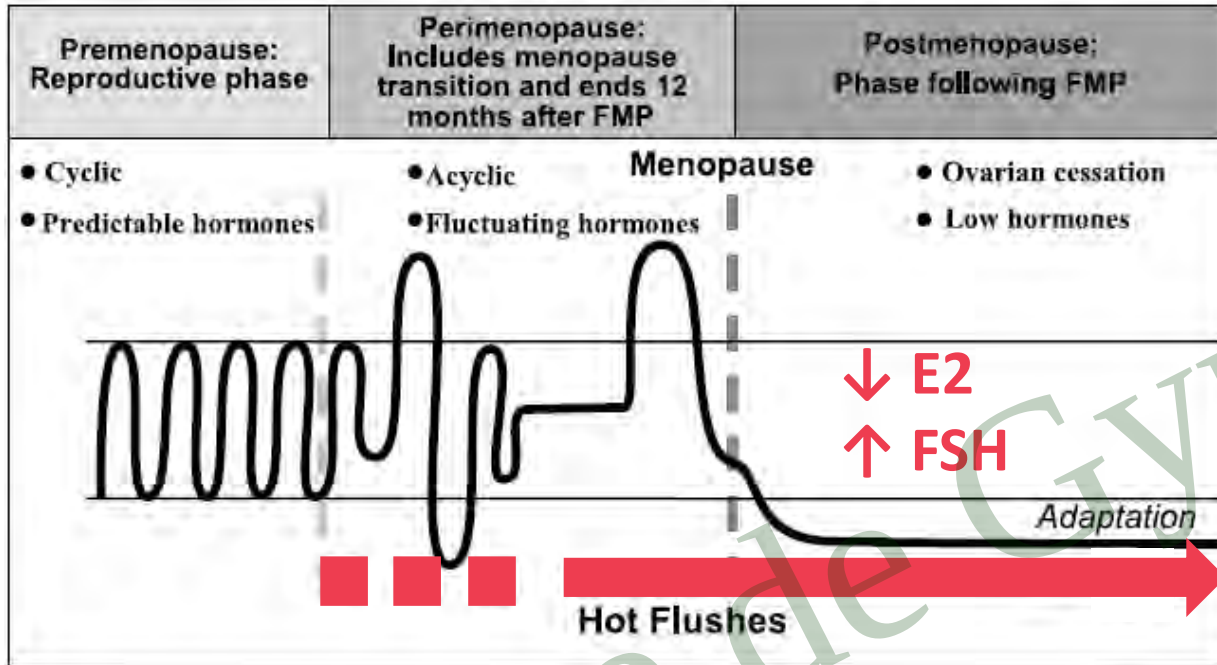


Nouveautés dans la prise en charge des SVM

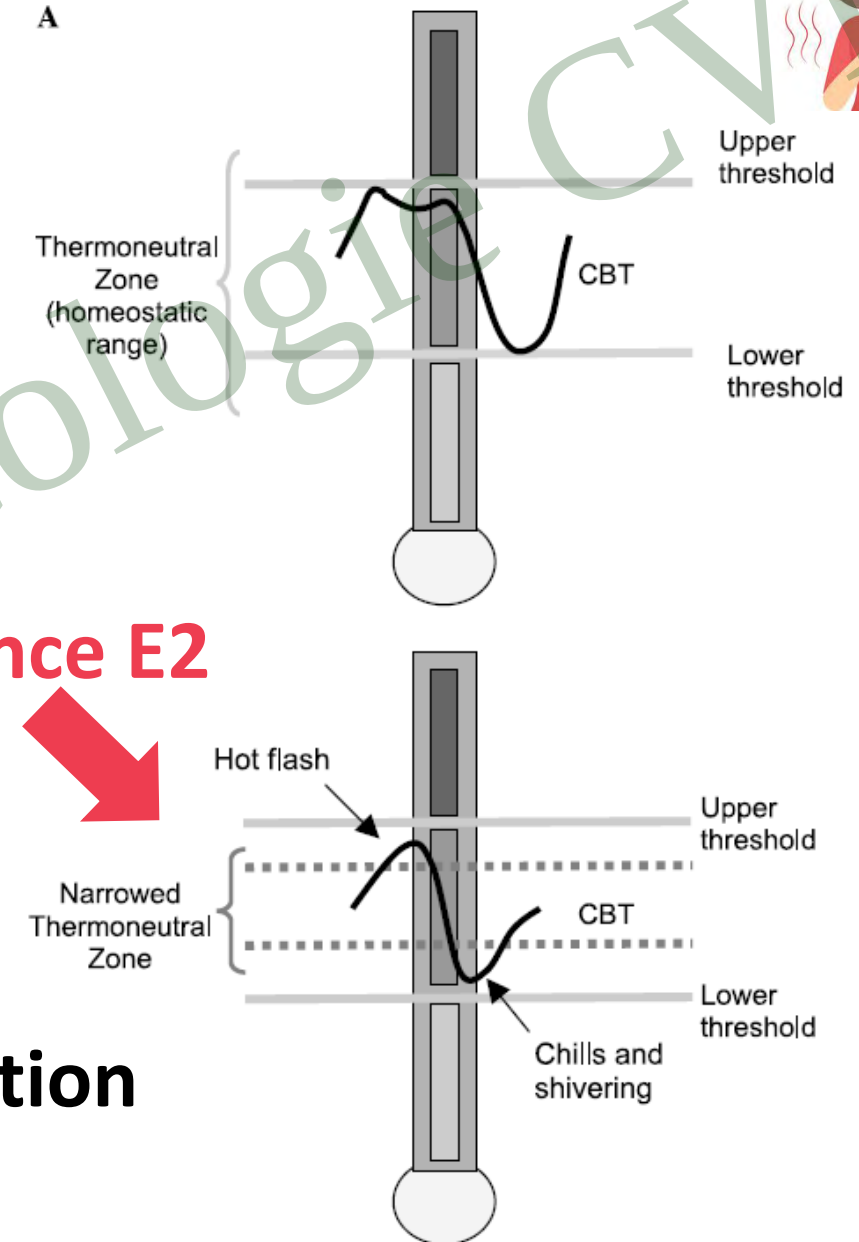
Dr Anna Gosset

Centre de Ménopause
Hôpital Paule de Viguier
CHU Toulouse

Les troubles vasomoteurs



Carence E2



Un trouble de la thermorégulation

Contexte

Symptômes très fréquents



Symptoms	50–54 years n = 745	55–59 years n = 1295	60–65 years n = 1645
Vasomotor symptoms	59 %	48 % ^{\$}	31 % ⁺
Sleep disturbances/insomnia	61 %	56 % ^{\$}	46 % ⁺
Fatigue/lack of energy	61 %	57 %	43 % ⁺
Night sweats	47 %	42 % ^{\$}	26 % ⁺
Muscle and joint pain	52 %	53 %	44 % ⁺
Lack of sexual desire/low libido	48 %	50 %	42 % ⁺
Weight gain	58 %	57 %	52 % ⁺
Mood disorders	40 %	37 %	27 % ⁺
Memory loss	33 %	34 %	25 % ⁺
Headaches	28 %	24 % ^{\$}	16 % ⁺
Skin dryness	35 %	37 %	38 %
Hair loss	24 %	21 %	19 % ^{\$}
Increased hair growth	14 %	15 %	13 %

⁺ p < 0.01 vs 54 years and 55–59 years.

^{\$} p < 0.01 vs 50–54 years.

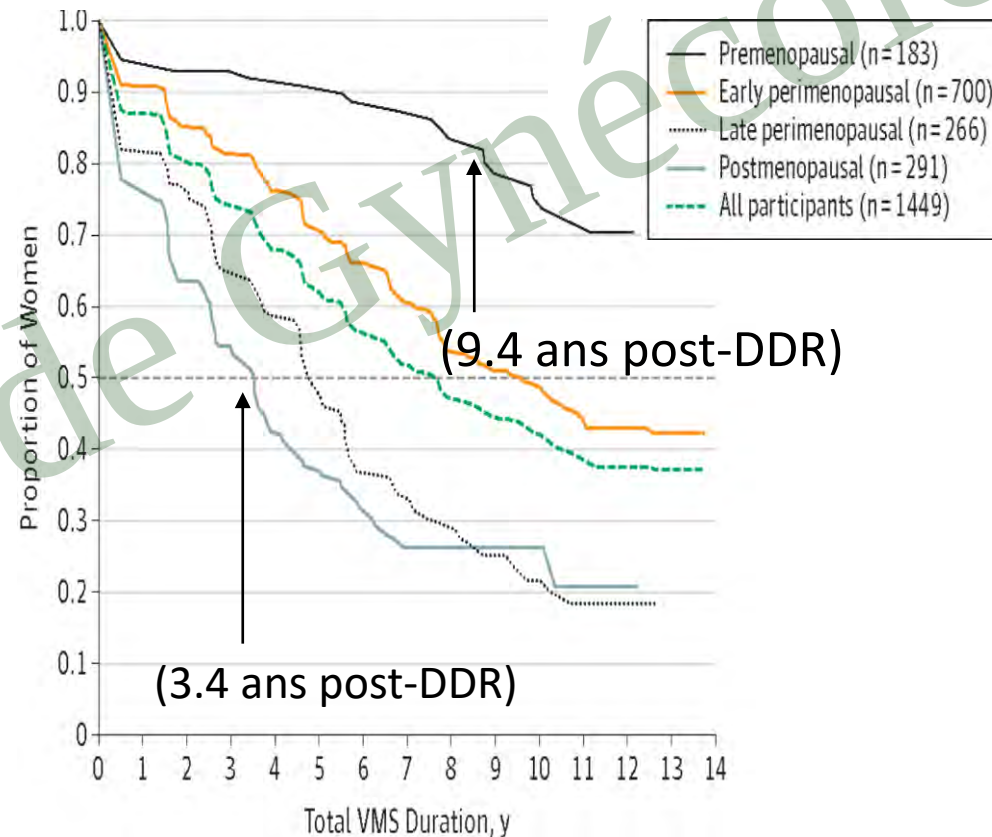
Etude ELISA chez 5 000 femmes
ménopausées

Contexte



Qui durent longtemps

Etude SWAN chez 2 889 femmes ménopausée



Contexte



Le THM est le traitement de 1^{ère} intention

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

C N G O F

Collège National des Gynécologues et Obstétriciens

Mais contre indiqué ou balance bénéfices
risques défavorable (10% des cas?)

Contexte



Recommandations pour la pratique clinique

Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi

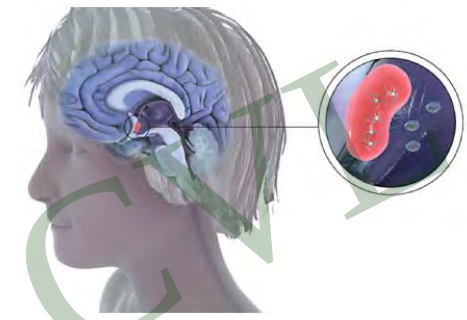
B. Raccah-Tebeka ^{a,*}, G. Boutet ^b, G. Plu-Bureau ^{c,d}

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 373–393

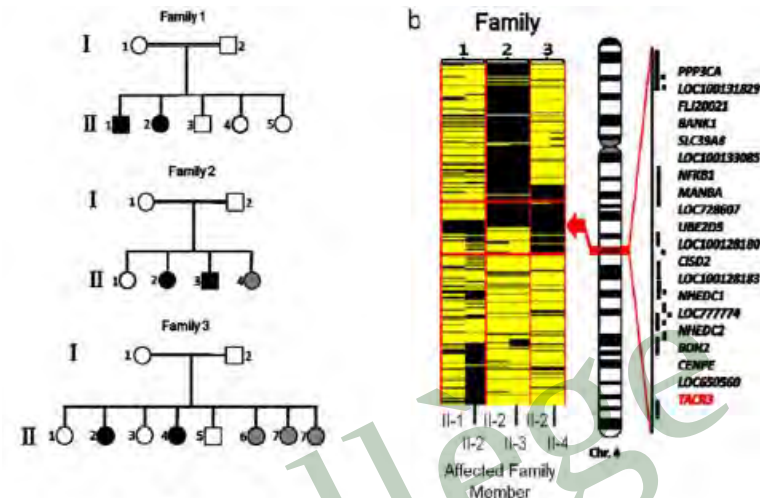
Alternatives non hormonales actuellement disponibles

- **Médicamenteuses avec AMM :**
 - Béta alanine
- **Médicamenteuses sans AMM :**
 - Clonidine
 - IRSS (fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline)
 - IRSN (venlafaxine, desvenlafaxine)
 - Gabapentine
 - Progestérone micronisée (300 mg/j au coucher)
- **Alternatives non médicamenteuses**
 - Isoflavones, homéopathie, oméga 3, herbes chinoises
 - Yoga, acupuncture, hypnose
 - Thérapies comportementales

Quelle physiopathologie des BVM ? Un rôle clé de la neurokinine B

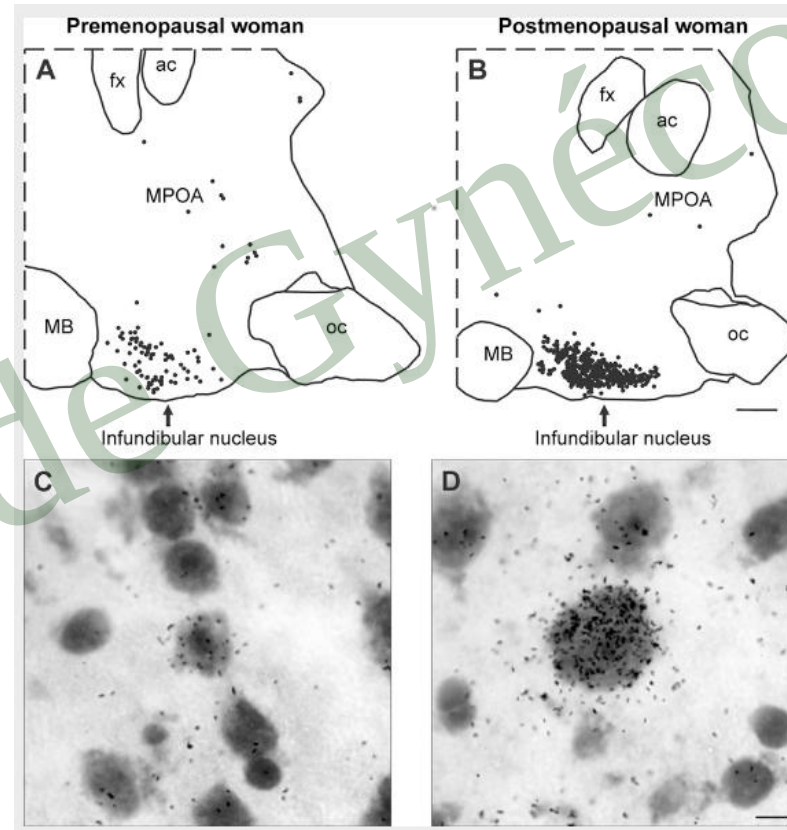


Mutation du gène codant pour
NKB dans 9 familles turques
consanguines avec hypogonadisme
hypogonadotrope



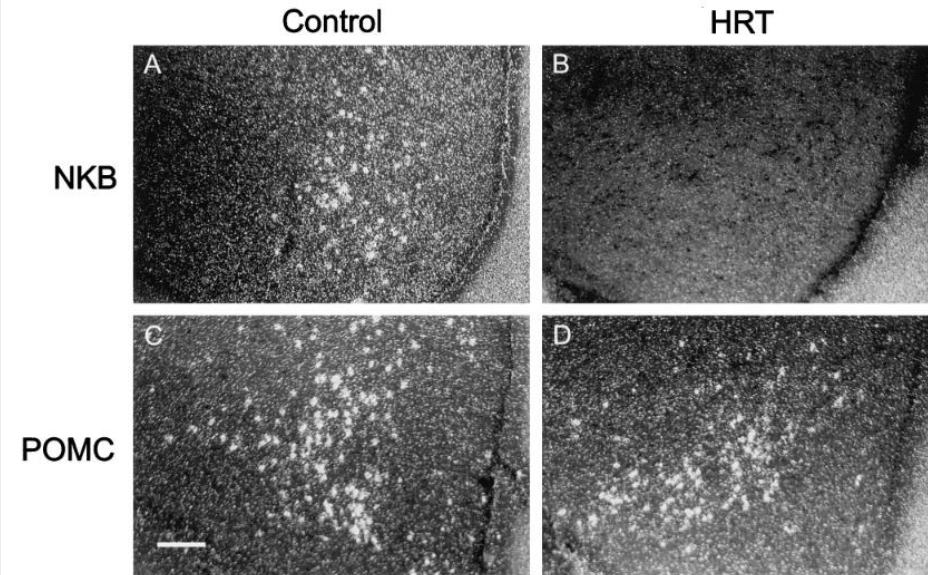
Topaloglu AK et al. Nat Genet 2009

↑ expression des neurones NKB des
cellules du noyau arqué chez les
femmes ménopausées



Rance NE et al, Endocrinology 1991

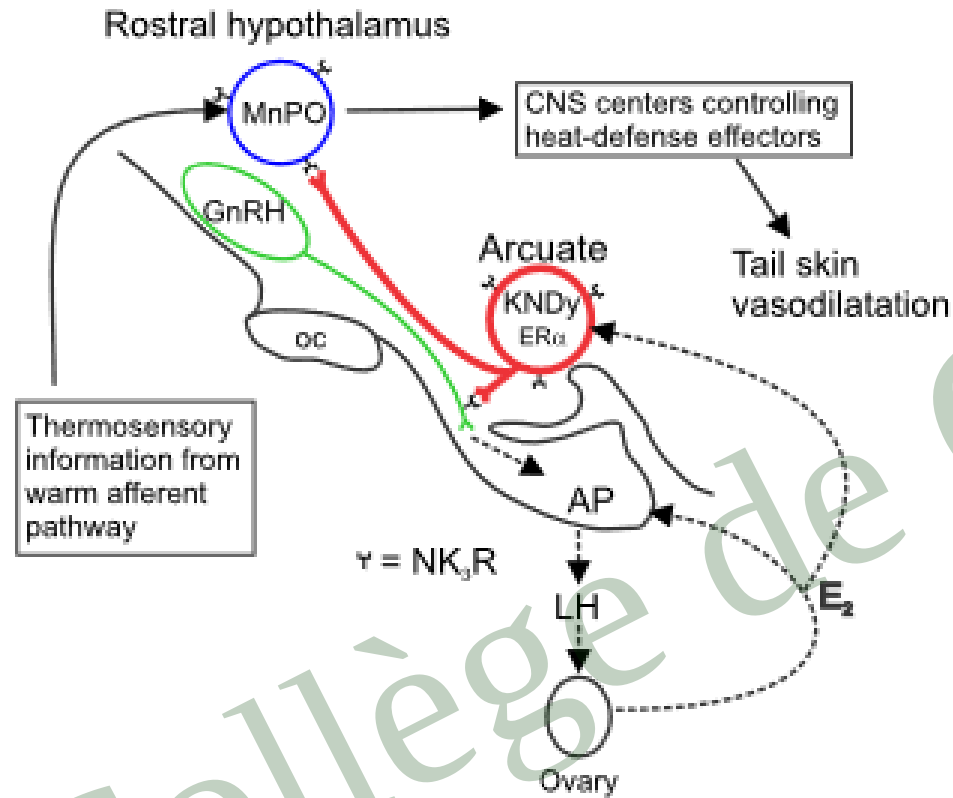
Réduction drastique par les
estrogènes des neurones
exprimant NKB chez le singe
cynomolgus castré



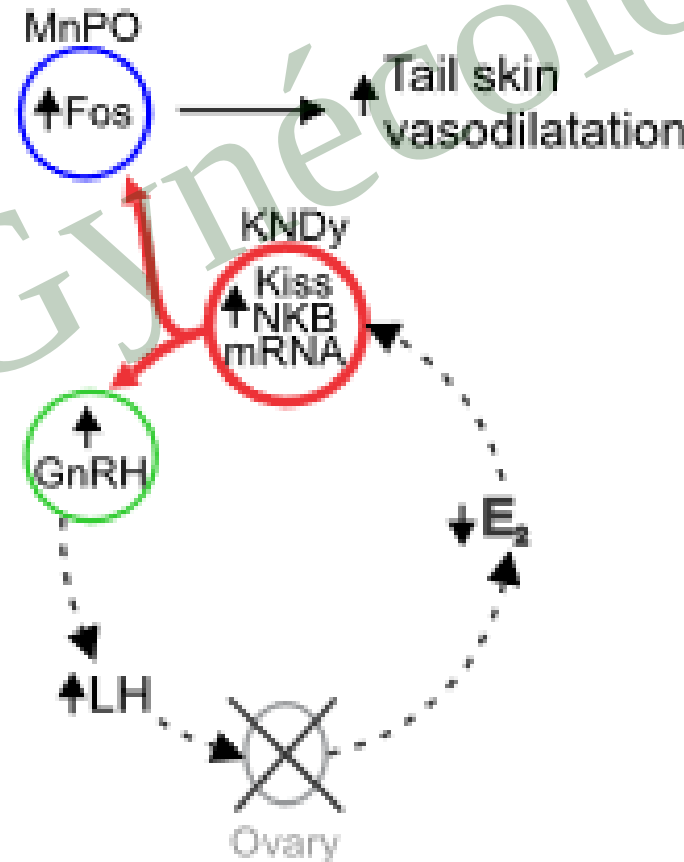
Abel TW et al. J Clin Endocrinol Metab 1999

Quelle physiopathologie des BVM ?

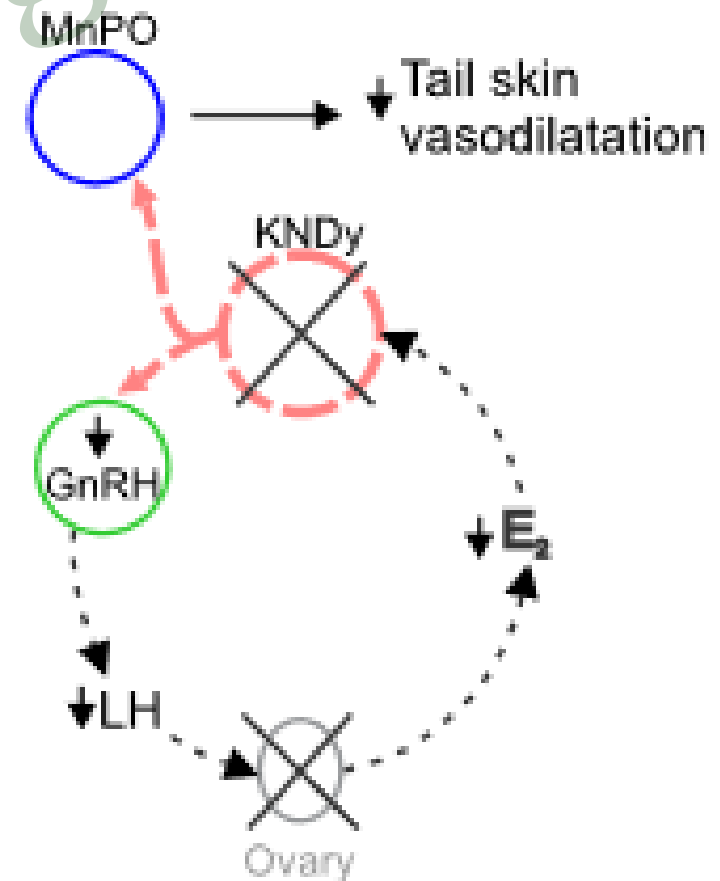
Le rôle clé des neurones KNDy



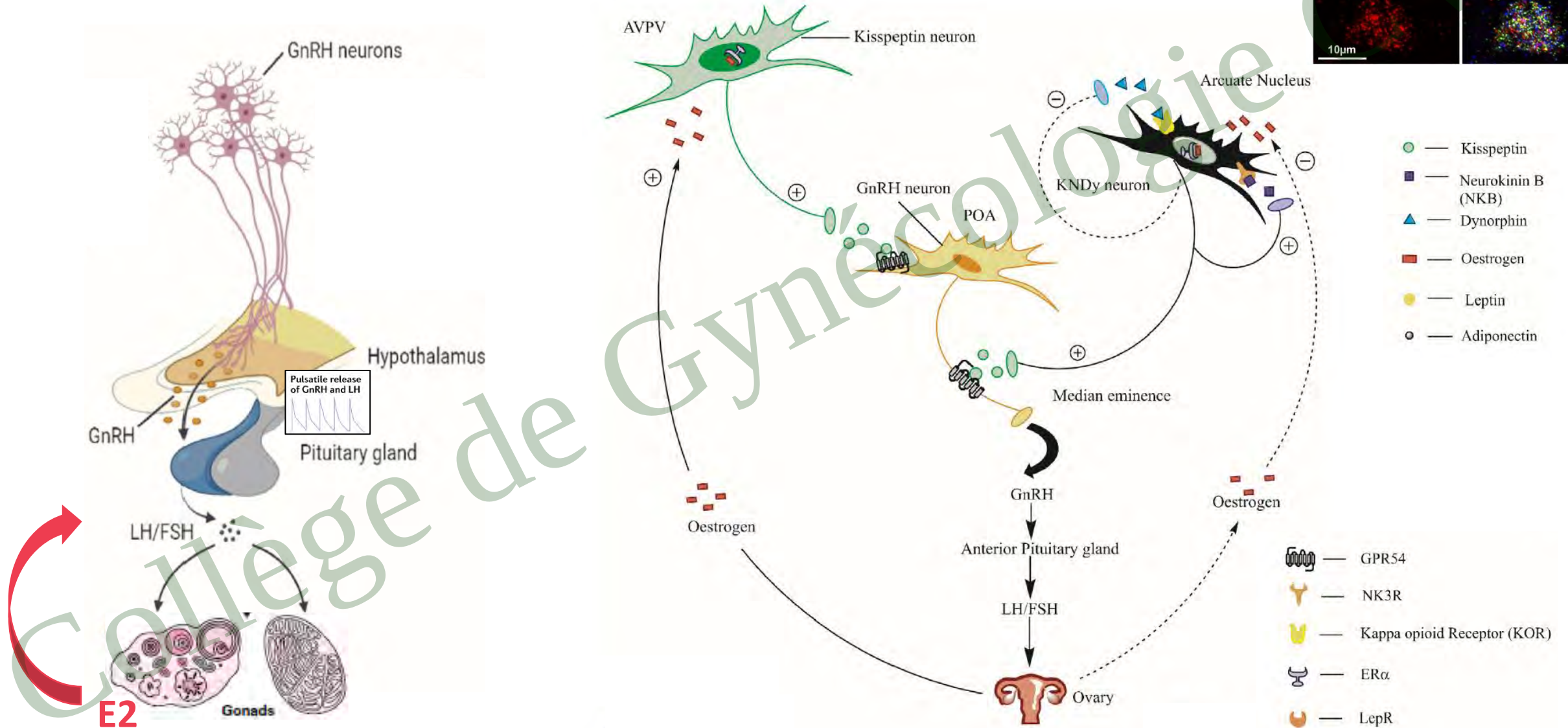
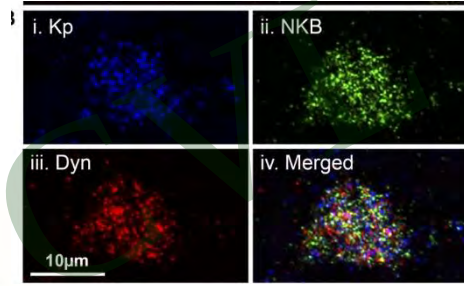
OVX



**OVX + Exérèse
NKDy neurones**



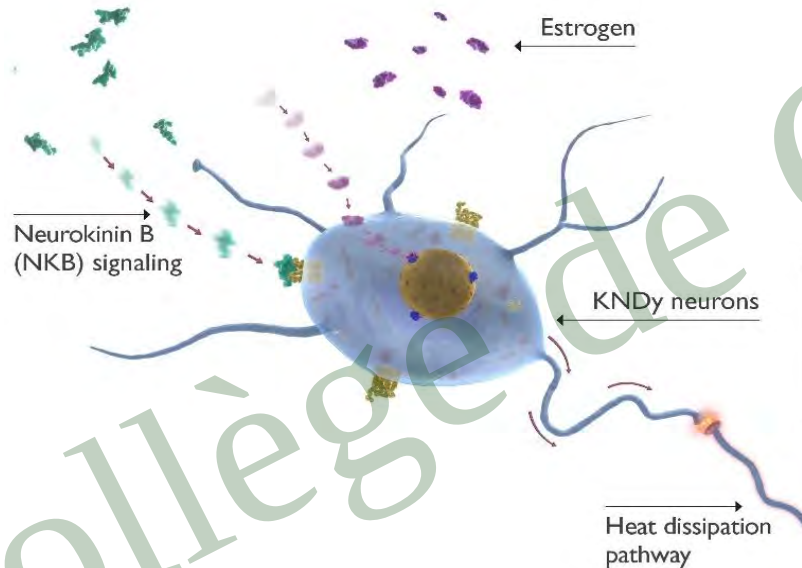
Quelle physiopathologie des BVM ?



Quelle physiopathologie des BVM ?

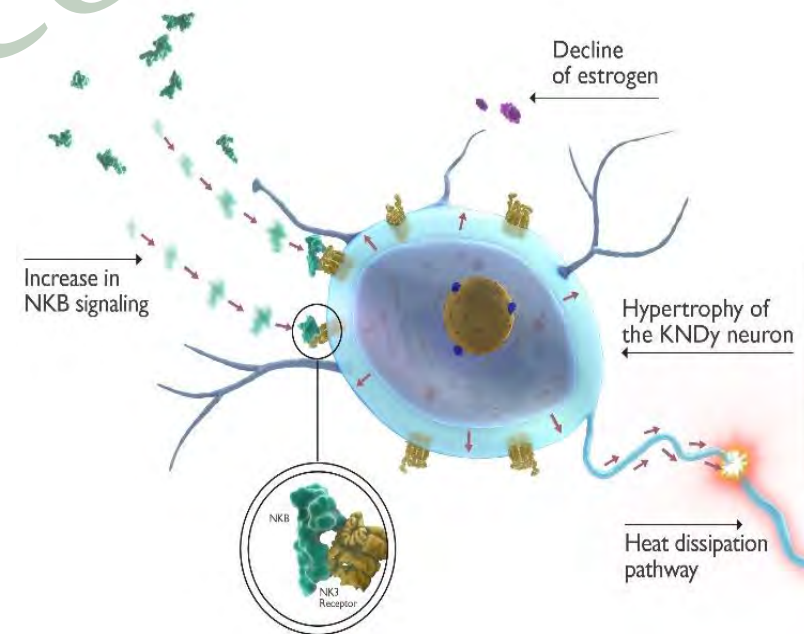
Un lien entre les voies de signalisation de la neurokinine B et les BVMs induites par la carence estrogénique ?

En situation d'activité ovarienne



Thermorégulation efficiente

En situation post-ménopausique



Dysrégulation de la thermorégulation

Les principaux essais antagonistes de la NK3

Phase 2

Phase 3

Fezolinetant

Antagoniste NK3

2020

2023
SKYLIGHT 1 (n=522) et
2 (n=500)

AMM européenne
(12/23)
Dispo en France
(04/25)

Elinzanetant

Antagoniste NK1-NK3

2023
SWITCH 1

2024
OASIS 1 (n=309) et 2
(n=304)

Fréquence et sévérité des BVM

Fezolinetant

SKYLIGHT 1	Fezolinetant 45 mg	Placebo
Nombre de BVM moyen avant traitement	10,4	10,5
Nombre moyen à S4/S12(%)	5,2 (-51%)/ 4,1 (-61%)	4,1 (-30%)/ 6,9 (-35%)
Score de sévérité des BVM avant traitement	2,41	2,41
Score de sévérité à S4/ S12	1,98/ 1,90	2,18/2,08

Lederman, Lancet, 2023

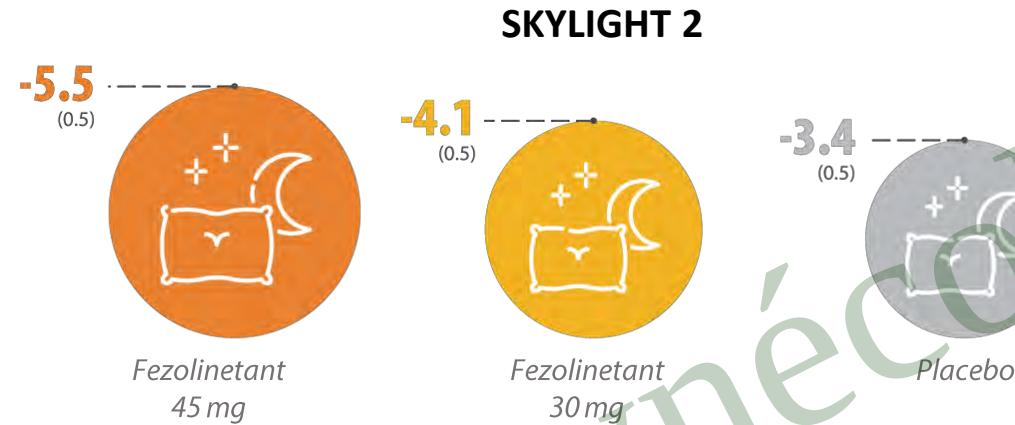
Elinzanetant

OASIS 1	Elinzanetant	Placebo
Nombre de BVM moyen avant traitement	13,4	14,3
Changement à S4(%)	-7,5 (-55,9%)	-4,4 (-31,4%)
Score de sévérité des BVM avant traitement	2,6	2,5
Changement à S4(%)	-0,73	-0,43

Pinkerton, JAMA, 2024

Sommeil

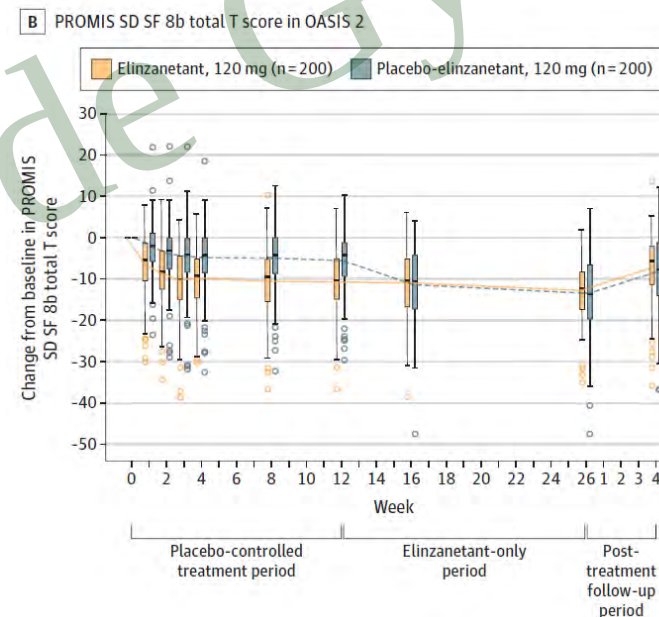
Fezolinetant



S12: -2,7 vs placebo

Johnson, JCEM, 2023

Elinzanetant

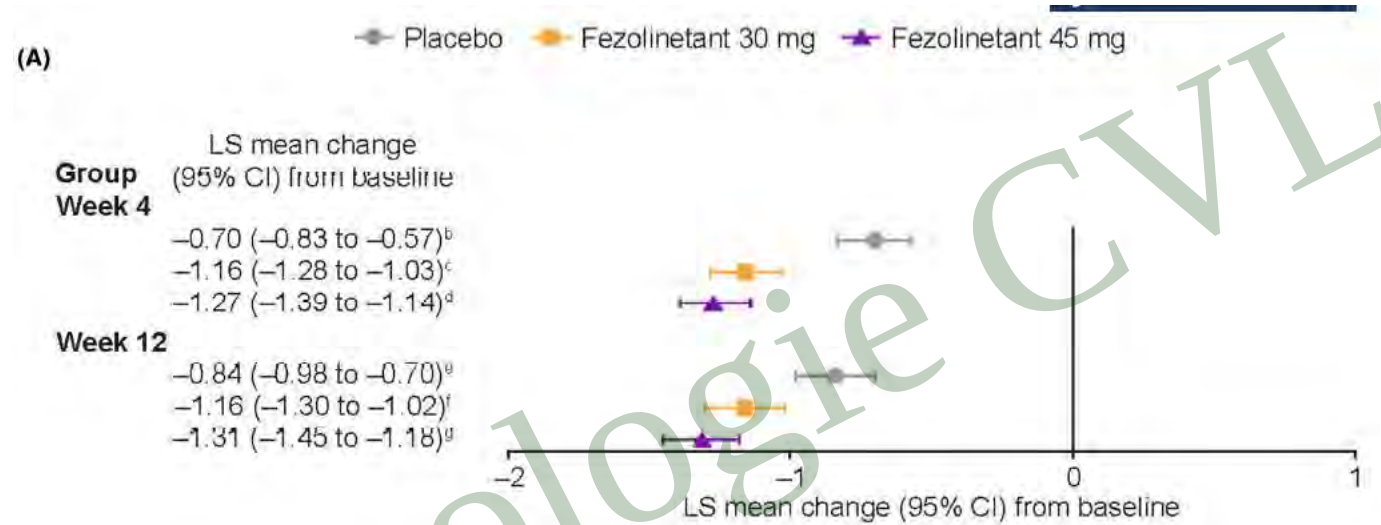


S12: -3,2 vs placebo

Pinkerton, JAMA, 2024

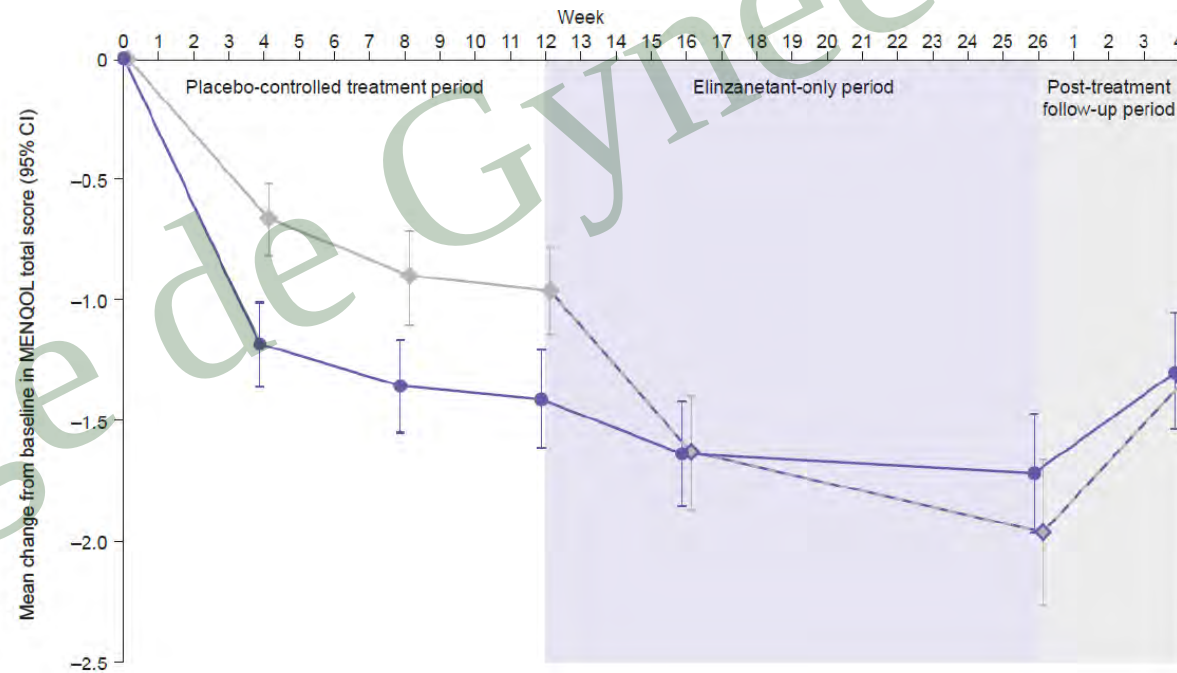
Qualité de vie

Fezolinetant



Cano, BJOG, 2024

Elinzanetant



Pinkerton, JAMA, 2024

Effets indésirables



Fezolinetant 45 mg

Suivi 55 semaines

Cytolyse:
2%>3N

	Placebo (n=610)	Fezolinetant 45 mgng (n=609)
TEAEs occurring in 5% or more of participants (by PT)		
Headache	56 (9.2)	55 (9.0)
COVID-19	38 (6.2)	32 (5.3)
Study drug-related TEAEs leading to with- drawal of treatment	16 (2.6)	17 (2.8)

Pas d'épaississement endométrial

Neal Perry, Obst an Gyn, 2023

Elinzanetant

Suivi 26 semaines

Cytolyse:
0>3N

Most frequently reported TEAEs	
Headache	14 (7.0)
Fatigue	14 (7.0)
Arthralgia	10 (5.0)

Pinkerton, JAMA, 2024

En population cancer du sein

Participants

- 474 women
- Mean age, 51 years



Elinzanetant
for 52 weeks



N = 316

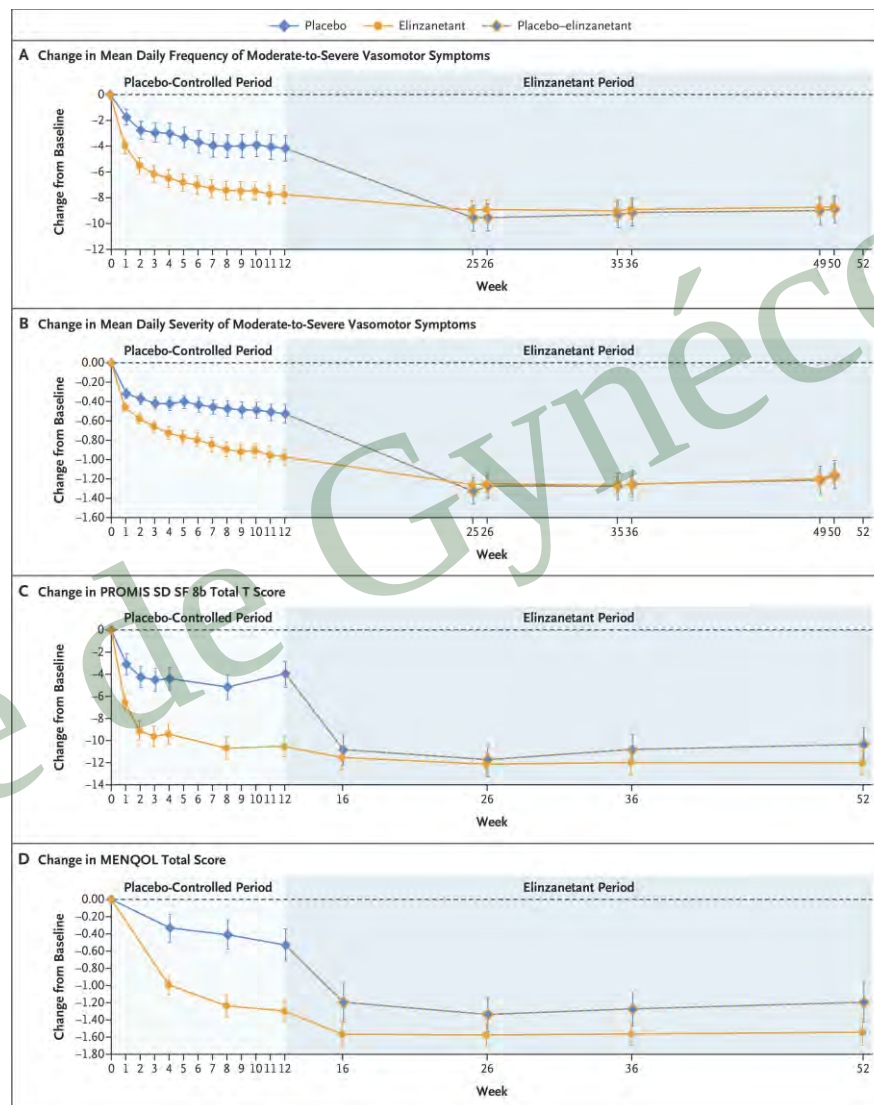
Placebo
for 12 weeks



for 40 weeks
N = 158

Mean Change in Frequency of Vasomotor Symptoms

(P < 0.001)



	Elinzanetant 120 mg Week 1–52 (n=465)
Number (%) of participants with at least one serious TEAE	33 (7.1%)
Hepatic enzyme increased	1 (0.2%)
Metastases to liver	2 (0.4%)
Breast cancer female	1 (0.2%)
Breast cancer recurrent	1 (0.2%)
Breast cancer stage IV	1 (0.2%)
Malignant melanoma	1 (0.2%)

Cardoso, NEJM, 2025

Ménopause : un nouveau traitement prometteur contre les effets indésirables

Santé. Les symptômes vasomoteurs de la ménopause sont soulagés par un nouveau composé chimique sans hormo
semaine dernière par l

LA DÉPÊCHE

jeudi 03 octobre 2024, Saint Gérard

12° / 17° Toulouse

Rechercher

Accueil / Santé

Ménopause : enfin un traitement miracle contre les bouffées de chaleur et autres effets indésirables ?

NOTRE TEMPS

Espace abonnés

S'ABONNER



Accueil • Santé & bien-être • Médecine

Ce nouveau traitement sans hormones est efficace contre les bouffées de chaleur de la ménopause

Prescription en pratique



Prescription

- **Posologie** : 1 cp de 45 mg une fois par jour.
- **Non remboursé**
- **Non recommandé chez les patientes**
 - atteintes d'insuffisance hépatique chronique modérée ou sévère
 - présentant une insuffisance rénale sévère
 - sous traitement oncologique pour un cancer du sein ou d'autres tumeurs hormonodépendantes (œstrogènes) (population non étudiée)
- **Contre-indications**
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
 - Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2
 - Grossesse connue ou suspectée



Bilan hépatique

- **Avant l'instauration du traitement** :
Le traitement ne doit pas commencer si les ALAT ou les ASAT sont $\geq 2 \times$ LSN ou si la bilirubine totale est élevée (p. ex. $\geq 2 \times$ LSN).
- **Une fois par mois pendant les trois premiers mois du traitement**, puis selon le jugement clinique. Un BH doit également avoir lieu en présence de symptômes suggérant une lésion hépatique.
- **Le traitement doit être arrêté** dans les situations suivantes :
 - Élévations des transaminases $\geq 3 \times$ LSN avec : bilirubine totale $> 2 \times$ LSN OU symptômes de lésion hépatique.
 - Élévations des transaminases $> 5 \times$ LSN.La surveillance de la fonction hépatique doit être poursuivie jusqu'à normalisation.

En synthèse

- Les 1ères études cliniques de phase III confirment l'efficacité des antagonistes de NKR pour réduire les BVM.
- Il existe un effet positif sur la qualité de vie
- Les données de sécurité semblent globalement rassurantes mais surveillance hépatique pendant les 3 premiers mois de traitement
- Leur place dans la stratégie de prise en charge des femmes ménopausées reste encore à définir