

Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes associées à la ménopause : où en sommes-nous?

D. F. Archer, D. W. Sturdee, R. Baber[†], T. J. de Villiers[‡], A. Pines[§], R. R. Freedman**, A. Gompel^{††}, M. Hickey^{‡‡}, M. S. Hunter^{§§}, R. A. Lobo^{***}, M. A. Lumsden^{†††}, A. H. MacLennan^{‡‡‡}, P. Maki^{§§§}, S. Palacios****, D. Shah^{††††}, P. Villaseca^{‡‡‡‡} et M. Warren^{§§§§}*

Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA; *Solihull Hospital, UK; [†]Sydney Medical School, The University of Sydney, Australia; [‡]Panorama Medi Clinic, Parow, South Africa; [§]Ichilov Hospital, Tel Aviv, Israel; **Behavioral Medicine Laboratory, Departments of Psychiatry and Behavioral Neurosciences and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA; ^{††}Université Paris Descartes, APHP, Hôtel-Dieu, Paris, France; ^{‡‡}University of Melbourne and the Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia; ^{§§}Department of Psychology (at Guy's), Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; ^{***}Columbia University, New York, NY, USA; ^{†††}University of Glasgow, UK; ^{‡‡‡}Discipline of Obstetrics & Gynaecology, The University of Adelaide, Australia; ^{§§§}Departments of Psychiatry & Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; ^{****}Palacios Institute of Woman's Health, Madrid, Spain; ^{††††}Gynaecworld, Mumbai, India; ^{‡‡‡‡}Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ^{§§§§}Departments of Obstetrics & Gynecology and Medicine, Columbia University, New York, NY, USA

RESUME

Objectif : Synthèse des connaissances actuelles en matière d'étiologie et de traitement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées.

Données et méthodes : Des experts reconnus dans ce domaine ont dressé un état des lieux succinct dans leur domaine d'expertise. Ces contributions ont été rassemblées et éditées pour former le manuscrit final.

Résultats : Partout dans le monde, des femmes souffrent de symptômes vasomoteurs au début et à la fin de la ménopause. Les symptômes vasomoteurs, en particulier les bouffées de chaleur, sont dus à un rétrécissement de la zone considérée comme thermoneutre par le cerveau. Bien qu'il soit lié à une carence en œstrogènes, cet effet est très probablement associé aux changements intervenant au niveau des neurotransmetteurs du système nerveux

central. La réactivité vasculaire périphérique subit également des altérations chez les femmes symptomatiques. L'œstrogénothérapie substitutive est le traitement le plus efficace contre les bouffées de chaleur. Parmi les autres thérapies étudiées, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi que la gabapentine se sont révélés plus efficaces qu'un placebo. Un suivi objectif des bouffées de chaleur montre une réelle amélioration grâce au traitement hormonal substitutif, mais peu ou pas de changement avec un placebo. Ces résultats indiquent que l'évaluation subjective des réponses au traitement des symptômes vasomoteurs fausse les données. Les bouffées de chaleur ont récemment été associées à des risques cardiovasculaires accrus et à une incidence plus faible de cancers du sein, mais ces données sont encore à confirmer.

Conclusions : Des femmes de toutes origines ethniques présentent des symptômes vasomoteurs. Ceux-ci sont dus aux changements qui interviennent dans le système nerveux central et à une carence en œstrogènes. L'œstrogénothérapie substitutive constitue le meilleur traitement de ces symptômes. Un suivi objectif des bouffées de chaleur montre qu'un placebo n'a que peu, voire aucun effet sur l'amélioration de ces symptômes. Les évaluations subjectives des bouffées de chaleur réalisées dans le cadre d'essais cliniques peuvent s'avérer imprécises et donc les études doivent être fondées sur des mesures objectives de la fréquence des bouffées. Des rapports préliminaires indiquent que les femmes souffrant de bouffées de chaleur présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire et que l'incidence de cancers du sein est plus faible chez ces femmes.

INTRODUCTION

Un grand nombre de femmes et de professionnels de la santé considèrent les bouffées de chaleur comme le symptôme climatérique^{1,2} le plus caractéristique et le plus incommode dans de nombreuses régions du monde. Les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont dénommées symptômes vasomoteurs en raison de la réactivité vasculaire qui se traduit tout d'abord par une vasodilatation importante suivie d'une vasoconstriction. Les mécanismes précis provoquant les bouffées de chaleur demeurent inconnus. Néanmoins, on considère que celles-ci sont dues à la perturbation du mécanisme de thermorégulation dans l'hypothalamus en raison d'une réduction des taux d'œstrogènes après une première mise en condition. Un

traitement hormonal substitutif (THS) uniquement à base d'œstrogènes ou associé à un progestatif est considéré comme la thérapie la plus efficace. Les « selective estrogen receptor modulators » (SERMs) dont l'action est anti-œstrogénique, tels que le tamoxifène et le raloxifène, peuvent également provoquer des bouffées pouvant s'avérer très pénibles pour les femmes suivant un traitement du cancer du sein³. Bien que l'innocuité du traitement hormonal substitutif ait été mise en cause après la publication des études Women's Health Initiative^{4,5}, entraînant ainsi une inquiétude importante des femmes et de leur médecins, il demeure le plus efficace pour soigner les symptômes vasomoteurs et, pour de nombreuses femmes, il reste un moyen sûr et simple d'améliorer leur qualité de vie^{6,7}.

Les bouffées de chaleur peuvent survenir à tout moment, de jour comme de nuit. Elles peuvent apparaître spontanément ou être déclenchées par différentes situations telles que une émotion, une soudaine variation thermique, le stress, l'alcool, la caféine ou la consommation d'une boisson chaude. Les manifestations subjectives sont propres à chaque individu et varient d'une femme à l'autre. Toutefois, les bouffées se traduisent en général par une sensation soudaine de chaleur souvent accompagnée de sueurs, de rougeurs cutanées et parfois de palpitations. La plupart du temps, elles apparaissent dans la partie supérieure du corps et se propagent vers le haut ou vers le bas, mais rarement à l'ensemble du corps. Elles sont ressenties pendant 30 secondes à 60 minutes, leur durée moyenne étant de trois à quatre minutes. Les bouffées de chaleur ne constituent pas un événement momentané¹. Elles persistent pendant plus d'un an chez la plupart des femmes, la durée moyenne de ce symptôme étant de quatre ans environ. Certaines femmes peuvent ressentir des bouffées pendant 20 ans ou plus après leurs dernières menstruations².

Les conséquences des bouffées sur la qualité de vie peuvent être très lourdes et sont souvent sous-estimées. Les bouffées de chaleur peuvent avoir une incidence sur le travail et les activités quotidiennes, ainsi que sur le sommeil, car elles provoquent de la fatigue, une perte de concentration et des symptômes dépressifs qui peuvent nuire à la vie de famille et entraver la fonction sexuelle et les relations avec le partenaire.

Ce document vise à synthétiser les connaissances actuelles et à mieux faire comprendre que les symptômes vasomoteurs sont un signe distinctif de la ménopause et une cause importante de baisse de la qualité de vie chez les femmes dans de nombreuses régions du monde.

INCIDENCE DANS LE MONDE

Les symptômes vasomoteurs sont observés dans toutes les régions du monde, bien que leur prévalence et la demande de traitement diffèrent considérablement en fonction des origines ethniques et culturelles^{8,9}. Un examen systématique récent montre qu'il existe des différences considérables de perception de ces symptômes chez des femmes partageant la même culture et d'une culture à l'autre (Tableau 1)⁹. Ainsi, la fréquence des symptômes vasomoteurs s'élève à 74 % chez les femmes en Europe¹⁰, 38 % aux États-Unis¹¹, 36 % au Canada¹¹, 50 à 68,9 % en Amérique Latine¹² et 22,1 à 63,1 % en Asie¹³.

Étant donné le nombre de variables en jeu, il n'est pas surprenant que la prévalence de ces symptômes varie d'une étude à l'autre. Cela peut s'expliquer par des différences dans la conception de l'étude, les populations choisies, la taille de l'échantillon et l'utilisation de diagnostics ou d'outils de dépistage distincts. Les symptômes vasomoteurs constituent un phénomène multidimensionnel alliant bases génétiques, régime alimentaire, changements physiques, prise de traitement, influences culturelles, expériences et attentes individuelles⁹.

MÉCANISMES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

La température centrale du corps chez les homéothermes varie entre un seuil supérieur (sudation) et inférieur (frissonnement). Entre ces deux seuils se situe une zone thermoneutre dans laquelle les principales réactions thermorégulatrices (sudation, frissonnement) n'ont pas lieu. Les réponses de dissipation de la chaleur des bouffées se déclenchent si la température centrale du corps dépasse le seuil supérieur de la zone thermoneutre.

La plupart des bouffées de chaleur sont précédées de faibles hausses de la température centrale du corps¹⁴; la « zone thermoneutre » se rétrécit fortement chez les femmes symptomatiques¹⁵. Une activation importante de la noradrénaline dans le système nerveux central rétrécit la zone thermoneutre. Les taux d'activation sont plus élevés chez les femmes symptomatiques que chez les femmes asymptomatiques¹⁶. Le fait que les taux d'œstrogènes périphériques soient identiques chez les femmes symptomatiques et asymptomatiques démontre l'existence d'un mécanisme central. Des rapports révèlent ainsi que la clonidine, un agoniste adrénergique α_2 qui réduit l'activation sympathique du système nerveux central, diminue les bouffées de chaleur tandis que la yohimbine, un antagoniste adrénergique α_2 , qui

agit sur le système nerveux central pour accroître l'activation sympathique, est à l'origine des bouffées.

Les bouffées de chaleur surviennent fréquemment pendant le sommeil, mais la relation de cause à effet entre bouffées/sueurs nocturnes et troubles du sommeil n'a pas été démontrée. Freedman et coll. ont constaté que les bouffées ressenties durant la seconde partie de la nuit survenaient après un réveil ou un éveil, tandis que celles qui se manifestent durant la première partie de la nuit précédaient de tels événements et pouvaient donc déclencher des sueurs nocturnes¹⁸. Les mouvements oculaires rapides (MOR) sont plus nombreux durant la seconde partie de la nuit et le sommeil paradoxal supprime les réponses des effecteurs thermorégulateurs, tels que la sudation et la vasodilatation périphérique qui caractérisent les bouffées de chaleur. L'activation sympathique de la variabilité de la fréquence cardiaque au cours des stades de sommeil a également fait l'objet d'études et été associée à la survenue des bouffées de chaleur¹⁹.

On suppose que le déclencheur des bouffées se trouve dans la zone préoptique de l'hypothalamus antérieur. Des données récentes recueillies à l'aide d'une IRM fonctionnelle réalisée avec la méthode BOLD (blood oxygenation level-dependent) pour mesurer l'activité neuronale d'un groupe de femmes post-ménopausées, ne corroborent pas cette hypothèse. Une activité accrue dans le cortex médullaire, insulaire et préfrontal a été observée lors de la survenue de bouffées de chaleur avant que les bouffées n'aient été détectées. L'activité médullaire s'est manifestée plusieurs secondes avant l'activité insulaire et préfrontale. La réponse médullaire qui survient avant l'apparition des bouffées semble donc être l'activité la plus précoce dans la série d'événements associée aux réactions thermorégulatrices. En revanche, on peut associer l'activité insulaire et préfrontale ultérieure aux signes corrolaires des bouffées : la conduction cutanée signale ainsi des réactions thermorégulatrices.

RÔLE DE LA RÉACTIVITÉ VASCULAIRE

Le contrôle de la réponse vasculaire périphérique donnant lieu à une hausse de la température centrale du corps s'effectue par le biais des neurones cholinergiques sympathiques stimulant la sudation. Celle-ci se refroidit par évaporation et vasodilatation provoquant ainsi le rejet de la chaleur dans l'environnement. Le système nerveux sympathique répond aux capteurs

cutanés et également hypothalamiques. On ignore encore si l'acétylcholine a un effet direct ou si des substances vasodilatatrices paracrines, telles que le monoxyde d'azote produit par la cellule endothéliale²⁰ joue un rôle d'intermédiaire.

L'ensemble des vaisseaux sanguins est entouré d'une couche endothéliale. L'endothélium est constitué d'une seule couche de cellules. Les cellules endothéliales produisent des vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote en réponse à la stimulation de l'acétylcholine qui est un neurotransmetteur. L'intégrité de l'endothélium est cruciale, car si ces cellules sont endommagées, elles ne peuvent pas assurer une production normale de vasodilatateurs ; le dysfonctionnement de la cellule endothéliale est un des composants des maladies cardiovasculaires et est associé à la formation des plaques athéromateuses.

Les changements physiologiques de la température du corps surviennent au cours du cycle menstruel, en cas d'hypo-oestrogénie ou de fièvre. La température corporelle répond à un rythme circadien. Les bouffées de chaleur sont dues à la vasodilatation et à l'augmentation du flux sanguin cutané qui provoque des rougeurs cutanées, et dans de nombreux cas, des sueurs. Les bouffées se concentrent en général dans le tronc, la tête et le cou plutôt qu'en périphérie, comme c'est le cas lors d'un exercice physique, ce qui semble indiquer un mécanisme de contrôle complexe et différent. L'augmentation du flux sanguin lors de la survenue de bouffées a été détectée dans les doigts et les mains à l'aide d'une pléthysmographie avec occlusion veineuse²¹. Il n'est pas certain que cela soit dû à un arrêt de l'activité vasoconstrictrice sympathique, à une augmentation de l'activité vasodilatatrice cholinergique sympathique ou à un mélange des deux associé à des mécanismes non neuraux. Il a été prouvé que la réponse vasodilatatrice chez les femmes symptomatiques post-ménopausées est plus prononcée que chez les femmes asymptomatiques²⁰. Toutefois, il n'y avait aucune différence importante sur le plan statistique lors de la comparaison de la clonidine et d'un placebo chez un groupe de femmes souffrant de bouffées de chaleur lors d'une étude randomisée contrôlée, même si le nombre et la fréquence de bouffées par jour ont diminué dans les deux groupes par rapport aux données de référence. Le flux sanguin cutané diminue lors de l'administration de la venlafaxine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, ce qui montre que la sérotonine peut jouer un rôle important dans la réactivité des vaisseaux locaux²². On ignore si cette réponse à la venlafaxine est due à un mécanisme central ou périphérique.

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont souvent anormaux chez les femmes qui souffrent d'importantes bouffées de chaleur, comme cela a été démontré chez un groupe de 30 femmes post-ménopausées²⁰. Le lien entre les deux mécanismes n'est pas clair.

En conclusion, la réponse vasculaire périphérique est plus importante chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur. Néanmoins, il est probable que les mécanismes de contrôle central jouent le rôle le plus crucial.

SÉROTONINE ET NORADRÉNALINE DANS LE CERVEAU

Les symptômes vasomoteurs sont dus à un dysfonctionnement de la thermorégulation : les mécanismes normaux de perte de chaleur sont activés de façon inappropriée. Ce chapitre expose brièvement le rôle présumé de la sérotonine (5-HT) et de la noradréline (NE) dans la pathogenèse des symptômes vasomoteurs.

La zone du cerveau supposée jouer le rôle le plus important pour l'équilibre thermorégulateur est la zone préoptique de l'hypothalamus²³. La température centrale du corps se maintient normalement dans la zone thermoneutre. Des voies afférentes dans la zone préoptique sont actives lorsque la température corporelle s'élève au-dessus d'un seuil spécifique et que des voies efférentes provoquent des réponses de dissipation de la chaleur, telles que la vasodilatation et la sudation²³⁻²⁵. La diminution du flux sanguin périphérique et l'atténuation des frissons surviennent lorsque la température corporelle passe en dessous d'un seuil spécifique²⁶. L'hypothèse évoquée ci-dessus indique que la zone thermoneutre se réduit fortement chez les femmes post-ménopausées souffrant de symptômes vasomoteurs et que les signaux envoyés à la zone préoptique sont très probablement affectés par de faibles variations de la température centrale du corps (Figure 1).

L'œstrogénothérapie est le traitement le plus efficace pour soigner les symptômes vasomoteurs. On pense que les œstrogènes inversent le dysfonctionnement thermorégulateur dû à la fluctuation et à la diminution des œstrogènes endogènes au cours de la ménopause. Les œstrogènes élèvent le seuil de sudation et ré-élargissent la zone thermoneutre chez les femmes symptomatiques ménopausées²⁷. La carence œstrogénique seule ne suffit pas à expliquer la survenue de symptômes vasomoteurs, car des agents non hormonaux réduisent ces symptômes sans incidence directe sur les taux d'œstrogènes²⁸.

L'une des hypothèses suggère que la fluctuation des taux d'œstrogènes altère les taux de NE et/ou de 5-HT du système nerveux central impliqués dans la neurotransmission, entraînant ainsi des sueurs et des bouffées inappropriées qui caractérisent les symptômes vasomoteurs²⁹⁻³¹. On considère que l'œstrogénothérapie reverse les modifications qui surviennent au niveau des fonctions de la norépinéphrine et de la sérotonine. L'administration d'estradiol provoque l'augmentation globale de la synthèse et de la disponibilité de NE et de 5-HT et module le nombre, la densité ou la sensibilité des sites de liaison récepteurs chez les modèles animaux. Des études précliniques ont démontré que les dysfonctionnements de la neurotransmission de monoamines peuvent modifier les seuils de sudation et de frissonnement et rétrécir la zone thermoneutre. Il a été observé que la NE et la 5-HT administrées dans des conditions contrôlées modifient la fonction thermorégulatrice chez des modèles animaux, des volontaires en bonne santé et des femmes ménopausées. La NE administrée directement dans la zone préoptique de modèles animaux provoque l'activation d'une réponse à la perte de chaleur (vasodilatation) et une baisse de la température centrale du corps^{30,32}. L'administration de 5-HT dans la zone préoptique donne des résultats hétérogènes : une baisse de la température centrale du corps a été signalée dans certains modèles animaux, tandis qu'une hausse a été constatée chez d'autres. Toutefois, de manière générale, l'administration de NE et de 5-HT dans la zone préoptique a des effets opposés^{33,34}. L'administration de réboxétine (inhibiteur de recapture de la norépinéphrine) chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé a entraîné une sensation de froid, ce qui laisse penser que le seuil inférieur de la zone thermoneutre a été dépassé³⁵. Des études menées chez des femmes ménopausées souffrant de bouffées de chaleur corroborent le rôle de la NE et de la 5-HT dans la survenue de symptômes vasomoteurs. Les concentrations plasmiqes du principal métabolite de la NE dans le cerveau en cas de bouffées de chaleur suggèrent qu'une forte augmentation de NE dans le cerveau peut être associée à la survenue de bouffées³⁶. La clonidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques α_2 qui bloque la libération de la NE et réduit la NE dans le cerveau, a élevé le seuil de sudation chez les femmes symptomatiques, élargissant ainsi leur zone thermoneutre³⁷. La clonidine a réduit les bouffées de chaleur lors de certains essais contrôlés par placebo^{38,39}. La yohimbine, un antagoniste des récepteurs adrénergiques α_2 qui accroît la NE dans le cerveau, a déclenché des bouffées de chaleur chez les femmes symptomatiques³⁷. Bien que les preuves

soient indirectes, l'ensemble des données indique que la NE et la 5-HT, qui sont de puissants neurotransmetteurs, sont très certainement impliqués dans un dysfonctionnement pendant et après la ménopause contribuant à l'apparition des symptômes vasomoteurs.

QUALITÉ DE VIE

L'expérience des femmes en termes de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes (la survenue de bouffées de chaleur au cours de leur sommeil) tout au long de la ménopause varie fortement^{8,40}. La prévalence de ces deux symptômes est très élevée dans la plupart des pays occidentaux, mais leur impact n'est pas nécessairement pesant pour certaines femmes⁴¹. ***Les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes ont des conséquences négatives sur la qualité de vie d'environ 20 à 25 % des femmes***^{42,43}, en raison d'une gêne physique et d'une gêne sociale et car les sueurs nocturnes donnent lieu à un sommeil perturbé. *Les troubles du sommeil et de l'humeur dus aux bouffées de chaleur/sueurs nocturnes ont un impact très négatif sur la qualité de vie globale*⁴⁴.

L'indicateur clinique le plus pertinent associé à ces symptômes est la détresse qu'ils provoquent ou une échelle de mesure des problèmes⁴⁵, car cet indicateur est étroitement lié à l'impact des symptômes sur la qualité de vie des femmes. La mesure peut être réalisée à l'aide de la Hot Flush Related Daily Interference Scale⁴⁶ (échelle d'interférences quotidiennes liée aux bouffées de chaleur) et à la Hot Flush Rating Scale⁴⁷ (échelle d'évaluation des bouffées de chaleur).

Les facteurs de risque associés aux symptômes mesurés à l'aide de l'échelle comprennent la ménopause chirurgicale, les négligences/abus dans l'enfance, l'origine ethnique, le tabagisme, un faible niveau d'éducation, le statut socio-économique, et des antécédents d'anxiété et de dépression^{8,40,43,48,49}.

Des bouffées de chaleur/sueurs nocturnes chroniques sont plus susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité de vie des femmes. Une étude récente montre que ces symptômes persistent plus longtemps que l'on ne le pensait⁴⁰. Les patientes atteintes d'un cancer du sein souffrent de bouffées de chaleur/sueurs nocturnes plus sévères et plus fréquentes, ainsi que de troubles du sommeil et d'une qualité de vie inférieure en raison de la perte sévère de la fonction ovarienne associée au traitement^{3,50,51}.

L'impact des bouffées de chaleur sur la qualité de vie dépend donc d'un grand nombre de facteurs, y compris de leur fréquence, de leur cause et de leur durée, mais également du style de vie des femmes et de l'appréciation de leurs symptômes. Une recherche menée sur l'appréciation émotionnelle et cognitive des bouffées de chaleur/sueurs nocturnes⁵² montre que les pensées et les idées négatives associées à ces symptômes ainsi que certaines réactions comportementales (comme éviter d'apparaître en public) sont liées à des symptômes vasomoteurs importants, tandis que des pensées et des comportements calmes (adopter une respiration rythmée, accepter les symptômes et ne pas réagir de façon excessive) sont associés à des symptômes moins problématiques⁵³.

Un modèle cognitif portant sur les bouffées de chaleur/sueurs nocturnes⁵⁴ décrit la façon dont une série de facteurs psychologiques et sociaux peut influencer la perception et l'appréciation de ces symptômes (voir Figure 2). Un état dépressif et des idées négatives sont par exemple associés à une mesure négative des problèmes. Des bouffées de chaleur/sueurs nocturnes problématiques sont quant à elles susceptibles d'avoir un impact négatif sur le sommeil et la fonction émotionnelle et sociale. Une fois ce cercle vicieux établi, les symptômes peuvent avoir une incidence sur la productivité quotidienne et sur les relations familiales et sociales⁴⁴, ainsi que sur la capacité de la femme à gérer ces symptômes.

Des traitements psychologiques et des approches médicales s'appuyant sur une thérapie cognitive du comportement et destinés à soulager les symptômes ont été élaborés et semblent donner des résultats encourageants des problèmes liés à ces symptômes et à une amélioration de la qualité de vie⁵⁵. L'objectif est d'aider les femmes à comprendre les facteurs qui ont une incidence sur les bouffées de chaleur/sueurs nocturnes afin de réduire les éléments déclencheurs et le stress, de leur apprendre à respirer lentement et d'utiliser des stratégies comportementales pour gérer ces symptômes et parvenir à dormir.

SYMPTÔMES VASOMOTEURS ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les symptômes vasomoteurs semblent être associés à un niveau de stress oxydatif, un indice de masse corporelle supérieur, un niveau de pression artérielle et des taux de cholestérol total plus importants ainsi qu'à des taux plus faibles de cholestérol à lipoprotéines de haute densité et des taux plus élevés de molécule d'adhésion cellulaire-1. L'ensemble de ces éléments établit un profil de risque cardiovasculaire^{20,56}. Les réponses vasculaires semblent également

liées aux symptômes : la mesure de la vasodilatation débit-dépendante de l'artère brachiale a révélé que la réponse après occlusion était plus faible chez les femmes souffrant de bouffées de chaleur modérées à sévères que chez les femmes non ménopausées ou chez les femmes souffrant de bouffées légères ou ne présentant pas ce symptôme⁵⁷. Ces résultats semblent indiquer un risque cardiovasculaire accru chez les femmes souffrant de symptômes vasomoteurs, car la baisse de réactivité vasculaire est synonyme de dysfonctionnement de la cellule endothéliale. Selon une autre étude, la fonction endothéliale des femmes souffrant de bouffées de chaleur est meilleure que celle des femmes qui ne présentent pas ce symptôme. Les conclusions associées à ce résultat sont floues²⁰.

L'épaisseur intima-média carotidienne, liée à une athérosclérose coronarienne, est plus importante chez les femmes souffrant de symptômes vasomoteurs, en particulier les femmes en surpoids ou obèses. Des antécédents de symptômes vasomoteurs ont été associés de manière significative à des risques réduits de calcium coronaire, sans lien avec les facteurs de risque cardiovasculaire habituels et autres covariables pertinentes⁵⁹. La gravité des symptômes n'a pas eu d'incidence sur les résultats, mais des symptômes de plus courte durée ont été associés à des risques plus faibles de calcifications de tous types. Un plus grand nombre de calcifications de l'artère coronaire et de l'aorte a été détecté chez les femmes non ménopausées, péri-ménopausiques et jeunes ménopausées souffrant de bouffées de chaleur selon des modèles ajustés sur l'âge, l'origine ethnique, les facteurs de risque cardiovasculaire et les taux d'estradiol.

Le résultat le plus important est certainement *le lien entre les symptômes vasomoteurs et les événements cardiovasculaires*. Les données pertinentes provenant des essais cliniques et les études observationnelles de la Women's Health Initiative (WHI) ont été synthétisées comme suit :

- les facteurs de risque de coronaropathie semblaient plus défavorables chez les femmes souffrant de symptômes vasomoteurs ;
- leur apparition précoce était associée à un risque plus faible d'accidents vasculaires cérébraux, d'événements cardiovasculaires totaux et de mortalité toutes causes confondues ;
- les symptômes vasomoteurs tardifs étaient quant à eux associés à des événements coronariens et à une mortalité toutes causes confondues accrues ;

- les risques les plus élevés de coronaropathies chez les femmes ayant une ménopause précoces semblaient concentrés dans le petit sous-ensemble souffrant de symptômes vasomoteurs modérés à sévères⁶⁰.

SYMPTÔMES VASOMOTEURS ET RISQUE DE CANCER DU SEIN

La valeur prédictive du risque de cancer du sein des symptômes vasomoteurs reste mal connue. Un article publié récemment, établit une possible corrélation entre symptômes climatériques et diminution du risque de cancer du sein⁶¹. Le risque de contracter un carcinome canalaire infiltrant (CCI) et un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) était réduit de moitié chez les femmes souffrant de symptômes associés à la ménopause par rapport aux femmes n'ayant jamais présenté ces symptômes. Il s'agit d'une étude cas-témoins analysant certains symptômes climatériques (bouffées de chaleur et sueurs, sécheresse vaginale, détresse émotionnelle et insomnie) et leur gravité en relation avec le cancer du sein. Cette étude a porté sur 494 cas de CCI, 307 cas de CLI et 187 cas de carcinome canalaire-lobulaire infiltrant comparés à 449 témoins. Les femmes qui souffraient des symptômes climatériques les plus sévères avaient un risque plus faible de développer un cancer du sein : pour le CCI, l'odds ratio (OR) était de 0,5 (intervalle de confiance à 95 % = 0,3 à 0,7) et de 0,5 pour le CLI (intervalle de confiance à 95 % = 0,3 à 0,8). Dans le cas du carcinome mixte, la diminution n'était pas significative. Cette diminution du risque s'appliquait également aux femmes suivant un traitement hormonal substitutif, à différents stades de la ménopause et pour différents quartiles d'indice de masse corporelle. Il est important de noter que ces informations s'appuyaient sur un questionnaire concernant les symptômes vasomoteurs chez des femmes à qui l'on venait de diagnostiquer un cancer du sein. Cela peut constituer un biais de mémoire. Il est nécessaire de discuter la (le manque de ?) spécificité des mesures utilisées, car les auteurs n'ont pas utilisé de score et ont simplement demandé aux femmes d'attribuer une note selon la gravité des trois catégories de symptômes. Le résultat le plus surprenant de cette étude est que la prise d'un traitement hormonal substitutif ne modifiait pas l'association entre symptômes vasomoteurs sévères et faible risque de cancer du sein. Ce qui pourrait indiquer que le risque de cancer du sein n'augmenterait pas chez les femmes souffrant de symptômes vasomoteurs sévères et suivant un traitement hormonal substitutif.

Certaines études démontrent un lien entre l'intensité des bouffées de chaleur et des taux d'estrone et d'estradiol endogènes totaux (libres et liés), plus faibles des polymorphismes sur le récepteur des œstrogènes α et des enzymes impliqués dans leur métabolisme ou leur production, ce qui corrobore les précédentes conclusions⁶²⁻⁶⁴. Autre résultat allant dans le même sens : dans les essais cliniques, parmi les femmes traitées par un inhibiteur de l'aromatase, celles qui souffraient des symptômes climatiques les plus graves (symptômes vasomoteurs et douleurs articulaires) étaient celles à qui le traitement était le plus bénéfique. Mais cela concernait uniquement les femmes ayant suivi une hormonothérapie⁶⁵. De même, la sévérité des bouffées de chaleur a été associée à une plus faible densité minérale osseuse, ce qui semble indiquer une sensibilité plus faible aux œstrogènes. Certains arguments mettent en doute la véracité la théorie selon laquelle des taux plus faibles d'œstrogènes endogènes chez les femmes ménopausées peuvent être associés à un risque plus faible de cancer du sein, car les femmes obèses dont le risque est élevé, souffrent de bouffées de chaleur plus sévères⁵⁸. En outre, il existe une corrélation positive entre densité mammaire mammographique et densité minérale osseuse⁶⁶. En ce qui concerne la pathogenèse des symptômes vasomoteurs, nous savons qu'ils peuvent être liés à des taux variables d'œstrogènes (comme chez les femmes péri-ménopausiques) ou à des taux d'œstrogènes très faibles. Même s'il existe une possible corrélation intéressante avec le cancer du sein, ce lien doit encore être démontré par d'autres études.

SYMPTÔMES VASOMOTEURS APRÈS UN CANCER DU SEIN

Les symptômes vasomoteurs qui apparaissent après le dépistage d'un cancer du sein peuvent être dus à une défaillance ovarienne provoquée par la chimiothérapie, un traitement endocrinien chez les femmes plus jeunes, l'arrêt d'un traitement hormonal substitutif ou un traitement endocrinien chez les femmes plus âgées^{67,68}. La nature, la gravité et la durée des symptômes vasomoteurs qui se manifestent à la suite d'un cancer du sein sont mal comprises. Des mesures conservatoires peuvent être utiles, mais elles sont susceptibles de ne pas améliorer les symptômes vasomoteurs⁶⁷. Lorsque de telles mesures échouent, il faut envisager l'administration de traitements non hormonaux tels que la clonidine, la gabapentine et certains antidépresseurs⁶⁹, bien que ces traitements entraînent des effets secondaires et une mauvaise observance du traitement à long terme.

Il est apparu que la clonidine, un agoniste adrénergique α , pris en doses de 50 μ g deux à trois fois par jour, réduit faiblement les bouffées de chaleur par rapport à un placebo administré dans le cadre d'essais de courte durée. Les effets secondaires sont la constipation, la sécheresse de la bouche et la somnolence.

La gabapentine administrée à la dose de 900 mg par jour réduit efficacement les bouffées de chaleur de 54 % (29 % avec un placebo) sur une période de 12 semaines, le principal effet secondaire étant la somnolence.

La venlafaxine 75 mg, la desvenlafaxine 50-100 mg, la paroxétine 20 mg, le citalopram 10–20 mg et l'escitalopram 20 mg traitent efficacement les bouffées de chaleur lors d'essais randomisés à court terme (voir ci-dessous pour en savoir plus). Les effets secondaires sont en général légers. La prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) qui interfèrent avec les enzymes CYP450 (notamment la fluoxétine et la paroxétine) peuvent interférer avec le métabolisme du tamoxifène.

Il existe trop peu de données concernant l'efficacité ou l'innocuité des phytoestrogènes pour traiter les symptômes associés à la ménopause après un cancer du sein. De plus, ces traitements ne sont pas recommandés. Un essai contrôlé et randomisé a démontré la réduction d'une bouffée de chaleur par jour chez les femmes prenant 800 UI de vitamine E par jour. Les données relatives à l'acupuncture ne sont pas concluantes à l'issue de plusieurs essais de faible puissance faisant état de son effet bénéfique. Deux revues systématiques ont indiqué que l'acupuncture ne présentait pas d'avantages par rapport au placebo.

La prise d'un traitement hormonal substitutif après un cancer du sein peut être justifiée lorsque toutes les autres solutions sont épuisées et que les femmes ont été informées des risques relatifs^{67,69}. On ignore si certains types de traitements hormonaux substitutifs seraient moins à risque après un cancer du sein. Des études menées sur des patientes ne souffrant pas d'un cancer du sein laissent penser que l'œstrogénothérapie seule peut s'avérer plus sûre qu'un traitement hormonal substitutif combiné et que différents progestatifs peuvent avoir des effets distincts. La progestérone micronisée et la dydrogestérone pourraient être associées à un risque plus faible qu'un progestatif de synthèse, mais l'innocuité des progestatifs après un cancer du sein demeure inconnue et aucun essai randomisé à grande échelle n'a été réalisé.

TRAITEMENT DES SYMPTÔMES VASOMOTEURS

1. Hormonothérapie

À l'heure actuelle, *l'hormonothérapie est le seul traitement qui permet une prise en charge efficace des bouffées de chaleur/sueurs nocturnes et de nombreux autres symptômes habituels associés à la ménopause*⁷⁰. Aucune autre thérapie médicale ou non conventionnelle ne soulage mieux et de façon significative les symptômes vasomoteurs, en comparaison à un placebo au cours d'essais contrôlés randomisés en double aveugle. Une revue Cochrane portant sur les essais de qualité d'œstrogénothérapie et de traitements combinés à base d'œstrogènes et de progestatifs, rapporte que le placebo donnait lieu à une réduction de 57,7 % de la fréquence et de la gravité des bouffées de chaleur⁷¹. L'ampleur de l'effet placebo doit donc être prise en compte lors de l'évaluation d'efficacité de tous les autres traitements.

La réduction de la fréquence et de la gravité des symptômes vasomoteurs avec un traitement hormonal substitutif est très significative et durable par rapport à l'effet du placebo. *En l'espace de trois mois, jusqu'à 90 % de l'ensemble des symptômes vasomoteurs ont disparu*. L'effet maximal a été visible au bout d'un mois lors des essais portant sur un traitement hormonal substitutif par voie orale administré selon le même dosage et par la même voie à toutes les participantes⁷¹. En dehors d'un essai thérapeutique, il est habituel en routine clinique d'ajuster la dose et la voie d'administration du traitement hormonal substitutif pour obtenir une efficacité suffisante tout en réduisant les effets secondaires, tels qu'une poitrine douloureuse lorsque la dose d'œstrogènes est trop élevée ou des saignements utérins au cours des premiers mois du traitement hormonal substitutif combiné.

Il convient d'aborder deux préoccupations majeures concernant le traitement hormonal substitutif.

En premier lieu, une analyse des données scientifiques sur ce traitement versus placebo montre que le traitement hormonal substitutif n'est *pas* associé à une prise de poids⁷². Environ 70 % des femmes prennent du poids à ce stade de leur vie et seuls un régime et de l'exercice physique peuvent les aider à conserver un poids optimal.

En outre, lors de l'essai randomisé à long terme réalisé par le Women's Health Initiative, il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant subi une hystérectomie et suivant un traitement hormonal substitutif uniquement à base d'œstrogènes (réduction de huit cas sur 10 000 femmes par an). Le nombre de cancers du sein n'a pas augmenté significativement chez les femmes qui n'avaient jamais reçu de traitement préalable à leur inclusion dans l'étude et qui ont pris un traitement combiné à base d'œstrogènes et de progestatif pendant moins de sept ans. L'augmentation du risque était significative uniquement si le traitement combiné était pris pendant plus de sept ans (huit cas pour 10 000 femmes soit < 0,1 % par an)^{5,73}.

Les recommandations de l'HAS et autres agences de régulation après les publications de la Women's Health Initiative indiquent qu'un traitement hormonal substitutif peut être pris par des femmes souffrant de symptômes significatifs liés à la ménopause ***à la dose efficace la plus faible possible et pendant la durée la plus courte possible***. Plusieurs études portant sur des doses faibles et ultra faibles ont désormais démontré que des régimes de traitement composés de 0,5 mg d'estradiol, 0,3 mg d'œstrogène équin conjugué et 14 µg d'estradiol transdermique réduisent efficacement et significativement les bouffées de chaleur/sueurs nocturnes⁷⁴⁻⁷⁶.

Un traitement hormonal substitutif par voie orale aggrave le risque thrombo-embolique (coagulation), mais on a des arguments pour penser que d'autres voies d'administration, comme les patchs et les gels, entraîneraient un risque moindre ou nul (non confirmé par une étude randomisée). Le type de progestatif pourrait également avoir une influence sur le risque⁷⁷. Toutefois, la prise d'un traitement hormonal substitutif qui n'est pas administré par voie orale doit être envisagée chez les femmes présentant des facteurs de risque de thrombose (obésité ou antécédents de troubles de la coagulation)^{7,77}.

La tibolone est un stéroïde de synthèse qui imite de façon sélective un traitement hormonal substitutif dans divers tissus et qui se révèle tout aussi efficace pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs⁷⁸ (Figure 3). Elle est moins susceptible d'accroître la densité ou la sensibilité mammaire. En outre, dans le cadre d'essais randomisés menés sur une durée de quatre ans maximum, elle n'a pas été associée à une hausse de cancers du sein ou de

thrombo-embolie, mais à une hausse des accidents vasculaires cérébraux chez les femmes de plus de 65 ans⁷⁹.

On a observé que les progestatifs seuls, tels que la norethistérone⁸⁰, le mégestrol⁸¹, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA)⁸² et la progestérone micronisée⁸³ réduisent les bouffées. Toutefois, il faut prendre en compte leur risque d'effets secondaires.

En règle générale, l'innocuité et l'efficacité à long terme des hormones stéroïdes soi-disant « bio-identiques » ou « naturelles » ne font pas l'objet de tests. Par conséquent, il faut éviter d'en prendre⁷. Les hormones « bio-identiques » fabriquées dans certaines régions ne sont pas soumises aux contrôles des autorités pharmaceutiques réglementaires dans de nombreux pays et les fabricants peuvent se dispenser de réaliser des tests de contrôle qualité, d'innocuité et d'efficacité de leurs produits.

Une prise en charge efficace des symptômes liés à la ménopause est synonyme de meilleure qualité de vie. Dans le cas de femmes symptomatiques qui commencent à prendre un traitement hormonal substitutif peu d'années après le début de la ménopause, les effets bénéfiques l'emportent sur les risques, en particulier lorsque le traitement hormonal substitutif peut être adapté à chaque femme⁷. Pour obtenir des informations plus récentes sur le traitement hormonal substitutif et la ménopause destinées au grand public, rendez-vous sur www.menopause.org.au/images/stories/public/docs/Menopause2011.pdf.

2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, IRSN et gabapentine

De nombreuses femmes choisissent de ne pas suivre de traitement hormonal substitutif pour les symptômes associés à la ménopause ou ce traitement leur est contre-indiqué. Une mauvaise connaissance des mécanismes à l'origine des symptômes vasomoteurs a limité l'élaboration de nouveaux traitements ciblés. Les traitements non hormonaux actuels émanent en grande partie d'observations accidentelles relatives à la réduction des bouffées de chaleur due à l'« effet secondaire » d'un médicament prescrit pour traiter d'autres pathologies.

Plusieurs préparations se sont révélées plus efficaces qu'un placebo pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs au cours d'essais contrôlés, randomisés et prospectifs. De

manière générale, ces préparations diminuent la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur de 50 à 60 %. Cette réduction semble acceptable à de nombreuses femmes qui souhaitent éviter de prendre des hormones. À titre de comparaison, une dose standard d'œstrogènes réduit les bouffées de chaleur de 80 à 90 %.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) servent à réduire la fréquence et la gravité des symptômes vasomoteurs⁸⁴. La desvenlafaxine (un IRSN) a été évaluée lors d'essais prospectifs randomisés contrôlés par placebo et les résultats ont été soumis à une approbation réglementaire⁸⁵⁻⁸⁷. Elle s'est révélée plus efficace contre les bouffées de chaleur que le placebo dans trois essais cliniques sur quatre⁸⁵⁻⁸⁷. Cet IRSN a entraîné une réduction de 65 % de la fréquence des symptômes vasomoteurs au cours de la 12^e semaine avec une dose de 100 mg par jour⁸⁵⁻⁸⁷. Le taux de réponse était de 50 % pour la desvenlafaxine contre 29 % pour le placebo, ce qui était significatif d'un point de vue statistique⁸⁶. Les nausées et les vomissements étaient jugés significatifs au cours de la première semaine de traitement à la desvenlafaxine (100 mg par jour). Il est apparu que l'utilisation d'un schéma posologique augmenté puis réduit lors de l'amorce et de l'interruption de la prise de desvenlafaxine réduisait les nausées et les vomissements apparus au début tout en réduisant les phénomènes de rebond à la fin de l'étude⁸⁵.

La mirtazapine, un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT₂, s'est révélée efficace contre les bouffées de chaleur chez des rongeurs⁸⁸. Chez des femmes atteintes d'un cancer du sein, elle a entraîné une réduction des bouffées de 50 % seulement lors d'un essai qui n'était pas contrôlé par placebo et le taux de non-observance du traitement a été élevé en raison des somnolences⁸⁹ qu'il a provoqué.

La venlafaxine, un IRSN administré en dose de 75 mg par jour sous forme de comprimé à libération prolongée, a permis de réduire l'évaluation subjective de la fréquence des bouffées ainsi que de leur gravité au quotidien chez un petit nombre de participantes⁹⁰. La fluoxétine et le citalopram n'ont pas amélioré les bouffées par rapport au placebo au cours d'une étude prospective⁹¹, tandis que l'efficacité de la paroxétine, de la venlafaxine, de la fluoxétine et de la sertraline était supérieure à celle du placebo dans le cadre d'un autre essai⁹².

Des essais cliniques portant sur un petit nombre de participantes ont démontré que la gabapentine, un agent antiépileptique agissant sur le système nerveux central, réduisait la

fréquence et la gravité des bouffées de chaleur par rapport au placebo^{93,94}. Ces deux essais se sont servis de la gabapentine sous forme titrée avec une dose de départ de 300 mg par jour pouvant atteindre jusqu'à 2 400 mg par jour. Un troisième essai sur la gabapentine comparée à de l'estradiol par voie transdermique a montré que les deux traitements amélioraient de manière identique la fréquence des bouffées dans les deux bras de l'étude⁹⁵. La gabapentine (300 mg trois fois par jour) réduisait aussi efficacement la fréquence et la gravité des symptômes vasomoteurs qu'un œstrogène à faible dose (Premarin 0,5 mg⁹⁶ ou un patch d'estradiol de 25 mg⁹⁵). La venlafaxine (75 mg à libération prolongée) n'a pas fait l'objet d'une comparaison directe, mais elle s'est avérée aussi efficace contre les symptômes vasomoteurs que la gabapentine et elle était mieux tolérée lors d'un essai croisé⁹⁷. Toutefois, l'observance était mauvaise à long terme par rapport à celle d'un traitement hormonal substitutif.

Les médicaments qui stimulent la 5-HT et la NE dans le cerveau ont un effet modéré sur le soulagement des symptômes vasomoteurs. La desvenlafaxine, approuvée pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs à une dose quotidienne de 100 mg au Mexique et en Thaïlande, permet de réduire plus efficacement les effets secondaires importants, principalement des nausées et des vomissements, ainsi que des étourdissements au cours de la première semaine de traitement en augmentant la posologie. Elle réduit également les symptômes d'abstinence tels que l'anxiété, la dépression et l'instabilité émotionnelle lors de l'arrêt du traitement en réduisant la posologie.

3. Traitements non hormonaux

Environ 50 % des femmes dans les pays développés choisissent de prendre des traitements en vente libre pour traiter les symptômes associés à la ménopause⁹⁸. La plupart ne sont pas des traitements hormonaux, mais certains, comme les « hormones bio-identiques », contiennent des stéroïdes surrénaliens et ovariens ; leur effet sera proportionnel sur les récepteurs stéroïdiens. Les femmes consultent des praticiens de médecine douce aussi souvent que leurs médecins de famille et consacrent un budget identique aux thérapies non conventionnelles et aux traitements pharmaceutiques (subventionnés). Les principaux sujets de préoccupation sont le gaspillage des ressources de santé, l'absence d'efficacité de ces composants et leurs effets nocifs potentiels.

Les traitements non hormonaux actuels prétendent réduire la fréquence et/ou la gravité des bouffées de chaleur associées à la ménopause. D'importants financements du National Institutes of Health des États-Unis et d'autres sources n'appartenant pas au milieu pharmaceutique ne sont pas parvenus à démontrer les effets bénéfiques des traitements en vente libre comparés à un placebo. En outre, l'innocuité de ces composants n'est pas prouvée. Des essais contrôlés et randomisés à grande échelle n'ont pas révélé que les phytoestrogènes, le trèfle des prés (red clover), l'isoflavone et le black cohosh étaient plus efficaces qu'un placebo pour réduire les bouffées de chaleur⁹⁹.

Tous les principaux organismes scientifiques, cliniques et réglementaires intervenant dans le domaine de la santé des femmes déconseillent la prescription et la prise de ces hormones.

Peu de données démontrent que la modification du comportement alimentaire, l'acupuncture ou l'exercice physique ont une incidence positive sur les bouffées de chaleur. Toutefois, ils peuvent améliorer l'humeur et la qualité de vie. L'exercice physique régulier, la perte de poids et le fait d'éviter les déclencheurs de bouffées (tels que la caféine ou la chaleur directe) peuvent permettre de réduire les bouffées ou leur impact¹⁰⁰. La méditation, la relaxation, le contrôle de la respiration et la thérapie cognitive comportementale semblent prometteurs. Des données récentes de niveau 1 ont montré qu'une thérapie basée sur la conscience peut être efficace et constituer une intervention bien tolérée pour traiter les bouffées¹⁰¹.

4. Méthodes de traitement alternatives

Les interventions psychologiques lors de la ménopause sont des pratiques destinées à soulager les symptômes grâce à leur effet sur le comportement, la compréhension et les processus cognitifs (mémoires, pensées) ou les émotions¹⁰². Les techniques d'intervention basées sur le comportement englobent une respiration rythmée (lente et profonde), la relaxation musculaire et la rétroaction biologique. Les deux premières sont des techniques basées sur la relaxation visant à contrecarrer l'activation sympathique élevée impliquée dans les bouffées de chaleur¹⁰³. La rétroaction biologique est généralement définie comme « un processus qui permet à un individu d'apprendre comment modifier son activité physiologique dans le but d'améliorer sa santé et ses performances » en se servant de mesures précises : ondes cérébrales, fonction cardiaque, respiration, activité musculaire et/ou température

cutanée¹⁰⁴. Lors d'un essai comparatif réalisé sur des femmes ménopausées en utilisant les réponses à la conduction cutanée, la respiration rythmée a permis de réduire fortement la fréquence des bouffées de chaleur, ce qui n'était pas le cas de la relaxation musculaire ou de la rétroaction biologique¹⁰⁵. L'effet de la *respiration rythmée* a été confirmé par les mêmes chercheurs dans le cadre d'une étude contrôlée par placebo, bien que les mesures des hormones étaient identiques (cortisol, noradrénaline, etc.)¹⁰⁶.

4.1. Acupuncture

L'effet de l'acupuncture sur les symptômes vasomoteurs a fait l'objet de nombreuses études, mais la qualité des essais est variable. Un examen détaillé de l'effet de l'acupuncture sur les symptômes vasomoteurs dans le cadre d'essais contrôlés et randomisés n'a pas démontré son efficacité¹⁰⁷. Une revue Cochrane¹⁰⁸ n'a signalée aucune modification des symptômes vasomoteurs lors d'un essai contrôlé et randomisé destiné à comparer l'acupuncture réelle et simulée¹⁰⁹. Un essai contrôlé, randomisé et multicentrique réalisé sur 267 femmes a révélé une amélioration importante et régulière des symptômes vasomoteurs, des symptômes du sommeil et des symptômes somatiques chez des femmes traitées par acupuncture avec des conseils de soins autoadministrés, comparés à des soins autoadministrés uniquement¹¹⁰. L'acupuncture peut donc améliorer les symptômes climateriques, mais il est nécessaire de réaliser des essais cliniques de qualité.

4.2. Bloc du ganglion stellaire

Le ganglion stellaire est un ganglion sympathique situé juste au-dessous de l'artère sous clavière ; une intervention pratiquée sur ce ganglion a plusieurs applications cliniques. Le bloc du ganglion stellaire à l'aide d'un anesthésique local permet de traiter une douleur chronique médiée par le sympathique ; le bloc chirurgical du ganglion stellaire diminue l'hyperhydrose des mains, et l'acupuncture du ganglion stellaire à l'aide d'aiguilles est utilisée dans la médecine chinoise traditionnelle pour réduire les symptômes médiés par le sympathique. Le ganglion stellaire est directement relié au cortex insulaire du cerveau, qui est très actif lors de la survenue de bouffées de chaleur¹¹¹. La carence en œstrogènes entraîne des concentrations élevées du facteur de croissance nerveuse (FCN) qui provoque la stimulation du nerf sympathique dans le cortex et des concentrations de noradrénaline

élevées. Ces changements, qui engendrent une hausse de noradrénaline, déclenchent les bouffées de chaleur chez les rats. Le blocage du ganglion stellaire réduit le facteur de croissance nerveuse (NGF), inversant ainsi le processus qui provoque les bouffées¹¹².

Une étude pilote menée pendant 12 semaines chez 13 patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des bouffées de chaleur sévères a démontré une baisse importante et rapide de la fréquence des bouffées. En outre, les bouffées très sévères ont presque complètement disparu. Les mêmes résultats ont été constatés dans le cas des réveils nocturnes¹¹³. Un suivi réalisé après 37 à 42 semaines a montré que dix patientes nécessitaient un autre bloc 11 semaines environ après la première intervention ; la diminution des symptômes restait très importante¹¹⁴. Les complications liées au bloc du ganglion stellaire comprennent la paralysie oculosympathique (syndrome de Claude Bernard-Horner), l'injection artérielle ou intraveineuse de l'agent anesthésique, le pneumothorax et la paralysie des cordes vocales. La radiofréquence pulsée peut entraîner une lésion plus durable du ganglion stellaire et n'est pas associée au syndrome de Claude Bernard-Horner¹¹⁵.

Pour résumer, les interventions basées sur la relaxation comprenant une respiration rythmée sont efficaces pour la prise en charge des bouffées de chaleur. Elles sont sûres et peuvent être utilisées sur des femmes pour qui l'hormonothérapie est contre-indiquée. L'acupuncture peut améliorer les symptômes climatériques ; les femmes pour qui l'hormonothérapie est contre-indiquée peuvent l'essayer. Le bloc du ganglion stellaire peut être un traitement utile contre les bouffées de chaleur dans des cas extrêmes, lorsque l'hormonothérapie est contre-indiquée. Il est nécessaire de réaliser des essais contrôlés à plus grande échelle pour quantifier son effet sur les symptômes vasomoteurs et évaluer son innocuité à long terme.

4.3. Techniques de relaxation

Les thérapies de relaxation, y compris les thérapies esprit-corps et comportementales telles que l'exercice physique, la respiration, la relaxation musculaire progressive, la gestion du stress et la sensibilisation à la ménopause, ont été testées pour soulager les symptômes vasomoteurs.

De nombreuses thérapies non conventionnelles, telles que les massages, l'aromathérapie, le yoga et la thérapie ayurvédique ont également été testés. Il existe peu d'études de qualité démontrant leur efficacité. Or, il est nécessaire de réaliser d'autres essais contrôlés et

randomisés pour évaluer l'effet de ces thérapies. Les différences ethniques, les causes et les phases de la ménopause empêchent également de comparer ces thérapies de manière fiable. Les femmes qui souffrent de symptômes vasomoteurs légers peuvent prendre des traitements dont l'efficacité est limitée, telles que les thérapies de relaxation et les thérapies esprit-corps, comme l'a suggéré la North American Menopause Society¹¹⁶. Les thérapies comportementales et esprit-corps destinées à traiter les symptômes vasomoteurs ont été étudiées au cours d'une méta-analyse¹¹⁷. Seuls neuf essais remplissaient les critères d'inclusion pour cette méta-analyse sur un grand nombre d'essais menés sur ces thérapies. L'analyse portait sur l'exercice physique, la relaxation/respiration, la relaxation musculaire progressive, la relaxation audio, la gestion du stress, la sensibilisation à la ménopause et les services de conseil. La qualité de quatre des neuf essais était mauvaise ; les autres études n'ont pas démontré d'amélioration importante des symptômes.

La science immémoriale du yoga a fait l'objet d'études pour de nombreux troubles médicaux. Une revue systématique portant sur l'effet du yoga¹¹⁸ sur les symptômes associés à la ménopause a conclu qu'il existe trop peu de preuves de son efficacité. Il est nécessaire d'effectuer des recherches plus approfondies pour déterminer si le yoga offre des avantages particuliers dans le traitement de ces symptômes¹¹⁸.

5. Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (SERM)

Les SERM sont des agonistes ou des antagonistes des récepteurs d'œstrogènes (RE), en fonction du niveau d'expression des protéines corégulatrices présentes dans le tissu cible. Les SERM idéaux offrent une protection contre les fractures, empêchent les cancers du sein positifs aux récepteurs d'œstrogènes, font disparaître les symptômes vasomoteurs, fournissent une protection cardiovasculaire, conservent l'atrophie du vagin et de la vessie et évitent la stimulation de l'endomètre. *L'un des effets de classe de tous les SERM récents est leur incapacité à faire disparaître les symptômes vasomoteurs.* Ils peuvent même les aggraver lorsqu'on les compare à un placebo. Un rapport récent indique qu'un plus grand nombre de patientes ($p < 0,001$) traitées avec du bazédoxifène ($n = 245$ ou 23 %) ont souffert de bouffées de chaleur par rapport à celles prenant un placebo ($n = 124$ ou 6,6 %). La plupart des bouffées étaient légères ou modérées et n'ont pas entraîné une sortie de l'étude¹¹⁹.

Ces résultats restreignent l'usage des SERM à des patientes ne souffrant pas de ménopause prématurée, car celle-ci est synonyme d'importants symptômes vasomoteurs. Le bazédoxifène offre une meilleure protection de l'endomètre que les autres SERM. Cela pourrait permettre d'associer le bazédoxifène aux œstrogènes équinés afin d'éviter les effets négatifs des œstrogènes sur l'endomètre et le sein, tout en faisant disparaître les symptômes vasomoteurs et en conservant la trophicité vaginale et la densité minérale osseuse¹²⁰.

6. Rôle du placebo

Les dispositifs de surveillance de la conduction cutanée, visant à mesurer objectivement les bouffées de chaleur, sont très prometteurs dans le cadre d'essais cliniques sur les symptômes vasomoteurs chez les femmes. Des essais cliniques récents indiquent que les études ouvertes sur les bouffées de chaleur associées à la ménopause comportent un effet placebo important. Certaines études précoces signalent un effet placebo compris entre 10 et 36 %, mais les effets peuvent s'élever à 63 % dans des essais cliniques sur une année⁹⁹.

Les études s'appuyant sur des dispositifs de mesure de la conduction cutanée en ambulatoire destinés à quantifier objectivement les bouffées de chaleur physiologiques démontrent que, les femmes sous-estiment le nombre de véritables bouffées de 50 %^{121,122}. Ces résultats soulèvent des questions sur la validité des bouffées signalées par la patiente comme indice de fréquence des bouffées physiologiques. Une étude a démontré que les troubles de la mémoire chez les femmes étaient liés aux bouffées objectives et non subjectives¹²³. Des essais cliniques se basant à la fois sur des mesures subjectives et objectives des bouffées démontrent également que les mesures objectives sont remarquablement peu sensibles à l'effet placebo^{123,124}. Ainsi, dans un essai clinique contrôlé par placebo sur le black cohosh, le trèfle des prés et les œstrogènes équinés/acétate de médroxyprogestérone, les bouffées subjectives diminuaient de façon importante au début de l'étude et un an après dans l'ensemble des groupes. Toutefois, l'ampleur du changement en nombre de bouffées objectives au début de l'étude et un an après était de 0 % pour le groupe placebo ; la corrélation entre le nombre de bouffées objectives au début de l'étude et un an après dans le groupe placebo était de 0,98 %¹²³. Bien que les bouffées subjectives puissent être considérées comme plus pertinentes d'un point de vue clinique que les bouffées objectives, un essai clinique a signalé des améliorations en matière de qualité de vie, de fatigue et de qualité de

sommeil uniquement chez les femmes avec une baisse d'au moins 50 % des bouffées objectives¹²⁴.

Pour résumer, l'ampleur de l'effet placebo révélé au cours d'essais cliniques portant sur les bouffées de chaleur et la tendance à sous-estimer les véritables bouffées de la part des femmes souligne les avantages d'une évaluation des bouffées objectives à l'aide de dispositifs de surveillance de la conduction cutanée en ambulatoire ou d'un enregistreur de bouffées hygrométrique miniature dans le cadre d'essais cliniques¹²⁵.

BOUFFÉES NON ASSOCIÉES À LA MÉNOPAUSE OU À UNE CARENCE EN ŒSTROGÈNES CHEZ LES FEMMES

Les femmes ressentent couramment des bouffées et celles-ci demeurent une grande source de préoccupation et de gêne. Les origines des bouffées qui ne sont pas associées à la ménopause ou à une carence en œstrogènes sont multiples. Il est important d'écarter ces causes, en particulier chez les femmes qui tendent à manifester des symptômes plus atypiques et/ou sont réfractaires aux traitements destinés à traiter les bouffées, décrits dans les autres sections.

On peut distinguer deux catégories de bouffées. La plus courante comprend l'activation du système autonome, les bouffées sont dites thermorégulatrices. Elle se manifeste à la fois par des bouffées (rougeurs dues à la vasodilatation) et une diaphorèse (mécanisme de dissipation de la chaleur). La seconde catégorie se traduit principalement par une vasodilatation et des rougeurs. Elle est due à des substances vasoactives endogènes ou exogènes. Le tableau 2 répertorie les principales causes de bouffées autonomes et vasodilatatrices¹²⁶.

Les bouffées autonomes, qui comprennent les bouffées habituellement associées à la ménopause, peuvent provenir de plusieurs phénomènes courants tels que l'exercice physique, la fièvre, l'exposition à la chaleur, y compris des aliments et des boissons, des bouffées d'ordre émotionnel et des troubles neurologiques. La dernière de ces catégories est vaste. Elle nécessite des recherches neurologiques approfondies si les bouffées autonomes ne peuvent pas être expliquées autrement. Cette catégorie comprend les tumeurs qui compriment le troisième ventricule, une lésion de la moelle épinière, certains types d'épilepsie et de céphalées, la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques.

Les bouffées médiées par la vasodilatation comprennent les troubles cutanés, tels que la rosacée et des médicaments (nitroglycérine, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 tels

que le sildénafil, les inhibiteurs calciques comme la nifédipine, l'acide nicotinique, la calcitonine, les opiacés, les médicaments cholinergiques, les produits de contraste, la vancomycine, l'amphotéricine B, certains agents chimiothérapeutiques et le tamoxifène). Certains aliments peuvent également provoquer des bouffées vasodilatatrices s'ils contiennent de la capsaïcine (présente dans les piments de Cayenne), du nitrate de sodium ou des sulfites. Le glutamate monosodique est une substance bien connue susceptible de provoquer des bouffées vasodilatatrices. Il se trouve souvent dans des plats chinois, bien que cette cause puisse être surévaluée, comme cela a été étudié dans des essais contrôlés par placebo¹²⁷. L'alcool peut provoquer des bouffées chez les individus présentant une carence en aldéhyde déshydrogénase, ce qui est fréquent chez les Asiatiques¹²⁸. Cela peut se produire lorsque l'alcool est associé à du disulfirame, des sulfonyles, du métronidazole, du kétoconazole, de la griséofulvine ainsi qu'à d'autres médicaments.

Les principales causes de bouffées vasodilatatrices, qui ne peuvent être écartées uniquement en raison des antécédents et qui justifient des recherches, comprennent le syndrome carcinoïde¹²⁹ dû à l'excès de sérotonine. Il peut être diagnostiqué si la concentration urinaire d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) de la patiente est élevée sur 24 h. La mastocytose provoque la libération d'histamine ; les prostaglandines, les narcotiques et l'aspirine peuvent précipiter des symptômes. Un phéochromocytome peut entraîner des bouffées. Il est associé à de l'hypertension, souvent au cours de « crises »¹³⁰. Il peut être écarté grâce à un dosage urinaire des catécholamines et des métanéphrines normetanéphrine. Le carcinome médullaire de la thyroïde qui provoque la libération de la calcitonine peut entraîner des bouffées vasodilatatrices comme cela arrive parfois avec une simple hyperthyroïdie. Une tumeur pancréatique rare libérant un polypeptide intestinal vasoactif (VIP) peut entraîner des bouffées associées à des diarrhées aqueuses et à une hypokaliémie. Parmi les causes rares de bouffées vasodilatatrices, on trouve l'hypernéphrome, le syndrome de chasse (intestinale), la sarcoïdose et le cancer bronchique.

L'enquête clinique comprend les antécédents détaillés et un examen physique afin de déterminer si les bouffées sont autonomes ou seulement vasodilatatrices. Dans le cas de bouffées autonomes qui ne s'expliquent pas facilement en raison des antécédents, il faut envisager un examen neurologique. Toutes les patientes devraient subir une prise de sang

afin d'obtenir une numération formule sanguine ainsi que des tests hépatiques et thyroïdiens. Les bouffées vasodilatatrices qui sont souvent associées à des symptômes gastro-intestinaux justifient un dosage urinaire sur urines de 24 h d'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA), un dosage de l'histamine, de la prostaglandine D2 et de la tryptase sérique pour écarter un syndrome carcinoïde et une mastocytose systémique, un dosage urinaire des catécholamines et de métanéphrines pour écarter un phéochromocytome, en particulier si la patiente souffre également d'hypertension et de tachycardie. S'il est impossible de déterminer l'origine des bouffées, les causes les plus rares peuvent être écartées à l'aide d'une échographie rénale (hypernéphrome), d'une analyse sérique des polypeptides intestinaux vasoactifs (Vipome), d'un dosage de la calcitonine (carcinome médullaire de la thyroïde) et d'une IRM thoracique (cancer bronchique).

CONCLUSIONS

Les symptômes vasomoteurs sont répandus chez toutes les femmes, quelles que soient leurs origines culturelles et ethniques. Les symptômes vasomoteurs modérés à sévères ont une incidence négative sur la qualité de vie des femmes. Ces symptômes sont associés à des taux réduits d'estradiol, ***bien qu'il n'existe aucune corrélation entre les taux d'estradiol et la disparition des bouffées de chaleur.*** Les neurotransmetteurs du système nerveux central peuvent être impliqués dans les modifications de la zone thermoneutre dans le centre thermorégulateur du cerveau. Ainsi, de faibles changements de la température centrale du corps entraînent des modifications importantes dans le système nerveux central et donnent lieu à des bouffées de chaleur.

Un traitement hormonal substitutif réduit efficacement la fréquence et la gravité des bouffées de chaleur par rapport à un placebo. Il constitue le traitement optimal et standard contre les bouffées de chaleur/sueurs nocturnes.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et/ou les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et la gabapentine se sont avérés relativement efficaces par rapport à un placebo, mais la réduction globale des bouffées n'est pas aussi importante que dans le cas d'une hormonothérapie.

Des agents non hormonaux en vente libre n'ont aucune efficacité démontrée par rapport à un placebo. La réponse à un traitement à l'étude est fortement compromise par l'évaluation

subjective individuelle de l'amélioration des bouffées. La réduction peut atteindre 50 % dans le cas d'un placebo. Toutefois, un suivi objectif des bouffées de chaleur dans le cadre d'essais cliniques montre une amélioration importante grâce à la prise d'hormones tandis que l'effet du placebo est réduit au minimum. Les bouffées de chaleur peuvent être associées à des maladies cardiovasculaires et à un cancer du sein, mais il n'est pas possible de se prononcer définitivement à ce sujet, car les études ne sont pas confirmées, mais ouvrent le débat.

Conflit d'intérêt Les contributeurs n'ont signalé aucune association ou relation financière avec une entreprise pharmaceutique, à l'exception d'accords consultatifs, d'honoraires pour intervenir lors de réunions scientifiques et d'un soutien à la recherche. Les détails concernant toutes les communications ont été mis à jour et sont archivés au secrétariat de l'IMS.

Source de financement Les coûts de publication de cet article ont été pris en charge dans leur intégralité par les fonds de l'International Menopause Society.

Références

1. Voda AM. Climacteric hot flash. *Maturitas* 1981;3:73–90
2. 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
3. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, *et al.* Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric* 2006;9:49–58
4. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14
5. 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
6. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, *et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1–66
7. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302–20
8. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197–214
9. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419–28

10. Genazzani AR, Schneider HP, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369–75
11. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, *et al.* Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–74
12. Chedraui P, Blumel JE, Baron G, *et al.* Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323–9
13. Lam PM, Leung TN, Haines C, Chung TK. Climacteric symptoms and knowledge about hormone replacement therapy among Hong Kong Chinese women aged 40–60 years. *Maturitas* 2003;45:99–107
14. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1996;65:1141–4
15. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:66–70
16. Freedman R, Woodward S. Elevated alpha 2-adrenergic responsiveness in menopausal hot flashes: pharmacologic and biochemical studies. In Lomax P, Schönbaum E, eds, *Thermoregulation: The Pathophysiological Basis of Clinical Disorders*. Basel: Karger, 1992:6–9
17. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1990;76:573–8
18. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006;13:576–83
19. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL. Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011;18:897–900
20. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:97–103
21. Ginsburg J, Swinhoe J, O'Reilly B. Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:925–30
22. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Enhanced peripheral vascular reactivity seen in flushing women is altered by treatment with venlafaxine. *Climacteric* 2011;14(Suppl 1):87 (Abstr)
23. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R37–46
24. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):S157–61
25. Zhang YH, Yamada K, Hosono T, Chen XM, Shiosaka S, Kanosue K. Efferent neuronal organization of thermoregulatory vasomotor control. *Ann NY Acad Sci* 1997;813:117–22
26. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003;78:603–12
27. Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77:487–90
28. Schindler AE, Muller D, Keller E, Goser R, Runkel F. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. *Arch Gynecol* 1979;227:341–7

29. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flashes. *Maturitas* 2000;36:155–64
30. Quan N, Xin L, Blatteis CM. Microdialysis of norepinephrine into preoptic area of guinea pigs: characteristics of hypothermic effect. *Am J Physiol* 1991;261:R378–85
31. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117–25
32. Quan N, Xin L, Ungar AL, Blatteis CM. Preoptic norepinephrine-induced hypothermia is mediated by alpha 2-adrenoceptors. *Am J Physiol* 1992;262:R407–11
33. Clark WG, Lipton JM. Changes in body temperature after administration of adrenergic and serotonergic agents and related drugs including antidepressants. II. *Neurosci Biobehav Rev* 1986;10:153–220
34. Sipe K, Leventhal L, Burroughs K, Cosmi S, Johnston GH, Deecher DC. Serotonin 2A receptors modulate tail-skin temperature in two rodent models of estrogen deficiency-related thermoregulatory dysfunction. *Brain Res* 2004;1028:191–202
35. Roelands B, Goekint M, Heyman E, *et al.* Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. *J Appl Physiol* 2008;105:206–12
36. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70:332–7
37. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000;74:20–3
38. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, *et al.* Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155–8
39. 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
40. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009;12:3–15
41. 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
42. Hunter M, Rendall M. Biopsychosociocultural perspectives on menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:261–74
43. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264–72
44. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47
45. Rand KL, Otte JL, Flockhart D, *et al.* Modeling hot flashes and quality of life in breast cancer survivors. *Climacteric* 2011;14:171–80
46. Carpenter JS. The Hot Flash Related Daily Interference Scale: a tool for assessing the impact of hot flashes on quality of life following breast cancer. *J Pain Symptom Management* 2001;22:979–89
47. Hunter MS, Liao KL. A psychological analysis of menopausal hot flashes. *Br J Clin Psychol* 1995;34:589–99

48. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, *et al.* Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463–73
49. Sievert LL, Obermeyer CM, Price K. Determinants of hot flashes and night sweats. *Ann Hum Biol* 2006;33:4–16
50. Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, *et al.* Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psychooncology* 2004;13:769–78
51. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flashes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol/Haematol* 2006;57:63–77
52. Rendall MJ, Simonds LM, Hunter MS. The Hot Flush Beliefs Scale: a tool for assessing thoughts and beliefs associated with the experience of menopausal hot flashes and night sweats. *Maturitas* 2008;60:158–69
53. Hunter M, Ayers B, Smith M. The Hot Flush Behavior Scale: a measure of behavioral reactions to menopausal hot flashes and night sweats. *Menopause* 2011 June 24. Epub ahead of print
54. Hunter MS, Mann E. A cognitive model of menopausal hot flashes and night sweats. *J Psychosom Res* 2010;69:491–501
55. Hunter MS, Coventry S, Hamed H, Fentiman I, Grunfeld EA. Evaluation of a group cognitive behavioural intervention for women suffering from menopausal symptoms following breast cancer treatment. *Psychooncology* 2009;18:560–3
56. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, *et al.* Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492–8
57. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, *et al.* Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199–206
58. Thurston R, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18:352–8
59. Allison M, Manson JE, Aragaki A, *et al.* Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:1136–45
60. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, *et al.* Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:603–10
61. Huang Y, Malone KE, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Li CI. Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:379–88
62. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Maturitas* 2007;57:120–31
63. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flashes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88:437–42
64. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982;59:403–7
65. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:1143–8

66. Crandall C, Palla S, Reboussin BA, Ursin G, Greendale GA. Positive association between mammographic breast density and bone density. *Breast Cancer Res* 2005;7:R922–8
67. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf* 2005;28:1085–100
68. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005;6:687–95
69. Hickey M, Emery LI, Gregson J, Doherty DA, Saunders CM. The multidisciplinary management of menopausal symptoms after breast cancer: a unique model of care. *Menopause* 2011;17:727–33
70. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc* 2009;7:112–23.
71. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2004:CD002978
72. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2000:CD001018
73. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
74. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–31
75. Bachmann GA, Schaefors M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:770–9
76. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with the lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065–79
77. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S26–9
78. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114:1522–9
79. MacLennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric* 2011;14:409–16
80. Paterson MEL. A randomized double-blind cross-over trial into the effect of norethisterone on climacteric symptoms and biochemical profiles. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:464–72
81. Farish E, Barnes JF, O'Donoghue F, *et al.* The role of megestrol acetate as an alternative to conventional hormone replacement therapy. *Climacteric* 2000;3:125–34
82. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, *et al.* Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006;24:1409–14
83. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for vasomotor symptoms: a 12-week randomized, masked placebo-controlled trial in healthy, normal-weight women 1-LO years since final menstrual flow. Presented at ENDO 2010, Abstract S19-2

84. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):115–20
85. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:172 e1–10
86. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:77–87
87. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:238 e1–10
88. Pawlyk AC, Cosmi S, Alfinito PD, Maswood N, Deecher DC. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation. *Brain Res* 2006;1123:135–44
89. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, *et al.* Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J* 2007;13:490–5
90. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161–6
91. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom 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
92. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Iyengar M, *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831–7
93. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Jr, *et al.* Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41–8
94. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause* 2003;10:214–17
95. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flashes. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:333–7
96. 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
97. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831–7
98. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Prev Med* 2002;35:166–73
99. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, *et al.* Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:1156–66
100. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010;66:333–43

101. Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E, Leung K, Churchill L, Olendzki N. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause* 2011;18:611–20
102. Towey M, Bundy C, Cordingley L. Psychological and social interventions in the menopause. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:413–17
103. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005;124–30S
104. What is biofeedback? Consensus definition from Association for Applied Psychophysiology and biofeedback, May 18, 2008. Retrieved 22 February, 2010. <http://www.aapb.org>
105. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:436–9
106. Freedman RR, Woodward S, Brown B, *et al.* Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 1995;2:211–18
107. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2009;12:16–25
108. Rada G, Capurro D, Pantoja T, *et al.* Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004923. DOI:10.1002/14651858.CD004923.pub2
109. Deng G, Vickers AJ, Yeung KS, *et al.* Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5584–90
110. Borud EK, Alraek T, White A, *et al.* The acupuncture on hot flashes among menopausal women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:484–93
111. Freedman RR, Benton MD, Genik RJ, *et al.* Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85:674–678
112. Lipov EG, Lipov S, Joshi JR, *et al.* Stellate ganglion block may relieve hot flashes by interrupting the sympathetic nervous system. *Med Hypotheses* 2007;69:758–63
113. Lipov EG, Jaydeep RJ, Sanders S, *et al.* Effects of stellate-ganglion block on hot flashes and night awakenings in survivors of breast cancer: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9:523–32
114. Lipov EG, Joshi JR, Xie H, *et al.* Updated findings on the effects of stellate-ganglion block on hot flashes and night awakenings. Reflection and Reaction. *Lancet Oncol* 2008;9:819–20
115. van Boxem K, van Eerd M, Brinkhuize T, *et al.* Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence. *Pain Pract* 2008;8:385–93
116. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11–33
117. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453–65
118. Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009;16:602–8

119. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, *et al.* Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567–76
120. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, *et al.* Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025–38
121. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:591–8
122. Carpenter J, Azzouz F, Monahan P, Storniolo A, Ridner S. Is sternal skin conductance monitoring a valid measure of hot flash intensity or distress? *Menopause* 2005;12:512–19
123. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, *et al.* Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1167–77
124. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12:124–35
125. Freedman RR, Wasson S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril* 2007;88:494–6
126. Wilkin JK. The red face: flushing disorders. *Clin Dermatol* 1993;11:211–23
127. Geha RS, Beiser A, Ren C, *et al.* Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 2000;130:1058–62S
128. Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics* 2004;5:1037–48
129. Ray D, Williams G. Pathophysiological causes and clinical significance of flushing. *Br J Hosp Med* 1993;50:594–8
130. Izikson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:193–208

Table 1 ⁹prévalence des bouffées de chaleur en fonction des zones géographiques

| <i>Zone géographique</i> | <i>n</i> | <i>Age (années)</i> | <i>Pourcentage de femmes avec bouffées de chaleur</i> |
|----------------------------------|----------|---------------------|---|
| Europe ¹⁰ | 4200 | 45–60 | 74 |
| Amerique du Nord ¹¹ | 3302 | 42–52 | Symptômes dans les 2 derniers mois Hispaniques: 49 Africaines-Américaines: 46–45 Caucasiennes: 37 Japonaise-Américaines: 34 Chinoise-Américaines: 29 |
| Latino-Américaines ¹² | 409 | 40–59 | 68.9 |
| Asie ¹³ | 1028 | 40–65 | 63.1 |

Table 2 Diagnostic différentiel des bouffées vasodilatatrices et autonomes

| <i>Bouffées autonomes</i> <i>(bouffées thermorégulatrices, incluant les bouffées de la ménopause)</i> | <i>Bouffées vasodilatatrices</i> |
|---|--|
| Exercice | Rosacée |
| Fièvre/exposition à la chaleur | Hyperthyroïdie |
| Emotion | Médicaments (e.g. inhibiteurs calciques, acide nicotinique) |
| Neurologiques (CNS tumeurs, épilepsie, lésion moelle épinière, certaines céphalées, Parkinson, sclérose en plaque) | Certains aliments (piments) |
| | Alcool (déficit enzymatique ou association médicamenteuse) |
| | Syndrome carcinoïde |
| | Mastocytose |
| | Pheochromocytome |
| | Carcinome médullaire de la thyroïde |
| | Rarement (VIPome, cancer rénal à cellules claires, Dumping syndrome, sarcoïdose, carcinome bronchique) |

Figure 1 (a) élévations de la température du noyau central (T_c) avec réduction de la zone thermoneutre déclenche les bouffées de chaleur chez les femmes symptomatiques ménopausées (b) les facteurs influençant la zone neutre : SSRI, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; 5-HT, sérotonine; NS, sueurs nocturnes

Figure 2a Small core body temperature (T_c) elevations acting within a reduced thermoneutral zone trigger hot flushes (HF) in symptomatic postmenopausal women

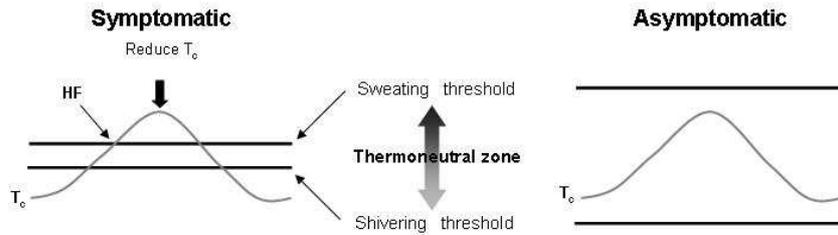


Figure 2b. Factors that influence the thermoneutral zone

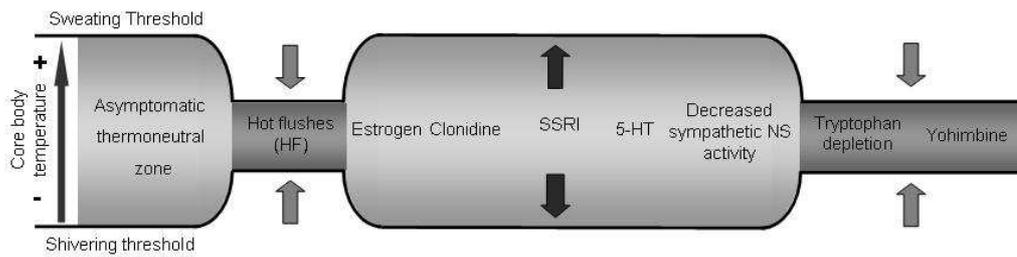


Figure 2 un modèle cognitif pour les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. QOL, quality of life

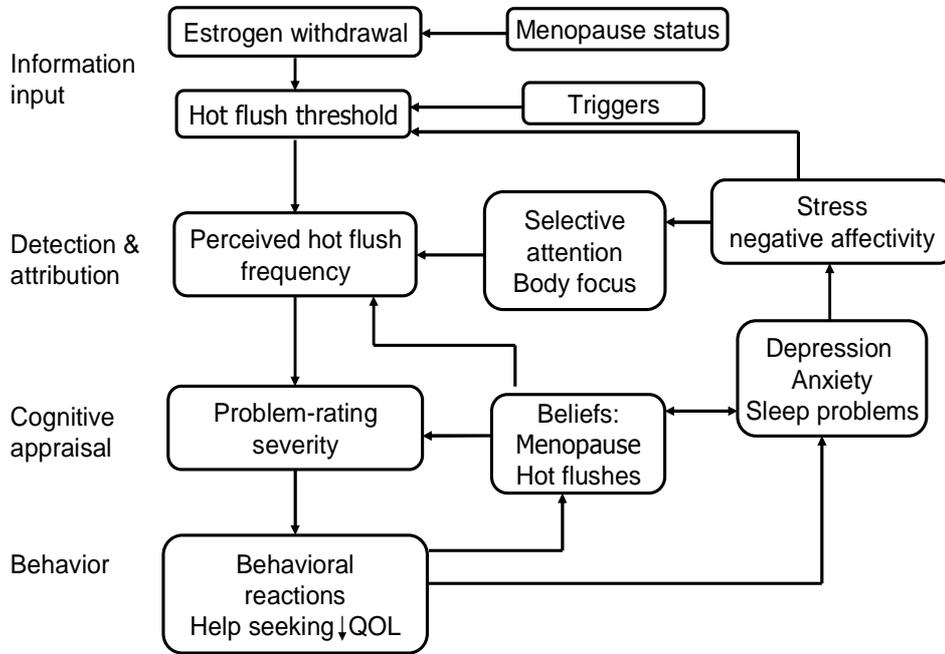


Figure 3 Réduction des symptômes vasomoteurs avec le THM (estradiol/norethisterone acetate, E2/NETA) ou la tibolone⁷⁸

