

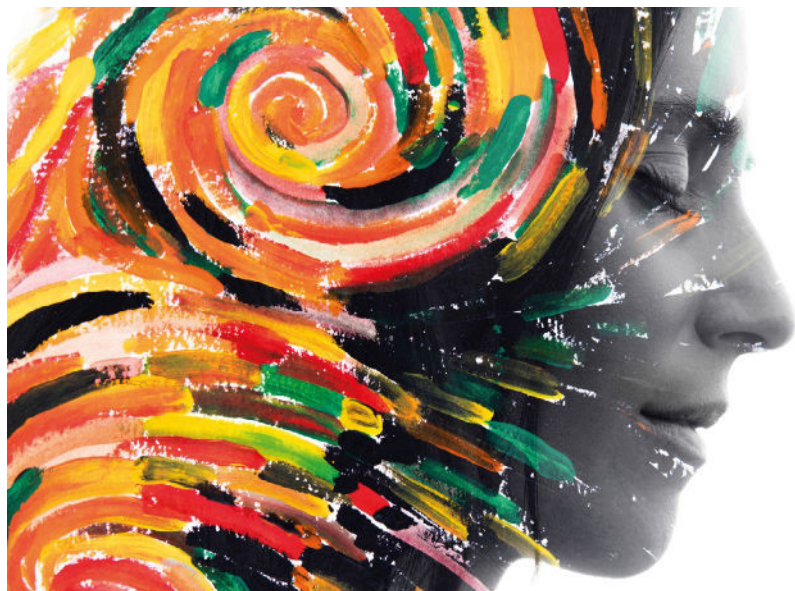
Les nouveaux traitements non hormonaux des bouffées de chaleur, notamment les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3



A. Rouault
Service de Gynécologie-Obstétrique
Hôpital Robert-Debré AP-HP, PARIS

RÉSUMÉ : Les bouffées vasomotrices (BVM), symptômes fréquents de la ménopause, peuvent altérer significativement la qualité de vie. Le traitement hormonal est efficace dans cette indication, mais il est contre-indiqué dans certaines situations cliniques.

Des alternatives médicamenteuses non hormonales émergent, parmi lesquelles les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 et 3 (NK1/NK3), représentant une avancée thérapeutique majeure. Le fézolinétant et l'élinzanétant ont montré une efficacité significative dans la réduction des symptômes vasomoteurs modérés à sévères. Le fézolinétant est désormais disponible en France, tandis que l'élinzanétant vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni. Ces traitements ouvrent de nouvelles perspectives pour les patientes ne pouvant ou ne voulant pas bénéficier d'un traitement hormonal.



POINTS FORTS

- Le fézolinétant a montré son efficacité dans la réduction des bouffées vasomotrices modérées à sévères par rapport au placebo chez la femme ménopausée.
- Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européenne en 2023 et est disponible en France depuis avril 2025, à la dose de 45 mg/j. Il n'est pas remboursé par la Sécurité sociale et coûte environ 75 euros.
- Selon l'Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé, un bilan hépatique doit être effectué avant toute instauration du traitement par fézolinétant. Ce bilan doit être renouvelé tous les mois durant les trois premiers mois de traitement, et en présence de symptômes suggérant une lésion hépatique.
- La surveillance de la fonction hépatique doit être poursuivie jusqu'à normalisation.

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



©LUMEZIA@iStock

■ Contexte

Les bouffées vasomotrices (BVM) sont des épisodes intermittents de sudation et de sensation de chaleur. Elles sont ressenties par 70 à 80 % des femmes au cours de la transition ménopausique et en post-ménopause. La durée totale médiane est de 5 à 7 ans, mais elles peuvent durer au-delà de 15 ans [1, 2]. Elles ont souvent un impact négatif significatif sur la qualité de vie, avec près de 25 % des femmes les décrivant comme très invalidantes [3, 4].

Le traitement hormonal de la ménopause est l'option thérapeutique la plus efficace. Cependant, il existe des contre-indications, principalement en cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant, de méningiome, et de certaines maladies hépatiques ou cardiovasculaires.

Plusieurs alternatives pharmacologiques et non pharmacologiques ont montré une efficacité significative sur la diminution de la fréquence et/ou la sévérité des BVM. Les thérapeutiques médicamenteuses, prescrites hors Autorisation de mise sur le marché, ayant montré leur efficacité, sont certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de

la sérotonine (paroxétine, citalopram et escitalopram), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxétine), certains antiépileptiques (gabapentine et prégabaline) et anticholinergiques (oxybutynine) [5]. La venlafaxine est efficace pour diminuer la fréquence et la sévérité des bouffées vasomotrices aux posologies de 37,5 mg/j, 75 mg/j ou 150 mg/j, ainsi que l'escitalopram à la dose de 10-20 mg/j [5].

Cependant, ces traitements présentent une efficacité inconstante et sont associés à des effets indésirables (nausées, somnolence...) pouvant limiter leur utilisation [4]. Les thérapeutiques non médicamenteuses ayant montré un bénéfice significatif sont l'hypnose, l'acupuncture, le yoga et l'extrait de pollen. Néanmoins, les données sont limitées et les études hétérogènes [4]. Les thérapies comportementales semblent diminuer de façon significative la sévérité des BVM, mais ont peu d'influence sur leur fréquence [6].

Ces dernières années, les mécanismes physiopathologiques des BVM ont été mieux compris, avec notamment l'implication des neurones KNDy dans la thermorégulation hypothalamique.

■ Physiopathologie

Le centre de thermorégulation, situé dans l'hypothalamus, est innervé par les neurones KNDy (co-expirant [NB1] la kisspeptine, la neurokinine B et la dynorphine). Ces neurones se ramifient et projettent vers les terminaisons à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) dans l'éminence médiane, mais aussi vers les structures préoptiques qui régulent la température corporelle [7]. La neurokinine B (NKB) est un neuropeptide hypothalamique principalement libéré par les neurones KNDy du noyau infundibulaire de l'hypothalamus. Elle active le récepteur de la neurokinine-3 (NK3R) présent sur ces mêmes neurones, mais également vers les zones de thermorégulation du noyau préoptique médian (MnPO).

La sécrétion de GnRH stimule la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure, ce qui stimule la sécrétion d'œstrogènes (E2) par les ovaires. Le rétrocontrôle négatif de l'E2 réduit la LH sérique et diminue l'ARNm de la NKB et de la kisspeptine dans les neurones KNDy (via le récepteur ERα exprimé dans ces neurones) [8, 9] (**fig. 1**).

En effet, chez les femmes non ménopausées, les œstrogènes exercent, via le

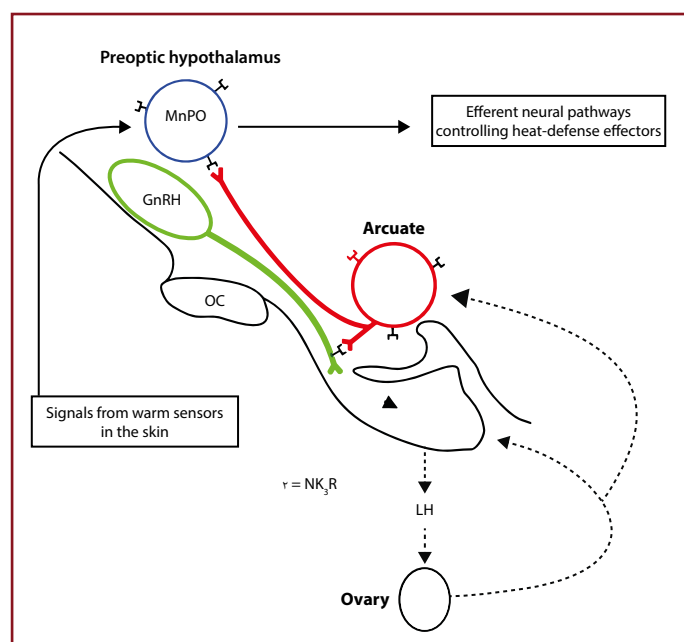


Fig. 1 : Schéma illustrant la relation entre les neurones KNDy, les neurones à GnRH et la voie de thermorégulation chez le rat. D'après Rance *et al.* (2013) [7].

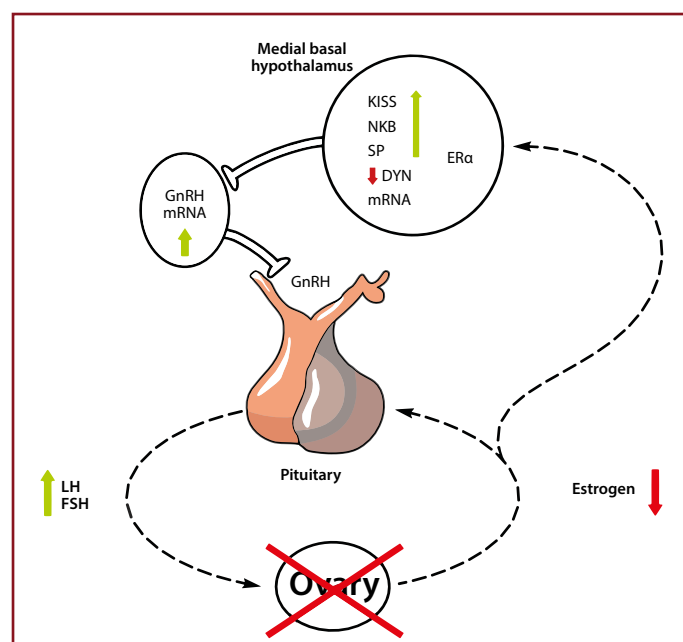


Fig. 2 : Schéma illustrant la relation entre les neurones KNDy et les circuits neuroendocriniens chez les femmes ménopausées. D'après Rance *et al.* (2013) [7].

récepteur ER α , un effet inhibiteur sur la production de NKB par les neurones KNDy.

À la ménopause, la chute des œstrogènes lève cette inhibition, rendant les KNDy hypertrophiques plus actifs, et augmente ainsi le signal NKB-NK3R vers la zone préoptique médiane de l'hypothalamus, ce qui active les circuits de thermorégulation et favorise les bouffées de chaleur (**fig. 2**).

Des premières études chez le rongeur ont montré que l'activation des récepteurs NK3R sur les neurones thermorégulateurs dans le MnPO déclenchait des voies de dissipation de la chaleur, similaires aux BVM [10].

Des études chez l'humain ont ensuite confirmé que l'administration de NKB chez les femmes en période reproductive provoquait des BVM semblables à celles de la ménopause [11, 12].

De plus, des études ont montré que l'expression du gène codant la NKB était augmentée chez les femmes ménopausées [13].

■ Fézolinétant

Le fézolinétant est un antagoniste sélectif non hormonal des récepteurs NK3. En se fixant sélectivement sur ces récepteurs, il bloque la liaison de NKB à son récepteur sur les neurones KNDy [ap3], permettant le retour à une sensibilité normale du centre de la thermorégulation. Deux

essais randomisés de phase 3 en double aveugle, SKYLIGHT-1 et SKYLIGHT-2, ont étudié l'efficacité du fézolinétant sur la fréquence et la sévérité des symptômes vasomoteurs modérés à sévères chez la femme ménopausée par rapport au placebo [14, 15] (**fig. 3**).

Comparé au placebo, le fézolinétant 30 mg et 45 mg a réduit de manière significative la fréquence des BVM aux semaines 4 et 12. Les variations moyennes des BVM étaient de -51,60 % pour le fézolinétant 30 mg et de -55,16 % pour le fézolinétant 45 mg à la semaine 4, contre -33,60 % pour le placebo. À la semaine 12, elles étaient de -58,64 % pour le fézolinétant 30 mg et de -64,27 % pour le fézolinétant 45 mg, contre -45,35 % pour le placebo [15].

Comparé au placebo, le fézolinétant 30 mg et 45 mg a réduit de manière significative la sévérité des BVM aux semaines 4 et 12. Les variations moyennes étaient de -19,26 % pour le fézolinétant 30 mg et de -25,31 % pour le fézolinétant 45 mg à la semaine 4, contre -13,28 % pour le placebo. À la semaine 12, elles étaient de -26,23 % pour le fézolinétant 30 mg et de -31,95 % pour le fézolinétant 45 mg, contre -19,92 % pour le placebo [15].

La fréquence des effets secondaires était similaire entre le groupe fézolinétant et le groupe placebo. L'effet secondaire le plus fréquent était les céphalées [15].

Des perturbations du bilan hépatique ont été observées chez 4,4 % des patientes

traitées par fézolinétant, contre 2,7 % dans le groupe placebo. Trois patientes du groupe fézolinétant ont présenté une élévation des transaminases (ASAT) supérieure à trois fois la normale, dont une avec une imputabilité confirmée au traitement.

Récemment, l'étude DAYLIGHT [16] a montré une réduction significative chez les utilisatrices du fézolinétant 45 mg sur la fréquence des symptômes vasomoteurs (SVM) par rapport au placebo à 24 semaines (différence moyenne des moindres carrés, -1,93 ; [IC95 % : -2,64 à -1,22] ; $p < 0,001$).

Des améliorations significatives ont été observées pour le sommeil chez les femmes du groupe fézolinétant par rapport au placebo (différence moyenne des moindres carrés, -2,5 ; [IC95 % : -3,9 à -1,1] ; $p < 0,001$).

La qualité de vie liée à la ménopause a également été améliorée significativement dans le groupe fézolinétant versus placebo (différence moyenne des moindres carrés, -0,44 ; [IC95 % : -0,69 à -0,18] ; $p < 0,001$).

Des améliorations significatives ont été notées dans les domaines de la productivité au travail, notamment la diminution de l'altération de l'activité ($p < 0,001$), la perte de productivité globale ($p = 0,036$) et le présentisme ($p = 0,002$) chez les utilisatrices par rapport au placebo [16].

Une méta-analyse récente comprenant 5 essais randomisés versus placebo retrouvait également une efficacité du fézolinétant sur la fréquence et la sévérité des SVM à 4 et 12 semaines, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie et du sommeil, sans augmentation significative des effets indésirables [17].

■ Élinzanétant

L'élinzanétant est un antagoniste spécifique à la fois des récepteurs NK-1 et NK-3. Dans un récent essai de phase 3 chez des femmes âgées de 18 à 70 ans présentant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères associés au traitement par

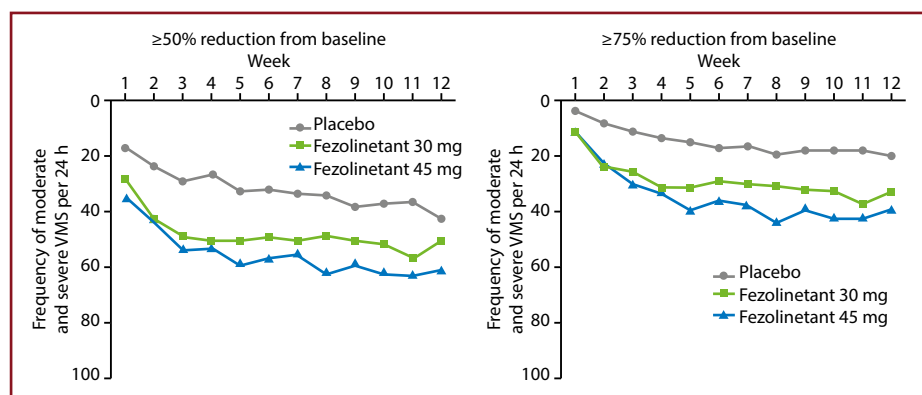


Fig. 3 : Réduction de la fréquence des bouffées vasomotrices modérées à sévères sur 24 heures du fézolinétant à 30 mg et 45 mg versus placebo. D'après Johnson et al. (2023) [15].

hormonothérapie du cancer du sein RH positif, l'élinzanétant a montré son efficacité sur la diminution de fréquence des symptômes vasomoteurs comparé au placebo, avec une diminution moyenne de 6,5 épisodes/jour (*versus* une diminution de 3 épisodes/jour chez celles recevant le placebo) [18].

Il a également montré une efficacité *versus* placebo sur les troubles du sommeil et la qualité de vie [19].

Concernant la sécurité, l'élinzanétant n'a pas été associé à une hépatotoxicité [19].

Il a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché au Royaume-Uni, en juillet 2025. Il n'est pas encore disponible en France.

■ Conclusion

La prise en charge des bouffées vasomotrices chez les femmes ménopausées ne pouvant ou ne voulant pas recevoir de traitement hormonal constitue un enjeu majeur de santé publique. Le développement d'antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3, comme le fézolinetant, constitue une vraie avancée parmi les options non hormonales. En ciblant précisément les mécanismes hypothalamiques impliqués dans la thermorégulation, ces nouvelles molécules offrent une alternative efficace et bien tolérée, sous couvert d'une surveillance hépatique adaptée.

Bibliographie

1. AVIS NE, CRAWFORD SL, GREENDALE G *et al.* Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*, 2015;175:531-539.
2. TRÉMOLLIÈRES FA, CHABBERT-BUFFET N, PLU-BUREAU G *et al.* Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Étude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*, 2022;163:62-81.
3. ARCHER DF, STURDEE DW, BABER R *et al.* Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*, 2011;14:515-528.
4. RACCAH-TEBEKA B, BOUTET G, PLU-BUREAU G. Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2021;49:373-393.
5. NELSON HD, VESCO KK, HANEY E *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2006;295:2057-2071.
6. VAN DRIEL CM, STUURSM A, SCHROEVERS MJ *et al.* Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2019;126:330-339.
7. 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 flushes. *Front Neuroendocrinol*, 2013;34:211-227.
8. BURKE MC, LETTS PA, KRAJEWSKI SJ *et al.* Coexpression of dynorphin and neurokinin B immunoreactivity in the rat hypothalamus: Morphologic evidence of interrelated function within the arcuate nucleus. *J Comp Neurol*, 2006;498:712-726.
9. RANCE NE, BRUCE TR. Neurokinin B gene expression is increased in the arcuate nucleus of ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*, 1994;60:337-345.
10. DACKS PA, KRAJEWSKI SJ, RANCE NE. Activation of neurokinin 3 receptors in the median preoptic nucleus decreases core temperature in the rat. *Endocrinology*, 2011;152:4894-4905.
11. JAYASENA CN, COMNINOS AN, DE SILVA A *et al.* Effects of neurokinin B administration on reproductive hormone secretion in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014;99:E19-27.
12. JAYASENA CN, COMNINOS AN, STEFANOPOULOU E *et al.* Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep*, 2015;5:8466.
13. RANCE NE, YOUNG WS. Hypertrophy and increased gene expression of neurons containing neurokinin-B and substance-P messenger ribonucleic acids in the hypothalamus of postmenopausal women. *Endocrinology*, 1991;128:2239-2247.
14. 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;401:1091-1102.
15. JOHNSON KA, MARTIN N, NAPPI RE *et al.* Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023;108:1981-1997.
16. SHAPIRO CMM, WU X, WANG X *et al.* Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy. *Maturitas*, 2025;193:108159.
17. CHAVEZ MP, PASQUALOTTO E, FERREIRA ROM *et al.* Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*, 2024;27:245-254.
18. CARDOSO F, PARKE S, BRENNAN DJ *et al.* Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2025;393:753-763.
19. PANAY N, JOFFE H, MAKI PM *et al.* Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 2025;e254421.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.