

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2115

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

ABADIE Noémie

PHYTO-OESTROGÈNES ET MÉNOPAUSE

Le 15 décembre 2022

Directeur de thèse : MARTI Guillaume

JURY

Président : FABRE Nicolas
1er assesseur : MARTI Guillaume
2ème assesseur : DENAT Marie-Noëlle

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabre Nicolas ; Pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Monsieur le Docteur Marti Guillaume ; Pour avoir accepté de diriger cette thèse et de faire partie de mon jury.

Madame le Docteur Denat Marie-Noëlle ; Pour avoir accepté de faire partie de mon jury.

À ma famille,

À mes parents ; Merci de m'avoir permis de réaliser ces études. A Emeline et Jean pour être les meilleurs frères et sœurs, et pour la belle relation qui nous lie.

À Maryse, pour son dévouement lors de ma première année.

À mes amis,

À mes meilleurs amis, qui, depuis 20 ans, ont toujours été présents, de près ou de loin. Merci pour tous les moments d'enfance partagés inoubliables. À Sarah, on a tout vécu ensemble, et à toi, Flo, j'aurais tellement aimé que tu sois encore là, pour que tu vois que « j'ai enfin fini » comme tu disais.

Et à tous les autres qui se reconnaîtront ; mes amis de toujours.

À mes amies de fac, Yasmine, Sonia, Inèss, Inès, Mel, sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes, sans qui ces années n'auraient pas été parmi les meilleures, merci pour ces après-midi BU jamais très longues, pour ces soirées, elles, beaucoup trop et surtout évidemment pour tout le reste. Je nous revoie il y a 6 ans, en P2, et j'ai l'impression que c'était hier. Notre route ensemble n'est pas prête de s'arrêter. J'ai de la chance d'avoir partagé mes études avec de si belles personnes que vous, d'avoir grandi avec vous.

À celles avec qui tout a commencé en PACES, Inès, Emilia, Alicia, si on nous avait dit à l'époque qu'un jour on arriverait au bout. On l'a fait ! Merci pour la force et le mental qu'on a eu ensemble.

Inès, à nos révisions militaires, notre road trip to Narbonne en Scénic, la coupe du monde, nos journées shopping, nos soirées, nos cafés, notre fausse colloc, et toutes nos galères, qu'est-ce qu'on a ri. Merci pour tout. J'ai hésité à faire une ligne sur Véro, mais tu te doutes que j'annule.

Yasmine, mon binôme, nos chemins se sont croisés par hasard derrière une paillasse, et c'est fou en y repensant. Merci pour ces années à tes côtés, grâce à notre binôme on a pu tout surmonter dans la joie et la bonne humeur, t'es un rayon de SUN, sauf quand t'es en retard.

Inèss, merci pour l'angle droit, qui a marqué un tournant à notre amitié ; Sonia merci pour le chupitos et notre année de P2 mémorable, Mel pour nos footings potins, pour ne citer qu'un souvenir.

Merci au Bazar de nous avoir accueilli environ toutes les semaines. J'avais promis cette ligne.

À la série A : Toto, Axel, Clément, Hamza, Caillou, Arnaud, Charlotte, Sintès, Titou, Emilie, Brice, Claire : Merci pour cette ambiance de travail ; Et Kévin merci pour ce fameux retour aux sources au XVIII dans le 3.2.

À Jordy, merci d'être toi au quotidien, une épaule sur laquelle se reposer, un confident, mon meilleur ami, mon amour. Merci de m'avoir soutenue. Tout est plus simple.

Aux équipes officinales,

À Marie-Noëlle qui m'a fait confiance depuis le début, qui m'a transmis l'amour du métier tout de suite, à l'équipe de la pharmacie de la Place qui m'a permis de terminer mes études en beauté, un enrichissement professionnel et personnel et à toutes les autres qui m'ont donné une chance, en job étudiant et stages.

Table des matières

1	INTRODUCTION	12
2	DEFINITIONS.....	13
2.1	La ménopause.....	13
2.2	La péri-ménopause.....	13
2.3	La pré-ménopause	13
2.4	La ménopause précoce	14
2.5	La ménopause tardive	14
3	EPIDEMIOLOGIE	14
4	LE CYCLE DE REPRODUCTION DE LA FEMME	15
4.1	La régulation hormonale.....	15
4.1.1	Le GnRH	15
4.1.2	La FSH	15
4.1.3	La LH	15
4.2	Fonction endocrine de l'ovaire.....	16
4.2.1	Œstrogène	16
4.2.2	La progestérone.....	17
4.2.3	Les androgènes	18
4.3	Les différentes phases du cycle ovarien.....	19
4.3.1	La phase folliculaire.....	19
4.3.2	L'ovulation.....	19
4.3.3	La phase lutéale.....	19
5	PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE	20
5.1	Le capital folliculaire.....	20
5.2	Facteurs influençant l'âge de la ménopause.....	22
6	DIAGNOSTIC	22
6.1	La péri-ménopause.....	22
6.2	La ménopause.....	23
6.2.1	Clinique.....	23
6.2.2	Test à la progestérone	23
7	CONSÉQUENCES CLINIQUES DE LA MÉNOPAUSE	24
7.1	À court terme	24
7.2	A moyen terme.....	26
7.3	À long terme	27
7.3.1	Risque cardiovasculaire et ménopause	27
7.3.2	Ménopause et système nerveux central	28

8	PRISE EN CHARGE CLASSIQUE	29
8.1	Traitements.....	31
8.1.1	Œstrogène	32
8.1.2	Progestatifs.....	32
8.1.3	Avec hémorragie de privation	33
8.1.4	Sans hémorragie de privation.....	33
8.2	Bénéfices	34
8.2.1	Effets sur la perte osseuse.....	34
8.2.2	Effets sur les troubles du climatère.....	35
8.2.3	Action sur l'appareil urinaire.....	36
8.2.4	Effets sur le cancer colorectal.....	36
8.3	Risques : limites des THS	36
8.3.1	Risque de cancer du sein.....	36
8.3.2	Risque thromboembolique veineux.....	37
8.3.3	Risque de cancer de l'endomètre	38
8.3.4	Risque de cancer de l'ovaire.....	38
8.3.5	Risque cardiovasculaire.....	38
8.3.6	Risque de troubles cognitifs.....	39
8.3.7	Autres	39
8.3.8	Un problème de santé publique ?	39
9	MENOPAUSE DANS LE MONDE	40
9.1	Épidémiologie.....	40
9.2	Influence d'un régime alimentaire riche en phyto-œstrogène	40
9.3	Influence des phyto-œstrogènes vs THS.....	44
10	PHYTO-ŒSTROGENES.....	44
10.1	Généralités phyto-œstrogènes	44
10.1.1	Isoflavones.....	45
10.1.2	Lignanes.....	46
10.1.3	Coumestanes	47
10.2	Activité œstrogénique des phyto-œstrogènes	48
10.2.1	Activité via les récepteurs œstrogéniques.....	48
10.2.2	Activité anti-facteurs de croissance	50
10.2.3	Action sur le métabolisme des œstrogènes	50
10.2.4	Action anti-oxydante.....	51
10.2.5	Effet sur la peroxydase thyroïdienne (TPO).....	51
11	EXEMPLE DU HOUBLON	52

11.1	Culture	52
11.2	Etude botanique.....	52
11.2.1	Classification	52
11.2.2	Caractéristiques (70).....	53
11.2.3	Appareil végétatif	53
11.3	Pharmacognosie	54
11.3.1	Eau.....	55
11.3.2	Huile essentielles	55
11.3.3	Les polyphénols	55
12	ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE DU HOUBLON.....	60
13	EXEMPLE DU SOJA.....	64
13.1	Culture	64
13.2	Botanique.....	64
13.2.1	Classification	64
13.2.2	Appareil végétatif	65
13.2.3	Appareil reproducteur.....	65
13.3	Pharmacognosie	66
13.3.1	Isoflavones.....	66
14	ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE DU SOJA.....	68
15	BIODISPONIBILITE DES PHYTO-ŒSTROGÈNES	68
15.1	Absorption.....	69
15.2	Métabolisation et élimination.....	69
16	APPLICATION À L'OFFICINE	72
16.1	Recommandations et précautions quant à l'usage des phyto-œstrogènes	72
16.2	Spécialités disponibles à l'officine.....	72
16.3	Règles hygiéno-diététiques.....	75
16.3.1	Bien se nourrir	75
16.3.2	Activité physique	75
16.3.3	Bouffées de chaleur.....	75
16.3.4	Problèmes intimes	76
16.3.5	Os.....	76
16.3.6	Cholestérol.....	77
16.4	Points à évoquer chez une patiente bénéficiant du traitement substitutif.....	77
17	CONCLUSION	79
18	BIBLIOGRAPHIE	80

Liste des figures

Figure 1 Etapes de la ménopause	13
Figure 2 Œstrogène (β -œstradiol)	16
Figure 3 Progestérone	18
Figure 4 Cycle menstruel (14)	20
Figure 5 Hormonologie de la ménopause (18)	21
Figure 6 Symptômes de la ménopause (18).....	28
Figure 7 Recommandations THS (35)	31
Figure 8 Le traitement hormonal de la ménopause (37).....	34
Figure 9 Age de la ménopause dans le monde (25).....	40
Figure 10 Les 15 études de la méta-analyse et leurs conclusions sur l'indice de Kupperman / la fréquence des bouffées de chaleur / les effets indésirables (53).....	42
Figure 11 Groupes principaux des phyto-œstrogènes.....	45
Figure 12 Comparaisons des structures du 17- β -œstradiol et des isoflavones	46
Figure 13 Structures chimiques des lignanes et entérolignanes et comparaison à l'œstradiol (57)	47
Figure 14 Comparaison des structures des coumestanes et du 17-B-œstradiol.....	47
Figure 15 Récepteur œstrogénique nucléaire (63)	49
Figure 16 Récepteurs nucléaires et RCPG (GPER) (65).....	50
Figure 17 Houblon (71).....	54
Figure 18 Différentes classes de flavonoïdes	56
Figure 19 Structure de base des flavonoïdes	56
Figure 20 Structure de base des chalcones	57
Figure 21 Xanthohumol et Desméthylxanthumol (77).....	58
Figure 22 Structure de base des flavanones : dihydro-2-phenylchromén-4-one	58
Figure 23 Structure des principales chalcones prénylées (X et DMX) du houblon et de leurs dérivés flavonones (77).....	59
Figure 24 Structure de base des flavonols	59
Figure 25 Structure des flavonols agycones du houblon	60
Figure 26 Soja	65
Figure 27 Comparaison structurale du 17-B-œstradiol avec la génistéine et la daidzéine (92).....	67
Figure 28 Structures des différentes formes d'isoflavones (93).....	67
Figure 29 Etudes randomisées contre placebo testant des isoflavones de soja sur les bouffées de chaleur (99).....	68
Figure 30 Équol	70
Figure 31 Plan expérimental de l'étude "Influence of ethnic origin (Asian v. Caucasian) and background diet on the bioavailability of dietary isoflavones" (104) 70	

Liste des tableaux

Tableau 1 Tableau synthétique des essais pré-cliniques	61
Tableau 2 Tableau synthétique des essais cliniques.....	63
Tableau 3 Spécialités disponibles à l'officine	72

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

THS : Traitement hormonal substitutif

GnrH : Gonadotropin-Releasing Hormone / Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

LH : Luteinizing Hormone / Hormone lutéinisante

FSH Follicle Stimulating Hormone/ Hormone de stimulation folliculaire

HDL : High Density Lipoproteins / Lipoprotéine de haute densité

LDL : Low Density Lipoproteins / Lipoprotéine de basse densité

OMS : Organisation mondiale de la santé

DMO : Densité minérale osseuse

HTA : Hypertension artérielle

RE : Récepteur œstrogénique

APG : Angiosperm phylogeny group / Classification phylogénétique des angiospermes

8-PN : 8-Prenylnaringenin

6-PN : 6-Prenylnaringenin

DMX : Desméthylxanthohumol

IX : Isoxanthohumol

SNC : Système nerveux central

1 INTRODUCTION

La ménopause est une étape physiologique de la vie d'une femme. Tout comme durant la puberté ou d'éventuelles grossesses, auront lieu de nombreuses variations hormonales.

Nous le verrons, ce processus naturel qu'est la ménopause se manifeste chez les femmes d'une cinquantaine d'années, précédée par une période dite de péri-ménopause, accompagnée de bouleversements hormonaux, physiques et psychiques responsables de l'apparition d'un ensemble de symptômes pouvant être handicapants altérant plus ou moins la qualité de vie.

Ce passage obligé de la vie d'une femme s'est démocratisé et n'est plus tabou.

Étant donné l'espérance de vie actuelle, les femmes passent plus de temps en période ménopausique. Pour certaines femmes, cette phase se passe très bien, pour d'autres, un bouleversement sera ressenti. L'enjeu est d'améliorer le quotidien de ces femmes lors de cette période.

Jusqu'en 2002, les traitements hormonaux substitutifs (THS) ont été largement prescrits, et efficaces. Certaines études ont démontré, nous le verrons, des risques potentiels. Ces études largement médiatisées ont semé le doute dans l'esprit des professionnels de santé. À la suite de cela, l'AFSSAPS a encadré l'utilisation de ces traitements. Tout ceci conduira à une diminution des prescriptions du THS.

Le point de vue entre différents praticiens peut diverger.

C'est pourquoi, il est intéressant, de se renseigner, étudier d'autres alternatives thérapeutiques comme les phyto-œstrogènes.

Notre rôle de pharmacien, est d'accompagner, aiguiller, proposer le mieux pour nos patients. Toutefois évidemment, ce conseil a ses limites et le pharmacien doit savoir diriger sa patiente vers un gynécologue si besoin est.

Cette thèse a pour objectif de connaître les besoins des femmes à ce moment-là de leur vie, afin d'être apte à prodiguer le meilleur conseil.

Dans la première partie, nous découvrirons la ménopause, sa régulation hormonale, et ses conséquences cliniques, après un bref rappel du cycle de reproduction chez la femme à partir de la puberté.

Nous aborderons par la suite les traitements hormonaux substitutifs et leurs limites.

Puis, nous nous intéresserons aux phyto-œstrogènes, dont le houblon et le soja, ce que nous pouvons en tirer de la littérature actuelle. Nous montrerons en quoi leurs propriétés sont intéressantes pour soulager les troubles liés à la ménopause.

Pour finir, j'élaborerai une partie conseil pour le comptoir.

2 DEFINITIONS

2.1 La ménopause

Du grec *menos* signifiant mois, menstrues et de *pausis* ou cessation.

La ménopause se définit, comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. (1) Une femme est considérée comme ménopausée lorsqu'elle présente une aménorrhée d'au moins douze mois consécutifs sans pathologie pouvant expliquer cette situation. Le diagnostic est donc rétrospectif.

La majorité des symptômes est liée à une carence œstrogénique qui est secondaire à l'épuisement du capital folliculaire ovarien. (2) (3)

2.2 La péri-ménopause

La péri-ménopause représente, la période précédant la ménopause, au cours de laquelle apparaissent des signes cliniques ou biologiques annonçant la ménopause (pré-ménopause) et se poursuivant un an au-delà de l'arrêt des règles, jusqu'à un an après la ménopause. C'est une période de transition au cours de laquelle la fonction de sécrétion de l'ovaire s'éteint progressivement. (2) (1) (3)

C'est une étape naturelle du vieillissement qui dure en moyenne cinq ans.

2.3 La pré-ménopause

C'est un terme français désignant la période de plusieurs mois à plusieurs années qui précède la ménopause. Elle fait partie de la péri-ménopause. (2) C'est le début de la réduction de l'activité ovarienne. (3)

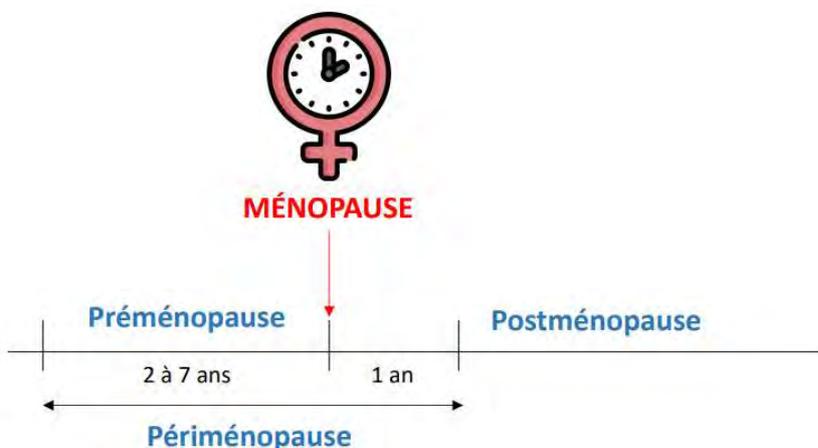


Figure 1 Etapes de la ménopause

2.4 La ménopause précoce

Une ménopause est dite « précoce » lorsqu'elle survient avant quarante ans. Les causes sont diverses (4) :

- Chirurgicale : une femme à qui on a enlevé intégralement les ovaires ne présentera plus de fonction ovarienne.
- Iatrogène : certains traitements médicamenteux de type chimiothérapie par exemple car ils provoquent une atrophie folliculaire liée à la toxicité directe qui entraîne une fibrose et accélère l'apoptose (5)
- Certaines anomalies génétiques, anomalie du chromosome X par exemple. L'étiologie la plus fréquente est le syndrome de Turner.
- Auto-immune : des autoanticorps dirigés contre la thyroïde, le pancréas ou les glandes surrénales entraînent un déséquilibre hormonal. (2)

2.5 La ménopause tardive

Après l'âge de 55 ans, on parlera de ménopause tardive. Elle est relativement rare. Une surveillance est nécessaire, car ce retard accroît les risques de cancer du sein ou de l'endomètre. (6)

3 EPIDEMIOLOGIE

La ménopause naturelle survient le plus souvent aux alentours de 50 ans.

En France, 7% des femmes de 40 à 44 ans, 33% des femmes de 45 à 49 ans, 83% des 50-54 ans et la quasi-totalité de femmes de plus de 60 ans sont ménopausées. 300 000 à 500 000 nouvelles femmes atteignent l'âge de la ménopause chaque année.

L'âge moyen se situe entre 50 ans et demi et 52 ans, âge qui a très peu varié par rapport à l'espérance de vie de la femme. Aussi l'augmentation de la longévité crée une situation nouvelle dans les pays développés, car les femmes devront passer le tiers de leur vie sans sécrétion hormonale ovarienne. (7)

80% des femmes présentent au moins un autre symptôme que l'arrêt des règles. 20% à 25% se plaignent de troubles affectant leur qualité de vie à un moment ou à un autre de la ménopause. 8% à 10% prennent un traitement hormonal. (8)

4 LE CYCLE DE REPRODUCTION DE LA FEMME

On rappelle ici le fonctionnement du cycle menstruel. La période de préparation à la fécondation chez la femme est sous contrôle hormonal ; (9) de la puberté jusqu'à la ménopause. (10)

4.1 La régulation hormonale

4.1.1 Le GnRH

Le fonctionnement de l'hypophyse, glande située au centre de l'encéphale, est sous le contrôle de la sécrétion pulsatile du GnRH (gonadotrophin-releasing hormone), neurohormone peptidique, elle-même sécrétée dans le sang par l'hypothalamus, qui est une structure nerveuse composée de noyaux gris, participant à de nombreuses fonctions centrales et située au-dessus de l'hypophyse.

Sa fixation au niveau de l'hypophyse permet la libération des deux gonadotrophines la LH et la FSH qui sont deux hormones de nature glycoprotéique.

Le GnRH est un peptide sécrété selon une fréquence et une amplitude très précises qui varieront au cours des étapes de la vie reproductive de la femme. Il sera lui-même régulé par les stéroïdes sexuels, les gonadotrophines et d'autres neurotransmetteurs. (11) (12)

4.1.2 La FSH

La FSH ou hormone folliculostimulante est produite par l'antéhypophyse. Sa sécrétion est stimulée par la GnRH.

La FSH stimule le développement et la maturation du follicule ovarien en activant la division cellulaire au niveau de la granulosa, il s'agit de la partie du follicule ovarien qui se transforme en corps jaune, et la production d'œstradiol pendant la phase folliculaire du cycle. (11) (12)

4.1.3 La LH

L'hormone lutéinisante est formée par les mêmes cellules gonadotropes que la FSH dans l'antéhypophyse.

Son rôle est de déclencher l'ovulation qui apparaît entre 36 et 48 heures après le pic de LH, le pic de LH étant provoqué par le rétrocontrôle positif de l'œstradiol.

Elle est également responsable de la maturation folliculaire et notamment de la transformation du follicule rompu en corps jaune dans la deuxième partie du cycle. De plus, elle permet la sécrétion de progestérone et d'œstrogène par ce même corps jaune.(11) (12)

Ces deux gonadotrophines hypophysaires vont réguler le fonctionnement ovarien. L'évolution de leur concentration plasmatique est cyclique et leur sécrétion est elle-même sous la dépendance d'un rétrocontrôle des hormones sexuelles produites par l'ovaire.

4.2 Fonction endocrine de l'ovaire

Les ovaires sécrètent trois types d'hormones stéroïdiennes, les œstrogènes, la progestérone et les androgènes.

Ces hormones sont impliquées dans les différents processus de la reproduction chez la femme, comme par exemple l'implantation embryonnaire, le développement du fœtus ou l'allaitement. Mais elles vont également avoir un rôle sur les tissus non concernés par la reproduction (peau, os, système cardio-vasculaire...)

4.2.1 Œstrogène

Il existe de nombreux types d'œstrogènes, β -œstradiol, estriol, estrone ; c'est le β -œstradiol qui domine. Il est synthétisé dans les ovaires à partir du cholestérol principalement par les cellules de la granulosa du follicule ovarien, par le corps jaune et par le placenta. D'autres tissus peuvent synthétiser les œstrogènes, comme par exemple le tissu adipeux, le cerveau ou l'hypothalamus.

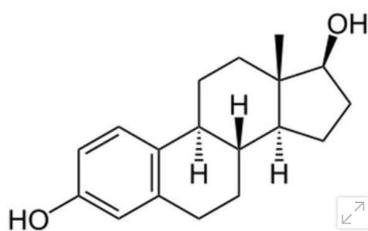


Figure 2 Œstrogène (β -œstradiol)

Ils vont agir sous forme libre en allant se fixer sur les récepteurs protéiques présents dans les noyaux des cellules cibles : l'hypothalamus, hypophyse, sein, os, appareil génital. En se fixant à ses récepteurs nucléaires¹, ils vont induire des modifications de la transcription de certains gènes et ainsi modifier les protéines synthétisées par les cellules cibles. Les fonctions des œstrogènes sont diverses :

Ils vont agir sur le développement et la maturation des caractères sexuels secondaires

¹ Cf paragraphe 10.2

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

De ce fait ils interviennent en faveur de la nidation et donc de la poursuite d'une possible grossesse.

Ils vont aussi agir sur les organes non génitaux :

- au niveau osseux : ils stimulent les ostéoblastes et agissent au niveau des cartilages de conjugaison afin d'augmenter la vitesse de croissance en longueur des os et ensuite entraîner la soudure des cartilages quand la croissance est finie. Ces phénomènes permettent de s'opposer à l'ostéoporose ;
- au niveau des vaisseaux sanguins : ils facilitent la relaxation du muscle lisse artériel en activant les canaux potassiques de la membrane plasmique, entraînant ainsi une vasodilatation ;
- au niveau du métabolisme lipidique : ils modifient la répartition du tissu adipeux corporel vers une morphologie gynoïde, avec une augmentation du HDL-cholestérol, une diminution des lipoprotéines LDL et une augmentation des triglycérides ;
- autres : réguler l'humeur, les émotions et la mémoire via des récepteurs au niveau du SNC.

Ils ont également une faible activité anabolisante protéique et lorsque leur concentration sanguine est basse, elles exercent un rétrocontrôle négatif en freinant la libération de FSH par l'hypophyse ainsi que de GnRH, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. (13) (12)

Lors de la ménopause, le taux d'œstrogène diminue et en découleront des conséquences sur tous ces points.

4.2.2 La progestérone

La progestérone est synthétisée essentiellement par l'ovaire et, à un moindre degré, par les glandes surrénales et le placenta, à partir du cholestérol tout comme les œstrogènes.

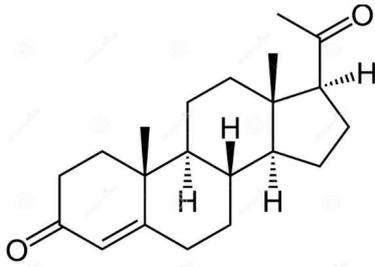


Figure 3 Progestérone

La progestérone, produite en deuxième partie de cycle, sous l'influence de la LH, lors de la lutéinisation des cellules de la granulosa et de la thèque pour former le corps jaune.

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

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

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

La progestérone va également réguler la sécrétion hypophysaire en inhibant la production des gonadotrophines. Elle possède une action anti-œstrogène en accélérant le catabolisme de l'œstradiol en œstrone, et en induisant l'œstrogène sulfotransférase. Elle est hyper-thermisante, provoquant une augmentation de 0,5°C de la température corporelle en deuxième partie de cycle. Elle inhibe les récepteurs à l'aldostérone, et conduit à une diminution du sodium plasmatique par augmentation de son élimination urinaire. La chute du taux de progestérone en fin de cycle participe au déclenchement des menstruations. (12)

4.2.3 Les androgènes

On en distingue 3 : l'androstènedione, la testostérone en faible quantité, la DHEA (ou déhydroépiandrostérone).

Ils vont être sécrétés en petite quantité par le stroma ovarien, et les glandes surrénales. L'androgène le plus synthétisé est l'androstènedione, dont une partie va être transformée en œstrogènes et l'autre partie sera libérée dans le plasma.

4.3 Les différentes phases du cycle ovarien

Pour comprendre la ménopause, on revient d'abord sur les cycles physiologiques d'une femme en âge de procréer.

4.3.1 La phase folliculaire

Il s'agit de la première phase du cycle qui mène à l'ovulation. Elle débute le premier jour des règles. Sa durée varie entre 10 et 14 jours et aboutit au recrutement d'un follicule mature. Cette phase est dépendante de la FSH qui va stimuler la croissance de plusieurs follicules contenus dans les ovaires, cependant un seul atteindra la maturité, le follicule de De Graaf.

La FSH agit sur les cellules de la granulosa, et initie par ce biais la production des œstrogènes. C'est l'action associée de la FSH et des œstrogènes qui permet la croissance et le recrutement du follicule dominant unique destiné à ovuler. Lorsque le taux d'œstrogènes a atteint un certain seuil, l'hypophyse augmente la sécrétion de FSH et de LH. (11) (12)

4.3.2 L'ovulation

Elle apparaît généralement au milieu du cycle, soit au 14ème jour, même si cela peut varier d'une femme à l'autre. Entre 36 et 48 heures avant survient un pic de LH, qui jusqu'à présent reste le meilleur indicateur de l'ouverture du follicule et la libération de l'ovocyte.(11) (12)

4.3.3 La phase lutéale

Après la libération de l'ovocyte, le follicule se transforme en corps jaune sous l'influence de la LH. Ce dernier va sécréter de la progestérone et des œstrogènes, sa durée de vie est de 14 jours. La progestérone va alors exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH qui diminuera en fin de cycle. L'ovocyte libéré est capté par le pavillon des trompes de Fallope et rejoint l'utérus. Sa durée de vie est de 1 à 2 jours sans fécondation. Si la fécondation a lieu, il se fixera dans l'endomètre de l'utérus pour devenir embryon. (11) (12)

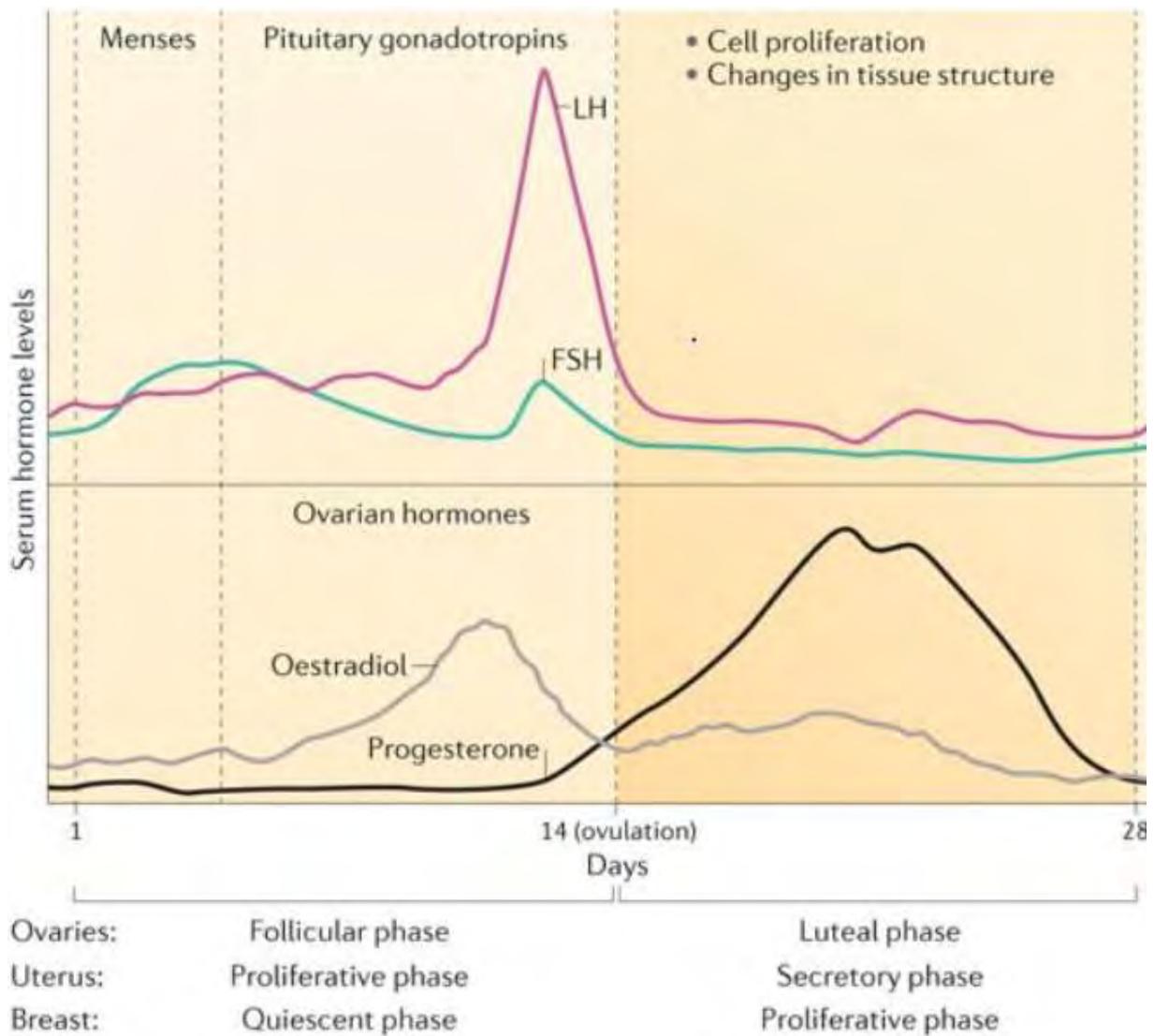


Figure 4 Cycle menstruel (14)

5 PHYSIOLOGIE DE LA MENOPAUSE

5.1 Le capital folliculaire

La réserve ovarienne est aussi appelée réserve ovocytaire et correspond au nombre d'ovocytes présents dans les ovaires : les ovaires contiennent un grand nombre de follicules ovariens, chaque follicule contient un ovule immature appelé ovocyte.

Pour rappel, chaque mois, durant la phase folliculaire, un certain nombre de follicules commencent à murir. Un seul arrive à maturité et libère un ovocyte vers le 14^{ème} jour du cycle dans une des trompes ; l'ovulation.

Les femmes dès leur naissance ont un nombre prédéfini de follicules ovariens et donc d'ovocytes.

Le capital folliculaire est maximal à la 20ème semaine de vie fœtale, il est alors riche de 7 millions de follicules primordiaux. Il s'en suivra une longue dégénérescence jusqu'à épuisement.

La première atresie massive a lieu à la naissance avec une perte de 80%, leur nombre est alors de 2 millions. A la puberté, le stock est de l'ordre de 300 000. Durant sa vie reproductive, la femme va avoir entre 400 et 500 ovulations, or à chaque cycle pour 1 follicule qui va devenir ovocyte, ce sont 1 000 follicules qui vont disparaître. Au moment de la ménopause, on estime que le capital ovarien est de l'ordre de 1 000 follicules. Avant d'arriver à cet état de ménopause, la femme va subir une période plus ou moins longue d'anarchie hormonale avec des irrégularités menstruelles, appelée péri-ménopause.

Dans la vie post-ménopausique, au terme de 12 mois d'aménorrhée, il ne reste plus que quelques follicules éventuellement sécrétoires. (15) (16) (8) (17)

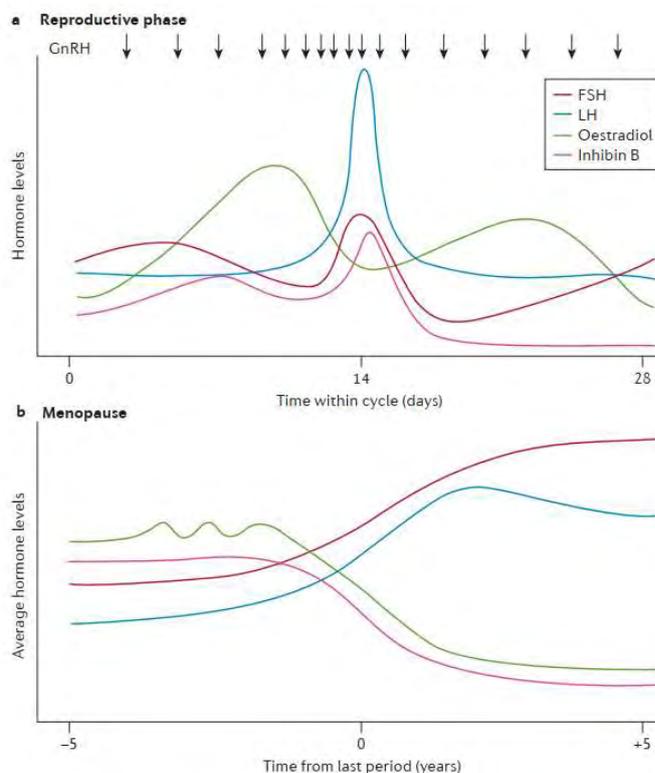


Figure 5 Hormonologie de la ménopause (18)

a/ « Reproductive phase »

La libération pulsatile de la GnRH stimule le cycle menstruel : stimule la synthèse et la libération de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) à partir de l'hypophyse antérieure. La FSH, en particulier, stimule la production d'œstradiol et d'inhibine B par les follicules ovariens. L'œstradiol et l'inhibine B exercent un rétrocontrôle sur l'hypophyse et l'hypothalamus qui, à leur tour, modifient la production de GnRH, LH et FSH.

La production et la libération coordonnées et synchronisées de la FSH et de la LH hypophysaires entraînent le développement des follicules ovariens, l'ovulation et les menstruations.

b / « Menopause »

Les ovaires sont dépourvus de follicules, la production d'œstradiol et d'inhibine B chute, l'ovulation et les menstruations ne se produisent plus. La perte de la réactivité ovarienne à la FSH et à la LH, et la perte du rétrocontrôle négatif de l'œstradiol et de l'inhibine B sur l'unité hypothalamo-hypophysaire, entraînent une augmentation de la production et de la libération de GnRH, FSH et LH. (19)

5.2 Facteurs influençant l'âge de la ménopause

Les facteurs héréditaires : les femmes d'une même famille sont en général ménopausées à âge identique ; ce facteur héréditaire est le facteur essentiel.

Le tabac : L'âge de survenue de la ménopause est nettement avancé chez les fumeuses. C'est le facteur qui est le plus susceptible d'être modifié par la patiente elle-même. (20)

L'alcool serait responsable de la survenue à un âge plus tardif de la ménopause.

L'ethnie : les femmes méditerranéennes et africaines semblent ménopausées plus jeunes que les nordiques.(21)

La malnutrition : la ménopause survient plus tôt en cas de carence alimentaire sévère et prolongée.

Le fibrome : il retarde l'âge de survenue de la ménopause. (20)

D'autres facteurs n'influencent pas l'âge de survenue de la ménopause : l'âge de la puberté, la prise d'une contraception orale (20), le nombre de grossesses, l'âge au moment de la dernière grossesse, la taille, le poids.

6 DIAGNOSTIC

6.1 La péri-ménopause

Le diagnostic de péri-ménopause est basé sur la clinique dans un contexte d'âge particulier, femme dans la cinquantaine d'années présentant des signes évocateurs. Les troubles les plus évidents correspondent au caractère dysovulatoire des différents cycles, ils peuvent s'accompagner de ménorragies et/ou métrorragies. Les cycles peuvent être longs ou courts avec des périodes d'aménorrhée. Puis d'autres signes apparaissent comme le syndrome prémenstruel accompagné de mastodynies avec

gonflement des seins, mais aussi des signes de carence œstrogénique et une prise de poids possible. (22) (23)

Les dosages hormonaux ont un faible intérêt dans ce diagnostic et ne sont d'ailleurs pas recommandés par l'OMS. En effet, la femme en péri-ménopause présente un profil hormonal difficile à évaluer avec des variations importantes. (3)

Les dosages hormonaux sont recommandés dans certains cas : chez les femmes ayant subi une hystérectomie, après endometrectomie ou porteuse d'un système intra-utérin délivrant du lévonogestrel et > 51 ans, dans le cas de l'évaluation de la fonction ovarienne si désir de grossesse chez la femme active sexuellement sans contraception, dans le cas de ménopause précoce, de suivi de traitement par agoniste de la GnRH, en cas de contraception œstro-progestative prolongée au-delà de 50, après traitement d'une affection cancéreuse en aménorrhée (pouvant être masquée par une contraception œstro-progestative), chez la femme présentant des troubles du cycle comme des ovaires micropolykystiques chez la femme en aménorrhée sans troubles du climatère. (19) (24)

6.2 La ménopause

6.2.1 Clinique

Le diagnostic de la ménopause est établi sur l'observation clinique de la femme dans son ensemble si celle-ci présente des symptômes climatériques associés à une aménorrhée d'une durée minimale d'un an, vers l'âge de cinquante ans.

Le recours au dosage de FSH pour faire le diagnostic n'est pas utilisé, car aucun seuil n'est identifié clairement et la performance du test est insuffisante.

6.2.2 Test à la progestérone

Le test à la progestérone est négatif : il s'agit d'administrer un progestatif (20 mg/j de rétrogestérone (Duphaston®) ou un dérivé prégnane pendant 10 jours et de déterminer si l'arrêt du traitement correspond à une reprise des cycles. Ce test n'est pas obligatoire. Il doit être répété pendant 2 à 3 mois consécutifs pour confirmer la carence œstrogénique liée à la ménopause. (24)

7 CONSÉQUENCES CLINIQUES DE LA MÉNOPAUSE

7.1 À court terme

La carence œstrogénique explique le syndrome climatérique qui correspond à l'ensemble des symptômes survenant lors de la ménopause. Cependant, l'intensité et le nombre de ces symptômes varient d'une femme à l'autre. (16) (25)

En effet, tandis que certaines femmes sont très symptomatiques, d'autres seront totalement asymptomatiques. (26)

Ces troubles ne sont pour la plupart non graves, mais peuvent être incommodants, et associent :

- des manifestations vasomotrices, souvent au premier plan, telles que les bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles du sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée ; (27) (28)

Il s'agirait d'un dysfonctionnement de la thermorégulation au niveau du système nerveux central, du système vasculaire périphérique et de la température corporelle centrale.

75% des femmes en péri-ménopause y sont sujettes, 50% s'en plaignent encore 5 ans après la cessation des règles et 25% 10 ans après. Le nombre et l'intensité de ces bouffées de chaleur varient d'une femme à l'autre et peuvent varier chez une femme selon la saison. Le nombre de bouffées de chaleur se situe entre une à deux par heure et une à deux par semaine. La durée d'une bouffée de chaleur varie de quelques secondes à 4 minutes. La femme éprouve alors une onde de chaleur intense qui commence à la tête et parcourt tout son corps pendant 30 secondes à 2 minutes en moyenne, et se termine par un accès plus ou moins violent de transpiration. Cette transpiration est plus forte sur le visage, le cuir chevelu, dans le cou et sur la poitrine. Ces crises sont typiques lorsqu'elles surviennent la nuit et obligent à se découvrir, à se lever, ouvrir la fenêtre.

Elles sont parfois accompagnées d'un rougissement par plaques des surfaces cutanées et se terminant par une sudation et parfois des frissons qui durent de 30 secondes à 2 minutes s'accompagnant d'une élévation du pouls sans élévation de la tension artérielle. (1) (18)

- des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression. (29)

Une femme sur trois rapporte ces symptômes en phase ménopausique. Un traitement antidépresseur pourra parfois être prescrit, mais il n'est pas systématique. La carence œstrogénique a un impact cérébral direct, en agissant notamment sur les neuromédiateurs cérébraux (sérotonine, dopamine).

À l'époque actuelle, l'heure où les apparences physiques sont très importantes aux yeux de la société et surtout pour les femmes, les transformations de l'apparence physique peuvent faire craindre d'être rejetée, exclue, ou de ne plus être « aimée ». C'est également le moment où les enfants quittent la maison, grandissent, c'est une période où une femme peut faire le bilan de sa vie privée et professionnelle.

Il peut y avoir certains signes physiques, comme des manifestations congestives, œdémateuses au niveau des seins, de l'abdomen et des extrémités (visage, doigts, chevilles).

- Une atrophie de la muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie ; la pilosité de la vulve et de la région pelvienne diminue. Les grandes lèvres perdent une grande partie de leur graisse et deviennent plus minces. L'imprégnation œstrogénique étant stoppée, la flore de Döderlein n'exerce plus sa protection et le pH de la muqueuse augmente, la rendant plus sensible aux infections.

- des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement, une diminution de la vascularisation de l'activité mitotique, et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques, collagène, eau, mucopolysaccharides. Ceci confère une impression de sécheresse cutanée, parfois de sensations de brûlures ou de tiraillement du visage, mais aussi du reste du corps. De plus, les blessures cicatrisent moins vite du fait du rétrécissement des vaisseaux capillaires. Les glandes sudoripares disparaissent progressivement.

- des altérations des ongles, dont l'onychorrhéxis (fisure longitudinale) et l'onchoschisis (décollement lamellaire de l'extrémité de l'ongle).

- des altérations de la pilosité, une hypertrichose apparaît, c'est une accentuation de la pilosité de la face, des joues.

La durée de ces symptômes (en particulier des bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes ménopausées, 20 % des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20 % les trouvent supportables. (30) (24)

-incontinence et cystites

Les œstrogènes sont également très importants pour la vessie, car ces hormones entretiennent aussi bien le muscle de la vessie (détrusor) que la muqueuse vésicale.

Leur disparition affaiblira la vessie et l'urètre, engendrant divers troubles urinaires : sentiment d'urgence perpétuelle, infections urinaires ou incontinenances

-prise de poids

On observe une certaine prise de poids « naturelle » à partir de la péri-ménopause. Une européenne sur deux évoque une prise de 5 kg. La répartition des graisses change, avec une répartition plutôt abdominale et acquisition d'un profil de type androïde. Il est donc conseillé aux femmes en premier lieu une alimentation équilibrée et la pratique d'un sport régulier adapté à leur capacité. (31)

7.2 A moyen terme

La ménopause s'accompagne de douleurs ostéo-articulaires fréquentes (environ 40 %). (18) (26)

Au niveau du squelette, le déficit œstrogénique aboutit à une accélération rapide de la perte osseuse, qui peut atteindre 4 % par an après la ménopause. Le degré d'ostéopénie, voire d'ostéoporose, atteint après la ménopause dépend de facteurs de risque associés (15) (16) (25) :

- ménopause précoce ou iatrogène
- antécédents de fractures non traumatiques à l'âge adulte chez la femme, ou chez un parent au premier degré
- masse adipeuse faible
- prise de certains médicaments (glucocorticoïdes de synthèse)
- consommation de tabac et d'alcool
- déficit en calcium et vitamine D
- certaines affections potentiellement inductrices d'ostéoporose (hypo-gonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie)
- la sédentarité

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

Ainsi, vers l'âge de 80 ans, une femme sur trois est victime de fractures liées à l'ostéoporose. L'ostéoporose post-ménopausique, liée à la carence œstrogénique, touche surtout l'os trabéculaire, spongieux (vertèbres et poignets), alors que l'ostéoporose sénile atteint surtout l'os cortical (os longs). L'ostéodensitométrie est l'examen de référence pour évaluer le risque fracturaire. Elle est recommandée chez les femmes à risque d'ostéoporose. Elle est maintenant prise en charge par la Sécurité sociale dans ce contexte.

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

Pour un T-score compris entre -2,5 et -1, on parle d'ostéopénie. (15) (29)

7.3 À long terme

7.3.1 Risque cardiovasculaire et ménopause

L'incidence des accidents cardiovasculaires augmente chez les femmes après la ménopause, lorsque la « protection » cardiovasculaire des femmes tend à s'annuler. Ce risque chez la femme ménopausée rejoint celui observé chez l'homme. Cette protection cardiovasculaire chez la femme semble liée aux œstrogènes, plutôt qu'à un effet de l'âge, puisque l'ovariectomie chez une femme jeune est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. (32)

En effet, durant la période d'activité génitale de la femme, elle présente un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL, mais des taux supérieurs de cholestérol HDL.

Il est démontré que les stéroïdes sexuels, en particulier les œstrogènes, régulent le métabolisme des lipoprotéines. La ménopause se traduit par une élévation du taux de cholestérol total, avec une augmentation de la fraction LDL associée à une diminution de la fraction HDL. L'incidence de l'hypertension artérielle (HTA) croît également rapidement après la ménopause. L'hypothèse est que les œstrogènes pourraient diminuer les chiffres tensionnels par leur action directe sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses.

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

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

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

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

- un effet anti-apoptique des cellules endothéliales.

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

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

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

7.3.2 Ménopause et système nerveux central

Certains troubles liés au climatère, tels la baisse de la libido, les troubles de l'humeur, l'irritabilité, le syndrome dépressif semblent en rapport avec une hypo-œstrogénie au niveau du système nerveux central. (29) (25)

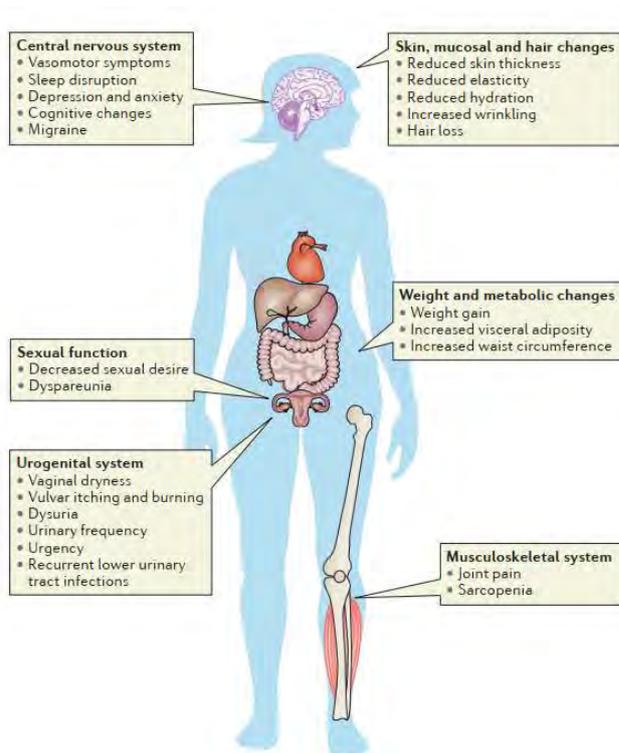


Figure 6 Symptômes de la ménopause (18)

En résumé : Les symptômes de la ménopause comprennent les troubles du système nerveux central (troubles du sommeil, dépression, symptômes vasomoteurs) les

altérations corporelles liées aux changements cardio métaboliques, les altérations musculo-squelettiques, l'atrophie urogénitale et cutanée et les dysfonctionnements sexuels.

8 PRISE EN CHARGE CLASSIQUE

Le traitement hormonal de la ménopause a pour objectif, à court terme de faire disparaître ou tout du moins atténuer les effets immédiats de la ménopause c'est-à-dire les troubles du climatère, mais aussi à plus long terme de prévenir les risques d'ostéoporose. (15)

Le THS est donc proposé en pratique à la femme présentant des troubles fonctionnels liés à la carence œstrogénique mais aussi à la femme ménopausée ayant des facteurs de risque d'ostéoporose, notamment en cas de ménopause précoce ou chirurgicale par exemple. Il n'est en aucun cas proposé de manière systématique. (34) (35)

Il est prescrit au cas par cas, selon les situations et le médecin se doit d'informer la patiente de l'ensemble des bénéfices attendus et des risques potentiels pouvant être engendrés par ce type de traitement. (16)

-S'il n'y pas de troubles du climatère (bouffées de chaleur, les sudations nocturnes et la sécheresse vaginale) on évalue le risque fracturaire :

Doivent être pris en compte : l'âge (> 55 ans), les antécédents personnels (fractures à l'âge adulte, ménopause précoce, immobilisation prolongée, carence vitamino-calcique, corticothérapie prolongée ancienne ou actuelle), les antécédents familiaux (fracture du col fémoral chez les parents de 1^{er} degré), insuffisance de masse corporelle (< 19 kg/m²), tabagisme, troubles neuromusculaires. Une densité osseuse évaluée par un T-score $\leq - 2,5$ est un facteur de risque fracturaire majeur.

Un traitement est indiqué en cas d'ostéoporose avérée ou d'ostéopénie avec risque fracturaire élevé et de contre-indication d'un traitement de l'ostéoporose (bisphosphonate, raloxifène ou ranélate de strontium).

Les doses minimales d'œstrogènes permettant de freiner la déminéralisation osseuse sont variables selon les patientes et les types de traitement. (35)

-S'il y a des troubles du climatère, et pas de contre-indications aux THM ; un traitement est envisageable et bénéfique pour la qualité de vie.

Avant toute initiation, il est donc indispensable de vérifier l'absence de contre-indication clinique :

- Une mammographie datant de moins d'un an

- Un bilan biologique avec exploration des anomalies lipidiques, glycémie à jeun

- Une ostéodensitométrie : en pratique elle permet de connaître un état d'ostéopénie existant et donc l'importance d'une mise en place rapide du traitement.

- Une échographie utéro-ovarienne : non indispensable, mais elle s'impose dans les cas de symptôme anormal avant la mise en place du traitement.

Dans tous les cas, la prescription du THS ne modifie pas la surveillance proposée aux femmes ménopausées avec au minimum une mammographie tous les 2 ans et un frottis tous les 3 ans.

Les contre-indications absolues seront : cancer du sein, tumeurs hypophysaires, atteinte hépatique grave, accident thromboembolique récent, cancer du corps utérin. Également, une allergie à l'un des constituants, une hémorragie génitale d'origine inconnue.

Les contre-indications relatives seront, une hypertriglycémie, un antécédent d'accident thromboembolique, une histoire familiale de cancer du sein, une lithiase vésiculaire, des céphalées, migraine, un fibrome utérin, une hypertension artérielle.

Certaines circonstances imposent le choix de la voie d'administration du THS.

En effet, afin d'éviter le premier passage hépatique et donc de limiter l'augmentation des VLDL (very low density lipoprotein) et donc celle des triglycérides, la voie percutanée aura l'avantage chez les femmes souffrant d'hypertriglycémie.

S'il y a contre-indication aux THS, pour la sécheresse vaginale, les traitements œstrogéniques locaux peuvent être également efficaces.(35)

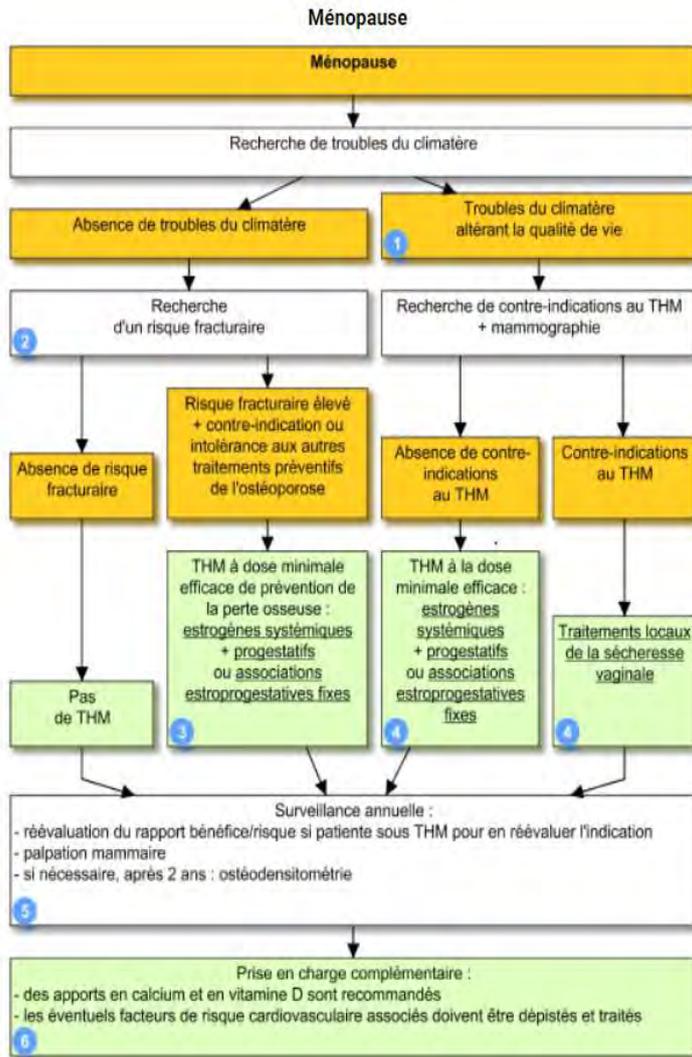


Figure 7 Recommandations THS (35)

La patiente traitée par THS doit faire l'objet d'une surveillance régulière qu'il est important de rappeler au comptoir :

- surveillance clinique au minimum annuelle : persistance de signes de carence œstrogénique gênants ou, à l'inverse, présence de mastodynies, recherche de saignements anormaux, mesure du poids, de la pression artérielle, palpation mammaire ;
- mammographie tous les 2 ans, avec échographie mammaire le plus souvent, car l'oestrogénothérapie augmente la densité mammaire et peut gêner la lecture des clichés ;
- échographie utérine au moindre doute en cas de métrorragies récidivantes et/ou abondantes, voire hystérocopie en cas de saignements anormaux abondants.

8.1 Traitements

Durant la période de la ménopause, de nombreuses formules sont possibles, il faut parfois du temps pour trouver celle qui correspond le mieux à la patiente.

Les œstrogènes peuvent être administrés soit de manière discontinue (25 jours par mois) ou de manière continue.

Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, il est obligatoire afin de prévenir les risques de cancer du corps de l'utérus, d'associer pendant au moins 12 jours par mois un progestatif.

C'est le mode d'administration de ce dernier qui fera distinguer les schémas dits « sans règles », des schémas dits « avec règles ». Nous présenterons plus loin les schémas les plus couramment utilisés.

8.1.1 Œstrogène

Le 17β-estradiol est le principal actif utilisé dans cette indication. Les œstrogènes de synthèse utilisés pour les pilules contraceptives ne sont pas indiqués pour la femme ménopausée, car leurs effets indésirables sont trop importants. Ce traitement par œstrogènes se fait de façon discontinue ou continue. (35) (36)

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

Ce traitement sert aussi de prophylaxie contre l'ostéoporose post-ménopausique. Les principaux effets indésirables des œstrogènes sont : tension mammaire, nausées, irritabilité, jambes lourdes, érythème local avec les patchs.

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

8.1.2 Progestatifs

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

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

L'administration de progestatif permet de contrôler le risque de cancer de l'endomètre lié à une prescription isolée d'œstrogènes. (36) (35)

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

Seule la voie orale est utilisée pour les progestatifs, incapables de franchir la barrière cutanée. Ce traitement peut être à l'origine d'irrégularité menstruelle, d'une atrophie de l'endomètre, d'une prise de poids, de nausées et de vomissements.

8.1.3 Avec hémorragie de privation

8.1.3.1 Schéma séquentiel discontinu

C'est celui qui se rapproche le plus du rythme « naturel ». Il consiste à prendre des œstrogènes du 1^{er} au 24^{ème} ou 25^{ème} jour du mois, ainsi qu'un progestatif du 14^{ème} au 25^{ème} jour. Durant les 5 derniers jours du mois survient un saignement qui ressemble à des règles. Il s'agit d'un saignement de la muqueuse utérine que l'on appelle « hémorragie de privation » parce qu'il résulte de l'arrêt des hormones.

8.1.3.2 Schéma séquentiel continu

Le traitement œstrogénique est donné tous les jours, tandis que le progestatif n'est administré que du 12^{ème} au 25^{ème} jour du mois.

8.1.4 Sans hémorragie de privation

8.1.4.1 Schéma combiné continu

L'œstrogène est associé à un progestatif en continu, sans fenêtre thérapeutique. La posologie du progestatif est de moitié par rapport à celle utilisée dans les schémas séquentiels

8.1.4.2 Schéma combiné discontinu

L'association oestro-progestative est prescrite 25 jours par mois (ou 5 jours sur 7). Pendant la semaine d'intervalle, des métrorragies peuvent survenir mais elles sont minimales et disparaissent au bout de quelques cycles. (35)

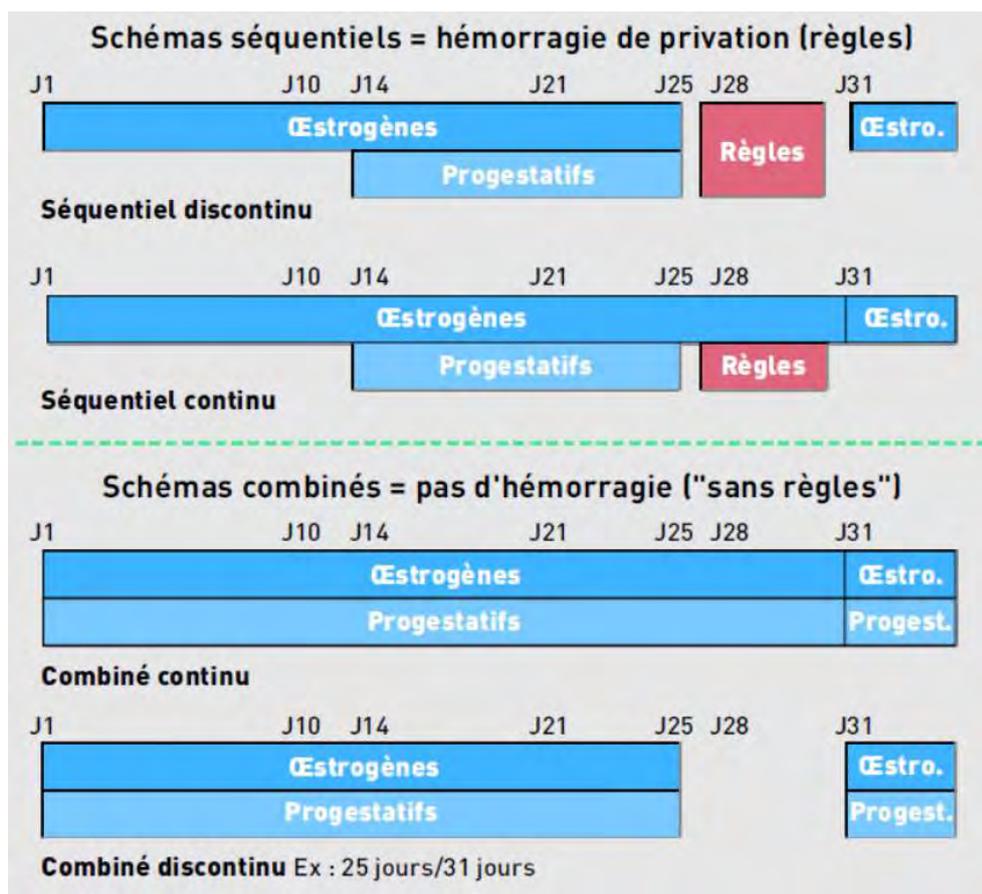


Figure 8 Le traitement hormonal de la ménopause (37)

8.2 Bénéfices

8.2.1 Effets sur la perte osseuse

La minéralisation du squelette nécessite la présence des œstrogènes. Ils permettent de constituer et de conserver une masse osseuse suffisante.

Lors de la ménopause et donc de l'arrêt de la sécrétion des œstrogènes, leur rôle protecteur disparaît. La résorption osseuse augmente entraînant une perte minérale et une altération de la microarchitecture osseuse.

L'étude américaine WHI que nous verrons, a permis d'affirmer que les œstrogènes diminuent la survenue des fractures ostéoporotiques. Le risque fracturaire a été diminué de 34% chez les femmes ayant reçu des œstrogènes. Ces derniers possèdent une action antiostéoclastique qui permet une augmentation de la masse osseuse, et ce surtout la première année.

Chez la femme présentant déjà une ostéoporose avant l'instauration du traitement, celui-ci permet d'en retarder l'évolution. Les doses d'œstrogènes efficaces dans la prévention de la perte osseuse post ménopausique sont de 2mg/j per os, 1.5mg/j en gel percutané et 50 µg/j en dispositif

transdermique.

A l'arrêt du THM, la perte osseuse reprend au rythme physiologique.(38)

8.2.2 Effets sur les troubles du climatère

8.2.2.1 Action sur les bouffées de chaleurs

Lors de la ménopause, la carence œstrogénique provoque des troubles du climatère, il est donc logique que ces troubles soient rectifiés par un traitement hormonal. Ce traitement améliore la qualité de vie des patientes en 2 à 3 semaines. Le traitement ne sera prescrit évidemment que si la femme ne présente aucune contre-indication et que ces troubles altèrent la qualité de vie de la patiente.

8.2.2.2 Action sur la peau

Les effets du THS sont avant tout dermiques. Le THS pallie l'affinement et la sécheresse de la peau. Le THS est aussi capable de corriger la diminution de la teneur en collagène du derme. Les effets du THS en termes d'extensibilité cutanée, d'élasticité cutanée et de perte d'eau transcutanée sont plus aléatoires. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données sur l'existence d'effets du THS sur l'épiderme, ce qui peut d'ailleurs être lié à l'absence de récepteurs aux œstrogènes sur les cellules de cette couche de la peau.

En conclusion, l'oestrogénothérapie est le seul traitement systémique du vieillissement cutané. Elle corrige l'atrophie dermique et la perte en collagène. Cependant, elle n'a aucune action sur les autres signes tels que l'acné, l'alopécie et l'hypertrichose quand ils sont présents. Le THS doit donc être associé à d'autres mesures de prise en charge de l'atrophie et de la sécheresse cutanée.

8.2.2.3 Action sur la prise du poids

Le traitement hormonal empêche les hormones mâles d'être trop actives et donc retarde la prise de poids dite « androgénique ». La répartition des graisses se localise encore sur les hanches et les cuisses. Ce traitement n'empêche pas le suivi des règles hygiéno-diététiques.

8.2.2.4 Action sur la libido

Les œstrogènes, en maintenant une bonne qualité des muqueuses, évitent donc la sécheresse vaginale responsable de la difficulté d'avoir une sexualité.

De plus, le THS permet d'éviter l'atrophie du vagin, il limite alors les dyspareunies.

8.2.3 Action sur l'appareil urinaire

Les œstrogènes renforcent la muqueuse vésicale, ce qui diminue le risque d'infection et les fuites urinaires. On préférera alors une administration par voie locale afin de limiter le passage systémique.

8.2.4 Effets sur le cancer colorectal

Toutes les études ont montré une réduction du risque de survenue de cancer colorectal chez les patientes prenant un THS. La plupart de ces études montrent un effet protecteur d'autant plus important que la durée du traitement est longue. Cependant, l'effet protecteur régresse dès l'arrêt du traitement. (38) Les mécanismes de cette protection sont encore mal connus.

8.3 Risques : limites des THS

Les limites des THS ont été mis en lumière dans les années 2000.

8.3.1 Risque de cancer du sein

La plupart de ces cancers du sein sont hormono-dépendants ce qui signifie que leur apparition est influencée par les hormones féminines et notamment les œstrogènes. On peut alors s'interroger sur le possible sur-risque engendré par la prise d'un THS qui comprend des œstrogènes. Le THS prolonge l'imprégnation œstrogénique naturelle. De nombreux travaux ont été effectués aux États Unis et en Europe du Nord.

Cependant, ils sont difficilement superposables à la France.

En effet, les types de traitement, leur durée et leur mode d'administration sont différents de ceux appliqués en France. De plus, chaque pays a sa propre épidémiologie qu'il s'agisse du contexte social, environnemental ou culturel qui interfère souvent avec les maladies et les traitements.

Des essais français pilotés par l'INSERM ont permis d'éclaircir le débat sur le THS en France. La première étude lancée en 1990 est l'E3N réalisée sur 100 000 femmes, montre que le risque de cancer du sein est légèrement augmenté par la prise d'un THS, mais qu'il diffère en fonction de la nature du THS utilisé et plus particulièrement du type de progestérone. Le sur-risque est observé en cas d'utilisation de progestatifs

de synthèse. Par contre, aucune augmentation de ce risque n'est constatée avec l'association d'un œstrogène cutané et de progestérone naturelle micronisée. (39)

L'étude Women's Health Initiative (WHI) : il s'agit d'une étude randomisée interventionnelle en double aveugle réalisée sur 16608 femmes ménopausées de 50 à 79 ans. Ces femmes étaient sans antécédent cardio-vasculaire.

Chaque femme a reçu soit un THM avec 0.625mg/j d'œstrogènes conjugués équinés et 2.5mg/j d'acétate de médroxyprogestérone, soit un placebo. Le suivi moyen était de 5,2 ans.

Il a été observé 166 cancers du sein chez les femmes recevant un traitement hormonal contre 124 chez les femmes recevant le placebo. Aux vues de ces résultats, l'étude a été interrompue en mai 2002 ; avec un risque relatif et un intervalle de confiance 1.24 [1.01-1.54]. Les effets néfastes de cette étude n'ont été observés que chez des femmes ayant précédemment pris un THS. Il n'a pas été observé d'excès de cancer chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. (38)

Le retentissement de l'étude WHI sur les pratiques cliniques (40) a été majeur et l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a publié en mai 2004 des recommandations limitant l'indication du THS aux symptômes climatériques invalidants. (34)

L'étude de cohorte observationnelle prospective Million Women Study (MWS), réalisée en Grande Bretagne sur plus d'un million de femmes ménopausées entre 50 et 64 ans, publiée dans The Lancet en 2003, a permis de démontrer que l'association œstro-progestative augmente le risque de manière plus importante que des œstrogènes utilisés seuls, respectivement avec un risque relatif et un intervalle de confiance de 1.70 [1.56-1.86] et 1.30 [1.21-1.40]. Cette étude a permis de confirmer les résultats de l'étude WHI. (41)

Il existe donc un sur risque d'apparition de cancer du sein attribuable au traitement hormonal de la ménopause. Cependant, il est bon de rappeler que ce risque est faible par rapport aux autres facteurs de risque tels que les antécédents familiaux de cancer.

Les associations œstro-progestatives présentent un risque supérieur à celui observé avec un œstrogène seul. Ce risque disparaît selon les études entre 1 et 5 ans après l'arrêt du traitement. Il faut rappeler qu'aucune étude n'a montré d'augmentation de la mortalité sous THS. Au contraire, il a été montré que les tumeurs apparaissant sous THS sont de petite taille et il a été observé une meilleure survie à 5 ans.

Une étude de cohorte a même démontré une réduction de 16% de la mortalité chez les femmes prenant un THS. Cela serait certainement dû à une meilleure surveillance des femmes sous THS et donc à un dépistage plus précoce de ces cancers.

8.3.2 Risque thromboembolique veineux

Le THS augmente le risque thromboembolique veineux en particulier lors de la première année de traitement. Le risque est d'autant plus important que la femme est

âgée. Ce risque pourrait dépendre de la voie d'administration des œstrogènes et du type de progestatifs. L'étude française ESTHER a montré que le risque thromboembolique veineux était triplé chez les femmes recevant de l'œstradiol par voie orale alors qu'il ne l'était pas lors d'une administration transdermique. Cela ne signifie pas que ce type de traitement peut être administré à des patientes présentant un risque majoré de phlébite.

Le risque serait même accru lorsque l'œstrogène est associé à des progestatifs de synthèse (dérivés norpregnanes) par rapport à la progestérone naturelle. D'autres études doivent confirmer ces résultats.

L'utilisation d'un THS chez des patientes présentant des antécédents d'accident thromboembolique veineux ou un état thrombotique connu nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque pour la patiente. (42)

8.3.3 Risque de cancer de l'endomètre

Selon l'étude MWS, les œstrogènes administrés seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre. Ce risque est, dose et durée dépendantes. Il se voit annuler par l'administration concomitante d'un progestatif en quantité suffisante au moins 10 jours par mois. (41)

8.3.4 Risque de cancer de l'ovaire

Ce risque n'augmente pas dans la majorité des études. Cependant, une augmentation du risque aurait été mise en évidence lors de durée de traitement supérieure à 10 ans. Par contre, certaines méta-analyses n'ont trouvé aucun effet dose ni effet durée.

8.3.5 Risque cardiovasculaire

L'étude HERS randomisée en double aveugle interventionnelle prospective sur 2763 patientes ménopausées ayant des antécédents cardio-vasculaires et qui reçoivent une association de 0.625mg/j d'œstrogènes équins conjugués et 2.5mg/j d'acétate de médroxyprogestérone montre que ce traitement ne diminue pas le risque de survenue d'événements cardio-vasculaires.(43)

L'étude WHI montre que le THS augmenterait même le risque d'accident vasculaire cérébral avec un RR et un IC 1.31 [1.02-1.68] surtout au cours de la première année de traitement.

Cependant, il faut noter que ces études ont été réalisées avec des associations de THS très peu utilisées en France. (38)

8.3.6 Risque de troubles cognitifs

Il n'existe pas de preuve irréfutable qui défendrait l'utilisation d'un THS pour retarder le vieillissement cérébral, voire prévenir la maladie d'Alzheimer. Contrairement à ce qui était espéré, aucune donnée ne met en évidence un effet protecteur du THS. (25)

8.3.7 Autres

Le THS peut aussi être responsable d'effets indésirables. Ces derniers peuvent être éliminés rapidement avec une réadaptation du traitement.

- Maux de tête : ils apparaissent surtout chez les femmes qui y sont sujettes avant même le début du traitement, ces maux se remarquent surtout pendant l'arrêt des œstrogènes, il faut donc, en ce cas, préférer un schéma continu.
- Pilosité excessive : certaines molécules peuvent entraîner ce genre de problème
- Nausées : c'est un phénomène rare, il peut être dû à un excès d'œstrogène, il sera alors bon de revoir et d'affiner les doses.
- Saignements : il s'agit d'hémorragies de privation qui durent dans le temps, il faudra réajuster le traitement et notamment les doses de progestatif qui éviteront à la muqueuse utérine de trop s'épaissir. Si cela ne suffit pas, il faudra voir avec la patiente si elle prend régulièrement son traitement ou rechercher d'autres causes possibles.

8.3.8 Un problème de santé publique ?

Les bénéfices du THS considérés comme acquis sont déjà considérables (augmentation de la qualité de vie, protection de la déminéralisation osseuse) mais ces études ont nuancé un peu la balance bénéfice/risque. (44)

Les bénéfices doivent être évalués au regard des risques. De plus il existe des freins au traitement hormonal substitutif :

- insuffisance d'informations aux femmes
- imprécisions quant aux bénéfices à attendre
- peur des « hormones »
- les contre-indications

C'est pourquoi il est intéressant de penser à une alternative : les phyto-œstrogènes.

9 MENOPAUSE DANS LE MONDE

9.1 Épidémiologie

Region or country	n	Number of studies	Mean age at menopause (95% CI)	Heterogeneity (I-squared; %)
Africa	1,175	3	48.4 (48.1–48.6)	0.0
Asia	39,158	2	48.8 (48.1–49.4)	98.9
Australia	9,268	2	51.3 (49.8–52.8)	99.1
Europe	18,692	6	50.5 (50.0–51.1)	96.6
Latin America	10,073	3	47.2 (45.9–48.6)	99.1
Middle East	7,733	3	47.4 (46.9–47.8)	97.2
United States	15,690	6	49.1 (48.8–49.4)	94.6
Total	109,789	36	48.8 (48.3–49.2)	99.6

Figure 9 Age de la ménopause dans le monde (25)

Dans une méta-analyse récente et multicentrique de 36 études couvrant 35 pays, la moyenne d'âge globale était de 48,8 ans (IC 95 % : 48,3-49,2), avec des variations considérables selon les régions géographiques. Bien que les études menées aux États-Unis et en Asie tendent à présenter des résultats proches de ce chiffre moyen, l'âge de la ménopause est généralement plus bas en Afrique, en Amérique latine et dans les pays du Moyen-Orient (moyennes régionales : 47,2 ans) ; et plus élevé en Europe et Australie (50.5-51.2 ans). (45)

Les raisons de ces différences régionales restent loin d'être claires.

9.2 Influence d'un régime alimentaire riche en phyto-œstrogène

Le régime alimentaire des asiatiques est riche en isoflavones, l'apport alimentaire quotidien moyen en isoflavones se situe entre 11mg et 50mg en moyenne dans le monde, et peut atteindre 100mg dans les pays asiatiques. Il est beaucoup plus faible dans les pays occidentaux (où la consommation de soja est très faible par exemple) : autour de 1mg à 2mg par jour. (46)

Des études épidémiologiques montrent que des symptômes présents lors de la ménopause, comme les bouffées de chaleur ont une incidence moindre chez les femmes asiatiques, quel est le lien avec leur alimentation ?

Dans une étude rétrospective réalisée sur 284 femmes âgées de 40 à 59 ans (47), il a été démontré que les femmes ayant des bouffées de chaleur avaient une consommation significativement plus faible en produits dérivés du soja (-15 %, p = 0,02) que les femmes non atteintes de bouffées de chaleur.

Une étude prospective de 1106 femmes japonaises âgées de 35 à 54 ans, suivies pendant six ans, a comparé la consommation de soja avec la fréquence des bouffées de chaleur (48). Dans le groupe de 101 femmes qui présentaient des bouffées de chaleur modérées ou sévères, la fréquence des bouffées de chaleur est diminuée avec l'augmentation de la consommation de soja ainsi qu'avec la quantité d'isoflavones consommée.

Puis en ce sens, de nombreux essais cliniques évaluant l'efficacité des isoflavones de soja par exemple sur les troubles du climatère ont été réalisés et ont montré pour la plupart une efficacité sur les bouffées de chaleur :

Nous allons prendre l'exemple de certaines études randomisées, en double aveugle versus placebo ; le critère principal d'évaluation était soit le nombre de bouffées de chaleur ressenties comme gênantes par jour, soit l'indice de Kupperman qui regroupe 11 symptômes (bouffées de chaleur, insomnie, nervosité, fatigue, paresthésies, humeur dépressive, vertiges, arthralgies...)

Une première étude réalisée en Italie a évalué sur 104 femmes ménopausées, les effets de 76 mg d'isoflavones pendant douze semaines. Le régime en soja diminuait de façon significative le nombre de bouffées de chaleur modérées à sévères par rapport au contrôle (45 % de réduction des troubles vasomoteurs dans le groupe traité, 30 % dans le groupe placebo). (46)

Dans une autre étude randomisée versus placebo, les effets de 33,3 mg d'isoflavones aglycones dans une population de 80 femmes ménopausées. Après quatre mois de traitement, l'indice de Kupperman présentait une amélioration significative ($p < 0,01$) dans le groupe traité par les isoflavones ($44,6 \pm 1,0$ vs $24,9 \pm 1,7$ et $40,3 \pm 1,2$ vs $41,6 \pm 1,1$ dans le groupe placebo). (50)
Cette diminution de l'indice de Kupperman était due à une réduction des bouffées de chaleur, mais aussi à une amélioration des phénomènes psychologiques (nervosité).

L'efficacité d'un extrait standardisé de soja contenant 70 mg de génistéine et de daidzéine a été testée dans un essai multicentrique réalisé en milieu gynécologique.

75 femmes ayant éprouvé au moins 7 bouffées de chaleur et sueurs nocturnes par jour dans les semaines précédant l'inclusion ont participé à cet essai. A quatre mois, le nombre de bouffées de chaleur quotidien a diminué de 61,2 % dans le groupe supplémenté et de 20,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,01$). Le nombre de sujets répondeurs (patientes dont le nombre de bouffées de chaleur était divisé par deux) était deux fois plus élevé dans le groupe supplémenté (65,8 %) que dans le groupe placebo (32,4 %), et cette différence était statistiquement significative ($p < 0,005$). (51)

Les résultats de l'étude Upmalis sont plus nuancés. 177 femmes ménopausées ont reçu en double insu 50 mg d'isoflavones ou un placebo durant douze semaines. L'administration d'isoflavones réduit de façon plus rapide et de façon plus significative la sévérité des bouffées de chaleur. Cependant, à douze semaines, on ne retrouve pas de différence sur le nombre de bouffées de chaleur entre les deux groupes. (52)

Une autre étude ne retrouve pas d'effet ni sur la fréquence ni sur la sévérité des bouffées de chaleur. Dans cet essai, trois groupes de femmes ménopausées ont reçu un régime pauvre (n = 24) ou riche (n = 24) en soja apportant 4,4 mg ou 80 mg d'isoflavones aglycones ou un placebo. La durée de l'étude était de vingt-quatre semaines. A l'inclusion, les patientes présentaient au moins 10 épisodes de bouffées de chaleur par jour. En fin d'essai, une diminution significative avec la durée de la fréquence des bouffées de chaleur diurnes et nocturnes a été observée pour l'ensemble des sujets mais aucune différence statistiquement significative. (52)

Une méta-analyse examinant l'efficacité des phyto-œstrogènes (isoflavones) vs placebo regroupant 15 études retenues avec des critères d'inclusion stricts (53) dont l'efficacité se mesure avec la modification de l'indice de Kupperman, la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur et la probabilité d'effets secondaires (53) :

Table 2. Summary of Kupperman index and hot flush frequency reported in the studies included in the meta-analysis

1 st Author (year of publication)	Patient Number		Baseline KI		KI After Intervention		Baseline Hot Flush Frequency (/day)		Hot Flush Frequency After Intervention (/day)		Side Effect Number	
	Placebo	Phyto	Placebo	Phyto	Placebo	Phyto	Placebo	Phyto	Placebo	Phyto	Placebo	Phyto
Asu (2012) [15]	60	66					2.9 (2.1)	3.2 (2.4)	1.9 (NA)	1.3 (NA)		
									Change from baseline: -1.0 (2.0)	Change from baseline: -1.9 (1.8)		
Atkinson (2004) [16]	103	102					2.5 (3.0)	2.1 (2.7)	1.5 (2.0)	1.2 (2.3)		
									Change from baseline: -1.0 (1.8)	Change from baseline: -0.8 (2.1)		
Cancellieri (2007) [17]	65	60	19.6 (8.5)	20.8 (9.1)	12.2 (7.2)	9.6 (5.7)						
Del Giorno (2010) [18]	50	50	25.12 (9.02)	25.34 (10.17)	32.01 (9.01)	11.12 (6.68)						
Ferrari (2009) [19]	94	82	23.5 (7.1)	23.4 (8.3)	16.1 (7.6)	17.5 (10.0)	7.5 (2.8)	8.0 (3.3)	5.3 (3.8)	4.7 (4.2)	8	6
Han (2002) [20]	40	40	40.3 (7.6)	44.6 (6.3)	41.6 (7.0)	24.9 (10.8)						
Lewis (2006) [11]	33	33					4.72 (3.04)	4.08 (2.38)	3.79 (3.00)	3.37 (2.55)		
Nahas (2007) [21]	38	38					10.1 (4.9)	9.6 (3.9)	5.9 (4.3)	3.1 (2.3)	4	7
Penotti (2003) [22]	34	28					8.6 (2.9)	9.9 (4.5)	4.0 (3.9)	4.6 (3.8)		
Petri Nahas (2004) [23]	25	26	20.05 (6.14)	21.10 (6.11)	13.5 (5.0)	12 (6.0)	6.4 (2.4)	7 (1.8)	5.2 (2.8)	3.0 (2.1)	2	7
Riesco (2011) [24]	21	19	17.0 (9.35)	13.3 (9.9)	15.7 (9.0)	12.3 (9.56)						
Sammartino (2006) [25]	36	39	31 (2.5)*	31 (3)*	26 (1.5)*	8 (1)*						
Tice (2003) [26]	85	167					7.8 (2.35)	8.3 (3.83)	5.0 (3.76)	5.25 (4.17)	33	59
van de Weijer (2002) [27]	14	16					5.75 (4.5)	5.43 (2.6)	6.04 (5.5)	3.35 (3)		
Van Patten (2002) [28]	64	59					7.4 (6.4)	7.1 (4.3)	4.9 (3.9)	5.3 (4.1)	14	28

Figure 10 Les 15 études de la méta-analyse et leurs conclusions sur l'indice de Kupperman / la fréquence des bouffées de chaleur / les effets indésirables (53)

Sur les 10 études qui ont rapporté des données sur la fréquence des bouffées de chaleur, quatre ont rapporté une réduction significative de la fréquence des bouffées de chaleur dans le groupe phyto-œstrogène par rapport au groupe placebo, tandis que les six autres n'ont rapporté aucune différence significative entre les groupes. La méta-analyse des 10 études a indiqué que le groupe phyto-œstrogène présentait une réduction significative de la fréquence des bouffées de chaleur par rapport au groupe placebo (différence moyenne regroupée = 0,89, $p < 0,005$)

Sur les sept études qui ont rapporté des données sur l'indice de Kupperman (IK), trois ont signalé une réduction significative de l'IK dans le groupe phyto-œstrogène par rapport au groupe placebo, tandis que les quatre autres n'ont signalé aucune différence entre les groupes. La méta-analyse des sept études n'a révélé aucun effet thérapeutique significatif des phyto-œstrogènes par rapport au placebo (différence moyenne regroupée = 6,4, $p = 0,110$).

Les cinq études étudiant la probabilité d'effets secondaires n'ont montré aucune différence significative dans les effets secondaires entre les deux groupes. (53)

En conclusion, les résultats de cette méta-analyse indiquent que si les phyto-œstrogènes n'ont pas entraîné une diminution du KI par rapport au placebo, leur utilisation a été associée à une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur et leurs effets secondaires n'étaient pas plus fréquents que ceux du placebo.

Une autre étude, chez des patientes ménopausées recevant soit un placebo, soit un THS, soit 54mg/jour de génistéine montre une diminution de la résorption osseuse et une augmentation de la synthèse osseuse des patientes consommant les 54mg/jour de génistéine. (56)

Bien que dans la majorité des essais, une amélioration significative sur les bouffées de chaleur soit constatée ; la diversité des résultats est importante et peut avoir plusieurs causes :

- une grande hétérogénéité des femmes incluses : ménopausées ou en péri-ménopause, symptomatologie plus ou moins sévère (de 3 à 10 bouffées de chaleur par jour)

- la variabilité individuelle de la capacité de métabolisme des isoflavones

- mais surtout une grande diversité des produits testés : farine de soja, isolat protéique de soja, extrait de soja enrichi en dose variable d'isoflavones, génistéine pure...

De nombreuses études, partant du constat que les femmes asiatiques présentaient un taux d'incidence et un taux de mortalité inférieurs aux femmes occidentales pour le cancer du sein, ont montré, que de façon générale, une approche nutritionnelle riche en isoflavones, lignanes et fibres diminuerait l'intensité des facteurs de risque de cancer. (66)

D'autre part, tout comme pour le cancer du sein, le cancer de l'endomètre est moins présent chez les femmes asiatiques que chez les femmes françaises. Les études réalisées permettent difficilement de conclure à un rôle spécifique des phyto-œstrogènes. Cependant, un apport régulier de phyto-œstrogènes tendrait à diminuer l'obésité viscérale. Or, certaines études montrent que l'obésité pourrait être responsable de certains cancers. (68)

9.3 Influence des phyto-œstrogènes vs THS

On peut alors comparer ces effets à ceux d'un traitement hormonal.

Certaines études démontrent l'efficacité des isoflavones comparée à celle d'un THS :

90 femmes souffrant de troubles climatériques et ayant en moyenne 4,6 bouffées de chaleur par jour ont reçu soit 54 mg de génistéine soit un traitement par 1 mg de 17- β -œstradiol et 0,5 mg d'acétate de norethiridrone, soit un placebo.

Le traitement par génistéine a entraîné une diminution de 24 % du nombre de bouffées de chaleur par rapport au placebo après un an et cette diminution était de 54 % dans le groupe THS. (54)

Une étude randomisée en chassé-croisé chez 25 femmes ménopausées hypercholestérolémiques sur une période de 10 mois comprenant 4 mois de diète, 2 mois d'un premier traitement, soit 40g/jour de graines de lin broyées, puis 2 mois de lavage et 2 mois du traitement alternatif, soit 0.625 mg d'œstrogènes associés à 100 mg de progestérone micronisée. Ce travail rapporte une diminution semblable de l'indice de Kupperman. (55)

Peu d'études ont été réalisées pour comparer les phyto-œstrogènes aux traitements hormonaux classiques, la plupart des études sont en comparaison à un placebo ; celles-ci sont plutôt en faveur du rôle bénéfique sur les symptômes de la ménopause des phyto-œstrogènes.

En vue de mieux comprendre le fonctionnement et l'intérêt des phyto-œstrogènes suite à ces études :

10 PHYTO-ŒSTROGENES

10.1 Généralités phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes ne constituent pas un groupe chimique à part entière. Ainsi peuvent être appelés phyto-œstrogènes les molécules répondant à différents critères de sélection : ces substances doivent présenter une activité œstrogénique démontrée in vivo (utéroprolifération, cornification vaginale) et in vitro (essai de liaison de ligands sur

les récepteurs aux œstrogènes, tests de prolifération cellulaire, tests d'expression des gènes dans les cellules mammaires et les levures).

Ces critères sont définis grâce aux travaux de l'OCDE (Organisation for Economic Cooperation and Development) sur les essais et l'évaluation des perturbateurs endocriniens.

Les phyto-œstrogènes sont des composés non stéroïdiens présents dans plusieurs végétaux et partageant des structures similaires avec les œstrogènes. Ils sont dénués de vertu nutritive et présentent une structure chimique proche du 17- β -œstradiol.

Les trois principaux groupes de phyto-œstrogènes sont les flavonoïdes (dont les isoflavones, coumestanes,) et les lignanes non flavonoïdes.

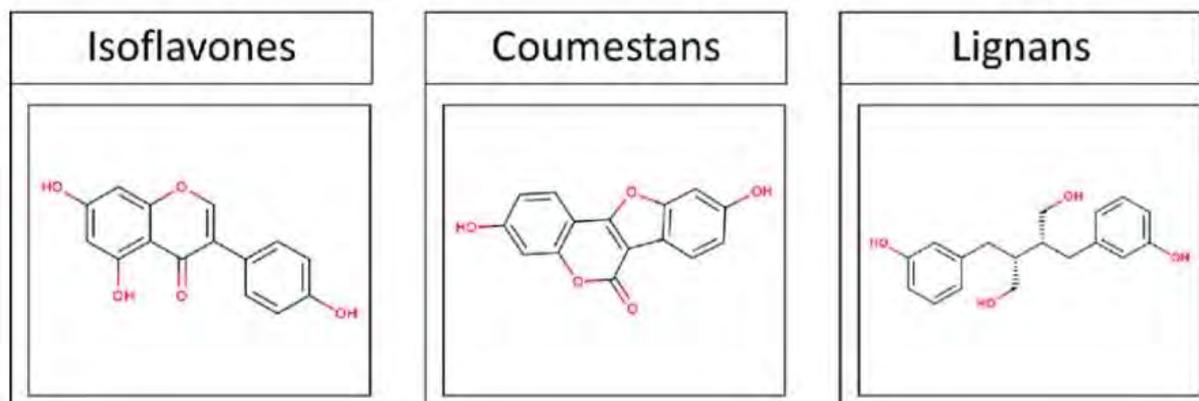


Figure 11 Groupes principaux des phyto-œstrogènes

Les phyto-œstrogènes sont présents en nature et quantité variables dans un très grand nombre de végétaux. Les concentrations les plus élevées de phyto-œstrogènes se retrouvent dans les fèves de soja, les graines de lin, les feuilles de trèfle rouge et de luzerne, les cônes de houblon, les feuilles et les racines de kudzu, les racines de réglisse, ainsi que les fruits de fenouil.

Toutes ces substances possèdent un ou plusieurs cycles aromatiques, porteur d'au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction (éther, ester, hétéroside). Elles ne contiennent pas d'atome d'azote.

10.1.1 Isoflavones

Les isoflavones sont une sous-famille des flavonoïdes appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont caractérisés par la liaison en 3 à l'hétérocycle central.

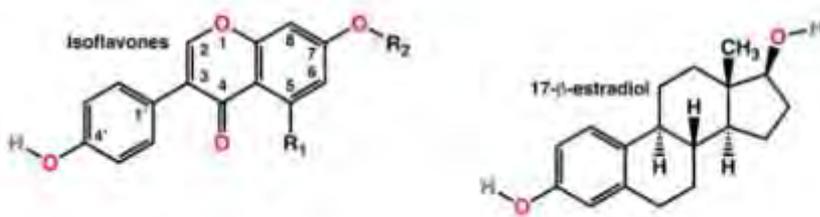


Figure 12 Comparaisons des structures du 17- β -oestradiol et des isoflavones

La structure dérive du 3-phénylchromane. Ils sont particulièrement abondants chez les Fabaceae. On connaît actuellement plus de 1 000 structures différentes.

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

Les isoflavones sont des molécules de bas poids moléculaire, hydrophobes. En revanche, les composés conjugués sont davantage hydrosolubles.

Certains facteurs peuvent modifier le métabolisme :

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

10.1.2 Lignanes

Les lignanes appartiennent à la famille des polyphénols non flavonoïdes.

Les lignanes sont des composés phénoliques très largement présents dans le règne végétal. La structure de base des lignanes est un squelette 2,3-dibenzylbutane. Ils n'ont pas de propriétés œstrogéniques propres. Ils sont métabolisés par la flore intestinale en entérolignanes qui eux, possèdent cette activité.

10.2 Activité œstrogénique des phyto-œstrogènes

10.2.1 Activité via les récepteurs œstrogéniques

Au vu du rôle très important des œstrogènes dans les troubles de la ménopause, nous allons voir le potentiel d'activité œstrogénique des phyto-œstrogènes.

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes : les récepteurs α (RE α) et β (RE β). Il s'agit de récepteurs nucléaires exprimés dans la plupart des tissus, mais en général une forme est prépondérante par rapport à l'autre. (59)

Il existe également un récepteur aux œstrogènes couplé aux protéines G (RCPG). Il s'agit d'un récepteur transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs à la rhodopsine et couplé aux protéines G.

Les RE α sont situés majoritairement dans l'utérus, les ovaires, les seins et les cellules cancéreuses mammaires.

Quant aux RE β , ils sont surtout présents au niveau du cerveau, des os et des vaisseaux.

On retrouve ces récepteurs majoritairement au niveau du noyau, mais également sur la membrane cellulaire. Ceux-là participent à la signalisation membranaire, ils médient des actions non génomiques suite à la liaison d'un ligand, entraînant l'activation de protéines kinases qui altèrent la fonction de certaines protéines cytoplasmiques, activent la production endothéliale d'oxyde nitrique ou encore phosphorylent des facteurs de transcription entraînant la régulation d'expression de gènes. (60)

Chaque récepteur va induire des effets différents : la fixation des œstrogènes aux RE α va induire une action proliférative, alors que la fixation œstrogénique aux RE β va avoir un rôle dans la différenciation.

Les phyto-œstrogènes auraient une affinité préférentielle pour les RE β . (61)

Les phyto-œstrogènes n'ont pas tous les mêmes actions sur les récepteurs œstrogéniques. Ils ont une affinité plus réduite que celle de l'œstradiol. (61)

Les activités œstrogéniques des phyto-œstrogènes sont plus importantes lorsque le 17- β -œstradiol est en faible concentration (hommes, jeunes, post ménopause). Chez les femmes non ménopausées et / ou enceintes, ils ont moins d'effets sauf si la consommation est importante et ils peuvent avoir un rôle anti-œstrogène par antagonisme. (62)

Les RE α et RE β sont stockés dans le cytoplasme sous une forme de réserve liés à des protéines chaperonnes (Hsp70 et Hsp90). Lorsqu'un ligand s'y lie, les protéines changent de conformation et présente un site de dimérisation, celle-ci faisant apparaître un site d'adressage nucléaire, et donc il y a une translocation du dimère vers le noyau cellulaire.

Le ligand, lié au récepteur, va alors se lier au niveau de la zone promotrice des gènes cibles et induire la production d'ARNm, lesquels vont passer dans le cytoplasme et être traduits en protéines effectrices par les ribosomes.

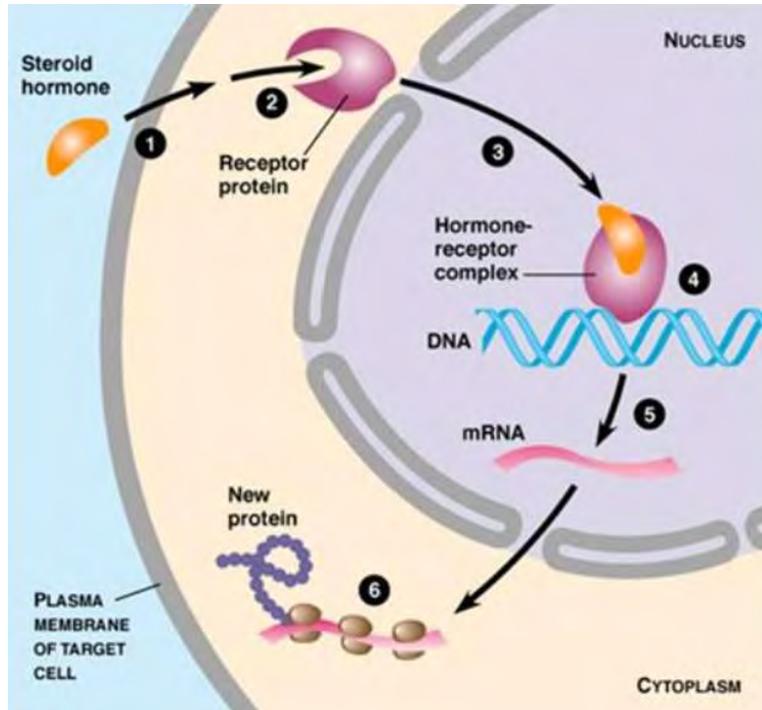


Figure 15 Récepteur œstrogénique nucléaire (63)

L'expression des gènes cibles peut être médiée par deux voies ;

- une voie dépendante de la liaison d'un ligand, ce complexe ligand/récepteur se lie à d'autres facteurs de transcription activant leurs fonctions d'expression et de régulation de gènes ;
- et une voie indépendante de la liaison d'un ligand, ce sont des facteurs de croissance qui activent des protéines kinases qui phosphorylent des récepteurs œstrogéniques nucléaires, entraînant leur activation et donc leur liaison aux œstrogènes et l'expression des gènes cibles.

Concernant le RCPG, les œstrogènes exogènes (comme les phyto-œstrogènes) s'y lieraient de manière compétitive avec les endogènes. Les phyto-œstrogènes pourraient perturber les effets des œstrogènes endogènes. (64)

Via ce récepteur, les effets œstrogéniques sont non génomiques et très rapides. L'activation de ce RCPG induit la mobilisation des réserves intracellulaires de calcium, activant diverses cascades cytoplasmiques de phosphorylation et déphosphorylation impliquant différentes voies. (65)

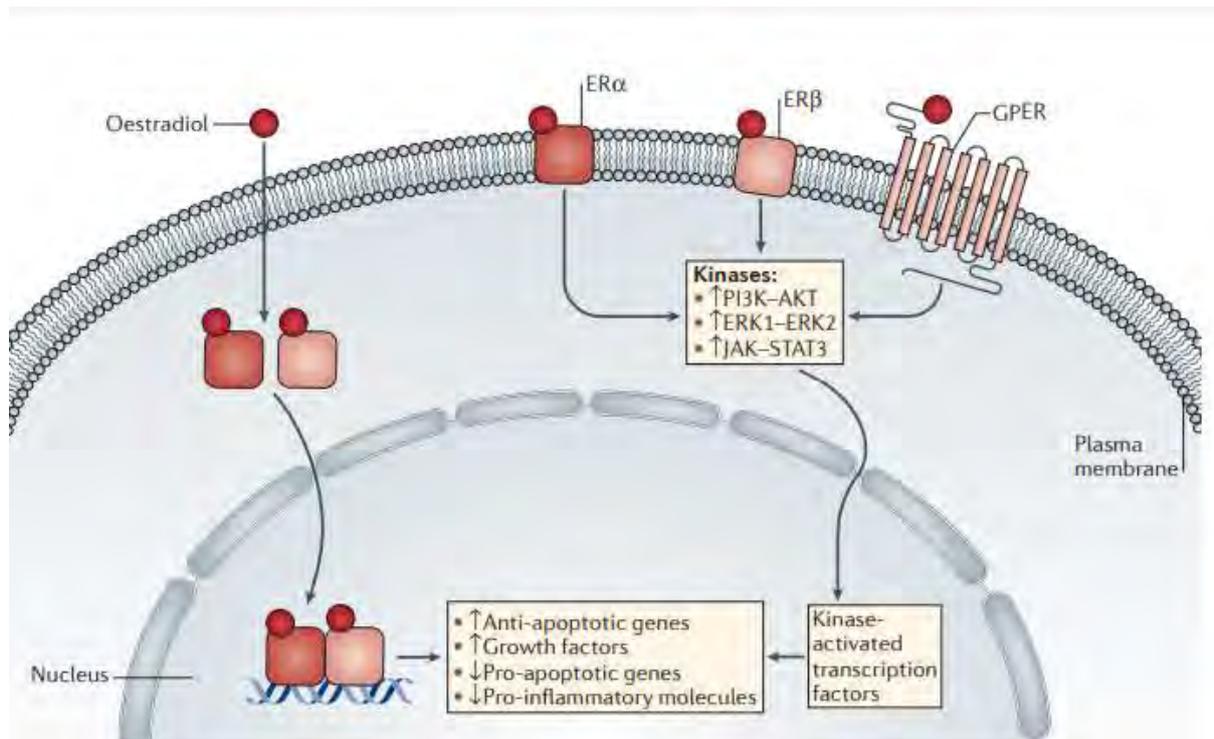


Figure 16 Récepteurs nucléaires et RCPG (GPER) (65)

10.2.2 Activité anti-facteurs de croissance

Ils peuvent avoir une action antiproliférative au niveau des cellules normales ou cancéreuses, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaires en bloquant la néo-angiogenèse, la microcirculation tumorale ainsi que la dissémination des métastases. (66)

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

10.2.3 Action sur le métabolisme des œstrogènes

10.2.3.1 Effets sur la 17-β-hydroxystéroïde-oxydoréductase

Les phyto-œstrogènes sont capables d'inhiber les isoformes I et II à des degrés variés en fonction de la molécule utilisée. De ce fait, ils inhibent la conversion d'œstradiol en estrone.

10.2.3.2 Inhibition de l'aromatase

Cette enzyme intervient dans la conversion des androgènes en œstrogènes. L'activité anti-aromatase des phyto-œstrogènes est toutefois modérée.

10.2.3.3 Inhibition des stéroïdes-sulfatases et des sulfotransférases

La sulfotransférase est une enzyme permettant l'ajout d'un groupe sulfate aux stéroïdes afin de les rendre solubles et qu'ils puissent pénétrer les cellules, mais ils sont alors inactifs. La stéroïde-sulfatase va enlever ce groupement sulfate afin que le stéroïde soit régénéré et actif.

Les phyto-estrogènes vont inhiber ces enzymes, notamment la stéroïde-sulfatase, et ainsi augmenter la concentration des œstrogènes actifs dans les tissus où se trouvent cette enzyme.

10.2.4 Action anti-oxydante

Les radicaux libres sont impliqués dans le processus de cancérogenèse et dans le développement de maladies cardiovasculaires. Des études ont montré que les phyto-œstrogènes, *in vitro*, pouvaient avoir un effet antioxydant, et protéger les lipides contre la peroxydation et contre l'oxydation des LDL. Toutefois, pour avoir ces effets, des doses supérieures aux doses rencontrées dans des conditions physiologiques étaient nécessaires. L'action anti-oxydante serait liée au nombre et à la position des radicaux OH. Cet effet anti-oxydant est apporté par la neutralisation des radicaux libres, l'augmentation de la superoxyde dismutase, de la catalase, du glutathion et donc l'atténuation de la diminution des anti-oxydants finalement, ainsi que l'inhibition des tyrosines kinases et topoisomérases I et II. (67)

10.2.5 Effet sur la peroxydase thyroïdienne (TPO)

Les phyto-œstrogènes seraient capables d'exercer un effet inhibiteur sur la TPO. Ainsi, ils permettraient de réduire la production d'hormones thyroïdiennes. En revanche, en présence d'iodure, cette activité disparaîtrait.(66)

11 EXEMPLE DU HOUBLON

Il est traditionnellement utilisé pour ses propriétés sédatives dans les troubles du sommeil, l'excitabilité, l'agitation. Il possède également une activité antispasmodique. (69)

11.1 Culture

Le houblon pousse le plus souvent en milieu humide sur des sols fertiles et profonds dans les buissons humides, sur les versants, au bord des cours d'eau, dans les forêts alluviales ainsi que le long des haies et des clôtures, souvent sur sol sableux. Les sols bien drainés conviennent particulièrement dans les régions où le gel a tendance à déchausser les racines. D'autre part la plante pousse plus facilement sur les sols alcalins ($6,5 < \text{pH} < 7,5$). Le houblon s'adapte à toutes les sortes de climats tempérés. Il possède une bonne résistance aux basses températures. Il faut noter que les parties aériennes sont détruites chaque année par le gel. Les nouvelles tiges sont produites l'été suivant à partir du rhizome vivace ou à partir des bourgeons localisés sur la souche qui peut vivre une cinquantaine d'années. Toutefois dans les régions très froides, la présence d'une bonne couverture neigeuse aide à prévenir des pertes dues au gel. Le houblon est plutôt tolérant à l'ombre, mais préfère le soleil.

11.2 Etude botanique

11.2.1 Classification

Selon la classification systématique APG III (classification phylogénétique des angiospermes) qui est la plus récente en botanique, le genre *Humulus* appartient à la famille des Cannabaceae qui est affiliée aux clades suivants :

Classe : Rosidées

Ordre : Rosales

Famille : Cannabaceae

Genre : *Humulus*

Espèces : *Lupulus*

Cinq variétés différentes ont pu être répertoriées pour l'espèce *Humulus lupulus*, elles diffèrent selon leur morphologie foliaire et leur localisation géographique : la variété *lupulus* pour l'Eurasie, la variété *cordifolius* (Japon), la variété *neomexicanus* (Cordillère nord-américaine depuis le Mexique jusqu'à la Colombie-Britannique), la variété *pubescens* (Midwest américain) et la variété *lupuloides* (Amérique du nord).

11.2.2 Caractéristiques (70)

Le houblon est une plante grimpante, dioïque, vivace, à rhizomes, développant des tiges herbacées sarmenteuses-volubiles, rameuses, mesurant 5 à 6 mètres en moyenne mais pouvant aller jusqu'à plus de 10 mètres. Les feuilles sont 3-5 lobées, et les fleurs femelles sont groupées en grappes communément appelées « cônes » ou « strobiles ». Spontanée dans les haies et les lisières des bois d'Europe et de l'Amérique du Nord, c'est une espèce largement cultivée.

11.2.3 Appareil végétatif

11.2.3.1 Système racinaire

Les racines sont de nature rhizomateuse, c'est la seule partie de la plante qui persiste durant l'hiver (plante vivace). Elles peuvent s'étendre à une profondeur allant jusqu'à 2 mètres. Sa durée de vie est estimée entre 20 et 30 ans. Les racines à proprement parler sont plutôt menues et entrelacées les unes dans les autres.

11.2.3.2 Les tiges

La tige est angulaire, duveteuse, mais rude au toucher avec présence de cystolithes. Elle est munie de crochets permettant à la plante de s'agripper aux surfaces. Elle s'enroule autour de son support dans le sens des aiguilles d'une montre.

11.2.3.3 Les feuilles

Les feuilles sont opposées, pétiolées, palmatilobées en cœur, à 3-5 lobes ovales-acuminés dentés, rudes au toucher, les supérieurs sont souvent simples. La base du pétiole comporte deux stipules de forme triangulaire.

11.2.3.4 Appareil reproducteur

11.2.3.4.1 Inflorescence

Les fleurs sont de couleur vert-jaunâtre, de nature dioïque, les inflorescences mâles poussent en grappes rameuses, les inflorescences femelles en cônes ovales, pédonculés, opposés et pendants. Le périanthe mâle est constitué de 5 parties égales contenant 5 étamines dressées à filet court. Les fleurs femelles sont opposées à 2 à l'aisselle des écailles foliacées du cône, à longs stigmates filiformes.

11.2.3.4.2 Le fruit

Au cours de sa maturation la fleur femelle va évoluer : les bractées vont venir progressivement recouvrir l'inflorescence aboutissant à la formation de cônes qui correspondent à la drogue selon la pharmacopée française. Ce sont ces cônes qui renferment les fruits. La pollinisation est anémogame. Les cônes sont normalement fécondés s'il y a présence de plants mâles à proximité. Les houblonniers cherchent à éviter la pollinisation, car elle empêche la production d'épis sans graines, qui sont les plus recherchés dans le commerce, c'est pour cette raison que l'on ne retrouve que des plants femelles dans les houblonnières. Les cônes fécondés produisent des akènes dont la dissémination est assurée par le vent (anémochorie). Le cône de nature ovoïde et mesurant en moyenne 2 à 5 cm de longueur, est formé de nombreuses bractées ovales, jaunes vertes, sessiles, membraneuses, et imbriquées. C'est à la base des bractées et du repli induvial que se trouvent les fruits de nature ovoïde comprimée (akènes) qui sont couverts de petites glandes à oléorésines jaune orangé.

L'examen microscopique du cône réduit en poudre révèle la présence de nombreux poils glanduleux jaunes orangés, à pieds court, bicellulaires et bisériés, à tête octacellulaire, où l'on trouve une assise hémisphérique de cellules sécrétrices d'oléorésines formant les glandes à oléorésine.



Figure 17 Houblon (71)

11.3 Pharmacognosie

Les composés chimiques du houblon qui présentent un intérêt économique et thérapeutique notables sont essentiellement concentrés au niveau des inflorescences femelles qui constituent la drogue végétale. Il s'agit du cône ou strobile.

Les composés essentiels sont :

11.3.1 Eau

La teneur est de 8 à 12%.

11.3.2 Huile essentielles

La teneur est de 0.5 à 2%.

11.3.3 Les polyphénols

Ce sont les composés qui nous intéressent ici :

Les polyphénols représentent un groupe de métabolites secondaires complexes synthétisés exclusivement par les végétaux et quelques micro-organismes. (72)

Leur structure repose sur la présence obligatoire d'un ou plusieurs groupements phénoliques dont l'hydroxyle est soit libre soit engagé dans une autre fonction (éther, ester).

Ils ont un rôle essentiel chez l'homme et les animaux, car ils fabriquent des éléments essentiels à leur survie comme les acides aminés, les pigments, vitamine.

Leur teneur est de 2 à 5%

Les 3 groupes principaux des polyphénols sont :

- acides phénoliques qui sont essentiellement des acides hydroxybenzoïques.
- non-flavonoïdes dont les lignanes
- flavonoïdes dont nous allons parler :

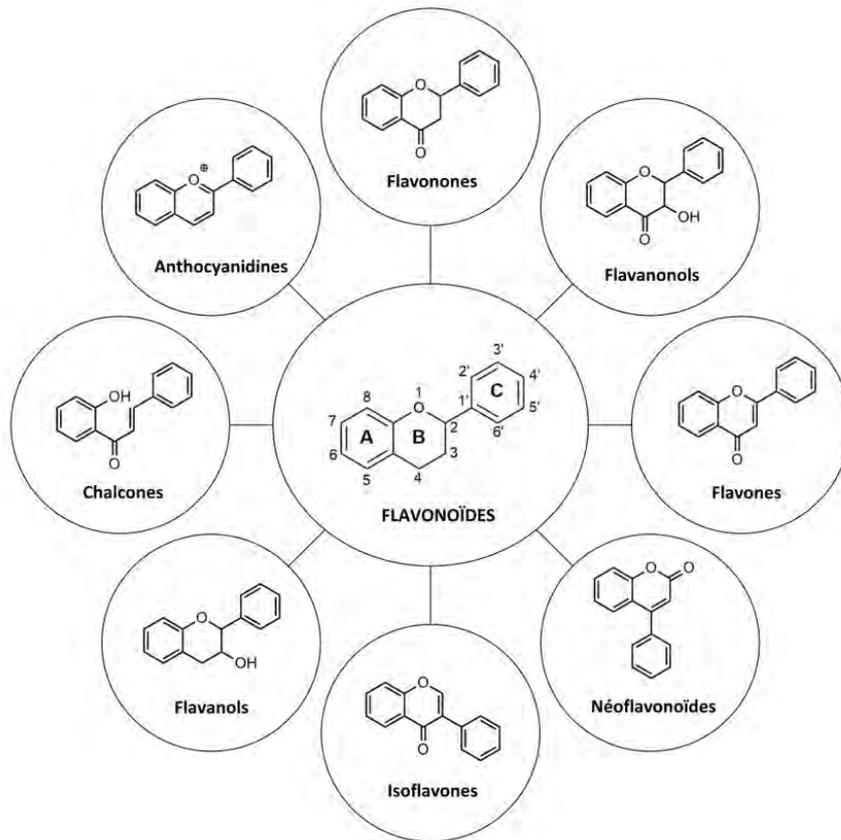


Figure 18 Différentes classes de flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les polyphénols que l'on a pu isoler principalement chez le houblon. Ce sont des pigments universels des végétaux. Ils sont pour la majeure partie d'entre eux toujours hydrosolubles, ils sont responsables de la coloration des fleurs, fruits, feuilles.

La structure de base est un squelette à 15 carbones formé par deux cycles aromatiques reliés par trois carbones. Ces trois carbones forment en général un hétérocycle oxygéné, que l'on appelle pyrane. La caractéristique majeure des flavonoïdes est qu'ils possèdent toujours une structure en C6-C3-C6. (72)

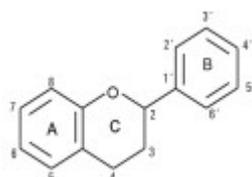


Figure 19 Structure de base des flavonoïdes

11.3.3.1 Flavonoïdes

Il y a différents sous-groupes dans les flavonoïdes en fonction du degré de saturation de l'hétérocycle central C.

11.3.3.1.1 Flavonoïdes mineurs

Ils possèdent aussi un squelette en C6-C3-C6. Ce sous-groupe comprend les chalcones :

Il s'agit du groupe le plus étudié des flavonoïdes isolés chez le houblon. Ceci s'explique par leurs multiples intérêts du point de vue activité pharmacologique in vitro et ou in vivo : analgésique, antioxydant, antifongique, antibactérien, anti-inflammatoire. (74) (75)

Les chalcones s'identifient par le motif 1,3-diphényl-2-en-1-one. De cette structure il en découle une caractéristique unique, elles ne possèdent pas d'hétérocycle central C, les cycles A et B sont reliés par une chapinon tricarbonée cétonique, la liaison alpha et bêta insaturée.

Les cycles A et B sont équivalents aux cycles A et B des autres flavonoïdes, mais leurs numérotations sont inversées. (76)

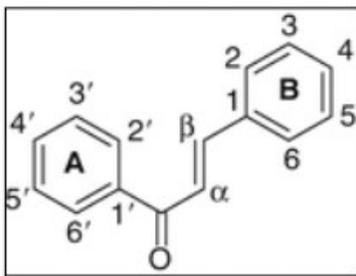


Figure 20 Structure de base des chalcones

La présence d'une double liaison conjuguée confère une couleur jaune. Les chalcones existent sous deux formes stéréoisomères Z et E en fonction de la position des substituants de part et d'autres de la double liaison centrale.

A l'état naturel, les chalcones ont la plupart du temps une configuration de type E.

Ces composés peuvent être substitués par différentes unités chimiques. Ces substitutions se font essentiellement sur le cycle A et le plus souvent identiques à celles des autres flavonoïdes, le noyau B est plus souvent non substitué ou parfois monosubstitué.

Le chalcone majoritaire est le xanthohumol (80 à 90% des flavonoïdes), on l'a isolé la première fois en 1913.

La présence d'une autre chalcone est à souligner il s'agit du 2',4',4,6'-tétrahydroxy-3'-C-prénylchalcone communément appelé desméthylxanthohumol ou DMX.

Il y en a une douzaine d'autres que l'on ne détaillera pas.

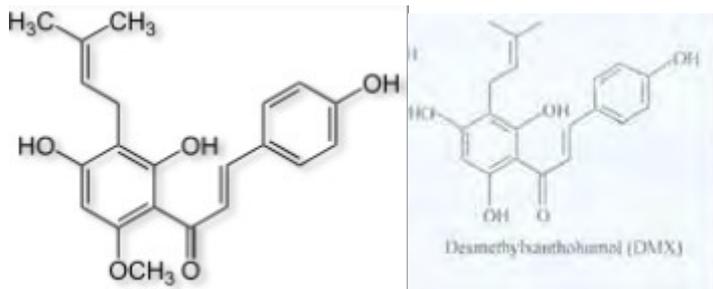
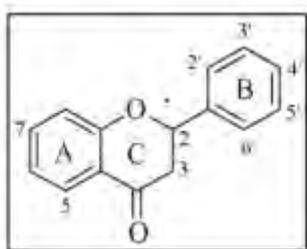


Figure 21 Xanthohumol et Desméthylxanthumol (77)

11.3.3.1.2 Flavanones

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de double liaison en 2,3, par la présence d'un centre d'asymétrie en 2 et présente un groupe pyran-4-one. (77)



(72)

Figure 22 Structure de base des flavanones : dihydro-2-phenylchromén-4-one

Les flavanones isolées les plus importantes découlent de leur précurseur chalcone le DMX qui par isomérisation aboutit au mélange racémique du 8-prénylnaringénine, et le 6-prénylnaringénine qui sont les plus étudiés pour leur effet œstrogénique.

Le troisième composé majeur est l'isoxanthohumol ou IX, il s'agit de la flavanone prénylée dérivée de l'isomérisation du xanthohumol. Il fut identifié pour la première fois en 1957. (78)

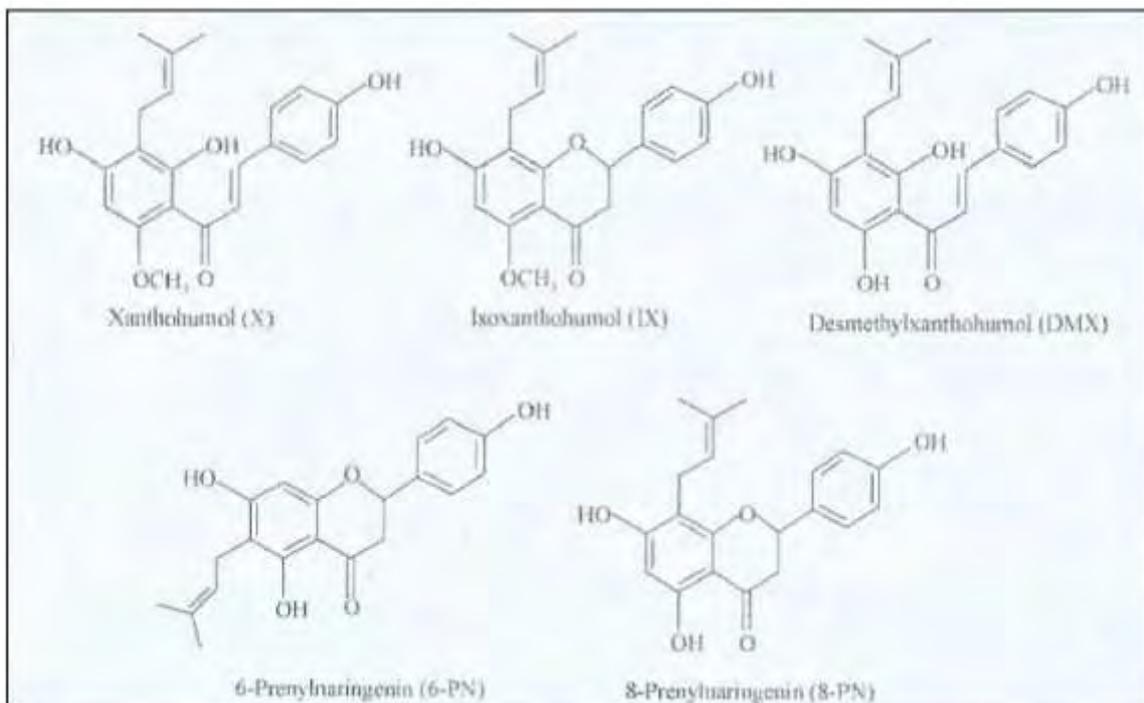


Figure 23 Structure des principales chalcones prénylées (X et DMX) du houblon et de leurs dérivés flavonones (77)

Il y a un peu moins d'une dizaine de flavanones prénylées minoritaires qui ont pu être détectées.

C'est surtout la 8-prenyl-naringénine qui est étudiée.

11.3.3.1.3 Les flavonols

Ils se caractérisent par un hétérocycle oxygéné relativement oxydé. Il existe principalement sous des formes glycosylées (glucose, xylose, arabinose, galactose, rhamnose).

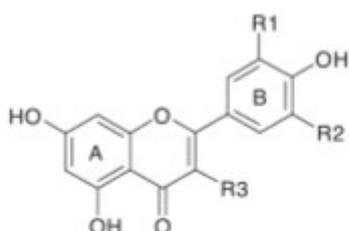


Figure 24 Structure de base des flavonols

Ils sont caractérisés par la présence d'une fonction hydroxyle phénolique et une fonction carbonyle C=O au niveau de l'hétérocycle central.

Au sein du houblon les flavonols sont pour la plupart présents à l'état naturel sous forme d'hétérosides de flavonol ou sous forme aglycones.

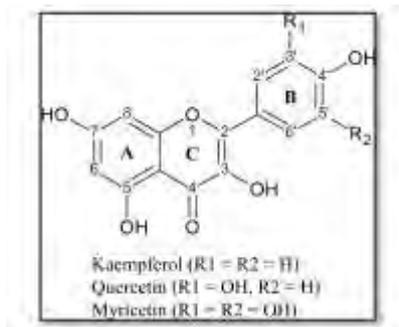


Figure 25 Structure des flavonols agycones du houblon

12 ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE DU HOUBLON

Pour l'anecdote, les fréquentes perturbations menstruelles observées chez les cueilleuses de houblon, au début de la récolte des cônes de houblon ont suggéré une activité hormonale potentielle du houblon.

L'activité œstrogénique d'un extrait méthanolique de houblon a été démontrée par : la capacité de liaison significative aux deux récepteurs d'œstrogène, l'induction de l'activité de la phosphatase alcaline dans les cellules Ishikawa (cellules d'adénocarcinome endométrial humain), la régulation positive de l'ARNm du récepteur de la progestérone dans ces mêmes cellules, la régulation positive d'un gène inducible par les œstrogènes dans les cellules d'une lignée cellulaire de cancer du sein transfectée avec ER alpha. (79)

Ces résultats ont été confirmés en utilisant un extrait méthanolique de houblon extrait au Co2. L'extrait a montré une puissance œstrogénique équivalente à celle d'un extrait éthanolique de trèfle rouge : une activité significative dans les essais de liaison compétitive ER, d'activation de la luciférase ERE transfectée de façon transitoire, de PCR quantitative en temps réel d'un gène inducible par les œstrogènes. (80)

L'activité œstrogénique du 8-PN a été confirmée par sa capacité à interagir avec les récepteurs œstrogéniques dans un test de liaison radioligand dans le cytosol utérin de rat. D'autre part, le 6-PN a montré une très faible activité œstrogénique, comme l'isoxanthohmol, tandis que le xanthohmol était inactif. (80)

Ces résultats sont confirmés dans un crible de levure exprimant le récepteur d'œstrogène humain. (81)

L'activité œstrogénique du 8-PN a également été confirmée dans différentes expériences in vivo. L'administration de 8-PN (30mg/kg/jour) pendant deux semaines a supprimé la diminution de la densité minérale osseuse et la réduction du poids de l'utérus, induite chez les rats par ovariectomie. (82)

Le 8-PN a induit une réponse œstrogénique caractéristique dans un test utilisant la perméabilité vasculaire utérine comme critère d'évaluation ainsi que dans un test utéro trophique de trois jours chez des rats ovariectomisés. (83) (84)

D'autres études réalisées in vivo ont démontré la capacité du 8-PN : de réduire les taux sériques de LH et de FSH, d'augmenter le taux de prolactine sérique et le poids de l'utérus, d'induire un épithélium vaginal hyperplasique, de provoquer une sécrétion dans les glandes mammaires de rats ovariectomisés après un traitement de trois mois à 68.4 mg/kg. (85)

Ces effets sur l'axe hypothalamo-pituitaire utérin sont très similaires (mais plus faible) à ceux provoqués par l'estradiol. Une dose plus faible de 8-PN (18mg/kg) administrée quotidiennement à des rats pendant 28 jours a été rapportée comme prévenant la perte osseuse trabéculaire induite par l'ovariectomie. (86)

On a observé chez les rats un effet stimulant minime et indépendant de la dose sur les cellules utérines : il était environ 10 fois inférieur à celui d'une dose équivalente d'estradiol pour la protection des os. Cette observation nous amène donc à une spécificité tissulaire. (86)

Concernant le symptôme majeur de la ménopause : les bouffées de chaleur, il a été rapporté que le 8-PN réduit les bouffées de chaleur. En mesurant la température cutanée de la queue chez des rats ovariectomisés, L'administration quotidienne sous-cutanée de 400ug/kg de 8-PN pendant deux jours a entraîné une diminution significative de la température similaire à celle induite par l'estradiol (4ug/kg). L'effet des deux substances a été complètement bloqué par l'antagonisme des récepteurs périphériques des œstrogènes : des mécanismes périphériques sont impliqués dans la régulation de la réponse vasomotrice par les œstrogènes et phyto-œstrogènes. (87)

Tableau 1 Tableau synthétique des essais pré-cliniques

Effectif	Population	Essais	Résultat
19 (82)	Rats ovariectomisés	2 semaines par voie sous cutanée : - Placébo - 0.01 mg/kg/j 8-PN - 30 mg/kg/j 8-PN	L'intensité de la minéralisation de l'os proximal excisé (détecté par l'absorptiométrie à rayons X) est supérieure chez les groupes traités que chez les témoins significativement.
36 (83)	Souris ovariectomisées	72h d'administration dans eau de boisson de 100 ng de 17- β -œstradiol Ou 100 ou 20 ou 4 ou 0.8 μ g de 8-PN Témoins ovariectomisés	Chez les groupes ayant eu du 17- β -œstradiol ou 100 ng de 8 -PN : augmentation significative de mytoses vaginales significativement

18 (84)	Rats ovariectomisés	Dose unique : 10 mg/jour/kg de 8-PN ou 0.03 mg/jour/jour de 17- β - œstradiol Témoins ovariectomisés Ou pendant 3 jours	Augmentation significative dans les 2 cas (unique ou sous 3 jours) de l'épithélium vaginal et utérin significativement par rapport aux témoins ovariectomisés
22 (85)	Rats ovariectomisés	3 mois voie orale : 0.17 ou 7 μ g /g (d'aliment) de 17- β -œstradiol 6.8 ou 68.4 mg/g (d'aliment) de 8-PN Témoins ovariectomisés	Réduction des taux sériques de LH et de FSH, augmentation du taux de prolactine sérique et le poids de l'utérus, induction d'un épithélium vaginal hyperplasique, provocation d'une sécrétion dans les glandes mammaires significativement par le 17- β -œstradiol et la dose élevée de 8-PN
30 (86)	Rats ovariectomisés	28 jours, voie sous cutanée : 0.67 ou 1.77 ou 18 mg/kg/j de 8-PN Témoins ovariectomisés Témoins non ovariectomisés	Réduction de la perte osseuse trabéculaire induite par l'ovariectomisation significativement pour 18 mg/kg/j Et augmentation du poids de l'utérus indépendant de la dose significativement par rapport aux témoins ovariectomisés
21 (87)	Rats ovariectomisés	13 jours, voie sous cutanée : 400 μ g /kg de 8 PN 4 μ g /kg de 17- β -œstradiol Témoins ovariectomisés	Diminution significative de la température par rapport aux témoins ovariectomisés

Concernant l'activité endocrine des flavonoïdes du houblon, aucun des composés testés n'a montré de bioactivité progestérone ou androgène. (81)

D'un point de vue clinique, une première étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, sur l'utilisation d'un extrait de houblon standardisé (8-PN) chez les femmes ménopausées : 100 µg ou 250 µg de 8-PN pendant ont été administrés chez des femmes ménopausées pendant 6 semaines, cela a diminué l'incidence des bouffées de chaleur, et d'autres désagréments liés à la carence en œstrogène (transpiration, insomnie, palpitations cardiaques, irritabilité). (88) (89)

Des doses uniques de 50 à 750 mg de 8-PN ont été administrées par voie orale à des femmes ménopausées en bonne santé dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo. Les taux de LH sériques ont diminué après la dose la plus élevée. Ce qui montre que les 8-PN exerce un effet endocrinien chez les femmes ménopausées. (90)

Tableau 2 Tableau synthétique des essais cliniques

67 (88)	Femmes ménopausées Etude prospective randomisée en double aveugle	6 semaines, voie orale 100 ou 250 µg de 8-PN Placébo	Réduction du KI pour tous les groupes mais 8-PN significativement supérieur au placebo après 6 semaines
26 (90)	Femmes ménopausées Etude prospective randomisée en double aveugle	Dose unique : 50 ou 250 ou 750 mg de 8-PN Placébo	Diminution significative du taux de LH pour la dose la plus élevée de 8-PN

Il n'existe pas (ou pas encore ?) de standardisation officiellement reconnue pour les formules œstrogéniques du houblon, le composé clé est le 8-PN pour sa propriété œstrogénique. Les études expérimentales réalisées in vitro et in vivo suggère des propriétés œstrogéniques pour le houblon. (69)

13 EXEMPLE DU SOJA

Il est traditionnellement utilisé pour le soulagement de la fatigue passagère. (91)

13.1 Culture

Le soja est originaire d'Asie, des régions nord et centre de la Chine. Il est cultivé depuis 3000 ans avant J-C en Extrême Orient, il est d'ailleurs devenu l'une des bases alimentaires. Son introduction en Europe a eu lieu au XVIIIème siècle.

Le soja est une plante fragile qui craint l'excès d'humidité. La plante du soja s'adapte à des sols sensiblement pauvres et acides. Le pH des sols à soja est de 6 à 6,5. La température optimale varie de 25 à 33°C. Les faibles températures affectent le taux de nouaison et par conséquent réduisent considérablement la productivité de la plante.

13.2 Botanique

13.2.1 Classification

La classification phylogénétique APG III :

Classe : Magnoliopsida

Ordre : Fabales

Famille : Fabaceae

Sous famille : Faboideae

Il comprend une quarantaine d'espèces avec près de 4 000 variétés.

Le soja est une plante annuelle dont la tige dressée peut atteindre une longueur de 30 à 100 cm. La plante est entièrement revêtue de poils gris ou bruns. Les feuilles sont trifoliolées.

Chaque foliole mesure 6 à 15 cm de long et de 2 à 7 cm de large. Les fleurs, en forme de papillon de couleur mauve, sont discrètes, car petites et insérées très près de la tige. Ces fleurs se transforment en gousses velues qui, à maturité, prennent une couleur foncée et contiennent en moyenne trois grains.

Le soja est une plante dite "autogame", c'est-à-dire qu'elle s'autoféconde. Plus en détail :

13.2.2 Appareil végétatif

L'appareil végétatif du soja comporte :

Un port érigé d'une hauteur de 30 à 150 centimètres, des feuilles alternes à trois folioles acuminées avec stipelles, qui tombent avant la maturité complète de la plante.

Le système racinaire s'organise autour d'une racine pivot qui se ramifie en racelles. Les racines absorbent l'eau et les sels minéraux du sol indispensables à la survie de la plante. En plus d'utiliser l'azote minéral du sol pour la synthèse d'acides aminés et de protéines, les légumineuses ont un autre moyen de fixer l'azote : en vivant en symbiose avec des bactéries du sol qui sont rentrées par les racines pour former des nodosités. Les bactéries récupèrent des glucides de la plante, issus de la photosynthèse, mais en contrepartie, elles synthétisent des acides aminés amides pour la plante, après fixation de l'azote de l'air du sol (N_2) et réduction en ammoniac (NH_4^+).

De plus, les racines à nodosités du soja améliorent la composition du sol avant la culture d'autres plantes.

13.2.3 Appareil reproducteur

L'appareil reproducteur du soja est caractérisé par :

Des fleurs isolées, petites, violettes ou jaunâtres, zygomorphes (avec un plan de symétrie), hermaphrodites et autogames ; une corolle avec cinq pétales vexillaires (un dorsal, deux latéraux, deux centraux) ; un calice avec cinq sépales soudés ; un androcée diadelphé ; un gynécée composé d'un carpelle ; une fécondation cléistogame (autofécondation avant même que la fleur ne s'ouvre) ; des fruits sous forme de gousses bosselées et velues, déhiscentes, de longueur et couleur variables en fonction des variétés, contenant deux à quatre graines riches en protéines.



Figure 26 Soja

13.3 Pharmacognosie

Le soja renferme :

- Diverses vitamines (A, B1, B2, B6, B9,)
- Glucides (30 %)
- Lipides (18 %)
- Minéraux (potassium, calcium, magnésium, fer, phosphore, cuivre, zinc, manganèse...)
- Protéines (36 %)

- Lécithine
- Stérols
- Un sucre particulier, le sucre de soja
- Eau (7 à 11%)
- Enzymes (lipoxydase, uréase)
- Saponines

- Polyphénols dont les isoflavones appartenant à la famille des flavonoïdes

13.3.1 Isoflavones

Les isoflavones sont des flavonoïdes, la différence avec les flavanones sont qu'ils sont reliés en 3 à l'hétérocycle central.

Les majeures sont génistéine, daidzéine, et glycitéine et possèdent deux cycles phénoliques liés par un noyau pyrone hétérocyclique. Ils représentent une similarité de structure avec le 17- β -estradiol : noyau phénolique, groupement hydroxyle.

Ces deux groupements à distance semblent jouer un rôle pour la liaison avec les récepteurs œstrogéniques.

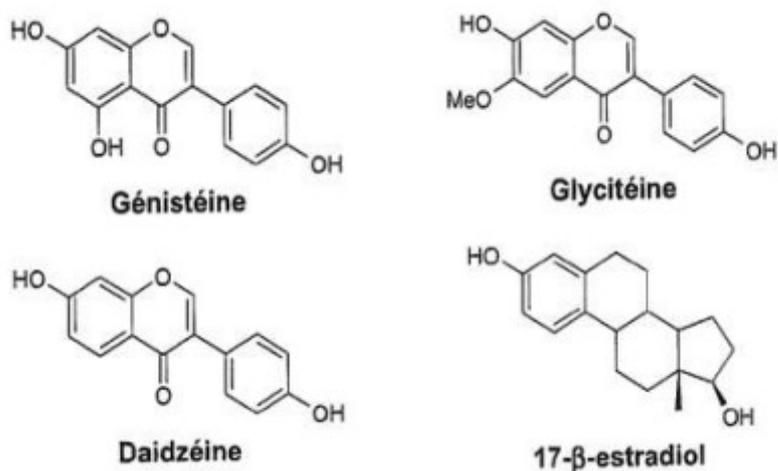


Figure 27 Comparaison structurale du 17-B-estradiol avec la génistéine et la daidzéine (92)

Ces trois molécules existent sous formes aglycones (simple) ou conjuguées : glucosides, acétylglucosides, malonylglucosides.

Dans le soja non fermenté elles sont plutôt sous forme conjuguée alors que dans le soja fermenté, sous forme aglycone.

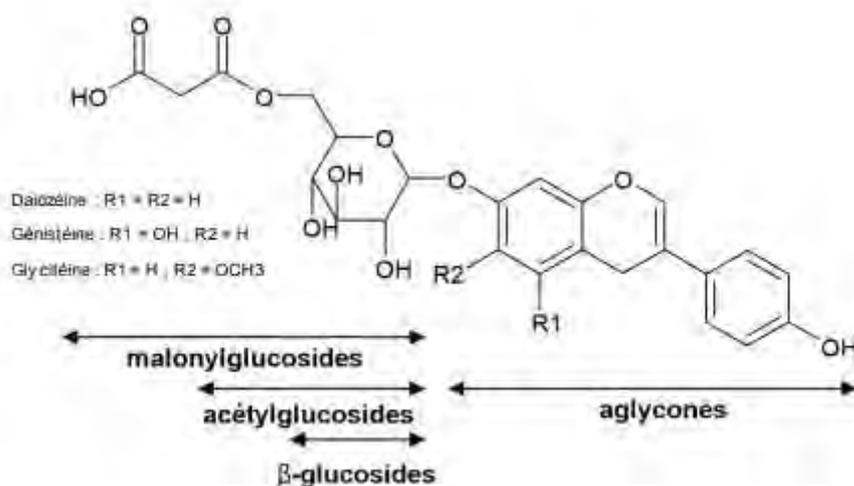


Figure 28 Structures des différentes formes d'isoflavones (93)

14 ACTIVITÉ ŒSTROGÉNIQUE DU SOJA

	Auteurs	Nombre de femmes	Isoflavones	Durée	Efficacité % de changement vs placebo
(49)	Albertazzi (1998) ³	104	76 mg	12 semaines	OUI Baisse de 15 % des bouffées de chaleur p < 0,001
(94)	Upmalis (2000) ¹³	177	50 mg	12 semaines	OUI Baisse sévérité des bouffées de chaleur p < 0,01
(95)	Quella (2000) ¹¹	177	150 mg	6 semaines	NON Baisse de 2 % des bouffées de chaleur non significative
(96)	St-Cermain (2001) ¹²	69	80 mg	24 semaines	NON Baisse de 4,7 % des bouffées de chaleur non significative
(97)	Han (2002) ⁷	80	100 mg	16 semaines	OUI Baisse de 20 points de l'indice de Kupperman (p < 0,01)
(51)	DrapierFaure(2002) ⁶	75	70 mg	16 semaines	OUI Baisse de 40 % des bouffées de chaleur p < 0,001
(98)	Nikander (2003) ¹⁰	62	114 mg	12 semaines	NON Baisse de 0,2 % des bouffées de chaleur non significative
(54)	Crisafulli (2004) ⁵	90	54 mg	52 semaines	OUI Baisse de 24 % des bouffées de chaleur p < 0,01

Figure 29 Etudes randomisées contre placebo testant des isoflavones de soja sur les bouffées de chaleur (99)

De nombreux essais cliniques, 8 présentés ici, ont évalué les effets des isoflavones de soja sur les troubles du climatère et, dans la plupart des essais, une amélioration significative des bouffées de chaleur a été observée. (Figure 27)

La diversité des résultats est importante surement due à l'hétérogénéité des femmes incluses selon la sévérité de leurs symptômes, la variabilité individuelle du métabolisme des isoflavones, ainsi que la diversité des produits testés.

Il existe d'autres plantes ayant un effet œstrogénique : trèfle rouge, lin ; Mais les études documentaient plus le houblon ou le soja, les compléments alimentaires sur le marché sont majoritairement composés de ces deux plantes là, d'où l'intérêt dans ce travail.

15 BIODISPONIBILITE DES PHYTO-ŒSTROGÈNES

Dans un régime occidental traditionnel, les isoflavones sont essentiellement présents dans les légumineuses et l'apport moyen journalier est inférieur à 1 mg. (100)

En termes d'aliments, les données disponibles montrent qu'un verre de tonyu (150 ml) apporte entre 0,30 et 33 mg/j d'isoflavones (en moyenne environ 10 mg), et un dessert au soja de 125 g entre 8 et 76 mg d'isoflavones (en moyenne environ 44 mg/j)

Avant d'atteindre les récepteurs œstrogéniques, les isoflavones sont soumis à différents processus dans l'organisme mis en œuvre lors de leur absorption et de leur métabolisation, jusqu'à leur transport au niveau des récepteurs cibles.

De l'ingestion à l'apparition dans la circulation sanguine, il s'écoule de 6 à 8 heures. Dans le cas d'ingestion réitérée, on observe l'existence d'un plateau cinétique qui

indique la possibilité du maintien d'une certaine dose d'isoflavones dans le plasma et donc l'exposition des cellules.

15.1 Absorption

C'est le processus qui inclut l'administration par voie orale jusqu'à l'arrivée dans la circulation sanguine.

Sous forme glucosides, ils sont plus difficilement absorbés que sous forme aglycone, car plus hydrophiles et de poids moléculaire plus élevé.

Les formes glucosides subissent une déglycosylation par l'acide gastrique (estomac), puis par les β -glucosidases présentées sur la bordure en brosse des entérocytes du jéjunum.

Une fois l'épithélium intestinal traversé, les formes aglycones se retrouvent dans la circulation générale.

15.2 Métabolisation et élimination

Dans la circulation sanguine, ces molécules rejoignent le foie par la veine porte hépatique. Elles subissent une sulfoconjugaison, une glucuronocouplage hépatique et une méthylation (pour devenir plus hydrosolubles).

Une partie passe dans les tissus, l'autre est excrétée par voie urinaire.

Via l'excrétion biliaire, la première partie repasse dans l'intestin grêle et est hydrolysée par des enzymes entérocytaires, revient sous forme aglycone et est de nouveau absorbée : cycle entérohépatique.

Certaines ne sont pas réabsorbées, elles sont donc métabolisées dans l'intestin et par la flore bactérienne colique, sous forme aglycone et majoritairement glucuronides et éliminées par voie fécale.

Par exemple, la daidzéine est métabolisée dans l'intestin en O-desméthylangolensine ou en équol, fortement œstrogénique. (101)

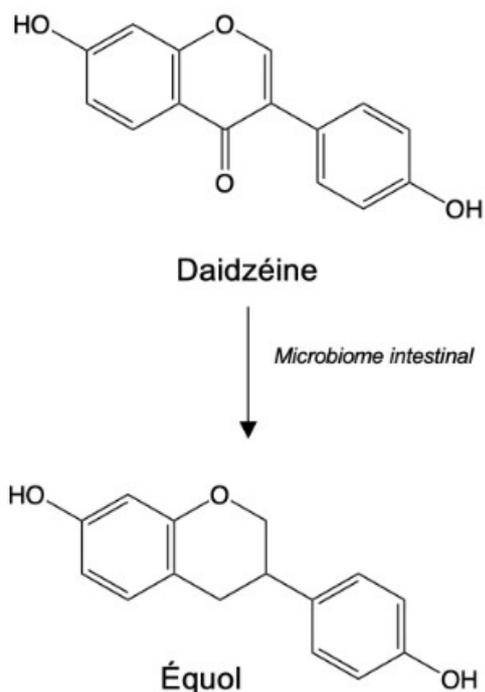


Figure 30 Équol

Ce métabolisme peut varier en fonction des populations, en effet il existe une grande variabilité interindividuelle de biodisponibilité des isoflavones avec 30 à 40 % des occidentaux ayant la capacité de métaboliser la daidzéine en équol (102), contre 50 à 55% des asiatiques. (103)

Deux essais comparatifs interventionnels ont été menés pour évaluer en aveugle la pharmacocinétique après une prise aiguë (1jour) et chronique (10 jours) de fromage de soja. (104)

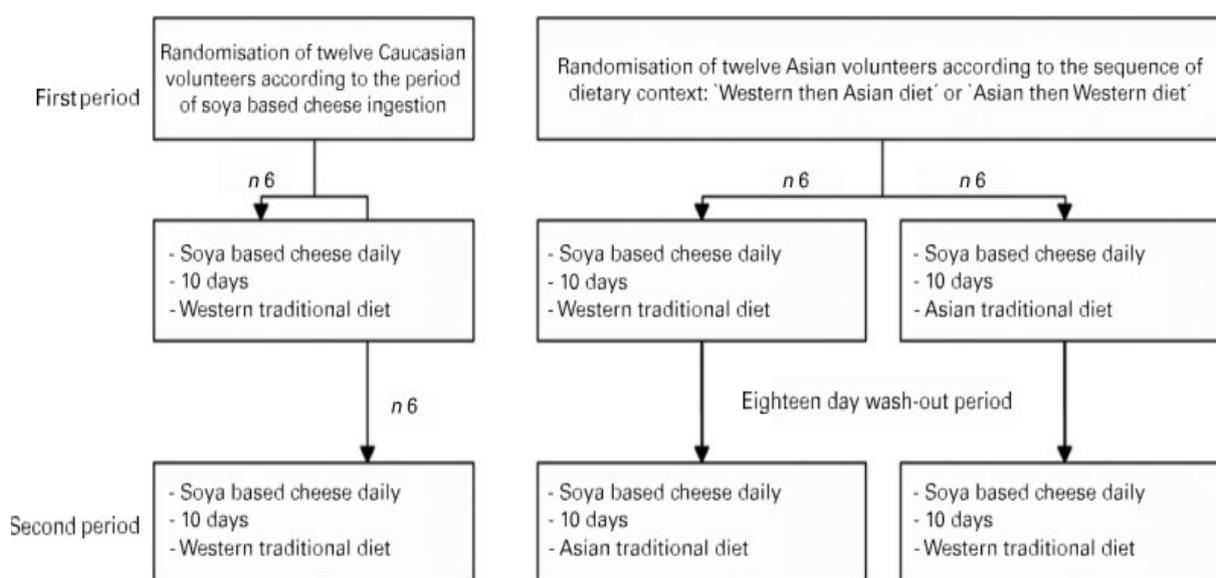


Figure 31 Plan expérimental de l'étude "Influence of ethnic origin (Asian v. Caucasian) and background diet on the bioavailability of dietary isoflavones" (104)

Douze jeunes asiatiques en bonne santé qui vivent depuis 2 mois en France avant ont été randomisés selon un plan croisé pour comparer l'influence d'un contexte alimentaire occidental par rapport à un contexte alimentaire asiatique.

Chaque volontaire a reçu quotidiennement pendant 10 jours une portion de 56 g d'un fromage à base de soja, associé soit à un régime occidental traditionnel, soit à un régime asiatique traditionnel selon l'essai (à droite).

Le deuxième essai, imbriqué dans le premier a comparé des asiatiques soumis au régime occidental ; du premier essai à douze jeunes hommes caucasiens soumis également au régime occidental (à gauche).

Après une prise aiguë (jour 1) de soja dans le cadre du régime occidental, les asiatiques ont présenté une concentration maximale mesurée dans le plasma (C_{max}) et une aire sous la courbe concentration-temps (AUC) plus élevées pour la génistéine et la daidzéine que les caucasiens.

Chez les caucasiens soumis à un régime occidental, les valeurs de l'AUC et de C_{max} ont augmenté de manière significative après une prise chronique. Ce n'était pas le cas chez les asiatiques quel que soit le contexte alimentaire.

Lors d'une ingestion aiguë de soja, les asiatiques absorbent mieux les phyto-œstrogènes du soja que les européens ; que le régime de base soit occidental ou asiatique.

Lors d'ingestions chroniques, les valeurs de l'AUC et de la C_{max} ont augmenté pour la daidzéine et la génistéine chez les caucasiens mais pas chez les asiatiques.

La transformation en équol pourrait être influencée par la composition de la flore colique, mais aussi pourrait varier en fonction de l'alimentation surtout si elle est riche en fibres (105), régime connu pour modifier la composition de la flore intestinale en stimulant la fermentation colique.

De plus, d'autres facteurs tels que la prise d'antibiotiques ou de laxatifs et les maladies de l'intestin peuvent modifier la flore intestinale et donc perturber le métabolisme des isoflavones.

Le potentiel d'action des isoflavones de soja dépend donc des formes que le produit à base de soja contient (aglycones ou conjuguées), de leur résorption intestinale, de leur élimination fécale et urinaire et dépend aussi des différences de métabolisme entre les populations.

L'efficacité des isoflavones des produits du soja pourrait fortement dépendre de la capacité des individus à transformer la daidzéine en équol, molécule à fort potentiel œstrogénique.

Grâce à leur similarité structurale avec le 17 β-œstradiol, les phyto-œstrogènes vont pouvoir se lier aux récepteurs aux œstrogènes et induire des similarités fonctionnelles comparables aux effets de ces hormones.

Les isoflavones de soja sont 100 à 1000 fois moins actifs que l'œstradiol. On peut les classer selon leur potentiel œstrogénique : équol > génistéine > daidzéine.

Mais ces effets dépendent également de l'aptitude à transformer les précurseurs en métabolites actifs vu précédemment.

On peut formuler l'hypothèse que certaines femmes pourraient avoir un métabolisme particulier des isoflavones, qui pourrait augmenter leur biodisponibilité et leur activité œstrogénique, expliquant ainsi l'effet favorable des phyto-œstrogènes sur les bouffées de chaleur.(106)

16 APPLICATION À L'OFFICINE

16.1 Recommandations et précautions quant à l'usage des phyto-œstrogènes

Les études réalisées concernant les phyto-œstrogènes sont peu nombreuses et les résultats peuvent être contradictoires ou non significatifs. C'est pour cela que l'AFSSA (aujourd'hui ANSES) a publié en 2005 des recommandations. (107)

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

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

16.2 Spécialités disponibles à l'officine

Tableau 3 Spécialités disponibles à l'officine

 <p>Nutergia®</p>	<p>Pour 2 gélules :</p> <p>Soja(extrait) 200 mg Calcium 130 mg Houblon 60 mg Sauge 60 mg Isoflavones 50 mg Sélénium 25 µg Chrome 10 µg Zinc 4 mg</p>	<p>2 gélules / jours = 50 mg d'isoflavones</p>	<p>Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur</p>
--	---	--	---

 <p>Arkopharma ®</p>	<p>Pour 2 gélules</p> <p>Extrait de soja 350 mg dont 35 mg d'isoflavones de soja dont 17 mg de Daidzine Isoflavones exprimés en équivalent aglycones 2 mg</p>	<p>2 gélules / jours = 35 mg d'isoflavones</p>	<p>Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur</p>
 <p>Codifra ®</p>	<p>Pour 1 comprimé :</p> <p>extrait de fleurs femelles de houblon LIFENOL (Humulus lupulus L.) 85 mg dont dosé en 8- prénylnaringénine 120 mcg</p> <p>chlorhydrate de pyridoxine soit vitamine B6 1,4 mg</p> <p>cyanocobalamine (vitamine B12) 2,5 mcg</p> <p>acide folique (vitamine B9) 200 mcg</p>	<p>1 gélule / jour = 120 ug de 8- prénylnaringénine</p>	<p>Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur</p>
 <p>Granions ®</p>	<p>Pour 1 gélules :</p> <p>Lifenol®* (Extrait de Houblon) 120 mg Titré en 8- prénylnaringénine 240 µg Extrait de Sésame 120 mg Titré en Sésamine 24 mg</p>	<p>1 gélule / jour = 240 ug de 8- prénylnaringénine</p>	<p>Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur</p>
 <p>SID Nutrition ®</p>	<p>Pour 2 comprimés</p> <p>Extrait d'eleutérococque : 200 mg Extrait de lin : 150 mg dont SDG : 30 mg Poudre de Baobab : 100 mg Extrait de houblon : 100 mg</p>	<p>2 comprimés / jour = 100 mg de houblon</p>	<p>Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur</p>

	Magnésium : 60 mg Sélénium : 50 µg Vitamine B6 : 1.4		
 Phytalescence ®	Pour 1 comprimé : Extrait sec de houblon : 240 mg soit 960 mg en équivalent plante, Huile de poisson titrée à 6 % en OMÉGA 3 : 100 mg Vitamine E : 12 mg Vitamine D3 : 5µg	1 comprimé / jour = 240 mg de houblon	Désagréments liés à la ménopause : bouffées de chaleur
 Aragan ®	Pour 1 comprimé : Béta-Alanine : 200 mg, Extrait sec de maca : 150 mg, Huile essentielle de cyprès microencapsulée : 100 mg, Extrait sec de mélisse : 100 mg, Lifénol® (houblon) : 85 mg, 5-HTP (Griffonia Simplicifolia 99%) : 50 mg, Vitamine B3 : 16 mg, Vitamine B6 : 1,4 mg, Vitamine B2 : 1,4 mg, Vitamine B1 : 1,1 mg, Vitamine B9 : 194 µg	1 gélule / jour = 85 mg de houblon	Désagréments liés à la ménopause

Il est déconseillé d'utiliser du houblon et soja chez la femme à antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants.

Sans dépasser 1mg/kg/j

Toutes ces spécialités à base de houblon et/ou soja sont associées à des nombreux autres actifs et la quantité en molécule active n'est pas toujours clairement indiquée.

Le soja peut être allergène, de ce fait il vaut mieux éviter de la donner aux personnes allergiques.

Le houblon ayant une activité sédatrice, il y a un risque de baisse de vigilance, de ce fait il est nécessaire d'avertir.

16.3 Règles hygiéno-diététiques

16.3.1 Bien se nourrir

Ce sont des principes de base qui sont universels et pas seulement pour cette période, mais il est important de les rappeler. « L'alimentation est notre première médecine. » *Hippocrate*

Garder une alimentation équilibrée : les crudités, fruits, légumes apporteront des vitamines, des oligoéléments, des nutriments qui aideront à lutter contre le vieillissement par leur richesse en radicaux libres et en alcalins ; de la viande blanche et des poissons dont les protéines permettront un bon maintien musculaire ; les huiles d'olive, colza, noix, poissons apporteront des acides gras polyinsaturés oméga 3 et 6 utiles pour la peau et les muqueuses ; boire une quantité suffisante d'eau ; diminuer la prise de sel ; éviter les grignotages. (107)

Il n'existe encore aucune recommandation générale quant à l'absorption quotidienne de phyto-œstrogènes, mais les premières estimations indiquent une prise journalière d'isoflavones de 40 à 45 milligrammes pour les femmes ménopausées. (En Europe, on consomme à l'heure actuelle en général moins de 5 mg d'isoflavones par jour).

Il faudrait changer sa manière de vivre, en ajustant les petits plaisirs comme l'alcool, le café ou le tabac, et en pratiquant plus d'activités physiques. Toutes ces mesures devraient suffire à amoindrir les troubles liés à la ménopause, et à prévenir les risques lors de la post-ménopause, comme les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose ou le cancer du sein.

16.3.2 Activité physique

Garder une activité physique régulière ; l'exercice physique est un élément important pendant et après la ménopause. Il permet d'éviter les prises de poids, de maintenir la calcification osseuse, de stimuler le désir sexuel, de protéger le cœur, de réduire les bouffées de chaleur et de prévenir le cancer du sein. C'est dire son importance. Une demi-heure de marche, gymnastique, vélo, natation... par jour est un minimum ou 3 heures d'exercice ou de sport par semaine.

Il est également conseillé de dormir dans une pièce fraîche, et de lutter contre le stress. Il est possible d'utiliser un brumisateur d'eau.

Bien dormir est primordial, donc les exercices physiques durant la journée, l'éviction des excitants, mais aussi le recours aux techniques de relaxation y contribuent.

16.3.3 Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur pouvant survenir à n'importe quel moment de la journée et de la nuit, il est utile de connaître quelques astuces pour pouvoir être soulagée au plus vite. Ainsi, si la personne en a la possibilité, elle peut prendre une douche, car généralement, c'est le moyen le plus efficace de se sentir mieux. À défaut, elle peut faire couler de l'eau sur ses poignets et se vaporiser de l'eau sur le visage. La patiente est aussi invitée à boire suffisamment au cours de la journée.

Mieux vaut éviter les plats trop sucrés, salés ou épicés ou encore les aliments acides comme les cornichons ou les tomates en raison de l'effet sudorifique qu'ils induisent engendrant des troubles vasomoteurs. Il convient aussi d'éviter les boissons trop chaudes et celles contenant des excitants comme le café, le thé ou le cola. Les alcools sont aussi pourvoyeurs de bouffées de chaleur du fait de la vasodilatation qu'ils produisent.

Il est recommandé de prendre des repas légers afin d'éviter la dilatation des vaisseaux et de beaucoup s'hydrater.

16.3.4 Problèmes intimes

Les soins destinés à soulager les troubles vaginaux se déclinent sous forme de gels lubrifiants et de spécialités destinées à l'usage interne, que ce soit des gels ou des ovules. Les gels lubrifiants sont uniquement destinés à faciliter les rapports sexuels et s'appliquent sur les deux partenaires. Il est important de noter que leur application sur une muqueuse lésée est douloureuse et qu'il est préférable d'utiliser régulièrement un traitement de fond par voie locale voire orale pour réparer les tissus génitaux. Il est également nécessaire de se rappeler qu'un produit d'hygiène adapté est fondamental pour ne pas aggraver le milieu et potentialiser l'action des produits de soins.

16.3.5 Os

L'alimentation est l'élément clé dans la prévention de l'ostéoporose. En effet, le tissu osseux a besoin de taux optimisés en certains nutriments pour rester intact notamment en calcium, vitamines et protéines. Le calcium est le constituant majoritaire des os et est essentiel au maintien du squelette. Il est principalement contenu dans le lait et les produits laitiers. Il est prouvé que quatre rations quotidiennes de ces produits apportent l'ensemble des besoins en calcium. Toutefois, d'autres aliments peuvent en fournir. Il s'agit des végétaux et de certaines eaux.

Il est aussi préférable de limiter des apports trop importants en phosphore, caféine, oxalates, fer et phytates qui diminuent l'absorption intestinale de calcium. Le sel est également à éviter, car il favorise la calciurie.

Les phyto-œstrogènes issus des aliments sont bénéfiques pour l'organisme. C'est pourquoi, il faut conseiller la prise d'isoflavones contenues dans le soja et les préparations qui en dérivent, les haricots blancs et rouges, les pois ou encore les

pousses de haricot mungo communément appelées « pousses de soja ». Les lignanes sont contenus dans les céréales et leurs dérivés ainsi que dans les cerises, le vin rouge, les graines oléagineuses, le café, les carottes ou le fenouil.

La quantité de calcium recommandé est de 1000 à 1200 mg/ jour en privilégiant la prise alimentaire avec trois produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium. Concernant la vitamine D, une exposition solaire de 15 à 30 minutes par jour peut suffire, mais l'absorption cutanée diminuant avec l'âge, un apport de 80 000 à 100 000 UI par trimestre peut être conseillé, surtout l'hiver.

16.3.6 Cholestérol

Les œstrogènes encourageant notamment la production de cholestérol HDL, la ménopause s'avère être une période où les risques cardiovasculaires augmentent. Le cholestérol est un élément clé à contrôler pour protéger son cœur car il peut engendrer divers troubles dont l'issue la plus grave est l'ischémie.

Les poissons gras comme la sardine, le thon, le hareng, le maquereau qu'ils soient frais ou en conserves, sont riches en oméga-3. Ces acides gras permettent de limiter les atteintes cardiaques notamment en assouplissant les muscles de la paroi veineuse ce qui améliore la circulation sanguine. Toutefois, en raison de forts taux de pollution par les métaux lourds et autres toxiques présents dans les eaux, il est recommandé de ne manger du poisson que 2 à 3 fois par semaine. En ce sens, le type d'alimentation à adopter pour conserver une bonne santé est le régime méditerranéen qui est basé sur une forte consommation de fruits, légumes, huile d'olive et céréales et une ration modérée en viandes et produits laitiers. L'organisme se voit ainsi apporter tous les nutriments essentiels à son bon fonctionnement.

Dans une méta analyse de 11 essais contrôlés randomisés, la conclusion est que les isoflavones de soja ont réduit de manière significative le taux de cholestérol total et de LDL total et le cholestérol LDL, mais n'ont pas modifié le cholestérol HDL et les triglycérides. Les protéines de soja avec ou sans isoflavones ont également amélioré de manière significative les profils lipidiques. Les réductions du cholestérol LDL étaient plus importantes chez les sujets hypercholestérolémiques que chez les sujets normocholestérolémiques. (108)

16.4 Points à évoquer chez une patiente bénéficiant du traitement substitutif

Lorsqu'une patiente se présente avec une ordonnance concernant un traitement hormonal de la ménopause, il convient de vérifier avec elle quelques points.

Ainsi, pour une première délivrance, il faut reprendre avec elle le schéma thérapeutique, vérifier si le traitement doit être continu ou séquentiel et s'il est combiné ou pas.

Si le traitement n'est pas continu, il faut s'assurer que la patiente maîtrise les dates de fin de traitement et de reprise et lui expliquer comment s'aider d'un calendrier si besoin.

Par ailleurs, si le traitement est combiné, mais que les deux molécules ne sont pas présentes au sein de la même spécialité, il faut insister sur l'importance de prendre les deux types d'hormones et redéfinir les moments de prise. Il faut également expliquer les modalités de prise ou d'administration selon la présentation de la spécialité.

D'autre part, sans inquiéter la patiente, il faut lui rappeler que ce type de traitement peut entraîner des problèmes circulatoires et qu'elle ne doit pas hésiter à consulter en cas de céphalées persistantes ou de lourdeurs de jambes. Concernant les autres effets indésirables, sans lui en dresser la liste, il faut l'encourager à se soumettre aux examens de suivi tels les prises de sang, ostéodensitométrie, frottis ou mammographies.

Lorsqu'il s'agit d'un renouvellement, il faut s'enquérir de l'observance du traitement et vérifier si la patiente ne ressent aucun effet indésirable comme une mastodynie ou des saignements survenant entre les hémorragies de privation qui témoignent généralement d'un dosage mal adapté nécessitant une consultation pour ajuster la posologie. Par ailleurs, si des effets indésirables se manifestent, il faut encourager la patiente à consulter pour ajuster son traitement voire en changer.

D'autre part, lors de ventes associées, il faut être vigilant et ne pas délivrer de spécialités contenant des phyto-œstrogènes car l'association avec le traitement hormonal substitutif n'est pas sûre et la patiente risque de s'exposer à une majoration des effets indésirables.

17 CONCLUSION

Comme nous l'avons vu en introduction, la ménopause n'est pas une période facile pour la plupart des femmes. Il s'agit ici de voir tout ce qu'il se propose à elles. Le rôle du pharmacien est après prescription médicale, d'accompagner la patiente sous traitement pour une meilleure tolérance, et lui rappeler l'importance du suivi gynécologique tous les ans.

Il ne faut plus diaboliser les THS, il faut simplement suivre de près ces patientes plus quotidiennement que leur gynécologue, nous sommes en première ligne.

Au-delà des prescriptions, le pharmacien peut améliorer la qualité de vie des patientes, en ayant connaissance de tous les maux qu'elles peuvent rencontrer.

La phytothérapie, fait partie des outils du pharmacien. Dans le cadre de la ménopause on parlera des phyto-œstrogènes ; cette hormonothérapie de remplacement doit cependant être utilisée avec prudence chez certaines patientes, car les phyto-œstrogènes ne sont pas recommandés chez les femmes ayant des antécédents familiaux ou personnels de cancers hormono-dépendants (sein, utérus, ovaire).

Le pharmacien recommande des mesures hygiéno-diététiques ou suggère des précautions à prendre et des examens à effectuer pour en assurer la surveillance.

La ménopause n'est pas une maladie que l'on peut traiter avec un traitement type qui serait identique pour toutes les patientes. C'est en cela que le conseil et le suivi peut être délicat car chaque patiente est « soignée » différemment.

Les données actuelles de la littérature suggèrent un effet bénéfique des phyto-œstrogènes, surtout lorsqu'ils sont consommés dans l'alimentation, sur les symptômes vasomoteurs des femmes ménopausées en bonne santé. L'effet est cependant de moindre amplitude et moins constamment rapporté que celui observé avec le traitement hormonal substitutif, vraisemblablement en raison d'une grande variabilité individuelle dans l'absorption intestinale.(109) Mais il reste une bonne alternative en première intention chez la femme en bonne santé, aux doses recommandées pour pallier aux symptômes de la ménopause non compliqués ; non invalidants.

18 BIBLIOGRAPHIE

1. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *The Lancet*. févr 1999;353(9152):571-80.
2. Ménopause Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM) [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item551/site/html/cours.pdf>
3. Intérêt des dosages hormonaux de FSH et LH chez les femmes [Internet]. doczz.fr. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/1993476/int%C3%A9r%C3%AAt-des-dosages-hormonaux-de-fsh-et-lh-chez-les-femmes>
4. Insuffisances ovariennes prématurées | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0755498213007343?token=350FE5DFBAAE03C2032DC4D4CCFA9EBAFB63CF96C4CC901510D9E7EC7BCECD9E9607B89E8532CE4DD18E68D93F9B8A2&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220325151429>
5. Hamy-Petit AS, Guichard P, Hermann AL. De la difficulté d'évaluer la fonction ovarienne après une chimiothérapie. :3.
6. Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407921001023?token=FF713B066C06397E2A80C121DEB5310C5C8DBC49801E179E27BA5B8C4297E5AD03FB0FEE736A0917F20682D6257B72F0&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220325152115>
7. Wallace I. Menopause By the Numbers [Infographic] [Internet]. 2013 [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://infographicjournal.com/menopause-by-the-numbers/>
8. Ménopause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
9. Saint-Dizier M, Chastant-Maillard S. La reproduction animale et humaine. Editions Quae; 2014. 800 p.
10. Heffner LJ. Reproduction humaine. De Boeck Supérieur; 2003. 136 p.
11. LA CONTRACEPTION HORMONALE : MODE D'ACTION, RISQUES ET ALTERNATIVES [Internet]. [cité 16 déc 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1037/1/2013TOU32105.pdf>
12. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. avr 2011;124(3-4):229-36.
13. Lettre-IEPP-n26-2016.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: <http://iepp-eu.com/wp-content/uploads/2013/04/Lettre-IEPP-n26-2016.pdf>
14. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer*. juin 2013;13(6):385-96.
15. Ménopause - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/menopause.html>

16. Nancy B. LA MENOPAUSE : ETUDE DE FAISABILITE DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE. :157.
17. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.
18. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. Nat Rev Endocrinol. avr 2018;14(4):199-215.
19. Beliard A. De la périménopause à la ménopause, quel intérêt d'un examen biologique. :4.
20. Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. Maturitas. sept 2007;58(1):19-30.
21. Cisse CT. Ménopause en milieu africain : épidémiologie, vécu et prise en charge à Dakar – Menopause in Africa: epidemiology and management. 2008;4.
22. Bastian LA. Is This Woman Perimenopausal? JAMA. 19 févr 2003;289(7):895.
23. Dosages hormonaux en périménopause [Internet]. doczz.fr. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/2178420/dosages-hormonaux-en-p%C3%A9rim%C3%A9nopause>
24. Malbos D. Des symptômes évocateurs de la ménopause. Actual Pharm. déc 2021;60(611):27-9.
25. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Primer. 17 déc 2015;1(1):15004.
26. McKinlay SM, Jefferys M. The menopausal syndrome. J Epidemiol Community Health. 1 mai 1974;28(2):108-15.
27. Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2012;40(4):241-54.
28. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. Can J Physiol Pharmacol. 1 juin 1987;65(6):1312-24.
29. Katz-Bearnot S. Menopause, Depression, and Loss of Sexual Desire: A Psychodynamic Contribution. J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry. mars 2010;38(1):99-116.
30. Troubles de la ménopause [Internet]. CHUV. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/fertilite/umr-home/consultations-specialisees/menopause/troubles-de-la-menopause>
31. Reconnaître la ménopause - Anciens Et Réunions [Internet]. doczz.fr. [cité 25 mars 2022]. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/363906/reconna%C3%AEtre-la-m%C3%A9nopause>
32. Dessapt AL, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. nov 2012;41(7):F13-9.
33. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. médecine/sciences. 1 mars 2006;22(3):288-96.

34. THS afssaps [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/th_s_rapport_final_corrige_mtev_-_orientations_generales_2006_10_25__15_41_5_415.pdf
35. Recommandations Ménopause : traitement hormonal [Internet]. VIDAL. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-traitement-hormonal-1711.html>
36. Letombe B, Catteau-Jonard S, ROBIN G. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Elsevier Health Sciences; 2019. 359 p.
37. LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE [Internet]. Le Généraliste. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legeneraliste.fr/actu-medicale/le-traitement-hormonal-de-la-menopause>
38. Bassuk SS, Manson JE. WOMEN'S HEALTH INITIATIVE HORMONE THERAPY TRIALS. :10.
39. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. J Steroid Biochem Mol Biol. juill 2014;142:76-82.
40. Jamin C, Raccah-Tebeka B, Chevallier T, Micheletti MC. Impact de l'étude WHI sur le comportement des femmes médecins vis-à-vis de la ménopause. Gynécologie Obstétrique Fertil. juin 2006;34(6):499-505.
41. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million.pdf.
42. Canonico M, Scarabin PY. Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse: L'étude ESTHER ouvre de nouvelles perspectives. médecine/sciences. mars 2008;24(3):228-31.
43. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. 280(7):9.
44. Gerson M, Kuttenn F. Enjeux et perspectives du traitement de la ménopause : une femme, un THS ? médecine/sciences. 1999;15(6-7):873.
45. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol. oct 2014;43(5):1542-62.
46. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian Adult Soy Protein and Isoflavone Intakes. Nutr Cancer. juill 2006;55(1):1-12.
47. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women. Climacteric. janv 1999;2(1):6-12.
48. Nagata C. Soy Product Intake and Hot Flashes in Japanese Women: Results from a Community-based Prospective Study. Am J Epidemiol. 15 avr 2001;153(8):790-3.
49. Albertazzi P. The Effect of Dietary Soy Supplementation on Hot Flashes. Obstet Gynecol. janv 1998;91(1):6-11.

50. Han KK, Soares JM, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of Soy Isoflavone Therapeutic Regimen on Menopausal Symptoms. 2002;99(3):6.
51. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study: Menopause. sept 2002;9(5):329-34.
52. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.pdf.
53. Chen M n., Lin C c., Liu C f. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric. 4 mars 2015;18(2):260-9.
54. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. Menopause. juill 2004;11(4):400-4.
55. Lemay A. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. Obstet Gynecol. sept 2002;100(3):495-504.
56. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of Genistein and Hormone-Replacement Therapy on Bone Loss in Early Postmenopausal Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. J Bone Miner Res. 1 oct 2002;17(10):1904-12.
57. Lainé E, Hano C, Lamblin F. Les lignanes phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus? Phytothérapie. août 2007;5(3):121-8.
58. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. Maturitas. août 2010;66(4):333-43.
59. Maudelonde T. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et ses alternatives - Alternative treatments to hormonal substitute of the menopause. :8.
60. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. Mol Endocrinol. 1 avr 2005;19(4):833-42.
61. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β .pdf.
62. Bennetau-Pelissero C. Isoflavonoids and Phytoestrogenic Activity. In: Ramawat KG, Mérillon JM, éditeurs. Natural Products [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cité 16 juin 2022]. p. 2381-432. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-22144-6_80
63. Enseignement d'Histologie Humaine, Pr Serge Nataf - Le Tissu Epithélial (cours N°3, 2008) [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-epithelial--cours-n-3--2008->
64. Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. J Steroid Biochem Mol Biol. déc 2006;102(1-5):175-9.
65. Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. Nat Rev Neurosci. janv 2015;16(1):17-29.

66. Chatenet C. Les phytoestrogènes. Actual Pharm. 2008;14.
67. Hu C, Wong WT, Wu R, Lai WF. Biochemistry and use of soybean isoflavones in functional food development. Crit Rev Food Sci Nutr. 3 juill 2020;60(12):2098-112.
68. Krempf M. Cancer et obésité. Médecine Mal Métaboliques. févr 2011;5(1):19-22.
69. Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. :7.
70. Robert MPM. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques. Pharm Galénique. :127.
71. houblon - Dictionnaire des Sciences Animales [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=13933>
72. Jean CS CROUZET. Polyphénols et procédés. Lavoisier; 2011. 353 p.
73. L3-BPV-FSNV/UFMC Biochimie végétale / Chp 4: Composés phénoliques Pr. LABBANI. :28.
74. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. The role of chalcones in suppression of NF-κB-mediated inflammation and cancer. Int Immunopharmacol. mars 2011;11(3):295-309.
75. Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, Spencer JPE. Polyphenols and Human Health: Prevention of Disease and Mechanisms of Action. Nutrients. 8 nov 2010;2(11):1106-31.
76. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
77. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. J Ethnopharmacol. mars 2008;116(3):383-96.
78. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! Phytochemistry. mai 2004;65(10):1317-30.
79. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KPL, et al. Evaluation of Estrogenic Activity of Plant Extracts for the Potential Treatment of Menopausal Symptoms. J Agric Food Chem. 1 mai 2001;49(5):2472-9.
80. Overk CR, Yao P, Chadwick LR, Nikolic D, Sun Y, Cuendet MA, et al. Comparison of the in Vitro Estrogenic Activities of Compounds from Hops (*Humulus lupulus*) and Red Clover (*Trifolium pratense*). J Agric Food Chem. 1 août 2005;53(16):6246-53.
81. The endocrine activities of 8pn and related hop flavonoids.pdf.
82. Miyamoto M, Matsushita Y, Kiyokawa A, Fukuda C, Iijima Y, Sugano M, et al. Prenylflavonoids: A New Class of Non-Steroidal Phytoestrogen (Part 2). Estrogenic Effects of 8-Isopentenylnaringenin on Bone Metabolism. :4.
83. Milligan S, Kalita J, Pocock V, Heyerick A, De Cooman L, Rong H, et al. Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin. Reproduction. 1 févr 2002;235-42.
84. Regulation of Gene Expression by 8-Prenylnaringenin in Uterus and Liver of Wistar rats. Planta Med. janv 2004;70(1):39-44.

85. Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W. Effects of 8-prenylnaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis in rats after 3-month treatment. *J Endocrinol.* mars 2006;188(3):397-405.
86. Hümpel M, Isaksson P, Schaefer O, Kaufmann U, Ciana P, Maggi A, et al. Tissue specificity of 8-prenylnaringenin: Protection from ovariectomy induced bone loss with minimal trophic effects on the uterus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* nov 2005;97(3):299-305.
87. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, et al. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol.* nov 2006;191(2):399-405.
88. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, Keukeleire DD. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas.* mai 2006;54(2):164-75.
89. Goetz P. Le rôle du houblon et de ses constituants dans le traitement de la ménopause. *Phytothérapie.* avr 2007;5(2):83-5.
90. Rad M, Hümpel M, Schaefer O, Schoemaker RC, Schleuning WD, Cohen AF, et al. Pharmacokinetics and systemic endocrine effects of the phyto-oestrogen 8-prenylnaringenin after single oral doses to postmenopausal women. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62(3):288-96.
91. European Union herbal monograph on *Glycine max (L.) Merr., lecithinum*, final. :5.
92. Moussa L. Effets d'un ingrédient à base de germe de soja (*Glycine max (L.) Merrill*). :153.
93. Elodie L. Présentée et soutenue publiquement le 29 novembre 2013 par. :104.
94. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor Symptom Relief by Soy Isoflavone Extract Tablets in Postmenopausal Women: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Menopause.* 2000;7(4):236-42.
95. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of Soy Phytoestrogens for the Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol.* 1 mars 2000;18(5):1068-1068.
96. St. Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment: *Menopause.* janv 2001;8(1):17-26.
97. Han K. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* mars 2002;99(3):389-94.
98. Nikander E. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol.* juin 2003;101(6):1213-20.
99. Chantre Ph. Isoflavones de soja et bouffées de chaleur. *Phytothérapie.* févr 2006;4(S1):hs4-7.
100. Farail DM. Le soja et ses phyto-estrogènes: les impacts sur différentes phases de notre vie. :167.
101. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and Actions of Estrogens. *N Engl J Med.* 31 janv 2002;346(5):340-52.

102. Bennetau-Pelissero C. ELISA as a new method to measure genistein and daidzein in food and human fluids. *Food Chem.* sept 2003;82(4):645-58.
103. Zheng Y, Hu J, Murphy PA, Alekel DL, Franke WD, Hendrich S. Rapid Gut Transit Time and Slow Fecal Isoflavone Disappearance Phenotype Are Associated with Greater Genistein Bioavailability in Women. *J Nutr.* 1 oct 2003;133(10):3110-6.
104. Vergne S, Sauvant P, Lamothe V, Chantre P, Asselineau J, Perez P, et al. Influence of ethnic origin (Asian v. Caucasian) and background diet on the bioavailability of dietary isoflavones. *Br J Nutr.* déc 2009;102(11):1642.
105. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Cook L, Hendrich S. Daidzein Is a More Bioavailable Soymilk Isoflavone than Is Genistein in Adult Women. *J Nutr.* 1 juin 1994;124(6):825-32.
106. Gerber M, Berta-Vanrullen I. Soja et phytoestrogènes. *Arch Pédiatrie.* juin 2006;13(6):534-6.
107. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Coordination scientifique et rédactionnelle. :440.
108. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 1 avr 2007;85(4):1148-56.
109. Dodin S, Blanchet C, Marc I. Phytoœstrogènes chez la femme ménopausée. *médecine/sciences.* oct 2003;19(10):1030-8.

PHYTO-ESTROGENS AND MENOPAUSE

Menopause is a physiological stage in the life of all women, generating symptoms that are more or less disabling for them. It is a field that is widely represented in pharmacy advice. Hormone replacement therapy is effective but limited in time. In addition, the benefit/risk balance of these treatments has been criticized in studies such as the WHI. In this context, more and more women are turning to so-called "natural" solutions such as phyto-estrogens.

This work allows us to review the physiology of the reproductive cycles in women of childbearing age in order to understand the mechanisms of menopause; and; quickly the hormone replacement treatments.

Then the objective is to establish a synthesis of the bibliography of the current knowledge, for the soya and the hop more precisely, in this framework. The use of phytoestrogens has demonstrated beneficial effects on the symptoms associated with menopause, especially hot flashes.

Finally, we will see the limits, precautions and officinal advice to be given to these women.

RESUME en français

La ménopause est une étape physiologique de la vie de toutes les femmes engendrant des symptômes plus ou moins handicapants pour elles. C'est un domaine largement représenté dans le conseil officinal. Les traitements hormonaux substitutifs utilisés sont efficaces mais limités en terme de temps. De plus, la balance bénéfique/risque de ces traitements a été décriée au cours d'études notamment la WHI. Dans ce contexte, de plus en plus de femmes se tournent vers des solutions dites « naturelles » comme les phyto-œstrogènes.

Ce travail permet de revoir la physiologie des cycles de reproduction chez la femme en âge de procréer pour pouvoir comprendre les mécanismes de la ménopause ; et ; rapidement les traitements hormonaux substitutifs.

Ensuite l'objectif est d'établir une synthèse de la bibliographie actuelle, pour le soja et le houblon plus précisément, dans ce cadre-là. L'utilisation des phyto-œstrogènes a démontré des effets bénéfiques sur les symptômes associés à la ménopause surtout les bouffées de chaleur.

Pour finir, on verra les limites, les précautions et les conseils officinaux à prodiguer à ces femmes.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : pharmacien d'officine, ménopause, phyto-œstrogènes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté de sciences pharmaceutiques

Université Toulouse III

35 chemin des maraichers

31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Marti Guillaume