



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

ANNEE 2018

N° 10505

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Nathalie TOUSSIN

Le 28 novembre 2018

A l'Université du Luxembourg

Prise en charge de la ménopause en médecine générale en 2018

Président du jury :	Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO
Co-président du jury :	Monsieur le Docteur Siggy RAUSCH
Membres du jury :	Madame le Docteur Annette EVEN
	Madame le Docteur Marion PIEGER
Directeur de thèse:	Monsieur le Docteur Nico HAAS

Liste des professeurs

8 octobre 2018



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : /

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^e sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGLOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -
Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2° sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT

3° sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANCHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de ma respectueuse considération pour m'avoir permis de réaliser ce travail et pour l'intérêt que vous lui avez porté.

Au co-président du jury, Monsieur le Docteur Siggy RAUSCH

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter la co-présidence de mon jury.

Avec ce travail je souhaite exprimer mon plus profond respect et ma sincère reconnaissance pour votre engagement.

Au membre du jury, Madame le Docteur Annette EVEN

Merci de m'avoir fait l'honneur d'apporter votre jugement et vos connaissances à la critique de mon travail.

Veillez recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de rejoindre ce jury.

Au membre du jury, Madame le Docteur Marion PIEGER

Merci pour votre engagement et intérêt vis-à-vis de mon sujet de thèse.

Je vous prie d'accepter ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger mon travail.

Au directeur de thèse, Monsieur le Docteur Nico HAAS

Merci pour votre encadrement, votre soutien, vos conseils riches en savoir et en expérience, qui m'ont accompagnée et guidée tout au long de mon travail de thèse.

Merci aussi d'encourager la formation continue et de former les nouvelles générations de jeunes médecins. J'espère à mon tour pouvoir faire de même et promouvoir cette belle spécialité de médecine générale qui est la nôtre.

Veillez trouver dans ce travail ma plus profonde gratitude et ma respectueuse considération.

A tous mes maîtres de stage ;

**Dr. Jules Hoffelt et ses associés Dr. Marc Berna, Dr. Jacques Blondelot et Dr. Rolf Rolles ;
Dr. Marc Stieber et ses associés Dr. Paul Kayser et Dr. Monique Kayser-Schmit ;
Dr. Frédéric Dadoun et ses collègues ; Dr. Isabelle Kieffer et toute l'équipe des urgences
pédiatriques de la Kannerklinik ; Dr. Jean Koppes ; Dr. Gérard Holbach et toute l'équipe
du contrôle médical ; Dr. Daniel Mart ; Prof. Dr. Patrick Koch et le Dr. Nico Haas.**

Merci pour votre accueil, votre engagement, votre disponibilité, votre pédagogie et pour m'avoir formée ces trois dernières années.

J'espère vous faire honneur tout au long de mon futur exercice médical.

A tous les médecins de la Formation Spécifique en Médecine Générale

Merci pour votre engagement vis-à-vis des étudiants et futurs confrères, ainsi que de vos efforts pour rendre les cours intéressants et instructifs et les remettre à niveau chaque année.

Au Docteur Paul Kayser

Merci de m'avoir conseillé des articles scientifiques et d'avoir répondu à mes questions en relation avec mon sujet de thèse.

Ma sincère reconnaissance pour votre aide et engagement.

A ma famille, Myrna, Guy, Carole, Lucky et Nikki

Merci pour votre amour, votre patience et votre soutien durant toutes ces années.

Je ne serais pas là sans vous, merci pour tout.

A tous mes amis

Merci pour vos encouragements, votre soutien et votre amitié.

J'ai de la chance de vous avoir dans ma vie.

Serment d'Hippocrate

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Liste des professeurs	1
Remerciements	7
Serment d'Hippocrate.....	12
Table des matières	13
Liste des tableaux, figures et algorithmes	15
Abréviations	16
I. Introduction	17
1. Définitions et diagnostic de la ménopause	18
2. Épidémiologie	21
3. Physiologie et physiopathologie.....	22
4. Traitement hormonal substitutif : nouveautés	24
II. Matériel et méthodes	28
III. Résultats	29
1. Bouffées de chaleur	29
1.1. Facteurs de risque	29
1.2. Diagnostiques différentiels	31
1.3. Prise en charge thérapeutique	32
1.3.1. Règles hygiéno-diététiques.....	32
1.3.2. Traitement hormonal substitutif	33
1.3.3. Traitements médicamenteux non hormonaux	38
1.3.4. Thérapies alternatives.....	41
2. Symptômes uro-génitaux.....	43
2.1. Atrophie vulvo-vaginale.....	44
2.2. Dysfonctionnement sexuel	48
2.3. Signes urinaires	49

3.	Troubles du sommeil et ménopause	50
4.	Ménométrorragies	52
5.	Maladies cardio-vasculaires et ménopause	55
5.1.	Généralités.....	55
5.2.	Risques cardio-vasculaires et THS.....	56
6.	Cancers	57
6.1.	Cancer du sein	57
6.2.	Cancer de l'endomètre.....	59
7.	Ménopause précoce	60
8.	Ostéoporose	62
9.	Démence.....	66
10.	Autres pathologies associées à la ménopause	67
10.1.	Syndrome dépressif	67
10.2.	Œil sec	67
10.3.	Peau	68
10.4.	Syndrome métabolique.....	68
IV :	Discussion et conclusion.....	69
	Bibliographie	73
	Annexes	89
	Permis d'imprimer.....	91

Liste des tableaux, figures et algorithmes

Tableau 1 : Profil hormonal au moment de la péri-postménopause	19
Tableau 2 : Valeurs de référence d'estradiol	20
Tableau 3 : Valeurs de référence de FSH	20
Tableau 4 : Différences d'âge à la ménopause selon la région géographique	21
Tableau 5 : Indications à l'instauration d'un THS	33
Tableau 6 : Contre-indications à l'instauration d'un THS.....	34
Tableau 7 : Effets secondaires d'un THS.....	34
Tableau 8 : Étiologies des ménométrorragies	54
Tableau 9 : Facteurs de risque pour fractures ostéoporotiques	63
Tableau 10 : Indications d'un traitement médicamenteux pour l'ostéoporose	64
Figure 1 : Cycle ovulatoire normal avant la ménopause	22
Figure 2 : Utilisation d'un laser CO2 à l'aide d'une sonde vaginale	46
Figure 3 : Résultats histologiques sur la muqueuse vaginale d'un traitement par laser CO2 .	47
Figure 4 : Règles normales et différents troubles de saignements vaginaux	52
Figure 5 : Relation entre Z-Score et T-Score	62
Algorithme 1 : Choix décisionnel d'un THS au moment de la ménopause.....	27
Algorithme 2 : Conduite à tenir devant une aménorrhée	61

Abréviations

AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CEE	Conjugated Equine Estrogens
CO2	Dioxyde de carbone
DHEA	Déhydroépiandrostérone
DS	DéviatiOn Standard
ELITE	Early versus Late Intervention Trial with Estradiol
EP	Embolie Pulmonaire
FRAX	Fracture Risk Assessment
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GSM	Genitourinary Syndrome of Menopause
HAS	Haute Autorité de Santé
IDM	Infarctus Du Myocarde
IMC	Indice de Masse Corporelle
KEEPS	Kronos Early Estrogen Prevention Study
LH	Luteinizing Hormone
MPA	Medroxyprogesterone acetate
NAMS	North American Menopause Society
NICE	National Institut for Health Care and Excellence
NK3	Neurokinine 3
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SNRIs	Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
VVA	Vulvo-Vaginal Atrophy
WHI	Woman's Health Initiative

I. Introduction

Toutes les femmes passent par la ménopause et certaines nécessitent un soutien, psychologique ou pharmacologique. Malheureusement, on observe encore une certaine réticence à traiter les patientes ménopausées, notamment à l'aide de traitements hormonaux, soit par insécurité sur l'effet des molécules, surtout en ce qui concerne le risque de cancer, mais probablement aussi par un manque de connaissances sur ce sujet qui reste controversé.

La ménopause est une période de fragilité pour la femme. Non seulement elle subit des changements hormonaux avec des symptômes cliniques souvent handicapants, mais elle doit faire face aux répercussions sur le moral et parfois sur la vie de couple, sans parler des différents risques qui augmentent à la ménopause, notamment du point de vue cardio-vasculaire.

Ainsi nous aimerions sensibiliser les médecins à aborder les femmes en périménopause et d'essayer de déceler des plaintes fonctionnelles parfois non exprimées, soit par gêne d'en parler, soit par méfiance des produits. Le médecin généraliste se doit de bien s'informer sur les nouveautés scientifiques, notamment en question de thérapies, car il est souvent le premier contact médical et le médecin auquel les patientes font le plus confiance. N'oublions pas qu'une bonne information des patientes est primordiale, pour les guider et les accompagner au mieux pendant cette transition hormonale.

L'objectif de ce travail était une revue de la littérature afin de rappeler certaines notions sous-entendu connues, mais surtout de mettre en évidence les nouvelles connaissances et recommandations au sujet de la ménopause, ses facteurs de risque, ses complications et ses traitements, le but étant de pouvoir aider notre patiente dans tous les aspects de la ménopause et d'assurer une prise en charge optimale.

1. Définitions et diagnostic de la ménopause

La ménopause correspond à l'arrêt définitif et permanent des menstruations dû à une perte de l'activité ovarienne folliculaire. Elle est diagnostiquée rétrospectivement après 12 mois consécutifs d'aménorrhée. (1)

Ce processus est naturel et physiologique, mais peut également être induit par différents médicaments, des opérations gynécologiques, ou une chimio-radiothérapie. (2–4)

La périménopause, ou transition vers la ménopause, concerne la période qui précède la ménopause. Elle est définie par le début des changements hormonaux physiologiques qui vont mener à l'insuffisance ovarienne par épuisement du capital folliculaire ovarien. Ainsi, la fertilité décline et les cycles deviennent irréguliers. La périménopause peut précéder de quelques années la dernière menstruation et peut être suspectée chez les femmes de 40 à 49 ans qui présentent trois mois consécutifs d'aménorrhée ou des cycles supérieurs à 42 jours. (1,3–5)

Le terme de ménopause est souvent utilisé pour parler de la postménopause, qui qualifie en fait la période à partir de la dernière menstruation jusqu'à la fin de la vie d'une femme. (6)

La ménopause est qualifiée de précoce si elle survient avant l'âge de 40 ans. (6)

La prise de sang n'est pas nécessaire pour le diagnostic de ménopause qui est avant tout clinique. Cependant, dans certaines situations des dosages hormonaux peuvent s'avérer utiles bien que les recommandations diffèrent à ce sujet. Certaines recommandations sont contre un « dépistage de routine » par l'hormone folliculo-stimulante (*Follicule-Stimulating Hormone*, FSH) chez les femmes de 40 à 49 ans vu que les valeurs hormonales varient beaucoup d'une femme à l'autre et même d'un jour à l'autre et que les valeurs seules ne vont pas changer la prise en charge thérapeutique. (7) D'autres recommandations ne préconisent aucun bilan hormonal de routine chez les patientes en postménopause ou après hystérectomie, ni pour le diagnostic de ménopause, ni pour gérer un traitement hormonal. En effet, vu que la fréquence et la sévérité des symptômes de la ménopause ne sont pas corrélées aux taux de FSH ou d'estradiol, le fait de se baser uniquement sur des taux hormonaux pourrait engendrer de sur- ou sous-traiter nos patientes. (8) D'autres recommandations encore font une différence par

rapport à l'âge ; aucun test après l'âge de 45 ans, par contre, doser la FSH chez les patientes de 40 à 45 ans, voire même avant si elles présentent des symptômes de la périménopause, mais ne pas utiliser la FSH comme test diagnostique chez les patientes qui prennent une contraception orale. (9,10) D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), un dosage de l'hormone lutéinisante (*Luteinizing Hormone*, LH) n'est pas recommandé car il n'a aucun intérêt. En ce qui concerne la FSH, son dosage n'est pas recommandé ni pour le diagnostic de ménopause, ni pour décider de l'instauration d'un traitement hormonal, ni pour décider de l'arrêt d'une contraception. Néanmoins, la FSH pourrait être dosée chez les femmes qui ont subi une hystérectomie ou chez qui on suspecte une insuffisance gonadotrope ou éventuellement dans le cadre du suivi d'un traitement par agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (*Gonadotropin-Releasing Hormone*, GnRH). (11)

Les valeurs d'estradiol sont longtemps stables au moment de la périménopause et ne baissent qu'à un stade beaucoup plus tardif et la FSH ne semble pas très fiable pour déterminer le début de la ménopause (Tableau 1). (7) On peut ainsi qualifier les taux hormonaux au moment de la périménopause d'irrégulièrement irréguliers. (1)

Tableau 1 : Profil hormonal au moment de la péri-postménopause

	Périménopause	Ménopause confirmée
FSH	↑↑	↑↑↑
LH	Normale ou ↑	↑
Estrogènes	↓	↓↓↓
Progestérone	↓↓	↓↓↓

En pratique, selon le contexte et la demande de la patiente, si on décide de réaliser un bilan hormonal on ne demandera que le taux de FSH et d'estradiol. A noter que les valeurs de référence (Tableau 2 et Tableau 3) peuvent légèrement varier d'un laboratoire à un autre en raison d'erreurs de calibrage et que les taux hormonaux peuvent changer dépendant du moment du cycle. (12,13)

Tableau 2 : Valeurs de référence d'estradiol

	Estradiol
Avant la ménopause	40 - 250 pg/mL
Ménopause	< 20 pg/mL

Tableau 3 : Valeurs de référence de FSH

	FSH
Enfance	0,70 - 6,70 UI/L
Phase folliculaire	2,50 - 10,20 UI/L
Pic ovulatoire	3,40 - 33,40 UI/L
Phase lutéale	1,50 - 9,20 UI/L
Ménopause	23 - 116 UI/L

Retenons qu'une prise de sang qui retrouve un taux d'estradiol inférieur à 20 pg/mL associé à un taux de FSH supérieur à 30-40 UI/L nous oriente vers un profil de ménopause. Aussi, un pH vaginal supérieur à 4,5 serait un signe de la ménopause. (14)

N'oublions pas que c'est la clinique qui prime. Ce sont les caractéristiques du cycle menstruel qui constituent le critère principal pour parler de périménopause voire de ménopause et les facteurs biologiques ne font que soutenir cette hypothèse. Vu qu'il existe une grande variabilité interindividuelle des taux hormonaux, la FSH et l'estradiol sont des mauvais marqueurs pour le diagnostic de périménopause chez des patientes qui ont encore des règles. Néanmoins, des taux de FSH constamment bas dans la phase folliculaire précoce (du premier au cinquième jour du cycle) ne sont pas en faveur d'une périménopause, tandis qu'un dosage de FSH supérieur à 25 UI/L sur une prise de sang réalisée à n'importe quel moment du cycle est caractéristique d'une transition tardive vers la ménopause. (1)

2. *Épidémiologie*

L'âge moyen de la ménopause est de 51 ans dans les pays occidentaux, avec des symptômes de la périménopause pouvant apparaître chez des femmes de 40 à 58 ans. On peut observer des variations selon l'ethnie et la localisation géographique (Tableau 4) (15), éventuellement expliquées par des différences génétiques, mais aussi par une différence de style de vie, de statut socio-économique et de facteurs de risque environnementaux. Cependant, des conclusions concrètes ne peuvent pas être retenues. (1,3,4,6,15)

Les symptômes varient en durée et en sévérité d'une femme à l'autre, mais comprennent en général, dans plus de 50% des cas, des symptômes vasomoteurs avec surtout des bouffées de chaleur (Tableau 4). (15) On retrouve un pic environ un an après la fin des menstruations et les symptômes durent en moyenne 4 à 10 ans. La symptomatologie cesse de manière spontanée dans les 5 ans chez la plupart des femmes. (3,4,6)

Tableau 4 : *Différences d'âge à la ménopause selon la région géographique*

Localisation géographique	Âge moyen de la ménopause naturelle (ans)	Prévalence des symptômes vasomoteurs (%)
Europe	50.1 - 52.8 ans	74 %
Amérique du Nord	50.5 - 51.4 ans	36 % - 50 %
Amérique Latine	43.8 - 53.0 ans	45 % - 69 %
Asie	42.1 - 49.5 ans	22 % - 63 %

3. *Physiologie et physiopathologie*

Un cycle ovulatoire « normal » dure en moyenne entre 21 et 35 jours, avec généralement des menstruations qui durent cinq jours avec une perte de sang plus importante les trois premiers jours du cycle. (16)

Le cycle menstruel de la femme peut être divisé en deux parties ; la phase folliculaire ou proliférative et la phase lutéale ou sécrétoire (Figure 1). (1)

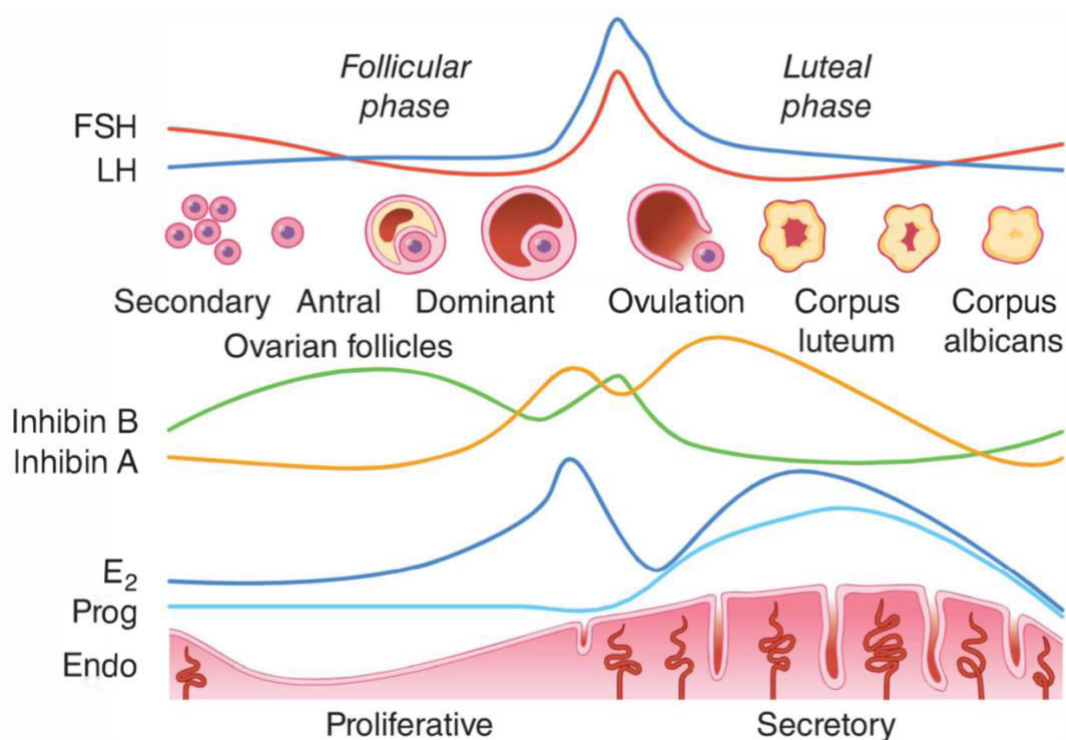


Figure 1 : Cycle ovulatoire normal avant la ménopause

FSH=follicle stimulating hormone ; LH=luteinizing hormone ; E2=estradiol ; Prog=progesterone ; Endo=endometre

Dans la phase folliculaire précoce, la sécrétion pulsatile de LH et FSH stimule la maturation progressive du follicule ovarien. Ceci résulte en une augmentation graduelle du taux d'estrogène et de progestérone, ce qui accroît la sensibilité de la glande pituitaire à la GnRH et va finalement provoquer le pic de LH et la rupture du follicule mature. (1)

L'inhibine améliore la croissance folliculaire et joue un rétrocontrôle sur la glande pituitaire pour réprimer spécifiquement la FSH sans affecter la LH. (1)

La FSH régule le développement du follicule ovarien et stimule la production ovarienne d'estrogène, tandis que la LH provoque l'ovulation et le maintien du corps jaune, qui lui va produire de la progestérone. S'il n'y a pas de fécondation, les taux d'estrogène et de progestérone vont décroître et l'hémorragie de privation va se faire 13 à 15 jours après l'ovulation. (1,16)

Lors de la transition vers la ménopause, les cycles ovulatoires deviennent moins fréquents, d'une part suite à la perte progressive du capital folliculaire et d'autre part, par diminution de la réponse ovarienne aux gonadotrophines (FSH et LH). La ménopause résulte d'une perte d'ovocytes qui va mener à une sécrétion moindre en hormones ovariennes, à savoir l'estrogène et la progestérone. Cette baisse est responsable d'une augmentation de la concentration en FSH. Ceci se fait de manière naturelle en parallèle avec le vieillissement de la femme, mais la ménopause peut aussi être induite par une chirurgie ou une chimio-radiothérapie. (3,4,6,13)

La diminution de concentration des taux d'estrogène et d'androgène vont également diminuer le flux sanguin vaginal et ses sécrétions, ce qui va résulter en une muqueuse vaginale qui s'atrophie, se dessèche et démange. On observe également une alcalinisation du pH vaginal qui passe d'acide à neutre. (3,4)

En ce qui concerne la libido, on sait que la réponse sexuelle féminine nécessite la présence d'estrogènes. On suppose également un rôle des androgènes, bien qu'on n'ait que peu de preuves scientifiques. Les phases de la réponse sexuelle comprennent le désir, sous l'influence positive de la dopamine et de la testostérone et l'influence négative de la prolactine, l'excitation, sous l'influence de l'oxyde nitrique et de l'acétylcholine et finalement l'orgasme, influencé positivement par la norépinephrine et négativement par la sérotonine. Ainsi, les dysfonctions sexuelles au moment de la ménopause sont consécutives aux changements hormonaux, mais la dyspareunie induite par une atrophie vulvo-vaginale joue également un rôle, sans oublier que chez la femme l'excitation sexuelle est multifactorielle. (1)

4. *Traitement hormonal substitutif : nouveautés*

De nombreuses publications concernant le traitement hormonal substitutif (THS) sont parues ces dernières années et ont tendance à placer ce traitement sous un meilleur jour, même si le sujet reste controversé et donne lieu à d'innombrables discussions. L'aspect négatif est apparu surtout suite à l'étude *Woman's Health Initiative* (WHI) en 2002 qui mettait un risque augmenté de cancer et de pathologies cardio-vasculaires en relation avec un THS. La recherche se concentre sur la ré-analyse des anciennes données, mais aussi sur la recherche de nouvelles évidences scientifiques concernant les effets bénéfiques et néfastes d'un traitement hormonal. Le lien entre THS et risques cardio-vasculaires a notamment reçu une attention particulière et de nouvelles données sont actuellement disponibles. Il faut aussi noter que, d'un côté on a les plaintes climatiques qui peuvent être très handicapantes et perdurer sur de nombreuses années mais qui vont finir par disparaître et de l'autre, certaines conséquences de la carence estrogénique qui ne feront que s'aggraver avec le temps et ne disparaîtront jamais. Ceci concerne par exemple l'atrophie vulvo-vaginale pour laquelle on retrouve également des nouveautés, notamment en ce qui concerne le traitement, avec aussi des alternatives non hormonales.

Reprenons un peu l'histoire et l'évolution du THS ; pendant de longues années on était persuadé qu'un traitement hormonal avait un effet protecteur sur les événements cardio-vasculaires (17) et de nombreuses études confirmaient cette hypothèse. Néanmoins, l'étude WHI de 2002 semblait vouloir démontrer le contraire en associant un risque significativement augmenté de faire un infarctus du myocarde avec un traitement hormonal à base de 0,625 mg d'estrogènes conjugués équins (*conjugated equine estrogens*, CEE) et de 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (*medroxyprogesterone acetate*, MPA). (18) Mais lorsque ces données ont été analysées à nouveau en 2013, ces résultats n'étaient plus significatifs et après stratification en groupes d'âge, on retrouve même une amélioration sur la mortalité globale chez les patientes en postménopause précoce, donc chez les femmes dans le groupe d'âge de 50 à 59 ans. (19)

Cet aspect, âge de la patiente au moment de l'instauration d'un THS, n'avait pas été pris en compte lors de l'étude WHI en 2002. On parle maintenant de fenêtre d'opportunité thérapeutique pendant laquelle l'instauration d'un THS aurait quand même des aspects

préventifs, surtout au niveau cardio-vasculaire, mais aussi sur la cognition et n'aurait en tout cas pas d'effets négatifs chez les patientes en bonne santé. Ainsi, il y'a beaucoup d'arguments qui soutiennent qu'un traitement hormonal dans la péri- postménopause précoce, donc chez les femmes symptomatiques de moins de 60 ans ou chez les femmes qui souffrent de symptômes de la ménopause depuis moins de 10 ans, semblerait avoir plus de bénéfices que de risques. (20,21)

Par la suite, l'étude *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) a été réalisée et a montré qu'un traitement hormonal à faible dose, débuté lors d'une postménopause précoce sur une durée de quatre ans chez des patientes en bonne santé cardio-vasculaire ne changeait rien à l'évolution de l'artériosclérose, mais que certains facteurs de risque cardio-vasculaires étaient positivement influencés par un THS. Ainsi, dans ce contexte et conditions, un THS montrerait un effet positif sur les effets vasomoteurs et, parallèlement, n'augmenterait pas le risque d'évènements cardio-vasculaires. (22)

Enfin, les résultats de l'étude *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) ont été publiés, leur but étant de comparer l'instauration d'un THS précocement dans la ménopause à un traitement hormonal initié avec un intervalle plus grand par rapport au début de la ménopause. Les conclusions des auteurs sont qu'une thérapie orale à base d'estrogènes peut être mise en relation avec une plus faible artériosclérose si les patientes bénéficient d'un tel traitement dans les 6 ans suivant la ménopause et que cet effet n'est pas retrouvé si le traitement est donné 10 ans ou plus après la ménopause. (23)

Ainsi, cette étude va donc également dans le sens d'une hypothèse de fenêtre d'opportunité thérapeutique déjà mentionnée, donc si hormonothérapie, le plus tôt le mieux. Cette hypothèse va aussi de pair avec le fait qu'une ménopause précoce est liée à un risque augmenté de pathologies cardio-vasculaires (24) ainsi qu'à une mortalité plus élevée chez ces patientes. (25) Par contre, il est toujours vrai que la prévention de pathologies cardio-vasculaires n'est pas une indication pour un THS. (2-4,26)

La ré-analyse de l'étude WHI, ainsi que la précision et la concentration de nouvelles données indiquant qu'un traitement hormonal précoce de la ménopause aurait des effets négatifs négligeables sur le système cardio-vasculaire ont mené les auteurs de l'étude WHI à publier une prise de position dans laquelle ils regrettent que la surinterprétation des résultats de l'étude

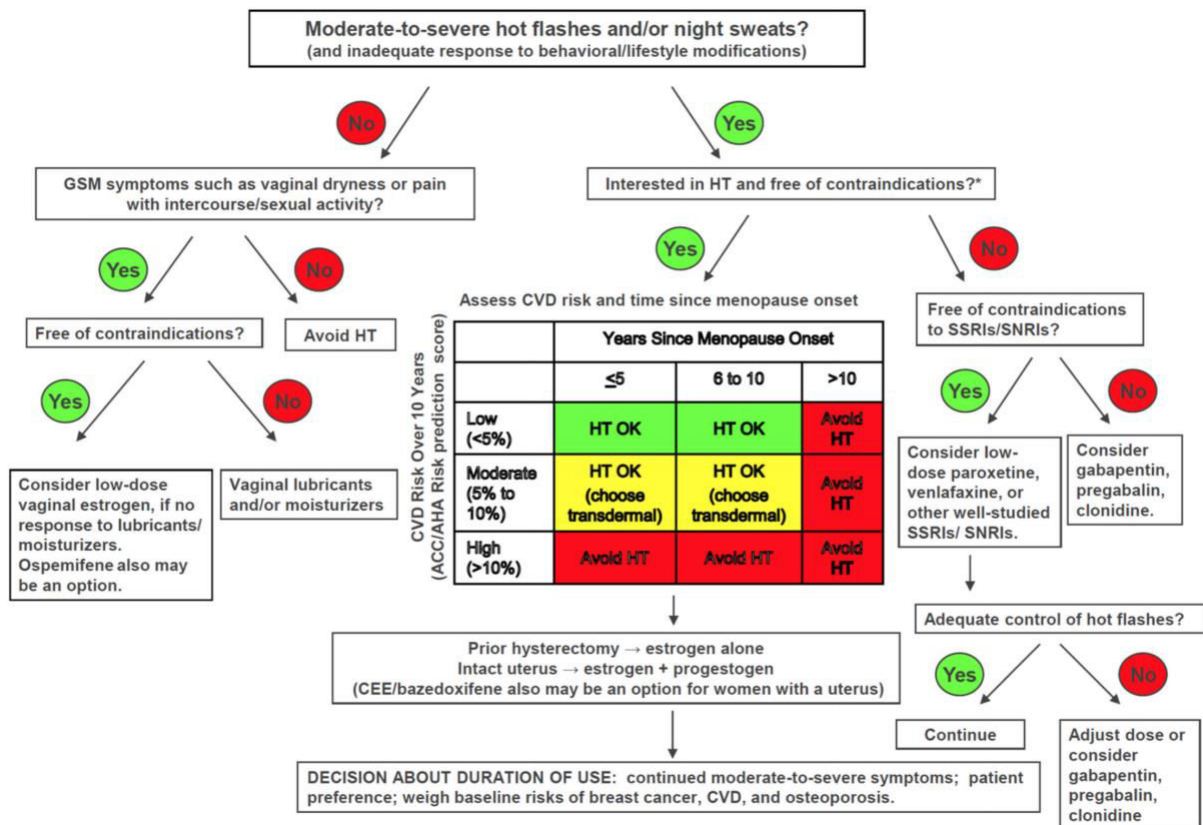
ait mené à ce qu'un grand nombre de femmes en périménopause n'aient pas été prises en charge et traitées de façon adéquate, car elles ont été privées d'une hormonothérapie, qui présentait finalement peu de risques pour le groupe d'âge de 50 à 60 ans. (27)

A noter qu'en 2015 de nouvelles recommandations et lignes de conduite sont sorties, à savoir celles de l'*Endocrine Society* aux États-Unis (28) ainsi que les recommandations de la *National Institut for Health Care and Excellence* (NICE) au Royaume-Uni. (9) Les deux tendent vers une prescription plus généreuse des traitements hormonaux, mais insistent sur le fait d'informer les patientes et recommandent une prise en charge individuelle ciblée sur les plaintes de la patiente, tout en considérant le contexte et les facteurs de risque. Ainsi, s'il n'y a pas de contre-indications et si la patiente (informée) est demandeuse d'un traitement hormonal, il sera encouragé. Si la patiente présente des facteurs de risque cardio-vasculaires ou thrombo-emboliques, il est recommandé de débiter par un traitement transdermique.

Une dernière étude intéressante et toute récente analyse les résultats en question de mortalité, en se basant sur la population des femmes de l'étude WHI, après un suivi de 18 ans. On peut retenir de l'étude qu'un THS donné à des femmes postménopausées pendant une période de 5 à 7 ans (une moyenne de 5,6 ans pour le groupe CEE + MPA et une moyenne de 7,2 ans pour le groupe CEE), n'est pas associé à un risque de mortalité accru, ni en question de mortalité globale, ni en ce qui concerne la mortalité due à des pathologies cardio-vasculaires, ni encore en ce qui concerne la mortalité en lien avec un cancer. Dans le groupe de 50 à 59 ans, le THS est même associé à un moindre risque de mortalité toutes causes confondues comparé au placebo pendant la phase interventionnelle. Par contre, les différences entre les groupes d'âge diminuaient au fur et à mesure du temps et n'étaient plus significatives après 18 ans. Le seul résultat significatif après 18 ans de suivi était une diminution de la mortalité pour la maladie d'Alzheimer et du cancer mammaire chez les patientes de 50 à 59 ans sous monothérapie estrogénique. (29)

A noter qu'il existe une application gratuite pour smartphones de la *North American Menopause Society* (NAMS) qui s'appelle MenoPro®. Elle est basée sur la prise de position de la NAMS en 2017 concernant le traitement hormonal substitutif. (26) Cette ligne de conduite a également été illustrée sous forme d'algorithme (Algorithme 1). (30) Il s'agit d'un outil pratique qui peut être utilisé par les professionnels de santé ou par les patientes, pour guider le choix thérapeutique devant des symptômes de la ménopause. (30–32)

Algorithme 1 : Choix décisionnel d'un THS au moment de la ménopause.



HT=hormone therapy ; GSM=genitourinary syndrome of menopause ; CVD=cardiovascular disease ; SSRI/SNRIs=selective serotonin reuptake inhibitors / serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors ; CEE=conjugated equine estrogens ACC/AHA=american college of cardiology/american heart association

De manière globale, on voit que la tendance vise à encourager à nouveau la prescription d'un traitement hormonal. Il est important que les médecins se tiennent au courant des nouveautés dans ce domaine, car la demande est grande et la souffrance réelle. Il est difficile d'évaluer jusqu'où les recommandations concernant le THS vont encore changer ces prochaines années, mais l'évolution reste en tout cas intéressante. Ce qui est certain c'est qu'on va miser et insister sur une thérapie individuelle, en essayant de définir les femmes à risques ainsi que de fournir une information claire et adaptée aux patientes. Cependant, n'oublions pas qu'un traitement hormonal garde tout de même de nombreuses contre-indications (Tableau 6) qu'il est important de respecter, ainsi que des risques non négligeables, notamment en ce qui concerne certains cancers et les événements thrombo-emboliques. Par conséquent, sa prescription n'est pas anodine et ne devrait pas devenir systématique. (1,26) Néanmoins, ce n'est ni la « mauvaise réputation » du THS, ni le manque de connaissances du médecin à ce sujet, qui devraient priver les femmes d'un traitement hormonal, si indiqué. (33)

II. Matériel et méthodes

Ce travail consistait en une revue de la littérature sur les dernières connaissances scientifiques au sujet de la ménopause.

La recherche d'articles s'est faite à l'aide de différentes bases de données sur internet, à savoir *PubMed*®¹, *Web of Science*®², *ScienceDirect*®³, *Cochrane*®⁴ et *DynaMed*®⁵.

Les principaux mots clés utilisés dans les moteurs de recherche étaient « ménopause », « ménopause transition », « vasomotor symptoms », « genitourinary syndrome of menopause », « risk factors for menopause », « new treatment for menopausal symptoms », « early menopause », « alternative treatment for menopausal symptoms », « hormonal replacement therapy », « quality of life in menopause transition », « osteoporosis in menopausal women », « complications of menopause », « management of menopausal symptoms », « nonhormonal treatment for menopausal women », « insomnia in perimenopausal women », « vaginal bleeding during transition to menopause », « cancer and menopause », « cardio-vascular risk factors and menopause », « dementia and menopause ».

La recherche bibliographique s'est faite de mars à octobre 2018.

Les articles ont été choisis et triés selon la pertinence clinique, le niveau de preuve scientifique et la date de publication.

La 20^e édition du *Harrison's Principles of Internal Medicine*® de 2018 a également été utilisé comme support scientifique⁶.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

² <http://apps.webofknowledge.com.bases-doc.univ-lorraine.fr>

³ <https://www.sciencedirect-com.bases-doc.univ-lorraine.fr>

⁴ <https://www-cochranelibrary-com.bases-doc.univ-lorraine.fr>

⁵ <https://dynamed.ebscohost.com>

⁶ Jameson JL, éditeur. *Harrison's principles of internal medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.

III. Résultats

1. *Bouffées de chaleur*

Elles rentrent dans le cadre des effets vasomoteurs de la ménopause et il s'agit du symptôme le plus fréquent et le plus handicapant chez les patientes qui présentent une ménopause symptomatique. Les bouffées de chaleur sont caractérisées par une sensation de chaleur de la partie supérieure du corps, surtout au niveau du visage, du cou et de la poitrine, d'apparition brutale et qui persistent entre 1 à 5 minutes. Ces épisodes, également appelés *flush* ou *hot flashes*, sont normalement associés à des sueurs, surtout nocturnes, des rougeurs au niveau du visage, des frissons, une peau moite, de l'anxiété et des palpitations. (3,4,6)

1.1. Facteurs de risque

Les bouffées de chaleur peuvent survenir plus de 10 fois par jour et peuvent être favorisées par un environnement chaud, des aliments ou des boissons chaudes, ainsi que par le stress. (3,4,6)

On retrouve certains facteurs de risque qui prédisposent à la survenue de symptômes vasomoteurs, notamment une sédentarité, un antécédent familial maternel de symptômes vasomoteurs, une ménopause qui survient avant l'âge de 52 ans, ainsi qu'une ménopause induite par chirurgie ou chimio-radiothérapie. (3,4)

Les symptômes vasomoteurs durent en moyenne 4,6 ans, avec un tiers des patientes qui rapportent encore après 10 ans toujours des signes modérés à sévères. Les facteurs de risque associés à la persistance des effets vasomoteurs sur le long terme incluent une ethnie afro-américaine, un surpoids, ainsi qu'une anxiété croissante. Par contre, un niveau socio-éducatif plus élevé serait un facteur protecteur. (34) L'ethnie afro-américaine, une plus grande appréhension et sensibilité par rapport aux symptômes ressentis, des signes dépressifs plus importants associés à une anxiété au début des symptômes vasomoteurs ont été repris par la suite comme facteurs de risque pour les symptômes vasomoteurs. (35)

Le tabac était longtemps considéré comme facteur de risque (36) mais finalement il n'y aurait pas de lien avec les signes vasomoteurs. (34) Par contre, la ménopause survient en moyenne 2 ans plus tôt chez les patientes tabagiques. (1)

Aussi, la sévérité des symptômes est associée à certains modes de vie, notamment un style de vie sédentaire. En effet, les femmes qui ont une activité physique inférieure à trois fois trente minutes par semaine présentent des symptômes vasomoteurs plus importants. (37) Une activité physique plus intense a une influence positive sur le point cardio-vasculaire, mais pas au niveau des signes vasomoteurs. (38)

L'association entre indice de masse corporelle (IMC) et ménopause reste un sujet controversé. Des études retrouvent plus de bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées obèses, mais le mécanisme n'est pas encore très bien compris. (3,4) Il est probable qu'il existe un lien avec l'insulinémie qui est plus élevée chez les patientes obèses et qui pourrait être responsable d'une élévation de la température centrale qui elle jouerait un rôle de déclencheur des bouffées de chaleur. (36,39,40)

De manière générale, il y'a une tendance à considérer un surpoids ou une obésité comme facteur de risque pour les symptômes vasomoteurs. On retrouve par exemple une association entre prise de poids pendant la périménopause et risque accru de bouffées de chaleur par rapport aux femmes qui gardent un poids stable pendant cette étape de la vie. (41) On a également pu démontrer une corrélation positive entre adiposité et sévérité des bouffées de chaleur. Il a en outre été observé que les femmes en surpoids pratiquaient en moyenne moins de sport et avaient une plus grande prédisposition à l'hypertension, au diabète et à l'incontinence urinaire. Aussi, les répercussions des signes vasomoteurs sur la qualité de vie, autant au niveau privé que professionnel, étaient plus importantes chez les patientes en surpoids, avec notamment une moindre efficacité au travail et une baisse de l'activité sexuelle. Uniquement les troubles du sommeil étaient plus faibles chez les patientes en surpoids par rapport aux femmes avec un IMC inférieur à 25 kg/m². (42)

Une étude a montré qu'il y'avait plusieurs réactions complexes et intriquées entre syndrome métabolique et effets vasomoteurs. Ainsi, on retrouve une relation entre quantité de bouffées de chaleur et risque majoré pour hypertension artérielle et dyslipidémie. (43)

1.2. Diagnostiques différentiels

Les bouffées de chaleur, dépendant du contexte, doivent nous faire penser à d'autres pathologies. Une hyperthyroïdie, un phéochromocytome ou une tumeur carcinoïde peuvent donner des *flushs* et des sueurs et nécessiteront des investigations ainsi qu'une prise en charge individualisées. Il ne faut pas non plus méconnaître une attaque de panique qui elle aussi peut mimer des symptômes vasomoteurs. Penser à l'hypoglycémie chez les patientes diabétiques, tout comme à l'excès de caféine ou à un sevrage alcoolique. Certaines substances sont également responsables d'une intolérance à la chaleur, notamment les anti-estrogènes, les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, SERM) ainsi que certains antipsychotiques et antidépresseurs. A noter que beaucoup de femmes ressentent des bouffées de chaleur de manière totalement physiologique dans la semaine avant les menstruations. (2,44)

1.3. Prise en charge thérapeutique

En dehors des règles hygiéno-diététiques, il existe des thérapies médicamenteuses, hormonales et non hormonales, ainsi que des thérapies alternatives pour soulager les symptômes vasomoteurs en association avec la ménopause.

1.3.1. Règles hygiéno-diététiques

Un changement de style de vie est toujours à conseiller, mais pour le moment il n'y a pas encore assez d'études pour confirmer ces données de manière significative. (45,46)

Il est recommandé d'adapter la tenue vestimentaire (par exemple s'habiller en plusieurs couches de vêtements à enlever au besoin, porter des manches courtes, préférer des habits en fibres naturelles qui respirent), de garder une température ambiante agréable et pas trop chaude, ainsi que de consommer des boissons fraîches. Tout ceci va aider à améliorer les symptômes vasomoteurs, donc à conseiller, bien que souvent on n'obtient que des résultats médiocres sur les bouffées de chaleur. A noter également qu'on n'a pas d'études scientifiques pour soutenir ces méthodes de « refroidissement ». (3,4,46)

Souvent on recommande aussi d'éviter certains facteurs déclenchants, comme par exemple l'alcool, la nourriture épicée ou encore l'alimentation ou les boissons chaudes. Bien que ces facteurs semblent avoir un lien logique avec des sensations de chaleur, il n'existe pas d'études scientifiques qui appuient cette hypothèse. (46)

Bien que l'exercice apporte des bienfaits à la santé de manière générale, l'activité physique en soi ne réduit ni la fréquence, ni l'intensité des symptômes vasomoteurs chez les patientes péri- ou postménopausées. (46,47)

Par contre, une perte de poids pourrait être associée à une diminution de bouffées de chaleur et peut donc toujours être encouragée à la ménopause. (41,46)

1.3.2. Traitement hormonal substitutif

Un traitement hormonal avec estrogènes seuls, ou en combinaison avec de la progestérone chez des femmes avec un utérus intact, s'avère être le traitement le plus efficace sur les symptômes vasomoteurs. On préconise des posologies basses, voire très basses, qui provoquent moins d'effets secondaires que les dosages plus élevés. (2–4,26)

Un traitement hormonal transdermique devrait toujours être considéré en premier, vu l'augmentation du risque d'évènements thrombo-emboliques que comporte la voie orale, d'autant plus chez les femmes qui souffrent d'hypertension, d'hypercholestérolémie ou qui sont à risque de faire une lithiase vésiculaire. (2–4,26)

Indications

L'instauration d'un traitement hormonal a plusieurs indications (Tableau 5). (2–4,26)

Tableau 5 : Indications à l'instauration d'un THS

Signes vasomoteurs modérés à sévères en relation avec la périménopause
Signes uro-génitaux modérés à sévères en association avec la périménopause
Prévention de l'ostéoporose en postménopause
Hypoestrogénie précoce

Aussi, les troubles du sommeil et l'instabilité psychique en rapport avec l'insuffisance ovarienne devraient être pris en compte, d'autant plus si la femme perçoit une altération de la qualité de vie. (2,26)

Contre-indications

Un THS ne devrait pas être prescrit dans certaines situations (Tableau 6). (2–4,26)

Tableau 6 : Contre-indications à l'instauration d'un THS

Cancer hormono-dépendant ; cancer du sein et cancer de l'endomètre
Antécédent familial du premier degré de cancer hormono-dépendant
Hyperplasie endométriale non traitée ou saignement vaginal non expliqué
Maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral (AVC), pathologie thrombo-embolique ou risque élevé d'événements thrombo-emboliques
Pathologie active du foie ou insuffisance hépatique sévère
Démence
Porphyrie cutanée
Hypertriglycémie

Risques et effets secondaires

Les risques d'un traitement hormonal substitutif correspondent en fin de compte aux contre-indications du THS (Tableau 6), notamment un risque de cancer hormono-dépendant, d'événements cardio-vasculaires ou thrombo-emboliques, mais un THS peut également provoquer certains effets secondaires plus fréquents et plus communs (Tableau 7). (26)

Tableau 7 : Effets secondaires d'un THS

Réactivation d'une endométriose
Aggravation de migraines, apparition de céphalées
Croissance de léiomyomes
Nausées et ballonnements
Prise de poids
Rétention d'eau
Sautes d'humeur
Métrorragies
Tension mammaire
Pathologies de la vésicule biliaire

Quand initier un THS

En ce qui concerne l'initiation d'un traitement hormonal, il est important de respecter la fenêtre thérapeutique. En effet, le rapport bénéfice/risque est favorable chez les femmes, sans contre-indications à un THS, de moins de 60 ans ou chez qui les symptômes de la ménopause durent depuis moins de 10 ans. Cependant, il faudrait éviter d'initier un THS chez une femme après 60 ans ou 10 ans après la ménopause vu que le rapport bénéfice/risque semble moins favorable dû à une augmentation du risque de pathologies coronariennes, d'AVC, de thromboses veineuses profondes (TVP), d'embolies pulmonaires (EP) et de démence. (2,20,21,26)

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comprend un examen clinique complet, notamment un examen des seins, la recherche de facteurs de risque cardio-vasculaires, une prise de sang avec glycémie à jeun et bilan lipidique, ainsi qu'une mammographie bilatérale et comparative. (2,20,21,26)

Durée et arrêt du THS

De manière générale, il est important de respecter l'utilisation de la dose minimale effective et pour la durée la plus courte. (2–4,26) Longtemps on parlait d'un traitement maximal de 5 ans. Néanmoins, certaines patientes peuvent souffrir de bouffées de chaleur sur une période prolongée avec un impact sur la qualité de vie. Il est donc indiqué de discuter au cas par cas en accord avec la patiente, d'un traitement qui pourrait dépasser les 5 ans. (34,35)

Il n'existe pas de consensus en ce qui concerne l'arrêt du traitement hormonal afin de prévenir des signes récurrents qui surviennent en moyenne dans 50% des cas, indépendamment de l'âge de la patiente ou de la durée du traitement. Une décision partagée et basée sur les préférences individuelles entre un arrêt brutal ou une diminution progressive des doses par un schéma dégressif peut être soutenue. Il n'est pourtant pas recommandé d'imposer une limite d'âge, par exemple 65 ans, pour l'arrêt d'un THS vu que certaines femmes après l'âge de 65 ans auront encore des symptômes qui nécessiteront peut-être un traitement hormonal. La décision de continuer un traitement hormonal substitutif doit ainsi être individuelle et basée sur les symptômes de la femme et la balance bénéfice/risque. (2–4,26)

Suivi

Le suivi vise à réévaluer l'indication d'un traitement hormonal (Tableau 5) ainsi qu'à éliminer d'éventuelles nouvelles contre-indications au THS (Tableau 6). Il est donc recommandé d'exclure une pathologie du pelvis, notamment une hyperplasie endométriale ou un cancer de l'endomètre chez les patientes présentant des métrorragies et qui prennent un traitement hormonal, ainsi que de faire un dépistage du cancer du sein et de rechercher des facteurs de risque cardio-vasculaires. Il ne faut pas non plus oublier d'évaluer régulièrement la tolérance et l'efficacité du traitement, rechercher les signes de surdosage (tension mammaire, règles abondantes, nausées, prise de poids avec gonflement) ou de sous-dosage (réapparition du syndrome climatérique). (2,28)

Molécules

Une **monothérapie par estrogènes** est contre-indiquée si la femme n'est pas hystérectomisée en raison du risque de cancer de l'endomètre. La voie transdermique est toujours à préférer à la voie orale. Aussi, les molécules à base d'estradiol devraient être favorisées par rapport aux molécules à base d'estriol. (2–4,26)

Un traitement à base de **progestérone seule** n'a que peu d'évidences scientifiques pour soutenir son utilisation dans le traitement des symptômes vasomoteurs. Elle est généralement associée à l'estrogène pour prévenir l'hyperplasie endométriale et le cancer de l'endomètre chez les patientes sans hystérectomie. On va préférer un traitement à base de progestérone micronisée qu'on peut donner de manière cyclique pendant minimum 12 jours par mois (par exemple 200 mg) ou de manière continue à un dosage moindre (par exemple 100 mg). (2–4,26) En effet, il a été démontré qu'un traitement oral à base de progestérone micronisée protégeait suffisamment l'endomètre si on le donne de manière séquentielle, donc 12 à 14 jours par mois à une posologie de 200 mg. Un traitement par voie vaginale protégerait également l'endomètre si on le donne au moins 10 jours par mois (par exemple 45 mg par jour ou 100 mg tous les deux jours). Par contre, la progestérone par voie transdermique ne protégerait pas assez l'endomètre si on donne un traitement estrogénique en parallèle. (48)

L'**association estrogènes-progestérone** est indiquée chez les femmes sans hystérectomie. Les estrogènes vont soulager les bouffées de chaleur et la progestérone va protéger l'endomètre des répercussions estrogéniques. (2–4,26) Le traitement peut être donné selon un **schéma séquentiel « avec règles »** où l'on prescrit un estrogène du 1^{er} au 25^e jour du mois, le progestatif sera prescrit au moins 12 jours en 2^{ème} partie du cycle, par exemple du 14^e au 25^e jour. Ensuite, le THS est interrompu le reste du mois et c'est à ce moment que survient l'hémorragie de privation. L'alternative serait un **schéma combiné continu « sans règles »**, où on prescrit un estrogène combiné à un progestatif à demi dose sans interruption. (2,26)

Un traitement à base de **testostérone** n'a que peu d'évidences scientifiques pour soutenir son utilisation dans le traitement des symptômes vasomoteurs. (3,4)

La **tibolone** est une molécule avec des propriétés estrogéniques, progestatives et androgéniques. Elle est moins efficace sur les symptômes vasomoteurs qu'un traitement hormonal classique et n'est pas recommandée en association d'un tel traitement. (2–4) La tibolone a des effets indésirables similaires au THS classique, notamment un risque augmenté de cancer du sein et de l'endomètre ainsi que d'accidents thrombo-emboliques, donc à utiliser avec prudence. (49)

Un **traitement hormonal combiné « bio-identique »** correspond à des médicaments composés d'estrogènes, de progestérone ou d'autres hormones synthétiques, identiques sur le plan chimique aux hormones naturelles. C'est un traitement à la mode, mais il ne faut pas confondre « bio-identique » avec sécurité, car il s'agit quand-même d'hormones, avec des risques et effets secondaires, sans parler d'un coût non négligeable. La différence avec un traitement hormonal classique est qu'il n'y a pas de mesures de contrôle par les autorités de santé, ni de notice. Les femmes se rassurent ainsi erronément avec un traitement « naturel », qu'elles peuvent par exemple obtenir par internet, sans notice pour les effrayer. Que ce type de traitement soit effectivement sans risques, notamment en ce qui concerne le risque de cancer, semble peu probable vu que même les hormones naturelles du corps de la femme ont une influence sur le risque du cancer. Ainsi, un traitement hormonal « bio-identique » n'a que peu d'évidences scientifiques pour soutenir son utilisation dans le traitement des symptômes vasomoteurs. (3,4,26) La plupart des recommandations sont contre ces thérapies (9,26–28,50,51) et aux États-Unis ils essaient même de restreindre légalement leur utilisation car, entre autres, des études ont montré qu'il existait une grande variabilité dans la quantité des principes actifs entre les différentes gélules d'un même paquet. (52)

1.3.3. Traitements médicamenteux non hormonaux

Les traitements non hormonaux sont à considérer chez les patientes qui présentent des plaintes fonctionnelles invalidantes, mais qui ne veulent ou ne peuvent pas bénéficier d'un traitement hormonal. (2,46)

Les traitements non hormonaux efficaces sur les symptômes vasomoteurs incluent les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*, SSRI), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRIs), la clonidine et la gabapentine. (1–4,26,28,46)

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comprennent nausées, sensation vertigineuse, bouche sèche, nervosité, constipation, somnolence, sueurs et dysfonction sexuelle. De manière générale, ceux-ci peuvent être résolus avec le temps et l'adaptation de la posologie. (3,4)

La paroxétine (7,5 mg par jour, voire 10-25 mg/j), est la molécule non hormonale qui a le plus de preuves scientifiques pour soulager les symptômes vasomoteurs en rapport avec la ménopause. (46) Les autres SSRI qui peuvent être utilisés sont le citalopram, l'escitalopram, la sertraline et la fluoxétine. (3,4,46)

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les effets secondaires des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline sont les mêmes que ceux des SSRI (nausées, sensation vertigineuse, bouche sèche, nervosité, constipation, somnolence, sueurs, dysfonction sexuelle) et peuvent également être résolus le plus souvent avec le temps et l'adaptation des doses. (3,4)

La venlafaxine (37,5-75 mg par jour) montre des résultats significatifs sur la réduction du nombre de bouffées de chaleur, notamment à une posologie de 75 mg par jour. Bien que moins efficace qu'un traitement estrogénique, il s'agit d'une alternative thérapeutique à considérer si on est en présence de contre-indications à un THS. (46,53)

Clonidine

La clonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques de type alpha-2, la posologie recommandée est de 0,1 mg par jour. Elle est à considérer chez les patientes réfractaires aux autres traitements non hormonaux. Les effets secondaires comprennent une bouche sèche, de l'hypotension orthostatique, des étourdissements, des céphalées, une sensation vertigineuse, une sédation, de la fatigue et de la constipation. Il faut aussi être prudent lors de l'arrêt du médicament qui doit se faire par paliers, car un arrêt brutal de la clonidine peut faire monter la tension artérielle de manière significative. (2–4,46)

Gabapentine

La gabapentine (900-2400 mg/j) est un dérivé de l'acide γ -aminobutyrique. Son mécanisme d'action est inconnu, mais des études montrent qu'elle peut aider à réduire les bouffées de chaleur. Il est recommandé de considérer la gabapentine pour les femmes qui ont des troubles du sommeil dus aux symptômes vasomoteurs. La pregabaline (150-300 mg/j) réduit également les bouffées de chaleur. Il faut prévenir les patientes que ces molécules peuvent provoquer des idées ou comportements suicidaires inhabituels. Les autres effets secondaires pour la gabapentine sont fatigue, sensation vertigineuse, troubles de l'équilibre ou de la coordination et des œdèmes périphériques. Pour la pregabaline, on peut remarquer des troubles de la mémoire ou de la concentration. (2–4,46,54)

Béta-alanine

La béta-alanine aurait un effet sur les phénomènes de vasodilatation périphérique et pourrait ainsi soulager les signes vasomoteurs en relation avec la ménopause. Ce traitement est administré à une posologie de 400 à 800 mg par jour par voie orale, par cures de 5 à 10 jours, jusqu'à inhibition des bouffées de chaleur, à répéter le cas échéant. Cependant, notre recherche n'a pas retrouvé d'études traitant cette molécule. (55)

Antagonistes des récepteurs neurokinine 3

Ces dernières années, des études ont analysé une nouvelle voie thérapeutique non hormonale pour les bouffées de chaleur ; il s'agit du blocage pharmacologique des récepteurs de neurokinine B. Plusieurs études pilotes, expérimentales ou sur modèle animal, ont tenté de démontrer le mécanisme de ce type de molécules. (56–59)

En 2017, une étude publiée dans le Lancet analyse l'effet des antagonistes des récepteurs de neurokinine 3 (NK3) sur des femmes postménopausées en bonne santé avec plus de sept bouffées de chaleur par jour et n'ayant pas bénéficié d'une autre thérapie pour le soulagement des symptômes vasomoteurs les 8 semaines auparavant. Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle contre placebo, avec 40 mg d'antagonistes de NK3 en prise orale deux fois par jour pendant 4 semaines, puis « *wash-out et cross-over* » et les résultats sont très intéressants. En effet, le blocage pharmacologique de la neurokinine B avec un antagoniste des récepteurs NK3 améliore les symptômes vasomoteurs de manière non hormonale. De plus, d'autres symptômes de la ménopause sont améliorés par cette thérapie, notamment le sommeil, la fatigue et l'irritabilité. Les effets secondaires sont, de manière générale, assez faibles, mais nous attendons maintenant d'autres études à ce sujet pour approfondir les connaissances scientifiques. En tout cas il semblerait que cette nouvelle voie pourrait être une alternative prometteuse non hormonale. (60)

1.3.4. Thérapies alternatives

Le fait que les signes vasomoteurs peuvent perdurer sur de nombreuses années incite à considérer des alternatives thérapeutiques au traitement hormonal. A ce sujet, de multiples études ont été réalisées, malheureusement pas toujours avec des résultats significatifs.

Il y'a notamment un manque d'évidences scientifiques pour démontrer les bienfaits de certaines thérapies alternatives sur les symptômes vasomoteurs, par exemple en ce qui concerne l'actée à grappe noire, les acides gras oméga, le trèfle rouge, la vitamine E et les thérapies du corps et de l'esprit. (2,46,47)

La **phytothérapie**, notamment les compléments alimentaires à base de soja ou certaines herbes médicinales comme l'actée à grappe noire (*black cohosh*, aussi connu sous le nom de *cimicifugae*), n'est pas recommandée pour soulager les symptômes vasomoteurs en association avec la ménopause car il y'a un manque d'évidences scientifiques suite à des résultats peu consistants dans les études. (2–4,61,62)

Pour rappel, les phytoestrogènes sont des substances à base de plantes, qui peuvent se fixer sur les récepteurs d'estrogènes et qui ont une activité estrogène et anti-estrogène faible. (3,4,6) Il ne faut pas non plus oublier qu'une telle thérapie peut avoir des interactions médicamenteuses avec certains traitements et peut également avoir des effets secondaires propres, notamment au niveau digestif. (63) Bien qu'un traitement court de moins de 3 ans à base de soja ne semble pas augmenter le risque d'hyperplasie endométriale ou de cancer endométrial, il est recommandé que les femmes qui ont un antécédent personnel ou un fort antécédent familial d'un cancer hormono-dépendant n'utilisent pas de thérapies à base de soja. (2,64) A noter également qu'un traitement à base de soja ne semble pas prévenir la perte osseuse en postménopause. (65)

Les **techniques de relaxation**, dont la respiration contrôlée et rythmée, ne sont pas non plus recommandées vu qu'elles n'apporteraient pas de bénéfices sur les symptômes vasomoteurs, ni en question de fréquence, ni en question de sévérité. (46,66,67)

Bien que certaines études retrouvent des résultats positifs, entre autres sur les bouffées de chaleur, il est peu probable que le **yoga** puisse soulager les effets vasomoteurs associés à la ménopause et donc pas à recommander. (46,68)

L'**acupuncture** n'est pas recommandée pour le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause (46,69) bien que certaines études trouvent une amélioration sur la sévérité des bouffées de chaleur. (70)

Par contre, une **thérapie cognitivo-comportementale** est recommandée chez les patientes avec des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause. (46) Les différentes études montrent des résultats positifs, mais il faut tout de même considérer le contexte, car les patientes ne seront pas toutes d'accord avec une telle prise en charge et il faut également la disponibilité de thérapeutes adéquats et qualifiés. Il s'agit en tout cas d'une alternative thérapeutique à considérer, d'autant plus qu'elle n'entraîne ni risques ni effets secondaires, ce qui est notamment intéressant s'il y'a une contre-indication à un traitement hormonal. (71–73)

L'implication de l'**hypnose** est également recommandée dans la prise en charge des bouffées de chaleur et semble prometteuse, bien que les résultats soient presque trop beaux pour être vrais. Bien qu'on retrouve une nette amélioration des *flushes*, il faut se demander si l'hypnose peut trouver une place dans la vie de tous les jours. D'un côté, il faut que la patiente soit ouverte à une telle prise en charge, mais il faut aussi la disponibilité de thérapeutes qualifiés. En tout cas ce qui est sûr c'est qu'il s'agit d'une option thérapeutique intéressante. (46,74)

Retenons que ces différentes thérapies alternatives, en dehors de la phytothérapie, ne présentent pratiquement pas d'effets secondaires et apportent un bénéfice certain au bien-être physique et mental. Il ne faut pas sous-estimer l'effet placebo dans ce type de thérapies, mais il s'agit définitivement d'une option thérapeutique et vaut au moins la peine d'être considérée. Ces alternatives peuvent sans aucun doute, dans des cas individuels, apporter de bons résultats.

2. *Symptômes uro-génitaux*

Les symptômes uro-génitaux, contrairement aux bouffées de chaleur, ne font qu'empirer avec le temps et peuvent avoir de nombreuses répercussions sur la qualité de vie, notamment chez les patientes qui sont encore sexuellement actives et affecter leur couple. Ces dernières années on a acquis des nouvelles connaissances à ce sujet, surtout en ce qui concerne le traitement.

Ces symptômes sont rapportés par 10 à 40 % des femmes et incluent d'une part, une atrophie vulvo-vaginale pouvant se caractériser par une sécheresse vaginale, un écoulement, un prurit ou une dyspareunie et d'autre part, par des dysfonctions sexuelles avec notamment des troubles de la libido. (2-4)

En principe, toutes les femmes après la ménopause sont concernées par l'évolution vers une atrophie vulvo-vaginale, mais seulement peu d'entre elles vont rapporter ces plaintes fonctionnelles. Des études ont montré qu'une grande majorité de femmes souffrait des symptômes d'atrophie, mais peu osent consulter à ce sujet voire se laisser traiter. Certaines par manque de connaissances (« c'est normal avec l'âge »), d'autres par gêne d'en parler, d'autres encore par méfiance des produits, surtout en ce qui concerne le risque de cancer. (75-77)

A priori, l'atrophie vulvo-vaginale n'est pas assez rapportée par les femmes, pas assez diagnostiquée par les médecins et donc pas assez traitée. Il est possible que les femmes ne se rendent pas compte qu'il s'agit d'un problème chronique qui peut avoir un impact sur leur qualité de vie et sur leur vie sexuelle et qu'elles pourraient bénéficier d'un traitement pour y remédier. Afin d'optimiser la prise en charge des patientes plus âgées, le médecin généraliste devrait informer les patientes, les aborder à ce sujet de manière régulière, leur expliquer la complexité des symptômes, les encourager à demander de l'aide et à adhérer à un traitement le cas échéant. (78,79)

2.1. Atrophie vulvo-vaginale

L'atrophie vulvo-vaginale est une conséquence directe de la chute d'estrogènes au moment de la ménopause et touche ainsi théoriquement toutes les femmes. A noter qu'aux États-Unis on ne parle plus d'atrophie vulvo-vaginale (*vulvo-vaginal atrophy*, VVA), mais de syndrome génito-urinaire de la ménopause (*genitourinary syndrome of menopause*, GSM). En effet, on a pu démontrer que l'atrophie vulvo-vaginale ne concernait qu'une partie du manque en estrogènes. Ainsi, le terme GSM inclut toutes les parties anatomiques de la femme ; le vestibule, l'orifice inférieur du vagin, le clitoris et le vagin. (80)

Les signes uro-génitaux modérés à sévères sont une indication à l'instauration d'un traitement hormonal substitutif, mais on peut également préconiser un traitement non hormonal. (2,26)

Une hormonothérapie par **estrogènes en prise orale** est recommandée chez des femmes qui ont des symptômes vasomoteurs et des symptômes uro-génitaux. (2–4,26) Cependant, un traitement local par **estrogènes par voie vaginale** semble être le traitement le plus efficace sur les symptômes uro-génitaux, recommandé pour soulager les symptômes en association avec une atrophie vaginale chez des patientes sans signes vasomoteurs. (2–4,26) L'effet d'une thérapie estrogénique locale est bien établi et ne retrouve pas de risques notables. Ainsi, même après un cancer du sein, une très faible dose d'estrogènes par voie vaginale serait *à priori* acceptable (81,82) et on sait que même une toute petite dose d'estrogènes va avoir un effet positif sur les symptômes cliniques en relation avec la ménopause. (2,26)

L'**ospemifene**, un nouveau SERM, peut être envisagé lors d'une dyspareunie modérée à sévère. Une prise orale de 60 mg par jour semblerait réduire la sévérité de la sécheresse vaginale. Néanmoins, son utilisation doit être prudente, car non dépourvue de risques. En effet, ce SERM peut parfois causer des caillots sanguins et être responsable d'EP, de TVP, d'AVC ou d'infarctus du myocarde (IDM). Les autres effets secondaires plus fréquents sont l'apparition de bouffées de chaleur, un écoulement vaginal, des spasmes musculaires et des sueurs. *A priori*, il n'y aurait pas d'effet sur le sein, mais cette réelle absence de risque reste à être démontrée par d'autres études scientifiques. (2–4,83–87)

La supplémentation en **phytoestrogènes par voie orale** pourrait avoir un effet positif sur la sécheresse vaginale, mais on manque de données scientifiques pour recommander cette option thérapeutique. Il en est de même en ce qui concerne les autres herbes médicinales. A noter que les patientes avec un antécédent personnel ou avec une forte histoire familiale de cancer hormono-dépendant, ne devraient pas avoir recours à des thérapies systémiques à base de soja. (2–4,6,61) Cependant, les **isoflavones de soja** peuvent être utilisées en **gel vaginal** et montrent des résultats satisfaisants en question de sécheresse vaginale et de dyspareunie. (88,89)

La prastérone, ou **déhydroépiandrostérone (DHEA)**, en administration quotidienne intravaginale, a également montré des effets sur la dyspareunie sévère et la sécheresse vaginale en relation avec la ménopause. (26,90)

Ce qui est intéressant, c'est qu'un traitement local sans hormones montre également de très bons résultats sur la sécheresse vaginale et la dyspareunie. Il existe des **lubrifiants et des agents humidifiants vaginaux à base d'eau ou de silicone**, à choisir selon la préférence individuelle de la patiente. Ce traitement va pouvoir soulager les plaintes des femmes qui ne produisent pas assez de sécrétions vaginales, afin de rendre l'activité sexuelle plus agréable. (2–4)

Un **gel vaginal à base d'acide hyaluronique** serait également une bonne alternative thérapeutique à un traitement hormonal. Lors d'une étude le comparant à un gel vaginal à base d'estrogènes, l'acide hyaluronique a tout aussi bien diminué les symptômes en lien avec la sécheresse vaginale, sans différences significatives. (91)

Chez les patientes qui présentent une douleur surtout à la pénétration pendant les rapports sexuels, une **application locale de lidocaïne** au niveau du vestibule de la vulve semblerait montrer de bons résultats, avec *à priori* pas de répercussions en question de perte de sensibilité à long terme chez la femme, ni de troubles sensitifs chez le partenaire lors du rapport. (92,93)

Une toute nouvelle voie thérapeutique s'ouvre depuis peu aux patientes souffrant d'atrophie vulvo-vaginale ; il s'agit d'un **traitement local du vagin par laser** (Figure 2, (94)). Cette alternative thérapeutique pourrait, par exemple, intéresser les femmes qui sont catégoriquement contre un traitement hormonal ou qui ne sont pas satisfaites, soit par les résultats thérapeutiques des traitements oraux ou locaux, soit par les contraintes que ceux-ci engendrent. Plusieurs études ont été réalisées pour voir l'efficacité et la sécurité de cette technique et les résultats sont satisfaisants. Cette technique serait pratiquement indolore et peut être réalisée de manière ambulatoire. Les résultats sont objectivement (histologiquement) (

Figure 3, (95)) et subjectivement (à l'aide d'échelles visuelles analogiques) significatifs en question d'atrophie, mais aussi en question de fonction sexuelle et de qualité de vie. On utilise en général un laser au dioxyde de carbone (CO₂), car les ondes entrent dans le spectre infrarouge et sont fortement absorbées par l'eau. Ainsi, ces ondes n'ont qu'une efficacité très superficielle, approprié pour le traitement local du vagin. Le laser va engendrer la formation de collagène et de matrice extracellulaire, ce qui fait que l'épaisseur de l'épithélium augmente (Figure 2). Des effets secondaires ou des complications n'ont pas été rapportés, mais il s'agit d'une méthode récente et on n'a pas encore beaucoup de recul, donc c'est une alternative thérapeutique à considérer avec prudence. (94–98)

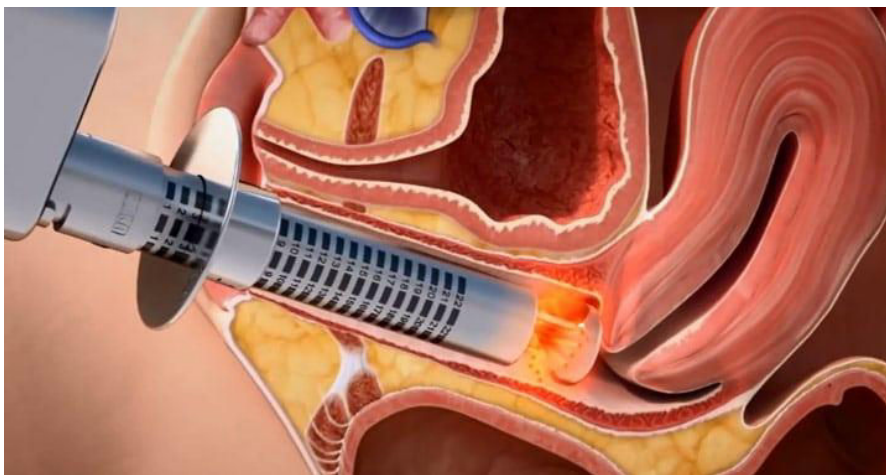


Figure 2 : Utilisation d'un laser CO₂ à l'aide d'une sonde vaginale

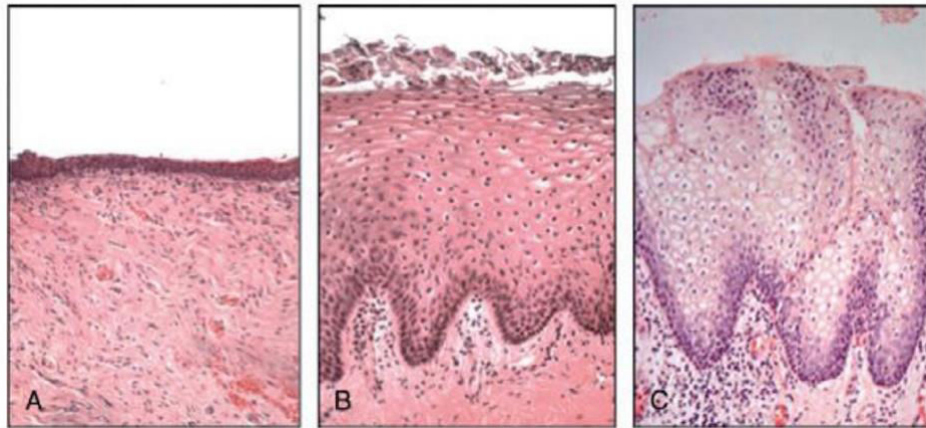


Figure 3 : Résultats histologiques sur la muqueuse vaginale d'un traitement par laser CO2

- (A) Épithélium vaginal atrophique chez une patiente postménopausée avant le traitement par laser CO2 fractionné
 (B) Épithélium vaginal de la même patiente après deux mois de traitement par laser
 (C) Épithélium vaginal normal d'une femme en âge de procréer en comparaison

A noter qu'à priori, les effets bénéfiques du traitement au laser au niveau vaginal peuvent persister pendant deux ans, mais l'efficacité commencerait à diminuer à partir de 18 mois et souvent il y aurait nécessité de refaire un cycle de traitement. (99)

2.2. Dysfonctionnement sexuel

La **testostérone** peut être prise en considération chez des patientes ménopausées qui présentent des dysfonctions sexuelles suite à un trouble de la libido. On préconise un traitement de 3 à 6 mois, en surveillant les signes et symptômes d'un excès en androgènes. S'il n'y a pas d'amélioration sur les symptômes cliniques après un traitement de 6 mois, il est recommandé d'arrêter le traitement. Dans le cas contraire, il peut être poursuivi à condition de surveiller les signes de surdosage en androgènes tous les 6 mois. Par contre, il n'est pas recommandé de prescrire systématiquement de la testostérone ou de la DHEA chez des femmes qui présentent des taux en androgènes bas, notamment chez les femmes avec une ménopause induite par chirurgie. (100) L'efficacité et la sécurité de la testostérone à une posologie de 150 à 300 mg par jour chez les patientes avec une baisse de libido avait déjà été testée dans le passé. Les résultats montrent une amélioration, surtout avec 300 mg de testostérone, avec comme effet secondaire principal une croissance pileuse involontaire. (101,102) D'autres études ont montré que l'utilisation de testostérone en gel local semblait apporter une certaine sécurité sur le plan cardio-vasculaire tout en augmentant le désir sexuel. (103,104)

Le **sildenafil**, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, est responsable d'une augmentation du flux sanguin vers le pelvis, le clitoris et le vagin, de manière similaire à l'effet sur les hommes dans le traitement des dysfonctions érectiles. (105) Les anciennes données semblent ne pas retrouver d'amélioration sur les troubles sexuels, mais une étude plus récente rapporte un effet bénéfique sur l'excitation, le désir et la satisfaction sexuelle, avec comme effets secondaires des céphalées, des *flushs* et des changements de vision. (106)

A noter que l'**escitalopram**, un SSRI qui peut être utilisé pour le traitement de symptômes vasomoteurs, ne semble pas affecter les fonctions sexuelles chez les femmes ménopausées. (107)

2.3. Signes urinaires

A la ménopause, les femmes sont plus à risque de faire des **infections uro-génitales** à répétition dues à une flore vaginale qui devient plus alcaline. (3,4)

Un traitement hormonal oral ne semble pas avoir d'effet préventif sur les **infections urinaires récidivantes**, par contre, un traitement hormonal vaginal à base d'estrogènes pourrait diminuer le nombre d'infections urinaires. (108–110)

En ce qui concerne l'association entre **incontinence urinaire** et ménopause, les avis divergent. Il faut déjà noter qu'il est difficile de faire la différence entre les effets de la ménopause en soi, ou tout simplement les répercussions dues à l'avancement en âge et d'éventuelles grossesses. Il faut savoir que la rééducation du périnée après un accouchement n'est devenue systématique que dernièrement. Ainsi, de nombreuses femmes n'ont pas bénéficié d'une telle prise en charge, et souffrent notamment d'incontinence urinaire.

De manière générale, il y'a une tendance à dire qu'il n'y a pas d'association significative entre stade de la ménopause et incontinence urinaire, ainsi la périménopause ne semblerait pas aggraver les symptômes d'incontinence urinaire chez la plupart des femmes qui présentent déjà une incontinence avant la transition. Les effets d'un traitement hormonal sont très variables selon le type d'incontinence et la voie d'administration du traitement. Retenons qu'un traitement hormonal oral n'apporterait *à priori* pas d'effets bénéfiques sur une incontinence de stress, peut même l'aggraver et qu'un traitement hormonal vaginal pourrait avoir des effets bénéfiques sur les symptômes d'une vessie hyperactive. (26,111–113)

3. *Troubles du sommeil et ménopause*

Les troubles du sommeil, ainsi que la fatigue engendrée, sont fréquents et à ne pas négliger, car ils semblent faire partie des facteurs les plus incriminants lorsqu'on parle d'altération de la qualité de vie en relation avec les symptômes de la ménopause. (114) Il s'agit en général d'une complication des effets vasomoteurs. En effet, les bouffées de chaleur peuvent être très invalidantes tout comme les sueurs, surtout nocturnes et peuvent entraîner des insomnies. Si bien entendu la patiente souffrait déjà d'insomnie avant la ménopause, ces changements hormonaux risquent d'aggraver la situation. (115)

Il faudrait donc toujours commencer en insistant sur une bonne **hygiène de vie et de sommeil**, éliminer tous les facteurs de risque favorisant l'insomnie et penser à proposer un calendrier de sommeil. (115)

Somnifère ou pas somnifère ? Cela reste un sujet délicat, car la prescription d'un hypnotique va sans doute faire dormir notre patiente, mais si les insomnies sont réellement dues aux bouffées de chaleur, on ne fait que traiter les complications au lieu de régler le problème à la source en engendrant parallèlement des effets secondaires non négligeables, comme par exemple la dépendance. De plus, vu que les signes vasomoteurs peuvent perdurer sur de nombreuses années, on devrait théoriquement prescrire un somnifère tout aussi longtemps. Pour certaines patientes il est encore et toujours plus anodin de se faire prescrire des somnifères, plutôt que d'adhérer à un traitement hormonal. Mais on a bien vu maintenant que plusieurs options thérapeutiques, également non hormonales, s'offrent à nous pour soulager le syndrome climatérique des patientes en péri-postménopause. Dans le cadre de troubles du sommeil en relation avec la ménopause, différentes molécules ont été étudiées. L'**escitalopram**, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, diminue les bouffées de chaleur et aurait des effets bénéfiques sur les insomnies et la qualité du sommeil. (116,117)

Un autre traitement alternatif qui améliorerait les troubles du sommeil serait la **combinaison de Valériane avec de la Mélisse**. (118)

La **gabapentine**, dont on ne connaît pas le mécanisme exact, semblerait être indiquée chez les patientes qui ont des troubles de sommeil dus aux effets vasomoteurs. (46,54)

Les **antagonistes des récepteurs neurokinine 3**, nouvelle voie thérapeutique explorée pour soulager les bouffées de chaleur, semblent également être efficaces sur le sommeil, la fatigue et l'irritabilité. (56,60)

L'**activité physique** peut légèrement améliorer la qualité de sommeil, les insomnies, ainsi que la dépression, mais devrait être pratiquée à distance de l'heure du coucher. (119)

L'**acupuncture** pourrait avoir un effet bénéfique sur les troubles du sommeil. Cependant, il existe différentes méthodes pour réaliser cette technique, rendant les résultats difficilement extrapolables à une population générale. Vu que cette alternative thérapeutique ne comporte pas d'effets secondaires et qu'un effet placebo n'est pas exclu, l'acupuncture pourrait de manière individuelle obtenir de bons résultats, si bien entendu la patiente adhère à ce type de traitement et en supposant la prise en charge par un thérapeute qualifié. (120,121)

Le **yoga** et des pratiques de relaxation et de méditation similaires peuvent avoir un effet bénéfique sur le sommeil et l'humeur et peuvent donc toujours être proposées. (68,119)

L'**hypnose** aurait également un effet bénéfique sur la qualité du sommeil chez les patientes en postménopause. Il s'agit donc d'une alternative thérapeutique intéressante à explorer, faut-il encore la disponibilité de thérapeutes qualifiés et la volonté de la patiente d'adhérer à ce type de thérapie alternative. (74)

4. Ménométrorragies

Commençons par quelques définitions : (Figure 4) les règles « normales » durent entre 3 et 6 jours avec une abondance de 50 à 80 mL. Les ménorragies correspondent à une augmentation de la durée ou de l'abondance des règles, on distingue entre polyménorrhées (règles anormales en questions de durée et d'abondance), hyperménorrhées, (règles de durée normale mais trop abondantes (> 80 mL)), macroménorrhées (règles trop longues (> 6 jours) mais d'abondance normale) et pollakiménorrhées (règles trop fréquentes, donc cycles rapprochés). Le terme métrorragie est utilisé pour qualifier des saignements génitaux survenant en dehors des règles. (122)

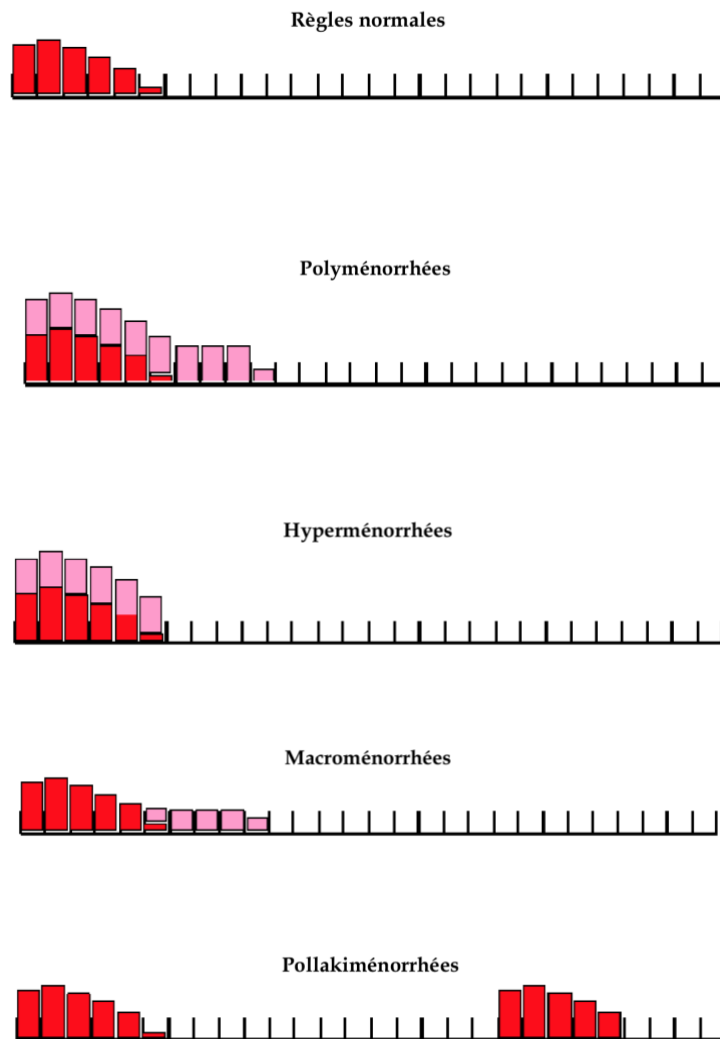


Figure 4 : Règles normales et différents troubles de saignements vaginaux

Les ménométrorragies au moment de la périménopause sont dues à l'insuffisance du corps jaune, notamment par chute du taux de progestérone. Plusieurs options thérapeutiques, médicales et chirurgicales, peuvent être prises en considération afin de remédier à ces « désagréments » : **l'implant intra-utérin à base de progestérone** et **l'hystérectomie**. Les résultats sont similaires sur la qualité de vie et sur la réduction de perte sanguine, mais l'ablation endométriale chirurgicale entraîne des risques per-opératoires et plus de complications à long terme. (123–125)

Les **contraceptifs oraux combinés à faible dose** peuvent être envisagés chez les femmes qui présentent des règles irrégulières ou abondantes au moment de la périménopause avec répercussion sur la qualité de vie. Ce traitement permet généralement d'éliminer les symptômes vasomoteurs et de rétablir un cycle régulier. Les contraceptifs oraux ont aussi d'autres avantages, notamment la protection contre le cancer de l'ovaire et de l'endomètre et augmentent également la densité osseuse. Un autre bénéfice à ne pas négliger est de ne pas se retrouver devant une grossesse involontaire. N'oublions cependant pas les contre-indications d'une contraception orale par estrogènes/progestérone qui sont un tabagisme actif, une pathologie du foie, un antécédent thrombo-embolique, une pathologie cardio-vasculaire, un cancer du sein, ainsi que des saignements vaginaux inexpliqués. Les formes à base de progestérone seule sont des alternatives thérapeutiques pour le traitement de ménorragies pendant la périménopause chez les patientes fumeuses ou à risque cardio-vasculaire. Bien qu'elle ne régule ni le cycle ni ne diminue le nombre de jours de saignement, la progestérone diminue le volume du flux menstruel. (1)

Passer d'une contraception orale hormonale à un traitement hormonal substitutif au moment de la périménopause doit être individualisé. En effet, après 1 an sans menstruations spontanées on est pratiquement certain d'une absence d'activité ovulatoire. Cependant, on ne peut tirer de conclusions sous pilule contraceptive vu qu'il s'agit d'une hémorragie de privation. Il faut savoir que les posologies en estrogènes et progestérone d'un THS n'ont pas été documentées pour prévenir une grossesse. Ainsi, une méthode pour évaluer une éventuelle activité ovulatoire serait d'arrêter la contraception orale et de la remplacer par une contraception mécanique et si les règles réapparaissent alors la pilule contraceptive peut être reprise. L'âge à la ménopause parmi les membres de la famille peut donner une idée de quand initier ce processus qui peut être répété annuellement jusqu'à ce que la femme ait atteint la ménopause. (1)

A noter que les ménorragies nécessitent une mise au point pour éliminer les **diagnostics différentiels** (Tableau 8), notamment des pathologies de l'utérus. Il faut donc toujours commencer par un examen clinique complet et systématique, exclure une grossesse ou une infection, notamment sexuellement transmissible, réaliser une échographie transvaginale pour éliminer une tumeur bénigne ou des polypes et discuter l'hystéroscopie. (1)

Tableau 8 : Étiologies des ménométrorragies

	Ménométrorragies au moment de la transition vers la ménopause	Ménométrorragies au moment de la ménopause
Étiologies	Troubles ovulatoires Pathologies utérines : fibrome, polype, adénomyose, cancer Iatrogène : THS, stérilet Pathologie cervicale : cervicite, cancer du col Étiologie infectieuse Fausse couche, môle, grossesse extra-utérine	Vaginite sénile (carence estrogénique) Ectropion Prolapsus génital Cancer du col Cancer vulvaire, cancer vulvo-vaginal Polype ou cancer de l'endomètre Tumeur ovarienne Vulvo-vaginite, atrophie, cervicite Hyperplasie/atrophie de l'endomètre THS mal conduit, estrogènes seuls Troubles de l'hémostase Lésion traumatique

5. *Maladies cardio-vasculaires et ménopause*

5.1. Généralités

La ménopause ne cause pas de pathologies chroniques, mais les femmes postménopausées ont une augmentation de risque pour certaines pathologies en association avec le vieillissement. Les risques cardio-vasculaires augmentent avec l'âge et constituent la première cause de mortalité chez les femmes postménopausées. Avant la ménopause, grâce à leur potentiel hormonal, les femmes ont un facteur protecteur contre ces risques. Ainsi, il vaut d'insister d'autant plus sur la prévention des facteurs de risque cardio-vasculaires chez les femmes ménopausées. (2)

Le temps d'imprégnation hormonal joue un rôle. Les femmes qui présentent une puberté tardive et une ménopause précoce présentent plus de risques de maladies cardio-vasculaires par rapport aux femmes qui présentent une puberté précoce et une ménopause tardive, bien que ces femmes courent plus de risques pour d'autres pathologies, notamment en ce qui concerne les cancers hormono-dépendants. (2)

Une étude de cohorte prospective a comparé le risque d'insuffisance cardiaque suivant l'âge au moment de la ménopause. Cette étude confirme l'idée précédente que les femmes qui présentent une ménopause précoce sont plus à risque de développer de l'insuffisance cardiaque et que le tabac aggraverait d'autant plus ce risque. (126)

Un lien éventuel entre le nombre et l'intensité des symptômes vasomoteurs et les risques cardio-vasculaires a bénéficié de nombreuses études. Certaines études disent qu'il n'y a pas de corrélation (127) et que la sévérité des symptômes vasomoteurs évaluée de manière subjective par les patientes en postménopause récente ne serait pas un bon prédicteur pour des signes d'artériosclérose. (128) Cependant, de manière générale, la tendance confirme l'hypothèse que les femmes qui présentent des symptômes vasomoteurs très tôt, sur une longue période et de manière soutenue seraient également les patientes qui sont plus à risque pour des complications cardio-vasculaires et devraient bénéficier d'une prévention adéquate et précoce. (40,129–131)

Les nouvelles données confirment également l'hypothèse qu'un début précoce des symptômes vasomoteurs est en relation avec une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et une diminution de la fonction endothéliale. (132) Ainsi, vu la grande probabilité d'un tel lien, bien que le mécanisme physiopathologique ne soit pas encore tout à fait compris, il serait donc recommandé de surveiller ces patientes et d'insister sur un bon dépistage des pathologies cardio-vasculaires. (133)

5.2. Risques cardio-vasculaires et THS

La majoration ou l'amélioration des risques cardio-vasculaires au moment de la ménopause par un traitement hormonal est un sujet très controversé. Pendant longtemps on pensait qu'un THS était protecteur au niveau cardio-vasculaire, mais l'étude WHI de 2002 semblait démontrer le contraire et depuis, de nombreuses études ont été réalisées à ce sujet. Retenons qu'on parle maintenant de fenêtre d'opportunité thérapeutique, où l'instauration d'un traitement hormonal au moment de la périménopause ou postménopause précoce (femmes < 60 ans ou ménopause < 10 ans), n'aurait pas d'effets négatifs, notamment sur le système cardio-vasculaire, mais probablement même des effets bénéfiques. (20,21)

La voie d'administration d'un THS joue également un rôle sur les risques cardio-vasculaires. Une étude récente a évalué le risque entre AVC et les différentes galéniques d'estrogènes. Les résultats retrouvent un risque augmenté d'AVC ischémique avec une hormonothérapie orale, pas de risques avec l'application transdermique et un risque réduit avec une application vaginale. (134) En ce qui concerne le risque thrombo-embolique, il semblerait qu'une application hormonale transdermique n'augmente pas le risque de faire des thromboses veineuses profondes, voire une embolie pulmonaire. (135)

Il faut retenir que s'il y'a indication et demande d'instauration d'un traitement hormonal substitutif en présence de facteurs de risque cardio-vasculaires, un traitement local transdermique ou par voie vaginale sera préféré à une prise orale. Par contre, la prévention des pathologies cardio-vasculaires n'est pas une indication à l'instauration d'un THS et ceci indépendamment de l'âge. (26)

6. *Cancers*

Le risque de cancer augmente avec l'âge, avec des facteurs environnementaux et des facteurs de prédisposition génétique, mais le temps d'imprégnation hormonale joue aussi un rôle. Il s'agit d'ailleurs de la peur principale des patientes lorsqu'on parle de THS. La ré-analyse de l'étude WHI après stratification en groupes d'âge, a retrouvé que finalement les femmes de moins de 60 ans n'avaient pas de risque augmenté de cancer du sein avec un traitement hormonal substitutif. Un THS, surtout à base d'estrogènes seuls, aurait même un effet positif. (136) L'étude de la mortalité suite à l'hormonothérapie à la ménopause, en se basant sur l'étude WHI après 18 ans de suivi, montre également que dans le groupe de 50 à 59 ans, les femmes qui avaient bénéficié d'un traitement à base d'estrogènes seuls avaient une mortalité significativement réduite en ce qui concerne le cancer mammaire. (29)

6.1. Cancer du sein

Un antécédent de cancer mammaire est une contre-indication à un traitement hormonal substitutif oral, théoriquement aussi sous forme locale, car les estrogènes vont être absorbés et passer dans le sang. Cependant, de nouvelles données rapportent qu'un traitement local par voie vaginale par estrogènes ne semble pas entraîner des risques notables et que même après un cancer hormono-dépendant, comme par exemple un cancer du sein, une très faible dose d'estrogènes par voie vaginale pourrait être acceptable. (81)

L'étude WHI a montré que l'ajout d'acétate de médroxyprogestérone pour la protection endométriale chez les femmes avec un utérus intact, augmentait le risque du cancer du sein de manière significative par rapport à un traitement hormonal à base d'estrogènes seuls. L'idée était alors de remplacer la progestérone avec un modulateur sélectif des estrogènes, en espérant obtenir les mêmes effets bénéfiques sur les symptômes vasomoteurs et la protection ostéoporotique, tout en gardant une protection endométriale suffisante et ceci sans augmenter le risque de cancer mammaire. Le SERM le plus étudié dans ce contexte est le bazédoxifène et effectivement, il s'agirait d'une alternative thérapeutique à considérer chez les patientes non hystérectomisées, bien qu'à utiliser avec prudence. (137–139)

Un SERM plus récent, l'ospemifene, a également montré des effets bénéfiques sur les symptômes vulvo-vaginaux, *à priori* sans augmenter le risque du cancer du sein. Cependant, il y'a nécessité d'obtenir plus de preuves scientifiques, comme des études sur le long terme, afin de s'assurer de la sécurité en question de risque de cancer mammaire, de thromboses ou d'évènements cardio-vasculaires de cette molécule. Il reste donc à voir s'il s'agit effectivement d'une alternative thérapeutique sûre, pouvant également être considérée chez les patientes aux antécédents de cancer du sein. (86)

Il faut noter que les patientes aux antécédents de cancer du sein souffrent d'une importante atrophie vulvo-vaginale avec répercussions sur leur sexualité, d'autant plus si elles sont sous inhibiteurs de l'aromatase. (140) Une nouvelle voie thérapeutique déjà abordée, serait le laser au CO2. Cette technique a été étudiée, entre autres, sur des patientes qui ont survécu à un cancer du sein, avec de bons résultats sur l'atrophie vulvo-vaginale. (141)

Il existe également l'hypothèse que l'origine de la douleur de dyspareunie se trouverait au niveau du vestibule vulvaire plutôt qu'au niveau du vagin même. Pour examiner cette hypothèse, une étude a comparé l'utilisation locale de lidocaïne aqueuse à 4% à du simple sérum physiologique chez des femmes ménopausées après un cancer du sein avec une dyspareunie modérée à sévère. Les douleurs ont été cartographiées à l'aide d'un coton tige et les solutions ont été administrées localement pendant 3 minutes au niveau du vestibule à l'endroit le plus sensible. Les résultats montrent que la lidocaïne diminue de manière significative les douleurs au niveau des différents points algiques. A noter qu'une douleur au niveau du vagin n'a été observée que rarement malgré une atrophie sévère. (92) Par la suite, la même équipe a mis cette idée en pratique (« *at home intervention* ») et les résultats montrent également une diminution des douleurs lors des rapports sexuels. Il s'agirait donc effectivement d'une alternative thérapeutique pour les femmes qui ressentent des douleurs surtout à la pénétration. (93)

6.2. Cancer de l'endomètre

Un traitement oral à base d'estrogènes seuls augmente le risque de cancer de l'endomètre chez les patientes avec un utérus intact. En effet, une monothérapie par estrogènes pendant 10 ans ou plus augmenterait le risque d'un cancer de l'endomètre de 9 à 10 fois et cette augmentation de risque perdurerait encore 5 ans après l'arrêt des estrogènes, voire même plus longtemps. Ainsi, ces patientes doivent bénéficier, s'il y'a indication à un traitement hormonal substitutif, d'un traitement combiné, avec des estrogènes et de la progestérone. (142)

Une étude a montré que le taux de cancer de l'endomètre était stable dans le temps de 1992 à 2002. Néanmoins, depuis 2002, il y'a eu une baisse de prescription des THS et on voit parallèlement une recrudescence des cancers de l'endomètre. Ceci pourrait indirectement démontrer l'effet protecteur de la progestérone sur l'endomètre. (143)

Une étude a examiné les différences entre type de progestérone, posologie et voie d'administration sur les effets protecteurs sur l'endomètre. Retenons qu'un traitement oral à base de progestérone micronisée protège suffisamment l'endomètre si on le donne de manière séquentielle, donc 12 à 14 jours par mois, avec une posologie de 200 mg. Un traitement par voie vaginale protégerait également l'endomètre si on le donne au moins 10 jours par mois (par exemple 45 mg par jour ou 100 mg tous les deux jours). Par contre, la progestérone par voie transdermique ne protège pas assez l'endomètre si on donne un traitement estrogénique en parallèle. (48)

7. *Ménopause précoce*

Par définition il s'agit d'une ménopause qui survient avant l'âge de 40 ans. Dans la plupart des cas il s'agit d'une ménopause induite de manière artificielle par chirurgie ou encore par chimio-radiothérapie, mais peut parfois aussi être naturelle. En plus des bouleversements hormonaux, ces femmes doivent gérer les répercussions psychologiques qui se manifestent en général de manière plus importante, car elles avaient peut-être encore un désir de grossesse, ou parce qu'elles associent ménopause à perte de féminité.

A noter que le tabac accélère la transition vers la ménopause d'environ 2 ans. (1,6) Les autres facteurs de risque pour une ménopause précoce sont un niveau socio-économique bas (6), l'exposition à l'arsenic (144), n'avoir jamais utilisé une contraception orale (145), un IMC bas (146), ainsi qu'un âge jeune de la mère à la ménopause. (147)

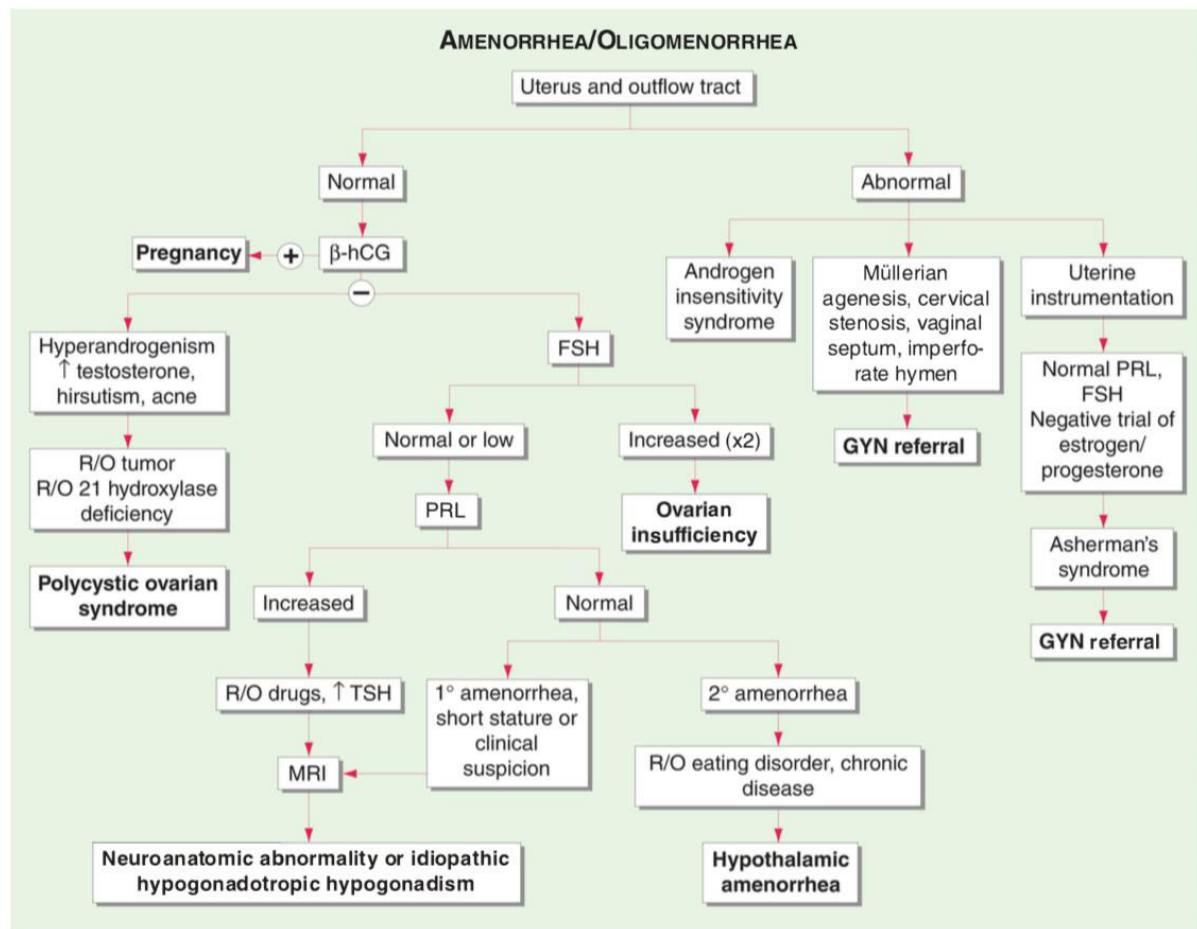
Les femmes qui présentent une ménopause précoce sont plus à risque pour certaines pathologies, notamment en ce qui concerne les événements cardio-vasculaires (24,126,132), mais aussi des troubles cognitifs sur le long terme (148) et la mortalité est également plus élevée. (25)

L'hypoestrogénie précoce est une indication à l'instauration d'un traitement hormonal (en l'absence de contre-indications) avec des résultats positifs sur les symptômes de la ménopause, mais aussi sur la prévention de la perte osseuse, la cognition, les sautes d'humeur et voire même sur les pathologies cardiaques. (26)

Dans les cas de suspicion de ménopause précoce, les bilans sanguins trouvent encore leur place. D'un côté pour confirmer le statut de ménopause biologique, mais surtout pour éliminer les éventuels diagnostics différentiels et pouvoir faire une prise en charge adéquate le cas échéant (Algorithme 2). (1)

Ainsi, devant une aménorrhée secondaire, il faut éliminer une grossesse (intra- ou extra-utérine), une hyperprolactinémie, un syndrome des ovaires polykystiques, une insuffisance ovarienne primaire, ainsi que des troubles de la thyroïde, notamment l'hypothyroïdie. (1,149)

Algorithme 2 : Conduite à tenir devant une aménorrhée



β -hCG=human chorionic gonadotropin ; FSH=follicle-stimulating hormone ; GYN=gynecologist ; MRI=magnetic resonance imaging ; PRL=prolactine ; R/O=rule out ; TSH=thyroid-stimulating hormone

8. *Ostéoporose*

L'ostéoporose est un thème vaste et complexe qui concerne malheureusement un grand nombre de femmes postménopausées. Il s'agit d'une complication de la ménopause qui est responsable de nombreuses fractures et d'altérations de qualité de vie que celles-ci engendrent. Le taux de fractures augmente après la ménopause, car directement lié aux taux d'hormones. Un traitement hormonal substitutif a un effet bénéfique sur la densité osseuse, mais il faut également considérer les autres facteurs de risque, les alternatives thérapeutiques, ainsi que le contexte.

L'ostéoporose correspond à une densité osseuse inférieure à 2,5 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne des adultes jeunes de même sexe, de même ethnie et en bonne santé, aussi connue sous le terme de « T-Score ». Ainsi, un T-Score inférieur à -2,5 DS, au niveau de la colonne lombaire, de la tête fémorale ou de la hanche, a été défini comme ostéoporose, sévère en cas de fracture. L'ostéopénie correspond à un T-Score entre -1 DS et -2,5 DS. Le « Z-Score » correspond à la comparaison des résultats individuels avec ceux d'une population de référence appariés selon l'âge et le sexe. Par exemple, une femme de 60 ans avec un Z-Score de -1 DS a un T-Score de -2,5 DS (

Figure 5). (1,150)

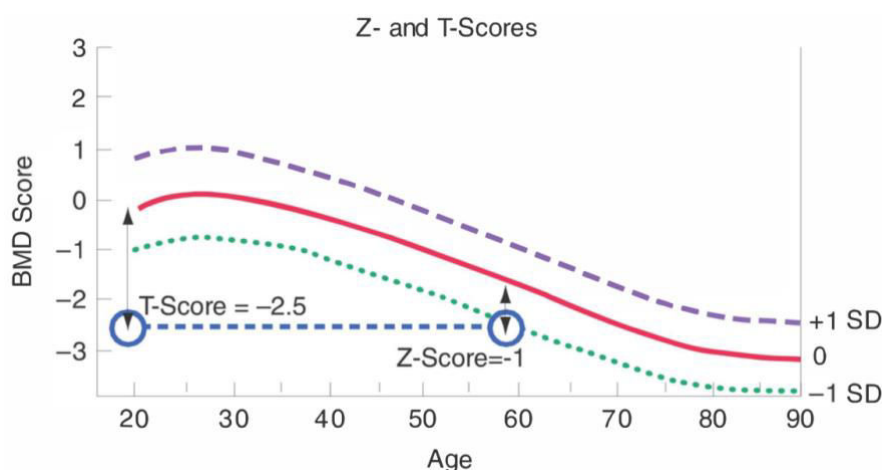


Figure 5 : Relation entre Z-Score et T-Score

BMD=bone mineral density, SD=standard deviation

Les fractures ostéoporotiques comprennent les fractures à l'âge adulte de tout os suite à un traumatisme égal ou inférieur à une chute de sa propre hauteur, en exclusion des os des doigts, des orteils, du visage et du crâne. (1)

Il existe de nombreux facteurs de risque qui prédisposent aux fractures (Tableau 9). (1,151)

Tableau 9 : Facteurs de risque pour fractures ostéoporotiques

Facteurs de risque non modifiables	Facteurs de risque modifiables
Antécédent personnel de fracture à l'âge adulte	Tabagisme actif
Antécédent familial au 1 ^{er} degré de fracture	Insuffisance estrogénique
Sexe féminin	Mauvaise nutrition, notamment basse consommation en vitamine D et en calcium
Âge avancé	Alcoolisme
Ethnie caucasienne	Altération de la vue malgré correction visuelle adéquate
Démence	Chutes à répétition
	Activité physique inadéquate
	État de santé fragilisé

Un faible poids corporel ($IMC < 19 \text{ kg/m}^2$), ainsi qu'une corticothérapie systémique au long cours sont également considérés comme facteurs de risque pour l'ostéoporose. (150,151)

Le médecin généraliste joue un rôle majeur dans la lutte contre ces facteurs de risque, notamment en réduisant les facteurs de risque de chute. Il faut également toujours encourager un sevrage alcool-tabagique et insister sur une bonne supplémentation vitamino-calcique. Pour le calcium, on vise des doses entre 1000-1200 mg par jour, par l'alimentation ou à l'aide de compléments alimentaires sur 2 à 3 prises journalières. En ce qui concerne la vitamine D, des doses entre 400-1000 UI par jour sont recommandées, pouvant aller jusqu'à 2000 UI par jour en prévention secondaire. (1,150,151)

Une autre mesure préventive pour les fractures de la hanche, intéressante par exemple chez les patientes très âgées en maisons de soins, est le port de coussinets de protection au niveau des faces extérieures des cuisses, qui couvrent la partie trochantérienne. Son utilisation est malheureusement limitée dû à un manque de compliance et de confort, mais de nouveaux dispositifs sont en cours de développement et pourraient sans aucun doute être considérés comme traitement adjuvant. (1)

L'activité physique a un effet bénéfique sur la densité osseuse, donc dans tous les cas à encourager. De plus, une femme active et en bon état physique présente moins de risques de chute (car meilleure coordination, équilibre et force musculaire) et donc aussi moins de risque de fracture. (1,151,152)

Vu que la baisse de densité osseuse est corrélée à une augmentation de risque de fracture, l'initiation d'un traitement pour l'ostéoporose dépend du T-score (Tableau 10). (151)

Tableau 10 : Indications d'un traitement médicamenteux pour l'ostéoporose

Based on T-score at site where the value is lowest	Severe fractures (femur, spine, humerus, pelvis, proximal tibia)	Non-severe fractures	No fracture but risk factors for osteoporosis and/or falls
 >-1	Advice from a specialist	No treatment	No treatment
≤-1 and >-2	Treatment	Advice from a specialist	No treatment
≤-2 and >-3	Treatment	Treatment	Advice from a specialist
≤-3	Treatment	Treatment	Treatment

La prévention de l'ostéoporose en postménopause est une indication à l'instauration d'un THS, d'autant plus si la ménopause survient de manière précoce. Un traitement hormonal augmente la densité osseuse, diminue le risque de fracture et constitue de ce fait probablement le meilleur traitement chez les femmes de moins de 60 ans sans contre-indications à un THS. (1,26,150,151)

Les bisphosphonates augmentent la densité osseuse en diminuant la résorption osseuse par inactivation des ostéoclastes et ont montré une diminution du taux de fractures. Avant l'instauration d'un tel traitement, il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire, à répéter annuellement en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Pour rappel, la prise de bisphosphonates se fait à jeun, au moins 30-45 minutes avant le repas ou la prise d'autres médicaments, en position debout ou assise (à garder pendant 30-60 minutes), avec un grand verre d'eau plate, peu minéralisée, afin de réduire le risque de lésions de l'œsophage. (1,150,151,153)

Le denosumab, un anticorps monoclonal inhibiteur des ostéoclastes, est à utiliser en 2^e intention en relais des bisphosphonates, pour réduire le risque de fracture chez les patientes après la ménopause qui sont à risque élevé d'ostéoporose. Il est administré en une injection sous-cutanée de 60 mg tous les 6 mois, après bilan phospho-calcique. (1,150,151)

Les autres alternatives thérapeutiques comprennent certains SERM (notamment le raloxifène), les hormones parathyroïdiennes (teriparatide) et le ranélate de strontium, mais uniquement à considérer dans les cas d'ostéoporose sévère résistante aux autres traitements. (1,150,151,153)

Le risque de fracture devrait être réévalué tous les 2 à 3 ans à l'aide d'une densitométrie osseuse afin de décider d'une éventuelle adaptation de traitement. (151)

A noter qu'il existe un outil de calcul qui peut éventuellement guider le choix thérapeutique. Il s'agit du score d'évaluation de fracture nommé FRAX® (*Fracture Risk Assessment*). C'est un algorithme qui combine le score individuel de densité osseuse avec l'âge et les autres facteurs de risque pour prédire le risque à 10 ans de fracture majeure ostéoporotique. (1,151)

Un tableau récapitulatif concernant les pathologies qui augmentent le risque général d'ostéoporose, ainsi que les traitements médicamenteux qui augmentent le risque d'ostéoporose se trouvent en annexe (Annexe 1, Annexe 2). (1)

9. *Démence*

Longtemps on pensait qu'il n'y avait pas de lien entre cognition et ménopause, mais *à priori* une ménopause précoce, naturelle ou induite chirurgicalement, aurait des effets négatifs sur la cognition sur le long-terme. (148) Aussi, l'effet bénéfique d'un THS sur la cognition était discuté. Si on se tient à la théorie de la fenêtre d'opportunité thérapeutique déjà mentionnée à plusieurs reprises, un traitement hormonal systémique initié précocement dans la péri- ou postménopause, donc chez les femmes de moins de 60 ans ou chez les femmes qui présentent des symptômes depuis moins de 10 ans, aurait quand même des effets protecteurs, *à priori* aussi sur la cognition et en tout cas pas d'effets négatifs. (20)

L'étude ELITE a également analysé les modifications cognitives au moment de la ménopause dans le cadre d'une prise en charge par estrogènes avec un contrôle placebo. Les résultats ne retrouvent pas de différences significatives en question de mémoire ou d'humeur par la prise d'estrogènes, ni dans la ménopause précoce, ni dans la ménopause tardive. Ainsi, l'hypothèse de fenêtre d'opportunité n'a pas pu être confirmée par cette analyse, mais on peut se poser la question si cette fenêtre thérapeutique était peut-être déjà fermée au moment de l'initiation de la thérapie. (154)

Par contre, une étude plus récente a retrouvé un risque nettement diminué pour la maladie d'Alzheimer avec un traitement hormonal initié précocement et donné au long cours et un risque légèrement augmenté avec une hormonothérapie courte et initiée tardivement. (155,156) A noter également qu'il y aurait une diminution de la mortalité pour la maladie d'Alzheimer après un suivi de 18 ans chez les patientes de 50 à 59 ans avec un traitement hormonal par estrogènes seuls. (29) Avec un traitement hormonal systémique, il y'aurait également une diminution du risque de la mortalité par démence vasculaire et ceci indépendamment de la durée du traitement ou de l'âge de la patiente au moment de l'instauration du traitement. (157)

Pour le moment nous manquons de données scientifiques pour évaluer si un traitement hormonal substitutif au moment de la ménopause a réellement un effet positif sur la cognition. Ce qui est certain, c'est qu'un traitement hormonal ne devrait pas être instauré dans le but de prévenir une démence, notamment de type Alzheimer. (2-4,26)

10. *Autres pathologies associées à la ménopause*

10.1. Syndrome dépressif

Un lien entre ménopause et troubles dépressifs est supposé. Bien que la plupart des femmes auront des symptômes dépressifs stables pendant la transition vers la ménopause, parfois les changements hormonaux peuvent augmenter voire diminuer certains symptômes. Le seul fait de passer à un âge jeune vers la ménopause pourrait constituer un facteur favorisant d'une dépression vu qu'on doit faire le deuil de sa « féminité » et d'une progéniture éventuelle, mais il y aurait également un lien avec l'imprégnation en estrogènes, sans oublier l'altération de la qualité de vie de certains troubles associés à la périménopause. L'état d'esprit dans lequel les femmes sont pendant la transition vers la ménopause joue beaucoup sur comment elles vont vivre cette étape de leur vie. Donc il est important de détecter les femmes à risque et de bien les encadrer, sur le plan organique, mais aussi sur le plan émotionnel. (2,158)

Soulignons qu'il y aurait une association positive entre activité physique et dépression. Il s'agit probablement d'un lien multifactoriel, mais peut, ceci dit, toujours être encouragée. (119)

10.2. Œil sec

À partir d'un certain âge beaucoup de femmes souffrent de yeux secs. Le mécanisme exact n'est pas connu, mais il s'agit probablement d'un dérèglement de l'humidification de la surface oculaire suite à un dysfonctionnement des glandes de *Meibomius*, les glandes tarsiennes au niveau de l'épiderme des paupières. (159) Le traitement est basé sur l'utilisation de larmes artificielles, des collyres hydratants, ainsi que des mesures physiques par chaleur et massages. Pour le traitement local une multitude de substances est à notre disposition, visant la stabilisation du film lacrymal, la régulation de l'osmolarité, l'augmentation de la tension superficielle, la diminution de l'évaporation et de la modification de la viscosité. Les substances les plus efficaces sont l'acide hyaluronique, l'hydroxypropylméthylcellulose et le carboxyméthylcellulose. (160)

10.3. Peau

La peau, comme tout organe, vieillit avec le temps. Il a été supposé qu'une hormonothérapie au moment de la périménopause pouvait garder l'apparence plus jeune de la peau en ralentissant le processus de vieillissement. (161) Cependant, il manque des preuves scientifiques pour confirmer cette hypothèse et en tout cas il n'est pas recommandé de prescrire des hormones afin « d'avoir l'air plus jeune ». (26)

10.4. Syndrome métabolique

Au moment de la ménopause les femmes subissent un changement métabolique qui dépend, entre autres, de la fonction ovarienne. On retrouve ainsi une plus grande prévalence de femmes en surpoids et de résistances à l'insuline. (162–164) Il est connu que le surpoids et l'obésité augmentent le risque de diabète, de pathologies coronaires, d'AVC et de cancers. On suppose qu'il existe plusieurs réactions complexes et intriquées entre syndrome métabolique et effets vasomoteurs. Il semble donc y avoir un lien avec le nombre et la sévérité des symptômes vasomoteurs et on retrouve aussi une relation entre quantité de bouffées de chaleur et risque majoré pour hypertension artérielle et dyslipidémie (42,43,165). A noter qu'à *priori*, la ménopause en soi ne serait pas un facteur de risque pour le diabète. (166,167)

Il est intéressant de savoir qu'une nouvelle voie thérapeutique est en train d'être explorée. Il s'agit du blocage de la FSH pour empêcher une prise de poids au moment de la ménopause. On sait que la FSH a une influence sur la thermogenèse et l'adiposité. Au moment de la péri-postménopause on décrit une augmentation de la graisse abdominale et une diminution du métabolisme de base au repos. Ce mécanisme n'est pas encore tout à fait compris au niveau physiopathologique, mais un lien avec le manque d'estrogènes, qui est souvent associé, est suspecté. Une étude expérimentale en 2017 a testé le blocage de la FSH pour éviter une prise de poids chez des souris avec des résultats intéressants. On attend maintenant d'autres études à ce sujet, le but serait de développer un anticorps monoclonal humain qui bloquerait spécifiquement la sous-unité bêta de la FSH et de voir si ce blocage pourrait avoir un effet positif sur la perte osseuse et la prise de poids et éventuellement avoir moins d'effets secondaires indésirables sur les autres organes. (168)

IV : Discussion et conclusion

La ménopause présente de vastes facettes et reste un sujet délicat et son traitement suscite de nombreuses discussions. Ces dernières années ont été marquées par la parution de nouvelles données scientifiques encourageant à nouveau la prescription d'un traitement hormonal. Cependant, il y'a beaucoup plus que le THS à considérer chez les femmes symptomatiques au moment de la ménopause. On a maintenant un certain recul par rapport à de nombreuses molécules, hormonales et non hormonales, ainsi que par rapport à certaines alternatives thérapeutiques. Celles-ci sont intéressantes mais nécessitent, pour la plupart, encore des preuves scientifiques supplémentaires pour appuyer leur utilisation.

Les bouffées de chaleur, souvent invalidantes, sont des plaintes très fréquemment rapportées par les femmes en péri-postménopause. Le médecin généraliste peut encourager la prévention des facteurs de risque et proposer certaines règles hygiéno-diététiques, mais malheureusement avec des résultats souvent décevants. Les thérapies médicamenteuses sont multiples et le THS trouve à nouveau de plus en plus une place dans la prise en charge des signes vasomoteurs. Retenons qu'un THS en application transdermique devrait être toujours conseillé avant une prise orale et, de manière générale, il convient d'utiliser la dose minimale efficace pour la durée la plus courte, ce qui sous-entend une réévaluation régulière du THS. Un traitement à base d'estrogènes seuls entraîne moins de risques qu'un traitement combiné, mais le rajout de progestérone est indispensable chez les patientes sans hystérectomie. Une notion importante à retenir est le respect de la fenêtre d'opportunité thérapeutique (femmes < 60 ans ou ménopause < 10 ans), où l'utilisation d'un THS a une balance bénéfice/risque favorable. Pour ce qui est de la durée du traitement, il n'est plus limité à 5 ans, ni l'arrêt imposé à 65 ans, mais doit être discuté au cas par cas vu que certaines femmes auront des symptômes beaucoup plus longtemps et nécessiteront une prise en charge adéquate. Une mise en garde est nécessaire pour les molécules dites « bio-identiques », car souvent on confond « bio-identique » avec « sécurité ». Les molécules non hormonales qui ont démontré une efficacité sur les symptômes vasomoteurs sont certains SSRI et SNRIs, la gabapentine et la clonidine. A noter qu'une nouvelle voie thérapeutique, les antagonistes des récepteurs de neurokinine 3, est en train d'être explorée. Ensuite on a encore la thérapie cognitivo-comportementale et l'hypnose qui semblent montrer de bons effets sur les bouffées de chaleur.

Un autre aspect de la carence estrogénique sont les signes uro-génitaux. L'atrophie vulvo-vaginale et ses complications concernent théoriquement toutes les femmes, bien que seulement peu d'entre elles consultent à ce sujet, malgré une importante altération de la qualité de vie avec des répercussions sur leur couple. Un traitement hormonal par voie vaginale semble être le traitement le plus efficace en ce qui concerne l'atrophie et la dyspareunie, sans montrer de risques notables. Ainsi il faut savoir rassurer les patientes, car même un antécédent de cancer du sein n'est pas une contre-indication à une très faible dose d'estrogènes par voie vaginale. Ceci dit, il est intéressant de savoir que les traitements non hormonaux par voie vaginale ont également de très bons résultats sur la sécheresse vaginale et la dyspareunie, comme par exemple les lubrifiants à base d'eau ou de silicone, ainsi que les gels à base d'acide hyaluronique. L'ospemifene, un nouveau SERM, soulage les symptômes de dyspareunie, mais doit être utilisée avec prudence vu qu'on nécessite de plus amples études pour confirmer sa sécurité d'emploi. Les autres traitements locaux à envisager concernent les isoflavones de soja en gel vaginal, la DHEA en administration intra-vaginale et l'application locale de lidocaïne au niveau du vestibule de la vulve, efficace chez les femmes avec des douleurs à la pénétration lors des rapports. Une nouvelle voie thérapeutique est en train d'être explorée pour répondre aux plaintes uro-génitales ; il s'agit d'un traitement au laser visant l'augmentation de l'épaisseur de la muqueuse vaginale. Les résultats semblent intéressants, bien qu'une certaine prudence s'impose devant ce type de thérapie. Le THS ne montre pas d'effets significatifs au niveau de la libido, mais la testostérone pourrait être prise en considération dans ce contexte tout comme le sildénafil. Les infections uro-génitales augmentent à la ménopause, car la flore vaginale s'alcalinise et la muqueuse vaginale s'atrophie. Un traitement hormonal vaginal peut avoir de bons résultats, par contre, un THS oral ne semble pas avoir d'effets sur les infections récidivantes. En ce qui concerne l'incontinence urinaire, retenons que la ménopause en soi n'est pas un facteur aggravant, qu'un traitement hormonal oral n'a pas d'effet positif, mais un traitement hormonal par voie vaginale pourrait aider.

Les troubles du sommeil dans le cadre de la ménopause sont en général liés aux signes vasomoteurs. Il est important de les prendre en compte, car ils entravent fortement la qualité de vie. Il faut préconiser certaines règles hygiéno-diététiques, ainsi qu'encourager l'activité physique (à distance du coucher), un THS ou un somnifère pouvant être discuté au cas par cas. Les alternatives thérapeutiques sont la combinaison de valériane et de mélisse, la gabapentine, l'acupuncture, le yoga et l'hypnose.

Les ménométrorragies concernent beaucoup de femmes au moment de la périménopause. Pour certaines il ne s'agit que d'un désagrément mineur, mais pour d'autres elles ont un vrai impact sur leur qualité de vie. Un implant intra-utérin à base de progestérone peut en général remédier à ces troubles et dans certains cas l'hystérectomie peut être envisagée. Les contraceptifs oraux et le THS peuvent constituer des options thérapeutiques, mais à prescrire avec prudence.

En ce qui concerne le système cardio-vasculaire, les nouvelles données confirment que la femme est bien plus à risque de faire des événements cardio-vasculaires après la ménopause, surtout si celle-ci survient prématurément. Par contre, un THS initié précocement chez une femme en bonne santé et sans contre-indications n'exposerait pas la patiente à plus de risques et aurait peut-être même des effets bénéfiques. Ici encore, une administration transdermique voire par voie vaginale est à préférer à une prise orale. Néanmoins, la prévention d'événements cardio-vasculaires ne constitue pas une indication à l'instauration d'un THS.

Le lien entre cancer et THS est un sujet très controversé. C'est la peur principale des patientes quand on parle d'un traitement hormonal substitutif. En effet, un THS oral augmente le risque de cancer hormono-dépendant, mais il faut prendre en considération que la posologie, ainsi que la voie d'administration jouent un rôle important. Ainsi, même chez les femmes avec un antécédent de cancer du sein, une très faible dose d'estrogènes par voie vaginale serait acceptable. Une alternative à considérer avec précaution serait l'utilisation de certains SERM qui n'auraient, *à priori*, pas d'effet agoniste sur le sein, bien qu'ils entraînent certains risques à d'autres niveaux. Des études supplémentaires sont encore nécessaires pour s'assurer de leur sécurité chez les patientes aux antécédents ou à haut risque de cancer du sein. Le risque de cancer de l'endomètre n'est pas augmenté avec un THS à condition de rajouter de la progestérone, de préférence micronisée et au minimum 12 jours par mois, au traitement estrogénique.

Les femmes qui subissent une ménopause précoce auront, outre les symptômes cliniques dus à la chute en estrogènes, souvent plus de répercussions psychologiques, surtout si elles avaient encore un désir de grossesse. Il faut savoir que le tabac accélère la transition vers la ménopause en moyenne de deux ans et qu'une ménopause précoce va de pair avec un risque majoré de complications cardio-vasculaires et de troubles cognitifs.

L'ostéoporose est une des complications principales de la chute estrogénique à la ménopause et responsable de nombreuses altérations de qualité de vie et de fractures. Il est au rôle du médecin généraliste de prévenir les facteurs de risque modifiables en insistant, par exemple, sur une bonne supplémentation vitamino-calcique et d'encourager un sevrage alcool-tabagique, sans oublier d'évaluer et prévenir le risque de chute. L'indication d'un traitement pour l'ostéoporose dépend de la densité osseuse et du risque ou antécédent de fracture. Le THS possède une indication dans la prévention de l'ostéoporose et constitue probablement, chez les femmes de moins de 60 ans sans contre-indications, le meilleur traitement pour l'ostéoporose. Il existe également des traitements spécifiques de l'ostéoporose, tels que les bisphosphonates et le denosumab, qui sont à considérer comme alternatives thérapeutiques.

Il y aurait également un lien entre ménopause et démence. Un THS pourrait avoir un effet bénéfique sur la cognition si on respecte la fenêtre thérapeutique, mais pour le moment nous manquons de données scientifiques suffisantes pour le considérer comme traitement préventif d'une démence, par exemple de type Alzheimer.

On voit que la ménopause est vraiment multifactorielle et touche différents aspects de la vie d'une femme. En tant que médecin généraliste, on est en position de pouvoir soulager les plaintes fonctionnelles en relation avec la périménopause, d'en prévenir les complications à court ou à long terme, mais aussi d'accompagner et guider la patiente tout au long des années, en lui proposant une prise en charge adéquate, adaptée à sa demande, en tenant toujours compte de la balance bénéfice/risque individuelle de chaque patiente. Il faut retenir qu'il n'existe pas de traitement idéal, applicable à toutes les femmes et qu'il est important de miser sur une prise en charge individuelle afin de choisir au mieux parmi les multiples thérapies.

Bibliographie

1. Jameson JL, éditeur. Harrison's principles of internal medicine. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Cobin RH, Goodman NF. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract.* 1 juill 2017;23(7):869-80.
3. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* janv 2014;123(1):202-16.
4. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms: Correction. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):166.
5. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2015;100(11):3975-4011.
6. Nelson HD. Menopause. *Lancet Lond Engl.* 1 mars 2008;371(9614):760-70.
7. American Society for Reproductive Medicine - FSH Levels | Choosing Wisely [Internet]. 2015. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-reproductive-medicine-fsh-levels-irregular-bleeding-in-women-in-their-40s/>
8. Choosing Wisely Canada. 10 tests, treatments to question in obstetrics and gynaecology. [Internet]. 2017. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://choosingwiselycanada.org/obstetrics-and-gynaecology/>
9. NICE guidelines [NG23]. Menopause: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2015. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>
10. NICE Menopause full guideline [Internet]. 2015. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-559549261>
11. HAS. Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes à partir de 45 ans. [Internet]. 2005. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Dosages_hormonaux_FSH_LH_synth.pdf
12. Santoro N, Randolph JF. Reproductive Hormones and the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* sept 2011;38(3):455-66.

13. IBC - Institut de Biologie Clinique - ULB. Gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) [Internet]. 2018. [cité 12 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.ulb-ibc.be/gonadotrophines-hypophysaires-fsh-et-lh/>
14. Vahidroodsari F, Ayati S, Yousefi Z, Saeed S. Comparing Serum Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Level with Vaginal PH in Women with Menopausal Symptoms. *Oman Med J*. janv 2010;25(1):13-6.
15. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric J Int Menopause Soc*. oct 2010;13(5):419-28.
16. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician*. 1 janv 2012;85(1):35-43.
17. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med*. 3 juill 2001;135(1):1-8.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17 juill 2002;288(3):321-33.
19. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. The Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials: Update and Overview of Health Outcomes During the Intervention and Post-Stopping Phases. *JAMA J Am Med Assoc*. 2 oct 2013;310(13):1353-68.
20. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. janv 2013;121(1):172-6.
21. Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause N Y N*. mars 2013;20(3):342-53.
22. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 19 août 2014;161(4):249-60.

23. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 31 mars 2016;374(13):1221-31.
24. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 oct 2016;1(7):767-76.
25. Tao X-Y, Zuo A-Z, Wang J-Q, Tao F-B. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2016;19(1):27-36.
26. Pinkerton JV, Aguirre FS, Blake J, Cosman F, Hodis H, Hoffstetter S, et al. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause- J North Am Menopause Soc*. juill 2017;24(7):728-53.
27. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 3 mars 2016;374(9):803-6.
28. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2015;100(11):3975-4011.
29. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 12 2017;318(10):927-38.
30. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. oct 2015;126(4):859-76.
31. North American Menopause Society (NAMS) - Focused on Providing Physicians, Practitioners & Women Menopause Information, Help & Treatment Insights [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.menopause.org/>
32. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass MLS, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. mars 2015;22(3):247-53.

33. COC. MediQuality - Les conséquences de la ménopause toujours trop méconnues des patientes et des médecins. [Internet]. 2018. [cité 11 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.mediquality.net/fr/web/MediQuality/-/les-consequences-de-la-menopause-encore-trop-meconnues-des-patientes-et-des-medecins>
34. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause N Y N*. sept 2014;21(9):924-32.
35. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *Jama Intern Med*. avr 2015;175(4):531-9.
36. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol*. févr 2003;101(2):264-72.
37. Blümel JE, Fica J, Chedraui P, Mezones-Holguín E, Zuñiga MC, Witis S, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause N Y N*. 2016;23(5):488-93.
38. Mandrup CM, Egelund J, Nyberg M, Lundberg Slingsby MH, Andersen CB, Løgstrup S, et al. Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2017;216(4):384.e1-384.e11.
39. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. mai 2005;23(2):117-25.
40. Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, Jackson EA, Joffe H, Chen H-Y, et al. Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation. *Stroke*. janv 2016;47(1):12-7.
41. Gold EB, Crawford SL, Shelton JF, Tepper PG, Crandall CJ, Greendale GA, et al. Longitudinal analysis of changes in weight and waist circumference in relation to incident vasomotor symptoms: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause N Y N*. 2017;24(1):9-26.
42. Saccomani S, Lui-Filho JF, Juliato CR, Gabiatti JR, Pedro AO, Costa-Paiva L. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: a population-based study. *Menopause N Y N*. sept 2017;24(9):1065-70.
43. Tuomikoski P, Savolainen-Peltonen H. Vasomotor symptoms and metabolic syndrome. *Maturitas*. mars 2017;97:61-5.

44. Pimenta F, Leal I, Maroco J, Ramos C. Perceived control, lifestyle, health, socio-demographic factors and menopause: impact on hot flashes and night sweats. *Maturitas*. août 2011;69(4):338-42.
45. Fisher TE, Chervenak JL. Lifestyle alterations for the amelioration of hot flashes. *Maturitas*. mars 2012;71(3):217-20.
46. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. nov 2015;22(11):1155-72; quiz 1173-4.
47. Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE, Joffe H, Newton KM, Reed SD, et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol*. août 2015;126(2):413-22.
48. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric J Int Menopause Soc*. août 2016;19(4):316-28.
49. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. sept 2016;91:25-35.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Fertil Steril*. août 2012;98(2):308-12.
51. Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, Martin KA, McDermott M, Pinkerton JV. Compounded Bioidentical Hormones in Endocrinology Practice: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2016;101(4):1318-43.
52. Pinkerton JV, Pickar JH. Update on medical and regulatory issues pertaining to compounded and FDA-approved drugs, including hormone therapy. *Menopause N Y N*. févr 2016;23(2):215-23.
53. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. juill 2014;174(7):1058-66.
54. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M, Breeze 3 Investigators. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause N Y N*. juin 2014;21(6):567-73.
55. eVidal - Abufene 400 mg cp. [Internet]. [cité 12 oct 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/abufene_400_mg_cp-72.html

56. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol.* août 2013;34(3):211-27.
57. Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep.* 16 févr 2015;5:8466.
58. Skorupskaite K, George JT, Veldhuis JD, Millar RP, Anderson RA. Interactions Between Neurokinin B and Kisspeptin in Mediating Estrogen Feedback in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4628-36.
59. Helena CV, Toporikova N, Kalil B, Stathopoulos AM, Pogrebna VV, Carolino RO, et al. KNDy Neurons Modulate the Magnitude of the Steroid-Induced Luteinizing Hormone Surges in Ovariectomized Rats. *Endocrinology.* nov 2015;156(11):4200-13.
60. Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 6 mai 2017;389(10081):1809-20.
61. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 21 juin 2016;315(23):2554-63.
62. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas.* juin 2012;72(2):157-9.
63. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytother Res.* mai 2016;30(5):691-700.
64. Quaas AM, Kono N, Mack WJ, Hodis HN, Felix JC, Paulson RJ, et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N.* août 2013;20(8):840-4.
65. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 8 août 2011;171(15):1363-9.

66. Saensak S, Vutyavanich T, Somboonporn W, Srisurapanont M. Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 juill 2014;(7):CD008582.
67. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, Otte JL, Schneider B, Ryker K, et al. Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med*. févr 2013;28(2):193-200.
68. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-LaForce C, Caan B, et al. Efficacy of Yoga for Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Menopause N Y N*. avr 2014;21(4):339-46.
69. Ee C, Xue C, Chondros P, Myers SP, French SD, Teede H, et al. Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2 févr 2016;164(3):146-54.
70. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 juill 2013;(7):CD007410.
71. Green SM, Haber E, McCabe RE, Soares CN. Cognitive-behavioral group treatment for menopausal symptoms: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. août 2013;16(4):325-32.
72. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. mars 2012;13(3):309-18.
73. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. juill 2012;19(7):749-59.
74. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. mars 2013;20(3):291-8.
75. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. juill 2013;10(7):1790-9.
76. Kingsberg SA, Krychman ML. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J Sex Med*. juin 2013;10(6):1567-74.
77. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med*. sept 2013;10(9):2232-41.

78. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 1 févr 2014;17(1):3-9.
79. Reiter S. Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy [Internet]. *International Journal of General Medicine*. 2013 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/barriers-to-effective-treatment-of-vaginal-atrophy-with-local-estrogen-peer-reviewed-article-IJGM>
80. Portman DJ, Gass MLS, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause N Y N*. oct 2014;21(10):1063-8.
81. Donders G, Neven P, Moegele M, Lintermans A, Bellen G, Prasauskas V, et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):371-9.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. mars 2016;127(3):e93-96.
83. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. juin 2014;78(2):91-8.
84. Eder SE. Ospemifene: a novel selective estrogen receptor modulator for treatment of dyspareunia. *Womens Health Lond Engl*. sept 2014;10(5):499-503.
85. Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med*. févr 2014;11(2):487-97.
86. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause N Y N*. juin 2013;20(6):623-30.
87. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. mars 2015;18(2):226-32.

88. Rosa Lima SMR, Bernardo BFA, Yamada SS, Reis BF, da Silva GMD, Longo Galvão MA. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas*. juill 2014;78(3):205-11.
89. Lima SMRR, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MAL, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas*. mars 2013;74(3):252-8.
90. Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause N Y N*. mars 2016;23(3):243-56.
91. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. juin 2013;10(6):1575-84.
92. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. juin 2014;123(6):1231-6.
93. Goetsch MF, Lim JY, Caughey AB. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2015;33(30):3394-400.
94. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause N Y N*. 2016;23(10):1102-7.
95. Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(6):504-8.
96. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause N Y N*. août 2015;22(8):845-9.
97. Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE, Bert F, Biglia N. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric J Int Menopause Soc*. août 2017;20(4):379-84.
98. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017;9:591-5.

99. Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, Corioni S, Auzzi N, Becorpi A, et al. Long-term reliability of fractioned CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. *Arch Gynecol Obstet.* nov 2017;296(5):973-8.
100. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, et al. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2014;99(10):3489-510.
101. Davis SR. Testosterone for low libido in postmenopausal women not using systemic oestrogen therapy. *Med J Aust.* 3 août 2009;191(3):134-5.
102. Roth MY, Amory JK. Testosterone for low libido in postmenopausal women? *Expert Rev Endocrinol Metab.* mars 2009;4(2):131-3.
103. White WB, Grady D, Giudice LC, Berry SM, Zborowski J, Snabes MC. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J.* janv 2012;163(1):27-32.
104. Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and Safety of Testosterone in the Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Postmenopausal Women. *J Sex Med.* 1 avr 2012;9(4):1134-48.
105. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 119: Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol.* avr 2011;117(4):996-1007.
106. Gao L, Yang L, Qian S, Li T, Han P, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of female sexual dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mai 2016;133(2):139-45.
107. Reed SD, Guthrie KA, Joffe H, Shifren JL, Seguin RA, Freeman EW. Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* mars 2012;119(3):527-38.
108. Canales JP, Castro V, Rada G. Are vaginal estrogens effective for preventing urinary tract infection in postmenopausal women? *Medwave.* 21 nov 2017;17(9):e7093.
109. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* déc 2014;124(6):1147-56.
110. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas.* mai 2017;99:43-6.

111. Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas*. janv 2013;74(1):26-30.
112. Trutnovsky G, Rojas RG, Mann KP, Dietz HP. Urinary incontinence: the role of menopause. *Menopause N Y N*. avr 2014;21(4):399-402.
113. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 oct 2012;10:CD001405.
114. Greenblum CA, Rowe MA, Neff DF, Greenblum JS. Midlife women: symptoms associated with menopausal transition and early postmenopause and quality of life. *Menopause N Y N*. janv 2013;20(1):22-7.
115. Tal JZ, Suh SA, Dowdle CL, Nowakowski S. Treatment of Insomnia, Insomnia Symptoms, and Obstructive Sleep Apnea During and After Menopause: Therapeutic Approaches. *Curr Psychiatry Rev*. 2015;11(1):63-83.
116. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Reed SD, Newton KM, et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. août 2012;19(8):848-55.
117. Pachman DR, Morgenthaler TI, Loprinzi CL. Hot flashes and antidepressant agents: uneasy bedfellows. *Menopause N Y N*. août 2012;19(8):839-42.
118. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract*. nov 2013;19(4):193-6.
119. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, LaCroix AZ, Larson JC, Dunn AL, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause N Y N*. avr 2014;21(4):330-8.
120. Baccetti S, Da Frè M, Becorpi A, Faedda M, Guerrera A, Monechi MV, et al. Acupuncture and Traditional Chinese Medicine for Hot Flushes in Menopause: A Randomized Trial. *J Altern Complement Med*. 14 mai 2014;20(7):550-7.
121. Chiu H-Y, Hsieh Y-J, Tsai P-S. Acupuncture to Reduce Sleep Disturbances in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. mars 2016;127(3):507-15.

122. UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 243: Hémorragies génitales chez la femme. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). [Internet]. 2010-2011. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item243/site/html/3.html#3>
123. Health Quality Ontario. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (52 mg) for Idiopathic Heavy Menstrual Bleeding: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(18):1-119.
124. Herman MC, van den Brink MJ, Geomini PM, van Meurs HS, Huirne JA, Eising HP, et al. Levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) versus endometrial ablation (Novasure) in women with heavy menstrual bleeding: a multicentre randomised controlled trial. *BMC Womens Health.* 8 août 2013;13:32.
125. Louie M, Spencer J, Wheeler S, Ellis V, Toubia T, Schiff LD, et al. Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, hysterectomy, and endometrial ablation for heavy menstrual bleeding in a decision analysis model. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* nov 2017;139(2):121-9.
126. Rahman I, Åkesson A, Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause N Y N.* janv 2015;22(1):12-6.
127. Berg MJ van den, Herber-Gast GCM, Schouw YT van der. Is an unfavourable cardiovascular risk profile a risk factor for vasomotor menopausal symptoms? Results of a population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 août 2015;122(9):1252-8.
128. Wolff EF, He Y, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Self-reported menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS). *Fertil Steril.* avr 2013;99(5):1385-91.
129. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause N Y N.* 2016;23(10):1067-74.
130. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, et al. Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women. *Stroke.* 2016;47(12):2910-5.
131. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, von Känel R, Landsittel DP, et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. *Menopause N Y N.* août 2017;24(8):886-93.

132. Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL, Braunstein GD, Berga SL, Stanczyk FZ, et al. Menopausal Symptoms and Cardiovascular Disease Mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Menopause N Y N*. févr 2017;24(2):126-32.
133. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(6):e0157417.
134. Løkkegaard E, Nielsen LH, Keiding N. Risk of Stroke With Various Types of Menopausal Hormone Therapies: A National Cohort Study. *Stroke*. 2017;48(8):2266-9.
135. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause N Y N*. oct 2011;18(10):1052-9.
136. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. oct 2014;17(5):540-56.
137. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, Pan K, Chines AA, Mirkin S, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2014;99(2):E189-198.
138. Pinkerton JV, Pickar JH, Racketa J, Mirkin S. Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. *Climacteric J Int Menopause Soc*. oct 2012;15(5):411-8.
139. Rossini M, Lello S, Sblendorio I, Viapiana O, Fracassi E, Adami S, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture [Internet]. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/profile-of-bazedoxifeneconjugated-estrogens-for-the-treatment-of-estro-peer-reviewed-article-DDDT>
140. Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause N Y N*. févr 2013;20(2):162-8.
141. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet*. oct 2016;294(4):841-6.
142. Schindler AE. Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. *Maturitas*. 20 avr 2009;62(4):334-7.

143. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer Epidemiol.* août 2013;37(4):374-7.
144. Yunus FM, Rahman MJ, Alam MZ, Hore SK, Rahman M. Relationship between arsenic skin lesions and the age of natural menopause. *BMC Public Health.* 2 mai 2014;14:419.
145. Pokoradi AJ, Iversen L, Hannaford PC. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. *Am J Obstet Gynecol.* juill 2011;205(1):34.e1-13.
146. Tao X, Jiang A, Yin L, Li Y, Tao F, Hu H. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. *Menopause N Y N.* avr 2015;22(4):469-74.
147. Bentzen JG, Forman JL, Larsen EC, Pinborg A, Johannsen TH, Schmidt L, et al. Maternal menopause as a predictor of anti-Mullerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age. *Hum Reprod Oxf Engl.* janv 2013;28(1):247-55.
148. Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* déc 2014;121(13):1729-39.
149. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 1 juin 2013;87(11):781-8.
150. HAS - Haute Autorité de Santé - Bon usage du médicament. Les médicaments de l'ostéoporose. [Internet]. 2014. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/fs_osteoporose_v2.pdf
151. Briot K, Roux C, Thomas T, Blain H, Buchon D, Chapurlat R, et al. 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine* [Internet]. avr 2018 [cité 30 sept 2018]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X18300629>
152. Zhao R, Zhang M, Zhang Q. The Effectiveness of Combined Exercise Interventions for Preventing Postmenopausal Bone Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* avr 2017;47(4):241-51.
153. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC, Cooper C. Recent advances in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Clin Med.* 8 janv 2016;16(4):360-4.
154. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Karim R, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 déc 2013;110(50):20290-5.

155. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. *Neurology*. 14 mars 2017;88(11):1062-8.
156. Imtiaz B, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen M, Kivipelto M, Heikkinen A-M, et al. Risk of Alzheimer's disease among users of postmenopausal hormone therapy: A nationwide case-control study. *Maturitas*. avr 2017;98:7-13.
157. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, et al. Lower Death Risk for Vascular Dementia Than for Alzheimer's Disease With Postmenopausal Hormone Therapy Users. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 2017;102(3):870-7.
158. Hickey M, Schoenaker DAJM, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population-based cohort study. *Menopause N Y N*. 2016;23(12):1287-93.
159. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 30 mars 2011;52(4):1922-9.
160. White CJ, Thomas CR, Byrne ME. Bringing comfort to the masses: A novel evaluation of comfort agent solution properties. *Contact Lens Anterior Eye*. 1 avr 2014;37(2):81-91.
161. Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. *Biogerontology*. 1 févr 2012;13(1):3-20.
162. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. mai 2015;29(4):548-53.
163. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. oct 2012;15(5):419-29.
164. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause. *Curr Vasc Pharmacol*. 3 sept 2018;
165. Sayan S, Pekin T, Yıldızhan B. Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *J Int Med Res*. 9 août 2018;300060518790709.
166. Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, Dabelea D, Kitabchi AE, Hamman RF, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause N Y N*. août 2011;18(8):857-68.

167. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric J Int Menopause Soc.* déc 2013;16(6):663-72.
168. Kohrt WM, Wierman ME. Preventing Fat Gain by Blocking Follicle-Stimulating Hormone. *N Engl J Med.* 20 juill 2017;377(3):293-5.

Annexes

Annexe 1 : Pathologies associées avec un risque augmenté d'ostéoporose

États hypogonadiques Syndrome de Turner Syndrome de Klinefelter Anorexie mentale Aménorrhée hypothalamique Hyperprolactinémie Autres insuffisances hypogonadiques primaires ou secondaires Pathologies endocriniennes Syndrome de Cushing Hyperparathyroïdie Thyrotoxicose Diabète de type I et II Acromégalie Insuffisance adrénérergique Pathologies gastro-intestinales et nutritionnelles Malnutrition Nutrition parentérale Syndromes de malabsorption Gastrectomie Pathologies graves du foie, notamment cirrhose biliaire Anémie pernicieuse Pathologies rhumatismales Arthrite rhumatoïde Spondylarthrite ankylosante	Pathologies hématologiques Myélome multiple Lymphome ou leucémie Malignités associées avec la production d'hormones parathyroïdiennes Mastocytose Hémophilie Thalassémie Pathologies héréditaires Ostéogénèse imparfaite Syndrome de Marfan Hémochromatose Maladie génétique du métabolisme des glucides Homocystinurie Syndrome d'Ehlers-Danos Porphyrine Maladie de Menkes Épidermolyse bulleuse Autres pathologies Immobilisation Bronchopneumopathie chronique obstructive Grossesse et allaitement Scoliose Sclérose en plaques Sarcoïdose Amyloïdose
--	---

Annexe 2 : Médicaments associés avec un risque augmenté d'ostéoporose

Glucocorticoïdes	Excès de thyroxine
Cyclosporine	Aluminium
Médicaments cytotoxiques	Agonistes de l'hormone libératrice de gonadotrophine (GnRH)
Anticonvulsivants	Héparine
Inhibiteurs de l'aromatase	Lithium
SSRIs	Inhibiteurs de la pompe à protons
	Thiazolidinediones
	Traitement par privation androgénique

Permis d'imprimer

VU

NANCY, le **17 octobre 2018**
Le Président de Thèse

NANCY, le **17 octobre 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Paolo DI PATRIZIO

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10505

NANCY, le **18 octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La ménopause reste une étape de la vie appréhendée par beaucoup de femmes. Son traitement est un sujet qui porte à débat. De nombreuses femmes souffrent de symptômes vasomoteurs ou de plaintes uro-génitales pour lesquels elles n'osent pas toujours consulter. Il est au rôle du médecin généraliste, premier interlocuteur dans la filière de soins, de savoir aborder le sujet afin de bien informer les patientes, de soulager la symptomatologie, mais aussi de prévenir les risques et complications à long terme.

Objectif principal : Évaluer les dernières connaissances scientifiques concernant la prise en charge de la ménopause.

Matériel et méthodes : Revue de la littérature. La recherche d'articles scientifiques s'est faite à l'aide de différentes ressources en ligne, à savoir *PubMed®*, *Web of Science®*, *ScienceDirect®*, *Cochrane®* et *DynaMed®*. Nous nous sommes aussi référés à la 20^e édition du *Harrison's Principles of Internal Medicine®*. Cette recherche a été faite par mots clés Mesh.

Résultats : De nouvelles recommandations ont été publiées ces dernières années, notamment en ce qui concerne le traitement hormonal substitutif dont la prescription est à nouveau plus encouragée, mais également de nombreuses alternatives thérapeutiques non hormonales ont pu montrer des résultats individuels très satisfaisants.

Conclusion : Les possibilités thérapeutiques dans ce contexte sont nombreuses. Nous avons maintenant un certain recul sur plusieurs molécules pharmacologiques dans le cadre des symptômes de la ménopause. Les règles hygiéno-diététiques et les thérapies alternatives sont certes à considérer, mais un traitement hormonal peut également trouver sa place, à condition de respecter la fenêtre thérapeutique et les contre-indications. Une information adéquate et une bonne évaluation de la balance bénéfice/risque sont indispensables au médecin généraliste pour assurer une prise en charge optimale de chacune de ses patientes.

Titre en anglais : Management of menopause in primary care in 2018.

Thèse : MEDECINE GENERALE ANNEE 2018

Mots-clés : ménopause - traitement hormonal substitutif - fenêtre thérapeutique - alternatives thérapeutiques - médecin généraliste – 2018

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX