HAL open science

Lien entre œstrogènes et bouffées vasomotrices à la ménopause : revue systématique de littérature

Claire Sannier

▶ **To cite this version:**

Claire Sannier. Lien entre œstrogènes et bouffées vasomotrices à la ménopause : revue systématique de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2023. ⟨dumas-05140816⟩

HAL Id: dumas-05140816

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05140816v1

Submitted on 2 Jul 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNÉE 2023

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 13/04/2023 à Poitiers

Par Madame Claire SANNIER

Lien entre œstrogènes et bouffées vasomotrices à la ménopause : revue systématique de littérature

COMPOSITION DU JURY

Président : **Professeur Nicolas Bourmeyster**

Membres : **Docteur Clara Blanchard Biarnes**
Docteur Anne Cécile Pizzoferrato

Directrice de thèse : **Docteur Stéphanie Mignot**

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation *(en disponibilité)*
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1er cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1er cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro- entérologie, hépatologie – **Assesseur 3e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1e cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique *(en dispo 1 an à/c du 31/07/2022)*
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire *(en mission 1 an à/c 01/11/2022)*
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie *(en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020)*
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME²in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

Remerciements

En premier lieu, un grand merci à Mme Stéphanie Mignot, ma directrice de thèse mais avant cela mon maître de stage, qui m'a amenée beaucoup tant sur la confiance en soi que sur la pratique d'une médecine plus consciente et empathique…

Je remercie avec tout mon respect le Professeur Bourmeyster qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse.
Je remercie chaleureusement Docteur Clara Blanchard Biarnes et Docteur Anne Cécile Pizzoferrato qui m'ont fait la faveur de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie tous les médecins, infirmiers, aides soignants qui ont croisé ma route depuis le début de mes études et m'ont permis de construire petit à petit le médecin que je deviens…

Je remercie Mélissa, mon amie de toujours, pour sa présence mais aussi pour ses talents de statisticiennes !

Je remercie Lucie, que je ne vois pas assez mais avec qui tout devient plus sympathique et festif !

Je remercie Maeva pour son aide, ainsi que Blandine, Claire, Loïc et Rodolphe pour avoir partagé nos débuts dans le monde des grands aux urgences de Rochefort !

Je remercie évidemment les Coloc' du Clos de l'Hospice pour leur soutien infaillible et leur promptitude à décapsuler des bières ! A nos week-ends à Oléron et nos retrouvailles en vacances ! Merci Aline, Blandine, Estelle, Guillaume, Inès (et Owen) et Virginie !
Je remercie encore Aline, puisque j'ai eu le privilège d'être ta coloc encore un an de plus et de voyager au bout du monde avec toi !

Je remercie ma mère pour toutes ses petites attentions. Je remercie mon père qui m'a toujours soutenue et a cherché à développer mon esprit critique et ma curiosité depuis le début. Je remercie Nathalie aussi pour sa présence toujours chaleureuse.
Je remercie Paul, mon frère, parce qu'il faut citer tout le monde … ! Merci d'exister pour rendre la vie plus sympathique et légère, et d'avoir partagé mon enfance et maintenant ma vie d'adulte.

Je remercie également Mauro, d'être là tout simplement, de rendre mon existence paisible et heureuse.

Liste des abréviations

BVM : Bouffées VasoMotrices

DHEAS : Sulfate de déhydroépiandrostérone

E1 : Oestrone

E2 : Oestradiol

FSH : hormone de stimulation folliculaire

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

LH : Hormone Lutéinisante

SHBG : Sex Hormone Binding Protein

THM : Traitement Hormonal Substitutif

VRC : Variabilité du rythme cardiaque

Sommaire

I. INTRODUCTION **10**

1. Ménopause et bouffées vasomotrices : définitions 10
2. Histoire et sociologie de la ménopause 11

II. METHODE **14**

III. RESULTATS **16**

1. Description narrative des études 16
2. Meta-analyse 21

IV. DISCUSSION **22**

1. Synthèse des résultats 22
2. Qualité de la preuve 22
   2.1. Validité interne : *22*
      Des études analysées : *22*
      De la revue de littérature : *23*
   2.2. Validité externe *23*
3. Intérêts pratiques en médecine générale 25

V. CONCLUSION **26**

VI. BIBLIOGRAPHIE **27**

VII. RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS **31**

Introduction : *31*
Méthode : *31*
Résultats : *31*
Conclusion : *31*
Mots-clés : *31*

VIII. SERMENT **33**

I. INTRODUCTION

1. MÉNOPAUSE ET BOUFFÉES VASOMOTRICES : DÉFINITIONS

La ménopause physiologique est une étape normale dans la vie de chaque femme. Elle signe la diminution de fonction ovarienne qui induit une baisse de sécrétion d'œstrogènes et advient en moyenne à 52 ans(1). Elle est définie comme l'arrêt des ménarches et la fin de la fertilité(2). Le diagnostic est clinique : arrêt des menstruations pendant au moins 12 mois sans autre étiologie à partir de 45 ans(2). Elle peut être associée à des signes appelés climatériques parfois recherchés en pratique clinique. Les principaux sont les bouffées vasomotrices (BVM) ou bouffées de chaleur, les signes génito-urinaires et moins fréquemment des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur(1).

Les BVM sont définies comme une réponse rapide et exagérée du corps visant à dissiper la chaleur et consistant en une sudation, une vasodilatation périphérique, et une sensation de chaleur interne intense. Elles sont déclenchées par des petites élévations de la température centrale et durent habituellement de 1 à 5 minutes parfois jusqu'à 1 heure(3).

Leur prévalence est très variable, elle est de seulement 20 à 30 % dans une étude anglaise(4), alors qu'aux États Unis et en Europe elle est en moyenne de 75 % des femmes (5,6). Les femmes ayant des BVM ne sont pas toutes gênées(7). Plusieurs facteurs influencent ce ressenti : l'humeur, le stress, les troubles du sommeil, les croyances négatives sur les BVM et la ménopause (5,8,9).

Les facteurs de risque d'avoir des BVM identifiés sont la ménopause chirurgicale, les maltraitances dans l'enfance, l'ethnie, le tabac, un bas niveau éducatif, un bas niveau socio-économique, une anxiété antérieure ou une dépression(10), les évènements négatifs de la vie (11), (12). Plus l'IMC est haut plus il y a de risque d'avoir de BVM dans la ménopause précoce et moins il y a de risque d'avoir de BVM dans la ménopause tardive(13). Les symptômes de stress post traumatiques sont associés aux BVM(14).

Il existe des variations de prévalence inter ethnies. En 1993, dans une étude multicentrique longitudinale, les femmes japonaises rapportaient un taux de 14.7% de BVM associées aux sueurs nocturnes contre 36.1% au Canada et 38% aux États-Unis(15). Une étude plus récente de différentes ethnies aux États-Unis confirme ces différences : dans l'étude transversale SWAN on note que les femmes d'origine Japonaise ne sont que 17,6% à ressentir des BVM contre 31,2% parmi les Blanches et 41,6% chez les femmes afro-américaines(16). Dans une étude de 1983, aucune des femmes mayas n'avaient de bouffées de chaleur(17), et en 1975 aucune des 483 femmes indiennes interrogées n'avaient de bouffées de chaleur(18).

La physiopathologie des BVM de la ménopause n'est pas claire. Il existe plusieurs théories.

1/ La première est la *théorie gonadique*, qui voudrait qu'un taux d'œstrogène bas causerait directement les BVM. Le lien entre oestrogènes et BVM n'est pas systématique dans la littérature. On voit que chez les enfants prépubertaires ainsi que chez les patients ayant un hypogonadisme congénital (syndrome de Turner et de Kallman), il n'y a pas de BVM(19). On en retrouve dans les cas de baisse du taux d'œstrogène, il y a donc une notion de réduction dynamique du taux d'œstrogène. Une étude de 1977 est en faveur de cette notion puisque les femmes ayant une chute brutale du taux d'œstrogène comme après une ovariectomie bilatérale ressentent plus de BVM que celles ayant une ménopause physiologique(20). Le taux d'œstradiol baisse fortement les 6 premiers mois de la ménopause puis diminue progressivement pendant encore 3 ans après avant de garder un taux

stable (suivi de 152 patientes pendant 12 ans dans cette étude) (21). Or on voit que la durée des BVM est autour de 5 ans en moyenne (22,23), dans l'étude Swan il y a une durée médiane de 200 7,4ans(24), et parfois jusqu'à 20 ans(5).

2/ La deuxième théorie est l'*hypothèse hypophysaire* qui voudrait que les gonadotropines déclenchent les BVM. Des BVM apparaissent quand il y a des pics de LH. Cependant même quand il n'y a pas de pics de LH, il y a toujours les mêmes BVM(19).

3/ La troisième théorie est la *théorie hypothalamique*. L'hypothalamus est le centre de régulation de la température centrale et est sous l'influence de nombreuses molécules. Pour expliquer les BVM, on utilise le concept d'intervalle de neutralité thermique. Quand la température centrale dépasse le seuil supérieur, des mécanismes de thermorégulation se déclenchent et induisent une perte de chaleur via la vasodilatation périphérique et la sudation. Ce qui facilite les BVM(19). Quand cet intervalle est étroit une petite augmentation de température par la température extérieure ou l'alimentation chaude ou épicée va déclencher une réponse vasomotrice(25). Plusieurs substances au niveau de l'hypothalamus vont influencer cet intervalle : la noradrénaline (NA) va diminuer le seuil de déclenchement des BVM alors que la dopamine et la sérotonine vont augmenter ce seuil(26). La yohimbine injectée à des femmes symptomatiques augmente les BVM, or cette molécule augmente la NA hypothalamique. Si on injecte de la clonidine la concentration en NA centrale diminue et les BVM se calment(27). Ces deux molécules agissent au niveau des récepteurs alpha-2 qui participent à la régulation de la NA, et qui sont également modulés par les œstrogènes(28).

Nos recherches montrent que les études concernant le rôle des œstrogènes dans les BVM sont anciennes et l'association n'est pas claire. Or pour comprendre la physiopathologie des BVM il est important de s'appuyer sur des bases éprouvées. Quelle est donc la place du taux d'œstrogène dans la physiopathologie des BVM de la ménopause ?

Cette revue de la littérature systématique a pour objectif d'évaluer le lien entre les œstrogènes et les bouffées vasomotrices de la ménopause. Elle sera à la fois descriptive et quantitative.

2. Histoire et sociologie de la ménopause

Cette partie me semble importante pour appuyer sur l'influence sociale sur le syndrome ménopausique. On a vu précédemment que le ressenti des BVM était influencé par une vision négative de la ménopause. Or actuellement en France et plus globalement en Occident, la ménopause est toujours synonyme de fin de la féminité, de perte de sens et de vieillesse.

Le terme ménopause n'est apparu que récemment. Dans l'Antiquité on parlait de climatère, ce qui désignait un moment de crise du vieillissement touchant à la fois les hommes et les femmes. Cette notion est restée jusqu'au XIXème siècle, à partir duquel on évoque parfois la cessation de menstrue puis l'âge critique. Le premier à parler de ménopause et donc à différencier le vieillissement de la femme et de l'homme est le médecin français Charles de Gardanne en 1821.

C’est à partir de ce moment que la biologie se catégorise entre féminin et masculin. La ménopause est toujours décrite comme un déséquilibre et pathologisée depuis, comme l’écrit Charles de Gardanne : « les maladies qui affligent les femmes à l’âge critique sont si nombreuses. » A partir du XXème siècle, après la découverte des hormones, on commence à décrire la ménopause comme une carence hormonale, et dans les années 1960 le gynécologue américain Robert A. Wilson parle de pathologie au même titre que le diabète ou les dysthyroïdies. Il expose que « la ménopause est un dysfonctionnement menaçant l’essence féminine » dans son livre « Feminine forever » (29). Cette vision est partagée dans le monde occidental, en France nous avons par exemple le Dr Jean Vignaloux qui disait en 1955 dans l’émission de radio “Les médecins vous parlent” : “Il y a là une période de la vie féminine depuis longtemps dénommée l'âge critique qui modifie assez brusquement l'équilibre glandulaire et cette modification peut dans certains cas être la source de nombreux malaises. […] il n'y a pas un seul exemple de mort due à la ménopause, on en guérit toujours.”

Il a donc fallu trouver un traitement. En 1943 on extrait des œstrogènes à partir d’urine de juments, ce qui permet de populariser le traitement. Il est intéressant de noter que Dr Wilson a créé en 1963 une fondation de promotion du traitement hormonal substitutif pour lequel il aurait touché 1,3 millions de dollars provenant de l’industrie pharmaceutique. Ainsi la finance a pu influencer ce besoin naissant et cette mise en avant de l’hormonothérapie. En France cependant le THM prend son essor plus tard dans les années 80 en prévention de l’ostéoporose (29). Suite à l’étude américaine WHI en 2002 sur 16 608 femmes suivies pendant 5,2 ans, qui montre qu’il y aurait un sur-risque cardiovasculaire et de cancer du sein avec un traitement œstroprogestatif seul, une méfiance s’est installée de la part des médecins et de la population (30). Depuis il y a eu plusieurs essais randomisés ainsi que des méta-analyses sur lesquels s’est basée le Société Nord Américaine de la Ménopause (NAMS) pour ses recommandations : en 2022 on considère que pour les femmes en bonne santé de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause, si elles sont symptomatiques elles peuvent recevoir le THM en regard des bénéfices sur le risque cardiovasculaires et la mortalité toute cause, et malgré une potentielle et rare augmentation du risque de cancer du sein, de thrombose veineuse profonde ou d’AVC(31). Le THM n’est donc plus prescrit aussi largement en France à ce jour.

Ainsi dans la culture occidentale les médias, les magazines féminins et le corps médical pathologisent cette période depuis plusieurs années. Ce moment est vu comme une phase de transition entre la jeunesse, le potentiel reproducteur, et la vieillesse, les désagréments physiques, le glissement vers la fin de la vie (29). Elle signe la perte de la féminité. Simone de Beauvoir écrivait « On a dit parfois que les dames âgées constituaient « un troisième sexe » ; et en effet elles ne sont pas des mâles mais elles ne sont plus des femelles. » (32). Richardson, un médecin, dans un article de 1973 disait de la ménopause qu’elle était « un évènement négatif sans importance pour la vie de la communauté. Donc quand l’utilité de la femme venait à s’arrêter, elle cessait d’être une femme. » (33). De nos jours également cette vision négative persiste comme peut l’attester la récente émission de radio de Perrine Kervran, La ménopause pour tout le monde, en 4 épisodes dans La Série Documentaire en 2021. Initialement son émission a été refusée avec cette phrase « Tu es folle ça dégoûte tout le monde ! ». Elle y interroge des femmes à Saint Denis : « Tu crois que quand tu es ménopausée tu n'as plus de vie sexuelle. … ça y est elle est foutue. … Ça joue sur l'estime de soi. », mais aussi la philosophe Camille Froidevaux-Metterie : « La ménopause c'est comme une sorte de couperet fatal au delà duquel la femme se sent déconsidérée, dévalorisée et même délégitimée. On sort du groupe des femmes procréatrices. […] La cinquantaine c'est sortir du groupe des femmes désirantes. La femme quinquagénaire n'est plus désirable car aux yeux de la société elle est devenue trop âgée, elle a des signes extérieurs de vieillissement qui la disqualifie. »

Il existe des ethnies qui ne connaissent pas les bouffées de chaleur et pour lesquelles la place de la femme au sein de la société est différente de la notre. La ménopause n'y est pas synonyme de perte. Par exemple dans le Japon traditionnel il n'existe pas de mot pour ménopause ni pour bouffée de chaleur. Il y a un terme qui désigne le vieillissement à la fois féminin et masculin. De plus, le rôle reproducteur des femmes ne s'arrête pas à l'arrêt des menstruations, elles participent à élever les enfants de leur fils. Leur implication dans la famille est centrale, elles forment un lien intergénérationnel. Par ailleurs, au Japon la santé est représentée comme un état d'équilibre et les individus en sont responsables. La gestion des symptômes est donc différente, leur apparition étant un signe de laisser-aller (29).

Chez les Mayas, on retrouve la même insignifiance de la ménopause : il n'y a pas de mot pour la désigner ni pour désigner les bouffées de chaleur. Pour elles il n'y a pas de différence de statut après ce passage, elles sont souvent déjà grand-mères avant. Pour les femmes mayas, la ménopause est uniquement la cessation des menstruations avec l'affranchissement du risque de grossesse, sans signification sociale surajoutée (29). Dans une étude de 1983, aucune des femmes mayas n'avaient de bouffées de chaleur (17).

II. METHODE

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en février 2022. L'extraction des données a commencé en octobre 2022 .
Les articles ont été sélectionnés sur les bases de données Pubmed, Embase, Cochrane, Lissa et Google Scholar.

Les équations de recherche ont été établies avec l'aide de Thomas DINHUT, bibliothécaire à la faculté de médecine de Poitiers, en se basant sur les mots clés oestrogènes et physiologie ou étiologie des bouffées de chaleur. Les voici :

- "(("estrogens"[MeSH Terms]) AND ("hot flashes/physiology"[MeSH Terms])) OR (("estrogens"[MeSH Terms]) AND ("hot flashes/etiology"[MeSH Terms]))" sur Pubmed, (139 études)
- " 'hot flush'/exp/dm_et AND ('estrogen' OR 'estradiol')" sur Embase, (173 études)
- "estrogens AND hot flashes" sur Cochrane (12 revues)
- "bouffées de chaleur et oestrogènes" sur Lissa. (12 études)
- "physiology of hot flashes and oestrogens" sur Google Scholar. (5840 études)

Devant la découverte d'autres articles dans la bibliographie, les équations de recherche de Pubmed ont été modifiée le 9/02/2022 pour élargir la recherche :

- (("estrogens"[MeSH Terms]) AND ("hot flashes"[MeSH Terms])) NOT (tamoxifen[MeSH Terms]) NOT ("prostate"[MeSH Terms]) NOT ("treatment outcome"[MeSH Terms]) NOT ("soy foods"[MeSH Terms]) NOT ("phytoestrogens"[MeSH Terms]) NOT ("breast neoplasms"[MeSH Terms]) sur Pubmed (206 articles)
- (((climateric[MeSH Terms]) AND (flushing[MeSH Terms])) NOT (tamoxifen[MeSH Terms]) NOT ("prostate"[MeSH Terms]) NOT ("treatment outcome"[MeSH Terms])) NOT ("breast neoplasms"[MeSH Terms]) sur Pubmed (94 articles)
- " 'hot flush'/exp/dm_et AND ('estrogen' OR 'estradiol')" sur Embase. (172 études)
- "estrogens AND hot flashes" sur Cochrane. (12 revues)
- "bouffées de chaleur et oestrogènes" sur Lissa. (12 études)
- "physiology of hot flashes and oestrogens" sur Google Scholar. (5840 études)

Pour limiter le risque de sélection des études publiées, une recherche d'articles dans la littérature grise a été faite sur Google Scholar. Un graphique en entonnoir a été fait pour estimer le biais de publication.

La déclaration du protocole a été faite en ligne sur Prospero le 11/06/2021(34). La méthode pour cette revue de la littérature est basée sur les recommandations PRISMA(35). Les logiciels utilisés sont RAYYAN(36) pour la revue en double lecture en aveugle et Review Manager version 5.3 pour l'analyse quantitative (méta-analyse).

Les critères d'inclusion étaient :
- Articles originaux
- Lien entre œstrogènes et bouffées de chaleur
- Femmes en périménopause ou ménopause

Il n'y a pas eu de restriction sur le type d'étude ni sur l'année de publication (ainsi les articles de 1975 à 2021 ont été étudiés).
Les articles non retenus étaient :
- Études ne permettant pas d'analyse statistique
- Revues d'articles
- Articles dans une langue autre que français, anglais ou espagnol

Les articles ont été triés et sélectionnés par 2 auteurs (CS, SM) chaque titre et résumé ont été lus par les deux auteurs en double aveugle sur le logiciel RAYYAN . En cas de désaccord, un 3ème auteur (MB) a tranché. Le degré d'accord a été mesuré par une analyse Kappa de Cohen.

Les variables extraites de chaque étude étaient :

- les caractéristiques de chaque étude (objectifs, design, critères d'inclusion et d'exclusion, procédure de recrutement)
- les caractéristiques des participants (âge, statut ménopausique, ethnie, statut socio-économique, comorbidités, la valeur moyenne et l'écart-type pour chaque caractéristique)
- le type de mesure (le taux d'œstrogènes ou des autres hormones étudiées, le nombre ou la sévérité des bouffées de chaleur (incluant l'échelle utilisée s'il y en a une) ou la présence/absence de BVM, les autres données d'intérêt avec la valeur moyenne et l'écart-type de chaque variable quantitative et les pourcentages de chaque variable qualitative)
- les résultats de l'analyse (la moyenne du taux d'oestrogène en fonction du groupe, déviation standard ou intervalle de confiance, valeur du p, coefficient de corrélation si calculé)

Chaque design d'étude a été analysé pour évaluer s'il était bien approprié pour répondre à la question de recherche. La validité interne de chaque article a été étudiée en se basant sur les grilles STROBE (Strenghtening The Reporting Of Observational Studies in Epidemiology)(37), ainsi que sur les articles de Minerva (38), et sur un article de la Revue Médicale Suisse(39), qui sont spécifiques aux différents types d'études observationnelles. Pour résumer ces biais le Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias(40) a été modifié en remplaçant les biais spécifiques des études interventionnelles par les biais spécifiques aux études observationnelles compilés grâce aux articles précédemment cités.

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était la comparaison de la moyenne du taux d'œstrogène entre les femmes ayant peu ou pas de BVM et celles en ayant. La différence de moyenne des taux d'œstrogène entre les 2 groupes était considérée comme significative si $p<0,05$.

Une synthèse narrative de ces études observationnelles a été faite. Elle rapporte notamment la direction et la taille de l'effet des œstrogènes sur les bouffées de chaleur pour chaque étude.
Une méta-analyse a été réalisée en complément pour évaluer la direction et la taille de l'effet rapporté de toutes ces études. L'hétérogénéité des études a été évaluée via le test I^2 de Higgins et coll.

III. RESULTATS

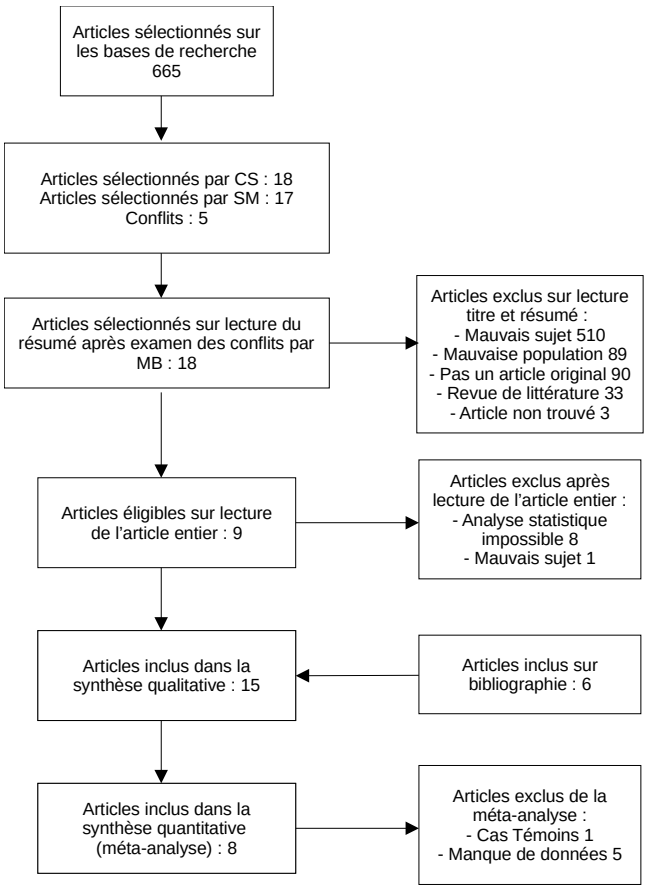

Fig. 1 : Flow chart

La recherche dans les bases de données a ramené 665 articles (Fig.1). Dix huit ont été inclus par CS et 17 par SM avec 5 conflits. Ces conflits ont été réglé par MB qui en a sélectionné 3. Les articles ont été exclus pour plusieurs raisons : mauvais sujet (510), mauvaise population (89), article non original (90), revue de littérature (33), article non trouvé (3). Après lecture des textes entiers, parmi les 18 textes éligibles, 9 ont été inclus dans la synthèse qualitative et 6 rajoutés après lecture de la bibliographie. Pour la synthèse quantitative, parmi ces 15 articles, 8 ont été inclus, les autres ne permettant pas d'analyse statistique du lien œstrogène - BVM.

Le degré d'accord a été calculé avec l'indice Kappa de Cohen : k = 0,85, pourcentage d'agrément 99,2 %. Il y avait donc un très bon degré d'accord.

1. Description narrative des études

Le tableau 1 décrit les caractéristiques des études incluses.

Tous les articles sont des études observationnelles, 14 sous forme de cohorte prospective, 1 sous forme d'étude cas témoins. Parmi elles, notre objectif d'évaluer le lien entre oestrogènes et BVM était l'objectif principal de 8 études et secondaire pour les autres.

Les femmes recrutées avaient un âge variable allant de 35 à 70 ans. L'ethnie n'était pas toujours décrite mais au vu des pays d'installation, la majorité des études concernait des femmes d'origine caucasienne, une étude portait sur des femmes japonaises, 6 études portaient sur des femmes d'origine ethniques multiples (caucasiennes, afro-américaines, et dans une des études les latino-américaines, les chinoises et les japonaises).

Le statut ménopausique était aussi variable : 6 études portaient des femmes en préménopause, 2 sur des femmes en péri-ménopause (cette phase n'est pas toujours définie, serait la dernière phase de préménopause durant laquelle les menstruations s'espacent avant la ménopause), 3 sur les femmes ménopausées et 3 sur les différents stades de la ménopause.

Le statut socio-économique n'était en général pas décrit. Pour 3 études le niveau d'étude allait de niveau inférieur au lycée à diplôme supérieur, pour 2 autres il y avait une dichotomie entre

études supérieures ou non, une autre donnait la moyenne de l'âge d'arrêt scolaire, pour une autre il y avait des femmes travaillant, des femmes au foyer, des infirmières et des assistantes infirmière.

Les comorbidités, selon les études, pouvaient être prises en compte en tant que facteur d'exclusion ou facteur de confusion pour stratification ou analyse multivariée (entre parenthèse le nombre d'articles reprenant ce facteur) : traitement hormonal (9), hystérectomie et ovariectomie (7), IMC (5), tabac (3), l'alcool (3), cancer du sein ou de l'endomètre (2), traitement psychotrope (2), diabète (2), maladie hépatique (1), anxiété (1), dépression (1), maladie cardiaque (1), HTA (1), maladie thyroïdienne (1), maladie cardiovasculaire (1) qui pouvaient être des facteurs d'exclusion ou de stratification.

Les analyses du taux d'œstradiol mesuré par voie sanguine pouvaient être faites à un temps aléatoire (3) ou en fonction du cycle (2). Elles pouvaient être répétées afin d'obtenir une moyenne (2) ou non(3). Parfois il n'y avait pas de description claire. Elles étaient toutes faites par différentes méthode de radioimmunoassay.

Le recueil des BVM pouvaient se faire par auto-questionnaires rétrospectifs (4), par question d'un opérateur externe rétrospectif (4), par journal quotidien prospectif (2), par moyen objectif (2). Parfois le mode de recueil n'était pas décrit ou incomplet. La durée de recueil pouvait être des 2 semaines précédentes à plusieurs mois par recueil prospectif. La fréquence et la sévérité des BVM n'étaient pas forcément prises en compte.

Les résultats semblent assez inhomogènes. L'association entre BVM et taux d'œstradiol s'est avérée significative dans seulement 9 études sur 15 sélectionnées. Les 5 articles les plus récents parmi les 7 cherchant cette association en objectif principal (Guthrie 2005, Overlie 2002, Wilbur 1998, McCoy 1985 et Guthrie 1996), montraient une différence significative du taux d'œstradiol selon la présence ou non de BVM.

Les biais sont nombreux et sont résumés dans les Figures 2 et 3. Seuls 2 articles prennent en compte le risque de biais de confusion, et de manière partielle. Tous les autres articles ont de nombreux biais.

1) Visvanathan, dont notre objectif n'est que l'objectif secondaire, a fait une étude de cohorte. La moyenne du taux d'œstradiol (pg/ml) a été ajustée sur l'âge, le jour des dernières règles, le tabac et l'IMC. Il y a eu 4 analyses différentes avec une différence significative à chaque fois :
- *Présence/absence de BVM :*
Absence (n=258) : 111,4 (101,2-122,6) et Présence (n=238) : 85,7 (77,4-94,9) et p = 0,002
- *Sévérité des BVM* **:**
Pas de BVM (n=258) : 111,4 (101,2-122,6)
Faible (n=129) : 91,3 (79,8-104,5)
Modérée à sévère(n= 224) : 87,2 (78,8-104,5) et p = 0,003
- *Fréquence :*
Jamais (n=258) : 111,4 (101,2-122,6)
Au moins une fois par mois (n=157) : 97,0 (85,9-109,5)
Au moins une fois par semaine (n=179) : 79,7 (70,8-89,7) avec p = 0,001
- *Temps depuis le début des BVM :*
Jamais (n=258) : 111,4 (101,2-122,6)
>1 an (n=227) : 93,7 (84,7-103,6)
<1an (n=117) : 80,2 (69,7-92,3) avec p = 0,001
Cependant dans les caractéristiques des femmes incluses on note qu'il y a une différence significative entre les 2 groupes (avec et sans BVM) au niveau de l'ethnie (caucasienne, afro-américaine et autre)

qui n'a pas été prise en compte : dans le groupe avec BVM il y a 82 % de caucasiennes et 18 % d'afro-américaines alors que dans le groupe sans BVM il y a 87 % de caucasiennes et 11 % d'afro-américaines avec p=0,04.

2) Wilbur a fait une étude de cohorte dans laquelle il a considéré l'âge, l'IMC et le taux de FSH. En revanche l'ethnie (il y avait bien des femmes blanches et noires dans son étude), le tabagisme, l'anxiété (non recherchés) n'étaient pas pris en compte. Avec la régression logistique multivariée le taux d'estradiol semblait être prédicteur de la présence de BVM puisque l'OR 0,988 (0,984-0,995) pour p = 0,0004. L'OR étant très proche de 1 cela montre une association faible. Il est à noter qu'il y avait pour cette étude un risque de biais d'attrition puisque seules 153 femmes sur 196 incluses ont finalisé l'étude.

Le risque de biais de publication est évalué dans la Figure 4 sur les articles inclus dans la méta-analyse. Les articles sont plutôt bien répartis, il n'y a donc a priori pas de biais de publication.

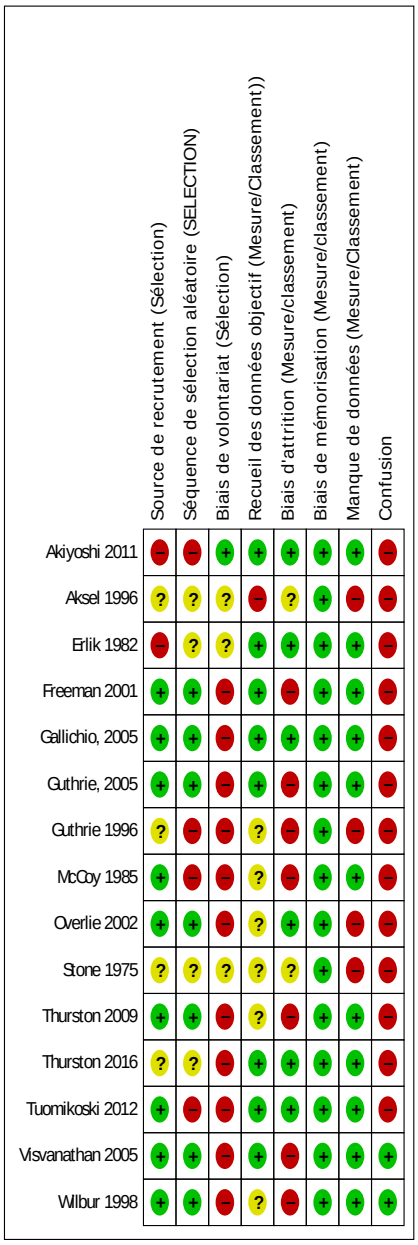

Fig. 2 : Risque de biais des études incluses dans l'analyse qualitative, utilisant le Cochrane Collaborative tool assessing for risk of bias modifié

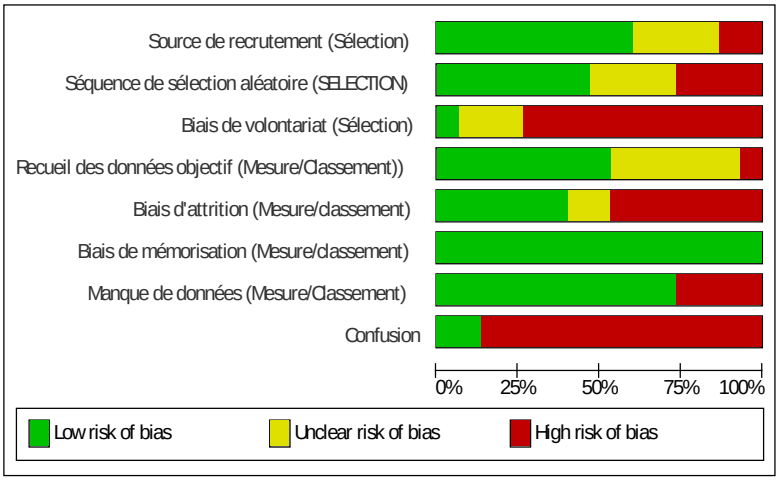

Fig. 3 : Résumé des biais identifiés par l'auteur présenté en pourcentage de toutes les études incluses

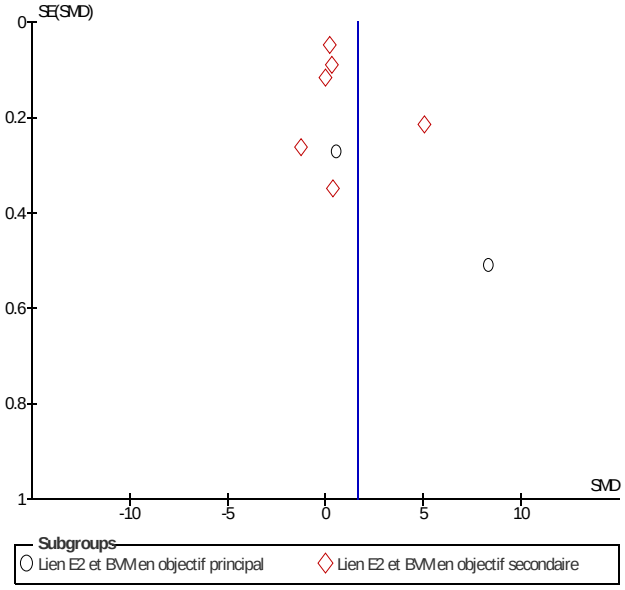

Fig. 4 : Graphique en entonnoir évaluant le risque de biais de publication

Table 1 : Résumé des articles sélectionnés dans l'analyse qualitative

Article (auteur, année)	Type d'étude	Lien oestrogène et BVM : Objectif principal ou secondaire ?	Participants		Age moyen (SD)	Statut ménopausique	Type de mesure	Différence significative
Guthrie, 2005	**Cohorte prospective**, à Melbourne (Australie) avec suivi annuel pendant 9 ans	**Principal**	Femmes de 45 à 55 ans habitant Melbourne, avec menstruations dans les 3 derniers mois, sans contraception orale ni traitement hormonal, qui ont leur ménopause durant le suivi, qui ne débutent pas de THM ou d'antidépresseur pour une durée de plus de 3 ans pendant le suivi. Recrutement en 1991.	N = 350	48,6 (2,5)	préménopause au début puis ménopause	E2 (pg/ml) FSH, une prise de sang annuel entre J4 et J8 du cycle ou après au moins 3 mois d'aménorrhée. BVM par questionnaire standardisé par une opérateur entrainé (présence/absence, fréquence en nombre de jours sur les 2 dernières semaines, sévérité de 1 à 3.	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez les femmes ayant des BVM, p<0,001
Overlie, 2002	**Cohorte** monocentrique à Oslo avec suivi prospectif sur 5 ans, 3 relevés pris en compte (T1: année précédent la ménopause, T2 : année suivant la ménopause, T3 : 2 ans après la ménopause)	**Principal**	Femmes de 45-55 ans de nationalité norvégienne résidente à Oslo, début de la ménopause durant l'étude, pas d'ovariectomie, hystérectomie, traitement à base d'oestroprogestatifs. Recrutement aléatoire via le bureau central des statistiques de Norvège sur le registre de population de la ville d'Oslo.	N = 57	51,3 (2,0)	préménopause au début puis ménopause	E2 (nmol/L), FSH, LH, androsténedione, testostérone, DHEAS : une seule prise de sang, à n'importe quel moment du cycle entre 10h et 15h Présence ou absence de BVM, fréquence (4 groupes), sévérité (4 groupes)	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez les femmes ayant des BVM, p=0,013
Wilbur, 1998	**Cohorte** multicentrique aux Etats Unis.	**Principal**	Femmes de 35-69 ans, travail plus de 20h par semaine, sans handicap dans la vie quotidienne, sans traitement hormonal ou contraception orale, sans hystérectomie avant l'âge de 53 ans. Recrutement aléatoire sur les listes d'employés de 10 sites différents via lettre puis appel.	N = 153	47,38 (8,23)	préménopause, périménopause, ménopause	Taux d'E2, FSH. BVM : nombre et sévérité via index de Kaufert sur les 2 semières semaines.	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM, p = 0,0001. Avec régression logistique : OR 0,988 (0,984-0,995), p = 0,0004
McCoy, 1985	**Cohorte** prospective, 2 interviews (au 1er jour des règles et 5 jours plus tard) avec biologie et questionnaire par chercheur	**Principal**	Femmes ayant ressenti des changements notables dans leur cycle menstruel l'année précédente, sans ovariectomie ni hystérectomie, sans traitement hormonal, au moins un cycle menstruel dans les 12 mois précédents, un ou des partenaires sexuels. Recrutement par annonce sur média public.	N = 34	49,1 (0,6)	Périménopause	E2 (pg/ml) et testostérone, nombre et sévéraités des BVM via questionnaire modifié de Kupperman à l'écrit par la patiente, avec nombre de BVM consdéré comme variable continue et corrélation de Pearson calculée avec régression logistique selon facteurs confondants	**Oui**, r = -0,39, p = 0,02
Guthrie, 1996	**Cohorte** prospective en Australie	**Principal**	Femmes de 45-55 ans, nées en Australie, en pré ménopausées à l'inclusion, utérus intact, au moins un ovaire, pas de contraction orale. Recrutement en 1991.	N = 460	Non donnée. Entre 45 et 55 ans	préménopause	Taux d'E2, BVM : présence/absence, sévérité, fréquence en 5 catégories par question d'un opérateur.	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez les femmes avec BVM fréquents. P < 0,001
Aksel, 1976	**Cohorte** prospective	**Principal**	Femmes hospitalisées pour ovariectomie bilatérale (due à pour douleurs pelviennes dues à maladie inflammatoire, endométriose, cancer du col utérin de stade 1, cancer ovarien unilatéral). Pas d'information sur le recrutement.	N = 22	Non donnée. 21 à 39 ans.	Ménopause	Taux d'E2 quotidien. BVM évaluées et rapportées par le chercheur.	Non mais aucun chiffre...
Stone, 1975	**Cohorte** prospective sur 2 mois aux Etats Unis	**Principal**	Femmes étant en ménopause chirurgicale après hysterectomie et ovariectomie bilatérale pour raisons gynécologiques Et en « bonne santé ». Pas d'information sur le recrutement.	N = 29	47	Ménopause	Taux d'E2 (pg/ml), oestrogène total et oestrone. Présence/absence de BVM.	**Non**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM. Pas de p donné.
Erlik, 1982	**Cas-témoins**, monocentrique	**Principal**	Femmes avec dernières règles 6 semaines auparavent (si ménopause chirurgicale) ou 6 mois avant (si ménopause naturelle), pas de traitement hormonal dans les 30 jours précédents. Recrutement différenciés, témoins à la clinique de la ménopause de l'université de Californie.	Cas : 24 et Témoins : 24	Cas : 46 (2,1) et Témoins : 55 (+/-1,8)	Ménopause	Taux d'E2 (pg/ml) par 4 prélèvements sanguins à 15 minutes d'intervalle à partir de 8h du matin. BVM : Objectif par mesure continue de la température au doigt, de la conductance cutanée pendant 8 heures	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM, p <0,002, et avec stratification par âge, durée de ménopause et présence ou non d'ovaires p <0,005

Thurston, 2016	**Cohorte** prospective monocentrique	**Secondaire**	Femmes en périménopause ou ménopause, 40 à 60 ans, non tabagique, sans hystérectomie ou ovariectomie bilatérale, sans maladie cardiovasculaire, sans cancer ovarien ou gynécologie, sans phéochromocytome, sans tumeur pancréatique, sans insuffisance rénale, sans épilepsie, sans maladie de parkinson, non enceinte, sans avoir pris de traietement (hormonal, contraceptif, SERM, ISRS, IRSNA, gabapentine, insuline, béta bloquantd, inhibiteurs calciques, agonsites alpha 2 adrénergique, autres antiarythmiques), sans endartériectomie, sans curage ganglionnaire, sans dialyse, sans chimiothérapie. Recrutement par téléphone.	N = 295	54	périménopause tardive et ménopause	Taux d'E2 (pg/ml), en une prise de sang. BVM via un moniteur ambulatoire et via rapport quotidien prospectif sur un journal électronique par la femme.	**Non**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM mais p > 0,05
Tuomikoski, 2012	**Cohorte** prospective monocentrique	**Secondaire**	Femmes avec début de la ménopause entre 6 et 36 mois avant le recrutement, en bonne santé et pas de prise de traitements, pas d'hormonothérapie, FSH >30IU/L, pas de tabac actif, pas d'obésité. Recrutement via les journaux locaux de mai 2005 à mai 2007 puis interview téléphonique.	N = 150	52,5	périménopause, ménopause	Taux d'E2 (pmol/L), 1 seul prélèvement à jeun. Sévérité des BVM via un questionnaire structuré autorempli sur 2 semaines, score de 0 à 3.	**Non**, taux d'E2 plus haut dans les groupes avec BVM ! Mais p > 0,05
Akiyoshi, 2011	**Cohorte**, monocentrique, au Japon	**Secondaire**	Femmes en périménopause (E2 <50pg/ml et FSH >40mUI/ml) et entre 6mois et 5 ans sans menstruations), sans diabète, sans HTA, sans maladie cardiaque, sans maladie thyroidienne, sans utilisation de traitement hormonal, sans ovariectomie ou hysterectomie, sans sport régulier, sans tabac, sans abus d'alcool. Recrutement via demande auprès des femmes consultant le service de gynécologie de l'hôpital universitaire de Tokyo.	N = 133, dont n avec HF = 34, n sans HF = 11	50,9 (0,5)	Périménopause	E2 (pg/ml) et FSH, questionnaire pour présence ou absence de BVM et antécédents et mode de vie.	**Non**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM mais p > 0,05
Thurston, 2009	**Cohorte** prospective multicentrique, de 2002 à 2004, visite annuelle	**Secondaire**	Femmes de 42-52 ans, avec utérus intact, au moins 1 ovaire, non enceinte, pas de traitement hormonal, au moins un cycle menstruel dans les 3 derniers mois. Recrutement via cohorte swan, aléatoire sur plusieurs sites aux EU via banques de numéro de téléphone ou liste de noms de propriétaires de maison.	N = 1659	Avec BVM = 52,1 (2,6) Sans BVM = 51,8 (2,7)	préménopause	Taux d'E2 (pg/ml) : le matin entre J2 et J5 du cycle si possible, 1x/an. BVM : fréquence dans les 2 semaines précédentes via questionnaire	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM, p <0,0001
Visvanathan, 2005	**Cohorte**, monocentrique	**Secondaire**	Femmes de 45-54 ans, utérus et ovaires intacts, au moins 3 périodes de règles depuis 12 mois, non enceinte, pas de prise de contraception hormonale, pas d'antécédent de cancer des organes reproducteurs. Recrutées à Blatimore à partir d'une mailing liste.	Cas : 354 et témoins : 258	Cas : 48 Témoins : 49	préménopause	Taux d'E2 (pg/ml) et d'oestrone (pg/ml) entre 8h30 et 10h le matin, analyse en aveugle 2x par les laborantins. Présence ou absence de BVM (BVM déjà ressentie sans notion de temps) via questionnaire standardisé écrit Sévérité (3 stades), Fréquence (3 stades), durée (jamais, depuis >1 ans, <1 an)	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM, après analyse multivariée, p = 0,02
Gallichio, 2005	**Cohorte**, monocentrique. Même cohorte que l'étude de Visvanathan.	**Secondaire**	Femmes de 45-54 ans, utérus et ovaires intacts, au moins 3 périodes de règles depuis 12 mois, non enceinte, pas de prise de contraception hormonale, pas d'antécédent de cancer des organes reproducteurs. Recrutées à Blatimore à partir d'une mailing liste.	Cas : 353 et témoins : 258	Pas de moyenne. Entre 45 et 54 ans.	préménopause	Taux d'E2 (pg/ml) entre 8h30 et 10h le matin, analyse en aveugle 2x par les laborantins. Présence ou absence de BVM, Présence ou absence de BVM (BVM déjà ressentie sans notion de temps) via questionnaire standardisé écrit Sévérité (3 stades), Fréquence (3 stades), durée (jamais, depuis >1 ans, <1 an)	**Oui**, taux d'E2 plus bas chez les femmes avec BVM, p<0,001
Freeman, 2001	**Cohorte** prospective monocentrique avec 4 ans de suivi, 1 visite par an avec biologie et questionnaire	**Secondaire**	Femmes de 35-47 ans, cycles menstruels normaux dans les 3 mois précédents, ovaires et utérus intacts, non enceintes, sans problème de santé influençant la fonction ovarienne, pas de traitement hormonal ou psychotrope, pas d'usage d'alcool ou autre drogue en excès. Recrutement aléatoire via annuaire du comté de Philadelphia. Stratification par race.	N = 375	41 (3)	préménopause	Taux d'E2 (pg/ml) Présence ou absence de BVM, fréquence et sévérité (par cherceur en rétrospectif et aussi à l'écrit par la patiente en prospectif) Recherche de facteurs confodants pour régression logistique	**Non**, taux d'E2 plus bas chez femmes avec BVM mais p=0,173

2. Meta-analyse

Dans la méta-analyse, seules les études de cohorte ont été étudiées, les études cas-témoin ne permettant pas d'établir un lien entre deux variables. Les articles sélectionnés ont été divisés en 2 groupes : les articles pour lesquels l'objectif principal était celui de notre étude (2 articles) et ceux pour lesquels il était en objectif secondaire (6 articles). Les raisons d'exclusion étaient (nombre d'articles exclus) : étude cas-témoin (1), données manquantes (pas de déviations standards (5)).

Dans le sous groupe Objectif principal, la différence moyenne de taux d'œstradiol était de 36,6 pg/ml de plus chez les femmes sans BVM. Dans le sous groupe Objectif secondaire, la différence moyenne de taux d'œstradiol était de 7,3 pg/ml. Au total la différence moyenne était de 14,6 pg/ml entre les femmes ayant des BVM et celles n'en ayant pas. La méta-analyse montre une différence de moyenne standardisée significative de 1,63 avec un intervalle de confiance de [0,63 ; 2,63] mais la différence de moyenne standardisée dans les sous groupes est non significative. L'indicateur I2 est à 99 % dans les sous groupes et 100 % au total ce qui montre une très forte hétérogénéité (Figure 5). Ces résultats ne sont donc pas interprétables.

	Sans BVM			Avec BVM				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
1.1.1 Lien E2 et BVM en objectif principal								
Overlie 2002	59.22	69.37	31	27.07	37.22	26	12.5%	0.56 [0.02, 1.09]
Wilbur 1998	94.62	5.35	90	53.57	4.21	63	11.5%	8.31 [7.32, 9.31]
Subtotal (95% CI)			**121**			**89**	**24.0%**	**4.42 [-3.18, 12.02]**
Heterogeneity: Tau² = 29.91; Chi² = 181.00, df = 1 (P< 0.00001); I² = 99%								
Test for overall effect: Z = 1.14 (P= 0.25)								
1.1.2 Lien E2 et BVM en objectif secondaire								
Akiyoshi 2011	24.5	3.8	11	23.4	2.2	34	12.2%	0.41 [-0.28, 1.09]
Freeman 2001	34.81	0.63	257	31.5	0.7	118	12.6%	5.06 [4.64, 5.48]
Thurston 2009	59.3	83.1	773	42.9	70.4	812	12.9%	0.21 [0.11, 0.31]
Thurston 2016	5	31.53	148	4.3	21.47	147	12.9%	0.03 [-0.20, 0.25]
Tuomikoski 2012	16.7	3.8	23	20.3	2.5	63	12.5%	-1.23 [-1.74, -0.72]
Visvanathan 2005	111.4	87.28	258	85.7	68.52	238	12.9%	0.33 [0.15, 0.50]
Subtotal (95% CI)			**1470**			**1412**	**76.0%**	**0.80 [-0.18, 1.78]**
Heterogeneity: Tau² = 1.46; Chi² = 525.04, df = 5 (P< 0.00001); I² = 99%								
Test for overall effect: Z = 1.60 (P= 0.11)								
Total (95% CI)			**1591**			**1501**	**100.0%**	**1.63 [0.63, 2.63]**
Heterogeneity: Tau² = 2.00; Chi² = 769.19, df = 7 (P< 0.00001); I² = 99%								
Test for overall effect: Z = 3.20 (P= 0.001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.86, df = 1 (P= 0.35), I² = 0%								

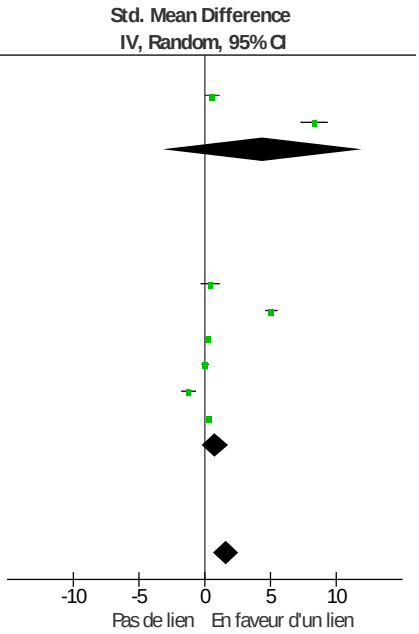

Fig. 5 : Forest plot selon la méthode Mantel-Haenszel avec la différence de moyenne standardisée et l'intervalle de confiance, avec une différence considérée significative si p<0,05. Lien entre BVM et taux d'E2. Fait avec Review Manager 5.3.

IV. DISCUSSION

1. Synthèse des résultats

La revue de littérature inclut 15 articles dont 9 ont retrouvé une différence significative de taux d'œstradiol chez les femmes ayant des BVM. Malheureusement les articles ont tous des qualités de preuve faibles du fait d'un manque de puissance et des risques de biais très importants.

La méta-analyse de l'ensemble des articles ainsi que des sous groupes montre une hétérogénéité quantitative très importante (I2 100%). Elle n'est donc pas pertinente.

Concernant l'hétérogénéité qualitative des études on peut noter des différences de population, de mesure et d'analyse statistique (stratification, multivarication, parfois pas d'analyse en sous groupe). L'âge moyen allait de 41 ans à 54 ans, le statut ménopausique pouvait varier avec plusieurs stades ou seulement des femmes en pré ménopause ou en post ménopause, les ethnies et lieu de vie aussi étaient variables : des caucasiennes américaines, européennes ou australiennes en grande majorité, des afro-américaines, des japonaises, des hispaniques. Les mesures aussi étaient très variables que ce soit pour le recueil des BVM ou la mesure du taux d'œstradiol. Les comorbidités n'étaient pas toujours décrites et en général pas prises en compte dans l'analyse des résultats.

2. Qualité de la preuve

2.1. Validité interne :

- ***Des études analysées :***

La validité interne des études semble plutôt faible.

Les études ne permettent pas l'analyse temporelle de la baisse du taux d'œstrogène et de l'arrivée des BVM.

La force de l'association entre le taux d'œstrogène et la survenue des BVM n'a été calculée que dans 2 études. Elle semble plutôt faible.
L'étude McCoy est de faible niveau de preuve et de faible puissance, les résultats sont donc peu pertinents. On retrouvait un coefficient de Pearson à -0,39 , ce qui montre une association de force modérée. Dans l'étude de Wilbur, de niveau de preuve moyen, la force de l'association entre BVM et taux d'œstradiol a été calculé au moyen d'un Odds Ratio qui est de 0,988 (0,984-0,995) pour un p = 0,0004. La force de la relation est donc très faible puisque proche de 1, mais significative.

Une relation de type dose-effet a été recherchée dans les articles de Guthrie 1996 et 2005, de Tuomikoski, de Visvanathan. Pour Guthrie, dans l'étude de 1996 il n'y avait pas de différence significative de taux d'œstradiol en fonction de la fréquence des BVM si on stratifiait en fonction du statut ménopausique ; et dans l'étude de 2005 il n'y avait pas de différence significative de taux d'œstrogène selon la fréquence ou la sévérité des BVM (pas de chiffre donné). Pour Tuomiskoski, il n'y avait pas de différence significative de taux d'œstradiol entre les 4 groupes de sévérité des BVM. Pour Visvanathan, on voit que la moyenne du taux d'œstradiol est de plus en plus bas quand la sévérité, la fréquence ainsi que la durée (en nombre d'années) des BVM augmente. Cette relation n'est donc pas systématiquement retrouvée et ici les études manquent de puissance et présentent des risques de biais de confusion.

Chez les femmes ménopausées des différentes études sélectionnées pour la méta analyse les taux d'œstrogènes des femmes sans BVM sont très variables avec des taux moyens allant de 5pg/ml à 114pg/ml, et chez les femmes ayant des BVM ils vont de 4,3 à 85,7pg/ml. Un taux bas ne semble donc pas spécifique des femmes ayant des BVM. Cette hétérogénéité quantitative pourrait être en partie expliquée par les différences de mode de recueil du taux d'œstradiol entre les études.

Les études analysées ont toutes beaucoup de biais ce qui diminue la qualité de preuve, à part les études de Visvanathan et de Wilbur qui ont un niveau de preuve moyen, les autres ont toutes un niveau de preuve faible. Les biais les plus fréquents sont les biais de sélection (volontariat) et les biais de confusion.

- ***De la revue de littérature :***

La revue s'est appuyée sur les critères PRISMA et COCHRANE. La sélection des articles s'est faite à 2 avec la résolution des conflits par un 3ème lecteur. Les biais ont été analysés par l'auteur mais relu par le 2ème lecteur pour limiter les erreurs.

Une des faiblesses est le risque de biais de sélection. Malgré une équation de recherche qui se voulait large, 6 articles sur 15 ont été retrouvés via la bibliographie et n'étaient pas retrouvés par l'équation. Cela est probablement du à l'absence de standardisation des mots clés (articles anciens) ainsi qu'à la présence du mot « oestrogens » dans notre recherche qui n'était pas forcément dans les mots clés de ces articles. Par ailleurs la littérature grise s'est limitée à 10 pages de recherche sur Google Scholar. Aucune des études n'a été exclue du fait du langage.Trois ont été exclues parce que le résumé et l'article n'ont pas été trouvés.

2.2. Validité externe

Il existe des BVM qui n'ont pas de lien avec la ménopause et donc pas de lien avec une baisse d'œstrogènes. Des situations physiologiques sont l'occasion de BVM : émotions, induit par l'alcool ou l'alimentation, mastocytose, iatrogénie (vasodilatateurs, inhibiteurs calciques, acide nicotinique, morphines et opiacés, nitrite d'amyl et nitrite de butyl, cholinergiques, agonistes dopaminergiques à forte dose, hormones thyréotropes, SERM, antiandrogène, anticœstrogènes et antagonistes de la GnRH, fortes doses de stéroides, cyclosporine, rifampicine, sildanefil) ; et aussi des situations pathologiques : Hyperthyroidie ou thyrotoxicose, cancer médullaire de la thyroïde, hypogonadisme (dans les 2 sexes) qui peut être pathologique (par lésion hypophysaire, obésité), syndrome métabolique (sueurs), dumping syndrome, diabète et hypoglycémie, syndrome carcinoïde, phéochromocytome (41). Donc l'association entre œstradiol et BVM n'est pas systématique en situation générale et les œstrogènes ne sont donc pas systématiquement en cause.

Dans nos études de la femme en périménopause ou ménopausée, toutes les études analysées, sauf une (Tuomikoski), le taux d'œstradiol était plus bas dans le groupe avec BVM sans toutefois être significatif à chaque fois.

La comparaison des modalités de recueil (subjectif ou objectif) des BVM montre qu'elles ne sont pas toutes gênantes, ni ressenties (5). Le meilleur mode de recueil devrait finalement être subjectif avec mention de la fréquence et de la sévérité du ressenti des femmes. Il est cliniquement pertinent pour une éventuelle prise en charge.

Les THM à base d'œstradiol sont à ce jour les traitements les plus efficaces dans les BVM avec une supériorité au placebo(5). Une méta-analyse Cochrane de 2016 retrouve une qualité de preuve de faible à modérée que les traitements hormonaux bio identiques quelque soit leur forme soient plus efficace que le placebo pour les symptômes vasomoteurs modérés à sévères(42). Ces résultats vont dans le sens d'un rôle des œstrogènes dans la physiopathologie des BVM. Mais sont-ils fiables ? Une surestimation de l'effet clinique suivant le mode de recueil des BVM est à envisager (subjectif avec le risque d'influence extérieure ou objectif qui prend en compte les BVM non ressenties). Rémy Boussageon dans sa thèse sur l'effet placebo (43), remet en cause l'extrapolation des essais cliniques randomisés à la population générale. Ceux-ci sont nécessaires et à ce jour la meilleure méthode expérimentale mais ils sont souvent insuffisants. En effet dans les essais randomisés, l'effet pharmacologique peut être amplifié ou modifié par rapport à l'effet en ville puisque les conditions de prise (souvent à l'hôpital) et la surveillance sont différentes et même l'état d'esprit des sujets est différent du fait de l'enrôlement dans un étude. Le fait de se savoir observé va aussi modifier la façon d'agir, c'est ce qu'on nomme l'effet Pygmalion en sciences de l'éducation. On rapporte aussi une influence des résultats par le fait d'être examiné en groupe ou la discussion en commun des individus inclus dans les essais qui va tendre vers des similitudes d'effet. Quand des effets indésirables sont perceptibles, la molécule va être plus efficace qu'un placebo dit pur c'est à dire sans action pharmacologique. Grâce à ces effets, les patients des essais randomisés sont capables de savoir s'ils sont dans le groupe traitement ou placebo. Par exemple dans les THM les femmes peuvent avoir des saignements utérins anormaux, un syndrome douloureux mammaire qui renseignent sur la prise hormonale (2). De plus l'observance thérapeutique est meilleure qu'à domicile. La population étudiée diffère souvent de la population générale car présente moins de polypathologies, moins de polymédication, et souvent les sujets qui refusent d'être enrôlés sont différents de ceux qui acceptent (43). Il est donc intéressant de se dire que l'efficacité du THM, souvent mise en avant comme preuve et remarquée de manière empirique en pratique courante, repose sur des essais avec un risque de biais de confusion non négligeable. Les connaissances sur la physiopathologie permettent d'approfondir la recherche de nouveaux médicaments mais ne doivent pas être utilisées comme preuve, puisque pour de nombreux traitements tels que les statines, on ne comprend pas le mécanisme d'action mais on prouve une efficacité(43).

Concernant la physiopathologie des BVM, l'hypothèse la plus plausible à ce jour serait qu'il existe un défaut de régulation de la température corporelle au niveau hypothalamique. Or les œstrogènes régulent l'activité centrale de la noradrénaline, mais son taux au niveau hypothalamique ne peut être évalué par son taux plasmatique. D'ailleurs on voit qu'il n'y a pas de relation entre le taux de noradrénaline circulante et les BVM mais dans les modèles animaux l'injection de noradrénaline directement dans l'hypothalamus modifie la thermorégulation(44).
Une des hypothèse pour expliquer le lien entre hormones sexuelles et la NA serait les catécholoestrogènes. Les catécholoestrogènes sont le métabolite principal des œstrogènes et sont similaires aux catécholamines. Leur taux hypothalamique est dix fois plus important que celui des œstrogènes. Il influence la synthèse et la destruction des catécholamines et donc de la NA. Donc un taux bas de catécholoestrogènes devrait augmenter le taux de NA central(19).
Une autre hypothèse serait l'influence des œstrogènes sur la sérotonine. Après la pré-ménopause le taux de sérotonine sanguin (5-hydroxytryptamine = 5-HT) diminue d'environ 50 % . Ce qui induit une baisse du seuil de déclenchement des réponses vasomotrices. La concentration de 5-HT rejoint son taux initial avec un traitement par œstrogènes. Le traitement par œstrogènes augmente l'activité sérotoninergique et l'excrétion de 5-hydroxyindol acetic acide qui est le métabolite principal du 5-HT (doublement en 28 jours de traitement)(45).

3. Intérêts pratiques en médecine générale

Le fait de remettre en question l'étiologie des BVM de la ménopause n'a pas d'impact direct sur le traitement médical des BVM. Cependant la prise en charge des BVM invalidantes devrait tenir compte des facteurs de risques et permettre de conseiller des règles hygiéno-diététiques telles que l'arrêt du tabac et la perte de poids. La recherche de traumatismes et notamment de violences passées et d'anxiété devraient être faite également, les BVM invalidantes pouvant être considérées comme des points d'appel.

V. CONCLUSION

Cette revue de littérature met le doigt sur un manque de données concernant le lien entre œstrogènes et BVM. Les études sont anciennes, avec de forts risques de biais, hétérogènes et discordantes. L'analyse qualitative retrouve un niveau de preuve faible d'une association et l'analyse quantitative n'est pas exploitable du fait d'une trop grande disparité des données.

La théorie hypothalamique est celle qui paraît la plus plausible à ce jour. Les œstrogènes pourraient donc bien être impliqués à travers leur rôle dans la régulation de la concentration intra-thalamique de la noradrénaline et de la sérotonine ce qui expliquerait l'efficacité, même partielle, du THM. Cependant la dynamique d'installation et de maintien dans le temps des BVM ne semble pas cohérente avec l'évolution du taux d'œstrogène.

La grande disparité des femmes ressentant ce trouble implique également un grand nombre de facteurs de confusion tels que l'origine ethnique, le mode de vie, l'alimentation, le passé traumatique… Pour pouvoir attester d'un lien il faudrait une étude prospective de grande ampleur démarrant avant la préménopause et avec un suivi de plusieurs années, prenant en compte les différents facteurs confondants, et avec un suivi régulier du taux d'œstrogènes pour attester d'un taux plus bas d'œstrogènes chez les femmes ayant des BVM.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Shifren JL, Gass MLS, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Menopause N Y N. oct 2014;21(10):1038-62.

2. Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. Les femmes ménopausées : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et du GEMVi (Texte court). Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. 2021; (49):305-17.

3. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. J Steroid Biochem Mol Biol. juill 2014;142:115-20.

4. Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. Br J Obstet Gynaecol. oct 1996;103(10):1025-8.

5. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. Climacteric J Int Menopause Soc. août 2017;20(4):296-305.

6. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. juill 2006;22(7):369-75.

7. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, Avis NE, Hess R, Crandall CJ, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? Menopause N Y N. oct 2008;15(5):841-7.

8. Hunter MS, Chilcot J. Testing a cognitive model of menopausal hot flushes and night sweats. J Psychosom Res. avr 2013;74(4):307-12.

9. Rendall MJ, Simonds LM, Hunter MS. The Hot Flush Beliefs Scale: a tool for assessing thoughts and beliefs associated with the experience of menopausal hot flushes and night sweats. Maturitas. 20 juin 2008;60(2):158-69.

10. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? Climacteric J Int Menopause Soc. oct 2011;14(5):515-28.

11. Binfa L, Castelo-Branco C, Blümel JE, Cancelo MJ, Bonilla H, Muñoz I, et al. Influence of psycho-social factors on climacteric symptoms. Maturitas. 20 août 2004;48(4):425-31.

12. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. Soc Sci Med 1982. déc 2002;55(11):1975-88.

13. Gold EB, Crawford SL, Shelton JF, Tepper PG, Crandall CJ, Greendale GA, et al. Longitudinal analysis of changes in weight and waist circumference in relation to incident vasomotor symptoms: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. janv 2017;24(1):9-26.

14. Gibson CJ, Huang AJ, McCaw B, Subak LL, Thom DH, Van Den Eeden SK. Associations of Intimate Partner Violence, Sexual Assault, and Posttraumatic Stress Disorder With Menopause Symptoms Among Midlife and Older Women. JAMA Intern Med. janv 2019;179(1):80-7.

15. Avis NE, Kaufert PA, Lock M, McKinlay SM, Vass K. 2 The evolution of menopausal symptoms. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1 janv 1993;7(1):17-32.

16. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation. Am J Public Health. 1 juill 2006;96(7):1226-35.

17. Kaufert P, Lock M, McKinlay S, Beyenne Y, Coope J, Davis D, et al. Menopause research: The Korpilampi workshop. Soc Sci Med. 1 janv 1986;22(11):1285-9.

18. Flint M. The menopause: Reward or punishment? Psychosom J Consult Liaison Psychiatry. 1975;16:161-3.

19. Vilar-González S, Pérez-Rozos A, Cabanillas-Farpón R. Mechanism of hot flashes. Clin Transl Oncol. 2011;13(3):143-7.

20. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. Br J Obstet Gynaecol. oct 1977;84(10):769-75.

21. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. Maturitas. févr 1995;21(2):103-13.

22. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause N Y N. 2009;16(3):453-7.

23. Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Burnell M, Lanceley A, Fraser L, et al. Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. BJOG Int J Obstet Gynaecol. janv 2012;119(1):40-50.

24. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med. avr 2015;175(4):531-9.

25. Savage MV, Brengelmann GL. Control of skin blood flow in the neutral zone of human body temperature regulation. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. avr 1996;80(4):1249-57.

26. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. Maturitas. 31 oct 2000;36(3):155-64.

27. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. α2-Adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. Obstet Gynecol. 1990;76(4):573-8.

28. Etgen AM, Ansonoff MA, Quesada A. Mechanisms of Ovarian Steroid Regulation of Norepinephrine Receptor-Mediated Signal Transduction in the Hypothalamus: Implications for Female Reproductive Physiology. Horm Behav. 1 sept 2001;40(2):169-77.

29. Charlap C. La fabrique de la ménopause - CNRS Editions. Paris: CNRS Editions; 2019. 261 p. (Corps; vol. 1).

30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 17 juill 2002;288(3):321-33.

31. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause N Y N. 1 juill 2022;29(7):767-94.

32. De Beauvoir S. Le Deuxième Sexe, tome 1 : Les faits et les mythes. Vol. 1. Paris: Editions Gallimard; 1949. 400 p.

33. Richardson R. The menopause - a neglected crisis. Queensborough Abbott Lab. 1973;

34. Prospero - page d'enregistrement de la revue de littérature [Internet]. Disponible sur: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=257758

35. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. The BMJ. 21 juill 2009;339.

36. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 5 déc 2016;5(1):210.

37. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg Lond Engl. déc 2014;12(12):1495-9.

38. Michiels B. Les avantages et les désavantages de l'étude cas-témoins sur un échantillon. Rev Evid-Based Med. 2016;15(4):105-6.

39. Kleist P. Les biais dans les études d'observation. Forum Méd Suisse. 2010;10(35):580-3.

40. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 oct 2011;343:d5928.

41. Lal V, Mamoojee YH, Quinton R. Non-menopausal endocrine and non-endocrine causes of flushing and sweating. Post Reprod Health. déc 2017;23(4):177-82.

42. Gaudard AMI, Souza SS de, Puga ME, Marjoribanks J, Silva EM da, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8).

43. Boussageon R. L'efficacité thérapeutique : objectivité curative et effet placebo [These de doctorat]. Lyon 3; 2010.

44. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. J Br Menopause Soc. mars 2006;12(1):7-11.

45. Berendsen HH. Hot flushes and serotonin. Br Menopause Soc J. 2002;8(1):30-4.

VII. RÉSUMÉ ET MOTS CLÉS

Introduction :

La ménopause est une période de la vie des femmes définie par l'arrêt des menstruations depuis plus d'un an. Elle peut être associée à des symptômes plus ou moins invalidants dont le plus emblématique est la bouffée vasomotrice. La prévalence des BVM est très variable. De nombreux facteurs influencent leur survenue tels que l'ethnie, l'IMC, le tabac, un bas niveau socio-éducatif, l'anxiété, le vécu d'évènements négatifs. La société avec le changement de statut et la perte du statut de femme procréatrice pourrait également jouer un rôle dans le ressenti négatif des BVM.

A ce jour l'étiologie de ces BVM reste indéterminée. Le rôle des œstrogènes, mis en avant, est encore incertain. Pour avancer dans la recherche il serait utile d'avoir des bases éprouvées. Quelle est donc la place du taux d'œstrogène dans la physiopathologie des BVM de la ménopause ?

Cette revue de la littérature systématique a pour objectif d'évaluer le lien entre les œstrogènes et les bouffées vasomotrices de la ménopause.

Méthode :

Il s'agit d'une revue de la littérature narrative et quantitative des études observationnelles sur le lien entre taux d'œstrogène et présence de BVM chez les femmes ménopausées. Il n'y a pas eu de restriction d'année ni de langue. L'inclusion s'est faite avec 2 lecteurs différents et un 3ème lecteur pour les conflits. L'analyse des résultats a été faite par l'auteur et revue par un 2ème lecteur.

Résultats :

Quinze articles on été inclus dans la synthèse qualitative. Neuf retrouvent un lien significatif entre taux d'œstrogène et BVM. Les articles présentent tous des risques de biais, avec un fort risque de biais de sélection et de biais de confusion. Les méthodes de recrutement, les populations et les méthodes de recueil des données sont très différentes d'une étude à l'autre. 8 articles on été inclus dans la méta-analyse. Devant l'hétérogénéité trop importante (I2 = 100%) les résultats sont ininterprétables.

Conclusion :

Cette revue de littérature montre sur un manque de données concernant le lien entre œstrogènes et BVM. Les études sont anciennes, avec de forts risques de biais, hétérogènes et discordantes. L'analyse qualitative retrouve un niveau de preuve faible d'une association et l'analyse quantitative n'est pas exploitable du fait d'une trop grande disparité des données.

Mots-clés :

Œstrogènes – Bouffée vasomotrice ou bouffée de chaleur – Physiopathologie – Ménopause - Revue systématique de littérature

VIII. SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !