

► La ménopause correspond à l'arrêt permanent des menstruations, résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. Elle est connue depuis l'Antiquité, mais ce n'est qu'au début du XIX^e siècle que le terme « ménopause » apparaît. Au fil des âges, la perception de la ménopause a toujours revêtu une dimension culturelle et sociologique, différente selon les pays et les ethnies. Progressivement, à partir de la seconde moitié du XX^e siècle, la mise en évidence des liens entre la carence en œstrogène et la dégradation de la qualité de vie, avec l'augmentation de certaines maladies, telles que l'ostéoporose ou les risques cardiovasculaires, a ouvert la voie à une médicalisation de cette période de la vie des femmes, qui demeure, encore aujourd'hui, l'objet de débats passionnés.

Les bouffées vasomotrices, communément appelées bouffées de chaleur, constituent l'une des principales manifestations fonctionnelles liées à la carence en œstrogène induite par l'arrêt de l'activité ovarienne. Leur physiopathologie demeure encore mal connue, bien que des progrès récents aient permis d'identifier le rôle de certains neuro-médiateurs dans la régulation de la thermorégulation, avec, sous l'effet de la chute de l'œstradiol, une réduction de la zone de neutralité thermique. ◀

La ménopause est une étape physiologique incontournable de la vie de toutes les femmes. Elle a été définie en 1996 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme un arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte de l'activité folliculaire ovarienne. Ses conséquences en sont d'une part l'arrêt des possibilités de procréation et d'autre part, une carence hormonale, notamment en œstrogènes dont l'expression clinique la plus caractéristique est l'arrêt des menstruations. C'est cette carence hormonale qui est à l'origine du syndrome

Ménopause

Comprendre la ménopause. Physiopathologie des bouffées de chaleur

Florence Trémollières



Centre de Ménopause,
Hôpital Paule de Viguier,
CHU Toulouse, Toulouse, France.
tremollieres.f@chu-toulouse.fr

climatérique avec comme symptômes majeurs, les classiques bouffées de chaleur ou les sueurs nocturnes entraînant des troubles du sommeil qui vont impacter plus de deux femmes sur trois en début de ménopause, voire dès les premiers signes du vieillissement ovarien.

L'âge moyen de survenue de la ménopause, en Europe et en Amérique du Nord, se situe entre 50 et 52 ans et est resté relativement stable au travers des âges. Une variabilité peut être observée dans certaines sociétés, notamment en Asie, avec des âges physiologiques moyens aux alentours de 47 ans. Cet âge de ménopause est influencé par des facteurs génétiques qui restent mal connus (prédisposition familiale de l'âge de de la ménopause) [1], ou par des facteurs liés au mode de vie, en particulier le tabagisme, qui est responsable d'une anticipation de l'âge de la ménopause d'environ deux ans, en moyenne [2]. Certaines interventions médicales (annexectomie¹, chirurgies pelviennes, chimiothérapie, radiothérapie pelvienne) exercent également une influence sur l'âge de la survenue de la ménopause.

La France compte, en 2024, plus de 17 millions de femmes de plus de 45 ans, dont plus de 15 millions sont ménopausées. Chaque année, environ 500 000 femmes débutent leur ménopause.

La ménopause à travers les cultures et l'histoire

Si la ménopause correspond à une étape physiologique, elle ne peut être réduite à sa seule dimension biologique. Au travers des âges, elle a toujours revêtu une dimension culturelle et sociologique qui

Vignette (© Freepik)

¹ L'annexectomie est l'ablation chirurgicale d'une trompe de Fallope et de l'ovaire correspondant.

est différente selon les pays et les ethnies [3]. Tantôt perçue comme l'entrée dans la période du vieillissement, tantôt comme une libération, notamment pour les féministes américaines, la perception de la ménopause a considérablement varié au fil du temps et selon les sociétés, influençant la manière dont les femmes vivent cette transition. L'exemple le plus souvent mis en avant est l'absence de reconnaissance par la société japonaise de la ménopause en tant que phénomène biologique spécifique. Le terme même de ménopause n'existe pas au Japon, le mot *konenki*, qui s'en rapproche, servant plus à désigner toutes les transitions du cycle de vie chez les hommes comme chez les femmes et quel que soit leur âge [4]. Il est de plus d'avis que les Japonaises n'éprouvent pas de bouffées de chaleur, ou tout au moins ne s'en plaignent pas, même si cette absence de perception répond plus à des normes culturelles et sociales. Du reste, au cours de ces dernières années, la plus grande ouverture du monde japonais à la culture occidentale a fait que de plus en plus de femmes japonaises osent se plaindre de leurs bouffées de chaleur et que certains médecins japonais commencent à médicaliser la *konenki*. Dans d'autres sociétés, notamment en Afrique, la ménopause va conférer aux femmes un nouveau statut social leur permettant d'exercer un certain nombre des fonctions interdites aux femmes en âge de procréer [5].

Il est certain, par ailleurs, que l'augmentation significative de l'espérance de vie des femmes, depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, a contribué, dans toutes les sociétés occidentales, à mettre en lumière les conséquences de la carence en œstrogènes sur la santé, ouvrant, de fait, la voie à une médicalisation qui n'est pas toujours acceptée par toutes et tous. En particulier, aux États-Unis, la ménopause a été abordée principalement sous l'angle de la médicalisation hormonale, ce qui a été à l'origine de luttes politiques et sociétales souvent soutendues par des intérêts financiers importants.

D'un point de vue historique, rappelons que le phénomène de la ménopause, identifiée au travers de la cessation des menstruations, est connu depuis l'Antiquité. Cependant, ce n'est réellement qu'à partir du milieu du XIX^e siècle que le terme ménopause apparaît. Les premiers écrits d'Hippocrate évoquent bien la cessation des règles vers l'âge de 50 ans associée à une transformation du corps féminin, mais sans connotation pathologique marquée, d'autant que l'espérance de vie des femmes à cette époque faisait que très peu de femmes atteignaient cet âge. Au Moyen Âge et au cours de la Renaissance, c'est essentiellement au travers de la perte de fécondité et, par conséquent, de la disparition de la féminité que la ménopause est reconnue. Au lendemain des Lumières, les traités sur « les maladies des femmes » abondent avec un intérêt qui se concentre essentiellement sur l'arrêt des menstruations [6]. Les premiers écrits consacrés à la ménopause sont publiés en Angleterre en 1776, traduits en français dès 1788 sous le titre *Conseils aux femmes de 45 à 50 ans sur la conduite à tenir lors de la cessation des règles*². Le premier livre français est celui de Jean-Baptiste Jeannet des Longrois, *Conseils aux femmes de quarante ans*, publié en 1787 [7]. Le terme ménopause n'existe pas encore, tous les ouvrages alors publiés visent à aider les femmes à passer cette période

de leur vie qualifiée « d'âge critique » au travers de conseils hygiénistes. Ce terme ne va apparaître qu'au début du XIX^e siècle, introduit par Charles Gardanne en 1821. La ménopause, du grec, *menos* (menstrues) et *pausis* (pause), est alors considérée comme une pathologie qui nécessite une prise en charge médicale avec une vision très souvent négative associée au vieillissement. Elle s'accompagne de plus d'une certaine vision moralisatrice, les « désagréments » éprouvés par certaines femmes étant vus comme un châtement pour celles qui n'auraient pas répondu aux normes sociales, notamment en termes de fécondité ou de mode de vie. Ainsi, les femmes célibataires ou celles n'ayant pu procréer mais également celles ayant eu un mode de vie considéré comme dissolu ou oisif seraient plus sujettes aux crises « d'hystérie » ou aux « spasmes nerveux » que celles qui ont été mères avec une vie active saine. Pour certains médecins, il existerait au moment de la ménopause un rebond de la sexualité qui contribuerait, du fait de la nécessité sociale à réprimer leurs désirs, à expliquer les changements d'humeur et de comportements, les femmes devenant « moroses, taciturnes, inquiètes, irritables et même méchantes »... Les conseils hygiénistes sont alors la norme [6], les femmes étant invitées à fuir les sources d'excitation que constituent fêtes et bals, à éviter les atmosphères surchauffées, à modifier leur alimentation au profit des « végétaux » et en proscrivant l'alcool, tout comme à exercer une activité physique régulière. Elles sont ainsi invitées à se retirer du monde et surtout à renoncer à toute activité sexuelle, l'amour ne pouvant être que le corollaire des possibilités de fécondation. Plus que jamais, la femme est assignée à l'espace privé et à la « douce chaleur du foyer » [6].

Quand la ménopause devient une maladie

Au XX^e siècle, la ménopause va progressivement s'inscrire dans le champ de la gynécologie et de l'endocrinologie, la perception de cette période s'inscrivant majoritairement sous le prisme du traitement hormonal dit initialement, « substitutif » (THS), puis plus récemment, « de ménopause » (THM). En effet, le développement et la diffusion des traitements hormonaux à partir des années 1960 vont contribuer à transformer l'image de la ménopause en une « carence hormonale » à corriger. La ménopause devient alors une maladie qu'il faut traiter [8]. Ce concept est, de plus, largement relayé par l'industrie pharmaceutique au travers notamment de la très grande médiatisation d'un gynécologue américain, le docteur Robert Wilson (1895-1981) et de son livre *Feminine for ever* [9]. Il pré-

² <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k857861p>

sente alors le THS comme une « fontaine de jouvence » permettant de corriger la totalité des troubles causés par la ménopause. À l'inverse, en l'absence de traitement de substitution, la femme, non seulement perdrait tous ses attraits féminins et, par la même, compromettrait sa vie conjugale, mais deviendrait une vieille femme ridée et acariâtre. En 1975, le traitement hormonal devient le cinquième médicament le plus prescrit aux États-Unis avec près de 51 % des Américaines traitées. Sans revenir sur les problématiques qui commencent à émerger sur la sécurité d'utilisation de ces traitements et qui trouveront leur point d'orgue à la suite de la publication de l'étude Women's Health Initiative (WHI) en 2002 [10], des voix s'élèvent pour réfuter cette notion de ménopause comme synonyme de maladie [11]. C'est en particulier le cas de mouvements féministes qui refusent d'associer les capacités physiques et mentales au fonctionnement des organes reproducteurs, ce qui légitimerait, pour elles, le sexisme sous le « déguisement de la science ». Elles voient de plus au travers du traitement hormonal, un moyen d'asservissement des femmes à un concept de féminité pour le seul bénéfice des hommes. Ce discours féministe a été peu présent en France, ce qui s'expliquerait par l'émergence de la gynécologie médicale, principalement animée par des femmes qui vont jouer un rôle majeur dans la diffusion de la contraception hormonale ou de la lutte pour l'avortement. La médicalisation du corps de la femme est alors plus vue comme un progrès incontestable à l'inverse de la société américaine où les mouvements féministes s'opposent à un monde médical et gynécologique, dominé par les hommes. De plus, la meilleure connaissance des conséquences tissulaires de la carence estrogénique, notamment le risque d'ostéoporose qui a été favorisée par le développement des méthodes non invasives de mesure de la masse osseuse au début des années 1990, a contribué à une médicalisation du THM vu de manière positive.

Il n'en demeure pas moins que, pour beaucoup, la ménopause reste une étape stigmatisante, trop souvent associée à l'entrée dans le vieillissement et conduisant à une invisibilisation sociétale. C'est particulièrement le cas des femmes publiques, actrices célèbres ou personnalités connues qui, après la cinquantaine, refusent d'aborder ce sujet et réfuter toute affirmation remettant en cause leur statut hormonal de « femmes jeunes ». Si, pour certaines, la ménopause peut être vécue comme une libération avec la fin des contraintes de la contraception, du poids sociétal en faveur de la reproduction ou des maladies utérines handicapantes (fibromes, endométriose), le mythe du jeunisme entretenu pendant longtemps par tous les journaux féminins reste la règle pour une grande majorité de femmes. La ménopause et ses conséquences éventuelles restent un sujet tabou, que ce soit dans la sphère privée, familiale ou dans la vie publique et professionnelle.

La controverse au sujet du traitement hormonal de substitution

La remise en cause du THM au début des années 2000, suite à la publication de l'étude WHI qui a été marquée par une médiatisation outrancière et le plus souvent erronée de l'augmentation des risques de cancer du sein ou du risque cardiovasculaire, a contribué au recul

de l'information des femmes et, plus globalement, à leur prise en charge [12] (→). (→) Voir *m/s* n° 12, 2018, page 1056

L'utilisation du THM a diminué de plus de 80 % au cours des vingt dernières années, conduisant les femmes le plus sévèrement impactées par les symptômes du climatère à une errance médicale. Un travail récent de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), à partir des données de remboursement en 2024 des traitements hormonaux, a montré que seuls 3,8 % des femmes de 45 à 60 ans prenaient un THM avec de grandes disparités régionales selon le niveau de vie³. Ce constat déjà soulevé en 2021 [13] a conduit à la mise en place d'une mission parlementaire animée par la députée Stéphanie Rist, qui a abouti à 25 propositions visant à lever ce tabou sociétal, notamment dans le cadre de la santé au travail et de la santé publique³. Cette étude a permis de constater que, parmi les 2 149 femmes qui ont répondu à un questionnaire en ligne sur leur ressenti sur la ménopause et le THM, 45 % d'entre elles ont une image négative de cette période, tandis que 45 % ont également une image négative du THM. Elles demandent une meilleure information en amont de la ménopause, ainsi qu'un meilleur dialogue entre les femmes elles-mêmes, une meilleure formation des professionnels de santé et la prise en compte de la ménopause dans le monde du travail.

Les bouffées vasomotrices : symptômes et mécanismes

De tous les symptômes survenant lors de la transition ménopausique, les bouffées vasomotrices, familièrement appelées « bouffées de chaleur » sont les plus cités et parmi les plus impactants en termes de qualité de vie [13, 14]. Ce sont classiquement des épisodes transitoires de chaleur intense, qui débutent au niveau de l'abdomen et du torse et qui remontent vers le visage. Elles sont souvent associées à une rougeur cutanée et à une sudation plus ou moins abondante selon les femmes et les périodes de la journée. Elles peuvent survenir autant en journée qu'au cours de la nuit, les symptômes nocturnes étant le plus souvent générateurs de troubles du sommeil et d'une dégradation de la qualité de vie. Leur fréquence, tout comme leur intensité, est variable selon les femmes, mais également selon les pays et/ou les groupes ethniques [15], la plus forte prévalence étant retrouvée aux États-Unis et en Europe et, la plus faible, en Asie. L'enquête ELISA réalisée en 2021 [13] avait révélé que, parmi les 3 685 femmes âgées de 50

³ <https://stephanierist.fr/menopause-25-recommandations-pour-agir/>

à 65 ans, représentatives de la population française de cette tranche d'âge, 59 % des femmes de 50 à 54 ans indiquaient avoir des bouffées vasomotrices et 61 % des troubles du sommeil. Ces pourcentages diminuaient avec l'âge tout en prenant en compte que, parmi les femmes de 60 à 65 ans, elles étaient encore 31 % à rapporter des troubles vasomoteurs et 46 % des troubles du sommeil. Dans l'étude longitudinale SWAN réalisée aux États-Unis [16] dans une cohorte de femmes suivies pendant toute la transition ménopausique, la durée moyenne des symptômes vasomoteurs était de 7,4 ans, avec une persistance en moyenne de 4,5 ans après les dernières règles. Leur durée était associée à l'âge de leur survenue, avec une durée moyenne de 9,4 ans lorsque les symptômes débutaient pendant la périménopause, alors qu'elle n'était plus que de 3,4 ans pour les femmes dont les symptômes se manifestaient après l'installation de la ménopause. Dans l'étude SWAN [16], environ 15 % des femmes présentaient encore des bouffées vasomotrices plus de 20 ans après le début de leur ménopause. Dans l'étude ELISA [13], 25 % des femmes considéraient que ces troubles étaient responsables d'une dégradation significative de leur qualité de vie avec un score EVA⁴ de 8 à 10 sur une échelle de 0 à 10.

La physiopathologie des bouffées vasomotrices reste encore mal connue, même si les travaux de ces dernières années ont mis en évidence le rôle de neuromédiateurs dans la régulation de la thermogénèse [17]. La théorie la plus admise repose en effet sur un rétrécissement de la zone de neutralité thermique située dans la zone préoptique de l'hypothalamus comme facteur explicatif des bouffées vasomotrices [18]. Sous l'effet de la chute de l'estradiol, la réduction d'amplitude de cette zone est responsable d'une augmentation de la température centrale, du rythme cardiaque et de l'apparition des phénomènes compensatoires de vasodilatation et de sudation. Au cours de ces dernières années, une hypothèse a émergé concernant le rôle des neurones KNDy⁵, situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus médio-basal, dans la thermorégulation. Ces neurones qui expriment le récepteur des œstrogènes α (ER α) sont considérés comme les régulateurs physiologiques des neurones hypothalamiques [19] (→), au travers de la production de plusieurs neuropeptides, dont la kisspeptine, la neurokinine B (NKB) et la dynorphine. Des travaux récents ont montré qu'ils étaient également impliqués dans la survenue des bouffées de chaleur lors de la ménopause, notamment au travers des voies de signalisation de la neurokinine B [20]. Les premières études effectuées sur des cadavres avaient montré l'existence d'une hypertrophie d'une sous-population de neurones du noyau arqué chez les femmes ménopausées [21]. Des travaux ultérieurs, chez le singe cynomolgus castré, ont montré que l'administration d'œstrogènes entraînait une réduction drastique des neurones exprimant la neurokinine B [22]. Des expériences chez la souris femelle castrée ont confirmé le rôle des neurones NKDy dans la thermorégulation [23]. La castration chirurgicale de la souris induit une augmentation de l'expression des gènes de la kisspeptine et de la neurokinine B avec, pour conséquence, une aug-

mentation de la sécrétion de GnRH et une vasodilatation de la peau de la queue des animaux. Les mêmes expériences effectuées chez ces souris, après inactivation des neurones produisant la neurokinine B, ne conduisent pas à une diminution de la sécrétion de GnRH, ni à la vasodilatation de la peau de la queue, témoignant de l'importance de cette voie de signalisation dans la régulation de la thermogénèse. Ce serait donc l'hypertrophie des neurones KNDy qui, sous l'influence de la chute de l'estradiol, expliquerait, grâce à la signalisation par la neurokinine B, à la fois la majoration de la sécrétion de GnRH et la dysrégulation des mécanismes de vasodilatation périphérique à l'origine des bouffées de chaleur. Ces données ont conduit au développement clinique d'antagonistes spécifiques des récepteurs de la neurokinine B (NKBR) (fézolinétant, antagoniste de l'isoforme 3 des NKBR et élinzanétant, antagoniste des isoformes 1 et 3 des NKBR), qui permettent de réduire de manière significative la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices [24-26]. Il faut cependant noter que, d'une part, l'efficacité de ces antagonistes reste nettement inférieure à celle du THM dans la réduction des bouffées vasomotrices, et que, d'autre part, la persistance, voire l'apparition de ces symptômes à distance de la ménopause soulève la question d'autres mécanismes possibles de régulation. Le système nerveux autonome jouerait également un rôle important au travers de la régulation de la fonction cardiaque et de la pression artérielle [27] comme de ses effets périphériques sur la vasodilatation. De manière intéressante, des relations ont été établies entre la fréquence et l'intensité des bouffées vasomotrices et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, suggérant un rôle de la dysfonction endothéliale [28]. D'autres neuromédiateurs, tels que la sérotonine ou la noradrénaline, ont été aussi impliqués dans la physiopathologie des bouffées vasomotrices, comme cela est étayé par l'efficacité partielle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline [29, 30]. Enfin, l'absence de bouffées vasomotrices dans certaines situations cliniques caractérisées par une carence estrogénique profonde, telles que les dysgénésies gonadiques ou les aménorrhées hypothalamiques observées dans l'anorexie mentale, soulève la question des interactions réelles entre l'estradiol et la thermorégulation. Des travaux restent donc encore nécessaires pour mieux appréhender la physiopathologie des bouffées vasomotrices chez la femme ménopausée.

Conclusion

En conclusion, la ménopause est à la fois un phénomène biologique universel et une construction sociale

⁴ EVA : échelle visuelle analogique. Il s'agit d'une échelle unidimensionnelle d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur (ndlr).

⁵ Les neurones KNDy de l'hypothalamus coexpriment la kisspeptine, la neurokinine B et la dynorphine (ndlr).

et culturelle, dont la perception a varié dans le temps et selon les pays. Si son mécanisme repose sur l'arrêt de la fonction ovarienne et le déficit œstrogénique, ses représentations ont évolué au fil de l'histoire : tour à tour vue comme une maladie, un déclin ou parfois une libération, sa perception au cours de ses dernières années a souvent été indissociable des débats sur sa prise en charge hormonale. Les bouffées de chaleur en sont le symptôme emblématique, affectant près de deux tiers des femmes en début de ménopause. La meilleure connaissance de leur physiopathologie a conduit à identifier un groupe de neurones hypothalamiques impliqués à la fois, sous l'influence de la chute de l'œstradiol, dans la régulation des neurones à GnRH et dans la thermorégulation, ouvrant des perspectives de prise en charge non hormonale des bouffées vasomotrices. Faut-il encore lever le tabou sur cette période de la vie afin de permettre à chaque femme, selon ses aspirations, ses craintes et son ressenti, de trouver les réponses qui lui permettront de vivre cette période, le plus sereinement possible. ♦

SUMMARY

Understanding menopause. Pathophysiology of hot flashes

Menopause is the permanent cessation of menstruation resulting from the loss of ovarian follicular activity. Although recognized since ancient time, the term "menopause" did not appear until the early 19th century. Throughout history, the perception of menopause has always had a cultural and sociological dimension, varying according to cultures and ethnic groups. From the second half of the 20th century, the demonstration of links between estrogen deficiency and a decline in quality of life, as well as an increased risk of certain diseases (such as osteoporosis and cardiovascular diseases), paved the way for the medicalization of this stage in women's lives, a topic that remains the subject of intense debate today. Vasomotor symptoms, commonly referred to as hot flashes, represent one of the main functional manifestations associated with estrogen deficiency induced by the cessation of ovarian activity. Their pathophysiology remains poorly understood, although recent advances have highlighted the role of specific neuromediators in thermoregulation, notably involving a narrowing of the thermoneutral zone under the influence of estradiol decline. ♦

LIENS D'INTÉRÊTS

L'auteure déclare exercer des activités de conférencière ou de conseil pour les laboratoires Astellas, Bayer, Besins Helathcare France, Gédéon Richter, Idorsia, Organon et Théramex.

RÉFÉRENCES

1. Murabito JM, Yang Q, Fox C, et al. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 : 3427-30.
2. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med* 2018; 15 : e1002704.
3. Beyene Y. Cultural significance and physiological manifestations of menopause. A biocultural analysis. *Cult Med Psychiatry* 1986; 10 : 47-71.
4. LOCK M. Culture politique et vécu du vieillissement des femmes au Japon et en Amérique. *Sociologie et sociétés* 1996; 28 : 119-40.
5. Charlap C. La fabrique de la ménopause : genre, apprentissage et trajectoires. Université de Strasbourg, 2015.
6. Tillier A. Un âge critique. La ménopause sous le regard des médecins des XVIIIe et XIXe siècles. *Clio* 2005; 21 : 269-80.

7. Longrois JBCJ. *Conseils aux femmes de quarante ans*. chez Méquignon, Libraire, 1787.
8. WH U. The estrogen elixir: A history of hormone replacement therapy in America. *J Clin Invest* 2008; 118.
9. Wilson RA. *Feminine forever*. New York : Evans 1966 : 224p.
10. 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.
11. Watkins ES. "Doctor, are you trying to kill me?": ambivalence about the patient package insert for estrogen. *Bull Hist Med* 2002; 76 : 84-104.
12. Valéra MC, Fontaine C, Noirrit-Esclassan E, et al. Vers une optimisation de la modulation du récepteur des œstrogènes dans le traitement hormonal de la ménopause. *Med Sci (Paris)* 2018; 34 : 1056-62.
13. Trémollières FA, André G, Letombe B, et al. Persistent gap in menopause care 20 years after the WHI: a population-based study of menopause-related symptoms and their management. *Maturitas* 2022; 166 : 58-64.
14. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007; 10 : 197-214.
15. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the study of women's health across the nation. *Womens Health (Lond)* 2009; 5 : 127-33.
16. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175 : 531-9.
17. Modi M, Dhillon WS. Chapter 30 - The neuroendocrinology of the preoptic area in menopause: symptoms and therapeutic strategies. In : Swaab DF, Kreier F, Lucassen PJ, Salehi A, Buijs RM, eds. *Handbook of Clinical Neurology* : Elsevier, 2021 : 455-60.
18. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flashes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007; 10 : 247-57.
19. Sharif A, Prévot V. Les neurones produisant la gonadolibérine sculptent leur environnement neuroglial dans la petite enfance. *Med Sci (Paris)* 2022; 38 : 428-30.
20. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34 : 211-27.
21. Rance NE, Young WS, 3rd. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology* 1991; 128 : 2239-47.
22. Abel TW, Voytko ML, Rance NE. The effects of hormone replacement therapy on hypothalamic neuropeptide gene expression in a primate model of menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 : 2111-8.
23. Mittelman-Smith MA, Williams H, Krajewski-Hall SJ, et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109 : 19846-51.
24. Conklin M, Santoro N. Neurokinin receptor antagonists as potential non-hormonal treatments for vasomotor symptoms of menopause. *Ther Adv Reprod Health* 2023; 17 : 26334941231177611.
25. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet* 2023; 401 : 1091-102.
26. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *Jama* 2024; 332 : 1343-54.
27. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2022; 323 : H1270-h80.
28. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc* 2021; 10 : e017416.
29. Deecher DC. Physiology of thermoregulatory dysfunction and current approaches to the treatment of vasomotor symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14 : 435-48.
30. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295 : 2057-71.

TIRÉS À PART

F. Trémollières