

Les bouffées de chaleur et les crises de sueur. Un facteur prédictif de pathologies futures ? Quelle prise en charge ?

PAR GABRIEL ANDRÉ, GYNÉCOLOGUE-OBSTÉTRICIEN, STRASBOURG

RÉSUMÉ

L'espérance de vie des femmes âgées aujourd'hui de 50 ans, est de 90 ans. Elles vont donc vivre près de 40 ans sans le bénéfice de leurs ovaires. L'arrêt de la sécrétion estrogénique s'accompagne chez la plupart des femmes d'un syndrome vasomoteur (SVM) désagréable associant bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. Ces symptômes peuvent survenir avant la ménopause et leur cinétique est très variable. Les phénomènes neuroendocriniens à l'origine de ce syndrome sont encore mal connus, mais commencent à être décryptés. Plus tardivement, et favorisées par la ménopause, apparaissent des affections chroniques, les maladies cardio-vasculaires, l'ostéoporose et le déclin cognitif. On a longtemps pensé que symptômes vasomoteurs et maladies chroniques survenaient indépendamment l'un de l'autre. Il apparaît maintenant que les symptômes vasomoteurs puissent être considérés comme des précurseurs ou des marqueurs de ces maladies chroniques qu'ils favorisent. Nous passons en revue les études cliniques actuellement disponibles qui permettent de le penser et évoquerons pour terminer les problèmes soulevés par leur prise en charge.

MOTS-CLÉS

Syndrome vasomoteur, Bouffées de chaleur, Sueurs nocturnes, Affections cardio-vasculaires, Déclin cognitif, Maladie d'Alzheimer, Ostéoporose, THM.

SUMMARY

Hot flushes and sweat attacks. A predictor of future pathologies? What treatment options

Today, life expectancy for women aged around 50 is 90 years old. They will live almost 40 years without the use of their ovaries. For most women, the cessation of estrogen secretion is associated with an uncomfortable Vasomotor Syndrome (VMS), which includes symptoms like hot flushes and night sweats. These symptoms can occur even before menopause and their kinetics are very random. The neuroendocrine phenomena causing this syndrome are still quite misunderstood, but slowly decrypted. Favored by menopause, chronic diseases can appear later like cardiovascular diseases, osteoporosis and cognitive decline. It has long been thought that vasomotor symptoms and chronic diseases were independent from each other. But it seems now that these vasomotor symptoms may be considered as precursors or markers for these chronic diseases. We are reviewing the clinical studies currently available that allow us to confirm the link between them and will discuss the issues raised by the treatment options.

KEYWORDS

Vasomotor syndrome, Hot flushes, Night sweats, Cardio-vascular disorders, Cognitive decline, Alzheimer's disease, Osteoporosis, THM.

I. QU'EST-CE QUE LE SYNDROME VASOMOTEUR DE LA PÉRI-MÉNOPAUSE (SVM) ?

Parce qu'il n'entraîne pas, a priori, de conséquences graves, le SVM de la ménopause n'a jamais, jusqu'à ces dernières années, vraiment attiré l'attention. Les symptômes vasomoteurs recouvrent les bouffées de chaleur (avec ou sans sueurs) et les sueurs nocturnes dont la signification et les conséquences, nous le verrons, sont un peu différentes. Le cerveau est à l'origine de ces troubles. Nous avons maintenant la possibilité d'évaluer les hormones, le fonctionnement cérébral et la vascularisation périphérique. Il y aurait alors grand intérêt à tout faire pour comprendre le mécanisme de ces bouffées de chaleur. Même si les estrogènes sont le meilleur traitement ^[1], la réticence à prescription, suite à la WHI, ou une contre-indication, comme par exemple le cancer du sein, conduisent à rechercher des alternatives thérapeutiques efficaces ; mais pour cela il faudrait en comprendre la cause et connaître la séquence des événements. Même si nous avons aujourd'hui décrypté

des facteurs neuroendocriniens impliqués dans le SVM, ce phénomène est complexe et demeure encore aujourd'hui une énigme de la ménopause.

Les bouffées de chaleur commencent dès avant la ménopause et surviennent alors souvent pendant les règles. Elles deviennent plus gênantes durant la transition ménopausique et encore plus après la ménopause. Une ménopause induite par une ovariectomie entraîne une chute brutale des estrogènes et s'accompagne le plus souvent de symptômes plus sévères ^[2]. De même, les femmes avec un cancer du sein ont souvent des bouffées de chaleur invalidantes accompagnées de troubles du sommeil et une réduction de qualité de vie consécutive à la perte rapide de la fonction ovarienne suite à une chimiothérapie ^[3]. Les bouffées de chaleur peuvent survenir à tout moment au cours du cycle, elles peuvent être spontanées ou favorisées par un certain nombre de situations : une contrariété, un stress, une modification de la température ambiante, l'alcool, le café ou une boisson chaude. Cette sensation soudaine de chaleur démarre généralement à la partie supérieure du corps et

Les symptômes, lorsqu'ils débutent avant la ménopause, ont une durée encore plus longue (en moyenne 11,8 ans), mais lorsqu'ils ne commencent qu'après le début de la ménopause, leur durée est plus courte (en moyenne 3,4 ans).

s'étend vers le haut ou vers le bas. La durée des bouffées de chaleur perçues va de quelques secondes à 60 minutes, mais la moyenne est autour de trois ou quatre minutes^[4]. La persistance généralement admise pour les bouffées de chaleur gênantes était d'environ 5 ans^[5]. Cependant une large étude anglaise^[6] et l'étude SWAN^[7] (*Study of Women's Health Across the Nation*) ont montré que les bouffées de chaleur peuvent se poursuivre pendant un temps plus long que ce qui était généralement admis, avec une durée moyenne de 7,4 ans. Les symptômes, lorsqu'ils débutent avant la ménopause, ont une durée encore plus longue (en moyenne 11,8 ans), mais lorsqu'ils ne commencent qu'après le début de la ménopause, leur durée est plus courte (en moyenne 3,4 ans). Une autre étude nord-américaine a trouvé que, dix ans après la ménopause, le tiers des femmes continue à se plaindre de bouffées de chaleur modérées ou sévères^[8] et certaines femmes se plaignent encore de bouffées de chaleur même plus de vingt ans après le début de la ménopause. Si 70 % des femmes se plaignent d'un SVM, seules 30 % d'entre elles le considèrent comme gênant. Les femmes demandent de l'aide lorsque le SVM leur pose problème et diminue leur qualité de vie^[9,10]. Il en résulte que c'est l'évaluation de ces bouffées de chaleur gênantes qui est maintenant de plus en plus utilisée dans les études cliniques ; les études prenant en compte la totalité des bouffées de chaleur aboutissent à des conclusions bien différentes^[11]. Ceci est particulièrement important pour les études d'intervention non hormonale ou non médicale, où la prise en compte de la gêne devrait être la règle^[12].

L'augmentation de la température cutanée (c'est au niveau des doigts et des orteils^[13] qu'elle est la plus importante) résulte d'une vasodilatation périphérique brutale, comme les études plethysmographiques^[4] ont pu le montrer. Cette augmentation du flux sanguin précède la sensation subjective de bouffées de chaleur d'environ une minute et persiste plusieurs minutes après leur disparition en diminuant progressivement. Certaines femmes se plaignent de palpitations avant ou durant la bouffée, mais aucune variation du rythme cardiaque n'a été trouvée chez les femmes présentant des bouffées de chaleur lors d'un enregistrement électrocardiographique continu sur 24 heures^[4]. Cependant une diminution de la variabilité cardiaque dans les hautes fréquences, un index du contrôle vagal du rythme cardiaque, a été trouvé durant la bouffée de chaleur^[14]. Cette diminution de variabilité est associée à une augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire dans des études prospectives^[15]. C'est là un élément de plus pour l'intervention du système nerveux autonome, et ici une diminution du contrôle parasympathique, dans les bouffées de chaleur. La

caractéristique unique et remarquable associée aux bouffées de chaleur de la ménopause est une diminution prolongée et rapide de la résistance cutanée. Ce signe objective une bouffée de chaleur ; c'est le plus précieux pour distinguer les bouffées de chaleur de la ménopause des autres causes de dilatation périphérique^[4,16]. Les études qui utilisent la mesure de la conductance cutanée pour mesurer objectivement les bouffées de chaleur « physiologiques » par un appareillage ambulatoire, ont démontré que les femmes sous-estiment le nombre de leurs bouffées de chaleur vraies de 50 %^[17,18]. Bien plus, les mesures des bouffées de chaleur « ressenties » et « physiologiques » ont été comparées dans des études cliniques pour un grand nombre de traitements destinés à traiter les bouffées de chaleur : le THM, la phytothérapie, la Venflaxine, le bloc du ganglion stellaire. Chacune de ces études a trouvé que l'effet placebo attendu, l'était sur les seules bouffées de chaleur « ressenties », mais pas sur celles objectivement mesurées^[17,19,20]. Il en résulte que les mesures « physiologiques » sont bien plus justes et devraient être préférées dans toutes les études cherchant à identifier les causes et les conséquences des bouffées de chaleur et dans l'évaluation des différents traitements.

Il n'y a pas de corrélation entre les taux périphériques d'estrogènes circulants et les bouffées de chaleur^[2]. Les bouffées de chaleur s'arrêtent spontanément à un moment donné après la ménopause alors que les estrogènes continuent de décliner. Le cerveau produit des estrogènes in situ à partir du cholestérol ; c'est le concept de neuro-hormone^[21], et les estrogènes en font partie avec la progestérone et bien d'autres stéroïdes. Mais la relation exacte entre bouffées de chaleur, estrogènes du cerveau et du liquide céphalo-rachidien, n'est pas complètement élucidée^[2]. La LHRH pourrait également être impliquée, les neurones hypothalamiques contenant ce peptide, étant anatomiquement très proches du noyau pré-optique antérieur régulant la température corporelle^[22]. Le rôle de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est plus probable. La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions comme l'humeur, l'anxiété, la mémoire, le sommeil, la sexualité et le comportement alimentaire. Après la ménopause, le taux plasmatique diminue de 50 %, mais il est restauré par une estrogénothérapie^[23]. Les estrogènes augmentent la synthèse de la 5-HT, et tous deux diminuent la production de noradrénaline. Toute substance qui augmente la 5-HT accroît les estrogènes, ou diminue la noradrénaline, est susceptible de réduire les bouffées de chaleur. La *clonidine*, un agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques pré-synaptiques, bloque la sécrétion de noradrénaline cérébrale et est active (modestement cependant) sur les bouffées de chaleur.

Le mécanisme exact des bouffées de chaleur est encore mal compris. Le système kisspeptine/neurokinine est très probablement impliqué. Chez les femmes en préménopause et en bonne santé, l'administration de neurokinineB est susceptible d'induire des bouffées de chaleur^[24]. Le peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP) pourrait-il être responsable des bouffées de chaleur ? Ce nouveau peptide est le plus puissant vaso-dilatateur connu dans le corps humain. Il interagit avec le système sympathique central et périphérique^[25,26]. Un pic de sécrétion de CGRP est contemporain du début des bouffées de chaleur. Des

antagonistes du CGRP ont été développés ^[27] et sont à l'étude pour le traitement des migraines, des douleurs et pourraient avoir un intérêt dans les bouffées de chaleur.

II. SYNDROME VASOMOTEUR ET RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

L'existence d'un lien entre SVM et maladies cardio-vasculaires est de moins en moins contestable. Les phénomènes inflammatoires, la dysfonction endothéliale et l'activité du système sympathique sont très probablement impliqués comme nous le verrons.

A. LES ÉTUDES CLINIQUES

Il existe peu d'études s'intéressant aux liens entre maladies cardio-vasculaires et SVM. La plus récente et très probablement la plus pertinente, car très bien construite, est celle d'Herbert-Gast ^[28]. Il s'agit d'une étude longitudinale de cohorte qui a débuté en 1996. 11 725 femmes, âgées au départ de 40 à 50 ans, ont été suivies tous les trois ans sur une durée de quatorze ans. Les résultats ont été ajustés au statut ménopausique, au mode de vie, au BMI, diabète et hypertension. Bouffées de chaleur et sueurs nocturnes ont été évaluées séparément. Le risque cardio-vasculaire augmente de 70 % en présence de bouffées de chaleur OR = 1,70 (1,16 – 2,51) (p = 0,01) et de 84 % chez celles se plaignant de sueurs nocturnes OR = 1,84 (1,24 – 2,73) (p = 0,004). Il apparaît donc dans cette étude que la présence d'un SVM est associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire chez les femmes d'âge mûr, même après ajustement multivarié. Les points forts de ce travail sont le suivi prospectif avec évaluation régulière des symptômes d'une cohorte de patientes avant l'âge de 50 ans. L'évaluation séparée des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes est pertinente car ces symptômes ont possiblement une étiologie différente ^[29, 30].

D'autres études ont toutefois trouvé des résultats divergents. La cohorte Rancho Bernardo ^[31] n'a pas montré de lien entre SVM et risque cardio-vasculaire, mais les femmes ont été interrogées sur des symptômes survenus vingt ans auparavant, avec d'évidents biais de rappel. L'étude de Gast ^[29], étude longitudinale sur dix ans, de plus de 100 000 femmes danoises et suédoises, a trouvé une augmentation significative des accidents cardiaques de 33 %, mais avec les seules sueurs nocturnes (pas les bouffées de chaleur). Mais les affections cardio-vasculaires ont été évaluées à partir d'un registre national, les troubles vasomoteurs et les facteurs confondants n'ont été pris en compte qu'une seule fois au début de l'étude, sans aucune mesure de leur évolution.

La *WHI Observational Study* ^[32] dispose de deux mesures des symptômes vasomoteurs; elle a trouvé que les SVM tardifs, et non ceux survenus précocement, sont associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire (HR 1,32) et de mortalité toute cause (HR 1,29). Mais la WHI est une étude multiethnique, qui s'est adressée à des femmes au départ plus âgées (entre 50 et 65 ans). Bien qu'à l'inclusion aient été exclues les femmes avec affection cardio-vasculaire, il y a probabilité de lésion athéromateuse préexistante, vu le grand âge de cette cohorte. Une méta-analyse récente ^[33] a trouvé que les symptômes vasomoteurs et les autres symptômes liés à la ménopause (anxiété, dépression, troubles du sommeil)

sont associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire, explicable en premier lieu par l'augmentation de tous ces facteurs de risque.

L'étude WISE occupe une place à part ^[34]. Elle recherche l'existence d'un lien entre symptômes vasomoteurs, risque cardio-vasculaire et fonction endothéliale, suivant l'âge de survenue des symptômes. Elle s'adresse à des femmes qui ont eu une coronarographie pour suspicion d'ischémie myocardique. Au total 254 femmes en post-ménopause, âgées de plus de 50 ans, sans THM, ont été enrôlées, et la mortalité cardio-vasculaire a été évaluée avec un suivi de sept ans. Les femmes avec bouffées de chaleur précoces (<42 ans, soit 16 % de la cohorte) ont une fonction endothéliale significativement détériorée et une mortalité cardio-vasculaire trois fois plus importante (p = 0,005) que les femmes présentant des bouffées de chaleur plus tardives (≥ 42 ans, soit près de la moitié de la cohorte). À noter que les femmes n'ayant jamais eu de symptômes vasomoteurs (37 % de la cohorte) ont une mortalité cardio-vasculaire double (p = 0,05) par rapport à celles ayant des bouffées de chaleur tardives. Cette étude, pour intéressante qu'elle soit, n'est cependant pas généralisable. Elle s'adresse à une population de femmes particulières ayant pour le moins une dysfonction endothéliale micro-vasculaire coronarienne ou déjà un athérome coronarien ^[35].

Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'expliquer cette association entre SVM et risque cardio-vasculaire. Les femmes obèses ^[36], et celles présentant une hypertension ^[37], un diabète ^[38], ont davantage de bouffées de chaleur et un surcroît de risque cardio-vasculaire. Cependant, dans l'étude d'Herbert-Gast, la première étude que nous venons de détailler, le contrôle de ces facteurs n'atténue que faiblement le lien entre symptômes vasomoteurs et risque cardio-vasculaire. La diminution des estrogènes ^[29] est un lien évident entre symptômes vasomoteurs et risque cardio-vasculaire. L'activation du sympathique, nous l'avons vu, est impliquée dans la genèse des BF; elle a aussi un rôle clairement établi dans les pathologies cardio-vasculaires ^[39]. Dysfonction endothéliale et inflammation ^[40] sont aussi des liens possibles et probables entre maladies cardio-vasculaires et symptômes vasomoteurs.

B. LES MARQUEURS DU RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ET SVM

L'étude SWAN est certainement l'étude prospective la plus importante et la plus pertinente pour évaluer l'impact du SVM sur les fonctions cardio-vasculaires et cognitives. Dans cette étude, les femmes avec un SVM ont une fonction endothéliale altérée. Celle-ci est classiquement appréciée au niveau de l'artère brachiale par la mesure du flux vasculaire après lever de garrot. On observe une diminution du flux (lFMD), une augmentation des plaques calcifiées au niveau de l'aorte ^[41] et une augmentation de l'IMT ^[42]. La diminution de la FMD a une bonne valeur prédictive d'événements cardio-vasculaires futurs ^[43], comme les calcifications au niveau de l'arc aortique ^[44]. Ceci suggère que le syndrome vasomoteur pourrait être un marqueur de la détérioration vasculaire.

L'étude transversale de Bechlioulis ^[40] évalue 120 femmes ménopausées depuis moins de trois ans et âgées de 42 à 55

ans. La présence d'un SVM est associée à une diminution de la FMD au niveau de l'artère brachiale. La diminution est d'autant plus importante que les symptômes sont sévères.

Les dernières données de l'étude SWAN comportent une évaluation prospective des bouffées de chaleur sur treize ans. Après ajustements multivariés, il apparaît que seules les **bouffées de chaleur précoces** s'accompagnent d'une IMT significativement majorée chez les femmes avec des symptômes importants, versus celles avec une symptomatologie plus modeste ou inexistante ^[45].

La pertinence des études avec les SVM est grandement tributaire de la façon dont les symptômes sont évalués. Dans beaucoup d'études cette évaluation est rétrospective et on peut douter de l'exactitude de tels souvenirs après des années (comme dans la *WHI Observational Study*). Dans l'étude prospective SWAN globale, les SVM sont consignés de façon prospective, mais il s'agit uniquement des symptômes « ressentis » par la patiente qui, à la différence de ceux mesurés, « **physiologiques** » (**maintenant le « gold standard »**), ne rendent pas compte de la totalité des symptômes, notamment des symptômes nocturnes, comme nous l'avons déjà vu précédemment.

Pour pallier ces manques, la *MSHeart Study* a recruté 300 femmes en bonne santé âgées de 40 à 60 ans. Elles ont été spécialement bien évaluées : étude électronique des SVM sur 3 jours, évaluation du sommeil par polysomnographie, ECG sur 24 heures, bilan biologique des plus complets. La fréquence des SVM « physiologiques » s'accompagne d'une augmentation de l'IMT carotidien et ce, de façon proportionnelle à l'intensité des symptômes, et cette association persiste après ajustement multivarié ^[46]. Bien plus, il apparaît que les SVM sont plus importants dans l'explication de la variance de l'IMT que tous les autres facteurs de risques CV et les hormones stéroïdiennes. Là aussi, les SVM « physiologiques » s'accompagnent d'une diminution importante de contrôle vagal, diminution encore davantage marquée durant le sommeil, alors que les SVM n'étaient pas ressentis ^[47]. La *MSHeart Study* s'est aussi intéressée à la fonction endothéliale. Un SVM important est associé à une diminution significative de la fonction endothéliale ^[48], mais seulement dans le groupe de femmes les moins âgées (40 à 53 ans), donc celles qui ressentent précocement les symptômes. La FMD, chez ces femmes jeunes, avec plus de 10 bouffées de chaleur par jour, est réduite par un facteur 2 par rapport à celles sans bouffées de chaleur. Ainsi, plus il y a de bouffées de chaleur chez ces femmes, plus marqués sont la dysfonction endothéliale et le risque cardio-vasculaire.

Au total, deux facteurs apparaissent déterminants dans l'évaluation du retentissement CV du SVM : le moment où apparaissent les symptômes (les plus précoces sont les plus dangereux) et la façon dont sont évalués les SVM : au mieux en prospectif et surtout appréciation par enregistrement continu des bouffées de chaleur « physiologiques ». La seule étude tenant compte de ces deux facteurs est l'étude SWAN ; là est sans doute l'explication des résultats discordants entre les différentes publications.

■ SMV STRESS OXYDATIF ET CORTISOL

Gagnacci ^[49] s'est intéressé à la relation entre stress oxydatif et syndrome vasomoteur chez 50 femmes en postménopause

Le SVM seul, et non le HDL cholestérol ou un autre paramètre métabolique, est relié linéairement à la diminution des défenses anti-oxydantes.

et en bonne santé. Il a montré que les défenses antioxydantes sanguines sont déterminées en premier lieu par la présence d'un SVM. Le SVM seul, et non le HDL cholestérol ou un autre paramètre métabolique, est relié linéairement à la diminution des défenses antioxydantes ($p < 0,0001$). Ce résultat est tout à fait remarquable, le stress oxydatif étant un facteur reconnu de risque cardio-vasculaire, et ces données renforcent l'idée d'un lien causal entre SVM et maladies cardio-vasculaires. Cette étude confirme celle de McLean ^[50] qui avait déjà montré que les bouffées de chaleur s'accompagnaient d'un stress oxydatif. Un groupe de 49 femmes en ménopause a été évalué ; le stress oxydatif est majoré chez celles qui ont des bouffées de chaleur ($p > 0,01$). L'administration d'un THM fait disparaître les bouffées et, autre fait remarquable, annule complètement la différence entre les deux groupes, les défenses antioxydantes étant ramenées au niveau de celles sans SVM. Dans une autre étude, le score de Green (score classique d'évaluation des symptômes de ménopause) est associé à une augmentation du cortisol urinaire des 24 heures ^[51]. L'étude SWAN ^[52] a rapporté une élévation significative du cortisol plasmatique en présence de sueurs nocturnes. Une augmentation du cortisol joue un rôle important dans les processus liés à l'âge et a un effet délétère sur les processus immunitaires, métaboliques et cardio-vasculaires. Cette augmentation est aussi délétère pour la mémoire, les fonctions cognitives, et accélère la perte osseuse (nous reviendrons sur ces deux derniers aspects).

■ SMV ET HYPERACTIVITÉ SYMPATHIQUE

La ménopause se caractérise, lorsqu'elle survient, par l'apparition d'un syndrome métabolique « a minima » ^[53]. L'hypoestrogénie consécutive à la ménopause est également associée à une hyperactivité du système sympathique ^[54]. L'élévation du tonus sympathique central, médiée par les récepteurs 2α adrénergiques, a un impact sur les centres thermorégulateurs du SNC et la survenue des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes. Il y a un lien entre hyperactivité sympathique et troubles métaboliques ^[55]. Nous avons vu, contemporain des SVM, le déséquilibre sympathique/para-sympathique au profit du sympathique. Mais une élévation du tonus sympathique peut entraîner par elle-même une altération de la fonction vasculaire ^[56, 57], des modifications lipidiques ^[58] et une insulino-résistance ^[55]. Tout se passe comme si les bouffées de chaleur renforçaient encore le tonus sympathique et aggravaient le syndrome métabolique de l'hypoestrogénie. Nous insisterons sur les modifications de la tension artérielle et l'insulino-résistance.

■ SVM ET TENSION ARTÉRIELLE

Une récente revue (12 études, 19 667 femmes) publiée en 2015 ^[59] a montré que la pression artérielle systolique (PAS) était plus élevée chez les femmes avec bouffées de

chaleur (élévation moyenne 1,95 mmHg (0,27-3,63)) ou sueurs nocturnes (élévation moyenne 1,33 mmHg (0,63-2,03)). Pour la pression artérielle diastolique (PAD), seules les sueurs nocturnes étaient associées à une augmentation de pression comparativement à l'absence de symptôme. Les bouffées de chaleur, par elles-mêmes, n'entraînent pas de risque d'hypertension, au contraire des sueurs nocturnes qui sont associées à un sur-risque d'HTA (OR 1,17 (1,04-1,31)). Toutes les études ne donnent pas les mêmes résultats, mais chez celles qui ont stratifié les résultats en fonction du poids, seules celles avec un BMI > 25 rapportent une augmentation de la TA^[30, 60].

L'étude longitudinale SWAN^[61] a mesuré la tension artérielle et évalué les symptômes vasomoteurs, annuellement sur plus de huit ans, chez 2 839 femmes. Celles qui ont plus de six symptômes vasomoteurs par jour durant les deux semaines précédentes ont une augmentation significative de la PAD par rapport à celles ayant peu de symptômes, ou pas de symptômes. Le risque de développer une pré-hypertension, ou une hypertension durant le suivi, est augmenté chez ces femmes très symptomatiques (HR 1,39 (1,09 – 1,19)) après ajustements multivariés. Il semble donc que les symptômes vasomoteurs soient associés à une augmentation de la PA. L'obésité est susceptible de moduler cette association. Des données complémentaires sont bien sûres nécessaires pour préciser cet effet.

■ SVM ET INSULINO-RÉSISTANCE

La carence estrogénique altère la sensibilité à l'insuline et prédispose au diabète^[62, 63]. Une revue récente^[64] concernant la présence de troubles vasomoteurs et les perturbations métaboliques en péri et post-ménopause signale que la plupart des études sur ce sujet sont de faible qualité et trop hétérogènes pour permettre une conclusion pertinente. Mais dans l'étude prospective SWAN^[65], un SVM important (≥ 6 bouffées de chaleur par jour) s'accompagne constamment, sur un suivi de huit ans, d'une insulino-résistance évaluée par une augmentation de l'index HOMA. Ce résultat persiste après ajustement pour les taux d'E2 et de FSH. Une association comparable est également observée pour la glycémie à jeun.

Deux autres études transversales ne retrouvent pas de lien entre SVM et insulino-résistance^[66, 67]. Une étude coréenne récente^[68], portant sur 1 547 femmes en post-ménopause, elle aussi transversale, a trouvé un index OHMA élevé, proportionnellement à l'intensité des symptômes. Le poids moyen des femmes participant à cette étude est normal, mais celles avec un BMI élevé étaient davantage symptomatiques. Le mécanisme reliant insulino-résistance et symptômes vasomoteurs est difficile à comprendre, mais ils partagent un certain nombre de facteurs de risque, et notamment un BMI élevé. Les données sont contradictoires, mais on ne peut conclure à l'élévation du BMI comme explication première du lien entre syndrome vasomoteur et insulino-résistance^[65, 68, 69]. Une activité sympathique excessive est liée au SVM, mais aussi à l'absorption du glucose et à l'insulino-résistance^[70]. Toutefois les interactions sont complexes entre système sympathique, métabolisme, obésité, hyper-insulinémie et insulino-résistance et il est difficile de savoir quel est le premier facteur à l'origine des troubles métaboliques.

Les bouffées de chaleurs s'accompagnent donc d'un

vieillessement CV et métabolique accéléré. Les mesures préventives passent d'abord par une bonne hygiène de vie et le THM a sans doute aussi une place dans cette prévention, mais dépister et traiter les pathologies dégénératives demeure essentiel.

III. SYMPTÔMES VASOMOTEURS ET FONCTIONS COGNITIVES

Depuis toujours, en péri-ménopause, les femmes se sont plaintes de troubles de la mémoire et d'un cerveau quelque peu « embrouillé ». Elles craignent souvent que ces symptômes ne soient les prémices d'un déclin cognitif accéléré, d'autant que démence et maladie d'Alzheimer sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme^[71]. Qu'en est-il dans les études ? Dans l'étude SWAN^[72], 40 % des femmes en péri et post-ménopause se sont plaintes d'oubli et de perte de mémoire alors qu'elles ne sont que 31 % à se plaindre en préménopause. La *Seattle Midlife Women's Health Study*^[73] s'adresse à un groupe de femmes entre 35 et 55 ans, plus de 60 % des femmes en péri-ménopause ont rapporté des troubles mnésiques. En post-ménopause, le faible taux d'estrogène est lié à des modifications cognitives et, nous l'avons vu, à une augmentation des phénomènes inflammatoires^[74]. On sait maintenant que les estrogènes, par leur effet sur l'hippocampe et le cortex préfrontal, sont importants pour le maintien d'une fonction cognitive normale^[75, 76]. Il est cependant probable que les changements observés en ménopause soient multifactoriels, en relation notamment avec les symptômes ménopausiques : dépression, insomnie, bouffées de chaleur... tous ces facteurs pouvant jouer en synergie ou de façon indépendante^[77].

Nous venons de voir le lien entre SVM et vascularisation périphérique ; ce lien peut-il être étendu au cerveau ? On peut s'y attendre, car démences et pathologies cardiovasculaires partagent les mêmes facteurs de risque^[78]. Le score vasculaire de Framingham est très pertinent pour prédire une MA^[79]. Le cerveau est totalement dépendant de l'apport vasculaire, il n'a aucun moyen de suppléance. La MA débute en fait, on en convient maintenant, plus de vingt ans avant l'apparition des premiers signes cliniques. Précédant les dépôts de protéine β Amyloïdes (β A), on le sait maintenant, les modifications vasculaires sont les premières à apparaître^[80]. Cette nouvelle donnée est remarquable et nous conforte dans l'idée que toute mesure préventive CV l'est aussi pour la MA. L'hypo-perfusion vasculaire et ses conséquences, comme facteur déclenchant ou aggravant une MA, est donc maintenant plus qu'une hypothèse. Après 75 ans, toutes les études montrent que la prévalence de la MA est deux fois plus importante chez la femme versus l'homme. Les modifications vasculaires et métaboliques entraînées par le SMV, et la carence estrogénique autour de la cinquantaine, pourraient expliquer cette différence^[81]. Le THM qui a très probablement une place dans la prévention du vieillissement cardio-métabolique, pourrait l'avoir aussi dans la prévention de la MA.

■ LES ÉTUDES CLINIQUES

Les études s'intéressant directement aux liens entre symptômes vasomoteurs et fonctions cognitives sont peu nom-

... ce sont probablement davantage des facteurs physiologiques que psychologiques qui sont à l'origine des troubles de mémoire dans la période de transition ménopausique.

breuses. Pauline Maki ^{182, 831} a évalué 29 femmes en péri et post-ménopause, âgées en moyenne de 53 ans. Elle a montré que les bouffées de chaleur objectivement mesurées, bien davantage que celles subjectivement rapportées (rappelons que les femmes très symptomatiques sous-estiment de moitié leurs bouffées de chaleur) s'accompagnent d'une diminution significative de la mémoire verbale chez les femmes avec troubles vasomoteurs modérés à sévères. Signalons que les troubles mnésiques étaient davantage liés aux bouffées de chaleur nocturnes que diurnes.

Ce lien entre bouffées de chaleur physiologiques et mémoire verbale est encore souligné par une étude pilote avec bloc du ganglion stellaire par injection d'anesthésique ¹²⁰¹. Il s'agit là d'une méthode non hormonale efficace pour traiter le SVM ¹⁸⁴¹. Cette étude est randomisée, Bupivacaine vs sérum salé. Après trois mois, les femmes avec un traitement actif ont une mémoire verbale significativement améliorée, et surtout une corrélation entre l'importance de la diminution des bouffées et l'amélioration de la mémoire verbale ($p < 0,05$) a été observée. Ces données doivent être confirmées mais sont un bon argument en faveur de la contribution du SVM aux troubles mnésiques en périménopause. Ces résultats suggèrent que ce sont probablement davantage des facteurs physiologiques que psychologiques qui sont à l'origine des troubles de mémoire dans la période de transition ménopausique ^{182, 831}.

Le même groupe a évalué 68 femmes ménopausées et a montré que la fréquence des bouffées de chaleur était reliée de façon significative à la mémoire épisodique ¹⁸⁵¹. Il est maintenant clair que les estrogènes, par l'intermédiaire de RE α , sont neuro-protecteurs, en bonne partie grâce à leur effet anti-inflammatoire. Une carence estrogénique au niveau de la microglie (les cellules microgliales assurent la défense immunitaire du cerveau) peut favoriser le début et la progression des processus neurodégénératifs ¹⁸⁶¹. Bien que l'inflammation ait toujours été traditionnellement mise en avant comme potentiellement impliquée dans les troubles cognitifs secondaires à la carence estrogénique, Maki ¹⁸²¹ suggère que le cortisol pourrait être un intermédiaire clé, entre les bouffées de chaleur « objectives », et la fonction cognitive chez les femmes très symptomatiques. Les taux de cortisol augmentent après un épisode de bouffées de chaleur et les femmes ménopausées, avec un taux élevé de cortisol urinaire, ont plus volontiers des bouffées de chaleur sévères, comparativement à celles avec un taux de cortisol normal. Une élévation de quelques jours du cortisol chez un homme normal, consécutivement à un stress psychologique, diminue les performances mnésiques de façon réversible ¹⁸⁷¹.

■ LES ÉTUDES D'IMAGERIE

Parallèlement, des études en neuro-imagerie ont montré que les bouffées de chaleur « physiologiques » (mais non

celles seulement rapportées) s'accompagnaient de modifications structurales et fonctionnelles cérébrales défavorables. Dans une étude I.R.M. ¹⁸⁸¹, les femmes ayant des bouffées de chaleur importantes ont davantage d'hyper-sigaux de la substance blanche, témoins de lésions ischémiques cérébrales profondes par altération des petites artérioles. L'importance clinique de ce phénomène n'est pas négligeable comme le montre une méta-analyse des études prospectives longitudinales : 3 fois plus d'AVC, 2 fois plus de risque de démence et de décès chez les sujets ayant des hyper-sigaux de la substance blanche ¹⁸⁹¹. Une étude par I.R.M. fonctionnelle ¹⁹⁰¹ montre que les femmes avec des bouffées de chaleur sévères « physiologiques » ont des altérations de la connectivité cérébrale au niveau *des réseaux du mode par défaut*. Les *réseaux du mode par défaut* sont ceux que le cerveau active lorsque l'individu est au repos, qu'il ne fait rien et ne pense à rien. Il a un rôle dans l'organisation des données, et notamment dans le sens à donner aux différentes informations. Comparativement à l'absence de bouffées de chaleur, les bouffées de chaleur « physiologiques » importantes s'accompagnent d'une hyper-connectivité (*du mode par défaut*) au niveau de l'hippocampe et de l'aire préfrontale, régions cérébrales qui jouent un rôle majeur dans la mémoire et les fonctions exécutives. Il a déjà été montré que les troubles de la mémoire s'accompagnaient de ce type d'hyper-connectivité ¹⁹¹¹; ce mode est aussi perturbé dans nombre d'affections neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie et l'autisme ¹⁹²¹.

Ces études préliminaires concernant les bouffées de chaleur « physiologiques » et leur retentissement cérébral doivent être confirmées, mais elles posent question sur le risque de déclin cognitif et cérébral que pourraient faire courir le SVM. Une autre étude a montré ¹⁹³¹ que le débit sanguin au niveau de l'artère cérébrale moyenne est diminué durant la bouffée de chaleur. Elle confirme l'étude pilote de Greene ^{194, 951}, qui a évalué en tomographie par émission de photons (SPECT) le débit sanguin cérébral de 12 femmes ménopausées avec un SMV. Le débit sanguin a été trouvé très diminué, notamment dans les zones pariétales et temporales, les plus touchées dans la maladie d'Alzheimer. Le débit est encore davantage réduit durant une bouffée de chaleur. Cette réduction est réversible, une estrogénothérapie augmente le débit de plus de 20 % au niveau des régions ischémiques. Cette étude très intéressante est malheureusement restée sans suite...

Les troubles de l'humeur et du sommeil consécutifs à la ménopause peuvent aussi altérer directement le fonctionnement cérébral. Une dette de sommeil s'accompagne d'une augmentation des dépôts de protéine βA ¹⁹⁶¹ cérébrale et d'un risque accru de maladie d'Alzheimer. L'étude la plus démonstrative concernant le SMV et la MA est celle de Mosconi ¹⁹⁷¹. 42 femmes de 40 à 60 ans ont été évaluées : 15 asymptomatiques et en périménopause (APERI), 13 symptomatiques mais encore réglées (PERI) et 14 en post-ménopause (MENO); elles ont été appariées à une population masculine comparable. Tous les sujets ont eu une IRM volumétrique, une évaluation des dépôts cérébraux de protéine βA et de la consommation de glucose cérébral, par PET Scan. Les deux groupes MENO et PERI ont un endo-

phénotype Alzheimer-like avec un hypo-métabolisme, une augmentation des dépôts β A et une diminution du volume des substances grises et blanches au niveau des régions vulnérables pour la MA ($p > 0,001$ pour tous les items).

Deux choses sont remarquables dans ce travail : les différences sont plus tranchées entre APERI et PERI qu'entre PERI et MENO, ce qui laisse entendre un impact propre important pour le SVM, alors que les ovaires fonctionnent encore.

Les hommes étudiés en parallèle n'ont que des modifications insignifiantes de leurs fonctions cérébrales, ce qui indique que la détérioration observée chez les femmes n'est pas due à l'âge, mais bien au SVM et à la ménopause. La phase préclinique de la MA débute donc chez elles plus précocement et coïncide avec la phase de transition ménopausique. Il y a donc là, pour les femmes, opportunité d'une fenêtre d'intervention. Un THM traitant le SVM et la carence estrogénique pourrait-il ralentir l'évolution de cette phase préclinique ? C'est probable au vu de ce que nous avons vu précédemment, mais cela reste à démontrer.

IV. SYNDROME VASOMOTEUR ET OSTÉOPOROSE

L'ostéoporose post-ménopausique touche plus de 200 millions de femmes à travers le monde et 70 % des fractures du col du fémur concernent la population féminine^[98]. Ce surcroît de fractures ostéoporotiques a des conséquences socio-économiques importantes. La prévention des fractures chez la femme ménopausée est un important enjeu de santé publique mondiale^[99]. Les bouffées de chaleur ayant leur maximum en même temps que la perte osseuse accélérée, se pose la question d'un lien éventuel entre SVM et détérioration osseuse^[100, 102].

Ce n'est qu'en 2015 qu'a été publiée une première grande étude prospective de cohorte chez des femmes ménopausées^[103]. Cette étude a analysé les données médicales de plus de 23 000 femmes américaines âgées de 50 à 70 ans. Les résultats ont montré que les femmes ayant des bouffées de chaleur modérées ou sévères ont une densité minérale osseuse (DMO) significativement plus basse au niveau lombaire et fémoral et une augmentation des fractures du col du fémur durant les huit ans de suivi, comparativement à celles sans bouffées de chaleur. Le SVM est indépendant des autres facteurs de risque. Ces résultats confirment ceux obtenus par GAST^[100] avec une diminution significative de la DMO en présence de bouffées de chaleur. Les taux d'estradiol bas chez les femmes présentant des bouffées de chaleur sont une première explication à la diminution de la densité minérale osseuse. En ménopause, la chute de l'estradiol s'accompagne d'une élévation des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-4, IL-10 et IL-12), cytokines qui stimulent l'activité ostéoclastique, entraînent une augmentation du turnover osseux et une perte osseuse^[104]. Les mécanismes impliqués dans l'association SVM et ostéoporose, outre l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, sont sans doute l'augmentation du stress oxydatif^[105] et du cortisol, dont nous avons déjà parlé plus haut.

V. QUELLE PRISE EN CHARGE ?

La question de la prise en charge se situe à deux niveaux :

■ EN MÉNOPAUSE

Tout le monde reconnaît maintenant la nécessité de traiter les femmes symptomatiques. Le THM (en dehors de ses contre-indications bien sûr) a un rapport bénéfice-risque favorable pour peu qu'il soit introduit dans la fenêtre d'intervention, dans les dix premières années suivant le début de la ménopause. Nous prenons maintenant conscience qu'au-delà de la carence estrogénique et de ses conséquences, un SVM par lui-même accélère la détérioration vasculaire, cognitive et osseuse, et qu'au-delà du bénéfice en qualité de vie, un bénéfice en termes de santé publique peut être attendu.

■ EN PRÉMÉNOPAUSE

C'est là tout le problème, et il va falloir sans doute réviser nos concepts. L'attente de la ménopause et de l'arrêt de la sécrétion estrogénique ovarienne nous mettait dans une situation confortable. Il y a bien, au début, des réveils ovariens toujours possibles, venant perturber le THM, mais reconnaissons-le, nous nous occupons peu des SVM de la préménopause, une des raisons étant... que ce n'est pas simple. Si réellement le SVM de la préménopause s'accompagne d'un vieillissement CV encore majoré, et si les bouffées de chaleur d'avant la ménopause amorcent une phase préclinique de MA chez la femme, comme nous l'avons vu, alors il va falloir s'en occuper... Certes le SVM n'apparaîtra pas chez celles ayant encore une contraception par pilules estro-progestative (OP) ou un traitement freinage substitution. Mais pour les autres ?

Plusieurs options sont possibles : un freinage substitution avec un progestatif anti-gonadotrope et un EG naturel per os ou percutané, en combiné continu ou séquentiel, et rappelons qu'il existe chez nous deux pilules OP avec un EG naturel. Pour celles qui ont un stérilet Mirena, rajouter un EG « à la demande » peut être une solution. Mais pour celles qui ne veulent pas d'hormone ou qui ont une contre-indication, nous retombons dans les petits moyens classiques : phytothérapie, acupuncture, clonidine, antidépresseur, Gabapentine... dont aucun n'est vraiment satisfaisant et dont nous ignorons tout d'un éventuel effet anti-vieillessement...

Ainsi, contrairement à ce qu'on a longtemps cru, symptômes vasomoteurs et maladies chroniques ne surviennent pas de façons indépendantes. Tout semble montrer que les symptômes vasomoteurs s'accompagnent d'une fragilité vasculaire, neurologique et osseuse, qui méritent d'être prises en compte. Leur présence est un signe d'alerte d'une survenue plus précoce et accélérée de ces maladies dégénératives. Elle doit conduire à rechercher ces dernières de façon à mettre en œuvre une action préventive efficace. Nous avons aujourd'hui des éléments qui permettent aussi de croire qu'un traitement efficace des bouffées de chaleur par un THM, au-delà de l'amélioration de la qualité de vie qu'il procure, contribue à cette action préventive chez ces femmes particulièrement à risque. •

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. *Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now?* Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2011; 14 (5): 515-28.
- [2] Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. *Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women.* British journal of obstetrics and gynaecology 1977; 84 (10): 769-75.
- [3] Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, et al. *Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life.* Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2006; 9 (1): 49-58.
- [4] Voda AM. *Climacteric hot flash.* Maturitas 1981; 3 (1): 73-90.
- [5] Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. *Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study.* Menopause 2009; 16 (3): 453-7.
- [6] Hunter MS, Gentry-Maharaj A, Ryan A, 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: an international journal of obstetrics and gynaecology 2012; 119 (1): 40-50.
- [7] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. *Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition.* JAMA internal medicine 2015; 175 (4): 531-9.
- [8] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. *Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort.* Menopause 2014; 21 (9): 924-32.
- [9] Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. *A population based survey of women's experience of the menopause.* British journal of obstetrics and gynaecology 1996; 103 (10): 1025-8.
- [10] Ayers B, Hunter MS. *Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats.* Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2013; 16 (2): 235-9.
- [11] Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. *2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.* Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2016; 19 (2): 109-50.
- [12] Yeom HE, Heidrich SM. *Effect of perceived barriers to symptom management on quality of life in older breast cancer survivors.* Cancer nursing 2009; 32 (4): 309-16.
- [13] Molnar GW. *Body temperatures during menopausal hot flashes.* Journal of applied physiology 1975; 38 (3): 499-503.
- [14] Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. *Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk?* Menopause 2010; 17 (3): 456-61.
- [15] Thayer JF, Lane RD. *The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality.* Biological psychology 2007; 74 (2): 224-42.
- [16] Silverman RW, Bajorek JG, Lomax P, Tatarov IV. *Monitoring the pathophysiological correlates of post-menopausal hot flashes.* Maturitas 1981; 3 (1): 39-46.
- [17] Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, et al. *Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women.* Menopause 2009; 16 (6): 1167-77.
- [18] Sievert LL. *Subjective and objective measures of hot flashes.* American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council 2013; 25 (5): 573-80.
- [19] Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer.* The oncologist 2007; 12 (1): 124-35.
- [20] Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. *Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women.* Menopause 2014; 21 (8): 807-14.
- [21] Zwaen IH, Yen SS. *Neurosteroidogenesis in astrocytes, oligodendrocytes, and neurons of cerebral cortex of rat brain.* Endocrinology 1999; 140 (8): 3843-52.
- [22] Leadem CA, Crowley WR, Simpkins JW, Kalra SP. *Effects of naloxone on catecholamine and LHRH release from the perfused hypothalamus of the steroid-primed rat.* Neuroendocrinology 1985; 40 (6): 497-500.
- [23] Berendsen HH. *The role of serotonin in hot flashes.* Maturitas 2000; 36 (3): 155-64.
- [24] Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, et al. *Neurokinin B administration induces hot flashes in women.* Scientific reports 2015; 5: 8466.
- [25] Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. *Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology.* Physiological reviews 2014; 94 (4): 1099-142.
- [26] Gupta P, Harte AL, da Silva NF, et al. *Expression of calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin, and receptor modifying proteins in human adipose tissue and alteration in their expression with menopause status.* Menopause 2007; 14 (6): 1031-8.
- [27] Edvinsson L. *CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment.* British journal of clinical pharmacology 2015; 80 (2): 193-9.
- [28] Herber-Gast G, Brown WJ, Mishra GD. *Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study.* BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2015; 122 (11): 1560-7.
- [29] Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, et al. *Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease.* Menopause 2011; 18 (2): 146-51.
- [30] Hitchcock CL, Elliott TG, Norman EG, Stajic V, Teede H, Prior JC. *Hot flushes and night sweats differ in associations with cardiovascular markers in healthy early postmenopausal women.* Menopause 2012; 19 (11): 1208-14.
- [31] Svartberg J, von Muhlen D, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. *Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study.* Menopause 2009; 16 (5): 888-91.
- [32] Szmuliowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. *Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women.* Menopause 2011; 18 (6): 603-10.
- [33] Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, et al. *Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.* PLoS one 2016; 11 (6): e0157417.
- [34] Thurston RC, Johnson BD, Shufelt CL, et al. *Menopausal symptoms and cardiovascular disease mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).* Menopause 2017; 24 (2): 126-32.
- [35] Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, et al. *The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report.* Journal of the American College of Cardiology 1999; 33 (6): 1453-61.
- [36] Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, et al. *Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation.* American journal of epidemiology 2008; 167 (1): 78-85.
- [37] Gerber LM, Sievert LL, Warren K, Pickering TG, Schwartz JE. *Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure.* Menopause 2007; 14 (2): 308-15.
- [38] Herber-Gast GC, Mishra GD. *Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes.* Menopause 2014; 21 (8): 855-60.
- [39] Malpas SC. *Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease.* Physiological reviews 2010; 90 (2): 513-57.
- [40] Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. *Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2010; 95 (3): 1199-206.
- [41] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. *Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study.* Circulation 2008; 118 (12): 1234-40.
- [42] Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. *Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women.* Menopause 2011; 18 (4): 352-8.
- [43] Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. *Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study.* Circulation 2007; 115 (18): 2390-7.
- [44] Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner WS. *Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease.* Jama 2000; 283 (21): 2810-5.
- [45] Thurston RC, El Khoudary SR, Tepper PG, et al. *Trajectories of Vasomotor Symptoms and Carotid Intima Media Thickness in the Study of Women's Health Across the Nation.* Stroke 2016; 47 (1): 12-7.
- [46] Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, et al. *Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women.* Stroke 2016; 47 (12): 2910-5.
- [47] Thurston RC, Matthews KA, Chang Y, et al. *Changes in heart rate variability during vasomotor symptoms among midlife women.* Menopause 2016; 23 (5): 499-505.
- [48] Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, et al. *Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women.* Menopause 2017; 24 (8): 886-93.
- [49] Cagnacci A, Cannolella M, Palma F, Bellafante M, Romani C, Palmieri B. *Relation between oxidative stress and climacteric symptoms in early postmenopausal women.* Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2015; 18 (4): 631-6.
- [50] Leal M, Diaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell LF. *Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes.* Obstetrics and gynecology 2000; 95 (6 Pt 1): 804-9.

- [51] Cagnacci A, Cannolella M, Caretto S, Zanin R, Xholli A, Volpe A. *Increased cortisol level : a possible link between climacteric symptoms and cardiovascular risk factors*. Menopause 2011 ; 18 (3) : 273-8.
- [52] Gordon JL, Rubinow DR, Thurston RC, Paulson J, Schmidt PJ, Girdler SS. *Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms*. Menopause 2016 ; 23 (11) : 1189-98.
- [53] Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. *Meta-analysis : effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women*. Diabetes, obesity & metabolism 2006 ; 8 (5) : 538-54.
- [54] Freedman RR. *Menopausal hot flashes : mechanisms, endocrinology, treatment*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2014 ; 142 : 115-20.
- [55] Schlaich M, Straznicki N, Lambert E, Lambert G. *Metabolic syndrome : a sympathetic disease ?* The Lancet Diabetes & endocrinology 2015 ; 3 (2) : 148-57.
- [56] Sverrisdottir YB, Jansson LM, Hagg U, Gan LM. *Muscle sympathetic nerve activity is related to a surrogate marker of endothelial function in healthy individuals*. PLoS one 2010 ; 5 (2) : e9257.
- [57] Vongpatanasin W. *Autonomic regulation of blood pressure in menopause*. Seminars in reproductive medicine 2009 ; 27 (4) : 338-45.
- [58] Lambert E, Straznicki N, Sari CI, et al. *Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females*. American journal of hypertension 2013 ; 26 (2) : 250-6.
- [59] Franco OH, Muka T, Colpani V, et al. *Vasomotor symptoms in women and cardiovascular risk markers : Systematic review and meta-analysis*. Maturitas 2015 ; 81 (3) : 353-61.
- [60] Silveira JS, Clapauch R, Souza M, Bouskela E. *Hot flashes : emerging cardiovascular risk factors in recent and late postmenopause and their association with higher blood pressure*. Menopause 2016 ; 23 (8) : 846-55.
- [61] Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, et al. *Hot Flash Frequency and Blood Pressure : Data from the Study of Women's Health Across the Nation*. Journal of women's health 2016 ; 25 (12) : 1204-9.
- [62] Mauvais-Jarvis F. *Is Estradiol a Biomarker of Type 2 Diabetes Risk in Postmenopausal Women ?* Diabetes 2017 ; 66 (3) : 568-70.
- [63] Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. *Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention : Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications*. Endocrine reviews 2017 ; 38 (3) : 173-88.
- [64] Van Dijk GM, Maneva M, Colpani V, et al. *The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women : a systematic review*. Maturitas 2015 ; 80 (2) : 140-7.
- [65] Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, et al. *Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012 ; 97 (10) : 3487-94.
- [66] Tuomikoski P, Ylikorkala O, Mikkola TS. *Menopausal hot flashes and insulin resistance*. Menopause 2012 ; 19 (10) : 1116-20.
- [67] Ryu KJ, Park HT, Kwon DH, et al. *Vasomotor symptoms and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women*. Menopause 2015 ; 22 (11) : 1239-45.
- [68] Kwon DH, Lee JH, Ryu KJ, Park HT, Kim T. *Vasomotor symptoms and the homeostatic model assessment of insulin-resistance in Korean postmenopausal women*. Obstetrics & gynecology science 2016 ; 59 (1) : 45-9.
- [69] Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. *Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women*. Archives of gynecology and obstetrics 2012 ; 285 (2) : 541-8.
- [70] Thorp AA, Schlaich MP. *Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome*. Journal of diabetes research 2015 ; 2015 : 341583.
- [71] Pike CJ. *Sex and the development of Alzheimer's disease*. Journal of neuroscience research 2017 ; 95 (1-2) : 671-80.
- [72] Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. *Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age*. American journal of epidemiology 2000 ; 152 (5) : 463-73.
- [73] Woods NF, Mitchell ES, Adams C. *Memory functioning among midlife women : observations from the Seattle Midlife Women's Health Study*. Menopause 2000 ; 7 (4) : 257-65.
- [74] Au A, Feher A, McPhee L, Jessa A, Oh S, Einstein G. *Estrogens, inflammation and cognition*. Frontiers in neuroendocrinology 2016 ; 40 : 87-100.
- [75] McEwen B. *Estrogen actions throughout the brain*. Recent progress in hormone research 2002 ; 57 : 357-84.
- [76] Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC. *Estrogen, menopause, and the aging brain : how basic neuroscience can inform hormone therapy in women*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2006 ; 26 (41) : 10332-48.
- [77] Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. *Menopause-associated symptoms and cognitive performance : results from the study of women's health across the nation*. American journal of epidemiology 2010 ; 171 (11) : 1214-24.
- [78] Nucera A, Hachinski V. *Cerebrovascular and Alzheimer disease : fellow travelers or partners in crime ?* Journal of neurochemistry 2018 ; 144 (5) : 513-6.
- [79] Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, et al. *Predicting cognitive decline : a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores*. Neurology 2013 ; 80 (14) : 1300-6.
- [80] Girouard H, Munter LM. *The many faces of vascular cognitive impairment*. Journal of neurochemistry 2018 ; 144 (5) : 509-12.
- [81] Diener HC. *Prevention of dementia should start 20 years before symptoms become apparent*. European heart journal 2011 ; 32 (18) : 2228-30.
- [82] Maki PM, Drogos LL, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Geller SE. *Objective hot flashes are negatively related to verbal memory performance in midlife women*. Menopause 2008 ; 15 (5) : 848-56.
- [83] Maki PM, Dumas J. *Mechanisms of action of estrogen in the brain : insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies*. Seminars in reproductive medicine 2009 ; 27 (3) : 250-9.
- [84] Lipov E, Lipov S, Stark JT. *Stellate ganglion blockade provides relief from menopausal hot flashes : a case report series*. Journal of women's health 2005 ; 14 (8) : 737-41.
- [85] Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. *Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms*. Menopause 2013 ; 20 (12) : 1236-42.
- [86] Villa A, Vegeto E, Poletti A, Maggi A. *Estrogens, Neuroinflammation, and Neurodegeneration*. Endocrine reviews 2016 ; 37 (4) : 372-402.
- [87] Newcomer JW, Selke G, Melson AK, et al. *Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment*. Archives of general psychiatry 1999 ; 56 (6) : 527-33.
- [88] Thurston RC, Aizenstein HJ, Derby CA, Sejdic E, Maki PM. *Menopausal hot flashes and white matter hyperintensities*. Menopause 2016 ; 23 (1) : 27-32.
- [89] Dettbe S, Markus HS. *The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging : systematic review and meta-analysis*. Bmj 2010 ; 341 : c3666.
- [90] Thurston RC, Maki PM, Derby CA, Sejdic E, Aizenstein HJ. *Menopausal hot flashes and the default mode network*. Fertility and sterility 2015 ; 103 (6) : 1572-8 e1.
- [91] Daselaar SM, Prince SE, Cabeza R. *When less means more : deactivations during encoding that predict subsequent memory*. NeuroImage 2004 ; 23 (3) : 921-7.
- [92] Mowinckel AM, Alnaes D, Pedersen ML, et al. *Increased default-mode variability is related to reduced task- performance and is evident in adults with ADHD*. NeuroImage Clinical 2017 ; 16 : 369-82.
- [93] Lucas RA, Ganio MS, Pearson J, Crandall CG. *Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women*. Menopause 2013 ; 20 (3) : 299-304.
- [94] Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. *Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density*. J Natl Cancer Inst 2003 ; 95 (1) : 30-7.
- [95] Greene RA. *Cerebral blood flow. Fertility and sterility* 2000 ; 73 (1) : 143.
- [96] Spira AP, Gamaldo AA, An Y, et al. *Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults*. JAMA neurology 2013 ; 70 (12) : 1537-43.
- [97] Mosconi L, Berti V, Quinn C, et al. *Sex differences in Alzheimer risk : Brain imaging of endocrine vs chronologic aging*. Neurology 2017 ; 89 (13) : 1382-90.
- [98] Kruger MC, Wolber FM. *Osteoporosis : Modern Paradigms for Last Century's Bones*. Nutrients 2016 ; 8 (6).
- [99] Gambacciani M, Levancini M. *Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis*. Przegląd menopauzalny = Menopause review 2014 ; 13 (4) : 213-20.
- [100] Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. *Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density*. Menopause 2009 ; 16 (2) : 231-8.
- [101] Salamone LM, Gregg E, Wolf RL, et al. *Are menopausal symptoms associated with bone mineral density and changes in bone mineral density in premenopausal women ?* Maturitas 1998 ; 29 (2) : 179-87.
- [102] Tural A, Yoldemir T, Erenus M. *Assessment of bone mineral density should be considered earlier in perimenopausal women with vasomotor symptoms*. International journal of gynaecology and obstetrics : the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2009 ; 107 (2) : 114-6.
- [103] Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. *Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2015 ; 100 (2) : 524-34.
- [104] McLean RR. *Proinflammatory cytokines and osteoporosis*. Current osteoporosis reports 2009 ; 7 (4) : 134-9.
- [105] Doshi SB, Agarwal A. *The role of oxidative stress in menopause*. Journal of mid-life health 2013 ; 4 (3) : 140-6.