

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Le fézolinétant est-il une option non hormonale sûre et efficace pour le traitement des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées ?

Auteur : Baananou Rania
Promoteur(s) : Professeure Chantal Dessy
Année académique 2024-2025
Intitulé du master et de la finalité spécialisée

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave »

Remerciements

Je souhaite remercier la professeure Chantal Dessy, ma promotrice, pour le temps qu'elle m'a consacré, pour ses nombreuses relectures et pour ses précieux conseils.

Je tiens également à remercier ma famille pour leur encouragement, leur patience et leur soutien durant mon parcours universitaire.

Finalement, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toute l'équipe de l'UCLouvain pour les compétences et les connaissances que j'ai pu acquérir tout au long de mon parcours.

Tables des matières :

Remerciements	4
Tables des matières :.....	5
Liste des abréviations :	7
1 Méthodologie :	9
2 Introduction générale :	10
3 La ménopause :.....	12
3.1 Définition :	12
3.2 Épidémiologie et facteurs de risque :	12
3.3 Physiopathologie générale :	13
3.4 Les symptômes liés à la ménopause :.....	15
3.4.1 Les symptômes à court terme :.....	15
3.4.1.1 Le syndrome génito-urinaire :	15
3.4.1.2 Les troubles du sommeil :	16
3.4.1.3 Les troubles dépressifs:	16
3.4.2 Les conséquences à long terme :	16
3.4.2.1 L'impact musculosquelettique :	16
3.4.2.2 L'impact cognitif :.....	17
3.4.2.3 L'impact cardiovasculaire :	17
4 Les symptômes vasomoteurs :.....	18
4.1 Définition :	18
4.2 Épidémiologie :	19
4.3 Facteurs de risque :	19
4.4 Physiopathologie :	19
4.5 Arsenal thérapeutique :	23
4.5.1 La prise en charge des bouffées de chaleur légères :	23
4.5.2 La prise en charge des bouffées de chaleur modérées à sévères :	23
4.5.2.1 Le traitement hormonal substitutif :	24
4.5.2.1.1 Les atouts du traitement hormonal substitutif :	24
4.5.2.1.2 Les inconvénients du traitement hormonal substitutif :	24
4.5.2.2 Les alternatives au traitement hormonal substitutif :	25
4.5.2.2.1 Les alternatives hormonales :	25
4.5.2.2.2 Les alternatives non hormonales :	26
4.5.2.2.3 Les antagonistes du récepteur NK3:.....	27

5	Le profil pharmacologique du fézolinétant :	28
5.1	Mécanisme d'action :	28
5.2	Propriétés pharmacocinétiques :	28
5.3	Propriétés pharmacodynamiques :	28
5.4	Dosage :	29
6	Mise en contexte des principales études cliniques réalisées: ..	29
7	Évaluation de l'efficacité thérapeutique du fézolinétant :.....	30
7.1	Évaluation de l'efficacité thérapeutique en fonction des schémas posologiques : ..	30
7.2	Évaluation de l'efficacité des doses 30 mg et 45 mg :	32
7.3	Évaluation de l'efficacité du traitement sur la qualité de vie et la qualité du sommeil :	35
7.3.1	Évaluation de la qualité du sommeil :	36
7.3.2	Évaluation de la qualité de vie :	36
7.3.3	Pertinence clinique des critères d'évaluation :	37
7.4	La variabilité de l'efficacité du fézolinétant :	38
7.4.1	Stratification en fonction de l'âge:	38
7.4.2	Stratification en fonction de la localisation géographique :	39
7.4.3	Stratification en fonction de l'ethnie:	40
7.4.4	Étude MOONLIGHT I :	41
7.4.5	Étude DAYLIGHT :	42
8	Effets secondaires liés au traitement:	43
8.1	Les effets secondaires en fonction des différents schémas posologiques :	43
8.2	Le risque de néoplasie :	46
8.3	Le risque d'hépatotoxicité :	48
9	Discussion et conclusion:	51
10	Bibliographie :	53

Liste des abréviations :

ALT	Alanine aminotransférase
AMH	Hormone anti-müllérienne
AST	Aspartate aminotransférase
AT1R	Récepteur AT1
AVC	Accident vasculaire cérébral
CBIP	Centre belge d'information pharmacothérapeutique
DM	Différence moyenne
DMO	Densité minérale osseuse
DMS	Différence moyenne standardisée
EI	Effet indésirable
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
ISRS	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
LH	Hormone lutéinisante
LSN	Limite supérieure normale
MENQOL	Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire
MnPO	Noyau préoptique médian
MPA	L'aire préoptique médiale
NAMS	North American Menopause Society

NK1R	Récepteur de la neurokinine 1
NK2R	Récepteur de la neurokinine 2
NK3R	Récepteur de la neurokinine 3
NKB	Neurokinine B
NNT	Number Needed To Treat
OR	Odds ratio
P	p-valeur
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-C SD	Patient Global Impression of Change-sleep disturbance
PGI-C VMS	Patient Global Impression of Change-Vasomotor symptoms
PRO	Patient-Reported Outcome
PROMIS SD SF 8b	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RR	Risque relatif
S12	12 ^{ème} semaine
S4	4 ^{ème} semaine
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SVM	Symptômes vasomoteurs
THS	Traitement hormonal substitutif

1 Méthodologie :

Ce travail repose sur une recherche d'articles scientifiques via PubMed, en s'appuyant sur les mots clés : *Fezolinetant, vasomotor symptoms menopause, guideline vasomotor symptoms, hormone replacement therapy, treatment vasomotor symptoms et NK3 receptor*.

Une sélection des articles les plus complets a été réalisée, tout en appliquant les filtres « revue » et « revue systématique ». J'ai également exploré les références bibliographiques citées dans ces articles, ce qui m'a permis d'approfondir ma compréhension du mécanisme physiopathologique des symptômes vasomoteurs ainsi que des diverses approches thérapeutiques. Pour la partie consacrée à la physiopathologie de la ménopause et aux symptômes associés, j'ai consulté des ouvrages de physiopathologie afin de compléter les informations tirées des articles scientifiques.

J'ai ensuite poursuivi mes recherches sur PubMed, cette fois en sélectionnant les « essai clinique » et les « méta-analyse » concernant le fézolinetant.

Finalement, j'ai consulté les sites du CBIP, de l'EMA et de la FDA, ainsi que le résumé des caractéristiques du produit du fézolinetant afin de recueillir des informations utiles concernant le médicament. J'ai également eu recours à la base de données TripDatabase pour accéder aux recommandations récentes établies par la North American Menopause Society (NAMS), la British Menopause Society et le NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

2 Introduction générale :

La ménopause, phénomène physiologique marquant la fin de la vie reproductive, demeure depuis longtemps un sujet peu abordé, notamment dans les échanges entre les femmes concernées et les professionnels de santé. Cela est dû à une compréhension partielle de la physiologie, à des approches thérapeutiques limitées et à une sous-estimation des répercussions de cette transition hormonale sur le bien-être physique et psychique des femmes (Macpherson et Quinton, 2022).

Néanmoins, ces dernières années, la ménopause a suscité une attention médiatique particulière (Macpherson et Quinton, 2022). Ce regain d'intérêt s'explique par une augmentation des témoignages de femmes mettant en lumière la marginalisation de leurs symptômes et exprimant leurs réticences quant à l'innocuité de l'hormonothérapie substitutive (Macpherson et Quinton, 2022 ; Vigneswaran et Hamoda, 2023). Ces préoccupations ont débuté à la suite de la publication des résultats des études Women's Health Initiative, inachevées, en 2002 et en 2004 qui ont révélé une balance bénéfice-risque défavorable de l'hormonothérapie (Pal et Sayegh, 2017).

Les pays occidentaux ont connu des avancées médicales majeures, caractérisées par une baisse considérable de la mortalité maternelle. Par conséquent, avec l'augmentation de l'espérance de vie, la postménopause représente aujourd'hui près de 40 % de la durée de vie des femmes (Pal et Sayegh, 2017). Une telle longévité met en exergue la nécessité d'une prise en charge globale de la ménopause, ciblant les retentissements hormonaux, physiques et psychologiques (Pal et Sayegh, 2017 ; Gatenby et Simpson, 2024).

Parmi les manifestations cliniques les plus prévalentes de la ménopause, les symptômes vasomoteurs touchent environ 80 % des femmes (Talaulikar, 2022 ; Gatenby et Simpson, 2024). Les symptômes vasomoteurs ont un impact notable sur la qualité de vie, altèrent la qualité du sommeil, induisent un déclin des fonctions neurocognitives et entravent la vie professionnelle (Santoro et coll. 2021 ; Gatenby et Simpson, 2024 ; Davis et coll. 2015). En effet, la notion de qualité de vie liée à la santé (QVLS) représente la façon dont la patiente perçoit les répercussions de son état de santé et de son traitement sur son bien-être physique, social et émotionnel. Elle est davantage considérée comme un critère pertinent pour l'évaluation de l'efficacité des traitements (Davis et coll. 2015). De ce fait, l'amélioration de la qualité de vie constitue un défi majeur de la prise en charge des symptômes vasomoteurs

(SVM), reposant sur une approche thérapeutique individualisée et adaptée au profil de la patiente (sévérité des symptômes, état de santé et préférences personnelles) (Gatenby et Simpson, 2024 ; Davis et coll. 2015 ; Santoro et coll. 2015).

Dans un premier temps, ce mémoire vise à aborder la ménopause en explorant le mécanisme physiopathologique sous-jacent ainsi que ses répercussions à court et à long terme. Dans un second temps, nous nous focaliserons sur les symptômes vasomoteurs, avant de passer en revue l'arsenal thérapeutique actuel pour leur prise en charge, allant du traitement hormonal substitutif aux alternatives non hormonales. À l'issue de l'analyse des avantages et des limites de ces différentes options thérapeutiques, nous nous attarderons sur une nouvelle classe thérapeutique émergente ciblant spécifiquement les symptômes vasomoteurs : les antagonistes des récepteurs de la neurokinine 3 (NK3R). Le fézolinétant, commercialisé sous le nom de Veoza et ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en Belgique en juin 2024, fera l'objet d'une analyse approfondie concernant son efficacité et son profil de sécurité dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à sévères (CBIP).

3 La ménopause :

3.1 Définition :

La ménopause, conséquence de la perte de l'activité folliculaire ovarienne, correspond à l'arrêt définitif des menstruations. Elle apparaît soit spontanément, soit à la suite d'une intervention médicale (Vigneswaran et Hamoda, 2023). Son diagnostic, rétrospectif, est établi après 12 mois consécutifs d'aménorrhée. La ménopause est précédée par la transition ménopausique, qui est marquée par des irrégularités menstruelles, une symptomatologie variable et une durée moyenne d'environ quatre ans (figure 1). Cette dernière est fréquemment confondue avec la périménopause, laquelle inclut à la fois cette période de transition et les 12 mois d'aménorrhée. La postménopause, elle, débute à partir de la dernière menstruation (Davis et coll. 2023 ; Vigneswaran et Hamoda, 2023 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024).

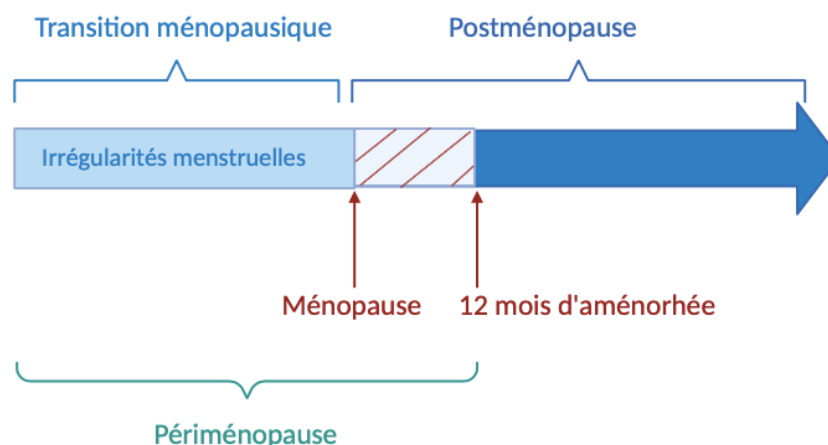


Figure 1: Les différentes phases de la transition vers la ménopause (inspiré de Davis et coll. 2023)

3.2 Épidémiologie et facteurs de risque :

L'âge de la ménopause se situe entre 45 et 55 ans, avec des variations selon les zones géographiques. En Afrique, en Amérique latine et au Moyen-Orient, l'âge moyen est compris entre 47 et 48,4 ans, tandis qu'en Europe et en Australie, il est nettement plus élevé (50,5–51,2 ans) (Vigneswaran et Hamoda, 2023 ; Davis et coll. 2015). Cette hétérogénéité s'explique également par plusieurs autres facteurs, notamment le tabagisme, l'indice de masse corporelle, le mode de vie et l'origine ethnique. Ainsi, chez les femmes afro-américaines, la transition ménopausique dure plus longtemps que chez les femmes caucasiennes. Par ailleurs, le tabagisme favorise une survenue plus précoce et plus brève de la transition ménopausique

(Talaulikar, 2022 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Ces données épidémiologiques mettent en exergue l'importance d'explorer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la ménopause.

3.3 Physiopathologie générale :

Afin d'appréhender la physiopathologie de la ménopause, il est primordial d'aborder, dans un premier temps, les concepts fondamentaux du cycle menstruel. Le cycle menstruel repose sur une interaction entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les ovaires (Gatenby et Simpson, 2024). Il se compose de deux cycles interdépendants : le cycle utérin et le cycle ovarien. Le cycle ovarien se déroule en trois phases : la phase folliculaire, l'ovulation et la phase lutéale, qui régulent la maturation et la libération de l'ovocyte. De manière concomitante, le cycle utérin se subdivise en phases menstruelle, proliférative et sécrétoire, préparant l'endomètre à une éventuelle fécondation. La phase folliculaire se déroule parallèlement aux phases menstruelle et proliférative du cycle utérin, et la phase lutéale s'harmonise avec la phase sécrétoire (figure 2) (Thiyagarajan et coll. 2025).

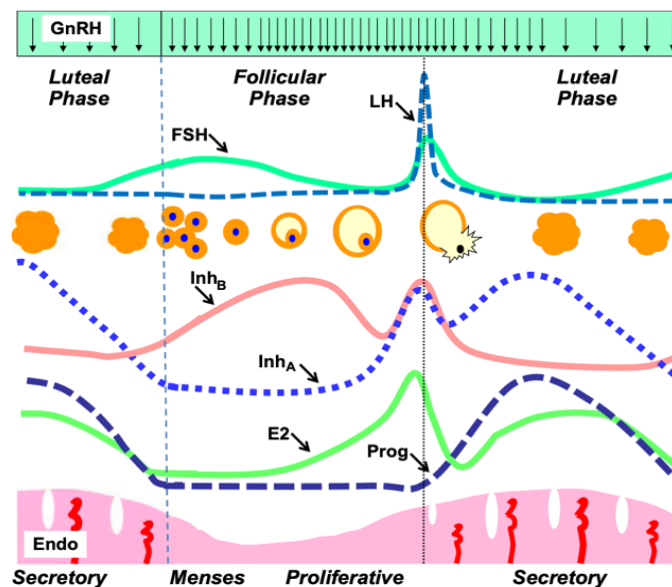


Figure 2: Les cycles ovarien et utérin (FSH= Hormone folliculo-stimulante, LH=Hormone lutéinisante, InhB=Inhibine B, Inh A=Inhibine A, E2= Estradiol, Prog=Progestérone, GnRH= Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires) (Hall, 2015)

Lors de la phase folliculaire, l'hypothalamus initie cette cascade par la sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH), stimulant la libération de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure. Ces gonadotrophines interagissent avec les follicules ovariens, composés de cellules thécales et de la granulosa. Sous l'effet de la LH, les cellules de la thèque sécrètent la

progestérone et l'androstènedione (Thiyagarajan et coll. 2025). La FSH, quant à elle, permet le recrutement d'une cohorte folliculaire, dont un seul poursuivra son développement pour devenir le follicule dominant (Hall 2015). Elle active, dans les cellules de la granulosa, la voie de conversion de l'androstènedione en testostérone, et ensuite en 17- β -œstradiol par l'intermédiaire de l'aromatase. Elle stimule également la sécrétion de l'inhibine B. L'augmentation progressive de l'inhibine B et de 17- β -œstradiol induit un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la FSH, ce qui entraîne une atresie des follicules non dominants (Thiyagarajan et coll. 2025). Parallèlement, les cellules des follicules pré-antraux sécrètent l'hormone antimüllérienne (AMH), indépendamment de la FSH. L'AMH inhibe l'action de la FSH sur le recrutement initial des follicules (Hall 2015). À l'approche de la fin de la phase folliculaire, la sécrétion du 17- β -œstradiol par le follicule dominant atteint un seuil critique élevé, initiant un rétrocontrôle positif au niveau de l'hypophyse antérieure (Thiyagarajan et coll. 2025). Cela induit un pic de LH, indispensable à la libération de l'ovocyte du follicule dominant. Ce processus correspond à l'ovulation (Gombert-Labedens et coll. 2025). La phase lutéale suit l'ovulation, au cours de laquelle le follicule rompu devient le corps jaune. Ce dernier sécrète la progestérone et l'inhibine A, qui inhibent la sécrétion de la FSH et la LH, empêchant ainsi la croissance de nouveaux follicules (Gombert-Labedens et coll. 2025 ; Hall, 2015). La progestérone devient la principale hormone, favorisant l'épaississement de l'endomètre afin de le préparer à une éventuelle nidation (Thiyagarajan et coll. 2025). En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune entraîne une diminution de la progestérone et une desquamation de l'endomètre. Cette diminution hormonale met fin au rétrocontrôle négatif, ce qui induit une augmentation du taux de la FSH, nécessaire à l'initiation d'un nouveau cycle de croissance folliculaire (Gombert-Labedens et coll. 2025 ; Thiyagarajan et coll. 2025).

Parallèlement, l'atresie folliculaire, initiée in utero, est marquée par une accélération significative à partir de la trentaine jusqu'à atteindre un seuil critique qui présage le début de la transition ménopausique (Hall, 2015). Cette transition se déroule en deux phases : une phase précoce caractérisée par des cycles menstruels irréguliers d'une durée dépassant 7 jours, suivie d'une phase tardive marquée par une aménorrhée prolongée (plus de 60 jours) (Santoro, 2016). Durant la transition ménopausique précoce, la diminution de l'AMH et de l'inhibine B freine le rétrocontrôle négatif sur la FSH. En réponse à l'hypersécrétion de la FSH, la croissance folliculaire s'intensifie et s'accélère, conduisant à l'ovulation d'un follicule n'ayant pas encore atteint sa maturité. Les cycles préservent donc leur caractère ovulatoire (Santoro et coll. 2021 ; Taurelle, 1997 ; La ménopause, 2003). De plus, les taux

d'œstradiol restent stables, voire augmentent, sous l'effet de la stimulation de l'aromatase par la FSH (Santoro et coll. 2021). La phase tardive se caractérise par une élévation de la FSH associée à une diminution des taux d'œstradiol. Les cycles s'allongent, deviennent anovulatoires et les irrégularités menstruelles s'intensifient. Ces changements hormonaux se poursuivent en postménopause, avant de se stabiliser deux ans après la dernière menstruation (Santoro, 2016 ; Santoro et coll. 2021 ; Hall, 2015). Par conséquent, le déficit œstrogénique est à l'origine d'une cascade de modifications physiologiques que nous détaillerons dans la suite du mémoire.

3.4 Les symptômes liés à la ménopause :

La transition vers la ménopause représente un fardeau pour certaines femmes, en affectant leur quotidien. L'hypoœstrogénie est à l'origine des symptômes à court terme, tels que les bouffées de chaleur, le syndrome génito-urinaire, les troubles du sommeil et de l'humeur. Elle est également associée à un risque élevé de comorbidités osseuses, cardiovasculaires et cognitives (Davis et coll. 2023 ; Vigneswaran et Hamoda, 2023).

Cette section propose un aperçu détaillé des symptômes à court terme et à long terme associés à la ménopause, à l'exception des symptômes vasomoteurs qui seront abordés dans la partie suivante, afin de refléter l'étendue des répercussions physiologiques et psychologiques de cette phase critique.

3.4.1 Les symptômes à court terme :

Contrairement à ce que l'on présume, certains symptômes ne surviennent pas uniquement à la suite de l'aménorrhée définitive, mais apparaissent également dès la périménopause. Parmi eux figurent les troubles dépressifs, le syndrome génito-urinaire et les symptômes vasomoteurs, également dénommés les symptômes du syndrome climatérique (Monteleone et coll. 2018).

3.4.1.1 Le syndrome génito-urinaire :

Le syndrome génito-urinaire englobe un ensemble de symptômes affectant le système urinaire inférieur et génital, dont l'incidence s'accroît considérablement en postménopause (Angelou et coll. 2020). Il inclut la sécheresse vaginale, l'atrophie vulvo-vaginale, le prolapsus génital, l'incontinence urinaire, les irritations chroniques et un risque accru d'infections des voies urinaires (Talaulikar, 2022). Près de 50 % des femmes sont concernées. La sécheresse vaginale, symptôme prédominant, est présente chez 93 % des femmes (Angelou et coll. 2020). La carence en œstrogènes, facteur étiologique principal, fragilise les tissus urogénitaux, d'où

s'ensuivent les symptômes évoqués (Santoro et coll. 2015). De plus, l'élasticité tissulaire s'affaiblit en raison d'une baisse des taux de collagène et d'élastine. L'épithélium vaginal subit une atrophie notable. Cette altération tissulaire est également associée à un pH vaginal qui devient plus alcalin et à une diminution des lactobacilles, constituant la flore vaginale, conséquence d'un déficit en glycogène (Talaulikar, 2022 ; Angelou et coll. 2020).

3.4.1.2 Les troubles du sommeil :

Bien que le vieillissement physiologique altère progressivement la qualité du sommeil, la ménopause contribue à amplifier cet effet (Santoro et coll. 2015). Environ 40 % à 60 % des femmes ménopausées signalent des troubles du sommeil. Cette perturbation du cycle veille-sommeil est étroitement corrélée aux symptômes vasomoteurs et dépressifs (Monteleone et coll. 2018).

3.4.1.3 Les troubles dépressifs:

Les troubles dépressifs varient selon les antécédents de troubles dépressifs. Les femmes ayant déjà souffert de dépression sont plus à risque de récurrence durant la périménopause et les premières années après la postménopause. Pour les femmes sans antécédents, les données sont contradictoires (Monteleone et coll. 2018). Il est également important de noter que d'autres facteurs, tels que les bouffées de chaleur, le sommeil perturbé et le stress contribuent à impacter l'humeur lors de la transition ménopausique (O'Neill et Eden, 2017).

3.4.2 Les conséquences à long terme :

3.4.2.1 L'impact musculosquelettique :

Parmi les complications tardives de la ménopause, l'ostéoporose constitue un enjeu majeur de santé en raison de son lien avec le risque fracturaire (Taurelle, 1997). L'ostéoporose se définit par une densité minérale osseuse (DMO) réduite associée à une altération de la micro-architecture osseuse, ce qui accroît la fragilité osseuse. Elle se caractérise par une DMO avec un T-score $\leq -2,5$ (Ji et Yu, 2015). La DMO diminue considérablement à partir de la périménopause tardive en raison de la chute des taux d'œstrogènes (Monteleone et coll. 2018). Cette carence hormonale entraîne un déséquilibre du remodelage osseux, marqué par une accélération de l'activité des ostéoclastes (résorption osseuse) et une diminution de l'activité des ostéoblastes (formation osseuse), conduisant à une perte osseuse. L'ostéoporose et les fractures sont nettement plus fréquentes chez les femmes ménopausées que chez les hommes (Ji et Yu, 2015).

En outre, il est bien établi que la sarcopénie est liée au vieillissement physiologique. Néanmoins, cette atrophie musculaire s'accélère à la suite de la ménopause, la rendant plus prévalente chez les femmes que chez les hommes. Le maintien de la masse musculaire revêt dès lors une importance capitale, afin de prévenir le risque de chutes et de fractures (Monteleone et coll. 2018 ; Vigneswaran et Hamoda, 2023).

3.4.2.2 L'impact cognitif :

De nombreuses femmes ménopausées rapportent des troubles de la concentration, un brouillard cérébral et des troubles mnésiques. Cette corrélation s'explique par l'implication des œstrogènes dans la régulation des fonctions cognitives, et par la distribution ubiquitaire des récepteurs aux œstrogènes dans le système nerveux central et périphérique (Vigneswaran et Hamoda, 2023 ; Gatenby et Simpson, 2024). Au-delà d'être incommodes, ces manifestations peuvent susciter des préoccupations concernant le risque potentiel de démence. Toutefois, les données actuelles considèrent que les fonctions cognitives évoluent simplement en suivant le processus naturel du vieillissement, sans lien direct avec la ménopause (Santoro et coll. 2015).

3.4.2.3 L'impact cardiovasculaire :

Avant la ménopause, l'œstrogène confère un effet cardioprotecteur, notamment en modulant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), impliqué dans la régulation immunitaire et cardiovasculaire, y compris la pression artérielle. Après la ménopause, cet effet protecteur régresse, induisant ainsi une hypertension artérielle, un profil lipidique plus athérogène et une résistance à l'insuline. Ces changements exposent les femmes à un risque cardiovasculaire accru. (Uddenberg et coll. 2024 ; Gersh et coll. 2021). Le SRAA comprend deux voies opposées et complémentaires : une voie pro-inflammatoire et une voie anti-inflammatoire. En situation de stress inflammatoire ou d'infection, l'œstrogène active la voie pro-inflammatoire en favorisant la formation de l'angiotensine II qui, en se liant au récepteur AT1 (AT1R), exerce des effets vasoconstricteurs et pro-inflammatoires. De plus, il stimule la voie NF-kB et l'expression de l'interféron- γ qui, à son tour, induit l'activation de l'oxyde nitrique synthase inductible. Une fois la menace éliminée, l'œstrogène favorise le retour à un état anti-inflammatoire par la synthèse de l'angiotensine (1-7) qui améliore la sensibilité à l'insuline et inhibe la voie NF-kB. L'œstrogène diminue également l'expression d'AT1R et favorise la liaison de l'angiotensine II au récepteur AT2 dont l'activation induit des réponses anti-inflammatoires. Cependant, lors d'une carence œstrogénique, la voie pro-inflammatoire

prédomine et persiste, même en l'absence d'infection. Cet état donne lieu à une inflammation chronique et au vieillissement cardiovasculaire (Gersh et coll. 2021).

De surcroît, la dernière année précédant les dernières menstruations est marquée par un profil lipidique plus athérogène ainsi que par une augmentation des taux de lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol), de triglycérides, de lipoprotéine (a), d'apolipoprotéine B et de cholestérol total. Les lipoprotéines de haute densité (HDL), considérées comme protectrices contre l'athérosclérose, deviennent dysfonctionnelles et acquièrent des propriétés pro-athérogènes en postménopause. Cette phase critique est également caractérisée par un risque accru de syndrome métabolique. Celui-ci regroupe divers facteurs de risque cardiovasculaires, notamment l'insulinorésistance, l'augmentation de l'adiposité viscérale et la perturbation du métabolisme lipidique (Uddenberg et coll. 2024 ; Vigneswaran et Hamoda, 2023).

4 Les symptômes vasomoteurs :

Dans cette partie, nous détaillerons les symptômes vasomoteurs en abordant leur physiopathologie, leur prévalence et les facteurs de risque associés, afin de mettre en lumière leur impact significatif sur la qualité de vie des femmes.

4.1 Définition :

Les symptômes vasomoteurs (SVM), caractérisés par des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes, se manifestent par une sensation exacerbée de chaleur irradiant l'ensemble du corps (La ménopause, 2003 ; Taurelle, 1997). D'une durée de 1 à 5 minutes, l'épisode vasomoteur se termine par une phase d'hyperhidrose aux niveaux facial, cervical et pré sternale. De surcroît, un ensemble de signes avant-coureurs précède fréquemment ce phénomène, tels que des vertiges, une tachycardie, une oppression thoracique et de l'anxiété (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; La ménopause, 2003 ; Taurelle, 1997). Bien que la majorité des femmes signalent entre 4 et 5 bouffées de chaleur par jour, certaines peuvent en avoir jusqu'à une vingtaine quotidiennement (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Survenant majoritairement durant la seconde phase de la périménopause et au début de la postménopause, les bouffées de chaleur altèrent la qualité du sommeil par des réveils nocturnes récurrents, aboutissant à une asthénie et une somnolence diurne. De multiples facteurs peuvent les déclencher, voire les amplifier, notamment les stimuli émotionnels, le stress et une température ambiante élevée (Taurelle, 1997 ; La ménopause, 2003 ; Talaulikar,

2022). Les bouffées de chaleur sont sans danger, mais c'est l'inconfort qu'elles engendrent qui importe (Taurelle, 1997 ; La ménopause, 2003)

4.2 Épidémiologie :

Les troubles vasomoteurs constituent l'un des symptômes les plus signalés par les femmes ménopausées, touchant près de 70% d'entre elles. Environ 25% des femmes les décrivent comme particulièrement inconfortants et intolérables (Gatenby et Simpson, 2024 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). La durée médiane des SVM s'étend généralement sur une période de 4 à 7 ans, avec un pic d'incidence survenant un an après l'arrêt définitif des menstruations. Toutefois, une variabilité interindividuelle est constatée. En effet, 25 % des femmes signalent des symptômes persistant pendant 10 ans après la ménopause, voire au-delà de 15 ans chez un cinquième d'entre elles (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Parallèlement, l'origine ethnique constitue un facteur important dans la variation de l'intensité et de la fréquence des SVM. Chez les femmes d'origine asiatique, les SVM sont moins fréquents et de faible intensité, tandis que les populations caucasiennes et hispaniques signalent des manifestations modérées. En revanche, 64 % des femmes afro-américaines sont confrontées à des symptômes plus sévères et prolongés (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; O'Neill et Eden, 2017).

4.3 Facteurs de risque :

Comme évoqué précédemment, l'ethnie constitue un facteur de risque majeur dans la prévalence des troubles vasomoteurs. Toutefois, elle ne représente qu'un élément d'un contexte étiologique multifactoriel. En effet, des variations sont observées dans chaque groupe ethnique, selon le statut socio-économique, les habitudes alimentaires et le tabagisme (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; O'Neill et Eden, 2017).

4.4 Physiopathologie :

La carence œstrogénique survenant à la ménopause est considérée comme un facteur déterminant à l'origine d'un dérèglement de la thermorégulation, induisant un rétrécissement de la zone thermoneutre au niveau de l'hypothalamus (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; Bansal et Aggarwal, 2019). L'efficacité du traitement hormonal substitutif dans la diminution des bouffées de chaleur confirme cette hypothèse (Bansal et Aggarwal, 2019 ; Rapkin, 2007).

En conditions physiologiques, la température corporelle centrale est maintenue stable dans une zone thermoneutre, délimitée par deux seuils (figure 3). Au-delà du seuil supérieur, des mécanismes de dissipation thermique s'activent, tels que la sudation et la vasodilatation périphérique. Cette dernière se traduit par une augmentation de la température cutanée et du flux sanguin. Inversement, en dessous du seuil inférieur, des réponses de thermogénèse sont déclenchées, visant à rétablir l'équilibre. Dans cet intervalle, l'homéostasie demeure stable grâce à des variations minimales du flux sanguin (Freedman, 2014 ; Rance et coll. 2013). À la ménopause, la zone thermoneutre se rétrécit. L'organisme devient donc incapable d'assurer une température constante. Par conséquent, des bouffées de chaleur, caractérisées par une vasodilatation périphérique et par de la transpiration, surviennent à la suite d'augmentations, même infimes, de la température corporelle centrale (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024).

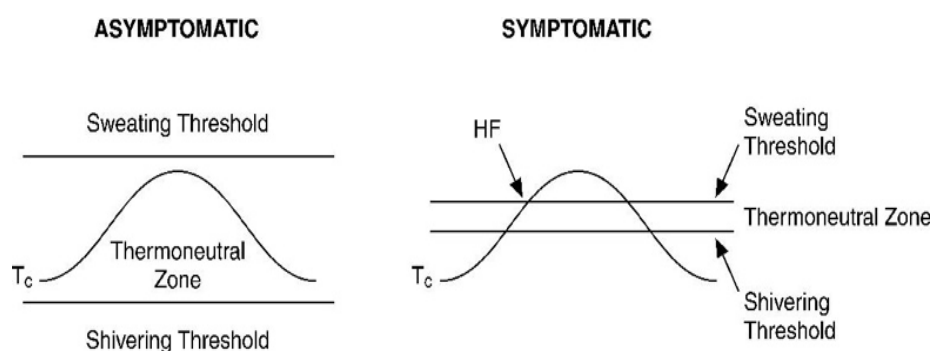


Figure 3: La zone thermoneutre chez une femme ménopausée symptomatique et asymptomatique (T_c = température corporelle, HF=bouffée de chaleur) (Rapkin, 2007)

L'absence de modification imminente des taux d'œstradiol durant un épisode de bouffée de chaleur suggère une étiologie multifactorielle (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). En effet, ces symptômes disparaissent progressivement après la ménopause, et ce, malgré une diminution plus significative des taux d'œstrogènes (Bansal et Aggarwal, 2019).

Davantage de données mettent en évidence le rôle des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, dans les troubles de la thermorégulation notés à la ménopause (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Il a été suggéré que la diminution des œstrogènes réduit les taux de sérotonine, conduisant à une hypersensibilisation des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} au niveau de l'hypothalamus. En réponse à des stimuli (stress ou température ambiante élevée), une libération accrue de 5-HT-moduline, un tétrapeptide qui agit comme un antagoniste des autorécepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1B}, est observée. Cela freine le contrôle inhibiteur sur la libération de la sérotonine (5-HT). Il en résulte une libération de la

sérotonine, qui stimule les récepteurs 5-HT_{2A} hypersensibilisés et perturbe, par conséquent, la régulation thermique, en déclenchant des bouffées de chaleur (Rapkin, 2007 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; Berendsen, 2000).

De même, les œstrogènes inhibent le turn-over de la noradrénaline, notamment par l'intermédiaire des catécholestrogènes (métabolites dérivés des œstrogènes). Ces derniers inhibent la tyrosine-hydroxylase, enzyme indispensable à la biosynthèse de la noradrénaline. En conséquence, en cas de chute des taux d'œstrogènes, ces mécanismes sont perturbés : l'activité de la tyrosine-hydroxylase est exacerbée et le turnover de la noradrénaline s'accélère (Taurelle, 1997 ; Shanafelt et coll. 2002).

Par ailleurs, la découverte des neurones KNDy (kisspeptine/neurokinine B/dynorphine) suggère de nouvelles perspectives dans l'élucidation de la physiopathologie des bouffées de chaleur (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Des études pionnières ont révélé, dans les tissus hypothalamiques post-mortem de femmes ménopausées, une hypertrophie des neurones KNDy au niveau du noyau arqué/infundibulaire, avec une surexpression des neuropeptides: la neurokinine B (NKB) et la kisspeptine (Rance et coll. 2013). Des observations ultérieures, menées chez diverses espèces de mammifères, ont montré qu'ils co-expriment un troisième neuropeptide : la dynorphine (figure 4). L'activité des neurones KNDy est régulée par ces neuropeptides. En effet, la NKB stimule leur activation en se liant aux récepteurs de la neurokinine 3 (NK3R), présents sur ces mêmes neurones. L'œstradiol, par l'intermédiaire des récepteurs α des œstrogènes, réprime l'expression des gènes *KISS1* et *TAC3* (codant pour la kisspeptine et la NKB), stimule celle de la dynorphine et bloque l'activation de ces neurones (Menown et Tello, 2021 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). De plus, les axones des neurones KNDy innervent des structures cérébrales impliquées dans la thermorégulation, notamment le noyau préoptique médian (MnPO) et la zone préoptique médiale (MPA) de l'hypothalamus. Ces derniers intègrent les signaux thermiques provenant des thermorécepteurs et modulent l'activité des thermoeffecteurs. Il a également été démontré que l'ARNm du récepteur NK3 est exprimé au niveau du MnPO (Koysombat et coll. 2024 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024).

Ces neurones modulent également la sécrétion de la kisspeptine par une action autosynaptique. La NKB stimule sa libération (via NK3R), tandis que la dynorphine l'inhibe (via les récepteurs κ -opioïdes). L'interaction subséquente de la kisspeptine avec son récepteur *KISS1R* active les neurones à GnRH et conduit à la libération des gonadotrophines hypophysaires (Menown et Tello, 2021).

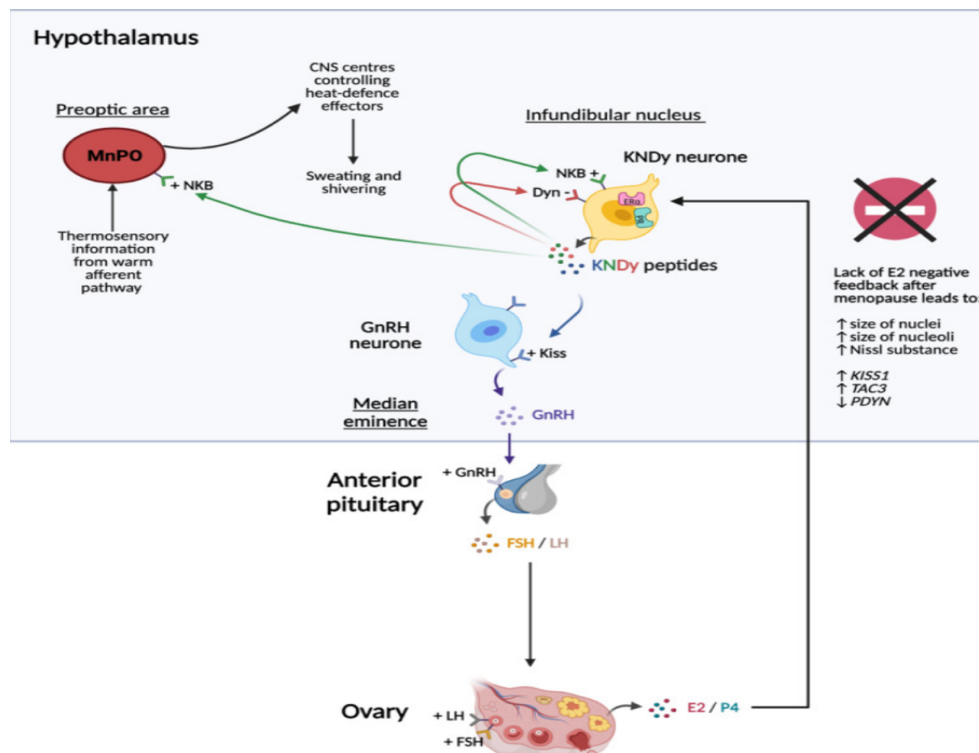


Figure 4: Mécanisme sous-jacent des troubles vasomoteurs (KNDy=Neurones de la kisspeptine, de la neurokinine B et de la dynorphine, GnRH = Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires, FSH= *Hormone de stimulation folliculaire*, LH= *Hormone lutéinisante*, Kiss=kisspeptine, Dyn=Dynorphine, NKB=neurokinine B, MnPO= Noyau préoptique médian, Erα= *Récepteur α des œstrogènes*, E2=œstradiol, PR=récepteur à la progestérone, PDYN= gène prodynorphine, TAC3=gène tachykinine 3, KISS1=gène kisspeptine) (Menown et Tello, 2021)

À la ménopause, la chute des taux d'œstrogènes lève l'inhibition induite sur les neurones KNDy, augmentant leur activité. Il en résulte une libération accrue de la NKB, de la kisspeptine et, en aval, une stimulation de la sécrétion de GnRH, LH et FSH (Koysombat et coll. 2024). Par conséquent, la NKB libérée se lie aux récepteurs NK3 situés sur les neurones glutamatergiques VGLUT2 au niveau du MnPO. La dépolarisation de ces neurones entraîne la libération de glutamate, lequel dépolarise à son tour les neurones thermorégulateurs à proximité, augmentant leur sensibilité aux signaux issus des thermorécepteurs périphériques et centraux (Gombert-Labedens et coll. 2025).

En outre, les expériences menées sur des modèles murins ont permis d'illustrer que l'ablation des neurones KNDy altère les réponses de thermorégulation, notamment en réduisant la vasodilatation cutanée. Cette ablation freine également la capacité de l'œstradiol à moduler la température corporelle, confirmant ainsi l'interconnexion entre les neurones KNDy et l'œstradiol dans la thermorégulation. Par ailleurs, l'administration d'un agoniste NK3R au niveau du MnPO conduit à une chute de la température centrale associée à une élévation de la

température cutanée, caractéristiques des bouffées de chaleur. Ces réponses sont nettement exacerbées après une ovariectomie. À l'inverse, l'inhibition de ces récepteurs par un antagoniste induit des effets opposés. Ainsi, ce mécanisme confirme le rôle clé de la voie NKB/NK3R dans la genèse des épisodes vasomoteurs (Koysombat et coll. 2024).

4.5 Arsenal thérapeutique :

Dans cette partie, nous détaillerons la prise en charge des SVM, adaptée à chaque grade de sévérité. Par la suite, nous explorerons les atouts thérapeutiques et les contraintes de l'hormonothérapie, avant de passer en revue les approches thérapeutiques non hormonales. Nous mettrons l'accent sur les limites de l'arsenal thérapeutique actuel et la nécessité incontournable d'une nouvelle classe thérapeutique.

La prise en charge des symptômes vasomoteurs repose sur une évaluation de leur fréquence et de leur sévérité, classée en trois niveaux. Les manifestations légères n'ont aucun retentissement sur les activités quotidiennes, tandis que les formes modérées interfèrent avec celles-ci sans compromettre leur réalisation. Les manifestations sévères, quant à elles, entravent l'accomplissement de ces tâches. En outre, la prise en charge tient également compte des symptômes associés, tels que les troubles dépressifs et les troubles du sommeil, ainsi que des préférences de la patiente et des contre-indications potentielles au traitement hormonal substitutif (Bansal et Aggarwal, 2019).

4.5.1 La prise en charge des bouffées de chaleur légères :

Pour les formes légères, une prise en charge non pharmacologique est privilégiée. Elle repose sur des mesures hygiéno-diététiques visant à éviter les facteurs déclencheurs des bouffées de chaleur, notamment les aliments épicés, l'alcool, les vêtements serrés et les températures ambiantes élevées. De même, des approches complémentaires, d'efficacité modérée, sont envisageables, telles que la thérapie cognitivo-comportementale ou la supplémentation en vitamine E (Bansal et Aggarwal, 2019).

4.5.2 La prise en charge des bouffées de chaleur modérées à sévères :

Pour ce qui est des formes modérées à sévères, le traitement hormonal substitutif constitue le traitement de premier choix, étant donné que la carence œstrogénique figure parmi les principaux facteurs étiologiques des symptômes vasomoteurs (Bansal et Aggarwal, 2019 ; Khan et coll. 2023).

4.5.2.1 Le traitement hormonal substitutif :

4.5.2.1.1 Les atouts du traitement hormonal substitutif :

Tout d'abord, le traitement hormonal substitutif (THS), qu'il soit composé seulement d'œstrogènes ou en combinaison avec des progestatifs, se distingue par son efficacité dans la prise en charge des SVM. Il se caractérise par une réduction de l'intensité et de la fréquence des symptômes, ainsi que par une amélioration de la qualité de vie. Ces effets ont été observés dès le premier mois de traitement (Khan et coll. 2023). Les recommandations de la *British Menopause Society* et de *Women's Health Concern*, publiées en 2020, corroborent également son efficacité (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Par ailleurs, il exerce une action thérapeutique sur diverses manifestations cliniques associées à la ménopause, en particulier les troubles du sommeil, l'atrophie vulvo-vaginale, ainsi que la prévention de l'ostéoporose (Bansal et Aggarwal, 2019). En effet, son rôle dans la prévention de l'ostéoporose et des fractures doit être pris en considération lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque (Gatenby et Simpson, 2024). De surcroît, la balance bénéfice/risque est particulièrement favorable chez les patientes de moins de 60 ans et en postménopause depuis moins d'une décennie (Khan et coll. 2023). Bien qu'efficace, l'hormonothérapie n'est pas exempte de limites, comme nous allons le découvrir dans la partie suivante.

4.5.2.1.2 Les inconvénients du traitement hormonal substitutif :

L'évaluation des risques liés au THS met en exergue l'augmentation de l'incidence du cancer mammaire, particulièrement en cas d'usage prolongé (au-delà de 5 ans) ou en cas d'association des progestatifs avec des œstrogènes. Les progestatifs synthétiques confèrent le risque le plus élevé (Khan et coll. 2023). De surcroît, le risque de cancer de l'endomètre augmente en cas d'usage d'œstrogènes sans progestatifs. Un traitement combiné est donc préconisé chez les femmes non hystérectomisées, afin de prévenir l'hyperplasie de l'endomètre, voire l'évolution vers un carcinome endométrial (Bansal et Aggarwal, 2019). L'impact du THS sur les maladies coronariennes est à la fois relatif au moment de l'initiation du traitement et à la voie d'administration. Un traitement instauré durant la transition ménopausique ou dans les premières années suivant la ménopause confère des effets cardioprotecteurs, tout en ralentissant la progression de l'athérosclérose et en réduisant le risque de décès lié à une pathologie coronarienne. Inversement, une instauration au-delà de 10 ans suivant la ménopause ou après l'âge de 60 ans augmente la prévalence de ces événements. De même, chez les femmes présentant des antécédents cardiovasculaires, les risques liés à

l'hormonothérapie surpassent ses atouts thérapeutiques (Khan et coll. 2023, Gatenby et Simpson, 2024). En outre, l'administration d'œstrogènes est clairement associée à un risque élevé de thromboembolie veineuse. Le risque varie en fonction de la voie d'administration, du type de progestatif et de la dose administrée. De ce fait, le THS est associé à un risque thromboembolique accru chez les femmes ayant des antécédents thromboemboliques, un IMC élevé, au cours de la première année de traitement et avec l'administration d'œstrogènes par voie orale (Khan et coll. 2023 ; O'Neill et Eden, 2017). Le choix du progestatif est déterminant. Les progestatifs synthétiques augmentent ce risque, contrairement à la progestérone micronisée et à la dydrogestérone (Khan et coll. 2023). Pour finir, l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) s'accroît chez les femmes âgées de plus de 60 ans. La survenue de cet événement dépend également de la dose d'œstrogènes administrée et de la voie d'administration (Khan et coll. 2023). Concernant les voies d'administration, les formes transdermiques présentent un meilleur profil d'innocuité pour les AVC et les événements thromboemboliques en contournant l'effet de premier passage hépatique (Bansal et Aggarwal, 2019).

En conclusion, plusieurs contraintes limitent l'usage de l'hormonothérapie, imposant une approche thérapeutique individualisée, fondée sur une évaluation de la balance bénéfice-risque (O'Neill et Eden, 2017). Outre les effets indésirables, les contre-indications sont à considérer, telles que les antécédents de cancer hormonodépendant, les saignements utérins non diagnostiqués, l'insuffisance hépatique, les pathologies coronariennes et le risque thromboembolique veineux ou artériel élevé (Bansal et Aggarwal, 2019 ; Khan et coll. 2023 ; O'Neill et Eden, 2017). De surcroît, une vigilance particulière est recommandée lors de la prescription du THS chez les femmes de plus de 60 ans (Khan et coll. 2023). Bien qu'un usage limité dans le temps, sans dépasser 5 ans, soit recommandé, une récurrence des symptômes survient chez 50 % des femmes à l'arrêt du traitement (Bansal et Aggarwal, 2019 ; Khan et coll. 2023). Ces contre-indications et ces effets indésirables ont conduit 50 % à 80 % des femmes à privilégier des alternatives thérapeutiques non hormonales (Khan et coll. 2023). Cela réaffirme la nécessité d'envisager des approches thérapeutiques alternatives.

4.5.2.2 Les alternatives au traitement hormonal substitutif :

4.5.2.2.1 Les alternatives hormonales :

La tibolone, un traitement hormonal administré par voie orale, est proposée comme alternative pour traiter les SVM. Il s'agit d'un stéroïde synthétique ayant une affinité pour les récepteurs aux œstrogènes, aux progestatifs et aux androgènes. Son efficacité est considérée

comme modérée pour traiter les SVM (Khan et coll. 2023 ; O'Neill et Eden, 2017). Néanmoins, son profil d'innocuité concernant le risque de cancer de l'endomètre reste un sujet controversé. Des études suggèrent également un lien entre ce traitement et un risque accru de récurrence chez les femmes présentant des antécédents de cancer mammaire. Par ailleurs, une augmentation de l'incidence d'AVC chez les femmes de 60 ans ou plus a également été démontrée (Khan et coll. 2023).

Les œstrogènes peuvent également être associés à un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes (SERM), tel que le bazedoxifène, dont l'efficacité est incertaine (Bansal et Aggarwal, 2019). Toutefois, un risque de thromboembolie veineuse a été constaté avec ce traitement (Raina et coll. 2025).

4.5.2.2.2 Les alternatives non hormonales :

Des alternatives non hormonales sont envisagées en cas de contre-indication ou de refus du THS. Trois classes médicamenteuses sont recommandées. Dans un premier temps, on retrouve les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, tels que la venlafaxine, et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la paroxétine. Néanmoins, leur efficacité reste inférieure à celle du THS (Bansal et Aggarwal, 2019). Toutefois, ils présentent des effets secondaires (nausées, constipation, sécheresse buccale) et des contre-indications, notamment l'association d'un ISRS comme la fluoxétine avec le tamoxifène. En effet, les ISRS inhibent le cytochrome CYP2D6, une enzyme essentielle à la métabolisation du tamoxifène en son métabolite actif, qui est l'endoxifène. En outre, l'usage prolongé d'ISRS est lié à une incidence accrue de fractures osseuses, étant donné le rôle de la sérotonine dans le remodelage osseux (Davis et coll. 2023 ; Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024).

Deuxièmement, on retrouve la prégabaline et la gabapentine, dont l'efficacité est bien inférieure à celle du THS (Khan et coll. 2023 ; Davis et coll. 2023). Leurs effets secondaires, principalement la somnolence et les vertiges, limitent leur intérêt thérapeutique. De plus, étant donné que la prégabaline présente un risque d'abus, elle n'est pas préconisée dans cette indication (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; Davis et coll. 2023).

Finalement, la clonidine, un agoniste des récepteurs alpha 2-adrénergiques, a démontré une efficacité dans la diminution des bouffées de chaleur, supérieure à celle du placebo, mais inférieure à celle des ISRS et de la gabapentine. Néanmoins, ses effets indésirables, notamment l'hypotension, la sécheresse buccale, les vertiges et la sédation, limitent son

usage. En outre, un effet rebond, caractérisé par une élévation de la tension artérielle, survient lors d'un arrêt brutal du traitement. Par conséquent, la clonidine est déconseillée (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024).

4.5.2.2.3 Les antagonistes du récepteur NK3:

L'élucidation du rôle de la voie KNDy dans la thermorégulation a abouti à la découverte d'une nouvelle approche thérapeutique : les antagonistes sélectifs du récepteur de la neurokinine 3 (NK3R), parmi lesquels figure le fézolinétant. Ce dernier est le seul ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (Wang et coll. 2025). La NKB, codée par le gène TAC3, est un neuropeptide appartenant à la famille des tachykinines, qui comprend également la substance P et la neurokinine A. Ces neuropeptides sont impliqués dans les réponses inflammatoires, la nociception et la neurotransmission (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; Zhang et coll. 2020). La NKB se lie préférentiellement au récepteur NK3, la substance P au récepteur de la neurokinine 1 (NK1R), et la neurokinine A au récepteur de la neurokinine 2 (NK2R). Le NK3R est majoritairement exprimé au niveau du système nerveux central, avec une moindre expression au niveau du tractus intestinal, du système reproducteur et de la vessie. Les récepteurs NK2 et NK1 sont exprimés à la fois dans le système nerveux central et périphérique, ce qui a conduit au développement des antagonistes NK1 dans la prise en charge des nausées et vomissements. Les antagonistes NK2 ont été explorés dans le cadre du traitement des pathologies inflammatoires (Depypere et coll. 2021 ; Zhang et coll. 2020). Le NK3R appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Son activation par la NKB déclenche plusieurs cascades de signalisation intracellulaire, notamment une augmentation du calcium intracellulaire à la suite de l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate ainsi qu'une élévation des taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) via l'activation de l'adénylate cyclase. Ces voies activent différentes kinases, telles que la protéine kinase dépendante de la calmoduline/ Ca^{2+} , la protéine kinase A et la protéine kinase C, entraînant ainsi diverses réponses cellulaires (Zhang et coll. 2020).

Les antagonistes NK3R ont d'abord été étudiés dans le traitement de la schizophrénie, mais leur développement a été interrompu en raison d'une efficacité limitée, en partie liée à un faible passage de la barrière hématoencéphalique. Le fézolinétant a ainsi été conçu pour optimiser son passage cérébral et cibler l'axe hypothalamo-hypophysaire (Depypere et coll. 2021). Compte tenu de l'expression des récepteurs NK3R au niveau du tube digestif, les effets gastro-intestinaux ont été surveillés. De même, leur expression au niveau du système nerveux

a justifié un suivi des effets neurocomportementaux (Depypere et coll. 2021 ; Fraser et coll. 2015). Ces récepteurs sont également exprimés au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe, deux régions modulant les réponses liées à l'anxiété. Dans ce contexte, des études précliniques ont démontré que, chez les rats, l'activation des NK3R induit un effet anxiolytique, tandis que leur inhibition est associée à un effet anxiogène (Massi et coll. 2000). Finalement, la présence des NK3R au niveau du myomètre et des cellules de la granulosa pourrait expliquer l'atrophie de l'utérus chez plusieurs animaux suite à l'administration du fézolinétant (Fraser et coll. 2015). Il reste à déterminer si ces effets indésirables sont observés à la de l'administration du fézolinétant chez l'humain.

La partie suivante sera consacrée au profil pharmacologique du fézolinétant.

5 Le profil pharmacologique du fézolinétant :

5.1 Mécanisme d'action :

Le fézolinétant est un antagoniste non hormonal du récepteur NK3. Il bloque la liaison de la NKB à ce récepteur, exprimé sur les neurones KNDy de l'hypothalamus. En inhibant cette interaction, il favorise une régulation optimale de la température corporelle en rétablissant l'activité des neurones KNDy (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024 ; RCP). Il se caractérise par une sélectivité pour les récepteurs NK3 (Depypere et coll. 2021).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Le fézolinétant atteint sa concentration plasmatique maximale dans un délai de 1 à 4 heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques est modérée (51%). Ce composé est essentiellement métabolisé dans les hépatocytes par le CYP1A2 en un métabolite oxydé inactif. Dès lors, l'administration simultanée d'un inhibiteur puissant du CYP1A2, tel que des contraceptifs à base d'éthinylestradiol ou la fluvoxamine, est contre-indiquée avec ce traitement. Le fézolinétant est également métabolisé, à un moindre degré, par les CYP2C9 et CYP2C19. Enfin, son élimination s'effectue majoritairement par voie urinaire. La demi-vie du fézolinétant est d'environ 9,6 heures (RCP ; Iwai et coll. 2025).

5.3 Propriétés pharmacodynamiques :

Chez les femmes ménopausées, le fézolinétant réduit les concentrations plasmatiques de LH de 49,8 %, comparée aux concentrations initiales. Le médicament a un effet limité sur les concentrations plasmatiques d'œstradiol et de FSH (Depypere et coll. 2021).

5.4 Dosage :

La posologie est de 45 mg, à administrer par voie orale une fois par jour. La prise avec un repas n'est nécessaire. En cas d'oubli, le traitement peut être pris, à condition qu'il reste plus de 12 heures avant la prochaine prise (RCP).

6 Mise en contexte des principales études cliniques réalisées:

Divers schémas posologiques, compris entre 15 mg et 180 mg, ont été explorés lors des études de phase II. Une première étude de phase IIa, randomisée, en double aveugle et menée en Belgique, a évalué l'efficacité et l'innocuité de la dose de 90 mg (administrée deux fois par jour), par rapport au placebo, chez 80 participantes. L'étude a duré 12 semaines, suivie d'une période de 3 semaines de suivi post-traitement (Depypere et coll. 2019). Par ailleurs, une étude de phase IIb multicentrique, incluant 352 femmes, a évalué plusieurs doses et schémas posologiques (15, 30, 60, 90 mg administrés deux fois par jour ou 30, 60, 120 mg administré une fois par jour) par rapport au placebo, selon le même protocole de durée d'intervention et de suivi (Fraser et coll. 2020). En revanche, la dose de 45 mg ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, n'a été spécifiquement évaluée qu'à partir des essais de phase III, notamment dans les études pivots SKYLIGHT 1 et SKYLIGHT 2. Il s'agit d'essais randomisés, multicentriques, en double aveugle, contrôlés par placebo et menés selon un protocole identique. D'une durée de 12 semaines en double aveugle, suivie d'une période d'extension en ouvert de 40 semaines, ces études ont comparé l'efficacité et l'innocuité du fézolinétant, aux doses de 30 mg et 45 mg, à celles observées avec un placebo (Lederman et coll. 2023, Johnson et coll. 2023, CBIP). De surcroît, le profil de sécurité à long terme du traitement aux doses de 30 mg et 45 mg a été analysé dans l'essai de phase III SKYLIGHT 4. Cette dernière a été menée sur une durée prolongée de 52 semaines, avec un nombre de participantes plus important, en se focalisant particulièrement sur les risques potentiels pour l'endomètre (Neal-Perry et coll. 2023). À ce jour, aucune étude de phase IV n'a été publiée. De ce fait, les méta-analyses se limitent à l'inclusion des trois essais de phases III ainsi que des études de phase II.

Ces études, financées par Astellas Pharma, reposent sur des critères d'inclusion et d'exclusion similaires. Elles incluent des femmes âgées de 40 à 65 ans, ménopausées (aménorrhée ≥ 12 mois consécutifs ou ≥ 6 mois associée à une FSH > 40 UI/L ou ovariectomie effectuée depuis > 6 mois), présentant un IMC entre 18 et 38 kg/m², avec une fréquence minimale de 7 épisodes quotidiens de bouffées de chaleur d'intensité modérée à sévère. Parmi les principaux

critères d'exclusion figurent un usage concomitant d'un traitement hormonal ou de tout autre traitement contre les SVM (à base de plantes, sous prescription ou en vente libre), la prise d'un médicament inhibiteur du cytochrome P450 1A2, une hyperplasie de l'endomètre ou des antécédents de cancer, une pathologie hépatique, des niveaux plasmatiques d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) supérieurs à 1,5 fois la limite supérieure normale, une bilirubine ou une créatinine supérieure à 1,5 fois la limite supérieure normale, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 59 mL/min/1,73 m² (Depypere et coll. 2019 ; Neal-Perry et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023 ; Johnson et coll. 2023).

De récents essais de phase III, financés par la même firme pharmaceutique, ont été menés sur des femmes asiatiques, dont l'étude MOONLIGHT I, qui évalue exclusivement le traitement à la dose de 30 mg chez les femmes d'Asie de l'Est (Ruan et coll. 2024). De plus, une étude de phase IIIb, nommée DAYLIGHT, s'intéresse à la dose de 45 mg sur une durée de 24 semaines, spécifiquement chez des femmes ménopausées ne pouvant pas être traitées par un THS (Schaudig et coll. 2024).

La section suivante propose une évaluation du rapport bénéfice-risque du fézolinétant à différentes doses, visant à élucider les fondements ayant conduit à la mise sur le marché de ce traitement à la dose de 45 mg.

7 Évaluation de l'efficacité thérapeutique du fézolinétant :

7.1 Évaluation de l'efficacité thérapeutique en fonction des schémas posologiques :

Trois méta-analyses ont évalué l'efficacité du fézolinétant en explorant divers schémas posologiques, à travers des méthodologies variées. La première méta-analyse, portant sur 3663 participantes, a inclus six essais : deux essais de phase II, trois de phase III (SKYLIGHT 1, 2, 4) et une analyse post-hoc d'une étude de phase II. L'efficacité du fézolinétant a été évaluée par rapport au placebo, pour des doses variant de 30 mg à 180 mg par jour. Trois de ces essais (SKYLIGHT 1, 2 et l'étude de phase II) ont spécifiquement évalué les variations de la fréquence et de l'intensité des SVM modérés à sévères aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines (S4 et S12), exprimées en différence moyenne (DM) entre les deux bras. L'effet combiné met en évidence une différence statistiquement significative en faveur du fézolinétant, pour l'ensemble des doses (DM de la fréquence = -2,38 ; IC 95 % [-2,64 ; -2,12] ; P < 0,001 et DM de l'intensité = -0,40 ; IC 95 % [-0,51 ; -0,29] ; P < 0,001). Par ailleurs, l'efficacité se maintient au cours des 12 semaines de suivi, comme en témoigne la stratification en fonction

de la durée de suivi (S4 et S12) qui ne révèle pas de différence significative entre les résultats notés à la 4^{ème} semaine et ceux à la 12^{ème} semaine ($P=0,83$ pour la fréquence et $P=0,17$ pour l'intensité). Dans cette méta-analyse, les auteurs n'ont pas procédé à une stratification en fonction de la dose pour la fréquence (Akhtar et coll. 2024).

L'étude de phase II conclut à une diminution de plus de 2 épisodes quotidiens de symptômes vasomoteurs (SVM) modérés à sévères avec l'ensemble des doses, à l'exception de la dose de 15 mg (deux fois par jour), par rapport au placebo. Ce seuil de deux épisodes par jour est considéré comme une amélioration cliniquement significative par la FDA (Fraser et coll. 2020).

En ce qui concerne l'intensité des SVM, une relation dose-réponse a été suggérée. En effet, la diminution est particulièrement remarquable avec les doses les plus élevées, à savoir la dose de 120 mg ($DM = -0,75$; IC 95 % $[-1,00 ; -0,50]$; $P < 0,01$ à S4 et $DM = -0,55$; IC 95 % $[-0,84 ; -0,26]$; $P < 0,01$ à S12) et de 90 mg (administrée deux fois par jour) ($DM = -1,10$; IC 95 % $[-1,45 ; -0,75]$ à S4 et $DM = -0,80$; IC 95 % $[-1,21 ; -0,39]$ à S12). Bien que ces doses montrent un effet prometteur sur la diminution de l'intensité des SVM, ces résultats sont issus d'une seule étude et doivent être confirmés par des études supplémentaires (Akhtar et coll. 2024). Nous examinerons ultérieurement le profil de sécurité afin d'identifier une éventuelle corrélation entre ces doses et une incidence accrue d'effets indésirables.

Pour conclure, l'étude de phase II considère que la dose de 30 mg, administrée une fois par jour, représente la dose la plus faible démontrant une efficacité thérapeutique (Ruan et coll. 2024).

Par ailleurs, une hétérogénéité statistique ($I^2 = 70\%$) est constatée entre les études concernant l'intensité des SVM, ce qui s'explique en partie par la variabilité des caractéristiques des participantes (démographiques, cliniques...) et des posologies évaluées (Akhtar et coll. 2024). Ainsi, les résultats doivent être interprétés avec précaution.

La deuxième méta-analyse, menée sur 3301 participantes, reprend les cinq études incluses dans la première méta-analyse, dont quatre évaluent la fréquence et l'intensité des SVM. Les résultats, exprimés en différence moyenne standardisée (DMS) entre les deux bras, corroborent les conclusions de la première méta-analyse. En effet, une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des SVM par le fêzolinétant (pour l'ensemble des doses évaluées) a été constatée à la 4^{ème} semaine (fréquence : $DMS = -0,64$; IC95 % $[-0,77 ; -0,50]$ et intensité : $DMS = -0,59$; IC 95 % $[-0,77 ; -0,42]$; $P < 0,00001$) et à la 12^{ème} semaine (fréquence : $DMS = -0,63$; IC95 % $[-0,72 ; -0,53]$ et intensité : $DMS = -0,4$; IC95 % $[-0,54 ; -0,27]$; $P < 0,00001$). Néanmoins, des hétérogénéités modérées sont présentes, liées à des

différences méthodologiques dans l'évaluation de la fréquence ($I^2=46\%$ à S4) et de l'intensité des SVM ($I^2=69\%$ à S4 et 41% à S12). En effet, une étude de phase IIa (évaluant la dose de 90 mg deux fois par jour) a réalisé une évaluation hebdomadaire de la fréquence et a exclu les « formes légères des SVM » dans le calcul de l'intensité, tandis que le reste des études a opté pour une évaluation quotidienne, tout en intégrant les « formes légères des SVM » (Elnaga et coll. 2024). Les auteurs ne concluent pas quant à la dose la plus efficace.

Une troisième méta-analyse, regroupant les données issues des deux études de phase II, des trois essais SKYLIGHT ainsi que de l'étude MOONLIGHT I, a réparti les participantes en deux groupes selon la dose administrée: ≤ 45 mg et >45 mg. Les résultats démontrent une diminution significative de la fréquence des SVM, en faveur des doses ≤ 45 mg à la 4^{ème} semaine (DM=-1.60 ; $P<0,01$; IC95% [-2.63 ; -0.57]) et à 12^{ème} semaine (DM=-1.54 ; $P=0,03$; IC95% [-2.94 ; -0.14]). Cependant, pour les doses >45 mg, la différence statistiquement significative n'est constatée qu'à la 4^{ème} semaine (DM=-4.64 ; $P<0,01$; IC95% [-8.01 ; -1.27]) à S4 et DM=-9.27 ; $P=0,18$; IC95% [-22.79 ; 4.24]) à S12).

Concernant l'intensité, une réduction significative est mise en évidence seulement avec les doses ≤ 45 mg (DM=-0.21 ; $P=0,02$; IC95% [-0.38 ; -0.04]) à S4 et DM=-0.22 ; $P<0,01$; IC95% [-0.31 ; -0.14]) à S12). Il ressort de ces résultats que les doses ≤ 45 mg sont les plus efficaces. Contrairement à la première méta-analyse, celle-ci souligne l'absence d'une relation dose-effet au-delà de 45 mg qui peut être attribuée à des variations méthodologiques entre les essais ou à l'atteinte d'un seuil d'efficacité maximale à la dose de 45 mg (Oliveira et coll. 2025).

Étant donné que les études pionnières ont évalué les posologies de 30 mg et 45 mg, la section suivante sera consacrée à l'évaluation de l'efficacité de ces deux doses.

7.2 Évaluation de l'efficacité des doses 30 mg et 45 mg :

Les deux études SKYLIGHT 1 et SKYLIGHT 2 ont inclus respectivement 522 et 501 femmes, randomisées en trois groupes afin de recevoir, durant 12 semaines, le fézolinétant (30 mg ou 45 mg) ou le placebo. Les participantes ont ensuite continué à recevoir uniquement le traitement dans le cadre d'une phase d'extension en ouvert de 40 semaines (Nappi et coll. 2025 ; Johnson et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023). L'efficacité du fézolinétant a été évaluée par un critère primaire de type composite : la variation moyenne de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs entre le début de l'étude et la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine, chez toutes les participantes ayant reçu au moins une dose. Ces données sont rapportées quotidiennement par les participantes dans un journal électronique, comprenant des

définitions pour chaque niveau de sévérité (légère, modérée et sévère). Par ailleurs, les auteurs précisent qu'une différence statistiquement significative entre le fézolinétant et le placebo pour les 4 critères d'évaluation primaires est requise pour conclure à l'efficacité du traitement. Les conclusions sont concordantes dans les deux études. Les deux doses sont associées à une diminution statistiquement significative de la fréquence et de l'intensité des SVM, par rapport au placebo, comme l'indiquent les données présentées dans les tableaux 1 et 2 (Johnson et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023).

	Fézolinétant 30 mg	Fézolinétant 45 mg	Placebo
SKYLIGHT 1			
Nombre moyen initial d'épisodes par jour	10,7	10,4	10,5
Nombre moyen d'épisodes journaliers S4	5,4	5,2	7,3
Diminution moyenne des épisodes journaliers S4 (%)	-48%	-51%	-35,3%
DM par rapport au placebo S4 IC95%	-1,87 [-2,69 ; -1,05]	-2,07 [-2,89 ; -1,25]	-
Nombre moyen d'épisodes journaliers S12	4,5	4,1	6,9
Diminution moyenne des épisodes journaliers S12 (%)	-56%	-61%	-39,7%
DM par rapport au placebo S12 IC95%	-2,39 [-2,39 ; -1,52]	-2,55 [-3,40 ; -1,70]	-
P	<0,001	<0,001	-
SKYLIGHT 2			
Nombre moyen initial d'épisodes par jour	11,2	11,8	11,6
Nombre moyen d'épisodes journaliers S4	5,8	5,7	8,1
Diminution moyenne des épisodes journaliers S4 (%)	-51,6%	-55,16%	-33,6%
DM par rapport au placebo S4 IC95%	-1,82 [-2,73 ; -0,91]	-2,55 [-3,45 ; -1,64]	-
Nombre moyen d'épisodes journaliers S12	4,8	4,5	6,7
Diminution moyenne des épisodes journaliers S12 (%)	-58,64%	-64,27%	-45,35%
DM par rapport au placebo S12 IC95%	-1,86 [- 2.94, -0.78]	-2,53 [-3.60, -1.46]	-
P	<0,001	<0,001	-

Tableau 1: La variation de la fréquence des SVM dans les essais SKYLIGHT 1 et 2 (DM=différence moyenne, S4=4^{ème} semaine, S12=12^{ème} semaine) (inspiré de Nappi et coll. 2025 ; Johnson et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023)

Il est intéressant de noter qu'un effet placebo est observé dans les deux études. À titre d'exemple, dans l'étude SKYLIGHT 2, les épisodes passent de 11,59 à 8,08 (-33,60 %) à la 4^{ème} semaine, puis à 6,73 à la 12^{ème} semaine (-45,35 %) (tableau 1) (Johnson et coll. 2023). En ce qui concerne la réduction absolue, dans l'étude SKYLIGHT 2, le fézolinétant 30 mg

entraîne une diminution d'environ 2,3 épisodes par jour à la 4^{ème} semaine et de 1,9 épisodes par jour à la 12^{ème} semaine, tandis que la dose de 45 mg conduit à une réduction légèrement supérieure, allant de 2,4 à 2,2 épisodes par jour. De même, dans l'étude SKYLIGHT 1, les SVM sont réduits de 2 à 2,7 épisodes par jours avec 45 mg et de 1,9 à 2,4 avec 30 mg (CBIP). Ces observations soulèvent une question fondamentale : Cette réduction absolue est-elle cliniquement significative ? Bien que le NNT (Number Needed To Treat) ne soit pas clairement abordé dans les deux études, les données permettent d'en déduire les valeurs. La posologie de 45 mg se caractérise par un profil d'efficacité plus favorable, avec un NNT inférieur à celui de la dose de 30 mg. Dans l'étude SKYLIGHT 1, il faut traiter, pendant 12 semaines avec 30 mg, 5 femmes afin d'avoir un bénéfice supplémentaire chez une participante (NNT=5), contre 4 femmes avec la dose de 45 mg (NNT=4). L'essai SKYLIGHT 2 confirme cette conclusion, avec un NNT de 8 pour la dose de 30 mg, contre 6 pour 45 mg (CBIP).

	<u>Fézolinétant 30 mg</u>	<u>Fézolinétant 45 mg</u>
SKYLIGHT 1		
DM par rapport au placebo S4	-0,15	-0,19
p-valeur	0,012	0,002
DM par rapport au placebo S12	-0,24	-0,20
P	0,002	0,007
SKYLIGHT 2		
DM par rapport au placebo S4	-0,15	-0,29
p-valeur	0,021	<0,001
DM par rapport au placebo S12	-0,16	-0,29
P	<0,05	<0,001

Tableau 2: La variation de la sévérité des SVM dans les essais SKYLIGHT 1 et 2 (DM=différence moyenne, S4=4^{ème} semaine, S12=12^{ème} semaine) (inspiré de Nappi et coll. 2025 ; Johnson et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023)

Les deux essais ont également analysé la variation moyenne hebdomadaire de la fréquence et de la sévérité des SVM en tant que critère d'évaluation secondaire. L'étude SKYLIGHT I illustre une différence statistiquement significative de la fréquence et de l'intensité des SVM en faveur du fézolinétant, et ce pour les deux posologies (30 et 45 mg), à chaque point d'évaluation, par rapport au placebo. Un effet thérapeutique a été noté dès la première

semaine de traitement ($P < 0,001$ pour la fréquence et $P = 0,006$ pour la sévérité pour les deux doses par rapport au placebo) qui reste stable jusqu'à la 12^{ème} semaine (Johnson et coll. 2023, Lederman et coll. 2023). Toutefois, les données statistiques hebdomadaires et les résultats au-delà de cette période ne sont pas fournies. Ainsi, il reste difficile de se prononcer sur les effets bénéfiques à long terme (Akhtar et coll. 2024). Dans l'étude SKYLIGHT 2, la dose de 30 mg est uniquement associée à une diminution significative de la fréquence (Johnson et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023).

Une méta-analyse, regroupant les résultats des études SKYLIGHT et de l'essai de phase II, confirme l'efficacité du fézolinétant aux deux doses. Pour la fréquence, la DM est de $-2,19$ à S4 (IC95 % $[-2,61 ; -1,76]$; $P < 0,00001$) et de $-2,36$ à S12 (IC95% $[-2,85 ; -1,87]$; $P < 0,00001$). Pour l'intensité, la DM est de $-0,20$ à S4 (IC95% $[-0,26 ; -0,14]$; $P < 0,00001$) et de $-0,21$ à S12 (IC 95% $[-0,28 ; -0,13]$; $P < 0,00001$) (Rahman et coll. 2023). Bien que la différence d'intensité entre les deux bras soit statistiquement significative, les IC95% sont très proches de la ligne d'équivalence, présument une pertinence clinique incertaine. De ce fait, le calcul du NNT serait nécessaire pour évaluer la signification clinique des résultats. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe en fonction de la dose indique une réduction de la fréquence légèrement supérieure avec 45 mg (DM= $-2,36$ à S4 et DM= $2,62$ à S12; $P < 0,00001$) qu'avec 30 mg (DM= $-2,03$ à S4 et DM= $2,13$ à S12; $P < 0,00001$) (Rahman et coll. 2023). Pour conclure, la dose de 45 mg présente un profil d'efficacité légèrement supérieur à celui de 30 mg. Désormais, il reste désormais à évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie.

7.3 Évaluation de l'efficacité du traitement sur la qualité de vie et la qualité du sommeil :

Outre les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes abondantes, les SVM ont un retentissement significatif sur la qualité de vie des femmes ménopausées, affectant le sommeil, l'état psychologique et la vie professionnelle. Lors de la prise en charge thérapeutique, il est primordial de tenir compte de la perception qu'ont les patientes de l'impact du traitement sur leurs symptômes et leur qualité de vie, sans interprétation intermédiaire par un professionnel de santé. Dans les études de phase II et III, cet impact est évalué au moyen des mesures rapportées par les patientes (Patient-Reported Outcomes, PRO), recueillies via des questionnaires remplis par les participantes. Ces mesures sont considérées comme des critères secondaires et exploratoires, dans l'évaluation de l'impact du traitement. Il s'agit d'un outil recommandé par l'EMA et la FDA afin d'optimiser la prise en charge, tout en tenant compte du ressenti et des besoins des patientes (Morga et coll. 2024). Ce mémoire

se focalisera sur les critères secondaires évalués dans les essais de phase III aux doses de 30 mg et de 45 mg.

7.3.1 Évaluation de la qualité du sommeil :

Comme mentionné précédemment, les SVM sont souvent associés à des troubles du sommeil. Les études de phase III sont les seules à avoir évalué la qualité du sommeil au moyen du questionnaire «Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Sleep Disturbance Short Form 8b » (PROMIS SD SF 8b), rempli par les participantes sur une échelle de 1 à 5. Il permet aux participantes d'auto-évaluer la qualité du sommeil, la durée et la latence du sommeil. Le score global varie de 8 à 40, un score élevé reflète une mauvaise qualité du sommeil (Lederman et coll. 2023). Dans les deux études SKYLIGHT, aucune amélioration statistiquement significative du score n'a été constatée avec la dose de 30 mg, par rapport au placebo. En revanche, la dose 45 mg s'est révélée efficace dans l'étude SKYLIGHT 2 (DM=-2,7 ; $p<0,001$ à S4 et DM=-2 ; $p=0,007$ à S12) ainsi que dans l'étude SKYLIGHT 1, mais uniquement à la 4^{ème} semaine de suivi (DM=-1,8 ; $p=0,008$) (Lederman et coll. 2023 ; Johnson et coll. 2023).

Dans une méta-analyse, regroupant ces deux études, l'effet combiné indique pourtant une amélioration statistiquement significative de la qualité du sommeil avec le fézolinétant, aux deux doses (30 mg et 45 mg), par rapport au placebo (DM=-1,49 ; IC95% [-2,16 ; -0,81] ; $P < 0,001$) (Akhtar et coll. 2024). Actuellement, aucune méta-analyse n'a procédé à une stratification en fonction de la dose pour ce critère.

Pour finir, il est important de souligner que les troubles du sommeil ne figurent pas parmi les critères d'inclusion dans les études, ce qui risque d'impacter l'interprétation des résultats. Des essais complémentaires, axés principalement sur la qualité du sommeil, sont nécessaires pour une meilleure compréhension de l'effet du traitement sur ce critère (Lederman et coll. 2023).

7.3.2 Évaluation de la qualité de vie :

Bien que considérée comme un critère exploratoire dans les essais cliniques, la qualité de vie est un paramètre clé dans l'évaluation des approches thérapeutiques contre les SVM (Davis et coll. 2015). La qualité de vie est évaluée grâce au questionnaire « Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire » (MENQOL). Ce dernier est conçu pour mesurer l'impact de la ménopause sur quatre principaux domaines : vasomoteur, psychosocial, physique et sexuel. Les participantes évaluent le degré d'inconfort sur une échelle de 0 à 6. Le score global représente la moyenne des scores des différents domaines évalués. L'étude SKYLIGHT 1

révèle une amélioration du score total, en particulier dans le domaine vasomoteur, avec les deux doses, par rapport au placebo, et ce, pour les deux points d'évaluation ($P < 0,002$). L'effet est légèrement plus marqué avec la dose de 45 mg (score total : DM = -0,56 à S4 et -0,49 à S12 ; domaine vasomoteur : DM = -1,00 à S4 et -0,99 à S12) qu'avec la dose de 30 mg (score total : DM = -0,50 à S4 et -0,42 à S12 ; domaine vasomoteur : DM = -0,97 à S4 et -0,95 à S12) (Lederman et coll. 2023). Cependant, dans l'étude SKYLIGHT 2, une amélioration significative du score total chez les participantes ayant reçu 30 mg n'a été mise en évidence qu'à la 12^{ème} semaine (S4 : $P=0,122$ et S12 : $P=0,001$) (Johnson et coll. 2023). Compte tenu du caractère subjectif des questionnaires d'auto-évaluation, un risque de biais de subjectivité est bien présent (Rahman et coll. 2023).

7.3.3 Pertinence clinique des critères d'évaluation :

Il est vrai que le fézolinétant a démontré une réduction significative de l'intensité et de la fréquence des SVM. Néanmoins, la pertinence clinique de ce traitement reste incertaine. En d'autres termes, cette diminution ne garantit pas nécessairement une amélioration perçue comme significative par les patientes (Morga et coll. 2024).

À l'heure actuelle, aucun consensus n'a été établi quant à la méthode la plus appropriée pour l'évaluation, du point de vue des patientes, de l'impact du fézolinétant sur les SVM. Dans ce contexte, une analyse poolée pré-spécifiée des études SKYLIGHT 1 et 2 a été menée afin de déterminer la différence minimale cliniquement significative de la fréquence des SVM.

L'analyse repose sur une corrélation entre la fréquence des SVM et le score du questionnaire « Patient Global Impression of Change in VMS » (PGI-C VMS). Ce dernier, défini comme une PRO, est un critère d'évaluation exploratoire dans les études SKYLIGHT. Il permet aux patientes d'évaluer l'évolution de leurs SVM, grâce à une échelle qui va de « beaucoup mieux » à « beaucoup pire ». Ainsi, les auteurs concluent qu'une réduction d'environ six épisodes de bouffées de chaleur par jour est considérée comme une amélioration cliniquement significative, à condition que la patiente se sente « modérément mieux ». En appliquant ce seuil, une proportion plus élevée de patientes ayant reçu le fézolinétant (30 et 45 mg) bénéficie d'une amélioration cliniquement pertinente, par rapport au placebo. Plus précisément, la probabilité qu'une femme perçoive une amélioration significative est environ 2,9 fois et 2,68 fois plus élevée avec 45 mg, par rapport au placebo ($OR= 2,90$ à S4 et $OR= 2,68$ à S12 ; $P < 0,001$), contre 2,48 à S4 et 1,90 à S12 pour la dose de 30 mg. (Morga et coll. 2024).

D'autres analyses poolées ont estimé qu'une réduction d'au moins 8 points du score PROMIS SD-SF-8b, ainsi qu'une réduction de 0,9 points du score MENQOL, correspondent respectivement à une amélioration cliniquement significative du sommeil et de la qualité de vie (Schultz et coll. 2023, Schultz et coll. 2024).

Après avoir passé en revue l'ensemble des critères d'évaluation, la partie suivante explorera la variabilité de l'efficacité thérapeutique du fézolinétant en fonction de différents facteurs.

7.4 La variabilité de l'efficacité du fézolinétant :

Comme évoqué précédemment, plusieurs facteurs influencent la fréquence et la sévérité des SVM, notamment l'âge, l'ethnie, le tabagisme et l'indice de masse corporelle. (Pertynska-Marczewska & Pertynski, 2024). Il est donc primordial que les études évaluent l'impact de ces facteurs sur l'efficacité du fézolinétant.

7.4.1 Stratification en fonction de l'âge:

Une analyse poolée post-hoc des études SKYLIGHT 1 et 2 a évalué l'efficacité du fézolinétant (30 mg et 45 mg) par rapport au placebo, en stratifiant les participantes selon divers facteurs intrinsèques (âge, ethnie) et extrinsèques (localisation géographique). Toutefois, les auteurs précisent que les p-valeurs servent uniquement à l'élaboration d'hypothèses, sans permettre de conclure quant à la signification statistique (Santoro et coll. 2024).

Une double approche de stratification en fonction de l'âge a été effectuée. Dans un premier temps, les participantes ont été réparties en deux sous-groupes (<55 et ≥ 55 ans) et ensuite en trois sous-groupes (<50 , $50-60$, >60 ans). Pour cette seconde stratification, la majorité des participantes appartient à la tranche d'âge 50 à 60 ans, réduisant la précision des estimations pour les femmes de plus de 60 ans et de moins de 50 ans (IC95% plus large). Or, la population âgée de plus de 60 ans est associée à un risque accru d'effets indésirables liés au THS, d'où le besoin impératif d'un traitement sûr et efficace. Pour les deux types de stratification, la dose de 45 mg réduit significativement la fréquence des SVM dans toutes les tranches d'âge, avec une efficacité légèrement plus marquée chez les femmes de plus de 60 ans (figure 5) (Santoro et coll. 2024). Concernant la dose de 30 mg, l'effet est globalement inférieur, sauf dans le groupe >60 ans, pour lequel la DM est équivalente à celle de 45 mg. Chez les femmes <50 ans, la dose de 30 mg n'entraîne pas de réduction significative de la fréquence par rapport au placebo (figure 5). En outre, aucune différence statistiquement significative de l'intensité n'a été démontrée chez les femmes <50 ans avec la dose de 45 mg,

ce qui s'observe également chez les femmes >60 ans et <50 ans ayant reçu la dose de 30 mg (figure 6).

Pour conclure, l'interprétation des résultats issus de cette analyse poolée doit tenir compte de plusieurs limites. La brève durée de suivi (12 semaines) limite l'extrapolation de ces conclusions au-delà de la période de suivi. La taille réduite des sous-groupes diminue la précision de certaines corrélations identifiées (Santoro et coll. 2024).

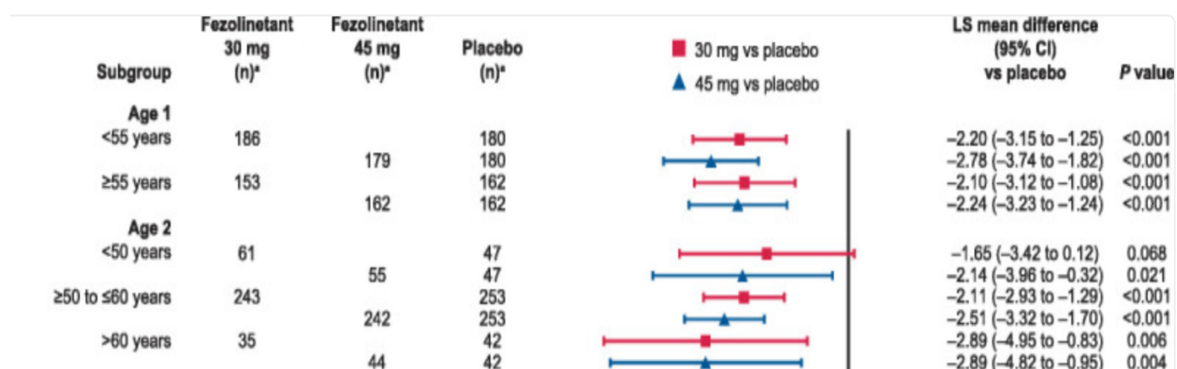


Figure 5: Différence moyenne de la fréquence des SVM entre le fézolinetant et le placebo à la semaine 4 en fonction de l'âge (P value= P, LS= moindre carré) (Santoro et coll. 2024)

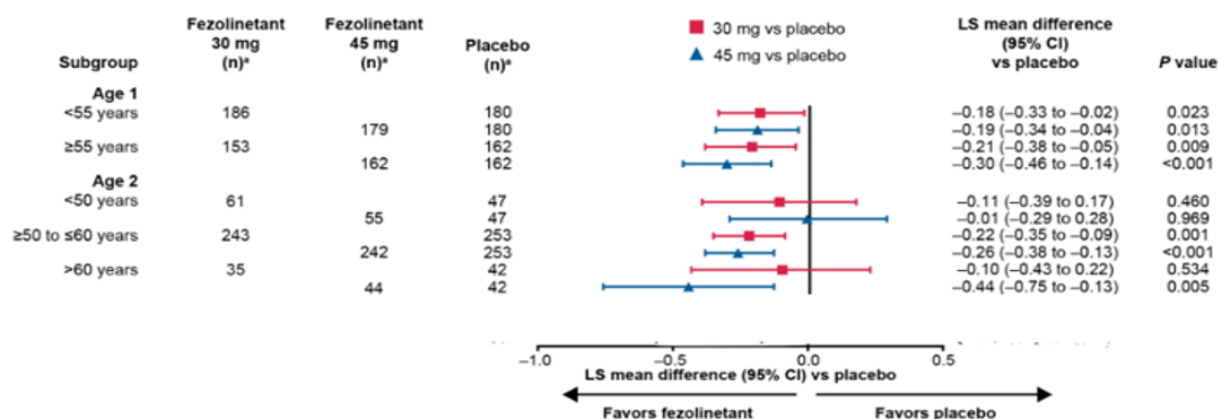


Figure 6: Différence moyenne de l'intensité des SVM entre le fézolinetant et le placebo à la semaine 4 en fonction de l'âge (P value= P, LS= moindre carré) (Santoro et coll. 2024)

7.4.2 Stratification en fonction de la localisation géographique :

La stratification en fonction de la région (Europe et Amérique du Nord), réalisée dans le cadre de la même analyse poolée, révèle que la localisation géographique n'interfère pas avec l'efficacité du fézolinetant dans la diminution de la fréquence des SVM, comme l'indiquent les résultats significatifs présentés dans la figure 7. Néanmoins, la diminution de l'intensité est

uniquement significative chez les participantes nord-américaines (pour 30 mg vs placebo : DM=-0,23 ; IC95% [-0,36 ; -0,10] ; P<0,001 et pour 45 mg vs placebo : DM=-0,29 ; IC95% [-0,43 ; -0,16] ; P<0,001) (figure 8) (Santoro et coll. 2024).

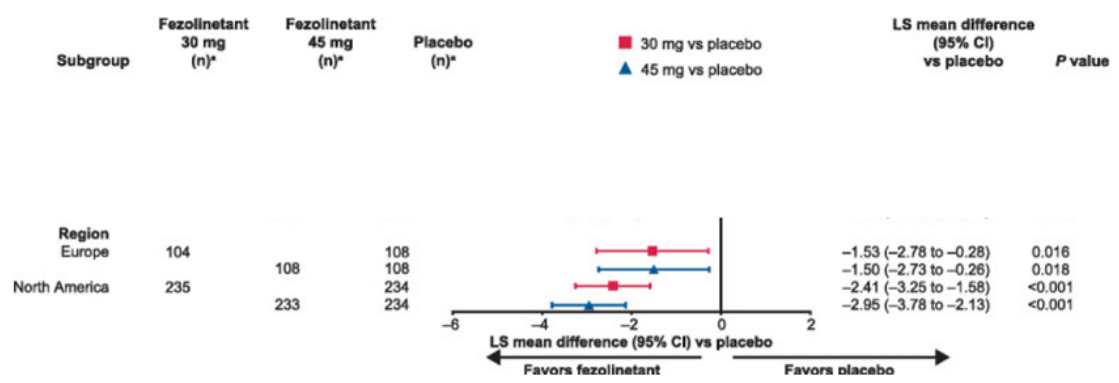


Figure 7: Différence moyenne de la fréquence des SVM entre le fézolinetant et le placebo à la 12^{ème} semaine en fonction de la localisation géographique (P value= P, LS= moindre carré) (Santoro et coll. 2024)

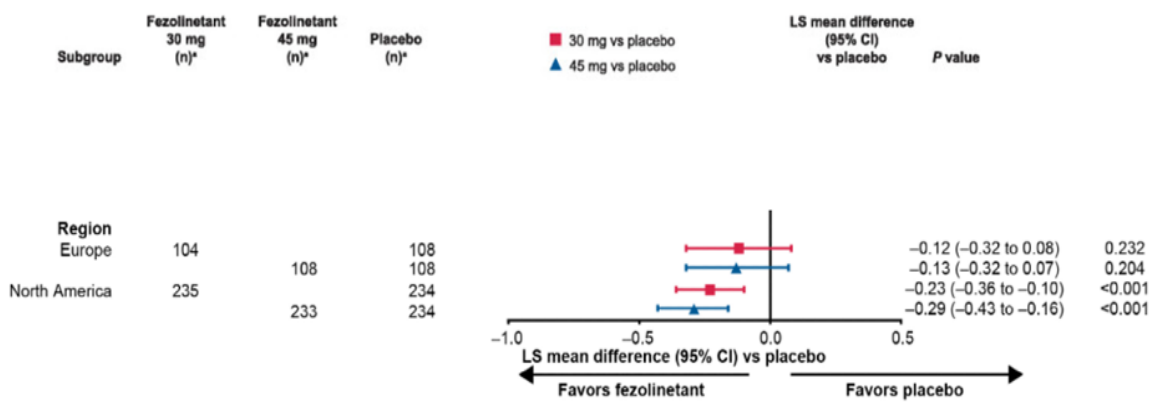


Figure 8: Différence moyenne de l'intensité des SVM entre le fézolinetant et le placebo à la 12^{ème} semaine en fonction de la localisation géographique (P value= P, LS= moindre carré) (Santoro et coll. 2024)

7.4.3 Stratification en fonction de l'ethnie:

Une stratification en fonction de l'ethnie a été réalisée dans cette même analyse poolée. D'une part, les participantes ont été réparties en deux sous-groupes : population blanche et population non blanche ; d'autre part, en population noire et population non noire. Les résultats mettent en évidence une réduction significative (P<0,05) de la fréquence des SVM, particulièrement dans la population noire ayant reçu la dose de 45 mg (DM= -3,67 ; IC95 [-

5,32 ; -2,01] ; $P < 0,001$ chez les femmes noires contre $DM = -2,17$; $IC95 [-2,93 ; -1,41]$; $P < 0,001$ chez les femmes non noires) (Santoro et coll. 2024). Bien que les auteurs ne tirent pas de conclusions explicites concernant l'intensité des SVM, les données suggèrent une diminution significative de celle-ci dans les 4 sous-groupes traités par 45 mg. Ce n'est toutefois pas le cas pour la population noire ayant reçu 30 mg ($DM = -2,25$; $IC95 [-0,52 ; 0,02]$; $P = 0,068$) (Santoro et coll. 2024). Néanmoins, il est essentiel de souligner la disparité dans le nombre de participantes incluses dans les deux études SKYLIGHT, avec une nette prédominance de femmes caucasiennes. Ceci reflète une moindre précision et une incertitude quant aux conclusions pouvant être tirées pour la population noire. Afin d'évaluer la variabilité de l'efficacité du fézolinétant selon l'origine ethnique, une étude a été menée chez des femmes d'Asie de l'Est. Les résultats seront présentés dans la section suivante.

7.4.4 Étude MOONLIGHT I :

Chez les populations asiatiques âgées de 40 à 64 ans, la prévalence des SVM est généralement plus faible qu'en Amérique du Nord et en Europe, variant entre 37 % à 58 %. Néanmoins, une étude transversale récente révèle une prévalence élevée en Asie de l'Est : 83 % des femmes en péri-ménopause et 78 % en postménopause souffrent de bouffées de chaleur. La prédominance de participantes originaires d'Amérique du Nord et de l'Europe occidentale dans les études SKYLIGHT 1 et SKYLIGHT 2 limite l'extrapolation de ces résultats aux populations asiatiques (Wang et coll. 2025 ; Ruan et coll. 2024). Dans ce contexte, l'étude MOONLIGHT I de phase III randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle, a été menée auprès de 301 participantes de l'Asie de l'Est. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fézolinétant 30 mg par rapport au placebo sur 12 semaines, suivie d'une période d'extension en ouvert (Ruan et coll. 2024). Les résultats n'ont pas mis en évidence une différence statistiquement significative entre le fézolinétant 30 mg et le placebo pour les deux critères d'évaluation (fréquence : $DM = -0,65$; $IC95\% [-1,41 ; 0,12]$; $P = 0,097$ à S4 et $DM = -0,55$; $IC95\% [-1,35 ; 0,26]$; $P = 0,183$ à S12 et sévérité : $DM = -0,06$; $IC95\% [-0,14 ; 0,03]$; $P = 0,209$ à S4 et $DM = -0,13$; $IC95\% [-0,27 ; 0,01]$; $P = 0,067$) (Ruan et coll. 2024). La réduction absolue de la fréquence des épisodes est également limitée. En effet, le nombre d'épisodes quotidiens diminue de 0,16 épisodes à S4 et de 0,31 à S12. Par conséquent, les données actuelles ne préconisent pas son usage chez cette population (Wang et coll. 2025 ; Ruan et coll. 2024).

Généralement, l'effet placebo est souvent présent dans les études évaluant les approches pharmacologiques ciblant les SVM. Néanmoins, il est plus élevé dans cette étude, ce qui pourrait justifier l'absence de différence significative entre les deux bras (Ruan et coll. 2024). De surcroît, l'inclusion des participantes ayant antérieurement eu recours à des alternatives non pharmacologiques (acupuncture, régimes, plantes) pourrait également avoir influencé les résultats. L'évaluation unique de la dose de 30 mg limite la détermination de la dose optimale pour les femmes de l'Asie de l'Est, d'autant que l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée pour la dose de 45 mg. Ainsi, des études ultérieures explorant l'efficacité et la sécurité du fézolinétant 45 mg chez cette population sont requises. Enfin, cette étude n'a pas évalué l'impact du traitement sur d'autres aspects associés aux SVM, notamment l'humeur, le sommeil et la qualité de vie, pourtant fondamentaux dans la prise en charge des SVM (Ruan et coll. 2024).

La sous-partie suivante porte sur la variabilité de la réponse au fézolinétant chez les femmes ne pouvant pas recevoir un traitement hormonal.

7.4.5 Étude DAYLIGHT :

Comme mentionné précédemment, le THS ne constitue pas une option thérapeutique appropriée à toutes les femmes. Une vigilance particulière s'impose chez les femmes âgées de plus de 60 ans. De plus, des contre-indications limitent son usage (Khan et coll. 2023 ; Schaudig et coll. 2024). Les essais SKYLIGHT 1 et 2 n'ont pas été spécifiquement menés auprès des femmes ne pouvant pas recevoir un THS. De surcroît, la comparaison au placebo n'a duré que 12 semaines. De ce fait, l'étude de phase IIIb DAYLIGHT a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du fézolinétant 45 mg par rapport au placebo sur une période plus prolongée (24 semaines), auprès de 453 femmes âgées de 40 à 65 ans pour lesquelles le THS n'est pas envisageable (contre-indiqué, choix personnel, inefficacité). Le fézolinétant a montré une diminution significative de la fréquence (DM=1,93 ; IC 95 % [-2,64 ; -1,22] ; $P<0,001$) et de l'intensité des SVM (DM=-0,39 ; IC95% [-0.57 ; -0.21] ; $P<0,001$), par rapport au placebo. La réduction significative de la fréquence a été constatée dès la première semaine. Néanmoins, les données statistiques hebdomadaires n'ont pas été publiées. La fréquence moyenne des SVM passe de 10,58 à 2,61 épisodes quotidiens (-75,66%) sous fézolinétant, contre une réduction de 10,75 à 4,67 (-59,12 %) sous placebo (Schaudig et coll. 2024).

Une amélioration significative de la qualité de vie (DM du score=-0,44 ; IC 95 % [-0,69 ; -0,18] ; $P < 0,001$) et de la qualité du sommeil (DM du score=-2,5 ; IC 95 % [-3,9 ; -1,1] ; $P < 0,001$) a également été constatée en faveur du fézolinétant (Schaudig et coll. 2024).

Deux questionnaires « Patient Global Impression of Change » (PGI-C) ont été conçus dont un a pour objectif une évaluation subjective de l'évolution des SVM (PGI-C VMS) et un deuxième pour l'évaluation des troubles du sommeil, nommé « Patient Global Impression of Change-sleep disturbance» (PGI-C SD). L'étude met en avant seulement la réponse majoritaire, à savoir « beaucoup mieux », rapportée par 37,6 % des participantes sous fézolinétant contre 23,6 % sous placebo pour le sommeil, et par 62,4 % contre 39,9 % pour les SVM. Une différence statistiquement significative ($P < 0,001$) du score, en faveur du fézolinétant, a été notée pour les deux questionnaires. Pour conclure, le faible nombre de participantes et la prédominance de femmes caucasiennes (96,7 %) limitent les conclusions que l'on peut tirer de cette étude (Schaudig et coll. 2024).

Après avoir passé en revue l'efficacité du traitement, la partie suivante portera sur le profil de sécurité du traitement.

8 Effets secondaires liés au traitement:

8.1 Les effets secondaires en fonction des différents schémas posologiques :

Trois méta-analyses ont évalué le profil de sécurité des différents dosages. Dans la première méta-analyse, le fézolinétant (pour l'ensemble des doses) s'est révélé être associé à un risque accru de fatigue (RR= 4,05 ; $P = 0,02$), d'arthralgie (RR=2,83 ; $P = 0,04$) et d'augmentation des taux d'AST ou d'ALT > 3 fois la limite (RR=2 ; $P = 0,02$), avec des différences statistiquement significatives par rapport au placebo. D'autres effets indésirables (EI) ont été observés, notamment des nausées (RR=1,53), de la diarrhée (RR=1,57), des perturbations des tests hépatiques (RR= 1,21) et de l'hyperplasie endométriale (RR=1,50), sans différence significative entre les deux bras (Elnaga et coll. 2024). Il est important de souligner que la survenue des troubles gastro-intestinaux est probablement liée à l'expression des récepteurs NK3R au niveau du tube digestif (Depypere et coll. 2021).

Par ailleurs, le risque est plus élevé dans le bras sous fézolinétant pour les EI graves (fibrillation auriculaire, infection dentaire, hospitalisation) (RR = 1,67 ; IC 95 % [1,09 ; 2,55] ; $P = 0,02$). Un seul décès est survenu chez une participante du groupe sous fézolinétant 30 mg, mais celui-ci n'était pas lié au traitement (Elnaga et coll. 2024). Bien que la survenue des

céphalées soit fréquente dans les études cliniques, la méta-analyse ne montre pas de différence significative entre le fézolinétant et le placebo (Neal-Perry et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023 ; Johnson et coll. 2023 ; Elnaga et coll. 2024).

Une des principales limites de cette méta-analyse découle de l'absence de critères de sélection précis, ce qui a conduit à inclure toutes les études rapportant des EI, sans distinction. Prenons le cas du risque de fatigue, documenté dans deux études, tandis que celui des céphalées a été évalué dans 5 essais. De plus, la durée de suivi varie entre les études incluses. Par exemple, la durée de l'essai SKYLIGHT 4 est de 52 semaines tandis que les études de phase II ainsi que les essais SKYLIGHT 1 et 2 se sont limitées à 12 semaines.

Enfin, les auteurs concluent que la réalisation d'autres études « dose-ranging » est requise afin de préciser la dose optimale avec le plus faible risque d'EI (Elnaga et coll. 2024).

La deuxième méta-analyse présente un RR à la 12^{ème} semaine pour chaque dose et étude, sans pour autant proposer une véritable stratification selon la dose. L'effet combiné révèle un risque d'EI pratiquement identique entre le fézolinétant et le placebo (RR=1,02 ; IC95% [1,09 ; 2,55] ; P=0,5), sans différence significative, ce qui pourrait être lié à des différences dans la définition des EI d'une étude à l'autre. Ainsi, des recherches ultérieures devraient mettre en place des définitions et des critères de référence pour l'innocuité, permettant une comparaison plus optimale entre les études (Akhtar et coll. 2024). Le forest plot révèle une hétérogénéité entre les résultats des études, comme en témoigne l'absence de chevauchements des IC95% des études (figure 9). À titre d'exemple, l'étude SKYLIGHT 2 révèle un risque légèrement plus élevé d'EI avec le fézolinétant pour les doses de 30 mg (RR=1,25) et 45 mg (RR= 1,11). À l'inverse, l'étude SKYLIGHT 1 présente un risque réduit à 30 mg (RR=0,84) et un effet quasi-neutre pour 45 mg (RR=0,97). Les deux études montrent une absence de différence significative entre les deux bras (Akhtar et coll. 2024).

Dans l'ensemble, le nombre réduit d'études cliniques randomisées limite l'évaluation détaillée des EI et la stratification en fonction de la dose dans les méta-analyses (Akhtar et coll. 2024 ; Elnaga et coll. 2024).

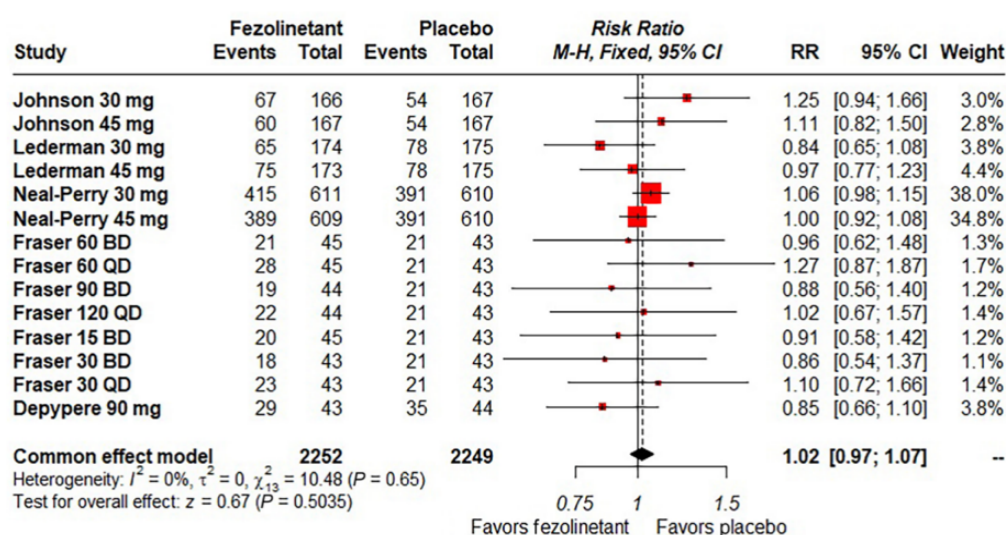


Figure 9: Forest plot présentant les EI liés au fézolinetant par rapport au placebo (BD= 2 fois/jour, QD=1 fois/jour, CI=intervalle de confiance, RR=risque relatif) (Akhtar et coll. 2024)

Une stratification en fonction de la dose (30, 45 et 90 mg) a été réalisée dans une troisième méta-analyse, révélant un risque d’EI (tout EI) identique entre le fézolinetant 45 mg et le placebo (RR= 1 ; IC95 % [0,93 ; 1,08]), légèrement élevé avec 30 mg (RR= 1,04 ; IC95 % [0,91 ; 1,19]) et réduit avec 90 mg (RR=0,86 ; IC95 % [0,68 ; 1,07]), sans différence significative par rapport au placebo. En ce qui concerne les EI et les taux d’abandon liés au traitement, la dose de 90 mg est associée à une augmentation non significative de l’incidence d’EI liée au traitement (céphalée, diarrhée, arthralgie) (RR=1,62 ; P=0,25) et d’abandon (RR= 3,57 ; P=0,16) (Rahman et coll. 2023). Néanmoins, l’IC95 % très large concernant le taux d’abandon reflète une incertitude pour ce résultat (IC95 % [0,60 ; 21,34]).

Les EI liés au traitement sont plus fréquents avec la dose de 30 mg (RR=1,23 ; IC95 % [0,66 ; 2,28]) qu’avec la dose de 45 mg (RR=1,17 ; IC95 % [0,72 ; 1,91]) sans différence significative par rapport au placebo. Le risque d’abandon est quasi-neutre avec les doses de 30 mg (RR = 1,03 ; IC95 % [0,59 ; 1,78] et 45 mg (RR=1,05 ; IC95 % [0,33 ; 3,37]) par rapport au placebo, ce qui indique que les EI associés au traitement n’ont pas atteint un degré de gravité ou de fréquence suffisants pour induire une augmentation du taux d’abandon (Rahman et coll. 2023). Pour conclure, la fréquence des EI est comparable entre les bras, sans preuve d’une relation dose-effet (Fraser et coll. 2020).

Bien que l’essai DAYLIGHT ne soit pas parvenu à démontrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes d’efficacité, des effets indésirables sont survenus chez 65 % des participantes traitées par le fézolinetant à la dose de 45 mg, contre 61,1 % dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquents dans le groupe sous fézolinetant, figurent la covid-19 (13,3 %), les céphalées (8,8 %) et la fatigue (5,8 %), contre

respectivement 12,8 %, 9,3 % et 0,4 % dans le bras sous placebo. Contrairement aux études précédentes, des cas d'anxiété ont été relevés dans cet essai chez 2,7 % des participantes ayant reçu le fézolinétant et chez 0,9 % dans le bras sous placebo. Il reste à déterminer la signification statistique de ces résultats (Schaudig et coll. 2024).

8.2 Le risque de néoplasie :

L'innocuité de l'endomètre représente un enjeu majeur dans l'usage du THS. Par conséquent, les études cliniques évaluant le fézolinétant se sont penchées sur cette problématique en surveillant d'éventuels effets délétères sur l'endomètre (Rahman et coll. 2023). La surveillance de cet effet a été assurée par des biopsies de l'endomètre. Des examens d'échographie transvaginale ont également été effectués dans le cadre des études SKYLIGHT 4 et DAYLIGHT (Neal-Perry et coll. 2023 ; Lederman et coll. 2023 ; Johnson et coll. 2023 ; Schaudig et coll. 2024).

Les saignements utérins ont été évalués dans une méta-analyse incluant les trois essais SKYLIGHT ainsi que par une étude de phase II. Le résultat combiné met en exergue une diminution du risque de saignement avec le fézolinétant avec les deux doses (30 mg et 45 mg), sans différence statistiquement significative par rapport au placebo (RR= 0,71 ; IC95 % [0,49 ; 1,02] ; P=0,06). Dans l'analyse stratifiée en fonction de la dose, ce risque est légèrement plus faible avec 45 mg (RR= 0,67 ; IC95 % [0,39 ; 1,14] ; P=0,14) qu'avec 30 mg (RR= 0,74 ; IC95 % [0,44 ; 1,23] ; P=0,24), comparé au placebo. Néanmoins, les résultats ne sont pas significatifs (Rahman et coll. 2023). Dans l'étude DAYLIGHT, des cas de saignements utérins sans gravité ont été identifiés, affectant 6 participantes du groupe fézolinétant à 45 mg (2,7 %) et 10 du groupe placebo (4,4 %) (Schaudig et coll. 2024).

Cette même méta-analyse reprend les trois études SKYLIGHT pour l'évaluation du risque d'hyperplasie et de tumeur endométriale durant la période contrôlée par placebo. Des cas ont été observés uniquement dans l'essai SKYLIGHT 4. En effet, une augmentation du risque avec la dose de 45 mg a été constatée (RR=3, IC95 % [0,61 ; 14,83], P=0,18), contre une absence de différence du risque entre 30 mg et le placebo (RR=1 ; IC95 % [0,14 ; 7,06] ; P=1). Toutefois, ces résultats ne sont pas significatifs. L'écart constaté entre les résultats du groupe sous fézolinétant 45 mg et ceux du groupe placebo suggère la présence de facteurs de risque qu'il est nécessaire de détecter pour mettre en place des stratégies appropriées visant à limiter ce risque. De surcroît, compte tenu des différences de durées de suivi entre les études incluses, il est nécessaire d'interpréter les résultats avec précaution (Rahman et coll. 2023). Dans l'étude SKYLIGHT 4, un seul cas d'hyperplasie de l'endomètre a été signalé dans le

groupe traité par 45 mg, contre aucun cas dans les groupes 30 mg et placebo. Concernant les tumeurs endométriales, un cas a été observé uniquement dans le groupe 30 mg. Il en est de même pour l'épaisseur de l'endomètre, qui n'a montré aucune différence significative entre le médicament et le placebo, avec une variation de $-0,08$ mm (IC95% $[-0,36 ; 0,21]$) pour 30 mg et de $-0,17$ mm (IC95% $[-0,45 ; 0,11]$) pour 45 mg. Les auteurs concluent que le taux d'incidence des tumeurs de l'endomètre et de l'hyperplasie ne dépasse pas les seuils établis par la FDA, à savoir une limite maximale de 1% (Neal-Perry et coll. 2023).

Les études SKYLIGHT 1 et 2 révèlent, durant la période d'extension en ouvert, la survenue d'un cas d'hyperplasie/ tumeur endométriale dans le groupe 30 mg, un autre chez une participante initialement sous placebo puis passée à la dose 30 mg (placebo/30 mg), un troisième dans le groupe placebo/45 mg, ainsi qu'un cas dans le bras traité par 45 mg (Lederman et coll. 2023, Johnson et coll. 2023). Néanmoins, les auteurs ne tirent pas de conclusions concernant ces incidents. Contrairement à l'étude SKYLIGHT 4, ces deux essais présentent le risque d'hyperplasie et tumeur endométriale dans une seule catégorie, compliquant ainsi l'évaluation distincte de ces deux événements dans la méta-analyse (Rahman et coll. 2023). Dans l'étude DAYLIGHT, deux sujets sous placebo (0,9%) et une participante sous fézolinétant 45 mg (0,4%) ont signalé une hyperplasie endométriale bénigne (Schaudig et coll. 2024). Il est important de noter que les études SKYLIGHT 1, 2 et DAYLIGHT ont uniquement recensé les EI survenus chez plus de 2% des participantes, ce qui pourrait conduire à une sous-estimation des événements plus rares (Schaudig et coll. 2024 ; Lederman et coll. 2023 ; Johnson et coll. 2023)

En ce qui concerne le risque de néoplasme global, une réévaluation des résultats des trois études SKYLIGHT a révélé une disparité dans l'incidence des néoplasies entre les différents bras. Dans l'essai SKYLIGHT 4, l'incidence atteint 0,33 % dans le groupe placebo, contre 1,48 % chez les participantes recevant 45 mg et 0,82 % avec 30 mg. Le taux correspondant à la dose de 45 mg est particulièrement supérieur à l'incidence annuelle de cancer, estimée à 0,56% aux États-Unis pour la population générale âgée entre de 50 à 69 ans (Doux fils et coll. 2023, Doux fils et coll. 2024). Durant la période de 12 semaines, contrôlée par placebo, la dose de 45 mg a induit trois événements de néoplasie chez trois sujets (1,73%) dans l'étude SKYLIGHT 1, contre deux cas (1,20%) dans SKYLIGHT 2. La période d'extension en ouvert a révélé quatre nouveaux cas, chacun survenu dans l'un des groupes traités par 30 mg ou 45 mg, dans chacune des deux études. Dans l'étude de phase IIb, un cas de néoplasme a été noté avec la dose de 60 mg. Sur l'ensemble des 26 cas de néoplasmes documentés, trois ont été classés comme bénins et 13 affectent la peau ou les muqueuses. La stratification en fonction

de la dose illustre un risque plus élevé pour la dose de 45 mg, avec une différence significative par rapport au placebo, suggérant une relation dose-effet (Peto odds ratio(OR) = 4,55 (IC95% [1,70 ; 12,15] ; P= 0,003). En revanche, pour 30 mg, l'OR est de 2,36, sans différence significative par rapport au placebo (IC95% [0,53 ; 10,43] ; P= 0,257) (Doux fils et coll. 2023). Étant donné la faible incidence de cet effet secondaire, un calcul de l'OR est considéré comme plus adapté pour mettre en exergue les différences entre les groupes (Doux fils et coll. 2024). En dépit de ces résultats, la FDA et l'EMA n'ont pas mentionné ce risque dans les effets indésirables du résumé des caractéristiques du produit, en raison d'une absence de lien de causalité établi dans la littérature pour les antagonistes des récepteurs NK1. Cependant, cette interprétation omet de prendre en considération les différences pharmacologiques entre ces derniers et les antagonistes sélectifs des récepteurs NK3 (Doux fils et coll. 2024). Par ailleurs, les études pré-cliniques menées sur le fézolinétant n'ont révélé aucun mécanisme expliquant ce néoplasme (Doux fils et coll. 2023). Un mécanisme sous-jacent expliquant le risque de néoplasie a été suggéré récemment, selon lequel la NKB joue un rôle dans la libération de la kisspeptine, qui freine la croissance des métastases. De ce fait, le fézolinétant, antagoniste du récepteur de la neurokinine 3, induirait la réactivation des cellules cancéreuses (Doux fils et coll. 2024).

8.3 Le risque d'hépatotoxicité :

L'atteinte hépatique a été évaluée par l'analyse des élévations des paramètres hépatiques tels que l'AST, l'ALT, la bilirubine et la phosphatase alcaline. Une première méta-analyse, s'appuyant uniquement sur les trois essais SKYLIGHT, a évalué cet effet secondaire pour les doses de 30 mg et 45 mg. Les résultats indiquent une augmentation modérée des marqueurs hépatiques dans le bras sous fézolinétant par rapport au placebo (RR=1,18 ; IC95 % [0,87 ; 1,61] ; P=0,28). De même, l'analyse stratifiée en fonction de la dose révèle un risque légèrement plus élevé à 30 mg (RR=1,21 ; P=0,4) qu'à 45 mg (RR=1,16 ; P=0,5). Il est à noter qu'aucun de ces résultats n'est significatif (Rahman et coll. 2023). Toutefois, l'absence d'information concernant les valeurs atteintes et les enzymes hépatiques affectées limite l'interprétation des données.

Une deuxième méta-analyse incluant les mêmes études, révèle un risque deux fois supérieur avec la fézolinétant (pour les deux doses) par rapport au placebo pour l'élévation de l'ALT/AST > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) (RR = 2 ; IC95 % [1,12 à 3,57] ; P = 0,02), avec une différence significative entre les deux bras. De surcroît, aucune différence de risque n'a été notée entre le traitement et le placebo concernant l'augmentation de la

phosphatase alcaline $>1,5$ fois x LSN (RR=1) (Elnaga et coll. 2024). Par ailleurs, les méta-analyses n'ont pas fourni de données quant aux élévations de l'ALT ou de l'AST dépassant 5, 8, 10 ou 20 fois LSN. À titre d'exemple, dans les études SKYLIGHT 1 et 2, au cours de la période contrôlée par placebo, seulement la dose 30 mg a été associée à des élévations d'ALT/AST >5 xLSN chez deux participantes (Lederman et coll. 2023, Johnson et coll. 2023). Néanmoins, l'étude SKYLIGHT 4 rapporte un nombre équivalent de cas (3 cas) pour les deux doses (0,5%) ainsi que 4 cas (0,7%) dans le groupe placebo (Neal-Perry et coll. 2023). Par ailleurs, sur une période de 24 semaines, l'étude DAYLIGHT révèle une élévation de l'ALT >3 xLSN (3 cas, 1,3%) , dont certains dépassent 5, 8 et 10xLSN (0,4%) chez les participantes assignées à la dose de 45 mg, sans aucun cas similaire dans le groupe sous placebo. Les auteurs concluent qu'un seul de ces événements a été attribué au fézolinétant (Schaudig et coll. 2024). Par conséquent, aucun des cas observés dans les différentes études ne dépasse les seuils établis par les critères de la loi de Hy (AST ou ALT >3 xLSN associée à une bilirubine >2 xLSN, sans autre cause et sans augmentation des phosphatases alcalines) (Neal-Perry et coll. 2023). En outre, ces élévations ont régressé spontanément sous traitement ou suite à l'arrêt de celui-ci (Nappi et coll. 2025 ; Schaudig et coll. 2024). Toutefois, les auteurs ne précisent pas dans quel bras ces diminutions ont été constatées, étant donné que des cas similaires ont également été signalés dans le groupe placebo.

Dans ce contexte, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) ont récemment signalé un risque potentiellement sévère d'atteinte de la fonction hépatique liée au fézolinétant, observé en phase post-commercialisation. En effet, une augmentation d'ALT et/ou d'AST dépassant 10 fois la LSN avec une élévation de la bilirubine et/ou de la phosphatase alcaline, ainsi que des signes révélateurs d'une hépatotoxicité (asthénie, prurit, jaunisse), ont été constatés après 40 jours de traitement. La survenue de ces cas graves influence la balance bénéfice-risque du traitement. Par conséquent, la firme pharmaceutique a élaboré des recommandations destinées aux professionnels de santé concernant ce risque induit par le traitement. Dès lors, il est préconisé de réaliser une évaluation préalable de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et durant les trois premiers mois de traitement. Ce médicament est contre-indiqué en cas d'augmentation de l'ALT ou de l'AST ≥ 2 xLSN ou de bilirubine totale ≥ 2 xLSN. De même, un arrêt immédiat du traitement est impératif en cas de transaminases ≥ 3 xLSN avec une bilirubine totale >2 xLSN, en présence de symptômes hépatiques ou en cas de transaminases > 5 xLSN. Les professionnels de santé sont incités à déclarer tout événement indésirable (EMA ; Commissioner, 2024 ; Nappi et coll. 2025 ; CBIP).

En outre, l'hépatotoxicité est inhérente à la molécule et n'est pas caractéristique de l'ensemble des antagonistes des NK3R (Koysombat et coll. 2024). Le mécanisme sous-jacent de l'atteinte hépatique associée au fézolinétant est méconnu. Cependant, une hypothèse récente suggère que lors de son métabolisme dans le foie, le groupement méthyle lié au cycle thiadiazole s'oxyde, conduisant à la formation d'un acide carboxylique (figure 10). Par la suite, la décarboxylation de ce groupement entraîne la formation d'un métabolite réactif et très électrophile de type carbène, dénommé fézo-carbène (figure 11). Ce métabolite est capable d'interagir avec des groupements thiol présents sur des macromolécules biologiques, formant ainsi des adduits covalents pouvant contribuer à une toxicité hépatique. Le fézo-carbène pourrait également se lier aux isoenzymes CYP450, inhibant leur activité et altérant le bon fonctionnement du foie (Nuthi et coll. 2025).

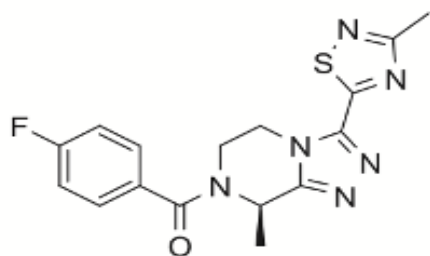


Figure 10 : Structure chimique du fézolinétant (Nuthi et coll. 2025)

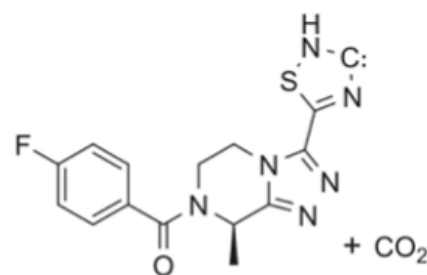


Figure 11 : Structure chimique du fézo-carbène (Nuthi et coll. 2025)

9 Discussion et conclusion:

Plusieurs méta-analyses se sont penchées sur l'évaluation de l'efficacité du fézolinétant par rapport au placebo selon différentes doses, aboutissant à des conclusions divergentes concernant la relation dose-effet (Akhtar et coll. 2024 ; Oliveira et coll. 2025).

Les études pionnières SKYLIGHT 1 et 2 révèlent une diminution statistiquement significative de la fréquence et de la sévérité des symptômes vasomoteurs avec les doses de 30 et 45 mg, légèrement plus importante à 45 mg (Lederman et coll. 2023, Johnson et coll. 2023).

Néanmoins, une comparaison directe entre ces deux doses serait pertinente afin d'évaluer la signification statistique. Par ailleurs, la dose de 45 mg s'est distinguée par une amélioration du sommeil et de la qualité de vie (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). La variabilité de la réponse selon l'ethnie et l'âge a également été abordée dans une analyse poolée post-hoc, mais les conclusions sont de nature hypothétique (Santoro et coll. 2024). Le fézolinétant a également montré des effets bénéfiques chez les femmes ne pouvant pas recevoir de traitement hormonal substitutif dans l'étude DAYLIGHT (Schaudig et coll. 2024). En outre, étant donné que le traitement n'est pas associé à une modification des taux d'œstradiol et de FSH, il se distingue par un profil d'innocuité favorable pour les femmes présentant un risque de cancer hormono-dépendant (Depypere et coll. 2021).

En termes d'innocuité, les effets indésirables sont généralement d'intensité modérée et comparables entre le placebo et le fézolinétant pour l'ensemble des doses (Pertynska-Marczewska et Pertynski, 2024). Quelques effets secondaires plus fréquents ont été observés avec le fézolinétant, notamment la fatigue, l'arthralgie et les élévations transitoires des transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale), avec des différences statistiquement significatives par rapport au placebo (Elnaga et coll. 2024). Deux événements indésirables suscitent une attention particulière depuis la mise sur le marché de la dose de 45 mg, à savoir le risque d'atteinte hépatique, lié à la molécule, ainsi que le risque de néoplasie, en particulier de l'endomètre, associé à un effet de classe et dépendant de la dose (Nuthi et coll. 2025 ; Douxfils et coll. 2024 ; Douxfils et coll. 2023).

Selon les recommandations de la NAMS (North American Menopause Society), le fézolinétant est classé au niveau de preuve I, en tant que traitement non hormonal des symptômes vasomoteurs (NAMS, 2023). Le CBIP le considère comme une alternative efficace, tout en soulignant que sa sécurité doit encore être évaluée. Par ailleurs, du fait

qu'aucune comparaison directe avec le traitement hormonal n'a été réalisée, il reste difficile de se prononcer sur une éventuelle supériorité thérapeutique du fézolinétant (CBIP)

Il est donc essentiel que le profil d'innocuité du traitement soit évalué de manière approfondie pour fournir plus de preuves afin de permettre son inclusion dans les recommandations internationales (Rahman et coll. 2023). L'analyse du rapport coût-efficacité jouera un rôle majeur dans la perspective d'une recommandation du traitement à grande échelle en pratique clinique (Oliveira et coll. 2025).

Les études actuelles présentent quelques limites. Les critères d'inclusion très spécifiques ($18 < \text{IMC} < 38 \text{ kg/m}^2$, au moins 7 épisodes de bouffées de chaleur par jour, aucun usage de traitements pouvant interférer avec les symptômes vasomoteurs) ne sont pas représentatifs de la réalité (Fraser et coll. 2020). Il est important de rappeler que les études actuelles sont financées par Astellas Pharma, ce qui constitue une source de biais. De plus, l'absence de données statistiques, telles que les IC95% ou les p-valeurs, concernant l'évaluation des effets secondaires, limite l'interprétation de leur signification statistique et clinique.

D'autres études, menées sur un plus grand nombre de participantes et sur une durée d'évaluation prolongée, sont nécessaires afin de valider ces résultats, notamment concernant le risque de néoplasme et d'hépatotoxicité (Akhtar et coll. 2024 ; Elnaga et coll. 2024). Par ailleurs, la pertinence clinique doit être mise en avant dans les méta-analyses, car l'enjeu demeure le soulagement perçu par les patientes, bien plus que la réduction du nombre d'épisodes quotidiens (Morga et coll. 2024 ; Davis et coll. 2015).

Pour finir, des recherches sont en cours sur un antagoniste ciblant à la fois les récepteurs NK1 et NK3 pour le traitement des symptômes vasomoteurs. Celui-ci montre également une amélioration potentielle du sommeil ainsi que des propriétés anxiolytiques (Koysombat et coll. 2024).

10 Bibliographie :

- Akhtar, S. M. M., Ali, A., Khan, M. S., Khan, V., Fareed, A., Saleem, S. Z., Mumtaz, M., Ahsan, M. N., Iqbal, S., & Asghar, M. S. (2024). Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 166(3), 969-983.
- Angelou, K., Grigoriadis, T., Diakosavvas, M., Zacharakis, D., & Athanasiou, S. (2020). The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*, 12(4), e7586.
- Bansal, R., & Aggarwal, N. (2019). Menopausal Hot Flashes: A Concise Review. *Journal of Mid-Life Health*, 10(1), 6-13.
- Centre belge d'information pharmacothérapeutique « Le fézolinetant, une alternative à l'hormonothérapie pendant la ménopause ? » <https://www.cbip.be/fr/le-fezolinetant-une-alternative-a-lhormonotherapie-pendant-la-menopause/> (Page consultée le 02 mars 2025)
- Commissioner, O. of the. (2024). FDA Adds Warning About Rare Occurrence of Serious Liver Injury with Use of Vezah (fezolinetant) for Hot Flashes Due to Menopause. Stop Medicine if Signs and Symptoms of Liver Injury Occur—Drug Safety Communication. *FDA*.
- Berendsen, H. H. G. (2000). The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas*, 36(3), 155-164.
- Davis, S. R., Pinkerton, J., Santoro, N., & Simoncini, T. (2023). Menopause—Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*, 186(19), 4038-4058.
- Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., & Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15004.
- Depypere, H., Lademacher, Christopher, Siddiqui, Emad, & Fraser, G. L. (2021). Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 30(7), 681-694.
- Depypere, H., Timmerman, D., Donders, G., Sieprath, P., Ramael, S., Combalbert, J., Hoveyda, H. R., & Fraser, G. L. (2019). Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist : A Phase 2a Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 5893-5905
- Douxfls, J., Beaudart, C., & Dogné, J.-M. (2023). Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant. *The Lancet*, 402(10413), 1623-1625.
- Douxfls, J., Beaudart, C., & Dogné, J.-M. (2024). Fezolinetant : A novel nonhormonal therapy for vasomotor symptoms due to menopause requiring a careful evaluation of the benefit-risk balance. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 25(14), 1971-1972.
- Douxfls, J., Beaudart, C., & Dogné, J.-M. (2024). Totality of evidence refutes neoplasm risk with fezolinetant – Authors' reply. *The Lancet*, 403(10440), 1988.

- Drapier-Faure, É. (Ed.). (2003). *La ménopause*. Doin.
- Elnaga, A. A. A., Alsaied, M. A., Elettrey, A. M., & Ramadan, A. (2024). Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to Menopause. : A systematic review and Meta-Analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 297, 142-152.
- European Medicines Agency (EMA) « EPAR – product information»
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veoza> (Page consultée le 10 février 2025)
- Fraser, G. L., Hoveyda, H. R., Clarke, I. J., Ramaswamy, S., Plant, T. M., Rose, C., & Millar, R. P. (2015). The NK3 Receptor Antagonist ESN364 Interrupts Pulsatile LH Secretion and Moderates Levels of Ovarian Hormones Throughout the Menstrual Cycle. *Endocrinology*, 156(11), 4214-4225.
- Fraser, G. L., Lederman, S., Waldbaum, A., Kroll, R., Santoro, N., Lee, M., Skillern, L., & Ramael, S. (2020). A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause (New York, N.Y.)*, 27(4), 382-392.
- Freedman, R. R. (2014). Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 115-120.
- Gatenby, C., & Simpson, P. (2024). Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(1), 101855.
- Gersh, F. L., O'Keefe, J. H., Lavie, C. J., & Henry, B. M. (2021). The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Postmenopausal Women: The Promise of Hormone Therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(12), 3130-3141.
- Gombert-Labedens, M., Vesterdorf ,Kristine, Fuller ,Andrea, Maloney ,Shane K., & Baker, F. C. (2025). Effects of menopause on temperature regulation. *Temperature*, 12(2), 92-132.
- Hall, J. E. (2015). Endocrinology of the Menopause. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 485-496.
- Iwai, M., Nielsen, J., Miyagawa, M., Patton, M., Bonate, P. L., Wang, X., Wojtkowski, T., Sinn, A., & Huang, J. (2025). In Vitro Evaluation of CYP-Mediated Metabolism of Fezolinetant and Pharmacokinetic Interaction Between Fezolinetant and Fluvoxamine in Healthy Postmenopausal Smokers and Nonsmokers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 65(4), 508-519.
- Ji, M.-X., & Yu, Q. (2015). Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 1(1), 9-13.
- Johnson, K. A., Martin, N., Nappi, R. E., Neal-Perry, G., Shapiro, M., Stute, P., Thurston, R. C., Wolfman, W., English, M., Franklin, C., Lee, M., & Santoro, N. (2023). Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With

Menopause : A Phase 3 RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(8), 1981-1997.

-Khan, S. J., Kapoor, E., Faubion, S. S., & Kling, J. M. (2023). Vasomotor Symptoms During Menopause : A Practical Guide on Current Treatments and Future Perspectives. *International Journal of Women's Health*, 15, 273-287.

- Koysombat, K., McGown, P., Nyunt, S., Abbara, A., & Dhillon, W. S. (2024). New advances in menopause symptom management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(1), 101774.

-Lederman, S., Ottery, F. D., Cano, A., Santoro, N., Shapiro, M., Stute, P., Thurston, R. C., English, M., Franklin, C., Lee, M., & Neal-Perry, G. (2023). Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1) : A phase 3 randomised controlled study. *The Lancet*, 401(10382), 1091-1102.

-Macpherson, B. E., & Quinton, N. D. (2022). Menopause and healthcare professional education : A scoping review. *Maturitas*, 166, 89-95.

-Massi, M., Panocka, I., & de Caro, G. (2000). The psychopharmacology of tachykinin NK-3 receptors in laboratory animals. *Peptides*, 21(11), 1597-1609

- Menown, S. J., & Tello, J. A. (2021). Neurokinin 3 Receptor Antagonists Compared With Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Non-Hormonal Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Qualitative Review. *Advances in Therapy*, 38(10), 5025-5045.

-Morga, A., Zimmermann, L., Valluri, U., Siddiqui, E., McLeod, L., & Bender, R. H. (2024). Validation and Application of Thresholds to Define Meaningful Change in Vasomotor Symptoms Frequency : Analysis of Pooled SKYLIGHT 1 and 2 Data. *Advances in Therapy*, 41(7), 2845-2858.

- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., Genazzani, A. R., & Simoncini, T. (2018). Symptoms of menopause—Global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199-215.

- Nappi, Rossella E., Angelo Cagnacci, Costantino Di Carlo, Alessandro D. Genazzani, Paola Villa, et Tommaso Simoncini. 2025. « Targeting Vasomotor Symptoms with the New Drug Fezolinetant - an Expert Overview ». *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 41(1):2526560.

-Neal-Perry, G., Cano, A., Lederman, S., Nappi, R. E., Santoro, N., Wolfman, W., English, M., Franklin, C., Valluri, U., & Ottery, F. D. (2023). Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause : A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*, 141(4), 737-747.

- Nuthi, A., Mishra, G., & Dixit, V. A. (2025). Carbene reactive metabolite explains the hepatotoxicity of the hot flashes drug fezolinetant : A DFT investigation. *Bioorganic Chemistry*, 157, 108291.

- O'Neill, S., & Eden, J. (2017). The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27(10), 303-310.
- Oliveira, H. M. de, Diaz, C. A. V., Barbosa, L. M., Flávio-Reis, V. H. P., Zamora, F. V., & Júnior, O. G. B. (2025). Efficacy and safety of fezolinetant and elinzanetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women : A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 195.
- Pal, L., & Sayegh, R. A. (2017). Essentials of Menopause Management. *Cambridge International Law Journal*.
- Pertynska-Marczewska, M., & Pertynski, T. (2024). Non-hormonal pharmacological interventions for managing vasomotor symptoms-how can we help: 2024 landscape. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 302, 141-148.
- Rahman, U. A., Kashif, T. B., Usman, M., Rana, M., Hasanain, M., Anjum, M. U., Cheema, H. A., Jaffar, H., & Bhattarai, P. (2023). Efficacy and safety of fezolinetant, a neurokinin-3 antagonist, in treating vasomotor symptoms in postmenopausal women : A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 102(50).
- Raina, P. M., Patel, P., & Parmar, M. (2025). Bazedoxifene. In *StatPearls*.
- Rance, N. E., Dacks, P. A., Mittelman-Smith, M. A., Romanovsky, A. A., & Krajewski-Hall, S. J. (2013). 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. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 34(3), 211-227.
- Rapkin, A. J. (2007). Vasomotor symptoms in menopause : Physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(2), 97-106.
- RCP « Vezoza 45 mg» https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veoza-epar-product-information_en.pdf (PAGE consultée le 15 janvier 2025)
- Ruan, X., Bai, W., Ren, M., Kim, T., Lee, J. Y., Chuang, F.-C., Wang, P.-H., He, W., Ma, X., Miyazaki, K., Song, N., Wang, X., & Yu, Q. (2024). Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia : A phase 3 randomized study (MOONLIGHT I). *The Journal of International Medical Research*, 52(5).
- Santoro, N. (2016). Perimenopause: From Research to Practice. *Journal of Women's Health* (2002), 25(4), 332-339.
- Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(1), 1-15.
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 44(3), 497-515.

- Santoro, N., Nappi, R. E., Neal-Perry, G., English, M., King, D. D., Yamaguchi, Y., & Ottery, F. D. (2024). Fezolinetant treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms due to menopause : Effect of intrinsic and extrinsic factors in two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). *Menopause (New York, N.y.)*, 31(4), 247-257
- Schaudig, K., Wang, X., Bouchard, C., Hirschberg, A. L., Cano, A., Shapiro C M, M., Stute, P., Wu, X., Miyazaki, K., Scrine, L., & Nappi, R. E. (2024). Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy : Phase 3b randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 387.
- Schultz, N. M., Morga, A., Siddiqui, E., & Rhoten, S. E. (2023). Psychometric evaluation of the PROMIS SD-SF-8b instrument in individuals experiencing vasomotor symptoms due to menopause. *Health and Quality of Life Outcomes*, 21, 126.
- Schultz, N. M., Morga, A., Siddiqui, E., & Rhoten, S. E. (2024). Psychometric Evaluation of the MENQOL Instrument in Women Experiencing Vasomotor Symptoms Associated with Menopause. *Advances in Therapy*, 41(6), 2233-2252
- Shanafelt, T. D., Barton, D. L., Adjei, A. A., & Loprinzi, C. L. (2002). Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(11), 1207-1218.
- Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 81, 3-7.
- Taurelle, R. (1997). La ménopause (2e éd.). Masson.
- “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. (2023). The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*, 30(6), 573-590.
- Thiagarajan, D. K., Basit, H., & Jeanmonod, R. (2025). Physiology, Menstrual Cycle. In *StatPearls*.
- Uddenberg, E. R., Safwan, N., Saadedine, M., Hurtado, M. D., Faubion, S. S., & Shufelt, C. L. (2024). Menopause transition and cardiovascular disease risk. *Maturitas*, 185, 107974.
- Veoza—Direct healthcare professional communication (DHPC) | European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/veoza> (Page consultée le 20 février 2025)
- Vigneswaran, K., & Hamoda, H. (2023). The pathophysiology and management of menopausal symptoms. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 33(5), 135-140.
- Wang, P.-H., Yang, S.-T., Chang, W.-H., & Lee, W.-L. (2025). Menopause part I : Vasomotor symptoms (I). *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 64(2), 230-238.
- Zhang, W., Wang, Y., & Chu, Y.-X. (2020). Tacr3/NK3R : Beyond Their Roles in Reproduction. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(19), 2935-2943.

Résumé :

Les symptômes vasomoteurs, tels que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes, figurent parmi les symptômes les plus fréquents de la ménopause, avec un impact négatif sur la qualité de vie. Le traitement hormonal substitutif demeure le traitement de premier choix, bien qu'il présente certaines limites et contre-indications. Des alternatives non hormonales existent, mais leur efficacité est modérée. La mise en évidence du rôle des neurones KNDy dans la genèse des bouffées de chaleur a conduit au développement des antagonistes du récepteur de la neurokinine 3 (NK3R). L'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du fézolinetant à la dose de 45 mg, le seul antagoniste sélectif du récepteur NK3 ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à sévères. Pour ce faire, ce mémoire s'appuie sur les résultats des études cliniques, ainsi que sur des méta-analyses, afin d'évaluer les différentes doses établies dans les études, avant de se focaliser sur les doses de 30 mg et 45 mg. Ces deux doses se sont révélées efficaces dans les études pionnières SKYLIGHT 1 et 2. L'étude DAYLIGHT a confirmé l'efficacité de la dose de 45 mg chez des participantes ne pouvant pas recevoir un traitement hormonal. De plus, cette dose s'est distinguée par une amélioration notable de la qualité du sommeil et de la qualité de vie. En ce qui concerne la sécurité, des cas d'atteintes hépatiques signalés après la commercialisation du traitement, ainsi que des cas de néoplasies observés au cours des essais cliniques, soulèvent des questions quant à la balance bénéfice-risque du traitement.

Abstract:

Vasomotor symptoms, such as hot flashes and night sweats, are among the most common manifestations of menopause and have a negative impact on quality of life. Hormone replacement therapy (HRT) remains the first-line treatment, although it presents certain limitations and contraindications. Non-hormonal alternatives are available, but their efficacy is moderate. The identification of the role of KNDy neurons in the genesis of hot flashes has led to the development of neurokinin 3 (NK3R) receptor antagonists. The aim is to evaluate the efficacy and safety of fezolinetant at a 45 mg dose, which is the only selective NK3 receptor antagonist that has received marketing authorization for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms. This thesis draws on the results of clinical trials as well as meta-analyses, to assess the various doses tested in these studies, before focusing specifically on the 30 mg and 45 mg doses. Both doses proved effective in the pivotal SKYLIGHT 1 and 2 studies. The DAYLIGHT study further confirmed the efficacy of the 45 mg dose in participants who were ineligible for hormone therapy. Moreover, this dose showed a significant improvement in sleep quality and overall quality of life. Regarding safety, cases of liver injury reported following the drug's commercialization, as well as cases of neoplasms observed during the clinical trials, raise questions about the benefit-risk balance of the treatment.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb