

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SECONDAIRE, SUPÉRIEURE ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

RÉPUBLIQUE DU MALI
Un- Peuple- Un But- Une Foi

-----=0=-----

**UNIVERSITE DE BAMAKO
FACULTE DE MEDECINE DE PHARMACIE ET D'ODONTO-
STOMATOLOGIE**

Année Universitaire: 2008-2009

N°..... /

TITRE

**INTERET D'UN EXTRAIT D'ISOFLAVONES DE SOJA
(INOCLIM®) SUR LES SYMPTOMES DE LA MENOPAUSE.
A PROPOS D'UNE COHORTE DE 50 FEMMES SUI-
VIES DANS LE DISTRICT DE BAMAKO.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 29/06/09 à 12 heures de-
vant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odontostomatologie de Bamako.

Par Niaky Camara

Pour obtenir le grade de **Docteur en Médecine (DIPLOME D'ETAT)**

Président:

Pr KANOUTE

Gaoussou

Membre:

Dr MOUNKORO

Niani

Codirecteur

Dr TEGUETE

Ibrahima

Directeur

Pr DOLO Amadou Ingré



**DEDICACES ET
REMERCIEMENTS**

BISMILAHİ RAHMANİ RAHİM

<<GLOIRE à TOI! Nous n'avons de savoir que ce que Tu nous as appris. Certes c'est TOI l'Omniscient, le Sage>>.

«C'est Toi [Seul] que nous adorons, et c'est Toi [Seul] dont nous implorons secours».

Louange et Gloire à ALLAH le Tout puissant Qui m'a permis de mener à bien ce travail et voir ce jour que j'attendais tant.

A notre PROPHÈTE MOUHAMAD; Salut et Paix sur Lui, à toute Sa famille, tous Ses compagnons, et à tous ceux qui Le suivent jusqu'au jour du jugement.

DEDICACES

Je dédie ce travail à la mémoire de personnes qui me sont très chères dont certaines ne sont plus dans ce monde :

A mon oncle: Mamadou Samba DIAWARA

Tu nous as entourés d'une attention et d'une affection qui nous ont toujours apporté réconfort et consolation. Tu n'as jamais cessé de te soucier de notre avenir grâce à tes multiples conseils et tes bénédictions.

Les mots me manquent aujourd'hui pour t'exprimer toute ma gratitude pour tous les sacrifices et le labeur que tu as enduré pour nous élever.

Tu as toujours su répondre à notre appel dans les moments difficiles.

Tu as toujours su nous inculquer les règles de la bonne conduite, de la dignité, du respect de l'être humain et de la sagesse ;

De tes qualités je citerais entre autre le patriotisme, l'amour du travail bien fait, la compétence professionnelle et ton humanisme.

Je ne saurai jamais te remercier assez.

Ce travail est le fruit de tes efforts.

Seul Dieu peut te gratifier de tout ce que tu as fait pour nous ;

Que Dieu le tout puissant t'accorde longue vie, bonne santé et surtout plein de bonheur et qu'il puisse nous donner les moyens nécessaires pour que nous puissions toujours nous battre pour toi dans la vie.

Amen!

A ma grand-mère: Oury Demba DIAWARA dite Aye

Les mots me manquent pour te qualifier. Merci pour tous les sacrifices consentis à notre égard. Puisse ce travail témoigner l'expression de ma profonde affection et de ma sincère reconnaissance.

Qu'Allah le Tout puissant te garde le long temps possible à notre côté dans la santé, le bonheur, la quiétude.... .

A mon père: Feu Saloun CAMARA

L'Homme propose Dieu dispose. Nul ne peut contre la volonté du Seigneur.
L'Omniscient a voulu que tel soit mon destin et je n'ai nullement aucun regret.
Puisse ce travail, te fasse plaisir dans ta dernière demeure. Dors en paix
qu'Allah le Très Miséricordieux t'accorde son pardon et sa miséricorde.

A ma mère: Daly Samba DIAWARA

«L'avenir d'un enfant est l'œuvre de sa mère» dit un adage bamanan.
Très chère mère, merci pour la Vie et tous les efforts consentis à notre égard.
J'implore le Tout puissant pour qu'il t'accorde une longue vie, dans la santé, la
prospérité et surtout la quiétude.

A mon grand-père: Feu Samba N'Famara DIAWARA

Je n'ai pas eu la chance de te connaître car j'avais environ 4ans au moment de
ton décès. Tu devais être un grand homme.
Que ton âme repose en paix.

A ma Tante: Diarah Samba DIAWARA

Sans toi, ce travail n'aura sans doute pas été ce qu'il est aujourd'hui. Il est le
fruit de ta générosité et ton dévouement. Ton aide tant moral que financier n'a
jamais fait défaut. Retrouve ici chère Tante, ma profonde reconnaissance.
Que le bon Dieu puisse pérenniser l'amour et le respect qui nous unis et qu'il te
donne une santé de fer dans la prospérité, la longévité et le bonheur.

A mon cousin : Racine DIARRA dit Papus

Merci pour le réconfort moral et les soutiens (matériel, financier,...) dont tu
n'as jamais cessé de m'apporter pendant tant d'années d'étude. Reçois par ce
travail le signe de mes sentiments affectueux et fraternels. La fraternité n'a pas
de prix et j'espère et souhaite qu'elle reste toujours un lien sacré pour nous.
Que Dieu renforce nos liens.

REMERCIEMENTS

Il arrive toujours un moment où l'on doit terminer un travail qui a été entamé. Tout étudiant, armé d'une bonne volonté, une ardeur, une abnégation, quant à l'objectif de réussite aux derniers moments de ses études, s'aperçoit qu'il a besoin d'un grand concours d'aide, d'orientation, d'encadrement par ses proches collaborateurs, camarades et encadreurs.

Le chemin parcouru depuis dix ans est un morceau de vie balisé par des rencontres et des amitiés, proches et lointaines. Les plus marquantes ont été celles avec :

Tous les enseignants de la FMPOS de BAMAKO.

Merci pour la qualité des enseignements dispensés tout au long de notre formation.

Tous mes frères, sœurs, cousins et cousines

Je ne citerai pas de nom pour ne pas en oublier. Soyons et restons unis dans la vie. Seul le travail est souverain pour éviter l'humiliation et vaincre l'ennemie. Puisse le Tout puissant nous donner longue vie et bonne santé pour accomplir ce devoir.

Tous mes grand-pères, oncles, tantes :
Boudé, Sitan, Djeneba, Astan SOUMARE,
Demba Boudé, Ousmane, Mody,

Merci pour votre attention soutenue et votre affection. Ce travail est le couronnement de vos efforts. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance.

Tout le personnel du service de gynécologie-obstétrique du CHU GT (médecins, CES, thésards, sages-femmes, infirmiers,

Merci pour l'accompagnement, le soutien et la confiance.

Mes amis et compagnons en gynéco. : Dr FOMBA A., DJIRE M., Dr MAIGA M., SISSOKO A., Dr SYLLA Y., Dr TRAORE M., Dr Kalifa, SACKO K., Dr KONE O., KONE. Y. K.,

Merci pour votre soutien, confiance et amitié.

Docteurs: BAKAYOKO A., DIARRA Issa DAO S. Z., KONE Diakaridia, DIABATE A., DRABO A., BOCOUM, FANE,

Cordial remerciement.

Docteurs : KAMISSOKO A., DIALLO A., DANYOGO S., TRAORE Z., TRAORE K., COULIBALY B., CAMARA L.

Merci pour la sympathie et la formation bénéficiée auprès de vous dans un climat de joie et d'entraide. J'ai été fier d'apprendre au coté de vous.

Mes collègues et amis : Dr : Yaye, Drissa, Lassine, Missiri, SAMAKE, Seyba, Sidi Yaya, Fantamady, DOGONI, Abraham, Baco, Loze, Sidiki, KELLY, YARO, Bilal, Sékou, Cheick, DIABATE.

Merci pour le soutien, l'amitié et la solidarité associés au travail.

Mon ami et collègue : Dr DIALLO Oumar

Mille mercis à toi pour ton soutien durant toute cette épreuve. Ce travail est le tien. Les mots me manquent pour exprimer ton soutien. Sois sûr de ma profonde reconnaissance.

Mon ami : Dramane Kouma.

Merci pour le soutien constant et les conseils donnés. Je prie Dieu pour qu'il nous accorde santé, prospérité, longévité, bonheur et surtout réussite dans tous les projets entrepris.

Mes cadets du centre de santé de références de la commune IV.

Courage et surtout assiduité car le déficit est lourd à relever.

Tout le personnel du centre de santé de références de la commune IV.

Cordial remerciement.

Mes amis, camarades et compagnons de «grin» :

Merci pour votre soutien, bien de choses à vous.

Les familles : DIAWARA à Hamdallaye Sogoniko, Daoudabougou ; **CAMARA, SOW, DIALLO** à Lafiabougou ; **SOU-MARE** à Missira ; **KOUMA et KAMIS-SOKO** à Hamdallaye.

Merci pour votre soutien.

La famille TEGUETE particulièrement à sa charmante épouse : Dr Awa.

Merci pour votre accueil, votre sympathie et votre soutien pour le bon achèvement de ce travail.

Le laboratoire Innotech International exceptionnellement avec **Mme FOFANA Touga DIA.**

Merci pour votre collaboration et votre soutien.

Toute la CAFO, Dr gynécologue DIARRA de Luxembourg.

Sincère remerciement pour vos apports

Tous ceux qui n'ont pas figuré sur cette liste.

C'est un oubli, car nul n'est parfait.
Cordial remerciement.



**HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JU-
RY**



A notre Maitre et Président du Jury

Pr Gaoussou KANOUTE

Professeur titulaire de chimie analytique, d'électrochimie et d'analyse instrumentale à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako (FMPOS);

Chef du Département d'Etude et de Recherche (DER) en sciences pharmaceutiques à la FMPOS ;

Ancien Directeur Général de l'Hôpital national du point G ;

Ancien Conseiller technique chargé de la réforme des hôpitaux au Ministère de la Santé ;

Ancien Maitre de conférences à l'université Paris XI ;

Ancien Directeur Général de Laboratoire National de la Santé (LNS) ;

Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.

Cher maitre,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de Présider ce jury.

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité et d'enthousiasme ; nous en avons été très touchés.

La notoriété dont vous bénéficiez au sein du monde médical et de la faculté atteste que pendant de nombreuses années vous avez toujours accompli votre devoir avec dévouement et amour pour le bien être et l'épanouissement de vos étudiants.

Trouvez ici Cher Maitre l'expression de mes sincères considérations.



A notre Maître et juge

Docteur Niani MOUNKORO

**Gynécologue obstétricien au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré ;
Maître assistant en Gynécologie-obstétrique à
la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie de Bamako
(FMPOS).**

Votre rigueur et votre humanisme ont toujours été à la disposition de la jeune génération pour le bien être de la santé de la mère et du nouveau né. Nous avons apprécié votre dynamisme et votre sens de la responsabilité. Votre sympathie, votre abord facile, votre compétence professionnelle font de vous un homme exceptionnel.

Merci pour la formation et l'encadrement de qualité dont vous nous avez gratifiés. Puisse Dieu vous donner la santé et la force nécessaire pour veiller sur votre famille et la santé de la mère et du nouveau né dans lesquelles vous avez déjà apporté une contribution non négligeable.



A notre Maître et Directeur de thèse
Professeur Amadou Ingré DOLO
Professeur titulaire de Gynécologie-obstétrique à
la Faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odontostomatologie de Bamako (FMPOS) ;
Chef du service de Gynécologie-obstétrique du
Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré ;
Président du Réseau national de lutte contre la
mortalité maternelle ;
Père fondateur de la Société Malienne de Gyné-
cologie et d'Obstétrique (SOMAGO) ;
Point Focal de la VISION 2010 au Mali ;
Chevalier de l'ordre national du Mali.

Honorable maître,

Merci de nous avoir accueillis dans votre service.

L'assiduité, la ponctualité, la rigueur scientifique, l'abnégation dans le travail, le sens de la responsabilité sont les secrets qui incarnent votre réussite et votre maintien au plus haut niveau, faisant de vous un exemple. Le souci constant du travail bien fait, le respect de la vie humaine, le sens social élevé, la faculté d'écoute, sont des vertus qui font de vous un grand médecin. Votre philosophie de la vie qui nous enseigne que la persévérance dans le travail est notre raison de vivre et la clé de tout ce qui peut nous apporter le bonheur. Cet enseignement sera notre cheval de bataille.

C'est une fierté pour moi de compter parmi vos élèves.

Puisse le seigneur vous accorder santé et longévité afin de rendre meilleure l'école malienne de gynécologie obstétrique qui a vu le jour sous votre impulsion.



**A notre Maître et Codirecteur de thèse
Docteur Ibrahima TEGUETE
Gynécologue obstétricien au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré ;
Maître-assistant en Gynécologie-obstétrique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako (FMPOS) ;
Secrétaire général adjoint de la Société Africaine de Gynécologie et Obstétrique (SAGO).**

Votre souci constant du travail bien fait, votre art de transmettre le savoir et votre attachement à la formation correcte de vos élèves font de vous un maître de référence. Votre caractère sociable fait de vous un homme exceptionnel toujours à l'écoute des autres. Vous qui nous avez donné l'engouement pour la gynécologie et l'obstétrique par vos qualités expressives, persuasives et votre leadership.

Vous nous avez toujours considérés comme des jeunes frères. Nous avons beaucoup appris à vos côtés, Merci pour la qualité de votre encadrement. Ce travail est le fruit de votre volonté de parfaire, et surtout de votre savoir faire. Nous espérons ne vous avoir pas déçu.

Recevez ici l'expression de toute ma profonde gratitude et ma haute considération. Que Dieu vous assiste dans toute votre vie.

Liste des sigles et abréviations

al. = allié(s)

bouf. = bouffées de chaleur

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

coll = collaborateurs

Dr = Docteur

E2 = œstradiol 17 β

E2/P = Rapport œstroprogestatif

EDS = Enquête Démographique de Santé

freq. = fréquence

FSH = Folliculo-Stimulating Hormone

GnRH = Gonadotrophine Releasing Hormone

Gynéco = Gynécologie

IC = Intervalle de Confiance

Isoflav = Isoflavones

Km² = Kilomètre carré

LH = Luteinizing Hormone

mg = milligramme(s)

mg/j = milligramme(s) par jour

MWS = Million Women Study

P = Probabilité

PE = Phytœstrogènes

Pr = Professeur

RR = Risque Relatif

SPSS = Statistical Package for Social Sciences

THS = Traitement Hormonal Substitutif

vs = versus

WHI = Women's Health Initiative

% = pourcentage ou pour cent

< = inférieur(e)

Sommaire	Page
Introduction :.....	1
Objectifs :.....	3
Chapitre 1. Généralités :	
1.1. Ménopause :.....	4
1.1.1. Définitions :.....	4
1.1.2. Physiologie :.....	5
<i>1.1.2.1. Péri-ménopause</i> :.....	6
<i>1.1.2.2. Ménopause</i> :.....	7
1.1.3. Symptômes ou troubles de la ménopause :.....	7
<i>1.1.3.1. Symptômes classiques</i> :.....	7
a. Irrégularités menstruelles :.....	7
b. Bouffées de chaleur :.....	8
• Définition :.....	8
• Classification selon l'intensité :.....	8
• Clinique :.....	8
• Physiopathologies :.....	9
<i>1.1.3.2. Troubles ou symptômes atypiques</i> :.....	10
a. Troubles psychiques :.....	10
b. Troubles cutanés :.....	10
c. Troubles cardiovasculaires :.....	10
d. L'ostéoporose post ménopausique :.....	11
1.2. Isoflavones de soja (Inoclim®) :.....	11
1.2.1. Définition	11

1.2.2. Structures chimiques	11
1.2.3. Indications	12
1.2.4. Conseils d'utilisation	12
1.2.5. Mécanisme d'action	12
1.2.6. Sources alimentaires	13
1.2.7. Ingrédients	14
1.2.8. Précautions	14
1.2.9. Contre- indications	15
1.2.10. Effets indésirables	16
1.2.11. Interactions	16

Chapitre 2. Matériels et méthode de l'étude :

2.1. Cadre d'étude	18
2.2. Méthode	19
2.2.1. Type et période d'étude	19
2.2.2. Population d'étude	19
2.2.3. Echantillonnage	19
<i>2.2.3.1. Critères d'inclusion</i>	<i>19</i>
<i>2.2.3.2. Critères de non inclusion</i>	<i>19</i>
2.2.4. Déroulement de l'étude	20
<i>2.2.4.1. Recrutement des cas</i>	<i>20</i>
<i>2.2.4.2. Visite 1-Inclusion</i>	<i>20</i>
<i>2.2.4.3. Visite 2-4-Suivi des patientes</i>	<i>20</i>
<i>2.2.4.4. Visite 5-Fin d'essai</i>	<i>20</i>
2.2.5. Collecte des données	21
2.2.6. Variables de l'étude	21
2.2.7. Analyse et traitement des données	21
2.2.8. Considérations éthiques	22

Chapitre 3 : Résultats

3.1. Age :	23
3.2. Utilisation de l'isoflavone de soja (Inoclim®) :	24
3.3. Moments de la prise médicamenteuse :	24
3.4. Influence de l'inoclim® sur les manifestations de la ménopause...	25
3.4.1. Fréquence des bouffées de chaleur de la ménopause :	25
3.4.2. Intensité des bouffées de chaleur de la ménopause :	27
3.4.3. Autres symptômes de la ménopause :	28

Chapitre 4 : Discussion

4.1. Aspects méthodologiques :	30
4.2. Influence de l'inoclim® sur les manifestations de la ménopause...	31
4.2.1. Fréquence et intensité des bouffées de chaleur de la ménopause:.....	31
<i>4.2.1.1. Dans notre étude :</i>	<i>31</i>
<i>4.2.1.2. Selon d'autres auteurs :</i>	<i>31</i>
4.2.2. Autres symptômes de la ménopause :	33

Chapitre 5 : Conclusion et Recommandations

5.1. CONCLUSION :	37
5.2. RECOMMANDATIONS :	38
Références	39

ANNEXES

Liste des tableaux

Tableau I : Répartition des patientes en fonction de l'âge.

Tableau II : Répartition des patientes selon le nombre de capsules prises par jour et selon le mois de l'étude.

Tableau III : Répartition des patientes selon les moments de prise médicamenteuse.

Tableau IV : Répartition des patientes selon l'existence d'insomnie et la durée de la prise d'Inoclim®.

Tableau V : Répartition des patientes selon l'existence d'asthénie et la durée de la prise d'Inoclim®.

Tableau VI : Répartition des patientes selon l'existence d'irritabilité et la durée de la prise d'Inoclim®.

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'existence d'anxiété et la durée de la prise d'Inoclim®.

Tableau VIII : Essais avec l'extrait de suppléments d'isoflavones de soja

Tableau IX : Essais avec les isoflavones de soja diététique

Tableau X : Essais avec l'extrait d'isoflavones du trèfle rouge

Liste des graphiques

Graphique 1 : Evolution du nombre médian mensuel de bouffées de chaleur

Graphique 2: Evolution de la fréquence des bouffées de chaleur pendant la période d'étude

Graphique 3: Evolution mensuelle de l'intensité des bouffées de chaleur de la ménopause.

Liste des annexes

Annexe 1. Journal individuel d'études des symptômes du 1^{er} mois au 4^{ème} mois

Annexe 2 et 3 : Fiche de consentement ; Fiches signalétiques.

Annexe 4. Serment d'Hippocrate.



INTRODUCTION:

Ménopause, mot apparu en 1823 dans la langue française selon le dictionnaire Robert, provient des mots grecs mên, mênos qui signifient mois (d'où mêniaia = menstrues) et pausis = cessation [25].

C'est un phénomène biologique universel, mais son expression clinique (hormis l'aménorrhée qui la définit) est très variable selon les groupes et les individus [28].

Pour certaines, c'est une véritable maladie liée à une insuffisance hormonale, à laquelle la médecine se doit de pallier par un traitement « substitutif ». D'autres ont une approche moins biomédicale et l'envisagent comme un événement de vie, une étape qui survient dans un contexte social et culturel [10]. Quoi qu'il en soit, c'est un phénomène lié à l'âge qui s'inscrit dans la perspective générale du vieillissement et qui va concerner un nombre croissant de femmes dans les années à venir (en France, plus de 10 millions de femmes ont **plus de 50 ans** actuellement, au Mali selon EDSIV [16] **11%** des femmes étaient en ménopause. Cette proportion de femmes en ménopause augmente rapidement avec l'âge : de **1 %** seulement parmi les femmes de **30-34 ans**, cette proportion passe à **13 % à 42-43 ans et à 55 % à 48-49 ans**. On constate qu'aux âges où les femmes sont généralement encore fécondes, la proportion de femmes en ménopause est relativement importante : **13 % à 42-43 ans, 24 % à 44-45 ans et 34 % à 46-47 ans**). Les enjeux mobilisés par la prise en charge médicale de ces femmes sont majeurs, qu'ils concernent les professionnels de la santé, les institutions de recherche ou de financement, ou l'industrie pharmaceutique. Cette prise en charge passait essentiellement, jusqu'à récemment, par le Traitement Hormonal Substitutif (THS). Il existe aujourd'hui d'autres traitements des troubles ou des pathologies qui peuvent accompagner la période de la post-ménopause, et les résultats de la Women's Health Initiative (WHI) et de la Million Women Study (MWS) ont contribué à attirer l'attention des prescripteurs et des femmes sur ces traitements « alternatifs ». [7] [37] [41]

En effet, les résultats issus de la WHI, vaste essai randomisé mené aux Etats-Unis, ont montré que l'association œstrogènes conjugués oraux et acétate de médroxyprogestérone donnée en continu entraînait une augmentation des événements cardiovasculaires. Cet essai a aussi confirmé l'augmentation, rapportée en particulier dans la méta-analyse d'Oxford, du risque de cancer du sein chez les femmes traitées (RR = 1,26 ; IC à 95 % : 1,00-1,59). Dans la MWS, étude prospective britannique réalisée sur 4 ans chez plus d'un million de femmes venues se présenter à une mammographie de dépistage, il a été observé une augmentation du risque de cancer du sein avec les traitements combinant œstrogènes et progestatifs qu'avec les œstrogènes seuls (RR : 1,30 ; IC à 95 % : 1,21-1,40 pour les œstrogènes seuls, RR : 2 ; IC à 95 % : 1,88-1,68 pour œstrogènes et progestatifs). Dans cette étude, les traitements utilisés sont beaucoup plus proches de ceux prescrits en France que l'association testée dans la WHI, et bien que les résultats soient issus d'une étude d'observation et non pas d'un essai contrôlé, ils suscitent de nombreuses interrogations sur le rapport bénéfices/risques du THS. L'analyse des effets des autres traitements potentiellement utiles en post-ménopause devient alors particulièrement importante.

Les phytoœstrogènes (PE) sont des produits dérivés de plantes qui sont transformés en substances œstrogéniques dans le tube digestif. Le terme de phytoœstrogènes s'applique à de nombreux produits différents. Les **isoflavones**, dont la source majeure est le soja, les lignans et le coumestan sont les plus connues. L'idée que les PE pourraient être efficaces sur les symptômes et les pathologies de la post-ménopause repose sur l'observation d'une fréquence des bouffées de chaleur et des fractures ostéoporotiques moindres chez les femmes asiatiques, surtout les japonaises, que chez les européennes et les nord-américaines. D'autres affections liées au statut œstrogéniques, comme les maladies cardiovasculaires et le cancer du sein, sont aussi moins fréquentes en Asie [20].

La raison de cette différence vient du fait que les populations asiatiques consomment du soja en grande quantité. Le soja est riche en Isoflavones [32].

Plusieurs études ont montré que l'apport d'Isoflavones entraîne une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. [2] [5] [21] [38] [46] [50]

Le laboratoire Innotech International a développé un extrait de soja standard contenant 40 mg d'Isoflavones (Inoclim®).

L'évaluation de l'efficacité de cette formulation est notre **objectif général**.

Les **objectifs spécifiques** sont :

- Déterminer l'évolution de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur chez les femmes sous Inoclim® ;
- Déterminer l'évolution de la fréquence d'insomnie, d'asthénie, d'irritabilité et d'anxiété chez les femmes sous Inoclim®.



CHAPITRE.1

GENERALITES:

1.1. Ménopause :

1.1.1. Définitions :

Etymologiquement, le terme **ménopause** signifie "cessation des règles". La ménopause ou climatère est un processus physiologique normal qui marque la fin de la période féconde. L'arrêt de la fonction ovarienne et de la sécrétion des hormones féminines (les œstrogènes et la progestérone) entraînent une disparition des règles.

D'après le **Dictionnaire de Médecine Flammarion**, "la ménopause est l'époque climatérique de la femme se situant normalement entre 50 et 55 ans, caractérisée par l'extinction des fonctions ovariennes et la disparition totale de la menstruation. On admet que la ménopause est installée lorsqu'il n'y a pas eu de règles depuis un an. Après l'ablation chirurgicale des ovaires (castration) chez une femme encore réglée, la ménopause qui s'ensuit est dite artificielle."

La ménopause est précédée par une longue période de transition qui commence dès l'âge de 40 ans et au cours de laquelle apparaissent les premières modifications biologiques.

Cette période de transition correspond à la pré-ménopause et à la péri-ménopause.

-**La pré-ménopause** désigne la période pendant laquelle les fluctuations hormonales produisent des irrégularités menstruelles. Elle peut varier de quelques mois à plusieurs années, en général elle dure 5 ans.

-**La péri-ménopause** est la "période d'un an précédant immédiatement la ménopause durant laquelle débutent les signes endocrinologiques biologiques et cliniques caractérisant l'approche de la période de la ménopause." (Définition de Lucien Chaby extraite de son livre sur la ménopause, collection Dominos, Flammarion). [17]

Dans différents dictionnaires, diverses définitions assez proches du mot ménopause sont énoncées. On peut relever :

- Selon le **Dictionnaire Robert** : fin de la fonction menstruelle, époque où elle se produit.
- Selon le **Quillet-Flammarion** : arrêt physiologique des fonctions menstruelles vers l'âge de 45 à 50 ans.
- Selon le **Larousse** : cessation définitive de l'ovulation et des règles chez la femme. [25]

1.1.2. Physiologie : [27]

Le nombre de follicules primordiaux intra-ovariens après leur multiplication in utero avec un pic au 5^e mois, diminue progressivement avec certaines périodes de disparition accélérée : du 5^e mois in utero jusqu'à la naissance, à la puberté.

La disparition pendant la vie génitale paraît quantitativement négligeable : elle est parallèle à l'âge et non pas en rapport avec le nombre de grossesses ou l'inhibition de l'ovulation. Les troubles vasculaires jouent certainement leur rôle, de même que des mécanismes génétiquement contrôlés. Mais la cause de cette raréfaction folliculaire n'est pas connue.

Certaines études anatomo-pathologiques et quelques rares grossesses post-ménopausiques témoignent de la présence de quelques follicules restants. La découverte des récepteurs des gonadotrophines FSH et LH sur les structures ovariennes et leur diminution en post-ménopause permettent de s'interroger sur la valeur de ce mécanisme pour expliquer l'insensibilité ovarienne.

1.1.2.1. Péri-ménopause :

Les irrégularités du cycle ont été analysées par Sherman et Korenman. Au fur et à mesure de l'âge, les cycles se raccourcissent progressivement (18 à 21 jours) la phase folliculaire va devenir plus courte (8 jours), l'ovulation précoce et la durée du corps jaune initialement normale va ensuite diminuer. Une élévation modérée de la FSH est observée à ce stade. La péri-ménopause débute vers 40 ans et sans doute avant, dès 35 ans. Les cycles irréguliers correspondent à une alternance de périodes où l'ovaire est réfractaire aux sollicitations hypophysaires des gonadotrophines (avec hypœstrogénie) et d'autres où il reste sensible (avec hyperœstrogénie relative).

L'inhibine est une glycoprotéine isolée du liquide folliculaire chez différents mammifères (ovin et bovin) et dans l'espèce humaine. Elle a été purifiée et séquencée. Elle est formée de deux sous-unités. Son isolement dans le liquide folliculaire humain a été confirmé. Sa synthèse est effectuée par les cellules de la granulosa. Son action inhibitrice s'exerce surtout sur FSH, à un degré moindre sur LH.

La raréfaction des follicules diminue le taux d'inhibine B circulante ; la FSH plus sensible va progressivement s'élever, la LH restant normale. L'élévation de FSH a pour effet :

-d'accélérer la maturation des follicules restants, raccourcissant donc la phase folliculaire,

-d'élever le taux circulant de E2.

Les corps jaunes obtenus à partir de follicules vieillissants sécrètent rapidement des quantités moindres de progestérone, expliquant le déséquilibre œstroprogestatif d'aggravation progressive. Plus tardivement, malgré des taux de FSH élevés, d'E2 notables et malgré l'existence de quelques pics de LH asynchrones, les ovulations deviennent rares, avant de disparaître. Les cycles sont alors irréguliers.

liers, souvent anovulatoires ou avec un corps jaune inadéquat. Le déséquilibre œstroprogestatif s'accroît (augmentation du rapport E2/P). Les gonadostimulines, face à la résistance périphérique ovarienne, s'élèvent, FSH isolement d'abord, puis FSH et LH. La clairance métabolique de ces polypeptides n'étant pas modifiée par l'âge, il s'agit bien d'une augmentation de la sécrétion hypophysaire.

1.1.2.2. Ménopause :

Lorsqu'elle est installée, la carence en inhibine B étant complète, les valeurs sériques de LH et de FSH augmentent, celles de FSH sont plus élevées que celles que l'on observe au cours du cycle menstruel (y compris le pic ovulatoire). Des études récentes dans le plasma ou l'urine ont révélé une élévation de la GnRH endogène. Tout ceci représente donc la riposte hypothalamo-hypophysaire :

- à la raréfaction des follicules,
- à la chute du taux des stéroïdes, E2,
- à l'absence complète d'inhibine B.

La sécrétion des gonadotrophines est pulsatile en post-ménopause comme lors de l'activité génitale mais l'amplitude des pics sécrétoires est accrue.

1.1.3. Symptômes ou troubles de la ménopause :

1.1.3.1. Symptômes classiques :

a. Irrégularités menstruelles :

Ce sont des troubles du cycle consécutives à l'hypolutéinie et la dysovulation. La femme consulte pour :

- des cycles de durée anormale avec hypo-ménorrhée ou au contraire ménorragie ;
- apparition de métrorragies prémenstruelles ;

- raccourcissement du cycle ;
- spanioménorrhées : c'est-à-dire des cycles plus longs suivis de règles tantôt normales, tantôt hémorragiques par hyperplasie secondaire à l'hyperœstrogénie ;
- de simples petites pertes à peine colorées.

Le tout aboutit à une aménorrhée. [27]

b. Bouffées de chaleur :

- **Définition :**

Signes caractéristiques de la ménopause, ce sont des sensations soudaines de chaleur au niveau de la face, s'étendant à la nuque, et au thorax accompagnées d'un rougissement par plaques des surfaces cutanées et se terminent par une sudation et parfois des frissons qui durent 30 secondes à 2 minutes s'accompagnant d'une élévation du pouls sans élévation de la tension artérielle.

[25]

- **Classification selon l'intensité :**

- ✚ Bouffée de chaleur légère : il s'agit d'une sensation de chaleur légère et qui ne perturbe pas l'activité de la patiente.

- ✚ Bouffée de chaleur modérée : sensation de chaleur associée à de la sueur mais permettant quand même à la patiente de continuer son activité.

- ✚ Bouffée de chaleur sévère : sensation de chaleur importante associée à de la sueur tellement intense que la patiente est obligée d'arrêter son activité.

[26]

- **Clinique :**

Les bouffées de chaleur se déroulent classiquement en 3 phases :

- Prodromes : ils surviennent en général la nuit, réveillant la femme avant que les signes objectifs n'apparaissent ;

- Crise : la sensation de chaleur est d'abord localisée au niveau de la face et du cou, puis s'étend vers les épaules et le thorax et peut se généraliser. Une hypersudation peut être objectivée avec rougeur des zones concernées. Une augmentation de la fréquence cardiaque sans modification tensionnelle, peut être associée ;
- Phase de résolution : elle se caractérise par la présence de tremblements et de frissons.

Chaque phase peut durer de quelques secondes à 3 minutes. [11]

- **Physiopathologies :**

- ✓ On peut admettre qu'elles sont dues à un déficit d'œstrogènes et une élévation des gonadotrophines (FSH, LH) hypophysaires. Les bouffées de chaleur sont les conséquences d'une mise en jeu des centres hypothalamiques de la thermorégulation entraînant une vasodilatation cutanée. [25]
- ✓ La physiopathologie des bouffées vasomotrices est complexe ; elle se situe à l'étage hypothalamique, au niveau même du centre de la thermorégulation qui se trouve dans la région préoptique médiane, au voisinage du centre de commande de la fonction gonadique. Lorsque la température de l'organisme est inférieure à la température de consigne centrale, des phénomènes de thermogénèse entrent en jeu pour augmenter la température de l'organisme : frissons, recherche de chaleur, tendance à se couvrir. C'est ce qui se passe en cas de **fièvre**.
- ✓ «Lors d'une bouffée de chaleur, c'est l'inverse qui se passe», explique le Pr. S. Uzam (hôpital Tenon). «Il se produit une baisse brusque de la température de consigne qui devient ainsi inférieure à la température de l'organisme. Des mécanismes de thermolyse se mettent en route pour abaisser celle-ci : phénomènes neurovégétatifs (sueurs, accélération de la fréquence cardiaque, modifications respiratoires, baisse des résistances

périphériques cutanées avec vasodilatation) et mécanismes comportementaux (recherche de fraîcheur, tendance à se découvrir)». [34]

1.1.3.2. Troubles ou symptômes atypiques :

a. Troubles psychiques :

- Troubles du caractère : instabilité, irritabilité, hyperactivité ou apathie, dépression, tristesse ;
- troubles de la sexualité : diminution de la libido, troubles névrotiques avec aversion pour le partenaire et une véritable dyspareunie ;
- troubles psychosomatiques : asthénie, céphalées, vertiges, palpitations, pertes de mémoire et d'attention, insomnie ;
- troubles psychiatriques : rares, se résument souvent en psychoses (manie, mélancolie, syndromes délirants aigus ou chroniques).

b. Troubles cutanés :

Sécheresse cutanée due à une déshydratation de la couche cornée, favorisée par l'environnement, acné rosacée avec érythrose faciale paroxystique surtout post prandiale, hypomélanose idiopathique, eczémas des jambes dus à l'insuffisance valvulaire veineuse et à l'excès pondéral.

c. Troubles cardiovasculaires :

Les accidents cardiovasculaires sont la conséquence des effets de la carence œstrogénique sur la tension artérielle, la paroi vasculaire, la coagulation et le métabolisme lipidique. La ménopause paraît avoir des effets favorisant l'apparition d'athérosclérose et de maladies coronariennes.

d. L'ostéoporose post-ménopausique :

Dans ce cas aussi, le rôle de la carence œstrogénique dans l'accélération de la perte osseuse est important car dans l'hypothèse d'Albright les œstrogènes favo-

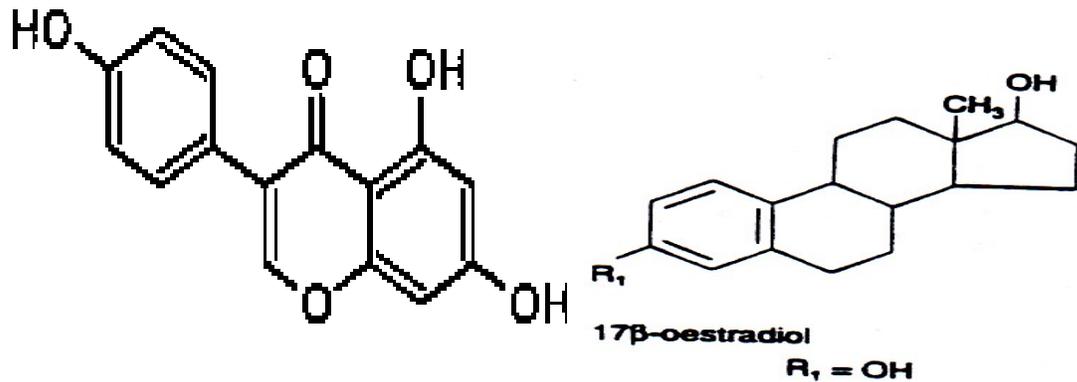
risent la stimulation de la formation de l'os par leur action anabolisante de façon indirecte. [25]

1.2. Isoflavones de soja (Inoclim®) :

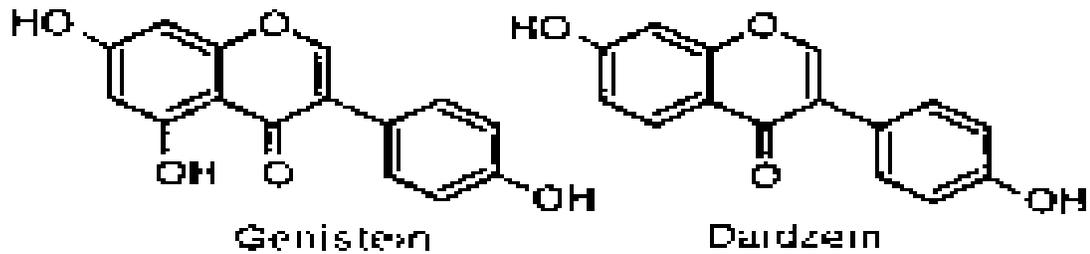
1.2.1. Définition :

Les isoflavones autrement appelés phytoœstrogènes sont des molécules d'origine végétale appartenant à la famille des flavonoïdes, et qui agissent comme des œstrogènes faibles chez la femme ménopausée (homologie structurale avec 17β œstradiol).

1.2.2. Structures chimiques :



Isoflavones



1.2.3. Indications :

- ✚ Prévenir la perte osseuse chez les femmes ménopausées.
- ✚ Réduire les bouffées de chaleur de la ménopause; réduire le risque de certains cancers.
- ✚ Réduire les bouffées de chaleur chez les femmes ayant déjà eu un cancer du sein.

1.2.4. Conseils d'utilisation :

- 1 à 2 capsules par jour (soit environ 40 à 80 mg d'isoflavones de soja). Cure de trois mois renouvelable.
- La consommation de ce produit doit s'inscrire dans le cadre d'une alimentation aussi variée que possible. [26]

1.2.5. Mécanisme d'action: [22]

Les isoflavones sont des composés chimiques actifs naturels provenant des plantes. Une fois ingérées, elles agissent dans l'organisme un peu à la manière des hormones naturelles que sont les œstrogènes. Voilà pourquoi on les nomme **phytoœstrogènes**. Leur effet est cependant beaucoup plus faible que celui des œstrogènes synthétiques (hormonothérapie) ou naturellement produits par le corps.

L'action des isoflavones est assez complexe. Elle varie selon le type d'isoflavones et selon l'équilibre hormonal de la personne qui les consomme. En résumé, si l'organisme produit trop d'œstrogènes, les isoflavones peuvent bloquer partiellement leur effet négatif, tandis que s'il y a une déficience, elles comblent une partie des besoins.

Plusieurs substances similaires font partie du « groupe isoflavones », dont les plus répandues dans les végétaux comestibles sont la génistéine (la plus active, ainsi que la plus abondante dans le soja), la daidzéine et la glycitéine.

La réponse à la daidzéine varie d'une personne à l'autre. Sous l'influence de la **flore intestinale**, elle peut ou non se transformer en **équol**, une molécule plus active. Chez les personnes qui produisent de l'équol, les effets bénéfiques de la daidzéine seraient plus importants.

Ceci pourrait expliquer pourquoi la consommation de produits du soja aurait un effet plus marqué sur la réduction des bouffées de chaleur et du risque de cancer du sein chez les Asiatiques que chez les Occidentales. En effet, la proportion de femmes productrices d'équol est plus élevée en Asie, soit autour de 50 %, comparativement à 30 % chez les Occidentales. Il y aurait également plus d'individus producteurs d'équol chez les végétariens que chez les non-végétariens. Ces différences pourraient aussi expliquer, du moins en partie, les résultats divergents des études cliniques

1.2.6. Sources alimentaires :

Plusieurs aliments d'origine végétale, notamment les légumineuses, les grains entiers et les légumes, contiennent de petites quantités d'isoflavones. C'est toutefois le soja qui en est la source la plus substantielle. Selon la transformation que subit la fève de soja, le produit final contient plus ou moins d'isoflavones. Par exemple, les protéines extraites par un traitement à l'eau contiennent beaucoup plus d'isoflavones que celles extraites à l'aide d'un procédé à l'alcool.

Bien que la quantité d'isoflavones varie sensiblement d'une source à l'autre, on peut utiliser comme repère approximatif le fait qu'une portion de soja contient de 30 mg à 40 mg d'isoflavones. Les autres aliments en contiennent beaucoup moins, de même que les produits de soja de « seconde génération » (fromage de soja, sauce tamari, crème glacée, burger ou saucisse de tofu).

L'apport alimentaire quotidien moyen en isoflavones se situe entre 11 mg et 50 mg et peut atteindre 100 mg dans les pays asiatiques [29]. Il est beaucoup plus faible dans les pays occidentaux, soit autour de 1 à 2 mg par jour [9].

1.2.7. Ingrédients :

Huile de tournesol, extrait de soja riche en isoflavones (Novasoy®), gélatine de poisson, glycérine, huile de soja hydrogénée, amidon de maïs, dioxyde de titane (E171), lécithine de soja, oxyde de fer rouge (E172) [26].

1.2.8. Précautions :

➤ Isoflavones et cancer du sein :

Quelques données in vitro et sur des animaux indiquent que les isoflavones peuvent contribuer à la formation de tumeurs hormonodépendantes ou, au contraire, à réduire la prolifération des cellules cancéreuses.

Au cours d'une étude récente, la prise de 200 mg d'isoflavones par jour, durant deux semaines, n'a pas eu d'influence néfaste sur la prolifération des cellules cancéreuses prélevées sur les tumeurs de femmes souffrant d'un cancer du sein [24]. Il s'agit cependant de données à court terme.

Le débat reste donc ouvert, mais il semble qu'une consommation **alimentaire** modérée de soja soit sécuritaire pour les femmes à risque de cancer du sein ou ayant survécu.

➤ Isoflavones et cancer de l'endomètre :

Dans la majorité des études qui ont mesuré l'effet des isoflavones du soja sur l'endomètre, la croissance des cellules (hyperplasie) de cette muqueuse de l'utérus n'est pas stimulée [19].

Cependant, au cours d'un essai de cinq ans auprès de **298** femmes ménopausées et en bonne santé, il y a eu plus de cas d'hyperplasie de l'endomètre dans le groupe ayant pris 150 mg d'isoflavones par jour (+3,3 %) que dans le groupe placebo (0 %) [45]. Cette donnée indique qu'une haute dose d'isoflavones pourrait, à long terme, entraîner un risque légèrement accru de cancer de l'endomètre. Toutefois, il n'y a eu aucun cas de cancer de l'endomètre au cours de cette étude.

➤ **Il faut bien noter deux faits importants :**

- L'innocuité à long terme des concentrés d'isoflavones vendus sous forme d'extraits de soja n'est pas connue. Cependant, jusqu'à présent, on n'a pas relié de problèmes à une consommation élevée d'isoflavones de **source alimentaire**. Au cours des recherches, l'apport quotidien pouvait atteindre 110 mg.
- Les produits du soja peuvent légèrement affecter la fonction thyroïdienne, surtout chez les personnes carencées en iode [30]. Les personnes sous médication thyroïdienne devraient consulter leur médecin avant d'ajouter de grandes quantités de soja à leur alimentation ou de prendre de hautes doses de suppléments d'isoflavones.

1.2.9. Contre- indications :

- On déconseille aux femmes enceintes de consommer des suppléments d'isoflavones.

1.2.10. Effets indésirables :

- Au cours de nombreuses études, seuls des effets indésirables bénins ont été observés : constipation, ballonnements, nausées. Même constatation au cours d'un essai récent où 30 femmes ménopausées en bonne santé ont pris, durant 84 jours, une très haute dose d'isoflavones sous forme de supplément, soit 900 mg par jour [35]. Les nombreuses mesures effectuées par les chercheurs indiquent que cette haute dose n'a pas eu d'effet œstrogénique ou cancérigène.
- Certaines personnes sont allergiques au soja et réagissent par de la rougeur et des démangeaisons. D'autres voient leurs symptômes d'asthme se déclencher lorsqu'ils respirent de la poussière de soja.

1.2.11. Interactions :

➤ **Avec des suppléments :**

- Aucune connue.

➤ **Avec des médicaments :**

- **Hormones thyroïdiennes.** Pris simultanément, le soja peut réduire l'absorption de ces médicaments [4]. Il est donc préférable de ne pas consommer de soja dans les trois heures avant ou après la prise d'une médication thyroïdienne.
- **Tamoxifène et raloxifène.** Étant donné les effets œstrogéniques du soja, certains s'inquiètent de la possibilité qu'il interfère avec ces médicaments qu'on utilise pour traiter l'ostéoporose ou le cancer chez les femmes. Une synthèse d'études in vitro et sur des animaux indique qu'à petites doses, les isoflavones de soja pourraient contrer les effets antitumoraux du tamoxifène. Paradoxalement, à hautes doses, ces isoflavones rehaussent les effets du tamoxifène in vitro. Au cours d'une étude croisée ayant porté sur 149 femmes atteintes d'un cancer, aucune interaction indésirable n'a résulté d'un usage simultané de tamoxifène ou de raloxifène et d'un supplément d'isoflavones de soja (50 mg par jour, durant quatre semaines) [49].
- **Antibiotiques.** Ces médicaments pourraient réduire la capacité de la flore intestinale à convertir les isoflavones en composés actifs (équol).

CHAPITRE.2

MATERIELS ET METHODE:

2.1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée dans le service de gynécologie obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré dans le district de Bamako, capitale administrative et économique de la république du Mali. Cette ville est caractérisée par une diversité ethnique, couvre une superficie de plus 267km²[15] et plus d'un million d'habitants [6].

Les deux boxes de consultation externe situés en dehors du service dans le premier étage du nouveau bâtiment de l'administration faisant face à l'école nationale d'ingénieurs et qui renferme chacun des matériels nécessaires pour la consultation gynécologique ont été les lieux spécifiques de recrutement des cas.

Cette consultation externe est assurée par deux gynécologues obstétriciens quatre jours par semaine du lundi au jeudi et qui sont aidés par au moins un résident en gynécologie-obstétrique, un étudiant thésard et une sage femme.

Selon le bilan d'activités sur quatre ans dans le service de 2003 à 2006, nous avons recueilli 140 femmes pour troubles de la ménopause soit une fréquence de 1,33% des consultantes dans les dits boxes.

Malheureusement nous ne disposons d'aucune donnée dans la République du Mali et mieux dans le District de Bamako sur le pourcentage de femmes ménopausées et l'âge moyen à la ménopause.

2.2. Méthode :

2.2.1. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude longitudinale prospective qui s'est étendue d'avril 2006 au février 2007.

2.2.2. Population d'étude :

Toutes les admissions en consultations externes durant la période d'étude qui selon le bilan d'activités de 2006 ont été de **2617** femmes et dont l'infection (vulvo-vaginite, cervicite, endométrite,...) a été la pathologie la plus rencontrée soit une fréquence de **19%** de consultations. Durant la même période le nombre des consultantes pour troubles de la ménopause a été de **42** soit une fréquence de **1,6%**.

2.2.3. Echantillonnage :

2.2.3.1. Critères d'inclusion :

Etre en ménopause ou en péri-ménopause et souffrir d'au moins de 2 bouffées de chaleur par jour pendant plus de 2 semaines dont la fréquence et l'intensité pendant cette période doivent être ≥ 6 bouffées de chaleur modérées.

2.2.3.2. Critères de non inclusion :

- Contre indication à la prise d'Isoflavones (Inoclim®) ;
- Usage d'une hormonothérapie ou d'un contraceptif oral dans les trois (3) mois précédents le début de l'étude ;
- Usage de traitements faits avec des herbes pour les symptômes ménopausiques dans un mois avant l'étude;
- Existence d'une autre étiologie que la ménopause ou la péri-ménopause pouvant expliquer les symptômes en question ;

- Allergie au soja ;
- Avoir un cancer du sein ou son antécédent ;
- Refus de participer à l'étude.

2.2.4. Déroulement de l'étude :

2.2.4.1. Recrutement des cas :

Une équipe constituée d'un gynécologue et d'un thésard en médecine a sélectionné dans les 2 boxes de consultations externes du service les patientes répondant aux critères de l'étude.

2.2.4.2. Visite 1-Inclusion :

Lorsque les critères de sélection sont respectés, les femmes ont incluses dans l'étude après avoir signé le document de consentement écrit. Un numéro individuel a été attribué à chaque femme dont chacune a bénéficié d'un examen gynécologique et général.

2.2.4.3. Visite 2-4-Suivi des patientes :

Les visites de suivi ont été réalisées chaque mois, soit à la fin du premier mois, deuxième mois, troisième mois de traitement. Au cours de ces visites, les enquêteurs s'informent de l'état de santé de la femme et de l'évolution des symptômes de la ménopause. Ils vérifient le remplissage du journal, et le signent si tout est conforme au protocole de l'étude. A la fin de la visite, un nouveau journal est donné aux femmes ainsi que la dose d'Inoclim® du mois suivant.

2.2.4.4. Visite 5-Fin d'essai :

La visite de fin d'essai s'est déroulée après quatre mois de traitement. Elle a obéi aux mêmes étapes que les visites de suivi. Cependant, il n'est plus remis de fiche à remplir. Les femmes ont été encouragées à revenir si besoin pour toute manifestation supposée liée à la ménopause ou au traitement par Inoclim®.

2.2.5. Collecte des données :

Un journal individuel du patient leur a été fourni afin d'y recueillir, quotidiennement des informations concernant la fréquence et l'intensité de leurs bouffées de chaleur, la présence ou non de symptômes comme l'asthénie, l'insomnie, irritabilité, anxiété, ainsi que des informations concernant leur traitement.

A chaque visite programmée, les enquêteurs vérifient puis récupèrent le journal qu'elles ont rempli et leur en donnent un nouveau pour le mois suivant.

2.2.6. Variables étudiées:

- L'âge ;
- Résidence ;
- Nombre des bouffées de chaleur du matin ;
- Nombre des bouffées de chaleur de l'après-midi ;
- Nombre des sueurs nocturnes ;
- L'intensité des bouffés de chaleur ;
- La fréquence d'autres symptômes de la ménopause (insomnie, asthénie, irritabilité et anxiété) ;
- Moments de prise médicamenteuse ;
- Nombre de capsule prise

2.2.7. Analyse et traitement des données :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide de logiciel SPSS 10.0 pour Windows. Les graphiques ont été réalisés sur Excel office 97-2003. Des tableaux de fréquences simples, des histogrammes et des courbes ont été produits à bon escient.

2.2.8. Considérations éthiques :

Toutes les participantes ont été incluses dans le protocole après un consentement éclairé. Aussi ont été prises en charge gratuitement toutes les patientes incluses dans le protocole. En cas de refus, la prise en charge a été correctement assurée par les médecins gynécologues du service. Le retrait de la patiente du protocole est volontaire et possible à tout moment de l'étude.



CHAPITRE.3

RESULTATS:

Pendant les **9 mois** de l'étude, nous avons inclus **50 femmes**.

3.1. Age :

La répartition de ces patientes selon l'âge est présentée ci-dessous dans le tableau I

Tableau I: Répartition des patientes en fonction de l'âge.

Age	Fréquence	Pourcentage
40	2	4
41	1	2
42	1	2
43	1	2
44	2	4
45	3	6
46	3	6
47	7	14
48	10	20
49	5	10
50	4	8
51	3	6
52	4	8
53	3	6
54	1	2
Total	50	100

Les patientes âgées de **48** ont été les plus représentées (**20%**). L'âge moyen a été de **47,90** ans (+/- **0,92**).

3.2. Utilisation de l'isoflavone de soja (Inoclim®) :

Le nombre de capsules d'isoflavones de soja utilisées quotidiennement par femme est présenté dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II : Répartition des patientes selon le nombre de capsules prises par jour et selon le mois de l'étude

Nombre de capsule	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois	
	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%
Une capsule	50	100	48	96	48	96	48	96
Deux capsules	0	0	2	4	2	4	2	4
Total	50	100	50	100	50	100	50	100

96% de l'échantillon ont continué l'étude avec la prise d'une seule capsule par jour tandis que 4% ont nécessité deux capsules à partir du deuxième mois.

3.3. Moments de la prise médicamenteuse :

Le moment de la prise médicamenteuse est représenté ci-dessous dans le tableau III

Tableau III : Répartition des patientes selon les moments de prise médicamenteuse

Moments de prise	Effectif absolu	Pourcentage
Matinée	23	46
Après-midi	8	16
Soir	19	38
Total	50	100

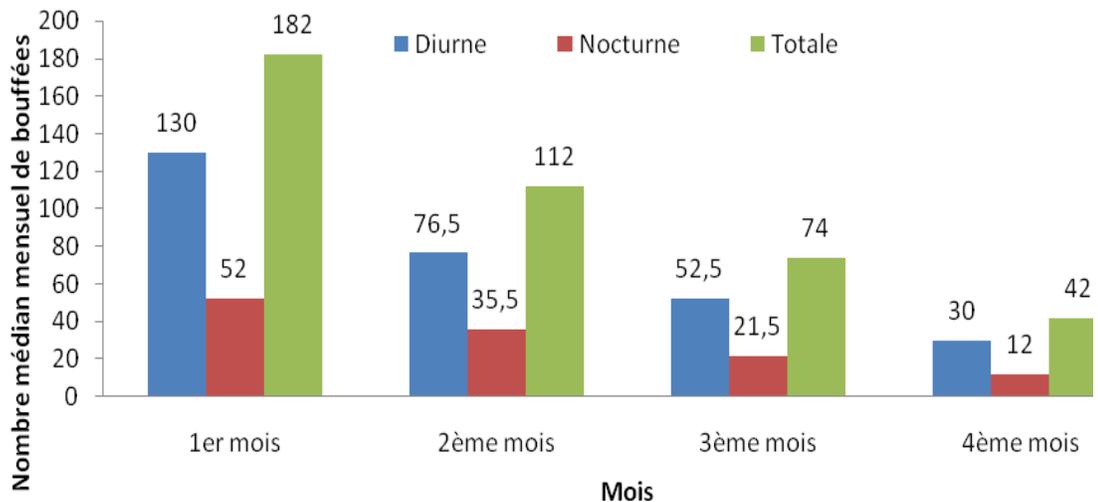
La prise d'isoflavone de soja (Inoclim®) pendant les matinées a été la plus observée (cas de 46%).

3.4. Influence de l'inoclim® sur les manifestations de la ménopause :

3.4.1. Fréquence des bouffées de chaleur de la ménopause :

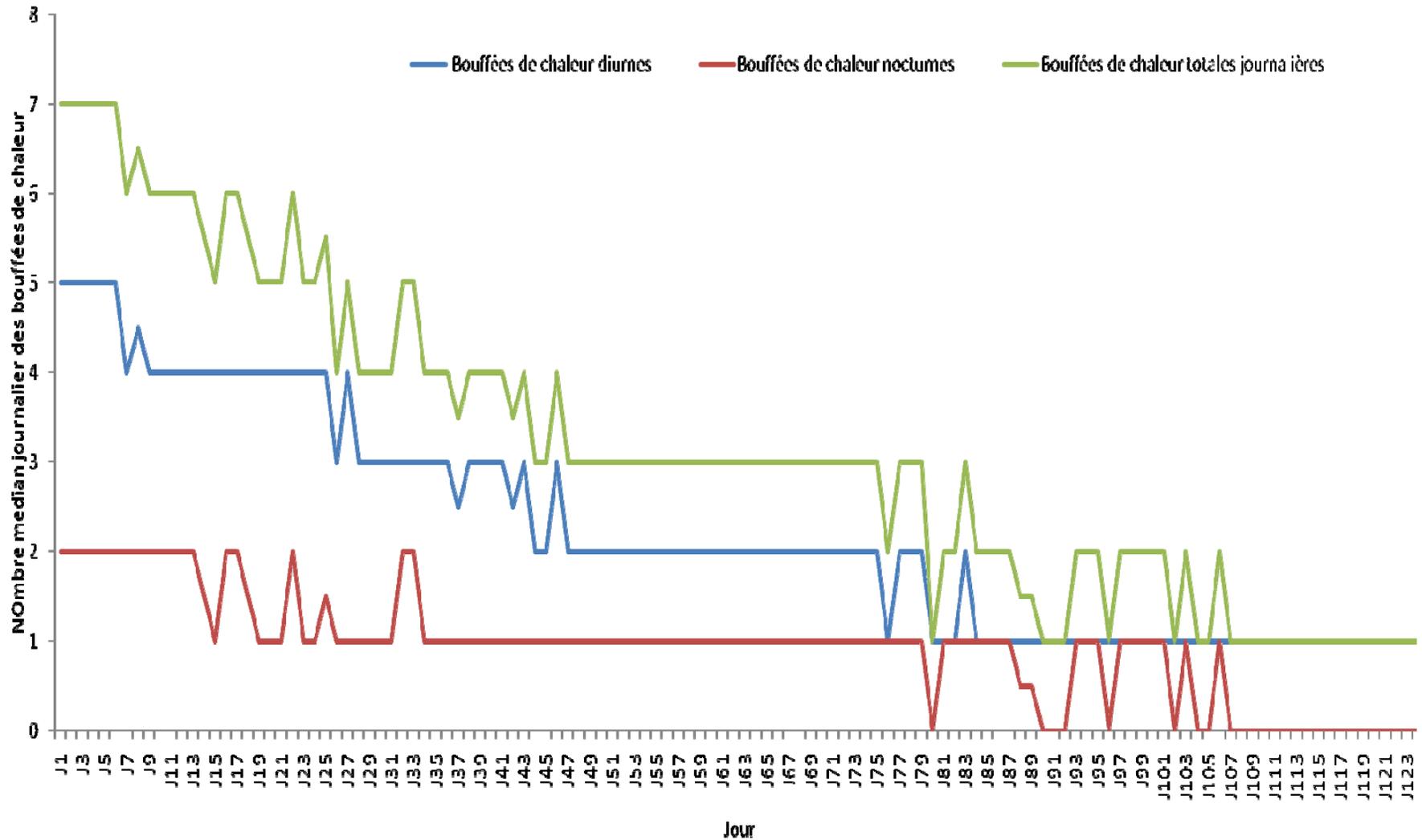
Les bouffées de chaleur diurnes et nocturnes ont été étudiées pour les 50 patientes pendant les 4 mois de suivi sous Inoclim® soit 123 jours. Les tendances médianes mensuelles et journalières sont présentées respectivement dans les graphiques N°1 et N°2 ci-dessous.

Il ressort clairement une régression régulière du nombre médian de bouffées de chaleur diurnes et nocturnes sous prise médicamenteuse.



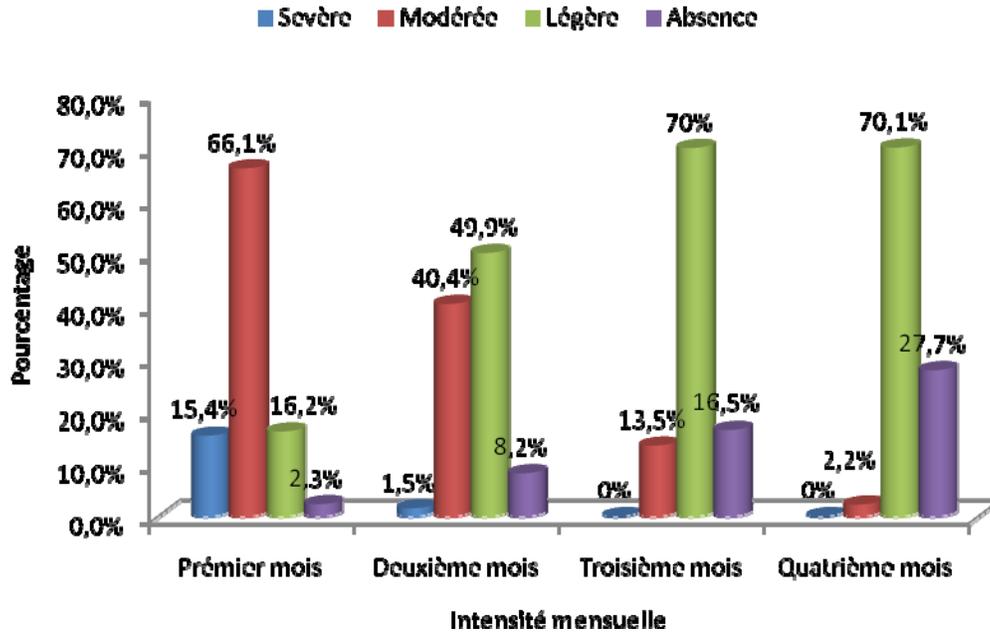
Graphique 1 : Evolution du nombre médian mensuel de bouffées de chaleur.

Intérêt d'un extrait d'isoflavones de soja (Inoclim®) sur les symptômes de la ménopause.



Graphique 2: Evolution de la fréquence des bouffées de chaleur pendant la période d'étude

3.4.2. Intensité des bouffées de chaleur de la ménopause :



Graphique 3: Evolution mensuelle de l'intensité des bouffées de chaleur de la ménopause.

Au premier mois, toutes les patientes ont présenté des bouffées de chaleur d'intensité variable. Au bout de quatre mois **28%** de ces patientes n'ont plus présenté des bouffées de chaleur et **70%** souffrent des bouffées de chaleur d'intensité légère.

3.4.3. Autres symptômes de la ménopause :

Tableau IV : Répartition des patientes selon l'existence d'insomnie et la durée de la prise d'Inoclim®.

Insomnie	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois	
	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%
Présence	16	32	11	22	8	16	4	8
Absence	34	68	39	78	42	84	46	92
Total	50	100	50	100	50	100	50	100

La fréquence de l'insomnie était de **32%** au début de l'étude. Elle a été réduite à **8%** au bout de 4 mois sous l'influence de l'Inoclim®.

Tableau V : Répartition des patientes selon l'existence d'asthénie et la durée de la prise d'Inoclim®.

Asthénie	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois	
	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%
Présence	23	46	18	36	15	30	9	18
Absence	27	54	32	64	35	70	41	82
Total	50	100	50	100	50	100	50	100

46% de l'échantillon se plaignaient d'asthénie au premier mois; après quatre mois sous Inoclim®, cette fréquence a été réduite à **18%**.

Tableau VI : Répartition des patientes selon l'existence d'irritabilité et la durée de la prise d'Inoclim®.

Irritabilité	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois	
	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%
Présence	17	34	14	28	10	20	6	12
Absence	33	66	36	72	40	80	44	88
Total	50	100	50	100	50	100	50	100

66% ne manifestaient pas d'irritabilité au début; ce pourcentage s'accroît avec Inoclim® pour atteindre **88%**(soit 44 sur 50 patientes) à la fin de l'étude.

Tableau VII : Répartition des patientes selon l'existence d'anxiété et la durée de la prise d'Inoclim®.

Anxiété	1 ^{er} mois		2 ^e mois		3 ^e mois		4 ^e mois	
	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%	Effectif absolu	%
Présence	19	38	15	30	12	24	2	4
Absence	31	62	35	70	38	76	48	96
Total	50	100	50	100	50	100	50	100

La fréquence de l'anxiété est passée de **38%** au premier mois à seulement **4%** des patientes au quatrième mois de prise médicamenteuse (Inoclim®).

CHAPITRE.4

DISCUSSION:

4.1. Aspects méthodologiques :

Nous avons réalisé une étude longitudinale prospective pendant une période de 11 mois. Cette étude a permis de faire le point sur l'efficacité des isoflavones de soja (Inoclim®) sur les symptômes de la ménopause sur un échantillon de femmes dans le district de Bamako, capitale de la république du Mali, caractérisée par une diversité ethnique et plus d'un million d'habitants[15]

Une équipe constituée d'un gynécologue et d'un thésard en médecine a sélectionné dans les 2 boxes de consultations externes du service les patientes répondant aux critères de l'étude.

Cependant, l'étude s'est déroulée en 5 visites :

Visite 1 : Inclusion.

Visite 2-4 : Suivi des patientes.

Visite 5 : Fin d'essai.

Dans le souci de résoudre les problèmes d'éthique et de déontologie surtout en matière de santé, le consentement éclairé de tous les participants à l'étude a été obtenu.

Comme tout travail, nous avons rencontré un certain nombre de difficultés parmi lesquelles nous retenons la rareté des cas en consultation externe, la non alphabétisation de la majorité des cas ; le non respect des rendez-vous par certaines patientes nous conduisant à téléphoner et/ou aller à leur domicile afin de retirer le journal. Ces difficultés n'ont pas empêché le bon déroulement de l'étude.

4.2. Influence de l'inoclim® sur les manifestations de la ménopause :

4.2.1. Fréquence et intensité des bouffées de chaleur de la ménopause :

4.2.1.1. Dans notre étude :

Les bouffées de chaleur diurnes et nocturnes ont été étudiées pour les 50 patientes pendant les 4 mois de suivi sous extrait de 40 mg par capsule d'isoflavones de soja (Inoclim®) soit 123 jours.

Il ressort clairement une régression régulière du nombre médian de bouffées de chaleur diurnes et nocturnes sous prise médicamenteuse.

Au premier mois, toutes les patientes ont présenté des bouffées de chaleur d'intensité variable. Au bout de quatre mois **28%** de ces patientes n'ont plus présenté des bouffées de chaleur et **70%** souffrent des bouffées de chaleur d'intensité légère.

4.2.1.2. Selon d'autres auteurs :

De nombreux essais ont été publiés, mais ont donné des résultats divergents, ce qui rend les données difficiles à interpréter.

- Dans certains travaux, l'effet bénéfique des PE se manifestait en début d'étude mais s'atténuait avec le temps, au bout de 8 à 12 semaines de traitement. Dans d'autres où il n'y a pas de différence entre placebo et PE, les auteurs ont noté toutefois que l'effet des PE se faisait sentir plus rapidement que celui du placebo. La durée du traitement est donc un élément important à prendre en compte, et il serait nécessaire de vérifier que les effets bénéfiques rapportés par certains auteurs persistent bien à plus long terme. [2, 5, 8, 21, 31, 36, 38, 43, 46, 47, 48, 50]
- Les résultats discordants des essais peuvent être dus à la variabilité des doses de génistéine présentes dans les suppléments. En effet, un essai me-

né en Italie a été publié en 2007 : **247** femmes ménopausées souffrant d'une moyenne de quatre bouffées de chaleur par jour ont pris, durant un an, **54 mg** de **génistéine** purifiée par jour, sous forme de supplément [14]. La génistéine a été plus efficace pour réduire significativement le nombre de bouffées de chaleur. La piste de la génistéine a déjà été explorée en 2006 par une synthèse portant uniquement sur 11 essais au cours desquels il a été utilisé des **suppléments d'isoflavones**. Les cinq études dans lesquelles la dose quotidienne de génistéine était supérieure à 15 mg ont rapporté une réduction des bouffées de chaleur. En revanche, parmi les six essais dans lesquels la dose de génistéine était inférieure à 15 mg, un seul a donné des résultats concluants [51].

- La réponse à la daidzéine varie d'une personne à l'autre. Sous l'influence de la **flore intestinale**, elle peut ou non se transformer en **équol**, une molécule plus active. Chez les personnes qui produisent de l'équol, les effets bénéfiques de la daidzéine seraient plus importants.

Ceci pourrait expliquer pourquoi la consommation de produits du soja aurait un effet plus marqué sur la réduction des bouffées de chaleur chez les Asiatiques que chez les Occidentales. En effet, la proportion de femmes productrices d'équol est plus élevée en Asie, soit autour de 50 %, comparativement à 30 % chez les Occidentales [1, 39, 42]. Il y aurait également plus d'individus producteurs d'équol chez les végétariens que chez les non-végétariens [40]. Un essai publié en avril 2008 et mené auprès de 96 femmes taiwanaises ménopausées, confirme ce point : seules les participantes produisant de l'équol ont vu leurs bouffées de chaleur et l'ensemble de leurs symptômes diminuer après trois mois de traitement, à raison de 125 mg d'isoflavones par jour [24].

4.2.2. Autres symptômes de la ménopause :

- Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux autres symptômes de la ménopause à savoir **l'insomnie, l'asthénie, l'irritabilité et l'anxiété.**

Après 123 jours de prise d'Inoclim®, nous observons un impact positif d'isoflavones de soja sur ces symptômes.

L'absence **d'insomnie** a été observée chez **92%** de notre effectif à la fin de l'essai contre **68%** en ligne de base.

L'asthénie n'est pas restée en marge de ce progrès avec seulement **18%** de plaignant pour ce symptôme à la fin du 4^{ème} mois.

Tout comme l'insomnie et l'asthénie, **l'irritabilité et l'anxiété** ont été aussi fortement influencées par les isoflavones avec respectivement **12%** et **4%** seulement de nos patientes qui se plaignaient encore à la fin de l'étude.

- Ces résultats sont soutenus par d'autres auteurs [2, 31, 38, 46]. En effet dans une étude menée sur **169 femmes** en post ménopause prenant 52-104mg/j de supplément d'isoflavones soit 1-2 comprimés quotidiennement pendant 12 mois, il ressort clairement en plus de l'effet sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur, une amélioration **des troubles du sommeil**, des céphalées, des vertiges, des douleurs articulaires, de **l'asthénie**, des **palpitations** et de l'essoufflement. [12]

Tableau VIII : Essais avec l'extrait de suppléments d'isoflavones de soja

Auteurs	Année	Taille essai	Thérapie	Comparaison	Durée	Différence entre les groupes	Impact traitement	Qualité de l'essai
Duffy et coll., [13]	2003	36	60 mg/j supplément isoflavones de soja	Placebo	12 semaines	Aucune différence entre les groupes sur le score des bouffées de chaleur	Diminution significative bouf.	Juste
Faure et coll., [18]	2002	75	Extrait d'isoflavones de soja (70 mg/j)	Placebo	16 semaines	Amélioration fréquence des bouf. avec soja vs placebo (P=0,01)	61% de réduction des bouffées	Juste
Panotti et coll., [33]	2003	62	Comprime de soja (36 mg isoflavones, 48mg saponine)	Placebo	6 mois	Aucune différence entre les groupes sur le score des bouffées de chaleur	40% de réduction bouffées	Juste
Quella et coll., [36]	2000	182	50mg soja en 3 prises/j (40-45% daidzeine, genisteine et 10-20% glyciteine)	Croisement de Placebo	4 semaines chaque phase de croisement	fréquence bouf. réduite à moitié considérablement dans placebo (36%) vs le soja (24%)	24% de réduction des Bouffées	Juste
Scambia et coll., [38]	2000	39	400mg/j extrait soja avec 50mg isoflav suivi d'œstrogène conjugué 0,624mg/j	Placebo, œstrogène 0,625mg/j pendant 4 semaines	6 semaines	Nombre moyen bouffée /semaine amélioré avec soja vs placebo à 6 semaines (P<0,01)	40% réduction des bouffées	Pauvre
Jou HD et coll., [24]	2008	96	125mg/j isoflavones de soja	Placebo	12 semaines	Réduction symptômes chez participantes produisant de l'equol.	Diminution significative du nombre des bouffées	Juste
D'Anna R. et coll., [14]	2007	247	54mg de génistéine purifiée/j	Placebo	12 mois	Génistéine plus efficace que placebo pour réduire nombre de bouf.	Diminution significative du nombre des bouffées	Juste
Upmallis et coll., [46]	2000	177	50mg/j extrait isoflavones de soja (génistéine, daidzeine)	Placebo	12 semaines	Intensité moyenne améliorée des bouffées avec soja vs placebo, aucune différence dans la fréq.	Diminution 10 à 20% des symptômes vasomoteurs	Juste

Tableau IX : Essais avec les isoflavones de soja diététique

Auteurs	Année	Taille essai	Thérapie	Comparaison	Durée	Différence entre les groupes	Impact traitement	Qualité
Albertazzi et coll., [2]	1998-1999	104	60g poudre de soja (Isoflavones, 76mg)	Poudre de la caséine.	12 semaines	Fréquence améliorée des bouffées de chaleur avec soja vs placebo.	44% Diminution de la fréq. bouffées	Juste
Han et coll., [21]	2002	82	Protéine de soja : 50mg et isoflavone : 33mg.	Placebo.	20 semaines	N'a pas été rapportée.	Diminution de 10 à 20% du nombre des bouffées	Pauvre
Murkies et coll., [31]	1995	58	45g/j de la farine du soja.	45g/j de la farine du blé.	14 semaines	Pas différence entre groupes pour les bouffées	Diminution symptômes vasomoteurs	Juste
St Germain et coll., [43]	2001	69	Protéine de soja (Isoflavones : 80mg/j ou 4,4mg/j).	Placebo (protéine du lait).	24 semaines	Pas différence dans la réduction de la fréquence et intensité des bouffées	Réduction de la fréquence ou sévérité des bouffées	Juste
Dalais et coll., [8]	1998	52	Alimentation du soja ou de la graine de lin contenant beaucoup d'isoflavones.	Alimentation du blé contenant peu d'isoflavones	12 semaines chaque phase	N'a pas été rapportée.	41% réduction des bouff. avec graine de lin, 51% avec blé, rien avec soja.	Pauvre
Washburn et coll., [50]	1999	51	Protéine soja 20g (isoflavones, 34mg/j) en une ou deux doses.	Placebo.	6 semaines	Amélioration intensité de bouffées avec soja vs placebo (P<0,001). Pas différence pour fréquence	Diminution de 10-20% de l'intensité des bouffées	Pauvre
Van Patten et coll., [48]	2002	157	Boisson du soja (Isoflavones : 90mg/j).	Placebo.	12 semaines	Pas de différence dans la réduction de la fréquence et intensité des bouffées.	Réduction de la fréquence et sévérité des bouffées	Bonne
Brzezinski et coll., [5]	1997	145	Phytœstrogènes alimentaires (182mg daidzéine, 255mg génistéine et lignan)	Alimentation israélienne régulière.	12 semaines	La sévérité bouffées et de la sécheresse vaginale améliorée avec phytoestrogène vs placebo.	10 à 20% de réduction de la fréquence des bouffées de chaleur.	Bonne

Tableau X : Essais avec l'extrait d'isoflavones du trèfle rouge

Auteurs	Année	Taille essai	Thérapie	Comparaison	Durée	Différence entre les groupes	Impact traitement	Qualité
Baber et coll., [3]	1999	51	Promensil 40 mg/j (comprimé d'isoflavones du trèfle rouge).	Placebo	12 semaines chaque phase	Pas de différence entre les groupes dans la réduction des symptômes.	17-20% de réduction de la fréquence des symptômes climatiques	Juste
Van de Weijer et Barentsen, [47]	2002	30	Promensil 80 mg/j (comprimé d'isoflavones du trèfle rouge).	Placebo	12 semaines	Amélioration de la fréquence des bouffées de chaleur avec Promensil vs Placebo (P=0,02)	Réduction de la fréquence des bouffées avec Promensil vs Placebo (44% vs 0%).	Juste
Jeri, [23]	2002	30	Promensil 40 mg/j (comprimé d'isoflavones du trèfle rouge)	Placebo	16 semaines	N'a pas été rapportée.	48,5% réduction de la fréquence et 47% de réduction sévérité bouffées avec Promensil.	Pauvre
Tice et coll., [44]	2003	252	Promensil : 82 mg/j et Rimos-til : 57 mg/j (comprimé d'isoflavones du trèfle rouge)	Placebo	12 semaines	Pas de différence entre les groupes. Réduction des bouffées de chaleur plus rapide avec Promensil contre Placebo (P=0,03)	34-41% de réduction fréquence bouffées de chaleur	Bonne

NB : Les caractéristiques des essais de qualité insuffisante sont l'inclusion de moins de 20 sujets, moins de 12 semaines comme durée de l'étude ou ne rapportent pas de groupe de différence.

CHAPITRE.5

CONCLUSION ET RECOM- MANDATIOS:

5.1. CONCLUSION :

Au terme de notre étude longitudinale prospective menée dans le service de Gynécologie obstétrique du CHU Gabriel Touré dans le District de BAMA-KO, nous avons pu atteindre certains de nos objectifs avec une disparition des bouffées de chaleur chez environ **28%** de nos patientes, une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur de la ménopause chez la grande majorité de l'échantillon et l'impact positif certain sur l'insomnie, l'asthénie, l'irritabilité et l'anxiété.

L'extrait d'isoflavones pourrait être une alternative sûre et efficace des THS classiques pour les symptômes ménopausiques. Mais il faut d'autres études surtout en Afrique pour qu'il ait toute sa place dans la gamme thérapeutique de la ménopause troublée.

5.2. RECOMMANDATIONS :

A l'endroit du Directeur National de la Santé

Formation, information des personnels de santé surtout à la base par rapport à la ménopause (physiologie, diagnostic, prise en charge) ;

A l'endroit des Professeurs titulaires de gynécologie et d'obstétrique à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie Bamako:

- Inciter plus de recherches sur la ménopause ;
- Intégrer l'enseignement du thème Ménopause dans de le programme de la gynécologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako.



REFERENCES

1. Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations (rapport complet de 370 pages), mars 2005.

http://www.academie-medicine.fr/UserFiles/File/rapports_thematiques/nutrition/AFSSA_scurit_et_benefices_ds_phyto_estogenes_apport_s_par_l_alimentation_mai_2005pdf.pdf

2. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D.

The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.

3. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L.

Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*. 1999; 2:85-92.

4. Bell DS, Ovalle F.

Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract*. 2001; 7(3):193-194.

5. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R.

Short-term effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.

6. Bureau central de recensement à la Direction Nationale de la Statistique et de l'Informatique (Ministère du Plan).

Recensement général de la population et de l'habitat du Mali. *Perspectives de la population résident du Mali de 1987 à 2002*

7. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al.

Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.

8. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G et al.

Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1: 124-9.

9. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, et al.

Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study (1-4). *J Nutr.* 2001; 131(6):1826-1832. *Texted integral: jn.nutrition.org*

10. Delanoe D.

Les représentations de la ménopause : un enjeu des rapports sociaux d'âge et de sexe. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25: 853-60.

11. Doridot V, Audibert F.

Encyclopédie medico-chirurgicale. *Akos, Paris, 1998, 1-298*

12. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Puk E, Kaluba-Skotarczak A, Malec M, Kazikowska A.

Efficacy of standardized isoflavones extract (Soyfem) (52-104 mg/24h) in moderate and medium-severe climacteric syndrome. *Ginekol Pol.* 2007 Apr; 78(4):307-11

13. Duffy R, Wiseman H, File SE.

Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soy extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003; 75: 721-729.

14. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M et al.

Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2007 Jul-Aug; 14(4):648-55.

15. EDSIII.

3^{ème} enquête démographique et de santé. *Mali 2001*

16. EDSIV Mali 2006

4^{ème} enquête démographique et de santé. *Mali 2006*

17. Faure E.

La ménopause: symptômes, traitements, traitement hormonal substitutif. *Caducée.net 2002*

18. Faure ED, Chantre P, Mares P.

Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, Double-blind, randomized, placebo controlled Study. *Menopause.* 2002; 9:329-334.

19. Geller SE, Studied L.

Soy and red clover for mid-life and aging. *Climacteric.* 2006 Aug; 9(4):245-63.
Review. Texted integral:

20. Ginsburg J, Prelevic GM.

Lack of significant hormonal effects and controlled trials of phyto-oestrogens. *Lancet* 2000; 355: 163-4.

21. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC.

Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-94.

22. Hwang CS, Kwak HS, et al.

Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: They can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 Nov; 101(4-5):246-253

23. Jeri AR.

The use of an isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female patient.* 2002; 27: 35-37. [Http: //www.femalepatient.com/html/arc/sig/comp /articles/article_5.asp](http://www.femalepatient.com/html/arc/sig/comp/articles/article_5.asp). Accessed April 3, 2006.

24. Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH.

Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008 Apr 8.

25. Konaté A.

Approches socio-épidémiologiques de la ménopause en milieu rural et urbain. *Thèse med, Bamako, 1990, N°6*

26. Laboratoire Innotech International.

7/9, AV. François-Vincent Raspail-94110-France

27. Lansac J, Lecomte P, Marret H.

Gynécologie pour le praticien. *Masson, Paris, 2002, 592*

28. Lock M.

Symptom reporting at menopause: a review of cross-cultural findings. *J Br Menopause Soc 2002; 8: 132-6.*

29. Messina M, Nagata C, Wu AH.

Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer. 2006; 55(1):1-12*

30. Messina M, Redmond G.

Effects of soy protein and soy bean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid. 2006 Mar; 16(3):249-58. Review.*

31. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS.

Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas 1995; 21: 189-95.*

32. Oddens BJ.

The Climacteric Cross-Culturally: The International Health Foundation South East Asia Study. *Maturitas 1994; 19: 155-6*

33. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganò P.

Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril.* 2003; 79:1112-1117.

34. Petit P.

Bouffées de chaleur de la ménopause. *Cahiers de biothérapie*, 2003,180, 19-21

35. Pop EA, Fischer LM, Coan AD et al.

Effects of a high daily dose of soy isoflavones on DNA damage, apoptosis, and estrogenic outcomes in healthy postmenopausal women: a phase I clinical trial. *Menopause.* 2008 Apr 28.

36. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, 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.* 2000; 18:1068- 1074

37. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al.

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

38. Scambia G, Mango D, Signorelle PG, et al.

Clinical Effects of a standardized soy extract in postmenopausal Women: a pilot study. *Menopause.* 2000; 7: 105-11

39. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E.

The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr.* 2002; 132(12):3577-3584. Texte intégral : <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/132/12/3577>

40. Setchell KD, Cole SJ.

Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians.

J Nutr. 2006 Aug; 136(8):2188-93

41. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK et al.

Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.

42. Song KB, Atkinson C, et al.

Prevalence of daidzein-metabolizing phenotypes differs between Caucasian and Korean American women and girls. *J Nutr.* 2006 May; 136(5):1347-51.

43. 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* 2001; 8: 17-26.

44. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR.

Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290:207-214.

45. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC.

Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2004 Jul; 82(1):145-8, quiz 265.

46. 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. *Ménopause* 2000; 7: 236-42.

47. Van de Weijer PH, Barentsen R.

Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas.* 2002; 42:187-193

48. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E et al.

Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.

49. Velasquez MT, Bhathena SJ.

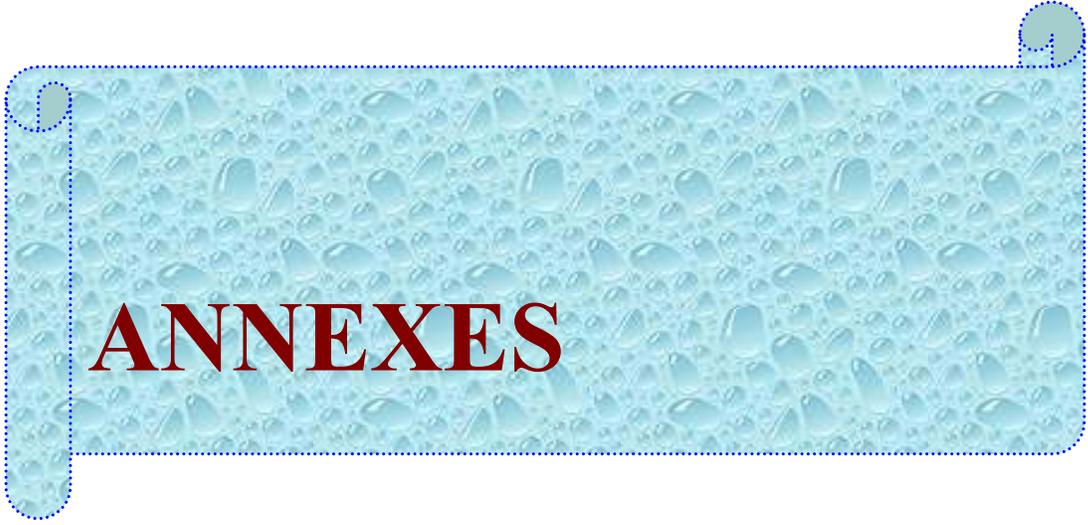
Role of dietary soy protein in obesity. *Int J Med Sci.* 2007 Feb 26; 4(2):72-82. Review. Texte intégral: <http://www.medsci.org/v04p0072.pdf>

50. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M.

Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-13.

51. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW.

Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause*. 2006 Sep-Oct; 13(5):831-9. Review.



ANNEXES

International

Protocole CLIM401-05

L)
e (M)
S)

Numéro de patient

Mois 4 - Etude des symptômes

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J23	J24	J25	J26	J27	J28	J29	J30	J31	
de chaleur																																
Matin																																
ès midi																																
de L-M-S																																

Total																																
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Total général :

sueurs																																
--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Total général :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

TRAITEMENT

- Avez-vous pris votre traitement tous les jours? oui non
- Cochez la case correspondant au moment de prise du traitement
 - Matinée (de 00:00 à 12:00)
 - Après-midi (de 12:01 à 18:00)
 - Soir (de 18:01 à 23:59)
- Combien de capsules d'Inoclim® avez-vous prises par jour ? 1 capsules 2 capsules

Fiche de Consentement

Le Dr.....m'a expliqué en détail la nature, les bénéfices, les risques et les contraintes de l'étude et m'en a précisé la durée et le déroulement. Il m'a laissé suffisamment de temps pour, lire le formulaire d'information, en discuter avec autrui et décider si j'accepte de participer ou non à cette recherche. Il m'a d'autre part laissé toute latitude pour poser des questions et j'ai eu des réponses satisfaisantes.

Ma participation est totalement volontaire. J'ai bien compris toutes les informations concernant cette recherche et donne mon accord pour y participer. En cas d'événement indésirable ou de problème, ou si j'ai d'autres questions au cours de ma participation, je pourrai contacter le médecin chargé de cette recherche à l'adresse suivante :

.....
.....

S'il y a lieu et avec mon accord, mon médecin traitant sera averti de ma participation à cette recherche.

J'ai la liberté d'arrêter à tout moment ma participation, sans à avoir à en préciser les raisons, sans compromettre la qualité des soins qui continueront à m'être prodiguée. J'en informerai alors le chargé de cette recherche qui me proposera, si je le souhaite, un autre traitement.

J'accepte que ma participation à cette recherche puisse être interrompue si les exigences de respect du protocole ne sont pas suivies selon l'information délivrée, si le Médecin en charge de cette recherche le juge nécessaire pour mon bien être ou en cas de problème requérant la mise en route d'un traitement, si le laboratoire Innotech International décide d'arrêter cette recherche notamment en cas d'arrêt du développement du produit testé ou si le recrutement attendu pour cette recherche ne peut être atteint, ou si le recrutement des patients est atteint, ou d'arrêter le recrutement de nouveau patient à tout moment, ou pour toute raison non connue à ce jour.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche y compris sur mon origine ethnique puissent faire l'objet d'un traitement informatique par le Laboratoire Innotech International (L.I.I.) ou pour son compte.

J'accepte qu'un exemplaire de ce document soit détenu par le L.I.I. et mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités de conserver mes droits garantis par la loi.

Partie à remplir par le Médecin

Partie à remplir par la patiente

N° du cahier d'observation |_|_|_|_|

Nom du Médecin

Nom et Prénom de la patiente

.....

.....

Signature du Médecin Date

Signature de la patiente Date

Fiche signalétique

Nom : CAMARA

Prénom : Niaky

Titre de la thèse: Intérêt d'un extrait d'isoflavones de soja (Inoclim®) sur les symptômes de la ménopause. A propos d'une cohorte de 50 femmes suivies dans le district de Bamako.

Année universitaire : 2008-2009

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS)

Secteur d'intérêt : Gynécologie, Endocrinologie, Pharmacologie, Diététique.

email : niakycamara@yahoo.fr **tel.** = 76 22 09 18

Résumé

Objectif : Evaluer l'efficacité d'un extrait d'isoflavones de soja (Inoclim®) sur les symptômes de la ménopause

Matériels et Méthode : Il s'agissait d'une étude longitudinale prospective qui s'est étendue d'avril 2006 au février 2007.

L'étude a porté sur l'ensemble des admissions en consultations externes durant la période d'étude. Cependant, elle s'est étendue sur 4 mois pour chaque patiente et déroulée en 5 visites : visite 1 : Inclusion, visite 2-4 : Suivi des patientes ; visite 5 : Fin d'essai.

Résultats : La fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur ont été étudiées pour les 50 patientes pendant les quatre mois de suivi sous Inoclim® :

Selon les tendances mensuelles et journalières, il ressort clairement une régression régulière du nombre médian de bouffées de chaleur diurnes et nocturnes sous prise médicamenteuse.

Au premier mois, toutes les patientes ont présenté des bouffées de chaleur d'intensité variable. Au bout de quatre mois **28%** n'en ont plus présenté et **70%** souffrent des bouffées de chaleur d'intensité légère.

L'absence **d'insomnie** a été observée chez 92% de l'effectif à la fin de l'étude contre 68% au début. **L'asthénie** n'est pas restée en marge de ce progrès avec seulement **18%** de plaignant pour ce symptôme à la fin du 4^{ème} mois. **L'irritabilité et l'anxiété** ont été aussi fortement influencées par les isoflavones avec respectivement **12%** et **4%** seulement de nos patientes qui se plaignent encore à la fin de l'étude.

Mots clés : Isoflavones de soja (Inoclim®), Symptômes, Ménopause

Identification sheet

Family Name: CAMARA.

First Name: Niaky.

Title of the thesis: Interest to the excerpt of soy isoflavones (Inoclim®) on the symptoms about menopause. About a cohort of 50 women are treated in Bamako District.

Academic year: 2008-2009.

City of orals: Bamako.

Country of orals: Mali.

Place of deposit: Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odonto-stomatology (FMPOS) in Bamako.

Sector of interest: Gynecology, Endocrinology, Pharmacology, Dietetics.

Email : niakycamara@yahoo.fr **Phone =** 76 22 09 18

Summary

Objective: Estimate the efficiency of the excerpt of soy isoflavones (Inoclim®) over the symptoms of menopause.

Materials and Methods: It was about the prospective longitudinal study gone from April 2006 to February 2007.

The study was about the whole of entrances in external consultations during the period of survey. However, she/it spread on 4 months for every patient and took place in 5 visits: visit1: inclusion, visit2-4: following up of patients; visit5: end of the test.

Results: the frequency and intensity of hot flashes have been studied for the fifty patients during the four months of treatment under Inoclim®:

According to the monthly and daily tendencies, it happens clearly a regular regression of the number median of hot flashes diurnal and nocturnal under medical use.

In the first month, every patient represented variable intensity hot flashes. To the end of four months **28%** no longer present and **70%** suffered from hot flashes of light intensity.

The absence of insomnia was observed to **92%** of the number at the end of the survey against **68%** from the starting period. The asthenia didn't remain in the margin of this progress with only 18% of pitying for this symptom at the end fourth month. The fretfulness and anxiety have been also highly influenced by the isoflavones with respectively **12%** and **4%** only of our patients who ere complaining again at the end of the survey.

Key words: Soy isoflavones, Symptoms, Menopauses.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de partie politique ou de classe sociale viennent s'imposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

JE LE JURE !!!