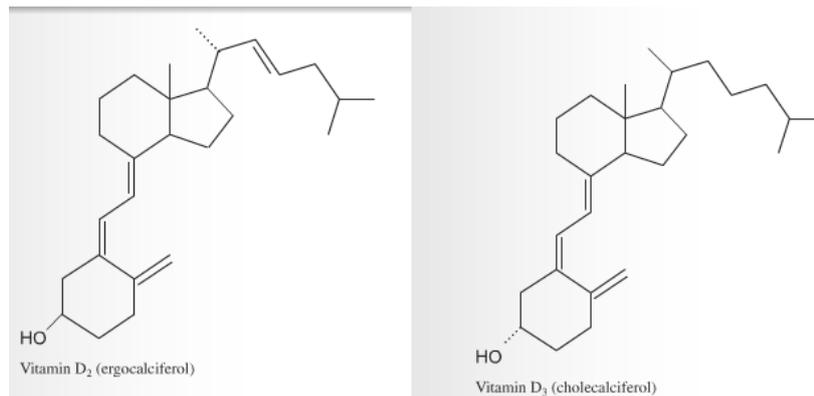


Figure 23 : Structure chimique des vitamines D2 et D3 [47]

Elle va également être impliquée dans la différenciation cellulaire et l'immunité. Les carences en vitamine D vont être à l'origine du rachitisme chez l'enfant (déformation du squelette) et d'une ostéomalacie chez l'adulte (remodelage anarchique du squelette à l'origine de fractures).

Les besoins exogènes en calciférol vont dépendre de l'ensoleillement : s'il est bon, aucun apport alimentaire n'est nécessaire, sinon il faut entre 200 et 400 UI par jour, soit 5 à 10 µg par jour.

La femme ménopausée étant exposée à un fort risque d'ostéoporose, la vitamine D est souvent présente dans les compléments alimentaires qui lui sont destinés, tel que Triolinum sans hormone ménopause intensive®.

III.2.1.8 Vitamine E : tocophérols

La vitamine E possède de nombreuses doubles liaisons dans sa structure chimique, lui conférant un puissant rôle antioxydant. Elle stabilise in vitro les acides gras insaturés et les protège contre le rancissement [47-50].

III.2.2 Les oligo-éléments

III.2.2.1 Fer

La carence martiale est la plus fréquente des carences en oligo-éléments en France, notamment chez la femme [48][51]. Elle va provoquer une fatigue, une irritabilité, un stress, un manque de concentration, ainsi qu'une perte de cheveux et une anémie microcytaire. C'est pourquoi on le retrouve dans certaines spécialités, comme Sérélys®.

III.2.2.2 Zinc

La carence en zinc se manifeste par une hypoguesie et une hypoosmie, des troubles cutanéomuqueux avec retard de cicatrisation et un retard de croissance chez les enfants atteints (nanisme, hypogonadisme) [48][51]. On l'utilise pour améliorer la qualité de la peau dans les compléments alimentaires, tel que Manhaé®.

Les besoins d'un adulte sont de 12 à 25 mg par jour. L'apport journalier ne doit pas dépasser 30 mg, au risque de voir les effets s'inverser avec une augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires.

III.2.2.3 Sélénium

Cet oligo-élément essentiel a de multiples rôles mais il est notamment utilisé pour son action anti-oxydante. En cas de carence, une cardiomyopathie congestive et une hausse de l'incidence des maladies cardiovasculaires sont observées [48][51]. Cependant, cela n'est visible que chez certaines populations ou chez des patients sous-alimentation parentérale chronique. On le retrouve par exemple dans la spécialité Ménocia 12/12 ménopause®.

III.2.3 Les autres nutriments et minéraux

III.2.3.1 Magnésium

Le magnésium est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques de l'organisme. Il participe également à la synthèse des acides nucléiques ainsi qu'à la contraction musculaire [52].

En cas de carence en magnésium, on observe de l'irritabilité, une anorexie, de la fatigue, des insomnies, des crampes musculaires et des pertes de mémoire. Il est présent dans de nombreux aliments comme les céréales, les amandes ou la banane. En fonction de l'âge et du sexe, les besoins journaliers en magnésium varient entre 300 et 400 mg.

Il est employé dans les compléments alimentaires de la femme ménopausée pour son action régulatrice de l'humeur, comme par exemple Fémagyne équilibre féminin®.

III.2.3.2 Calcium

Le calcium est très abondant dans le corps, il est notamment présent en grande quantité dans les os et les dents. On le retrouve à plus faible dose dans le sang, les muscles et le liquide interstitiel [52].

Il va servir à la contraction musculaire, à la contraction des vaisseaux sanguins, au bon fonctionnement du système nerveux et joue un rôle de second messager dans certaines voies de signalisation. Avant 50 ans, on estime à 1 g par jour les besoins en calcium.

Il est utilisé dans la prévention de l'ostéoporose. On le trouve par exemple dans Sojyam intensif 24h®.

III.2.3.3 Acides aminés

Ce sont des précurseurs des protéines, comme la cystéine ou l'alanine. Certains d'entre eux, les acides aminés essentiels (AAE), le tryptophane par exemple, ne peuvent pas être synthétisés par le corps, ils doivent être apportés par l'alimentation.

Ils ont un rôle « plastique » puisqu'ils sont à l'origine des protéines, et ils peuvent également servir à la production d'énergie. Dans la spécialité Ménocia 12/12 ménopause® on retrouve notamment de l'alanine et de la cystéine.

III.2.3.4 Acides gras oméga 3 et 6

Ce sont des acides gras polyinsaturés composant la membrane cellulaire et responsables de la synthèse d'autres composés de l'organisme. Certains d'entre eux entrent dans la catégorie des acides gras essentiels (AGE) [53].

Ils auraient une action préventive dans les maladies cardio-vasculaires, ainsi qu'une action anti-inflammatoire. Les omégas 3 et 6 sont aussi impliqués dans les processus de croissance et de réparation cellulaires.

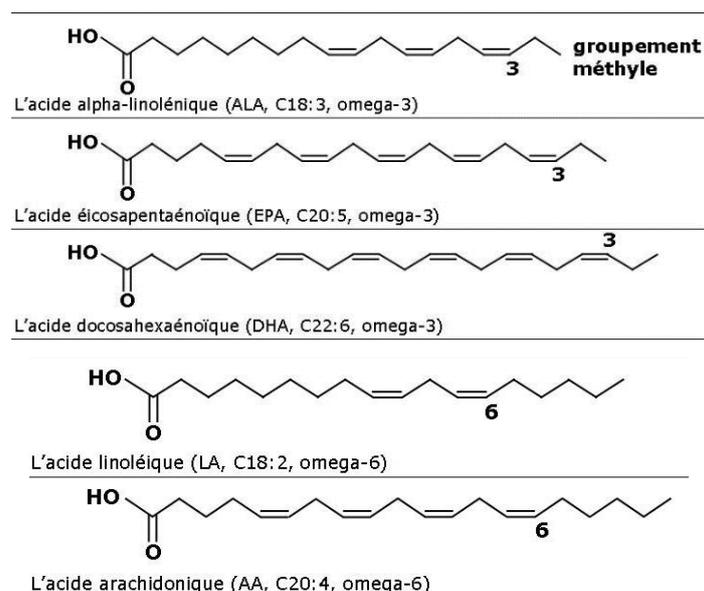


Figure 24 : Structures chimiques des acides gras oméga 3 et 6

On distingue les oméga-3 et 6 par la position de la première double liaison (**Figure 24**).

Parmi la famille des oméga-3, l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) peuvent être cités. Quant aux omégas-6, ils comprennent l'acide linoléique (LA), l'acide γ -linoléique (GLA), ou encore l'acide arachidonique.

L'acide linoléique (LA) et l'acide α -linoléique (ALA) sont les deux seuls acides gras que le corps est incapable de synthétiser. De ce fait, ils doivent être apportés par l'alimentation, notamment dans les huiles végétales et les graines. Quant à l'EPA et au DHA, ils sont retrouvés dans l'huile de poisson.

L'apport recommandé est compris entre 0,6 et 1,2% de l'apport énergétique journalier total, soit 1 à 2 g par jour.

Ils sont présents dans de nombreux compléments alimentaires, tels que Diomega[®] ou Ménophytéa hydratation intime[®].

III.2.3.5 Les fructo-oligosaccharides (FOS)

Ils peuvent être obtenus par synthèse enzymatique à partir du saccharose. Certains, comme l'inuline, existent à l'état naturel dans les aliments (racines de chicorée, topinambour). Ils sont rattachés à la catégorie des fibres alimentaires et en possèdent donc les propriétés, notamment laxatives. Il s'agit également de prébiotiques, c'est-à-dire de substances non digérées dans l'intestin grêle, substrats potentiels pour les bactéries du côlon [54].

Les FOS sont incorporés dans de nombreux produits de l'industrie agro-alimentaire, dans lesquels ils jouent le rôle d'agents de charge faiblement caloriques. Ils sont notamment présents dans de nombreux compléments alimentaires à visée amincissante. L'ANSES considère qu'un apport de 4g par jour de FOS n'est pas risqué. Cependant, il faut rappeler aux consommateurs que l'usage de ce type de produits peut entraîner des troubles digestifs tels que flatulences ou diarrhées.

Par exemple, la spécialité Femme 24 action globale® en contient.

III.2.4 Les phyto-œstrogènes (PE)

III.2.4.1 Généralités

Les phyto-œstrogènes sont des molécules issues du monde végétal, dénuées de vertu nutritive et qui présentent une structure chimique proche du 17 β -œstradiol. Ils sont capables, grâce à leur structure chimique et leur stéréochimie, de se fixer sur les récepteurs intracellulaires des œstrogènes (RE α et RE β). Ils exercent alors une action agoniste et/ou antagoniste vis-à-vis des œstrogènes en fonction de leur concentration, des taux de stéroïdes endogènes et de l'organe cible.

D'un point de vue structural, les PE ne constituent pas un groupe chimique à proprement parler, il s'agit plutôt d'un regroupement de molécules appartenant au vaste ensemble des polyphénols.

Aussi, ils doivent avoir prouvé leur activité *in vivo* et *in vitro* par différents tests consacrés à la démonstration des effets œstrogéniques (par exemple les tests de l'OCDE (Organisation for Economic Cooperation and Development)) [55].

Les sources principales de phyto-œstrogènes sont les graines de soja et de lin, les feuilles de trèfle rouge et de luzerne, les cônes de houblon, les feuilles et les racines de kudzu, les racines de réglisse, ainsi que les fruits de fenouil. Cependant, la teneur en PE varie en fonction de nombreux facteurs : l'espèce utilisée, le type de culture, ou encore les conditions météorologiques.

Les PE appartiennent à différentes classes, appartenant toutes à l'ensemble des polyphénols : les isoflavones, les lignanes ou entérolignanes, les flavanones, les coumestanes, les stilbènes et les isoflavanes.

Les isoflavones, les coumestanes et les lignanes représentent les classes les plus étudiées.

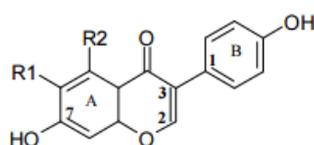
III.2.4.2 Les isoflavones

Cette classe est la plus étudiée parmi les PE. Les douze molécules qui représentent ce groupe sont divisées en trois familles dérivées des structures aglycones suivantes : la génistéine, la glycitéine et la daidzéine.

Ces trois isoflavones existent sous 4 formes (**Figure 25**) :

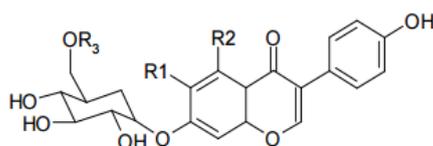
- la forme aglycone, dite forme simple ou libre, qui est la forme active des PE ;
- la forme conjuguée glucoside : la génistine, la glycitine et la daidzine ;
- la forme conjuguée acétylglucoside : l'acétyl-génistine, l'acétyl-glycitine et l'acétyl-daidzine ;
- la forme conjuguée malonyl-glucosides : la malonyl-génistine, la malonyl-glycitine et la malonyl-daidzine.

Les formes conjuguées peuvent libérer la structure aglycone correspondante après hydrolyse par les β -glucosidases de la flore intestinale.



Formes aglycones

Isoflavone	R1	R2
daidzéine	H	H
glycitéine	OCH ₃	H
génistéine	H	OH



Formes conjuguées (glucosides)

Isoflavone	R1	R2	R3
génistine	H	OH	H
glycitine	OCH ₃	H	H
daidzine	H	H	H
Malonyl-génistine	H	OH	COCH ₂ COOH
Malonyl-glycitine	OCH ₃	H	COCH ₂ COOH
Malonyl-daidzine	H	H	COCH ₂ COOH
Acétyl-génistine	H	OH	COCH ₃
Acétyl-glycitine	OCH ₃	H	COCH ₃
Acétyl-daidzine	H	H	COCH ₃

Figure 25 : Structures chimiques des isoflavones [56]

Leurs structures, notamment celle de la génistéine, est proche de celle du 17 β -œstradiol (**Figure 26**).

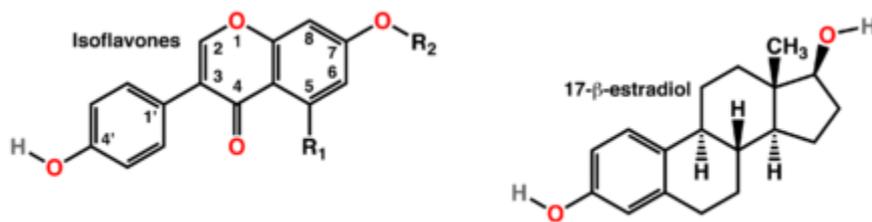


Figure 26 : Comparaison des structures du 17-β œstradiol et des isoflavones [57]

Les deux principales isoflavones retrouvées dans les plantes sont la génistéine et la daidzéine. Elles y sont retrouvées le plus souvent complexées à des sucres (formes glucosides) alors que, dans l'alimentation, elles sont en général sous forme aglycone.

Le métabolisme des isoflavones est assez complexe. Aussi, on retrouve un mélange de formes aglycones libres ou liées à des protéines de transport, de formes conjuguées hydroxylées, glucuronidées ou sulfatées et de métabolites dans le sang. De plus, il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle de la biodisponibilité des isoflavones.

Certains facteurs peuvent modifier le métabolisme des isoflavones :

- modification de la flore intestinale (antibiotiques, laxatifs, pathologies intestinales chroniques ou temporaires) ;
- tabac, alcool, fibres.

Les isoflavones sont présentes principalement dans la famille des Fabacées, notamment dans les graines de soja (*Glycine maxima L.*), les sommités fleuries de trèfle rouge (*Trifolium pratense*), l'alfala (*Medicago sativa*) et le kudzu (*Pueraria montana*).

De nombreuses études ont analysé l'efficacité thérapeutique des isoflavones dans le soulagement des Bdc liées à la ménopause, la diminution des cancers du sein et des pathologies cardiovasculaires ainsi que dans la prévention de la perte osseuse ménopausique. Les résultats sont plus ou moins significatifs selon les études [58].

Les isoflavones auraient donc une action protectrice contre la perte de densité osseuse ainsi qu'un effet sur le système cardiovasculaire, en diminuant la pression sanguine et le taux plasmatique de LDL-cholestérol.

III.2.4.3 Les lignanes

Il s'agit de composés phénoliques très largement présents dans le règne végétal, résultant de la condensation d'unités phénylpropane.

Ils n'ont pas de propriétés œstrogéniques propres. Ils sont métabolisés par la flore intestinale en entérolignanes qui, eux, possèdent une telle activité (**Figure 27**).

Ils peuvent exister sous forme d'oligomères et de dimères, en tant qu'aglycones ou hétérosides.

Les plus connus sont le sécoisolaricirésinol et la matairésinol, ils sont inactifs vis-à-vis des récepteurs aux œstrogènes. Le sécoisolaricirésinol existe sous forme glycosylée, le sécoisolaricirésinol-diglucoside (SDG), dont deux des métabolites, l'entérolactone et l'entérodiol ont une structure proche de celle du 17 β -œstradiol (**Figure 27**).

Le métabolisme des lignanes est proche de celui des isoflavones.

On les retrouve en grande quantité dans les graines de Lin (*Linum usitatissimum* L.), ainsi que dans les graines de tournesol et d'arachide, les asperges, les courges et certains fruits.

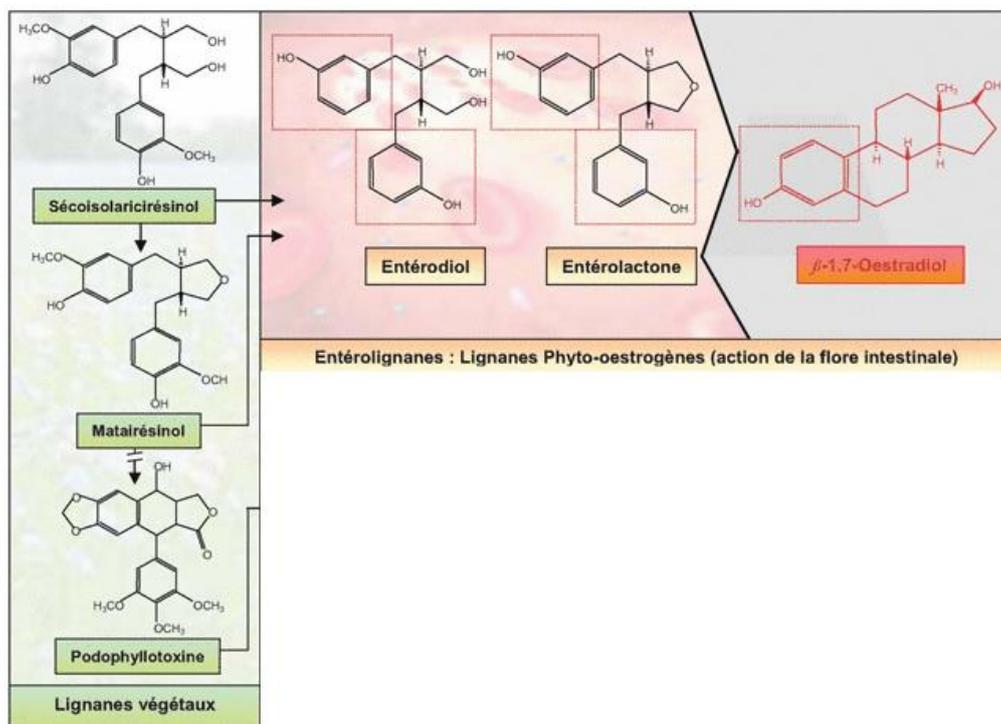


Figure 27 : Structures chimiques des lignanes et entérolignanes et comparaison à l'œstradiol [59]

Très peu d'études ont été effectuées pour démontrer l'efficacité des lignanes sur les Bdc, et les résultats ne sont pas significatifs. Toutefois, l'effet sur les Bdc serait plus probant chez les femmes ménopausées ayant des troubles climériques modérés et présentant une hypercholestérolémie.

Les effets des lignanes seraient donc une réduction du cholestérol total, et plus particulièrement du LDL-cholestérol et une diminution du risque de cancer du sein chez les femmes consommant des PE [58].

III.2.4.4 Les coumestanes

Très peu étudiés, seuls deux composés possèdent une activité œstrogénique utéro-trophique : le coumestrol et le 4-méthoxycoumestrol. Leur structure est similaire à celle du 17 β -œstradiol (Figure 28).

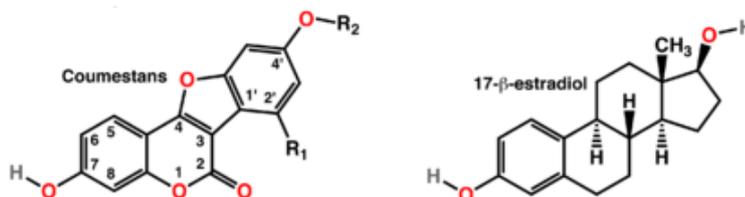


Figure 28 : Comparaison des structures des coumestanes et du 17- β -œstradiol [57]

Le coumestrol est d'ailleurs le plus puissant des phyto-œstrogènes, son affinité pour le récepteur β des œstrogènes est supérieure à celle de l'œstradiol.

On retrouve le coumestrol en petite quantité dans les légumes, il apparaît dans les grains en germination. Il est présent dans les choux de Bruxelles et, pour les animaux, dans les fourrages, luzerne et trèfle.

III.2.4.5 Mécanisme d'action des phyto-œstrogènes

Le mécanisme d'action est assez complexe et reste encore incomplètement élucidé. Toutefois, du fait de la ressemblance structurale avec les œstrogènes, les PE sont capables de se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes. On peut donc les associer au groupe des modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERMs), c'est-à-dire qu'ils sont capables de se comporter comme des agonistes ou des antagonistes en fonction du tissu et de leur taux [55].

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes : les récepteurs α (RE α) et β (RE β). Il s'agit de récepteurs nucléaires exprimés dans la plupart des tissus, mais en général une forme est prépondérante par rapport à l'autre. Les RE α sont situés majoritairement dans l'utérus, les ovaires, les seins et les cellules cancéreuses mammaires. Quant aux RE β , ils sont surtout présents au niveau du cerveau, des os et des vaisseaux.

On retrouve ces récepteurs majoritairement au niveau du noyau, mais également sur la membrane cellulaire. Chaque récepteur va induire des effets différents : la fixation des œstrogènes aux RE α va induire une action proliférative, alors que la fixation œstrogénique aux RE β va avoir un rôle dans la différenciation. Les PE auraient une affinité préférentielle pour les RE β .

Le ligand (œstradiol ou PE) va traverser la membrane plasmique pour se lier au récepteur cytoplasmique qui est lié à des protéines chaperonnes. Cette liaison va activer le récepteur cytoplasmique qui va alors se détacher des protéines chaperonnes. Le ligand, lié au récepteur, va alors se lier à l'ADN et induire la

production d'ARNm, lesquels vont passer dans le cytoplasme et être traduits en protéines effectrices par les ribosomes (**Figure 29**).

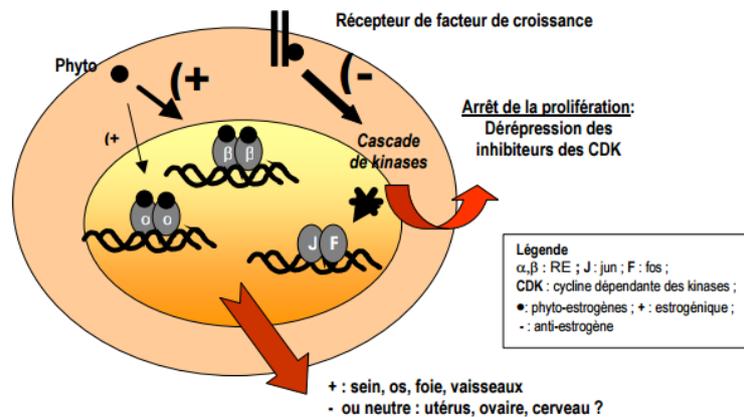


Figure 29 : Mécanisme d'action des phyto-œstrogènes au niveau nucléaire [60]

III.2.4.6 Effets des phyto-œstrogènes

III.2.4.6.1 Actions génomiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les PE vont agir sur les récepteurs nucléaires aux œstrogènes. Quel que soit le récepteur, les œstrogènes auront toujours une action agoniste tandis que les PE, comme les SERMs, sont capables d'induire des effets biologiques qui leur sont propres et qui peuvent être différents, et avoir une action agoniste ou antagoniste [55][61].

Les PE seraient également capables d'agir au niveau d'autres récepteurs nucléaires stéroïdiens tels que ceux de la progestérone et des androgènes.

III.2.4.6.2 Actions non génomiques

- Activité anti-facteurs de croissance :

Les PE peuvent avoir une action antiproliférative au niveau des cellules normales ou cancéreuses, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaires en bloquant la néo-angiogenèse, la microcirculation tumorale ainsi que la dissémination des métastases [55][61].

Les PE auraient également un effet anti-œstrogénique sans interaction avec les RE, en interagissant avec les facteurs de croissance. Les récepteurs des facteurs de croissance possèdent une fonction kinase dans la partie intracellulaire, qui est activée par la liaison avec le ligand. Cette fonction favorise la croissance et la multiplication cellulaire, en permettant la transduction au niveau du noyau cellulaire. La génistéine exercerait un effet protecteur contre le cancer en agissant comme inhibiteur de tyrosine-kinase.

- Action sur le métabolisme des œstrogènes :

1) **effets sur la 17- β -hydroxystéroïde-oxydoréductase** : les PE sont capables d'inhiber les isoformes I et II à des degrés variés en fonction de la molécule utilisée. De ce fait, ils inhibent la conversion entre l'œstradiol et l'estrone (**Figure 13**).

2) **inhibition de l'aromatase** : cette enzyme intervient dans la conversion des androgènes en œstrogènes. L'activité anti-aromatase des PE est toutefois modérée.

3) **inhibition des stéroïdes-sulfatases et des sulfotransférases** : la sulfotransférase est une enzyme permettant l'ajout d'un groupe sulfate aux stéroïdes afin de les rendre solubles et qu'ils puissent pénétrer les cellules, mais ils sont alors inactifs. La stéroïde-sulfatase va enlever ce groupement sulfate afin que le stéroïde soit régénéré et actif. Les PE vont inhiber ces enzymes, notamment la stéroïde-sulfatase, et ainsi augmenter la concentration des œstrogènes actifs dans les tissus où se trouvent cette enzyme.

De plus, il semblerait également que les PE jouent un rôle protecteur contre les cancers hormono-dépendants. Ils augmentent l'inactivation des œstrogènes en les transformant en 2-hydroxyestrone qui a une activité anti-cancéreuse [55][61].

- Action anti-oxydante :

Les radicaux libres sont impliqués dans le processus de cancérogenèse et dans le développement de maladies cardiovasculaires. Des études ont montré que les PE, *in vitro*, pouvaient avoir un effet antioxydant, et protéger les lipides contre la peroxydation et contre l'oxydation des LDL. Toutefois, pour avoir ces effets, des doses supérieures aux doses rencontrées dans des conditions physiologiques étaient nécessaires. L'action anti-oxydante serait liée au nombre et à la position des radicaux OH.

- Effets sur la peroxydase thyroïdienne (TPO) : les PE seraient capables d'exercer un effet inhibiteur sur la TPO. Ainsi, ils permettraient de réduire la production d'hormones thyroïdiennes. En revanche, en présence d'iode, cette activité disparaîtrait [55][61].

- Effets hormonaux chez la femme ménopausée : les différentes études réalisées sont contradictoires, les PE pourraient soulager les Bdc, mais de trop nombreuses différences interindividuelles existent pour pouvoir l'affirmer. Il est également déconseillé d'utiliser des compléments alimentaires chez les femmes ménopausées aux antécédents de cancer du sein [55][61].

- Effets sur l'ostéoporose : les études réalisées afin de montrer l'intérêt des PE dans la réduction du risque de fractures ne sont pas probantes. Cependant, l'apport de PE pourrait éviter le processus de déminéralisation lié à la carence œstrogénique [55][61].

- Effets sur les cancers : de nombreuses études, partant du constat que les femmes asiatiques présentaient un taux d'incidence et un taux de mortalité inférieurs aux femmes occidentales pour le

cancer du sein, ont montré, que de façon générale, une approche nutritionnelle riche en isoflavones, lignanes et fibres diminuerait l'intensité des facteurs de risque de cancer [55][61].

D'autre part, tout comme pour le cancer du sein, le cancer de l'endomètre est moins présent chez les femmes asiatiques que chez les femmes françaises. Les études réalisées permettent difficilement de conclure à un rôle spécifique des PE. Cependant, un apport régulier de PE (lignanes) tendrait à diminuer l'obésité viscérale. Or, certaines études montrent que l'obésité pourrait être responsable de certains cancers [62].

De même, peu d'études ont été réalisées pour le cancer de l'ovaire. Les données expérimentales suggèrent un effet protecteur des PE.

Globalement, les PE semblent avoir un effet protecteur. Toutefois, il existe trop peu d'études et les résultats sont trop contradictoires pour pouvoir réellement conclure à un rôle bien spécifique des PE.

- Effets sur les maladies cardiovasculaires : les PE pourraient participer à une meilleure vasotonicité, diminuer le cholestérol et avoir un effet anti-athéromateux.

III.2.4.7 Recommandations quant à l'usage des PE

Les études réalisées concernant les PE sont peu nombreuses et les résultats bien souvent contradictoires.

C'est pour cela que l'AFSSA (aujourd'hui ANSES) a publié en 2005 des recommandations. Dans ce document, sont listées les molécules et les plantes ayant démontré leur activité ou étant reconnues de par leur usage traditionnel. La démonstration *in vitro* de leur efficacité doit ensuite être validée par des tests *in vivo*. Les produits à bases de PE doivent indiquer clairement la composition en PE, concernant sa quantité en forme aglycone et glycosylée, ainsi que la plante utilisée.

De même, d'autres études doivent être réalisées afin de mieux élucider les mécanismes d'action des PE, et d'évaluer leur toxicité. En effet, trop peu d'études assez significatives ont été réalisées.

Concernant la sécurité, les données disponibles semblent montrer que la consommation de PE ne serait pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme. Néanmoins, mieux vaut éviter de les consommer en cas d'antécédents familiaux ou personnels de cancers hormono-dépendants (sein, ovaire, utérus).

Concernant les doses, dans son rapport, l'ANSES préconise, pour les compléments alimentaires à base de PE purs ou d'extraits de plantes les contenant, de ne pas dépasser 1 mg par kg de poids corporel par jour, soit un maximum d'environ 60 mg d'isoflavones aglycones de soja par jour [63]. D'où la nécessité d'un étiquetage clair et précis.

Parmi les compléments alimentaires à base de plantes, on distingue ceux à base de poudres ou extraits végétaux d'une part, et ceux à base de phyto-nutriments purifiés d'autre part. Les effets sur l'organisme

d'un complément alimentaire à base de plantes vont dépendre des métabolites secondaires qu'il contient. Ainsi, une poudre contient l'ensemble des substances hydrophiles et lipophiles de la partie de plante broyée.

La composition phyto-chimique des extraits va, elle, dépendre du solvant utilisé pour les préparer. Les extraits aqueux (comme peuvent l'être les tisanes traditionnelles) contiennent les produits polaires. Les extraits hydro-alcooliques renferment des molécules polaires mais également des produits plus apolaires, en proportions variables selon le titre alcoolique : si la proportion d'alcool augmente dans le solvant d'extraction, les molécules plus apolaires sont extraites en plus grande quantité.

De ce fait, il est indispensable de connaître la forme responsable des activités revendiquées. Par exemple, s'il s'agit d'une partie de plante alimentaire traditionnellement utilisée dans sa totalité, une forme poudre peut être plus adaptée si les phyto-nutriments responsables de l'activité ne sont pas connus. En revanche, s'il s'agit d'une plante médicinale sortie du monopole pharmaceutique, traditionnellement utilisée sous forme de tisane, un extrait aqueux ou hydro-alcoolique faiblement titré en alcool est plus adapté. En effet, cela évite la consommation de produits plus hydrophobes dont les effets sur l'organisme sont méconnus. [54]

La forme utilisée va influencer la dose de phyto-nutriments effectivement administrée. Il est donc indispensable de préciser la quantité de nutriments actifs dans chaque unité de prise.

III.2.5 Les plantes possédant un effet œstrogénique démontré selon les critères de l'AFSSA de mars 2005

III.2.5.1 Soja



Figure 30 : Soja [64]

Les graines de soja (*Glycine max* L.) sont composées majoritairement d'isoflavones et sont à l'origine de nombreux compléments alimentaires destinés à la femme ménopausée (**Figure 30**).

Comme les femmes asiatiques, consommant beaucoup de soja, rapportent beaucoup moins de troubles vasomoteurs que les femmes occidentales, un postulat a été émis concernant l'action du soja dans les troubles climatériques.

De nombreuses études ont été réalisées afin de démontrer son efficacité pour soulager les femmes ménopausées [65].

Par conséquent, on peut estimer que la prise de PE sous forme d'extrait de soja permet de diminuer la fréquence des Bdc. Toutefois, il est difficile de comparer les études entre elles à cause des différences entre les populations étudiées, de la durée des études ainsi que des outils employés pour effectuer les mesures. De plus, il existe une grande variabilité interindividuelle concernant le métabolisme des isoflavones dues aux bactéries intestinales. [61]

Les extraits de soja sont bien tolérés. Quelques cas d'hyperplasie de l'endomètre ont été détectés suite à la prise d'extrait de soja dosé à 1800 mg par jour (soit 150 mg/jour d'isoflavones). L'usage de forte dose (150 mg d'isoflavones par jour) est donc déconseillé sur le long cours.

Il est important de connaître le taux de formes conjuguées et libres d'isoflavones afin d'évaluer l'efficacité de chaque spécialité à base de soja.

Pour rappel, l'ANSES recommande une dose journalière de 60 mg d'isoflavones aglycone de soja pour lutter contre les Bdc.

III.2.5.2 Trèfle rouge



Figure 31 : Trèfle rouge [66]

Les fleurs de trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.) sont constituées d'isoflavones, utilisés traditionnellement pour traiter les troubles climatiques (**Figure 31**).

Les études sont là encore très peu nombreuses et contradictoires pour pouvoir prouver l'efficacité de cette plante dans le traitement des Bdc [65].

Du fait de la teneur en isoflavones, il est déconseillé d'employer le trèfle rouge chez les personnes ayant eu des antécédents ou atteintes de cancers hormono-dépendants.

De plus, les isoflavones de trèfle rouge agiraient sur les cytochromes P-450 et seraient de ce fait à l'origine de nombreuses interactions.

Les extraits standardisés de trèfle rouge sont compris entre 40 et 80 mg le plus souvent. [63]

III.2.5.3 Houblon



Figure 32 : Houblon [67]

Le houblon (*Humulus lupulus*) est employé pour ses cônes constitués de terpènes, de flavonoïdes glycosylés et de catéchines (**Figure 32**).

Il est traditionnellement utilisé pour ses propriétés sédatives dans les troubles du sommeil, l'excitabilité, l'agitation. Il possède également une activité antispasmodique.

Le principal constituant du houblon est la 8-prénylnaringénine, qui aurait une action sur la diminution de l'incidence des bouffées vasomotrices ainsi que sur la réduction d'autres troubles liés à la ménopause (suées, insomnie, tachycardie, irritabilité) [58].

Il a fait l'objet de moins de recherches que le soja ou le trèfle. Son efficacité a été démontrée chez les animaux mais seulement quelques études, peu significatives, ont été réalisées chez la femme.

Les extraits standardisés de houblon sont administrés à des doses d'environ 100 µg par jour de 8-prénylnaringénine afin d'être efficaces. [63]

Le laboratoire Naturex a développé un produit à base de houblon : le Liféno[®]. Ce produit breveté est composé de 0,15 à 0,25% de 8-prénylnaringénine ainsi que de plus de 0,1% de 6-prénylnaringénine, de plus de 3% de xanthohumol et de plus de 1% d'isoxanthohumol. Son efficacité a été prouvée par deux études. L'une des études est randomisée, en double aveugle, contrôlée par un placebo et les effets ont été contrôlés par une évaluation médicale professionnelle. Cette 1^{ère} étude consistait à l'ingestion de 85 mg de Liféno[®] par jour, contenant de 127 à 212 µg de 8-prénylnaringénine, pendant 6 semaines. Les résultats ont montré une diminution significative des troubles climatériques de la ménopause et en particulier des Bdc. La 2^{ème} étude, elle, était randomisée, en double aveugle et contrôlée par un placebo afin d'évaluer l'efficacité de la prise de Liféno[®] sur la qualité de vie des patientes. Après 8 semaines de prise du traitement, les femmes ont constaté trois fois moins de Bdc qu'auparavant et deux fois moins de sueurs nocturnes. Suite à ces études, la dose recommandée est de 85 mg de Liféno[®] par jour en une ou plusieurs prises [68].

Tout comme pour les isoflavones de soja, il est déconseillé d'utiliser du houblon chez la femme à antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants.

Le houblon sert davantage à lutter contre les troubles du sommeil, qu'à lutter contre les Bdc.

III.2.5.4 Lin



Figure 33 : Lin [69]

Le lin (*Linum usitatissimum*) est employé pour ses graines riches en lignanes (**Figure 33**).

Là encore, les études sont peu nombreuses et les résultats contradictoires quant à son efficacité pour diminuer la fréquence des BdC.

Des doses de 50 à 410 mg de lignanes par jour sont utilisées. [63]

Tout comme les plantes vues précédemment, il est déconseillé d'employer le lin chez les femmes ménopausées à antécédents de cancers hormono-dépendants.

Les graines de lin sont plutôt utilisées comme laxatif pour lutter contre la constipation.

On peut aussi utiliser les graines de lin pour leur huile riche en oméga-3, notamment en ALA.

III.2.6 Les plantes bénéficiant d'un usage historique pour des propriétés œstrogéniques

III.2.6.1 Actée à grappes noires (*Cimicifuga*)



Figure 34 : Actée à grappes noires [70]

L'extrait hydro-alcoolique d'actée à grappes noires (*Acteae racemosa*) dont on utilise le rhizome, contient des triterpènes glycosidiques, des esters d'acides phénols, des flavonoïdes, des huiles volatiles, ainsi que des tanins, qui auraient une action hormonale [58][60] (**Figure 34**).

Cependant, les résultats des études divergent : certaines études concluent à un effet bénéfique sur les Bdc liées à la ménopause [71-72], alors que d'autres au contraire n'observent aucun effet significatif sur les troubles climatériques [73-74].

Les auteurs ne sont également pas d'accord sur l'effet œstrogénique ou non de cette plante. Un essai publié en 2003 [75] suggère que l'actée à grappes noires possède une action agoniste partielle des récepteurs 5HT1A de la sérotonine et des récepteurs opioïdes μ [58]. Elle aurait également une affinité pour les récepteurs D2 de la dopamine. Cette hypothèse est d'ailleurs confirmée par des études plus récentes [76]. Elle posséderait donc une action plutôt antidépressive.

Différentes autorités, comme l'Agence Européenne du médicament (EMA) ou l'OMS, considèrent comme « cliniquement prouvé » ou encore « bien établi » l'usage de l'actée à grappes noires dans le traitement des troubles mineurs de la ménopause, tels que Bdc, transpiration excessive, ou encore troubles du sommeil [77].

Les effets indésirables de l'actée à grappes noires sont des troubles digestifs, une sensation de jambes lourdes, une prise de poids ou des réactions allergiques. En cas d'apparition de fatigue, d'urines sombres ou de jaunisse, le traitement doit être interrompu [65][78].

Malgré la remise en question de ses propriétés œstrogéniques, l'actée à grappes noires reste contre-indiquée en cas de cancer du sein. Il existe aussi un possible risque de toxicité hépatique. Dans le doute, les personnes souffrant de troubles hépatiques ne devront pas utiliser cette plante.

On retrouve des extraits d'actée à grappes dans Yméa Silhouette® par exemple

III.2.6.2 Yam ou igname



Figure 35 : Yam [79-80]

Le yam (*Dioscorea villosa* L.) est utilisé pour son rhizome riche en saponosides stéroïdes (surtout diosgénine), alcaloïdes, tanins, phytostérols et en amidon. La diosgénine a une structure proche de celle de la progestérone (**Figure 35**).

Elle est traditionnellement employée pour traiter les règles douloureuses, les Bdc et les maux de tête associés à la ménopause [58].

Très peu d'études existent pour évaluer son efficacité.

La diosgénine servirait à la biosynthèse d'œstrogènes et de corticoïdes, mais ne semble pas avoir d'effet hormonal par voie orale ou locale.

III.2.6.3 Autres plantes traditionnellement utilisées pour leur effet œstrogénique

L'alfalfa (*Medicago sativa*) est employée pour sa composition en coumestrol. Il existe là encore trop peu d'études pour justifier de son efficacité contre les Bdc.

Le kudzu (*Pueraria montana*), la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), et le fenouil (*Foeniculum vulgare*) sont également des plantes à activité œstrogénique citées traditionnellement. Mais aucune étude n'a encore été effectuée pour évaluer leur action sur les Bdc.

La Sauge officinale (*Salvia officinalis*) est elle aussi utilisée traditionnellement pour ses propriétés anti-sudorifiques [63]. Les feuilles de Sauge officinale renferment une huile essentielle riche en thuyone qui par son action toxique sur le système nerveux est déconseillé chez les patients épileptiques. De plus, elle agirait sur la vigilance et pourrait provoquer de la somnolence.

III.2.7 Les autres plantes utilisées pour traiter les autres troubles de la ménopause

III.2.7.1 Les plantes utilisées pour leur pouvoir hydratant

On utilise l'huile de graine d'Onagre (*Oenothera biennis* L.) pour sa composition en acides gras oméga-6 (acide linoléique et acide γ -linoléique notamment).

L'huile d'Onagre est utilisée pour traiter les dermatites atopiques par voie cutanée, les problèmes d'arthroses ainsi que les troubles de la ménopause par voie orale. Peu d'études prouvent son efficacité, d'ailleurs elle n'a aucune action sur les Bdc [58].

L'huile d'Onagre est généralement bien tolérée, elle peut tout de même provoquer des troubles digestifs [65].

Citons également l'huile de graine de Bourrache (*Borago officinalis*) riche en oméga-6 également.

Elles vont surtout être utilisées pour améliorer la qualité de la peau et des muqueuses grâce à leur pouvoir hydratant.

Par exemple, on retrouve de l'huile de graines de Bourrache dans Ménophytéa Hydratation intime®.

III.2.7.2 Les plantes sédatives

Les plantes telles que la Passiflore (*Passiflora incarnata*), les feuilles et sommités fleuries de Mélisse (*Melissa officinalis*), la racine de Valériane (*Valeriana officinalis*) sont utilisées pour leurs propriétés sédatives afin de lutter contre l'irritabilité, ainsi que sur les troubles du sommeil.

Citons aussi les sommités fleuries d'Aubépine (*Crataegus monogyna*, ou *Crataegus laevigata*) les fleurs et les feuilles de Bigaradier (*Citrus aurantium*) afin de lutter contre le stress, la nervosité et les troubles du sommeil. [63]

L'Aubépine est également employée pour traiter les palpitations liées à l'anxiété ou au stress.

On retrouve de la Mélisse et des feuilles de Sauge dans les sticks Oenobiol Femme 45+ Ménopause 3 en 1[®] par exemple.

III.2.7.3 Les plantes à visée tonique

Pour lutter contre l'asthénie, certaines plantes sont incorporées aux compléments alimentaires destinés à la femme ménopausée, comme l'Acérola (*Malpighia glabra*), riche en vitamine C, le Ginseng (*Panax ginseng*) et la Rhodiola (*Rhodiola rosea*) pour leurs propriétés adaptogènes. Citons aussi le Guarana (*Paullinia cupana*), les graines de Café, contenant de la caféine ou le Thé vert riche en théine, des excitants.

Les autres stimulants souvent employés sont le calice de Karkadé (*Hibiscus sabdariffa*) et la racine de Maca (*Lepidium meyenii*). [63]

Le complément alimentaire Ménophytéa Désir[®] contient des extraits de tubercules de Maca, de graines de Guarana et de racines de Gingembre par exemple.

III.2.7.4 Les plantes à visée amincissante

Le piment de Cayenne (*Capsicum frutescens*) est utilisé pour ses capacités à augmenter le métabolisme et favoriser la perte de poids.

Les Queues de Cerise (*Prunus cerasus*) sont utilisées pour leur effet diurétique, et donc pour diminuer la rétention d'eau.

L'Artichaut (*Cynara scolymus*) est employé pour son effet de facilitation des fonctions d'élimination urinaire et digestive, ainsi que sur l'élimination rénale d'eau.

Le thalle d'Ascophyllum (*Ascophyllum nodosum*), le zeste de Bigaradier (*Citrus aurantium*), les graines de Café (*Coffea L.*), les feuilles de Cassis (*Ribes nigrum*), la racine de Chicorée (*Cichorium sp.*), les feuilles de Criste marine (*Crithmum maritimum*), le thalle du Fucus (*Fucus sp.*), les graines de Guarana (*Paullinia cupana*), les cladodes du Nopal (*Opuntia ficus indica*), les sommités fleuries de Reine des près (*Filipendula ulmaria*), et les feuilles de Thé sont fréquemment présentes dans les compléments alimentaires à visée amincissante [63].

Citons comme exemple Ménophytéa Rétention d'eau[®] qui contient des extraits secs d'Artichaut, d'Hibiscus et de Frêne ; ou la version Ménophytéa Ventre plat[®] à base de feuilles de Menthe poivrée, de fruits de Carvi et de Lithothamne.

III.2.7.5 Les plantes utilisées pour les troubles digestifs

Les compléments alimentaires proposés dans la prévention des troubles digestifs engendrés par la ménopause renferment fréquemment les plantes suivantes : les sommités fleuries d'Achillée millefeuille (*Achillea millefolium*), les fruits d'Angélique officinale (*Angelica archangelica*), les fruits d'Anis (*Pimpinella anisum*), les feuilles d'Artichaut (*Cynara scolymus*), le zeste de Bigaradier (*Citrus aurantium*), le fruit de Carvi (*Carum carvi*), la racine de Chicorée (*Cichorium sp.*), la racine de Gentiane (*Gentiana lutea*), les feuilles et les sommités fleuries de Mélisse (*Melissa officinalis*), les sucres des fruits et les feuilles de Papayer (*Carica papaya*), les feuilles et les sommités fleuries de Thym (*Thymus vulgaris*) [63].

III.2.7.6 Les plantes veinotoniques

Les fruits du Cassis (*Ribes nigrum*), le rhizome du Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum*), les feuilles et les pépins de Raisin (*Vitis sp.*), ainsi que les feuilles de Vigne rouge (*Vitis vinifera*) sont fréquemment présents dans les compléments alimentaires destinés aux femmes ménopausées [63].

III.2.7.7 Les plantes employées pour leur pouvoir antioxydant

L'arille du fruit de la Grenade (*Punica granatum*), la pulpe de Melon (*Cucumis melo*) et les feuilles et pépins de Raisin (*Vitis sp.*) sont souvent employés pour leur pouvoir antioxydant [63].

III.2.7.8 Les plantes à visée urinaire

En cas d'infections urinaires ou utilisées comme diurétiques, les fleurs et sommités fleuries de Bruyère (*Calluna vulgaris*), les feuilles de Busserole (*Arctostaphylos uva-ursi*), les graines de Café, les fruits de Canneberge (*Vaccinium macrocarpon*), les queues de cerise (*Prunus cerasus*), les graines de Guarana (*Paullinia cupana*), les sommités fleuries de Reine des près (*Filipendula ulmaria*) et les feuilles de Thé sont souvent employés [63].

III.3 Quelques exemples de compléments alimentaires dédiés à la femme ménopausée

III.3.1 Compléments alimentaires dits « avec hormones »

III.3.1.1 Compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes extraits du Soja

Tableau 1 : Quelques spécialités à base de phyto-œstrogènes extraits de soja

Spécialité	Composition	Posologie	Autre	Laboratoire
Gydrelle Phyto fort	Pour 1 gélule : 90 mg d'isoflavones extrait de soja	1 comprimé par jour		IPRAD 
Biopause Fort	Pour 1 comprimé : - germe de soja 300 mg - 15 mg extrait d'igname - lactate de magnésium 81 mg - probiotiques	1 comprimé matin et soir	Indication : désagréments liés à la ménopause. Les probiotiques favorisent l'absorption des isoflavones et du magnésium	MONIN-CHANTEAUD 
Femme 24 action globale	<u>Comprimé JOUR</u> - 250 mg extraits de soja dont 10% d'isoflavones aglycones - 125 mg extrait de Yam titré à 16% de diosgénine - 75 mg fructo-oligosaccharides - oxyde de magnésium - vitamine B6 <u>Comprimé NUIT</u> - 250 mg extrait de soja dont 10% d'isoflavones aglycones - 100 mg poudre de houblon - carbonate de calcium - 75 mg fructo-oligosaccharides - vitamines D3 et B9	1 comprimé vert (jour) le matin et un comprimé bleu (nuit) le soir avec un verre d'eau, de préférence au cours d'un repas. Programme de 28 jours renouvelable.	Indication : <u>Comprimé jour :</u> BdC, irritabilité, rétention d'eau. <u>Comprimé nuit :</u> Sueurs nocturnes, sommeil plus réparateur, préserve le capital osseux.	FORTE PHARMA 
Gynalpha Plus	Pour 1 gélule : - 38 mg isoflavones de soja - 50 µg sélénium - 25 µg chrome	1 gélule par jour. Cure de 3 mois renouvelable.		CCD 
Phytosoya intense	Pour 2 gélules : - extrait de soja 233 mg (dont isoflavones glycosides 70 mg, dont daidzéine 35 mg, soit équivalent aglycones 44 mg)	1 gélule matin et soir au moment des repas. Possibilité d'augmenter la dose à 2 le matin et 2 le soir.	Indication : BdC, sueurs nocturnes, troubles du sommeil, fragilité des os, irritabilité ...	ARKOPHARMA 

Le tableau précédent ne recense pas toutes les spécialités existantes sur le marché mais présente quelques exemples disponibles à l'officine.

Pour Gydrele Phyto Fort[®], la composition en isoflavones est bien indiquée, cependant elle dépasse la dose recommandée par l'ANSES de 60 mg maximum par jour. Toutefois, cela dépendra du poids de la patiente.

Pour Biopause Fort[®], la composition en isoflavones n'est pas précisée clairement. Il est difficile de trouver des renseignements sur cette spécialité.

Pour la spécialité Femme 24 action globale[®] de Forte Pharma, le site annonce une efficacité prouvée avec -57% sur les sensations de bouffées de chaleur et -60% sur l'irritabilité. Ses résultats proviennent de l'étude F24-010705 portée sur 61 femmes pendant 6 mois (auto-évaluations) [81]. De plus, ce produit associe le soja au yam dans le comprimé jour, ce qui peut être intéressant au niveau efficacité puisque l'un a un effet œstrogénique, et l'autre progestatif. Il associe également le soja au houblon dans le comprimé nuit, ce qui peut se révéler être une bonne coopération une fois de plus. Il serait utile de réaliser des études sur l'efficacité et la tolérance des associations décrites ici.

La spécialité Gynalpha Plus[®] contient des isoflavones mais également du sélénium, pour son action anti-oxydante, ainsi que du chrome qui contribue à maintenir une glycémie normale. La quantité en isoflavones est indiquée.

Le laboratoire Arkopharma, pour la spécialité Phyto Soya intense[®], possède un extrait de soja spécifique, de haute qualité contrôlée, issu de l'agriculture conventionnelle, ne provenant pas d'une source OGM (Organisme Génétiquement Modifié). Le site internet précise qu'il a démontré cliniquement sa sécurité vis-à-vis du sein et l'endomètre par une étude clinique réalisée à la dose de 70 mg d'isoflavones par jour sur 395 femmes ménopausées suivies pendant 3 ans, publiée dans la revue scientifique *Climateric* en 2010 [82]. Pour ce produit, la composition est clairement indiquée et reste proche de la dose journalière recommandée en isoflavones.

Au travers de ces différents exemples, on peut noter que les compositions ne sont pas toujours clairement précisées en ce qui concerne les formes aglycones en isoflavones. Les doses dépassent parfois les recommandations de l'ANSES. Mais, ce qui ressort principalement, c'est le manque d'études pour prouver l'efficacité de ces produits ainsi que leur tolérance. Lorsqu'une étude existe, elle est très peu significative.

Dans ces différents exemples, on peut voir que les phyto-œstrogènes sont parfois utilisés seuls, ou associés à des vitamines, des minéraux, ou encore d'autres plantes. Comme nous l'avons vu précédemment (§ III.2.1, 2.2 et 2.3), ces associations servent à lutter contre les Bdc d'une part, mais aussi à avoir une action anti-oxydante par exemple avec le sélénium ou la vitamine A, ou bien encore à visée amincissante avec les fructo-oligosaccharides ou certaines autres plantes citées précédemment.

Pour rappel, les PE ont besoin d'une flore intestinale intacte pour être métabolisés en principes actifs, donc en cas de troubles digestifs à type de diarrhées, colite chronique ou constipation, la prise de tels produits peut se révéler inefficace.

Il existe un produit à base d'isoflavones de soja destiné à la voie vaginale, il s'agit de Phytosoya Gel vaginal®. Celui-ci est considéré comme un dispositif médical, c'est un gel vaginal lubrifiant et hydratant pour usage intime externe destiné à lutter contre la sécheresse vaginale. Il peut être utilisé 2 fois par semaine et doit être appliqué directement dans le vagin grâce à l'applicateur de l'unidose.

Une précaution particulière est à prendre avec le soja qui peut être un allergène, de ce fait mieux vaut éviter de le donner aux personnes à tendance allergique ou même encore aux asthmatiques.

Rappelons également qu'il est déconseillé de conseiller ce type de produits contenant des PE aux femmes ayant des antécédents de cancers hormono-dépendants.

III.3.1.2 Compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes de Trèfle rouge

Très peu de spécialités existent à base de Trèfle rouge. Il s'agit des gélules de Trèfle rouge® d'Arkopharma, et de Soja pause® du laboratoire Oligosanté.

Du fait de sa teneur en isoflavones, il est déconseillé d'employer le trèfle rouge chez les personnes ayant eu des antécédents ou atteintes de cancers hormono-dépendants. De plus, rappelons que les isoflavones de trèfle rouge agiraient sur les cytochromes P-450 et seraient à l'origine de nombreuses interactions.

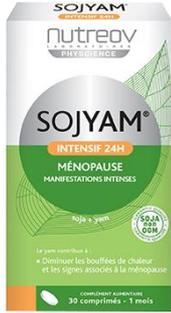
Le tableau suivant en indique les compositions.

Tableau 2 : Tableau des spécialités à base de trèfle rouge

Sécialités	Composition	Posologie	Laboratoire
Arkogélule Trèfle rouge	<u>Pour 1 gélule</u> : 100 mg extrait sec de trèfle rouge dont 20 mg d'isoflavones aglycones	1 gélule matin et soir au moment des repas. Durée d'utilisation recommandée de 20 jours minimum.	ARKOPHARMA 
Sojapause	<u>Pour 2 comprimés</u> : - 700 mg extrait de soja dont 70 mg d'isoflavones - 100 mg extrait de trèfle rouge	1 comprimé matin et soir	OLIGOSANTE 

III.3.1.3 Compléments alimentaires à base de Yam

Tableau 3 : Tableau des spécialités à base de Yam

Spécialité	Composition	Posologie	Autre	Laboratoire
Biopause	<p><u>Pour 1 comprimé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 150 mg extrait de soja - 15 mg extrait d'igname - lactate de magnésium 150 mg 	1 comprimé matin et soir	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, troubles de l'humeur, sécheresse peau et muqueuses.</p>	<p>MONIN-CHANTEAUD</p> 
Sojyam intensif 24h	<ul style="list-style-type: none"> - 150 mg extrait de soja dont 60 mg d'isoflavones - 78,4 mg extrait de Yam dont 12,5 mg diosgénine - vitamine D3 : 5 µg cholécalciférol - carbonate de calcium (calcium 160 mg) 	1 comprimé le matin ou le soir, en continu pendant toute la durée des désagréments.	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, irritabilité, sueurs nocturnes, problèmes de sommeil, gonflement de la silhouette, capital osseux et qualité de la peau.</p>	<p>NUTREOV</p> 

Le tableau précédent présente quelques exemples de spécialités à base de Yam disponibles à l'officine.

A la différence des isoflavones employés précédemment, ceux du Yam possèderaient une activité progestative. Ils vont être utilisés seuls ou en association dans diverses spécialités.

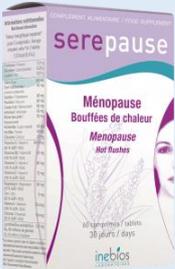
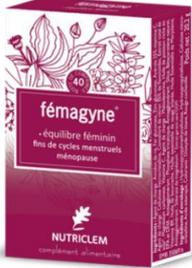
Peu d'études ont été réalisées, aussi il est difficile d'établir la quantité exacte nécessaire d'extrait de Yam qui serait utile et bien tolérée. De plus, la quantité de diosgénine n'est pas précisée dans toutes les spécialités. On remarquera qu'à chaque fois, le Yam n'est pas utilisé seul mais en association au soja. Il pourrait être utile d'étudier son efficacité seul, et de pouvoir également définir la dose nécessaire efficace et les doses à ne pas dépasser.

Tout comme les compléments alimentaires vus précédemment, du fait de l'hypothétique action progestative de la diosgénine, il est préférable de ne pas utiliser ses produits chez les femmes aux antécédents de cancers hormono-dépendants.

III.3.1.4 Compléments alimentaires à base de houblon

La majorité des spécialités commercialisées à base de houblon contiennent du Lifénol® qui est un extrait breveté décrit auparavant (§ III.2.5.3.). Le tableau suivant liste quelques compléments alimentaires disponibles à l'officine contenant du houblon.

Tableau 4 : Tableau des spécialités à base de Houblon

Spécialité	Composition		Posologie	Autre	Laboratoire
Sérépause	<p><u>Pour 2 comprimés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg soja dont 40 mg isoflavones - 96 mg gattilier - 80 mg houblon - 60 mg cassis fruit - 50 mg artichaut - 50 mg reine des prés - 40 mg alchémille - 40 mg achillée - 20 mg chicorée 	<ul style="list-style-type: none"> - 400 µg vitamine A - 1,4 mg vitamine B6 - 80 mg vitamine C - 12 mg vitamine E - 60 mg magnésium - 5 mg zinc - 55 µg sélénium - 10 µg chrome - 0,5 mg probiotiques 	1 comprimé matin et soir pendant 3 mois.	<ul style="list-style-type: none"> - action phyto-progestative = Gattilier et Alchémille - antioxydant = vitamine C, E, zinc, sélénium - transit = prébiotique (chicorée) et probiotique - surmenage = magnésium, vitamine B6 - métabolisme = chrome - élimination = Reine des prés, Artichaut et Cassis - articulations = Reine des prés - confort intestinal = Achillée 	<p align="center">INEBIOS</p> 
Fémagyne équilibre féminin	<p><u>Pour 2 comprimés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 60 mg vitamine C - 0,2 mg vitamine B9 - 0,5 mg vitamine A (β Carotène) - 11 mg magnésium - 14 mg fer - 15 mg zinc - 80 mg acérola - 60 mg extrait de Houblon - 60 mg extrait de Vigne Rouge - 6 mg HE Marjolaine - 12 mg HE Saugue - 40 mg huile d'Onagre 		<p>Fins de cycles difficiles : 2 comprimés par jour pendant 10 jours avant les règles.</p> <p>Pré-ménopause, ménopause : 2 comprimés par jour pendant 2 à 3 mois.</p>	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, beauté de la peau, hydratation peau et muqueuses, anti-oxydant, troubles de l'humeur, fatigue, meilleure circulation veineuse</p>	<p align="center">NUTRICLEM</p> 
Menocia 12/12 Ménopause	<p><u>Pour 1 gélule jour :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg β-alanine - 100 mg ortie - 80 mg vitamine C - 33 mg houblon - 6,7 mg vitamine E - 6 mg vitamine B5 - 50 µg vitamine B8 - 25 µg chrome - 5µg vitamine D3 	<p><u>Pour 1 gélule nuit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 65 mg L-cystéine - 50 mg pin maritime - 50 mg mélisse - 50 mg L-tryptophane - 33 mg houblon - 7,5 mg zinc - 2 mg vitamine B6 - 41,25 µg sélénium 	1 gélule verte (jour) le matin et 1 gélule orange (nuit) le soir.	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, trouble de la circulation veineuse, fatigue, sudation, nervosité, santé de la peau.</p>	<p align="center">CCD</p> 
Menophytea Bouffées de chaleur	<p><u>Pour 2 gélules jour :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 100 mg extrait sec de cônes de houblon - 210 mg extrait sec de graines de lin (Liféno[®]) - 400 mg inuline de chicorée 	<p><u>Pour 1 comprimé nuit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 mg extrait sec de racine de kudzu - 750 mg inuline de chicorée 	Prendre 2 gélules vertes le matin et 2 gélules blanches le soir avec un verre d'eau, pendant 3 mois.	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, sudation, nervosité, irritabilité.</p> <p>La vitamine B6 contribue à réguler l'activité hormonale.</p>	<p align="center">MENOPHYTEA</p> 

Toutes ces spécialités à base de houblon sont associées à de nombreux autres actifs et la quantité en 8-prénylnaringénine n'est pas clairement indiquée.

Là encore, peu d'études ont été réalisées pour démontrer l'efficacité et la tolérance de ces produits. Toutefois, sur le site internet de Ménophytéa, pour la spécialité Ménophytéa Bouffées de Chaleur[®], on annonce 91 % de satisfaction avec : 90,8 % des femmes satisfaites à la fin des 3 mois de test ; 89,3 % des femmes interrogées conseilleraient ce produit à une amie ; 97,4 % des femmes pensent que la posologie n'est pas une contrainte ou une contrainte acceptable. Ces résultats proviennent d'un test de satisfaction réalisé sur 77 femmes à partir de mai 2012. Cependant, cette étude est réalisée sur un échantillon trop petit.

Tout comme pour les isoflavones de soja, il est déconseillé d'utiliser du houblon chez la femme à antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants.

Cette plante ayant également une action sédative, il y a un risque de baisse de la vigilance. De ce fait, il faut avertir de ce risque en cas de conduite de véhicule. C'est pour cela qu'il est déconseillé de l'associer à de l'alcool ou à des médicaments entraînant eux aussi de la somnolence, tels que les hypnotiques ou les anxiolytiques.

De plus, du fait de son effet sur le système nerveux, le houblon peut interagir avec de nombreux médicaments, notamment ceux entraînant eux aussi de la somnolence, mais également avec d'autres médicaments, comme par exemple les antidépresseurs, les antiépileptiques ou encore les antalgiques opiacés.

D'autre part, le houblon agirait sur une enzyme du foie impliquée dans l'élimination de certains médicaments. Il est alors déconseillé aux femmes traitées par un médicament métabolisé par cette enzyme (anti-VIH, anticancéreux ...) d'utiliser le houblon. En cas de traitement de ce genre, mieux vaut demander l'avis d'un spécialiste [83].

III.3.1.5 Compléments alimentaires à base de lin

Tableau 5 : Tableau des spécialités à base de lin

Spécialité	Composition	Posologie	Autre	Laboratoire
Triolinum Fort Ménopause	<p><u>Pour 2 capsules :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 800 mg huile de graines de lin, soit 400 mg oméga-3, dont 300 mg ALA - 250 mg extrait sec de graines de lin soit 50 mg SDG - 40 mg extrait sec de cônes de houblon - vitamine D3 : 5 µg cholécalférol 	1 capsule par jour le matin. La posologie peut être augmentée à 2 capsules par jour en fonction des besoins.	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, transpiration, agitation, irritabilité, maintien ossature normale.</p>	<p>NUTREOV</p> 
Phytorigin	<p><u>Pour 1 gélule</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 105 mg extrait sec de graine de Lin dont 19 mg de lignanes - 30 mg extrait sec de feuilles de Sauge - 50 mg vitamine C - HE de Sauge - 800 µg vitamine A - 10 mg vitamine E - 1,4 mg vitamine B6 - 40 µg sélénium 	1 gélule par jour, de préférence le soir en phase d'attaque, pendant 2 mois. En phase d'entretien 1 mois à renouveler.	<p><u>Indication :</u></p> <p>BdC, sueurs nocturnes, détente, sommeil, défenses antiâge</p>	<p>NUTREOV</p> 

Le tableau précédent donne quelques exemples de spécialités à base de lin. La plupart des produits à base de lin sont des associations à d'autres plantes.

Les études sur les lignanes sont très rares, il n'est donc pas possible d'estimer un dosage nécessaire pour agir sur la réduction des BdC.

Les graines de lin sont également utilisées pour traiter les constipations occasionnelles. De ce fait, il vaut mieux ne pas le conseiller aux femmes souffrant de diarrhées ou de troubles intestinaux, ou en cas de prise concomitante de médicaments ralentissant le transit, tels que les anti-diarrhéiques ou les dérivés morphiniques.

En début de traitement, des flatulences peuvent être observées mais celles-ci disparaîtront rapidement.

Il faut avaler les graines de lin avec une grande quantité d'eau pour éviter une obstruction intestinale par formation d'une masse compacte de selles.

Les graines de lin peuvent interagir avec d'autres substances. En effet, elles peuvent diminuer l'absorption de certaines molécules comme le fer, le zinc, le calcium, l'insuline ou les anticoagulants. Un délai de 2 heures minimum doit être respecté entre la prise de graines de lin et des médicaments contenant les substances citées auparavant [83].

Nous avons donc vu que, bien souvent, les compléments alimentaires possèdent plusieurs extraits contenant des phyto-œstrogènes. On a donc un cumul de substances à action hormonale et cela soulève plusieurs problèmes. Tout d'abord, il faut être vigilant à ne pas dépasser les doses journalières recommandées en phyto-œstrogènes, d'autant plus lorsqu'ils s'accumulent. D'autre part, les associations de ces molécules issues de diverses plantes sont-elles aussi efficaces que lorsqu'elles sont utilisées séparément ? Qu'en est-il de la toxicité ?

Les compléments alimentaires cités précédemment possèdent tous des phyto-œstrogènes et sont déconseillés pour les femmes aux antécédents de cancer hormono-dépendants. Voyons à présent d'autres compléments alimentaires, dits « sans-hormones ».

III.3.2 Compléments alimentaires dits « sans hormones »

Tableau 6 : Tableau des spécialités sans hormones

Spécialité	Composition		Posologie	Autre	Laboratoire
Acthéane	<p>Pour 1 comprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg Actaea racemosa 4 CH - 0,5 mg Arnica montana 4 CH - 0,5 mg Glonoinum 4 CH - 0,5 mg Lachesis mutus 5 CH - 0,5 mg Sanguinaria canadensis 4 CH 		1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par jour en fonction de l'intensité des symptômes.	<p>Indication : BdC et troubles fonctionnels de la ménopause. Traitement de 3 mois renouvelable. Diminuer la posologie dès l'amélioration des symptômes.</p>	<p>BOIRON</p> 
Bioléine	<p>Pour 3 capsules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1500 mg huile d'onagre vierge - 30 mg vitamine E d'origine naturelle 		1 à 3 capsules par jour, à prendre au cours d'un repas. Cure de 3 mois, renouvelable.	<p>Indication : peau et muqueuses sèches, chute cheveux et ongles, équilibre féminin.</p>	<p>NUTERGIA</p> 
Diomega	<p>Pour 1 capsule :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 425 mg huile d'onagre (oméga 6) - 114 mg huile de poissons (oméga 3) - 2 mg extrait riche en tocophérol 		2 à 4 capsules par jour.	<p>Indication : améliore le syndrome prémenstruel et les BdC. Protection cœur et vaisseaux, fluidifie le sang.</p>	<p>DIOTER</p> 
Donacilm	<p>Pour 3 capsules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 690 mg huile d'onagre - 600 mg huile de poisson, dont 174 mg EPA et 114 mg DHA - 80 mg vitamine C 	<ul style="list-style-type: none"> - 12 mg vitamine E - 42 mg extrait sec de fruit de canneberge - 1,4 mg vitamine B6 - 30 mg extrait de safran dont 0,6 mg safranal 	2 à 3 capsules par jour de préférence au cours d'un repas. Cure de 3 mois renouvelable	<p>Indication : BdC, troubles de l'humeur, peau et muqueuses sèches. Inhibition de la recapture de la sérotonine : lutte contre BdC, régule humeur, sommeil et appétit.</p>	<p>DERGAM</p> 
Manhaé	<p>Pour une capsule :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3,1 mg β-carotène - 12 mg vitamine E - 200 µg vitamine B9 - 5,7 mg fer - 5 mg zinc - 170 mg extrait de citrus (dont 85 mg flavonoïdes) 	<ul style="list-style-type: none"> - 135 mg huile de bourrache (dont 54 mg GLA) - 125 mg huile de poisson - 87 mg oméga-3, dont 41,5 mg EPA et 30,6 mg DHA - 14 mg phospholipides 	1 à 2 capsules par jour en fonction de l'intensité des désagréments. Par période 3 mois, à renouveler aussi souvent que nécessaire.	<p>Indication : Bien-être physique et psychique, anti-oxydant, beauté de la peau, hydratation peau et muqueuses, meilleure circulation sanguine.</p>	<p>NUTRISANTE</p> 
Séréllys	<p>Pour 2 comprimés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 320 mg extraits cytoplasmiques purifiés de pollen - 9,89 mg vitamine E 		2 comprimés par jour le matin ou le soir pendant au moins 2 mois.	<p>Indication : BdC, sueurs nocturnes, irritabilité, gonflements, prise de poids, articulations sensibles, antioxydant.</p>	<p>SERELYS PHARMA</p> 
Triolinum Sans Hormone Ménopause Intensive	<p>Pour 1 capsule :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1080 mg huile de lin riche en oméga-3 dont 660 mg ALA - 224 mg extrait sec d'orange amère soit 100 mg bioflavonoïdes - 8 mg vitamine E - 5 µg vitamine D3 		1 capsule par jour le matin au petit déjeuner avec un grand verre d'eau. Possibilité de doubler la prise si nécessaire, soit 2 capsules le matin.	<p>Le laboratoire garantit son huile de lin dépourvue de toute source d'hormone d'origine naturelle (PE) ou synthétique.</p>	<p>NUTREOV</p> 
Ménophytéa Hydratation intime	<p>Pour 4 capsules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1800 mg mélange d'huile de graines de bourrache et d'huile de pépins de cassis, dont 288 mg de GLA - 450 mg extrait sec de pépins de raisons - 240 µg vitamine A 		2 capsules le matin et 2 capsules le soir. 3 mois minimum sans interruption		<p>MENOPHYTEA</p> 

Le tableau précédent est une liste non exhaustive des spécialités existantes.

Il existe une spécialité homéopathique destinée à la femme ménopausée, Acthéane[®], qui peut être utile chez les femmes n'ayant pas le droit de prendre d'hormones. En annexe (**Annexe 5**) d'autres remèdes homéopathiques sont cités.

Quant à Bioléine[®], ce complément alimentaire n'est à mon sens pas uniquement destiné aux femmes ménopausées puisqu'il contient des substances nutritives pour la peau et les muqueuses ainsi qu'un anti-oxydant.

De la même façon, Dioméga[®] n'est pas à usage spécifique de la femme ménopausée, il contient des oméga-3 et peut aider à la prévention cardio-vasculaire.

La spécialité Donaclim[®] contient du safran, un composé assez récent présent dans d'autres spécialités telles que Saphren[®] par exemple. Le safran contenu dans le Safran contribue à maintenir l'équilibre émotionnel, et favorise la relaxation et l'optimisme. Le safran est le composé le plus actif du safran, il est responsable de l'arôme du safran. Des études cliniques ont mis en évidence son effet antidépresseur sur des patients atteints de dépressions légères à modérées. Une étude menée par Moshiria E. *et al.* a par exemple prouvé qu'un apport quotidien de 30 mg de safran titré à 2% de safran, a la même efficacité qu'un traitement antidépresseur standard comme la fluoxétine [84]. Le safran module la libération de certains neurotransmetteurs comme la noradrénaline et la sérotonine. Il réduirait la recapture la sérotonine.

Quant à la spécialité Manhaé[®], le laboratoire Nutrisanté a réalisé plusieurs études afin de prouver son efficacité. Tout d'abord, une étude multicentrique « efficacité de Manhaé sur les troubles climatériques – Biofortis – Essai n°3705 » réalisée en 2005 sur 101 femmes en phase de ménopause sans prise de THS, âgées de 39 ans à 77 ans. Les résultats obtenus après 1 mois d'utilisation sont présentés dans la figure suivante (**Figure 36**).

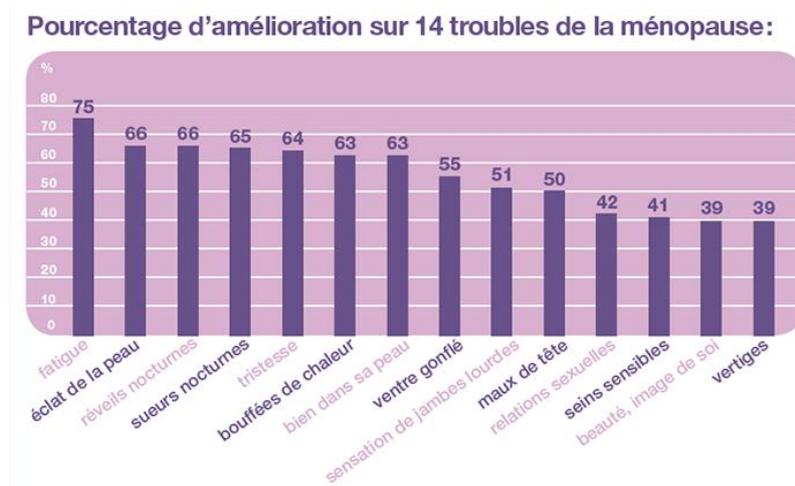


Figure 36 : Résultats de l'essai n° 3705 Biofortis [85]

Le deuxième essai est une étude multicentrique « efficacité de Manhaé seul et en complément d'un THM – Biofortis – Essai n° 6807 » réalisée en 2007 sur 101 femmes en phase de ménopause âgées de 47 ans à 76 ans. Les résultats obtenus après 1 mois d'utilisation figurent ci-après (**Figure 37**).

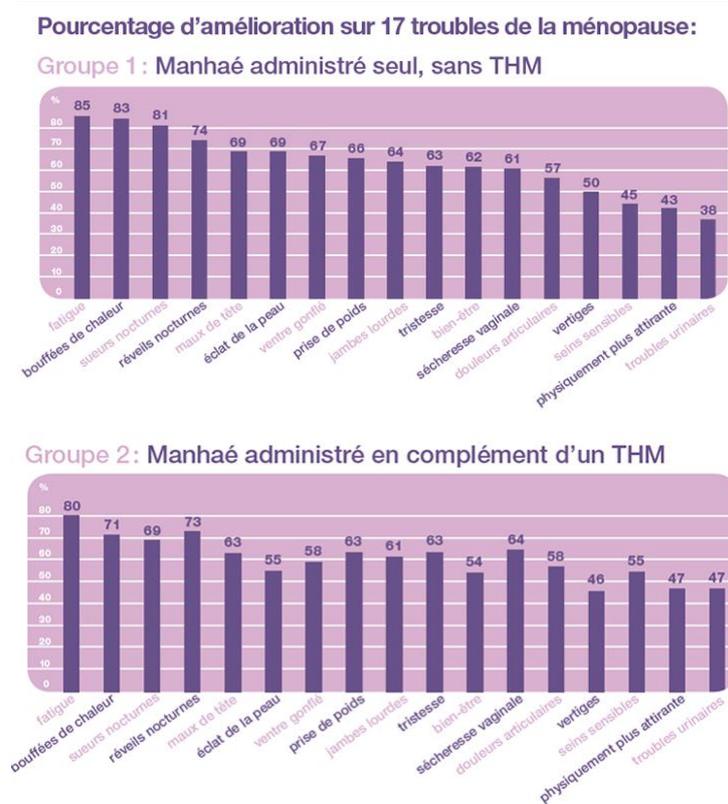


Figure 37 : Résultats de l'essai n° 6807 Biofortis [85]

Ces deux études montrent une efficacité du produit. Cependant, la population est trop petite pour être réellement significative.

La spécialité Manhaé® est assez complète. En effet, elle contient des oméga-3 qui agiraient sur l'équilibre émotionnel et la prévention cardiovasculaire ; de l'huile de bourrache pour l'hydratation de la peau et le syndrome prémenstruel ; du fer et de la vitamine B9 pour lutter contre la fatigue ; de la vitamine E, du zinc et du β -carotène pour leur action anti-oxydante ; ainsi que des flavonoïdes de citrus qui seraient antioxydants et veinotoniques. Toutefois, trop peu d'études significatives ont été réalisées là encore.

Quant à Séréllys®, c'est une spécialité bien à part puisqu'elle possède des extraits de pollens. Le laboratoire SerelysPharma a lui aussi réalisé des essais cliniques. Une première étude en double aveugle versus placebo menée sur 101 patientes à raison de 2 comprimés par jour pendant 2 mois, a démontré que Séréllys® est efficace sur l'ensemble des troubles de la ménopause. En effet, après deux mois de cure, 7 femmes sur 10 répondent positivement et déclarent que cette spécialité aide à diminuer l'intensité de l'ensemble des manifestations : - 66 % de les sueurs nocturnes, - 65% de bouffées de chaleur, - 70 % de

douleurs articulaires, + 63% d'amélioration du sommeil. Par ailleurs, les dosages sanguins de FSH, estrogènes, testostérone et SHBG effectués lors de cette étude n'ont pas montré de variation de leurs concentrations chez les patientes. Cette étude a également prouvé que Sérélys® n'avait ni action hormonale, ni action œstrogénique et pourrait donc être pris par toutes les femmes en toute sécurité [86].

Une autre étude multicentrique de satisfaction qui a été réalisée auprès de 417 femmes en péri-ménopause, suivies par 102 médecins, à raison de 2 comprimés par jour durant 3 mois, a également démontré son efficacité sur les troubles de la périménopause et de la ménopause : - 65% de la fréquence des bouffées de chaleur, - 64% de l'intensité des bouffées de chaleur, - 66% de la fréquence des suees nocturnes, - 67% de l'intensité des suees nocturnes - 54% d'irritabilité et - 51% de fatigue. Ce complément alimentaire améliorerait la qualité de sommeil de 47% et la qualité de vie de 48% des patientes [86].

Enfin, les deux dernières spécialités présentées dans le tableau, Triolinum sans hormone Ménopause Intensive® et Ménophytéa Hydratation Intime® sont tous les deux à base d'huile de graines de lin. Même si pour la 1^{ère} spécialité le laboratoire garantit l'absence de phyto-œstrogènes, le doute peut quand même persister. En effet, nous avons vu auparavant que les graines de lin possèdent des lignanes ayant un rôle de phyto-œstrogènes.

Les différentes spécialités citées dans cette thèse ne constituent pas une liste exhaustive de toutes les spécialités existant sur le marché, ce dernier étant très actif et fluctuant. Elle permet de donner quelques exemples et d'analyser et critiquer ce qui est disponible sur le marché.

III.3.3 Autres compléments alimentaires pouvant être utilisés pendant la ménopause

D'autres compléments alimentaires, non spécifiques de la ménopause, peuvent être proposés durant la ménopause. En effet, il faut penser à proposer aux femmes ménopausées des spécialités à base de magnésium et de vitamines pour les aider à lutter contre la fatigue et la nervosité.

On peut également leur conseiller des produits pour les aider à dormir, tels que des tisanes.

Pour lutter contre la sécheresse vaginale, des lubrifiants peuvent également être utilisés.

Nous avons donc vu qu'il existe de nombreux compléments alimentaires destinés aux femmes ménopausées. Le pharmacien a un rôle très important à jouer dans la délivrance de ces produits qui ne sont pas anodins. La majorité contenant des phyto-œstrogènes, toute erreur de dispensation peut être grave. Il est donc de notre devoir de s'assurer que la femme qui demande un complément alimentaire peut l'utiliser sans danger car, même s'ils sont d'origine naturelle, ils ne sont pas inoffensifs. Pour cela,

nous avons besoin de connaître les compositions exactes de ces produits. Cependant, les étiquettes des produits ne sont pas toujours aussi précises.

N'oublions pas également l'importance d'une hygiène de vie saine, et de rappeler les règles hygiéno-diététiques associée à la délivrance de compléments alimentaires. (Annexe 7).

Dans le cas de personnes à risque cardio-vasculaire ou à risque d'ostéoporose, il peut également être utile de rappeler les facteurs de risques de ces pathologies, notamment ceux qui peuvent être modifiés par la patiente.

Pour rappel, les facteurs de risque d'ostéoporose sont : âge > 55 ans, antécédents personnels (fractures à l'âge adulte, ménopause précoce, immobilisation prolongée, carence vitamino-calcique, corticothérapie) et familiaux (fracture du col fémoral chez les parents de 1^{er} degré). L'insuffisance de masse corporelle (IMC < 19 kg/m²), le tabagisme, la baisse de l'acuité visuelle ainsi que les troubles neuromusculaires ou orthopédiques peuvent également jouer un rôle. Une densité osseuse évaluée par un T-score $\leq - 2,5$ est un facteur de risque fracturaire majeur [87].

Quant aux facteurs de risque cardio-vasculaires : femme de plus de 60 ans, femme ménopausée, antécédents familiaux (membre de la famille proche ayant présenté une maladie cardio-vasculaire précoce : infarctus du myocarde (IDM) ou mort subite avant 55 ans chez un parent de 1^{er} degré de sexe masculin, ou 65 ans chez un parent de 1^{er} degré de sexe féminin ; ou accident vasculaire cérébral (AVC) avant 45 ans), le tabac, le diabète, l'HTA, le cholestérol, l'obésité et le surpoids, la sédentarité et l'alcool [88].

CONCLUSION

Le développement de nombreux compléments alimentaires destinés à la femme ménopausée - mais pas seulement - est d'un enjeu sanitaire et économique important.

Cependant, il est nécessaire de pouvoir évaluer et critiquer ces derniers. En effet, la composition doit être détaillée, donner les quantités et les composés exacts contenus dans la spécialité, ainsi que la façon dont ils sont obtenus.

D'autre part, trop peu d'études sont réalisées afin d'évaluer leur efficacité ainsi que leur tolérance, et le peu d'études réalisées sont rarement significatives puisque les échantillons sont trop petits, et les quantités employées souvent mal définies.

Il est donc intéressant de regarder la composition de chaque produit, de ne pas se laisser prendre par le travail marketing des marques pour vendre leur produit.

L'officinal a alors tout son rôle à jouer et doit être vigilant quant aux compléments alimentaires qu'il va conseiller à la femme ménopausée. Le pharmacien d'officine doit s'assurer de la composition et de l'efficacité de ce qu'il propose à ses patients.

Aussi, cette thèse m'a permis de voir que de nombreux compléments alimentaires destinés à la ménopause sont bien souvent très peu dosés en principes actifs ou bien encore sont composés de substances qui n'ont pas réellement prouvé leur efficacité dans le traitement des troubles liés à la ménopause. Parfois même, la composition n'est pas du tout détaillée.

Il est également important de se souvenir que les compléments alimentaires peuvent être dangereux, il faut veiller à respecter les contre-indications de chacun.

La ménopause est un phénomène naturel qui concerne toutes les femmes. Cette période ne sera jamais vécue de la même façon d'une femme à une autre. Quand certaines auront des bouffées de chaleur inconfortables, d'autres auront des troubles de l'humeur. Toutes ces manifestations bouleversent la vie de la femme ménopausée, ainsi que celle de son entourage. C'est pourquoi il est indispensable que la femme ménopausée se confie à son médecin, à son gynécologue ou à son pharmacien des troubles qui l'indisposent. Chaque cas est particulier et va nécessiter un traitement bien spécifique. Parfois, plusieurs essais seront nécessaires.

Même si les spécialités à base de phyto-œstrogènes sont issues des plantes, leur action hormonale peut être dangereuse, il ne faut pas la sous-estimer.

Le pharmacien d'officine a donc tout son rôle à jouer dans l'accompagnement de la femme ménopausée.

ANNEXE 1 : SUBSTANCES VITAMINIQUES ET MINERALES POUVANT ETRE UTILISEES POUR LA FABRICATION DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES.

A. Substances vitaminiques

1. Vitamine A
 - Rétinol
 - Acétate de rétinol
 - Palmitate de rétinol
 - Bêta-carotène
2. Vitamine D
 - Cholécalficérol
 - Ergocalcicérol
3. Vitamine E
 - D-alpha-tocophérol
 - DL-alpha-tocophérol
 - Acétate de D-alpha-tocophérol
 - Acétate de DL-alpha-tocophérol
 - Succinate acide de D-alpha-tocophérol
4. Vitamine K
 - Phylloquinone (phytoménadione)
5. Vitamine B1
 - Chlorhydrate de thiamine
 - Mononitrate de thiamine
6. Vitamine B2
 - Riboflavine
 - Riboflavine-5'-phosphate de sodium
7. Vitamine B3 = Niacine
 - Acide nicotinique
 - Nicotinamide
8. Vitamine B5 = Acide pantothénique
 - D-pantothénate de calcium
 - D-pantothénate de sodium
 - Dexpantothénol
9. Vitamine B6
 - Chlorhydrate de pyridoxine
 - Pyridoxine-5'-phosphate
10. Vitamine B9 = Acide folique
 - Acide ptéroylmonoglutamique
11. Vitamine B12
 - Cyanocobalamine
 - Hydroxocobalamine
12. Vitamine B8 = Biotine
 - D-biotine
13. Vitamine C
 - Acide L-ascorbique
 - L-ascorbate de sodium
 - L-ascorbate de calcium
 - L-ascorbate de potassium
 - L-ascorbyl 6-palmitate

B. Substances minérales

1. Calcium

- carbonate de calcium
- chlorure de calcium
- sels de calcium de l'acide citrique
- gluconate de calcium
- glycérophosphate de calcium
- lactate de calcium
- sels de calcium de l'acide orthophosphorique
- hydroxyde de calcium
- oxyde de calcium

2. Magnésium

- acétate de magnésium
- carbonate de magnésium
- chlorure de magnésium
- sels de magnésium de l'acide citrique
- gluconate de magnésium
- glycérophosphate de magnésium
- sels de magnésium de l'acide orthophosphorique
- lactate de magnésium
- hydroxyde de magnésium
- oxyde de magnésium
- sulfate de magnésium

3. Iode

- iodure de sodium
- iodate de sodium
- iodure de potassium
- iodate de potassium

4. Fer

- carbonate ferreux
- citrate ferreux
- citrate ferrique d'ammonium
- gluconate ferreux
- fumarate ferreux
- diphosphate ferrique de sodium
- lactate ferreux
- sulfate ferreux
- diphosphate ferrique (pyrophosphate ferrique)
- saccharate ferrique
- fer élémentaire (issu de la réduction du carbonyle, de la réduction électrolytique et de la réduction de l'hydrogène)

5. Cuivre

- carbonate de cuivre
- citrate de cuivre
- gluconate de cuivre
- sulfate de cuivre
- complexe cuivre-lysine

6. Zinc

- acétate de zinc
- chlorure de zinc
- citrate de zinc
- gluconate de zinc
- lactate de zinc
- oxyde de zinc
- carbonate de zinc
- sulfate de zinc

7. Selenium

- sélénate de sodium
- hydrogénosélénite de sodium
- sélénite de sodium

8. Chrome

- chlorure de chrome (III)
- sulfate de chrome (III)

9. Molybdène

- molybdate d'ammoniaque
[molybdène (VI)]
- molybdate de sodium
[molybdène (VI)]
-

10. Sodium

- bicarbonate de sodium
- carbonate de sodium
- chlorure de sodium
- citrate de sodium
- gluconate de sodium
- lactate de sodium
- hydroxyde de sodium
- sels de sodium de l'acide orthophosphorique

11. Manganèse

- carbonate de manganèse
- chlorure de manganèse
- citrate de manganèse
- gluconate de manganèse
- glycérophosphate de manganèse
- sulfate de manganèse

12. Potassium

- bicarbonate de potassium
- carbonate de potassium
- chlorure de potassium
- citrate de potassium
- gluconate de potassium
- glycérophosphate de potassium
- lactate de potassium
- hydroxyde de potassium
- sels de potassium de l'acide orthophosphorique

13. Autres

- fluorure de potassium
- fluorure de sodium

ANNEXE 2 : EXEMPLE DE PLANTES UTILISABLES DANS LES COMPLEMENTES ALIMENTAIRES

NOM scientifique	FAMILLE	NOM vernaculaire	PARTIES utilisées	SUBSTANCES à surveiller	RESTRICTIONS
<i>Abies alba</i> Mill.	Pinaceae	Sapin pectiné, Sapin blanc, Sapin argenté	bourgeon, feuille (aiguille), écorce	dérivés terpéniques	
<i>Abies balsamea</i> (L.) Mill.	Pinaceae	Sapin baumier	feuille (aiguille), écorce	dérivés terpéniques	
<i>Abies sibirica</i> Ledeb.	Pinaceae	Sapin de Sibérie	feuille (aiguille)	dérivés terpéniques	
<i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile	Leguminosae	Acacia du Nil	fruit, écorce, gomme		
<i>Acacia senegal</i> (L.) Willd.	Leguminosae	Acacia, Gommier blanc	gomme de tronc et de branche	méthyleugénol	
<i>Achillea millefolium</i> L.	Compositae	Achillée millefeuille	parties aériennes	thuyone (alpha et bêta), camphre, eucalyptol	
<i>Achyranthes bidentata</i> Blume	Amaranthaceae		racine	saponosides stéroïdiennes (ecdystérones)	
<i>Acmella oleracea</i> (L.) R.K. Jansen	Compositae	Cresson de Para, Brède mafane	capitule, feuille		
<i>Actaea racemosa</i> L.	Ranunculaceae	Actée à grappes, Cimicifaire à grappes	rhizome, racine	alcaloïdes (cytisine, méthylcytisine), glycosides de triterpènes	Seuls les extraits aqueux et hydro-alcooliques de titre faible (30 %) sont admis. La portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion de glycosides de triterpène (calculés comme 27-déoxyactéine) supérieure à 3 mg.
<i>Actinidia chinensis</i> Planch.	Actinidiaceae	Kiwi, Groseille de Chine	fruit		
<i>Actinidia deliciosa</i> (A. Chev.) C.F.Liang & A.R.Ferguson	Actinidiaceae	Kiwi	fruit		
<i>Adansonia digitata</i> L.	Malvaceae	Baobab, Pain de singe	pulpe séchée		
<i>Adiantum capillus-veneris</i> L.	Adiantaceae	Capillaire, Cheveux de Vénus	feuille, parties aériennes, racine		

ANNEXE 3 : DOSES JOURNALIERES MAXIMALES

1. Vitamines

- Vitamine A : 800 µg
- Vitamine D : 5 µg
- Vitamine E : 30 mg (mg ET)
- Vitamine K : 25 µg
- Vitamine B1 : 4,2 mg
- Vitamine B2 : 4,8 mg
- Niacine :
 - * Nicotinamide : 54 mg
 - * Acide nicotinique : 8 mg (mg NE)
- Acide pantothénique : 18 mg
- Vitamine B6 : 2 mg
- Folates : 200 µg
- Vitamine B12 : 3 µg
- Biotine : 450 µg
- Vitamine C : 180 mg

2. Minéraux

- Calcium : 800 mg.
- Magnésium : 300 mg.
- Fer : 14 mg.
- Cuivre : 2 000 µg.
- Iode : 150 µg.
- Zinc : 15 mg.
- Manganèse : 3,5 mg.
- Sodium : *quantum satis* en fonction de la quantité apportée par les anions.
- Potassium : 80 mg.
- Sélénium : 50 µg.
- Chrome : 25 µg.
- Molybdène : 150 µg.
- Fluor : 0 mg.
- Chlore : *quantum satis* en fonction de la quantité apportée par les cations.
- Phosphore : 450 mg.

ANNEXE 4 : FORMULAIRE DE DECLARATION DE NUTRIVIGILANCE



République française

Dispositif de Nutrivigilance

Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de **complément(s) alimentaire(s)** ou de **certain(s) produits alimentaires** ¹

Art. L. 1313-1 et R 1323-1 à -6 du Code de la Santé Publique

Déclaration à envoyer à :
Anses
Direction de l'évaluation des risques
Nutrivigilance
27-31 avenue du général Leclerc
94701 MAISONS-ALFORT Cedex
ou FAX : 01 49 77 26 13

1 Les produits alimentaires concernés par la nutrivigilance sont : les nouveaux aliments, les aliments qui font l'objet d'adjonction de substances à but nutritionnel ou physiologique, les compléments alimentaires et les denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

A - Déclarant (Les coordonnées du déclarant sont requises pour permettre, si nécessaire, de compléter l'information) * Champs obligatoires

Profession Médecin Pharmacien Autre Autre, précisez

Nom * ou cachet du déclarant

Adresse

Ville * Code postal *

Téléphone

Télécopie

Adresse électronique

B - Données relatives au consommateur

Nom * (2 premières lettres) Prénom (première lettre) Age OU Année de naissance (aaaa)

Sexe Homme Femme Grossesse en cours oui Non Ne sait pas

Poids en Kg (Nombre entier) Profession

Antécédents du consommateur
 sans information

C - Produits alimentaires suspectés

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Nom commercial*			
Marque - société			
N° de lot			
Usage - fonction <small>Produit minceur, boisson énergisante...</small>			
Composition <small>(Plusieurs choix possibles)</small>	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Vitamines - Minéraux <input type="checkbox"/> Plantes <input type="checkbox"/> Protéines-Acides Aminés <input type="checkbox"/> Lipides-Acides gras <input type="checkbox"/> Autre

	Produit 1	Produit 2	Produit 3
Lieu d'achat	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> France <input type="radio"/> Hors France <input type="radio"/> Internet <input type="radio"/> Ne sait pas
Date du début de la consommation			
Date de fin de la consommation			
Dose de consommation (Exemple : 2 comprimés/jours)			
Réversibilité des effets à l'arrêt	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Reprise de la consommation du produit	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Si oui, l'effet indésirable est-il réapparu ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

D - Description de l'effet indésirable

Date d'apparition des premiers effets

Durée de l'effet

Description, et évolution *

E - Consommations associées

Important pour juger de l'imputabilité du complément alimentaire ou du produit alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable

Prise de produits associés dont médicaments ?
(posologie, nom commercial...)

sans information

Alcool

Oui Non Ne sait pas

Quantité

Merci pour votre déclaration.

Conformément à la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent. Vous pourrez exercer ce droit par courrier électronique et/ou par voie postale auprès de la Direction Santé Alimentation. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant

ANNEXE 5 : QUELQUES REMEDES HOMEOPATHIQUES [89]

1) Traitement des bouffées de chaleur : prendre 5 granules de l'une des souches suivantes à chaque bouffée :

- lorsque le visage est rouge et que la patiente perçoit une augmentation de l'intensité des battements cardiaques, la BdC étant suivie d'une sensation de froid, **Amylium nitrosum 5CH** ;
- lorsque la BdC survient dans un contexte de tension mammaire, **Asterias rubens 5CH** ;
- lorsque la BdC se traduit par une rougeur du visage, une accélération du rythme cardiaque et des sueurs profuses, **Belladonna 5CH** ;
- lorsque la rougeur du visage et l'accélération du rythme cardiaque s'accompagnent de céphalées et/ou de striction thoracique, **Glonoinum 5CH** ;
- lorsque la congestion du visage s'accompagne d'une sensation de picotements au niveau des pommettes et des oreilles, **Sanguinaria canadensis 5CH** ;
- lorsque la BdC est plus intense après les repas, **Nux vomica 5CH** ;
- lorsque la BdC s'accompagne d'une transpiration importante, surtout la nuit dans le lit, **Sulfur 5CH** ;
- si les BdC sont améliorées par le retour des règles, **Lachesis 9CH 3 granules 3 fois par jour** ;
- si les BdC sont aggravées par la survenue des règles, **Actaea racemosa 9CH 3 granules 3 fois par jour**.

2) Traitement des autres symptômes accompagnant les BdC : 3 granules 3 fois par jour de :

- **Lachesis 9CH** voire **Sulfur 9CH** en cas d'agitation ;
- **Sepia 9CH** en cas de dépression nerveuse ;
- **China rubra 9CH** si la fatigue est générale ;
- **Lachesis mutus 9CH** en cas d'intolérance aux écharpes, aux colliers, aux chemisiers fermés, de problèmes psychiques aggravés par l'alcool, de loquacité, d'hémorragies, de saignements de nez ou d'hémorroïdes ;
- **Sanguinaria canadensis 9CH** si les joues sont rouges ou en cas de migraines ;
- **Actaea racemosa 9CH** en présence de rhumatismes ;
- **Sepia 9CH** en cas de tristesse et fatigue survenant dès le matin ;

- **Natrum sulfuricum 7CH** face à une rétention d'eau généralisée, aggravée par l'humidité ;
- **Graphites 9CH** en cas de frilosité ou de légère anémie.

3) Certaines spécialités homéopathiques

- **L25 Lehning** : 20 gouttes dans un peu d'eau 2 fois par jour jusqu'à amélioration des symptômes ;
- **Lachesis complexe** : 20 gouttes 3 fois par jour jusqu'à apaisement des BdC ;
- **Rexorubia Lehning** : 1 cuillère à café 3 fois par jour pour freiner la déminéralisation osseuse.

ANNEXE 6 : UN PEU D'AROMATHERAPIE [89]

Les huiles essentielles (HE) peuvent être utilisées en massage pour soulager les troubles du climatère.

1) pour atténuer les Bdc :

Le plexus solaire et le bas du dos peuvent être massés 3 fois par jour, à raison de 20 jours par mois, avec un mélange renfermant 1 goutte d'**HE de Cyprès toujours vert**, 1 goutte d'**HE d'Hélichryse**, 1 goutte d'**HE de Sauge sclarée** et 1 goutte d'**HE de Lenstique pistachier**, versé dans 1 cuillère à café d'huile de Calophylle. Attention, la sauge sclarée et le cyprès sont contre-indiqués en cas d'HTA et d'antécédents de cancers hormono-dépendants.

2) pour soulager les sautes d'humeur :

- la patiente peut respirer directement, profondément et lentement de l'**HE de Lavande officinale** ;
- diffuser dans les pièces à vivre 1 heure le matin et le soir, un mélange avec 10 mL d'**HE de Lavande officinale**, 10 mL d'**HE de Marjolaine** et 10 mL d'**HE d'Ylang ylang** ;
- appliquer sur le plexus solaire et la face interne des poignets un mélange composé d'1 goutte d'**HE de Camomille romaine**, 1 goutte d'**HE de Lavande officinale**, 1 goutte d'**HE de Néroli**, 1 goutte d'**HE de Basilic** et 1 goutte d'**HE de Litsée citronnée** dans 3 gouttes d'huile de Calophylle.

ANNEXE 7 : REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

- éviter les plats trop épicés et les excitants comme le café ;
- gérer son stress ;
- limiter les sources d'acides gras saturés *trans* néfastes (viande rouge, friture, ...) ;
- consommer une alimentation riche en acides gras oméga-3 avec des huiles vierges de première pression à froid (colza, soja, noix, pépin de cassis, ...) et des poissons gras (sardines, anchois, saumon, thon, ...) ;
- boire une eau suffisamment riche en minéraux ;
- porter des vêtements en fibres naturelles, qui laissent respirer le corps ;
- consulter un spécialiste si les Bdc ne passent pas (peut être le signe d'un trouble thyroïdien, d'une allergie ou liées à la prise de certains médicaments) ;
- être prudent avec le soleil et la chaleur en général (sauna, hammam, douches ou bains très chauds) ;
- utiliser, durant les rapports sexuels, des lubrifiants pour pallier les problèmes de sécheresse vaginale ;
- pratiquer une activité physique régulièrement, afin de diminuer les risques cardio-vasculaires et aider à la perte de masse grasseuse. Certains sports sont bénéfiques pour la masse osseuse : marche à pied, aérobic, course à pied par exemple ;
- faire 3 repas par jour, ne pas sauter de repas et éviter de grignoter.
- manger équilibré : sur la journée il faut environ 15% de protéines, 30 à 35% de lipides et 50 à 55% de glucides ;
- manger 5 fruits et légumes par jour ;
- alimentation riche en calcium (fromage, yaourts ...) et en vitamine D pour prévenir de l'ostéoporose ;
- arrêter le tabac, qui est un facteur de risque cardio-vasculaire et de cancers (poumons, larynx ...), d'autant plus que le risque coronarien de la femme devenant élevé à la ménopause ;
- la consommation d'alcool doit être limitée, en effet l'alcool est un facteur favorisant la survenue de certains cancers et qui diminue la densité minérale osseuse ;
- prendre un repas léger le soir et éviter les excitants après 17h peut permettre d'améliorer la qualité du sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Article L 5111-1 du Code de la Santé Publique
- [2] **Genevey L, Schutz C**, Thèse « Législation du complément alimentaire et étude des compositions de deux types de compléments alimentaires », 2009
- [3] Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires (JOCE n°183 du 12 juillet 2002 p51)
- [4] Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (JORF n° 2006-352 du 25 mars 2006)
- [5] Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires (JORF n°123 du 28 mai 2006)
- [6] Site internet du Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes : <http://www.sante.gouv.fr/> (consulté en septembre 2014)
- [7] Site internet du Ministère de l'Economie, de l'Industrie, et du Numérique : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf> (consulté en septembre 2014)
- [8] Site internet de l'ANSES : <https://www.anses.fr/fr> (consulté en septembre 2014)
- [9] Règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, du 20 décembre 2006 (JOCE n°404 du 30 décembre 2006)
- [10] Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
- [11] **Lafay L et al.** , Rapport de l'AFSSA sur l'étude INCA 2 (2006-2007), sept 2009 (version 2) ; disponible sur l'URL : <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/PASERRa-INCA2.pdf>
- [12] Site internet de l'étude NutriNet-Santé : <https://www.etude-nutrinet-sante.fr> (consulté en septembre 2014)
- [13] **Pouchieu C et al.** , « Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults : results from the NutriNet-Santé cohort study », octobre 2013, *British Journal of Nutrition*, vol. 110, 8, pp. 1480-91.

- [14] **Silverthorn**, « Physiologie humaine », Pearson – 4^{ème} éd., 2007
- [15] **Basset, Foucrier**, chapitre 3 « Ovogenèse », 2010, *Reproduction et Embryologie-UE2, 1^{re} année Santé*, éditions Dunod, pp 33-42
- [16] **Ader JL, Carré F, Dinh-Xuan AT et al.**, 2003, *Physiologie*, éditions Masson, pp. 332-343
- [17] **Mac Geown**, 2003, *Physiologie : l'essentiel*, éditions Maloine, pp. 348-351
- [18] **Guenard H**, 2009, *Physiologie humaine*, éditions Pradel, pp. 563-570
- [19] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires » consultable au lien suivant :
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Hormone_de_lib%C3%A9ration_des_gonadotrophines_hypophysaires**
- [20] Pharmacorama livre en ligne consultable au lien suivant :
- <http://www.pharmacorama.com/livre/Estrogenes.pdf>**
- [21] **Lopès P, Trémollières F**, 2004, *Guide pratique de la ménopause*, 2^{ème} édition,
- [22] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Estrone » consultable au lien suivant :
- <http://fr.wikipedia.org/wiki/Estrone>**
- [23] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Progestérone » consultable au lien suivant : **<http://fr.wikipedia.org/wiki/Progest%C3%A9rone>**
- [24] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Testostérone » consultable au lien suivant : **<http://fr.wikipedia.org/wiki/Testost%C3%A9rone>**
- [25] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Déhydroépiandrostérone » consultable au lien suivant : **<http://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9hydro%C3%A9piandrost%C3%A9rone>**
- [26] Site internet Wikipédia visité en février 2015, article intitulé « Androstènedione » consultable au lien suivant : **<http://fr.wikipedia.org/wiki/Androst%C3%A8nedione>**
- [27] **André J**, Professeur à l'UPJV, Cours d'embryologie de 1^{ère} année
- [28] **Audhoui JL, Chamba G, Dupeyron JP**, cahier formation n°126 « La ménopause », 26 mars 2005, *Le moniteur des pharmacies*, cahier II du n°2575
- [29] **Ouzounian S, Christin-Maitre S**, « Qu'est-ce que la ménopause ? », février 2005, *La Revue du praticien*, vol 4, pp. 363-368

- [30] **Lettombe B, Catteau-Jonard S, Robin G et al.** , 2012, *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, éditions Elsevier Masson, pp. 243-274
- [31] **Lacroix I**, « Biologie de la ménopause », Afabs en Suisse, disponible à l'Url suivant :
http://www.afabs.ch/bibliotheque/poly_menopause_lacroix/poly_menopause.htm
- [32] Site internet de l'INSERM consulté en février 2015, dossier thématique sur la ménopause
www.inserm.fr
- [33] Site internet de l'INSEE consulté en février 2015, données démographiques disponible au lien suivant : **http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=98&ref_id=CMPTFEF02216**
- [34] Site internet de l'INSERM consulté en février 2015, dossier thématique « prédire l'âge de la ménopause chez les femmes ayant eu un cancer pédiatrique » **www.inserm.fr**
- [35] **Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, et al.** , « Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy », août 2003, *Neurology*, vol 61, 4, pp. 451-455
- [36] **Lettombe B, Catteau-Jonard S, Robin G et al.** , chap 21 « La périménopause ou transition ménopausique », 2012, *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, éditions Elsevier Masson, pp. 243-256
- [37] **Baffet H, Letombe B, Catteau-Jonard S et al.** , chap 22 « La ménopause : physiologie et prise en charge thérapeutique », 2012, *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, éditions Elsevier Masson, pp. 257-274
- [38] **Boutet G**, « Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein », 2012, *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*, vol 40, 4, pp. 241-254
- [39] **Drapier-Faure E, Jamin C**, 2003, *La ménopause*, collection conduites Doin
- [40] **Lobersztajn A, Trémollières F**, « Ménopause et os », 2012, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 41, 7, pp. F28-F32
- [41] **Dessapt AL, Gourdy P**, « Ménopause et risque cardiovasculaire », 2012, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol 41, 7, pp. F13-F19
- [42] **Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF**, « Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés », mars 2006, *Médecine Science*, vol 22, 3, pp. 288-296
- [43] **Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.** , « Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : the Cache County Study », 2002, *The Journal of the American Medical Association* 288, vol 17, pp. 2123-2129

- [44] **Mao Z., Zhao L., Yao J., et al.**, « Effects of age and reproductive status on gene expression in the female hippocampus », 2012, *Alzheimer's & Dementia*, vol 8, 4, pp. P305
- [45] **Ishunina T**, « Estrogen receptor-alpha in the Alzheimer's disease brain », 2011, *Alzheimer's & Dementia*, vol 7, 4, pp. S685–S686
- [46] *Vidal Recos, Recommandations en pratique*, édition 2012, chapitre « Ménopause : traitement hormonal », pp. 1320-1328
- [47] **Combs, Gerald F**, *The Vitamins : Fundamental Aspects in Nutrition and Health*, 2012, éditions Elsevier Science
- [48] **Demilly-Mullié C**, Maître de Conférences-HDR à l'UPJV, Cours de Nutrition de 6^{ème} année de pharmacie
- [49] Site internet Pharmacorama consulté en avril 2015, à la rubrique « Vitamines », consultable au lien : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Vitamines2.php>
- [50] Site internet Nutridesk, « Vitamin A Carotenoids and Beta Carotene : Implications for health » consulté en avril 2015 consultable au lien : <http://www.nutridesk.com.au/vitamin-a-carotenoids-and-beta-carotene.phtml>
- [51] **Tapiero H**, *Les oligo-éléments : Prévention des maladies humaines*, 2005, éditions EDK
- [52] **Litwack G**, *Human Biochemistry and Disease*, 2008, éditions Elsevier Science, pp. 780-790
- [53] Site internet The European Food Information Council (EUFIC), article « Importance des acides gras oméga-3 et oméga-6 », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://www.eufic.org/article/fr/artid/Importance-des-acides-gras-omega-3-et-omega-6/>
- [54] **Derbré S**, dossier formation « Tour d'horizon des compléments alimentaires à base de plantes », mai 2010, Actualités pharmaceutiques n°496
- [55] **Chatenet C**, dossier formation « Les phytoestrogènes », avril 2008, Actualités pharmaceutiques, n° 473
- [56] **Rasolohery CA**, Thèse « Étude des variations de la teneur en isoflavones et de leur composition dans le germe et le cotylédon de la graine de soja [*Glycine max* (L.) Merrill] », 2007
- [57] Site internet Wikipédia, article « Phytoestrogens », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://en.wikipedia.org/wiki/Phytoestrogens>

- [58] **Borrellia F, Ernst E**, « Alternative and complementary therapies for the menopause », août 2010, *Maturitas*, vol. 66, 4, pp. 333-343
- [59] **Lainé E, Hano C, Lamblin F**, « Les lignanes phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus? », août 2007, *Phytothérapie*, vol. 5, 3, pp. 121-128
- [60] AFFSA, Rapport « Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation-Recommandations », mars 2005.
- [61] **Dewas T**, Thèse « Intérêt de la phytothérapie dans les troubles climatiques de la ménopause », 2013.
- [62] **Krempf M**, « Cancer et obésité », février 2011, *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 5, 1, pp. 19-22
- [63] **Fraizier C, Derbré S**, dossier pratique « Prise en charge des troubles de la ménopause par les thérapeutiques alternatives », mars 2012, Actualités pharmaceutiques n° 514
- [64] Site internet Wikipédia, article « Glycine max », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://es.wikipedia.org/wiki/Glycine_max
- [65] **Tieraona Low Dog**, « Menopause : a review of botanical dietary supplements », décembre 2005, *The American Journal of Medicine*, vol. 118, 12, supplément 2, pp. 98-108.
- [66] Site internet Tela Botanica, article « *Trifolium pratense* L. », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-69291-synthese>
- [67] Site internet Wikipédia, article « Houblon », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Houblon>
- [68] Site internet Lifénol by Naturex, visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://www.lifenol.com/lifenol/>
- [69] Site internet Wikipédia, article « Lin cultivé », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://fr.wikipedia.org/wiki/Lin_cultiv%C3%A9
- [70] Site internet Wikimédia commons, article « *Actaea racemosa* », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://commons.wikimedia.org/wiki/Actaea_racemosa
- [71] **Osmers R., Firede M., Liske E., et al.**, « Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms », septembre 2005, *Obstetrics & Gynecology*, vol. 106, 3, pp. 1074-83
- [72] **Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, et al.**, « Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial », août 2005, *Maturitas*, vol. 51, 4, pp. 397-404

- [73] **Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, et al.** , « Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1 », juin 2006, *Journal of clinical oncology*, vol. 24, 18, pp. 2836-2841.
- [74] **Geller SE, Shulman LP, Van Breemen RB, et al.** , « Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial », novembre 2009, *Menopause*, vol. 16, 6, pp 1156-1166.
- [75] **Burdette JE, Liu J, Chen SN, et al.** , « Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor », septembre 2003, *Journal of agricultural and food chemistry*, vol. 51, 19, pp. 5661-5670.
- [76] **Villaseca P**, « Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice », avril 2012, *Climacteric*, vol. 15, 2, pp. 115-124.
- [77] Site EurekaSanté, article « Actée à grappes noires » consulté en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/actee-grappes-noires-actea-racemosa.html>
- [78] Site WikiPhyto, article « Actée à grappes » visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://www.wikiphyto.org/wiki/Act%C3%A9e_%C3%A0_grappes
- [79] Site internet Wikipédia, article « *Dioscorea villosa* », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://en.wikipedia.org/wiki/Dioscorea_villosa
- [80] Site internet plante-sante.net, article « Yam », visité en avril 2015, consultable au lien suivant : http://www.plante-sante.net/modules/mdc_Fiches_Plantes/detail_plante.php?ID_Plante=yam001
- [81] Site internet Forte Pharma, page sur le produit Femme 24, visité en avril 2015, disponible à l'url suivant : <http://fr.fortepharma.com/sante/menopause/femme-24>
- [82] Site internet Arkopharma, page sur la spécialité Phyto Soya intense, visité en avril 2015, disponible à l'url suivant : <http://www.arkopharma.fr/produits/complements-alimentaires/phyto-soya-35-mg.html>
- [83] Vidal, « Le guide des plantes qui soignent », 2010, pp. 282-285
- [84] **Moshiria E, Akhondzadeh Bastib A, Noorbalac AA, et al.** , « *Crocus sativus L.* (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial », 2006, *Phytomedicine*, vol. 13, 9–10, pp. 607–611

[85] Site internet Manhaé, espace réservé aux professionnels de santé, rubrique essais cliniques, visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://pro.manhae.fr/etudes-cliniques/index.aspx>

[86] Site internet SerelysPharma, article sur l'efficacité de Sérélys®, visité en avril 2015, consultable au lien suivant : <http://www.serelyspharma.com/menopause-serelys-efficacite-etudes-cliniques.php>

[87] Vidal Recos, Recommandations en pratique, édition 2012, chapitre « Ostéoporose », pp. 1404-1421

[88] Vidal Recos, Recommandations en pratique, édition 2012, chapitre « Hypertension artérielle », pp. 978-995

[89] **Lamassiaude-Peyramaure S**, dossier pratique « La ménopause », mai 2009, Actualités pharmaceutiques n°485