

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Le syndrome climatérique et la qualité de vie : balance bénéfices/risques du THM et des traitements symptomatiques

B. LETOMBE *
(Lille)

Résumé

Si la transition ménopausique ou la ménopause elle-même ne constitue pas une maladie, puisqu'il s'agit bien d'un processus physiologique naturel, il n'en reste pas moins qu'il est accompagné d'une détérioration du bien-être physique, psychologique et social, à un degré très variable selon l'individu. C'est le syndrome climatérique dont les caractéristiques sont sa multi-dimensionnalité et sa subjectivité. Cette altération du bien-être demande, pour pouvoir être étudiée, une méthodologie scientifique et clinique basée sur le concept de la qualité de vie.

*La qualité de vie comme mesure clinique est une construction compliquée et controversée nécessitant pour pouvoir être évaluée d'utiliser des échelles. Certaines sont spécifiques à la transition ménopausique, d'autres ont une vision plus large de la santé, incluant des questions sur la fonction physique, psychologique, sociale, et sont des échelles globales de **qualité de vie**.*

* CHRU - Hôpital Jeanne de Flandre - Avenue Eugène Avinée - 59037 Lille

Si le THM a prouvé son efficacité sur la symptomatologie climatérique, notamment en début de ménopause, en dehors de cette symptomatologie climatérique il n'est pas possible aujourd'hui de conclure de l'impact du THM sur la qualité de vie globale.

La balance bénéfiques/risques du THM débutée en début de ménopause, notamment en cas de symptomatologie climatérique, apparaît tout à fait favorable et recommandée par la plupart des sociétés savantes de ménopause.

Pour les femmes qui malheureusement ne peuvent ou ne veulent en bénéficier, il existe des alternatives à ce traitement hormonal dont les avantages et les risques sont aussi à peser en insistant toujours sur la nécessité d'inscrire toute thérapeutique dans une hygiène de vie, incluant notamment une activité physique minimale.

Mots clés : qualité de vie, ménopause, traitement hormonal de la ménopause (THM), alternatives au THM

Déclaration publique d'intérêt

Collaboration avec laboratoires Solvay, Besins, Bayer Schering Pharma, Merck Serono Theramex.

L'augmentation de l'espérance de vie ne cesse d'augmenter et la qualité de vie devient un important paramètre de santé dans une population vieillissante.

La proportion de la population âgée de plus de 60 ans ne cesse d'augmenter. Elle était en Europe de 21 % en 2006, elle sera de 34 % en 2050, dans le monde de 11 % et sera de 22 % en 2050.

En 1990 on comptait 467 millions de femmes de plus de 50 ans dans le monde, elles seront 1 200 millions en 2030.

Pour une femme occidentale de 50 ans, l'espérance de vie restante est d'environ 33 ans.

Ainsi, si l'espérance de vie moyenne d'une femme à la naissance en 1950 était de 46 ans dans le monde, en France elle est désormais de 84,4 ans (INED 2007). Nous gagnons chaque année deux mois supplémentaires d'espérance de vie et au concept d'espérance de vie est venue s'adjoindre une notion nouvelle l'**espérance de vie sans incapacité**. Cette nouvelle notion bien sûr s'intègre non seulement à la notion de santé « bien-être complet physique mental et émotionnel »

(OMS), mais aussi concept de **qualité de vie** « perception qu'a un individu de sa place dans l'existence dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes » (OMS).

Bien sûr la transition ménopausique ou la ménopause elle-même ne constitue pas une maladie mais si c'est bien un processus physiologique naturel, il n'en reste pas moins qu'il est accompagné d'une détérioration du bien-être physique, psychologique et social, à un degré très variable selon l'individu. C'est le syndrome climatérique dont les caractéristiques sont sa multi-dimensionnalité et sa subjectivité. Cette altération du bien-être demande pour pouvoir être étudiée une méthodologie scientifique et clinique basée sur le concept de la qualité de vie plutôt que sur le concept médical classique de morbidité/mortalité [1].

La définition large de la qualité de vie inclut des domaines comme la santé physique, l'état psychologique, le niveau d'indépendance, les relations sociales, les caractéristiques environnementales et les aspirations spirituelles [2-3].

Ainsi la qualité de vie comme mesure clinique est une construction compliquée et controversée.

ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE

On admet que la qualité de vie est proportionnelle au degré de satisfaction des besoins et à la réalisation des objectifs dans la vie de l'individu [2-3].

La qualité de vie constitue un paramètre essentiellement subjectif ne pouvant être évalué qu'à l'aide de questionnaires.

Certains sont spécifiques pour la transition de ménopause. Ils mesurent l'intensité ou bien la gravité jugée par l'individu des symptômes (physique, mental et partiellement social ou syndrome climatérique).

Les plus utilisés sont le Kuppermann, le Menopause Rating Scale, le Green Climacteric Scale. Les autres représentent une vision plus large de la santé, prenant en compte non seulement les symptômes mais aussi certaines fonctions physiques, psychologiques et sociales qui peuvent être influencées par n'importe quelle maladie ou condition clinique, ce sont les General Health Related Quality of Life (qualité de vie liée à la santé) dont le SF 36 souvent utilisé. Enfin une troisième approche s'oriente plutôt vers les mesures des domaines qui incluent la réalisation

des objectifs de la personne, la satisfaction subjective dans certaines fonctions sociales, sur le plan professionnel ou familial ou la satisfaction de la sexualité. Elle utilise le Utian Life Quality pour les femmes en transition de ménopause ou de ménopause ainsi que le WHOQ [1].

1. Instrument spécifique de la période ménopausique

Il mesure l'intensité ou la gravité appréciée par l'individu lui-même des symptômes physiques, mentaux et partiellement sociaux du syndrome climatérique.

Différentes échelles

- Kuppermann
 - Green Climacteric Scale
 - WHQ
 - MenQol
 - Utian QOLS
 - Menopause Rating Scale = MRS
- C'est ce dernier qui est le plus utilisé en pratique.

Échelle MRS

1. Bouffées de chaleur, transpiration.
2. Gêne au niveau du cœur (battements de cœur inhabituels, palpitations, battements irréguliers, oppression).
3. Problèmes de sommeil (difficultés d'endormissement, difficultés à dormir d'une traite, réveil matinal).
4. Humeur dépressive (se sentir déprimée, triste, au bord des larmes, manque d'énergie, sautes d'humeur).
5. Irritabilité (sensation de nervosité, de stress, d'agressivité).
6. Anxiété (sentiment d'angoisse, sensation de panique).
7. Fatigue physique et mentale ou intellectuelle (diminution des performances en général, problèmes de mémoire, diminution de la concentration, tendances aux oublis).
8. Problèmes sexuels (modifications du désir sexuel, de l'activité et de la satisfaction sexuelles).
9. Problèmes urinaires (difficulté à uriner, besoin croissant d'uriner, incontinence).
10. Sécheresse vaginale (sensation de sécheresse ou de brûlures vaginales, difficultés lors des rapports sexuels).
11. Gêne musculaire et articulaire (arthralgies, rhumatismes).

*Échelles de mesure de la qualité de vie couramment utilisées
spécifiquement pour la ménopause [4]*

Échelle de mesure	Auteur	Domaines étudiés	Items
Échelle climatérique de Greene Greene Climateric Scale	Greene J 1976-1998	Psychologique Somatique Vasomotricité	Liste de symptômes
Questionnaire de santé des femmes Women's Health Questionnaire	Hunter M 1992-1998	Humeur dépressive Symptômes somatiques Vasomotricité Anxiété, crainte Comportement sexuel Troubles du sommeil Symptômes menstruels Mémoire, concentration, séduction	Expressions complètes Symptômes et sensations
Qualifemme	Floch JP 1994	Psychosocial Climatérique Somatiques	Liste de symptômes
Le questionnaire spécifique qualité de vie et ménopause The Menopause-Specific QOL Questionnaire MENOQOL	Hilditch T 1996	Vasomotricité Psychosocial Physique Sexuel	Liste de symptômes, de signes et de sensations
Menopause Rating Scale (MRS) Échelle évaluation de la ménopause	Schneider HP 1996-2000	Psychologique Somato-végétatif Urogénital	Liste de symptômes
Menopause symptoms list (MSL) Liste des symptômes de la ménopause	Perz JM 1996	Psychologique Vasomotricité Somatique en général	Liste de symptômes
Menopause Quality of Life Scale MQOL Échelle de la qualité de vie et ménopause	Jacobs P 2000	Physique Vasomotricité Psychosocial Sexuel	Expressions complètes Symptômes et sensations
Utian Quality of Life Scale Échelle qualité de vie d'Utian	Utian W 2002	Profession Liens avec la santé Émotions Qualité de vie sexuelle	Expressions complètes Symptômes et sensations

Ces 11 symptômes doivent être évalués par la patiente sur 5 degrés : aucun, léger, modéré, fort, très fort. Le score maximal est 44. Plus le score est élevé, plus la gêne liée à la ménopause est intense [1].

2. Échelles GHRQL : « General Health Related Quality of Life »

Elles représentent une vision plus large de la santé, incluant parallèlement aux items sur les symptômes des questions sur certaines fonctions physiques, psychologiques et sociales influençables par n'importe quelle maladie ou situation clinique.

Les échelles utilisables sont :

- Nottingham Health Profile,
- Sickness Impact Profile,
- Quality of Wellbeing Scale,
- l'échelle Short Form SF36 Health Survey = SF 36 est très utilisée en pratique :
- fonctionnement physique (10 articles, 21 niveaux) : limitation des activités physiques (marcher, faire les achats, monter un seul étage, déplacer une table, exercices légers ou forts, etc.) dues à la santé,
- rôle physique (4 articles, 5 niveaux) : limitations du point de vue temps ou intensité au travail ou dans des activités souhaitées,
- douleurs corporelles (2 articles, 11 niveaux) : intensité des douleurs et influence sur le travail,
- santé générale (5 articles, 21 niveaux) : évaluation personnelle de sa propre santé incluant la vulnérabilité liée à la maladie,
- vitalité (4 articles, 21 niveaux) : se sentir rempli de dynamisme et d'énergie à tout moment *versus* sentir la fatigue et désintérêt à tout moment,
- fonctionnement social (2 articles, 9 niveaux) : interférence dans les activités sociales, de problèmes physiques ou émotionnels,
- rôle émotionnel : (3 articles, 4 niveaux) : problèmes dans le travail ou autres activités quotidiennes, en raison des problèmes émotionnels,
- santé mentale (5 articles, 26 niveaux) : dépression, anxiété, énervement, contrôle du comportement et des émotions, émotions positives.

Échelles globales

Elles mesurent des domaines incluant la réalisation des objectifs de la personne, la satisfaction subjective dans certaines fonctions sociales, sur le plan professionnel ou familial, ou la satisfaction de la sexualité.

L'échelle WHOQual, la plus utilisée, contient six domaines :

- domaine physique : douleur et mal-être, énergie et fatigue, activité sexuelle, sommeil et repos, fonctions sensorielles,
- domaine psychologique : émotions positives, pensées, apprentissage, mémoire et concentration, estime de soi, image du corps et apparence, émotions négatives,
- domaine indépendance/autonomie : mobilité, activité quotidienne, dépendance aux médicaments ou à l'aide médicale, dépendance aux substances non médicales, capacité de communication, capacité de travail,
- domaine relations sociales : relations personnelles, support social, activité de soutien à autrui,
- domaine environnement : liberté et sécurité physique, environnement, de l'habitat, satisfaction dans le travail, ressources financières, accessibilité aux services médical et social, opportunité d'acquérir des informations et des capacités nouvelles, participation et occasions d'activités de récréation, environnement physique (pollution, bruit, trafic, climat), transports,
- domaine spiritualité, religion, croyances personnelles,
- évaluation globale de la qualité de vie.

L'énumération des nombreuses échelles de mesure de qualité de vie permet de comprendre les difficultés d'évaluation de la qualité de vie à la ménopause : sans compter que les échelles utilisées sont variables d'une étude à l'autre et qu'ainsi, les comparaisons sont loin d'être aisées. Enfin, ces questionnaires sont pour la plupart rédigés en langue anglaise. Les utiliser dans d'autres pays suppose de les traduire et de les adapter.

IMPACT DE LA SYMPTOMATOLOGIE CLIMATÉRIQUE SUR LA QUALITÉ DE VIE

En France, on compte actuellement six millions et demi de femmes ménopausées entre 50 et 65 ans et environ 400 000 nouvelles femmes entrent en période ménopausique tous les ans. Environ 70 % d'entre elles vont présenter une symptomatologie climatérique.

La sévérité de ces symptômes et le degré avec lequel ils interféreront dans leur activité et leur qualité de vie est particulièrement variable d'une femme à l'autre. Environ 20 % de ces femmes rapporteront des symptomatologies sévères, 10 à 15 % seulement consulteront à la recherche d'une prise en charge thérapeutique [5]. Cette symptomatologie climatérique peut être transitoire (un ou deux ans) mais peut durer bien plus longtemps chez certaines femmes [6]. Il est bien évident qu'une symptomatologie sévère avec l'effet « domino » bien connu et facilement repéré (sueurs nocturnes altérant le sommeil, fatigue altérant les facultés cognitives, les performances physiques et donc l'estime de soi et enfin la sexualité...) peut affecter profondément la vie personnelle, sociale et la qualité de vie de certaines femmes [7].

En cela la plupart des études évaluant la qualité de vie associée à la symptomatologie climatérique ont mis en évidence l'intérêt du traitement hormonal substitutif [4, 8] mais malheureusement nous subissons encore dans cette ère post-WHI un bouleversement de la prise en charge de la symptomatologie climatérique en rapport avec les risques cardiovasculaires et carcinologiques mis en exergue dans cette étude randomisée. Depuis, les prescriptions du traitement hormonal, même en début de ménopause, ont considérablement chuté (baisse de plus de 60 % des prescriptions) et les femmes se tournent désormais vers des stratégies différentes : thérapeutiques alternatives, phytothérapie, modifications d'hygiène de vie, etc.

Le traitement hormonal de la ménopause est le traitement le plus efficace sur la symptomatologie vasomotrice même si bien sûr la prescription d'un traitement hormonal justifie d'en peser les bénéfices et les risques, notamment en rapport avec l'altération de qualité de vie associée à cette symptomatologie vasomotrice [12].

Malgré des décennies de recherche sur la ménopause et sur le THM, il est surprenant de voir que peu d'études apprécient les variations de la qualité de vie en rapport avec cette symptomatologie climatérique durant la transition ménopausique [9].

Prévalence de symptômes rapportés en péri-ménopause

85 % des femmes rapportent au moins un symptôme dans cette période.

Les femmes à cette période rapportent des bouffées vasomotrices, des sueurs nocturnes, une humeur dépressive, des troubles du sommeil, des difficultés sexuelles, des troubles cognitifs, une sécheresse vaginale, une incontinence urinaire et des douleurs physiques. Tous ces

symptômes peuvent exister à d'autres moments de leur vie, aucun ne peut donc être considéré comme spécifique à la péri-ménopause.

Cette symptomatologie par ailleurs peut être variable de la période péri-ménopausique à la période ménopausique puis post-ménopausique [10].

Bouffées vasomotrices

Elles touchent jusqu'à environ 13 % des femmes avant la transition ménopausique [11]. Pour les femmes entrées en ménopause, la prévalence est de 79 % [11]. La symptomatologie vasomotrice est déjà souvent présente dans un % non négligeable chez les femmes encore réglées : 41,1 % des femmes de plus de 39 ans [22] avec une prévalence de 85 % autour de la ménopause pour atteindre une prévalence maximale de la ménopause de 85 % et descendre lentement en post-ménopause à 57 %.

Cette symptomatologie vasomotrice est loin d'être négligeable dans les faits, sa sévérité augmentant la sévérité de toute autre symptomatologie non typique (effet « domino ») avec en conséquence baisse du bien-être.

Tableau 1 - Prévalence des symptômes vasomoteurs selon certaines études longitudinales [10]

Study	Study Population	Measures	STRAW MT Stage			
			Late Reproductive	Early MT	Late MT	Postmenopause
Healthy Women Study	460 women, aged 42-50 yr (19 black, 183 white), randomly selected from drivers' licenses and census lists	Checklist of 27 symptoms administered in follow-up clinical examination	6%	NA	NA	43%
Manitoba Project on Women and Their Health in the Middle Years	469 women, aged 45-55 yr, selected from nonrandom mail survey, 145 with hysterectomy	Checklist of symptoms	Hot flashes, 13.8% Night sweats, 10.6%	NA	39.7%	41.5% 22.2%
Norwegian Menopause Project	200 women, aged 45-55 yr (of 1,886 women studied in 1981), followed annually for 5 yr	Symptoms reported in interview, as well as frequency and whether troubled by symptoms	Hot flashes, 12% Very troubled, 12%	NA	NA	67% (1 yr) 61% (2 yr) 38% (1 yr) 32% (2 yr)
Melbourne Women's Midlife Health Project	453 women, aged 45-55 yr, from a population-based Australian sample	Symptoms over past 2 wk, frequency/day, and bother	Hot flashes (>1/day), 13% Bothersome, 6%	NA	26%	42%
	172 women who had made a transition to perimenopause or postmenopause (in 2000)	As above	Hot flashes, 15% Sweats, 10%	NA	42%	42% (1 yr) 41% (2 yr)
SWAN	16,065 women, aged 40-55 yr, from multiracial/ethnic sample, 7 sites, community-based sampling strategies to include African American, Chinese American, Japanese American, Hispanic, and European American women	Self-reported questionnaires, asked whether they had hot flashes/sweats over the past 2 wk	19.4%	36.9%	56.8%	35% (1 yr) 24% (2 yr) 48.8%
Penn Ovarian Aging Study	Women, aged 35-47 yr, randomly selected from community (African Americans = 219; European Americans = 217)	Standardized menopause symptoms checklist regarding hot flashes over the past month/severity	Hot flashes (5 yr), 37%	48%	63%	79%

MT = menopausal transition; NA = estimate not available from published literature; STRAW = Staging Reproductive Aging Workshop; SWAN = Study of Women's Health Across the Nation.

Par ailleurs, la sévérité de la symptomatologie vasomotrice est en relation directe avec la perte osseuse, et même est un facteur prédictif supérieur au taux d'œstradiolémie [23].

Humeur dépressive

En période reproductive, la symptomatologie dépressive est de 19 à 29 %, quant à la transition ménopausique elle est de 28 à 29 %, en post-ménopause 23 à 34 % [10].

Tableau 2 - Prévalence de l'humeur dépressive tirée de certaines études longitudinales [10]

Study	Study Population	Measures	STRAW MT Stage			
			Late Reproductive	Early MT	Late MT	Postmenopause
Massachusetts Women's Health Study	2,352 white women, aged 45-55 yr, randomly selected from Massachusetts state census lists	Asked if sad or blue/depressed over past 2 wk (symptom checklist)	29.1%	NA	28.1%	33.8%
Healthy Women Study	460 women, aged 42-55 yr (19 black and 183 white), randomly selected from drivers' licenses and census lists	Beck Depression Inventory	4.5%	NA	NA	5.9%
National Health Examination Follow-up Study	394 women, aged 40-58 yr, selected using stratified probability sample of adult, noninstitutionalized civilian population	CES-D measures repeated 10 yr apart; cut point, >16	13%	NA	19%	17%
Manitoba Project on Women and Their Health in the Middle Years	469 women, aged 45-55 yr, selected from nonrandom mail survey, 145 with hysterectomy	Questionnaire asking whether depressed or blue	24.5%	NA	23.2%	23.0%
SWAN	3,015 of 3,302 women selected from 7 sites	Persistent mood symptoms included dysphoric mood, feeling blue or depressed, irritable or grouchy, tense or nervous, and frequent mood changes >6 days/wk	8%-12%	14.9%-18.4%	NA	NA
	16,065 women, aged 40-55 yr	Psychologic distress (feeling tense, depressed, and irritable in the previous week)	20.9%	NA	28.9%	22%
Penn Ovarian Aging Study	Women, aged 35-47 yr, randomly selected from community (African Americans = 219, European Americans = 217)	Interviews using CES-D conducted at baseline and 4 yr later	CES-D >16 12%-15%	1.4%-7.8%	13.1%-18.3%	1%-13.8%
		Interviews to identify MDD	MDD 10%-13%	1%-4%	<1%	<1%

CES-D = Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; MDD = major depressive disorder; MT = menopausal transition; NA = estimate not available from published literature; STRAW = Staging Reproductive Aging Workshop; SWAN = Study of Women's Health Across the Nation.

Troubles du sommeil

Les troubles du sommeil touchent environ 31 % des femmes en activité génitale et environ 45 % les femmes après trois ans de post-ménopause [11].

Tableau 3 - Prévalence des troubles du sommeil selon certaines études longitudinales [10]

Study	Study Population	Measures	STRAW MT Stage			
			Late Reproductive	Early MT	Late MT	Postmenopause
Melbourne Women's Midlife Health Project	438 women observed for 7 yr; 172 women advanced from premenopause to perimenopause or to postmenopause	33-item symptom checklist administered annually; subjects indicated whether they had trouble sleeping	31%	32%	38%	38% (1 yr) 43% (2 yr)
SWAN	12,603 women, aged 40-55 yr	Self-reported questionnaire; subjects asked whether they had experienced difficulty sleeping in past 2 wk	31.4%	39.6%	45.5%	43.2%

MT = menopausal transition; STRAW = Staging Reproductive Aging Workshop; SWAN = Study of Women's Health Across the Nation.

Difficultés sexuelles

La Massachussets Women Health Study [13] met en évidence une baisse de désir sexuel et un manque d'intérêt pour les activités sexuelles qui baissent avec l'âge en post-ménopause associée à une baisse de l'excitation comparée aux femmes de 40 ans. Les taux bas d'œstradiol sont associés à la dyspareunie [13], enfin Dennerstein trouve une prévalence de toute dysfonction sexuelle de 42 % atteignant 88 % chez les femmes en post-ménopause [11].

Troubles cognitifs

Le vieillissement est souvent accompagné d'un léger déclin cognitif. La perte de la sécrétion ovarienne après la ménopause semble être un facteur potentiel de déclin cognitif et de démence [14, 15]. La plainte d'une perte de mémoire aux environs de la ménopause est commune. Toutefois, les études longitudinales de cohorte suggèrent que la ménopause naturelle n'est pas associée avec des changements objectifs, des compétences cognitives et de mémoire [16-20].

Symptomatologie vaginale

Dans la MWMHP, la sécheresse vaginale est rapportée comme gênante dans 3 % des patientes en activité génitale, 4 % en début de transition ménopausique et 47 % chez les femmes après 3 ans de post-ménopause [11].

Tableau 4 - Prévalence des troubles sexuels, cognitifs, vaginaux, urinaires et douloureux selon certaines études longitudinales [10]

Study	Study Population	Measures	STRAW MT Stage			
			Late Reproductive	Early MT	Late MT	Postmenopause
Melbourne Women's Midlife Health Project	172 women who had made a transition to perimenopause or postmenopause reported on symptoms	SPEQ scores indicating sexual dysfunction	NA	42%	88%	NA
		Vaginal dryness over past 2 wk, frequency and bothersomeness; prevalence of bothersome symptom	3%	4%	21%	25% (1 yr) 32% (2 yr)
		Urine control problems over the past 2 wk	17%	12%	14%	14%
		Aches or stiff joints over the past 2 wk	41%	47%	53%	53% (1 yr) 57% (2 yr)
SWAN	16,065 women, aged 40-55 yr, participating in baseline survey	Vaginal dryness over past 2 wk	7.1%	12.9%	18.2%	21.2%
		Urine leakage over past 2 wk	12.3%	20.6%	19.6%	17.7%
		Stiffness/soreness over past 2 wk	45.8%	57.9%	58.4%	54.8%
		Forgetfulness over the past 2 wk measured on symptom checklist	31.2%	44%	44.8%	42.0%

MT = menopausal transition; NA = not available from published literature; SPEQ = Shortened Personal Experiences Questionnaire; STRAW = Staging and Reproductive Aging Workshop; SWAN = Study of Women's Health Across the Nation.

Symptomatologie urinaire

De même dans la MWMHP, la prévalence d'une symptomatologie urinaire existe chez 7 % des femmes en activité génitale, 12 % en début de ménopause et 14 % en post-ménopause [11].

Symptomatologie somatique

La MWMHP est la seule étude estimant les douleurs articulaires : 41 % les femmes s'en plaignent en fin de vie reproductive et 57 % deux ans après la ménopause installée [11].

Qu'en est-il de la sévérité et de la persistance de cette symptomatologie climatérique ?

Le suivi le plus long est de 8 ans dans la cohorte MWMHP dont seulement une minorité des femmes rapporte une symptomatologie sévère, mais avec quand même pour ce qui est des bouffées vasomotrices 37 % des femmes en post-ménopause se plaignant d'une gêne avec encore plusieurs épisodes de bouffées vasomotrices par jour.

En fait, il existe une relation faible entre la symptomatologie : bouffées vasomotrices, sécheresse vaginale et le bien-être alors que celui-ci en péri-ménopause est influencé par le bien-être antérieur, la

modification du statut marital, la satisfaction professionnelle, les événements stressants et les soucis quotidiens. Enfin les femmes en ménopause tardive voient elles leur bien-être amélioré !

Toutefois d'autres études mettent davantage en évidence qu'une symptomatologie vasomotrice sévère affectant le sommeil et l'humeur peut bien sûr interférer sur le bien-être (effet « domino »).

Sans doute ne faut-il pas se cantonner qu'à ces troubles mais également s'intéresser à d'autres paramètres pouvant intervenir sur la qualité de vie indépendamment de la ménopause, ainsi un bas niveau socio-économique et la présence d'une infection chronique constituent des éléments majeurs susceptibles de détériorer la qualité de vie des femmes ménopausées. Et dans ces cas les femmes se plaignent alors également plus souvent d'une symptomatologie fonctionnelle liée à la ménopause. Une différence notable peut également être notée en fonction des conditions environnementales et géographiques [21, 11]. Et d'autres études insistent sur l'importance de la relation avec le partenaire, son état de santé, son comportement sexuel, la qualité de vie apparaissant essentiellement liée alors à l'état de santé, à l'état psychologique et au style de vie plutôt qu'à la ménopause elle-même [11].

Effet du THM sur la qualité de vie

Le THM œstrogénique ou œstroprogestatif est largement considéré comme la thérapeutique standard pour le traitement de la symptomatologie vasomotrice et la protection contre les maladies chroniques [24]. Toutefois depuis la publication des résultats des études sur la WHI, MWS [25, 26], l'hypothèse des effets néfastes du traitement hormonal ont conduit à une perception radicalement différente expliquant la baisse de prescription mais aussi la baisse de la demande des femmes [27, 28].

Études d'intervention

Trois études d'intervention randomisées en double insu ont pu aborder les relations entre THM et qualité de vie.

1. L'étude PEPI [29]

sur trois ans conclut à une diminution significative des symptômes vasomoteurs d'autant plus prononcés que les symptômes étaient sévères au départ et à une amélioration des symptômes musculo-articulaires. Par contre aucune différence sur les fonctions cognitives, l'affectivité ou l'anxiété. Au total les effets du THS sont jugés positifs chez les femmes symptomatiques.

2. *L'étude HERS [30]*

également randomisée en double insu sur trois ans, conclut à une amélioration de la qualité de vie surtout chez les femmes se plaignant à l'inclusion de bouffées de chaleur et notamment sur les critères émotionnels. Par contre les scores de fonctions physiques et d'énergie de fatigue déclinaient chez les femmes asymptomatiques au départ et sous THS par rapport au placebo, avec donc un effet plutôt négatif sur la qualité de vie chez les femmes ne présentant pas de symptomatologie vasomotrice (à noter la moyenne d'âge de 67 ans).

3. *WHI [31-32]*

Cette étude conclut globalement à une absence d'amélioration de qualité de vie, mais il faut rappeler que dans cette étude la population a priori était asymptomatique, âgée de 50 à 79 ans (moyenne 63 ans). Différents items de qualité de vie ont été évalués à l'entrée de l'étude et trois ans plus tard dans un sous-groupe de 1 511 femmes. Ils ne rapportent pas d'effet bénéfique statistiquement significatif. Mais il faut retenir que peu de femmes (moins de 20 %) étaient ménopausées depuis moins de 5 ans et peu, moins de 20 %, se plaignaient de troubles liés à la ménopause. Toutefois, dans ce sous-groupe de femmes symptomatiques, on note une diminution de la sévérité des symptômes après un an chez 76,7 % des femmes traitées par THM et chez 51,7 % des femmes sous placebo ainsi qu'une diminution de la sévérité des sueurs nocturnes chez 71 % des femmes sous THM contre chez 52,8 % chez celles sous placebo ($p < 0,001$), ainsi on peut en conclure que le THM améliore la qualité de vie des femmes présentant des bouffées vasomotrices, l'amélioration étant corrélée à leur intensité. En l'absence de bouffées vasomotrices, un effet positif du THM sur la qualité de vie reste encore à démontrer.

Les études d'observation

Plusieurs études n'ont pas non plus retrouvé d'amélioration de la qualité de vie chez les femmes asymptomatiques, ce qui n'est pas le cas chez les femmes symptomatiques [33-35] globalement. Si l'on reprend les études symptomatologie par symptomatologie :

1. *La symptomatologie vasomotrice*

La Cochrane de Mac Lennan (2001), revue systématique de l'effet des œstrogènes oraux sur les symptômes vasomoteurs dans laquelle ont été sélectionnées 21 études randomisées où le THM était comparé à un placebo avec des durées de traitement de trois ans au minimum. Ces auteurs concluent à une diminution significative de la fréquence

hebdomadaire des bouffées de chaleur en comparaison du placebo 75 % (CI 64-82 %) et 87 % de réduction de la sévérité (RR 013 CI, 006-027) [36]. Il en est de même de la méta-analyse de Nelson avec une réduction de 2,5 à 3 bouffées vasomotrices par jour/placebo [37]. Enfin l'addition d'un progestatif ne change pas les résultats ni les types d'œstrogènes.

2. *Atrophie vaginale*

L'œstrogénothérapie améliore la maturation cellulaire [38], favorise la recolonisation par les lactobacilles, accroît la vascularisation vaginale, baisse le PH qui atteint les niveaux pré-ménopausiques, améliore l'élasticité et l'épaisseur vaginale [39] et en conséquence améliore donc la réponse sexuelle [40, 41]. La méta-analyse montre que les œstrogènes diminuent constamment la symptomatologie vulvo-vaginale [41].

Il est rappelé qu'un effet systémique des œstrogènes par voie vaginale n'est pas à craindre.

L'absorption de la circulation systémique ne suffit pas à améliorer la symptomatologie vasomotrice, quant à l'effet endométrial, il est rare. Dans la revue Cochrane, il n'existe pas de cas de cancer endométrial. À noter quelques rares cas d'hyperplasie endométriale [41].

3. *Fonction sexuelle féminine*

Le traitement œstrogénique ou œstroprogestatif systémique même à très petite dose améliore la dyspareunie associée à une atrophie vulvo-vaginale post-ménopausique [42].

Le traitement œstrogénique vaginal semble tout à fait aussi efficace qu'un traitement systémique [43]. Les données sont pauvres pour soutenir un bénéfice significatif du traitement œstrogénique sur la fonction sexuelle chez les femmes ne souffrant pas d'atrophie vaginale ou chez les femmes présentant un désir sexuel hypoactif (HSDD). La tibolone, composé synthétique œstrogénique progestéronique et androgénique améliore la fonction sexuelle mesurée par le FSFI de façon plus importante qu'un traitement transdermique œstradiol NETA chez les femmes ménopausées présentant une baisse de la libido [33]. Des essais randomisés à la fois chez des femmes ménopausées naturellement et chirurgicalement montrent qu'un traitement par testostérone transdermique délivrant 300 mg de testostérone par jour augmente significativement le nombre d'événements sexuels satisfaisants par mois. Ces études montrent également une amélioration significative du désir, de l'excitation, de l'orgasme, du plaisir et de la satisfaction [44-46]. La DHEA n'a pas fait la preuve de son efficacité [47].

4. *Humeur et dépression*

Il existe une controverse au regard de l'effet antidépresseur du THM [47, 48]. Une méta-analyse de 26 études montre toutefois une fréquence plus basse d'humeur dépressive chez les patientes traitées comparée au contrôle [49]. À noter aussi le risque supérieur de développer une dépression à l'arrêt du THM.

5. *THM et vieillissement cutané*

Le vieillissement cutané tient à l'âge (dont l'hypo-œstrogénie) mais aussi à des facteurs extrinsèques que sont l'exposition solaire, le tabac... Quelques études observationnelles suggèrent le bénéfice du THM sur les paramètres tels que les rides, la laxité faciale et la capacité à cicatriser.

6. *Déclin cognitif et démence*

Rocca [51] a bien mis en évidence qu'une annexectomie était associée à une augmentation du risque de déclin cognitif et de démence. Le traitement œstrogénique débuté dès l'annexectomie favorise la mémoire verbale [52, 53]. Toutefois les études de cohorte après la ménopause naturelle, sans doute du fait de l'insuffisance des effectifs et du temps insuffisant du suivi, n'ont pu mettre en évidence d'effet statistiquement significatif du traitement hormonal substitutif. Par contre la WHIMS chez des femmes de 65 à 79 ans, donc en ménopause tardive, a mis en évidence une baisse de capacité cognitive globale chez les femmes sous traitement hormonal comparée à celles bénéficiant de placebo [54].

Rappelons ici les grades de recommandation selon l'EVIDENCE-BASED MEDICINE ou MÉDECINE FACTUELLE dans le tableau ci-après :

Niveau 1 = grade A = preuve scientifique établie	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
Niveau 2 = grade B = présomption scientifique	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohortes
Niveau 3 = grade C = faible niveau de preuve	Études cas-témoins
Niveau 4 = grade C	Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives ou séries de cas

En conclusion, si on reprend les résultats tout récemment publiés (juillet 2010) de la Société scientifique d'endocrinologie et en fonction des grades de recommandation :

(Santen RJ et al. 2010. *Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95,Supplement 1:S1-S66).

Pour la qualité de vie

Le THM améliore l'HRQOL en diminuant la symptomatologie, les troubles du sommeil et vraisemblablement les troubles de l'humeur **grade B**.

Il n'est toutefois pas possible de conclure de l'impact du THM sur l'GQOL (qualité de vie globale) **grade D**.

Bouffées vasomotrices motrices

La dose standard d'œstrogène (CEE 0,625 mg, 1 mg d'E2 PO, 50 µg VTD) diminue significativement la fréquence et la sévérité des BVM **grade A**.

Des doses inférieures sont aussi efficaces chez beaucoup de femmes **grade A**.

Sexualité féminine

300 µg/j VTD de testostérone augmentent le nombre de rapports sexuels satisfaisants par mois comparé au placebo chez des femmes annexectomisées avec amélioration du désir, de l'excitation, de l'orgasme, du plaisir, de la satisfaction **grade A**.

La DHEA 50 mg/j n'améliore pas la fonction sexuelle chez les femmes post-ménopausées souffrant de HSDD **grade A**.

Dépression et troubles de l'humeur

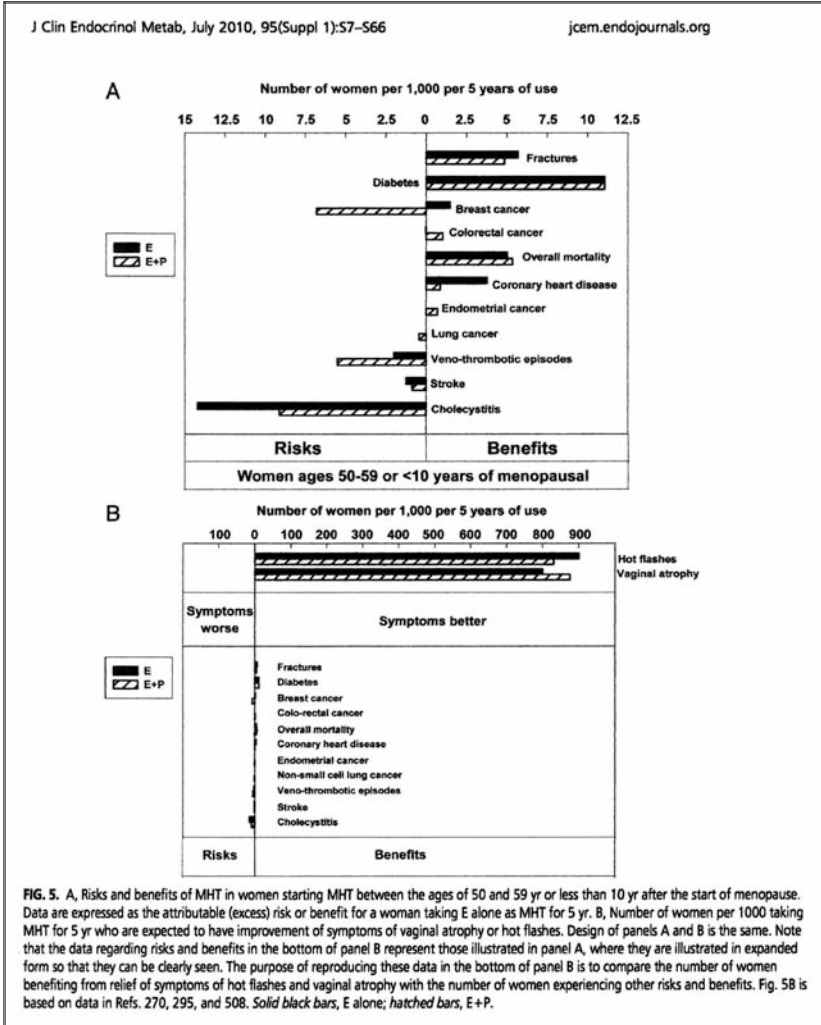
L'effet antidépresseur de l'œstradiol existe en péri-ménopause mais pas en post-ménopause **grade B**.

L'effet bénéfique des E ou EP chez les femmes post-ménopausées est minimal et plus évident chez des femmes souffrant d'autres symptômes ménopausiques **grade C**.

Déclin cognitif et démence

Après la ménopause le THM n'a probablement pas d'effet important sur la fonction cognitive **grade B**.

Figure 5 - Bénéfices/risques du THM débuté en début de ménopause (fenêtre d'intervention)



D'après Santen RJ *et al.* Postmenopausal Hormone Therapy :an Endocrine Society Scientific Statement. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010;95(1):S1-S66.

Les E débutés lors de la ménopause chirurgicale améliorent la mémoire verbale au-delà du court terme **grade B**.

Le THM débuté après 60 ans n'améliore pas la mémoire **grade A**.

Le THM débuté après 60 ans n'a probablement pas d'effet substantiel sur les capacités cognitives **grade C**.

Le THM débuté après 65 ans augmente le risque de démence **grade B**.

Les effets du THM sur le risque de démence en début de ménopause ne sont pas élucidés **grade C**.

Les risques de démence à long terme pourraient être réduits par le THM **grade D**.

Troubles génito-urinaires

Les E locaux ou systémiques améliorent la symptomatologie de l'instabilité vésicale avec une efficacité meilleure par voie vaginale **grade A**.

Les E locaux (vaginaux) diminuent l'incidence des infections récurrentes du tractus urinaire des femmes post-ménopausées **grade A**.

Atrophie vaginale

Des doses vaginales aussi faibles que 10 µg d'E par voie vaginale 2 fois par semaine ou 7,5 µg/j par anneau vaginal restaurent la trophicité vaginale **grade A**.

La tibolone

diminue la symptomatologie vasomotrice et améliore l'atrophie urogénitale **grade A**.

Elle améliore le bien-être sexuel chez les femmes ménopausées présentant une baisse de libido, avec une efficacité supérieure sur le désir, l'excitation, la satisfaction à celle observée avec un THM E(VTD) P **grade B**.

QU'EN EST-IL DES TRAITEMENTS NON HORMONAUX DES BOUFFÉES VASOMOTRICES ?

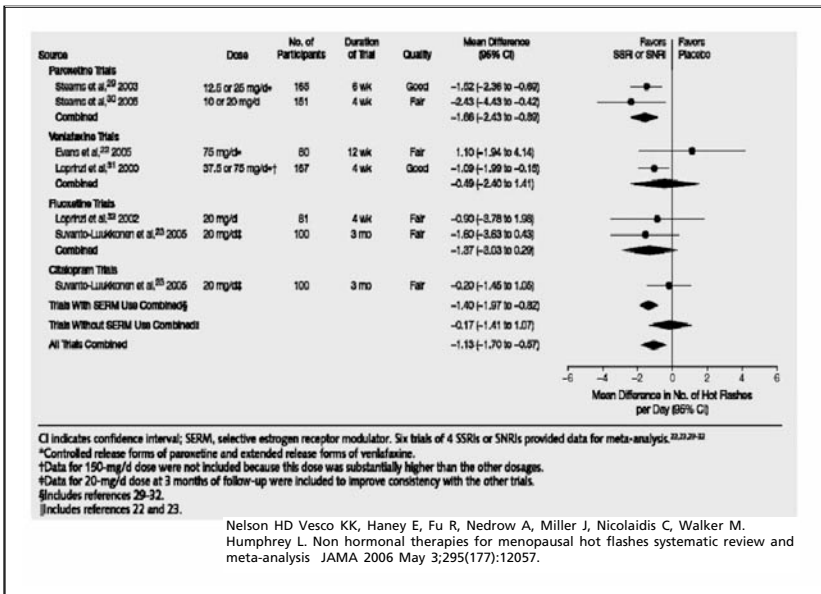
La revue systématique et méta-analyse de Nelson [54] reprenant les études randomisées en double aveugle contre placebo contient 43 essais incluant 10 études en efficacité des antidépresseurs, 10 de la clonidine, 17 de l'isoflavone, 6 d'autres prescriptions variées.

Pour ce qui est des antidépresseurs [55, 56] et [57-64], 6 études comparent l'efficacité des IRSS et IRNS : la paroxétine [58, 59], la venlafaxine [56], la fluoxétine [57, 61], le citalopram [56]. 3 études sur la veralipride [62-64]. Enfin une étude sur 1 inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase, de moclobemide [64].

Deux études mettent en évidence une diminution significative des bouffées vasomotrices en fréquence et en sévérité avec la paroxétine aux doses de 12,5 mg par jour ou 25 mg par jour, si le secondaire étant bien sûr supérieur avec les doses les plus élevées. Pour la venlafaxine [56], ce sont les doses à 75 et 150 mg par jour qui ont montré une meilleure efficacité avec bien sûr en fonction des doses les effets secondaires qui sont la bouche sèche, la baisse de l'appétit, les nausées, la constipation, l'insomnie.

Les études sur la fluoxétine 20 à 30 mg par jour et du citalopram [56] n'ont pas mis en évidence d'effet supérieur au placebo. Les études sur le veralipride [62-64] montrent une baisse des bouffées vasomotrices par rapport au placebo mais avec des effets secondaires de type mastodynies, galactorrhée et troubles gastro-intestinaux. L'effet du moclobemide sur les bouffées vasomotrices reste de qualité médiocre [64].

Figure 6 - Essais concernant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou de la sérotonine norépinephrine



Autres prescriptions médicamenteuses

16 études randomisées contre placebo ont été incluses : 10 sur la clonidine [66-75], 3 sur l'alpha-méthyl dopa [76-78], 2 sur la gabapentin [79, 80], 1 sur l'association ergotamine phenobarbital.

Pour la clonidine, 4 essais [68, 71, 74, 75] montrent une baisse des bouffées vasomotrices comparée au placebo et 5 n'en montrent pas [66, 67, 70, 72, 73]. Les effets secondaires du type insomnie, sécheresse de bouche [69, 74] surviennent plus fréquemment chez les patientes sous clonidine que sous placebo, à noter que la pression artérielle n'a pas été affectée négativement par la clonidine [64, 67, 68, 70, 72, 73].

3 essais sur la méthyl dopa contre placebo [76, 78] ne montrent pas de différence significative au niveau de l'efficacité sur les bouffées vasomotrices.

2 essais sur la gabapentin [79, 80] mettent en évidence une diminution des bouffées vasomotrices en fréquence et sévérité à la dose de 900 mg par jour. Certains effets secondaires ont été notés : somnolence, fatigue, rash cutanée, palpitations, œdèmes périphériques.

Pour les phyto-œstrogènes : 17 essais avec des isoflavones ont été inclus. Aucun ne met en évidence l'efficacité des phyto-œstrogènes sur le placebo.

Figure 7 - Essais concernant la clonidine

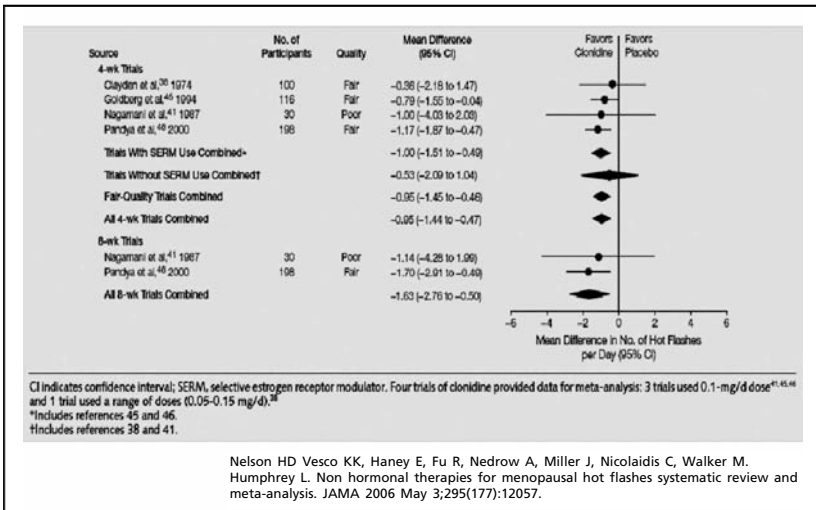


Figure 8 - Résumé des essais

Therapy	No. of Trials in Review	Trial Quality	No. of Comparisons in Meta-analysis	Effects on Hot Flashes vs Placebo	
				Mean Difference in No. of Daily Hot Flashes vs Placebo (95% CI)*	Severity or Composite Score (% Difference)†
SSRIs or SNRIs	6	Fair-good	7	-1.13 (-1.70 to -0.57)	Improved in 4 of 6 trials (10-36)
Vanilloide	3	Poor	0	‡	Improved in 2 of 2 trials (40)
Moclobemide	1	Poor	0	‡	‡
Clonidine	10	Poor-fair	4 at 4 wk 2 at 8 wk	-0.95 (-1.44 to -0.47) -1.63 (-2.76 to -0.05)	Improved in 4 of 7 trials (13-26)
Methyldopa	3	Poor-fair	0	No difference	Improved in 1 of 2 trials
Gabapentin	2	Fair-good	2	-2.05 (-2.80 to -1.30)	Improved in 2 of 2 trials (23-30)
Belergal Retard	1	Poor	0	No difference	No difference
Red clover isoflavone extracts	6	Poor-good	8	-0.44 (-1.47 to 0.58)	No difference
Soy isoflavone extracts	11	Poor-fair	5 at 4-6 wk 4 at 12-16 wk 2 at 6 mo	-1.15 (-2.33 to 0.03) -0.97 (-1.82 to -0.12) -1.22 (-2.02 to -0.42)	Improved in 3 of 7 trials

Abbreviations: CI, confidence interval; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.
 *Based on meta-analysis of eligible trials.
 †Composite score equals frequency x severity.
 ‡Between-group differences not reported.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes systematic review and meta-analysis JAMA 2006 May 3;295(17):12057.

Si les SSRI et les SNRI montrent donc bien une baisse nette de fréquence de bouffées vasomotrices, leur mécanisme reste inconnu mais l'hypothèse que l'augmentation de température associée aux bouffées vasomotrices soit liée à une surcharge des récepteurs à la sérotonine de l'hypothalamus [56] est avancée. En ce qui concerne les essais sur la clonidine, la moitié met en évidence une réduction de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur, cela pourrait s'expliquer par la réduction de la réceptivité vasculaire périphérique. Pour la gabapentine, le mécanisme reste obscur, l'augmentation d'activité des neurotransmetteurs dans l'hypothalamus comme une conséquence à la baisse des œstrogènes a été proposée [78].

Pour les phyto-œstrogènes, les résultats négatifs corroborent ceux d'autres revues systématiques [81, 82].

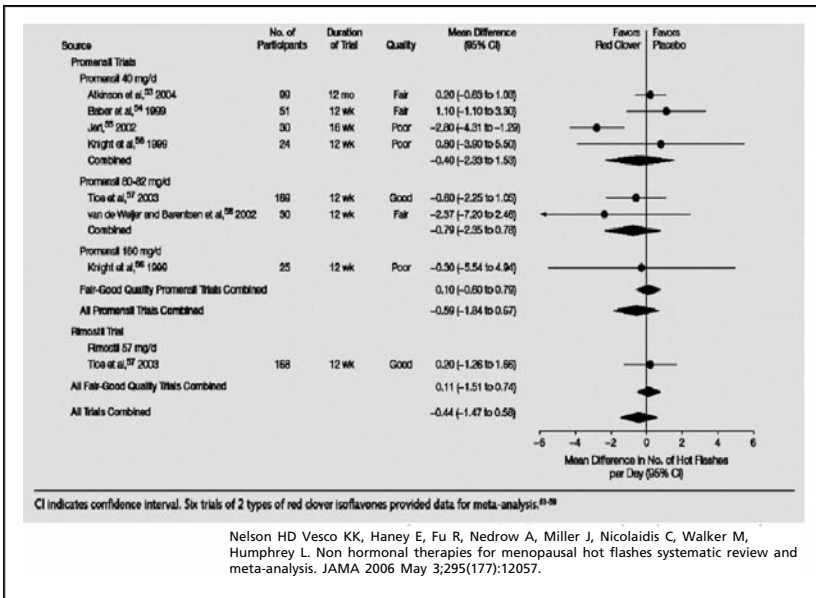
Quoi qu'il en soit pour toutes ces thérapeutiques, notamment les SSRI et les SNRI, la clonidine, la gabapentine qui ont incontestablement un effet, il reste moindre que celui d'une thérapeutique œstrogénique et ne devraient être proposées qu'à des femmes vraiment symptomatiques et ne pouvant bénéficier d'une thérapeutique hormonale (*Afssaps. Mise au point juin 2006 sur le traitement hormonal de la ménopause THM-THS http://afssaps.sante.fr/hm/10/thm/thm_mise_aupoint.pdf*).

Le THM reste indiqué chez la femme ménopausée présentant des troubles fonctionnels liés à la ménopause et altérant sa qualité de vie. Il doit être prescrit à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte possible dans le respect des précautions d'emploi et de contre-indication. Dans tous les cas, l'Affsaps rappelle que toutes les femmes traitées par THM doivent bénéficier d'une réévaluation régulière dans le traitement au moins une fois par an.

Pour ce qui est des phyto-œstrogènes chez la femme, le 9 mars 2005 l'AFSSA a publié son rapport de plus de 300 pages qui explique qu'aucune action thérapeutique revendiquée par les phyto-œstrogènes n'est démontrée « *L'engouement actuel pour la consommation de phyto-œstrogènes sous la forme de complément d'extrait de protéines de soja enrichies en isoflavone ne repose pas sur la démonstration d'un effet bénéfique sur les bouffées de chaleur ou sur les démonstrations d'un effet comparable à celui des œstrogènes* ». Les essais randomisés d'un apport contrôlé de protéines de soja (aliments) n'ont généralement pas montré de bénéfice significativement supérieur à celui d'un placebo sur les bouffées de chaleur.

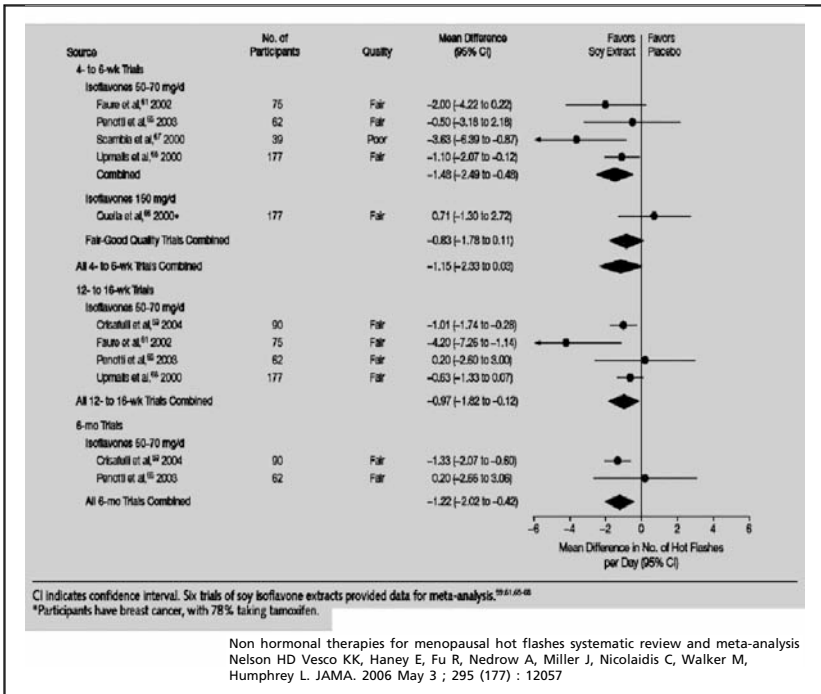
Bien que trois études réalisées dans des populations de femmes traitées pour cancer du sein n'aient pas montré d'effet particulier sur le

Figure 9 - Essais concernant les isoflavones extraites du trèfle rouge



sein, on ne peut pas écarter le risque d'un effet de type œstrogène potentiellement dangereux. Il est donc clairement mentionné que les produits dérivés du soja ne doivent pas faire allégation de traitement alternatif au traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il paraît prudent de ne pas recommander un apport d'un complément de phytoœstrogènes ou d'isoflavone chez des femmes ménopausées aux antécédents de cancer du sein, bien qu'il n'y ait pas d'étude à long terme.

Figure 10 - Essais concernant les isoflavones extraites du soja



Autres alternatives au THM : hygiène de vie, activité physique

Des études récentes mettent en évidence l'intérêt de l'activité physique en amélioration de la qualité de vie et même dans la baisse des bouffées vasomotrices. Ainsi tout récemment a été publiée l'étude de Vallance [83] sur la qualité de vie et le bien-être psychosocial des femmes ménopausées suivant les recommandations d'activité physique. L'activité physique a montré dans de nombreuses études son effet positif

sur la qualité de vie de façon indépendante à l'âge, à l'activité, au statut de santé [84-86]. Cependant pour les femmes en transition ménopausique, le rôle de l'activité physique dans l'amélioration de la qualité de vie reste insuffisamment étudié. Des études récentes montrent combien la relation activité physique/qualité de vie en période ménopausique est complexe. Elles attirent l'attention sur les mécanismes affectifs et cognitifs sous-tendus par les mécanismes neuroendocriniens, les effets de l'exercice et de l'activité physique sur la composition corporelle, la thermorégulation et l'humeur [87-89]. Ainsi cette étude montre l'amélioration apportée par l'activité physique dans la qualité de vie liée à la ménopause, toutefois de façon indirecte par ces effets sur la perception de ces capacités physiques et sur les symptômes mêmes de la ménopause [90].

Enfin l'American College of Sport Medicine (ACSM) et l'American Heart Association ont publié récemment des recommandations d'activité physique avec la pratique au minimum de trente minutes cinq jours par semaine d'activité physique ou de vingt minutes trois jours par semaine [91, 92].

De même au Canada, l'Agence de santé recommande également au minimum trente minutes au moins d'activité physique par jour.

Enfin récemment vient d'être publiée l'étude de Huang chez les femmes obèses ou en surpoids qui montre qu'un programme intensif d'amincissement en plus de règles hygiéno-diététiques voit une réduction notable de leurs bouffées vasomotrices par rapport au groupe contrôle [93].

EN CONCLUSION

Le THM a incontestablement un effet positif sur la qualité de vie des femmes symptomatiques surtout donc en début de ménopause.

Son impact sur la qualité de vie en dehors de la symptomatologie climatérique reste à démontrer.

Les recommandations internationales et nationales sont sans équivoque : l'IMS, l'EMAS, la NAMS, l'American Society of Reproductive Medicine, l'Endocrine Society Scientific Statement, l'AFEM et même l'AFSSAPS sont toutes concordantes : « le traitement hormonal après information et mise en place de mesures hygiéno-diététiques est **le premier traitement à proposer** dans le soulagement des symptômes de la ménopause : c'est son indication essentielle. Le traitement est à

commencer avec la dose la plus faible compatible avec son efficacité bien sûr. Qu'enfin il n'existe pas de limitation arbitraire à la durée du traitement mais que s'il est poursuivi, il doit être réévalué annuellement ».

Bien sûr il n'est pas question pour autant de résumer les troubles de la ménopause à une simple carence hormonale à compenser.

La qualité de vie des femmes dans cette tranche d'âge comprend bien d'autres facteurs socioprofessionnels, physiques, familiaux, conjugaux qui méritent d'être authentifiés, voire pris en charge globalement.

Quoi qu'il en soit, il est temps de revenir à une situation d'équilibre où toutes les femmes qui souffrent de climatère puissent consulter et avoir de nouveau accès, en dehors de facteurs de risque à évaluer individuellement, à un traitement incontestablement efficace dont la prescription est devenue bien trop parcimonieuse au détriment des femmes et au profit de thérapeutiques loin d'avoir fait la preuve de leur efficacité ou loin d'être sans effets secondaires ou risques...

Cela sans compter que vraisemblablement une symptomatologie climatérique particulièrement bruyante puisse être un marqueur de risque ostéoporotique, voire de démence ultérieure en l'absence de prise en charge.

Bibliographie

- [1] J Bitzer, M. Lachowsky. Ménopause et qualité de vie. *Réalités en gynécologie-obstétrique* Septembre 2007;123:1.
- [2] WHO. Constitution of the WHO Geneva A. Switzerland: World Health Organization, 1946.
- [3] WHO Division of Mental Health. WHO-QOL. Study Protocol: the development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (MNG/PSF/93). Geneva: World Health Organization, 1993.
- [4] Hilditch JR, Lewis J, Peter A *et al.* A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996;24:161-75.
- [5] Guthrie J, Dennerstein L, Taffe J, Donnelly V. Health care-seeking for menopause problems. *Climacteric* 2003;6:112-7.
- [6] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:1507-13.
- [7] Anderson E, Hamburger S, Liu JH, Rebar RW. Characteristics of menopausal women seeking assistance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:428-33.
- [8] Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR *et al.* Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10:29-36.
- [9] Avis NE, Colvin A, Bromberger JT *et al.* Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-9.
- [10] Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005;118:14-24.
- [11] Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL *et al.* A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96:351-8.
- [12] NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. NIH Consens State Sci Statements 2005;22:1-38
- [13] Avis NE, Stellato R, Crawford S, Johannes C, Longcope C. Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000;7:297-309.
- [14] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M *et al.* Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.
- [15] Brinton RD. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30: 212-22.
- [16] Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC *et al.* Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369-71.
- [17] Kok HS, Kuh D, Cooper R *et al.* Cognitive function across the life course and the menopausal transition in a British birth cohort. *Menopause* 2006;13:19-27.
- [18] Fuh JL, Wang SJ, Lee SJ *et al.* A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas* 2006;53:447-53.
- [19] Herlitz A, Thilers P, Habib R. Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause* 2007;14:425-31.
- [20] Luetters C, Huang MH, Seeman T *et al.* Menopause transition stage and endogenous estradiol and follicle-stimulating hormone levels are not related to cognitive performance: cross-sectional results from the study of women's health across the nation (SWAN). *J Womens Health (Larchmt)* 2007;16:331-44.
- [21] Genazzani AR, Nicolucci A, Campagnoli C *et al.* Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. *Maturitas* 2002;42:267-80.
- [22] Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA *et al.* Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772-80.
- [23] Naessén T, Persson I, Ljunghall S *et al.* Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1992;2:225-31.

- [24] Utian WH, Archer DF, Bachmann GA *et al.* Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-602.
- [25] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [26] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27. Erratum in: *Lancet* 2003 Oct 4;362(9390):1160.
- [27] Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
- [28] Genazzani AR, Schneider HP, Panay N *et al.* The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-75.
- [29] Reeves GK, Beral V, Green J *et al.* Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7:910-8.
- [30] Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA for the HERS Research Group. Quality of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone replacement therapy. *JAMA* 2002; 287:591-7.
- [31] Hays J, Ockene JK, Brunner RL *et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.
- [32] Brunner RL, Gass M, Aragaki A *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-86.
- [33] Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B *et al.* Effects of low-dose, continuous combined estradiol and norethisterone acetate on menopause quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:157-63.
- [34] Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ *et al.* Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause* 2003;10:29-36.
- [35] Limouzin-Lamothe MA, Mairon N, Joyce CR *et al.* Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:618-24.
- [36] MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S *et al.* Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy *versus* placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002978.
- [37] Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291:1610-20.
- [38] Utian WH, Shoupe D, Bachmann G *et al.* Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-79.
- [39] Cardozo L, Bachmann G, McClish D *et al.* Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
- [40] Kovalevsky G. Female sexual dysfunction and use of hormone therapy in postmenopausal women. *Semin Reprod Med* 2005;23:180-7.
- [41] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD001500.
- [42] Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E *et al.* The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:265-7.
- [43] Long CY, Liu CM, Hsu SC *et al.* A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:737-43.
- [44] Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O *et al.* Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944-52.
- [45] Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH *et al.* Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006;13:387-96. Erratum in: *Menopause* 2006;13:850.
- [46] Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M *et*

al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-9.

[47] Panjari M, Bell RJ, Jane F *et al.* The safety of 52 weeks of oral DHEA therapy for postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 63:240-5.

[48] Werner AA, Johns GA, Hoctor EF *et al.* Involutional melancholia : probably etiology and treatment. *JAMA* 1934;103:13-16.

[49] Wittson CL. Involutional melancholia. *Psychiatric Quarterly* 1940;14:167-184.

[50] Zweifel JE, O'Brien WH. 1997 A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* [Erratum (1997) 22:655]22:189-212.

[51] Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69:1074-83.

[52] Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345-57.

[53] Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-95.

[54] Heidi D. Nelson, Kimberley K, Vesco, Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.

[55] Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007 Nov;276[5]:463-9.

[56] Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E *et al.* Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161-6.

[57] Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H *et al.* Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.

[58] Stearns V, Beebe KL, Iyengar M *et al.* Paroxetine controlled release in the treatment of

menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34.

[59] Stearns V, Slack R, Greep N *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-30. Erratum in: *J Clin Oncol* 2005;23:8549.

[60] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.

[61] Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA *et al.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.

[62] David A, Don R, Tajchner G *et al.* Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1107-15.

[63] Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A *et al.* Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988;72:688-92.

[64] Zichella L, Falaschi P, Fioretti P *et al.* Effects of different dopamine agonists and antagonists on post-menopausal hot flushes. *Maturitas* 1986;8:229-37.

[65] Tarim E, Bagis T, Kilicdag E *et al.* Moclobemide in the treatment of hot flushes in postmenopausal women. *Adv Ther* 2002; 19:258-65.

[66] Bolli P, Simpson FO. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *N Z Med J* 1975;82:196-7.

[67] Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974;1:409-12.

[68] Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980;123:23-6.

[69] Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978;1:21-5.

[70] Nagamani M, Kelver ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flushes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:561-5.

[71] Nappi C, Petraglia F, de Chiara BM *et al.* The effect of various drugs with neuroendocrine activity and transdermal estradiol on plasma gonadotropin concentrations after ovariectomy in reproductive-aged women. *Acta Obstet*

Gynecol Scand 1991;70:435-9.

[72] Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 1979;16:422-6.

[73] Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flashes. *Med J Aust* 1986;144:369-70.

[74] Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR *et al.* Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994; 12:155-8. Erratum in: *J Clin Oncol* 1996;14:2411.

[75] Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ *et al.* Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-93.

[76] Andersen O, Engebretsen T, Solberg VM *et al.* alpha-Methyldopa for climacteric hot flashes. A double-blind, randomized, cross-over study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:405-9.

[77] Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1158-60.

[78] Nesheim BI, Saetre T. Reduction of menopausal hot flashes by methyldopa. A double blind crossover trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:413-6.

[79] Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP *et al.* Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-45.

[80] Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA *et al.* Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-24.

[81] Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R *et al.* Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104:824-36.

[82] Balk E, Chung M, Chew P *et al.* Effects of soy on health outcomes. *Evid Rep Technol*

Assess (Summ) 2005;126:1-8. Review. No abstract available.

[83] Vallance Jeff K. Menopause. *The Journal of NAMS* vol 17 N° 1.

[84] Haskell WL, Lee IM, Pate RR *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1423-34.

[85] Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN *et al.* Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094-105.

[86]

[87] Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56 Spec No 2:23-35.

[88] Courneya KS, Friedenreich CM. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Ann Behav Med* 1999 Spring;21:171-9.

[89] McAuley E, Doerksen SE, Morris KS *et al.* Pathways from physical activity to quality of life in older women. *Ann Behav Med* 2008; 36:13-20.

[90] Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand* 1989;137:1-13.

[91] Janal MN, Colt EW, Clark WC *et al.* Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain* 1984;19:13-25.

[92] Sternfeld B, Marcus R. Exercise. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, eds. *Menopause : Biology and Pathobiology*. San Diego, CA; Academic Press 2000:495-508.

[93] Huang AJ Subak. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med* 2010 Jul 12;170(13):1161-7.