

■ Ménopause

Traitement des troubles vasomoteurs de la ménopause sans estrogènes

RÉSUMÉ : La physiopathologie des bouffées de chaleur est encore incomplètement connue. L'évaluation de la prise en charge est impactée par le manque de critères objectifs d'évaluation et par l'ampleur de l'effet placebo. Le traitement le plus efficace repose sur les estrogènes.

De nombreuses options non médicamenteuses sont disponibles. Les phytoestrogènes n'ont pas d'activité démontrée sur les bouffées de chaleur importantes. Des options pharmacologiques hors AMM bien évaluées peuvent être proposées : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, analogues GABAergiques et clonidine.

Les pistes d'avenir incluent différents modulateurs du réseau de neurones hypothalamiques KNDy exprimant kisspeptine (Kiss1), neurokinine B (NKB) et dynorphine.



**N. CHABBERT-BUFFET¹,
A. PINTIAUX², E. DARAI¹**

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la reproduction, Centre de suivi des femmes à haut risque de cancer du sein, Hôpitaux Universitaires Est Parisien Tenon, Sorbonne-Université, PARIS.

² Département d'Obstétrique et Gynécologie, Hôpital Érasme, Université Libre de BRUXELLES (ULB).

Les troubles vasomoteurs incluant bouffées de chaleur et sudations nocturnes affectent 50 à 75 % des patientes pour une durée moyenne de 4 ans et vont persister chez 15 % d'entre elles pendant une vingtaine d'années [1]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement élucidés. Ils incluent la chute des estrogènes et/ou des stéroïdes sexuels et une rupture de l'équilibre hypothalamique de divers neurotransmetteurs tels que la noradrénaline ou la sérotonine [2]. La réduction de l'amplitude de la "zone de neutralité thermique" serait liée à des modifications du tonus alpha-adrénargique central, alors que le rôle de l'élévation des gonadotrophines semble désormais moins vraisemblable [2].

Les anomalies du tonus opioïde sont également suspectées dans la physiopathologie des bouffées de chaleur et sources de développement thérapeutique [3]. Ces anomalies seraient à l'origine du dérèglement du point d'équilibre thermique, avec une très discrète augmentation de la température centrale et du rythme cardiaque durant la bouffée de chaleur et de la vasodilatation [2].

Enfin, ces dysfonctionnements pourraient entraîner la dérégulation de l'activité des neurones KNDy situés à proximité des neurones à GnRH dans l'hypothalamus et impliqués dans la modulation de leur fonctionnement pulsatile par les estrogènes. Ces neurones expriment la kisspeptine (Kiss1), la neurokinine B et la dynorphine, qui régulent la pulsativité de la GnRH et de la LH [3, 4]. L'expression de la dynorphine est réprimée par les opioïdes (via un récepteur kappa opioïde présent sur les neurones à dynorphine). Chez les femmes ménopausées, l'activité des neurones NKDy est globalement augmentée [3, 4] et contribuerait à l'élévation de la température corporelle [5].

L'évaluation des traitements des bouffées de chaleur [2] est rendue difficile par la compliance à la tenue des carnets de suivi et le biais de mémoire, notamment concernant les bouffées de chaleur nocturnes. Des outils de mesure de la vasodilatation cutanée (capteur de conductance cutanée) ont été développés, initialement contraignants et actuellement miniaturisés et mieux acceptés [6]. Enfin, un effet placebo majeur est observé, atteignant plus de

I Ménopause

50 % dans les études basées sur l'auto-évaluation des bouffées de chaleur.

Le traitement le plus efficace des bouffées de chaleur est la substitution estrogénique [7]. En réponse aux alarmes déclenchées par la publication des grands essais randomisés (HERS, WHI), dans la population générale mais surtout dans la sous-population des femmes ayant une contre-indication aux estrogènes (cancer du sein, lupus sévère, AVC, infarctus du myocarde, par exemple), la question des traitements alternatifs des symptômes vasomoteurs s'est donc posée. Différentes options de prises en charge non médicamenteuses, médicamenteuses non hormonales et hormonales non estrogéniques sont discutées. Leurs places relatives sont en cours d'évaluation dans une vaste analyse de la littérature [8].

Préalablement, l'évaluation (clinique essentiellement et paraclinique simple et orientée sur les symptômes associés) permet d'éliminer des causes collatérales (causales ou aggravantes) de sudation ou de thermophobie [9, 10], notamment les variations glycémiques (hypo- ou hyperglycémies), l'hypertension artérielle et l'hyperthyroïdie. Dans ce dernier cadre, une attention particulière doit être portée à l'équilibre thérapeutique des patientes traitées pour une hypothyroïdie. Dans une étude rétrospective menée au Centre de la ménopause de Liège, la pratique systématique d'un bilan thyroïdien chez les femmes traitées par L-thyroxine a montré un surdosage dans 25 % des cas (Pr A. Pintiaux, données non publiées). Plus rarement, des tumeurs neuroendocrines sont à l'origine des sueurs [9, 10].

Prise en charge non médicamenteuse des bouffées de chaleur

Différents éléments hygiéno-diététiques et/ou comportementaux de prise en charge peuvent ensuite être discutés.

Certains aliments induisant des épisodes de sudation peuvent également être identifiés par la patiente et évités : boissons chaudes, piments, moutarde, thé très infusé, alcool (en particulier vins blancs pétillants)... [11].

Pour augmenter le confort de vie, des éléments simples tels que l'évitement des lieux surchauffés, le port de plusieurs vêtements légers superposés que l'on peut enlever plutôt qu'un unique vêtement très chaud peuvent être suggérés [11].

La relaxation et la méditation par la pleine conscience [12, 13] sont évaluées depuis quelques années, de façon contrôlée pour les études récentes [12]. La tolérance des bouffées de chaleur est améliorée sans que le nombre de celles-ci ne soit diminué significativement.

L'acupuncture [14-16] bénéficie également d'études randomisées avec des résultats discordants. Chez des femmes caucasiennes indemnes de cancer et souffrant de bouffées de chaleur modérées, l'acupuncture ne montre pas d'efficacité [14]. Néanmoins, chez des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein, l'analyse de 6 essais montre une efficacité et une rémanence de 3 mois [15].

La réduction pondérale pourrait contribuer à améliorer les bouffées de chaleur. Le surpoids a été considéré comme protecteur des bouffées de chaleur sur l'idée empirique que les taux d'estradiol étaient moins bas chez les femmes en surpoids ou obèses, le site de production d'estradiol par aromatisation des androgènes étant plus développé. Les données montrent en réalité une tendance à des bouffées de chaleur plus sévères, initialement chez les femmes obèses, puis un effet protecteur plus tard dans la ménopause et enfin une corrélation entre IMC et sévérité des bouffées de chaleur a été montrée [17]. Une étude pilote randomisant 40 femmes entre une prise en charge comportementale pour réduire le poids

et l'absence de prise en charge spécifique a montré une réduction significative des bouffées de chaleur rapportées par les patientes. Les autres méthodes d'évaluation des bouffées de chaleur n'ont pas été significativement modifiées [17].

Le sevrage tabagique est également exploré pour la prise en charge des bouffées de chaleur [18, 19]. Les femmes en cours de transition ménopausique qui cessent de fumer souffrent moins de bouffées de chaleur que les fumeuses mais, dans ces deux groupes, les bouffées de chaleur sont plus marquées que chez les femmes n'ayant jamais fumé.

La place de la phytothérapie, qui reste contre-indiquée en cas de pathologie estrogénodépendante telle que le cancer du sein [20], a été évaluée dans une méta-analyse de la *Cochrane Database* [21]. Alors que l'efficacité dans ce domaine des préparations estrogéniques a été démontrée, et ce même à très faible dose (estradiol 0,5 mg), un grand flou entourait la réponse effective de la "*herbal medicine*". Des effectifs restreints de patientes, des préparations non reproductibles, des méthodes d'analyse peu rigoureuses ont contribué à ce manque de lumière.

En tout, 25 études randomisées concernant des patientes symptomatiques et d'une durée minimum de 4 semaines, englobant 2 348 patientes, ont été analysées. Ces études sont regroupées selon les phytoestrogènes utilisés : 11 concernent des aliments ou boissons à base de soja, 9 concernent des extraits de soja et 5 des extraits de trèfle rouge (*red clover*). Les effets indésirables observés sont principalement des troubles gastro-intestinaux et des phénomènes de dégoût face aux aliments et boissons à base de soja. En termes de réduction des plaintes vasomotrices, aucune efficacité n'est observée. L'actée à grappes (*black cohosh*) a été évaluée dans 14 essais randomisés chez des femmes atteintes de cancer du sein [22]. Aucun effet d'atténuation des symptômes vasomoteurs n'a été constaté. Plus récemment, une revue systématique

de la littérature évaluant plus largement l'effet de différents phytoestrogènes sur les symptômes du climatère a retrouvé un effet positif des dérivés du soja uniquement, administrés à fortes doses [23].

Prise en charge médicamenteuse hormonale des bouffées de chaleur

Différents traitements médicamenteux sont utilisables chez les femmes présentant une contre-indication aux traitements hormonaux non soulagées par les mesures hygiéno-diététiques. Certains ont une indication officielle de traitement des bouffées de chaleur, d'autres sont habituellement utilisés dans d'autres indications et comportent dans leur mode d'action une modulation des neurotransmetteurs centraux.

>>> La β -alanine a une indication officielle dans le traitement des symptômes vasomoteurs. Son efficacité est modérée (**tableau I**), proche de celle du placebo. Cette thérapeutique présente comme seul effet indésirable décrit la survenue de paresthésies des extrémités dans 50 % des cas, spontanément résolutive. La β -alanine constitue une option pour les femmes relativement peu gênées, mais son utilisation n'est pas recommandée par la HAS en raison de son absence de supériorité par rapport au placebo. Cependant, l'utilisation de l'effet placebo est parfois très utile.

>>> Le véralipride, longtemps utilisé dans cette indication également, a été retiré en raison des syndromes parkinsoniens irréversibles induits.

>>> La clonidine [1, 2, 20, 24] semble dotée d'une efficacité supérieure au placebo. En France, elle n'est disponible qu'en comprimés sécables à 150 μ g alors qu'il existe en Belgique un dosage à 25 μ g mieux adapté. La dose minimale efficace peut être faible, autour de 25 μ g/j. Les principales contre-indications sont la bradycardie d'origine sino-auriculaire et le syndrome dépressif. Les principaux effets indésirables sont : sécheresse de la bouche, vertiges, somnolence et troubles du sommeil.

>>> Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) [1, 25, 26] montrent une réduction des bouffées de chaleur de 50 % sous fluoxétine 20 mg *versus* 36 % sous placebo. Compte tenu des données limitées confirmant son efficacité, cette molécule n'est plus recommandée dans cette indication [20]. La paroxétine à 12,5 mg permet d'observer une réduction significative de 62 % des phénomènes vasomoteurs *versus* 37,8 % pour le placebo. La venlafaxine, SSRI et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline réduit de 61 % les bouffées vasomotrices contre 27 % pour le placebo. La sertraline a été évaluée spécifiquement chez les femmes traitées par tamoxifène pour un cancer du sein et a montré sa supériorité par rapport au placebo [27]. L'association de cette

classe thérapeutique avec du zolpidem (hypnotique) améliore le sommeil et la qualité de vie [26]. Les principaux effets indésirables des SSRI sont les sensations de vertige, la sécheresse de la bouche, la constipation. Ils augmentent le risque de passage à l'acte suicidaire.

Chez les patientes sous tamoxifène, l'usage de la paroxétine et de la fluoxétine est déconseillé en raison des interférences pharmacologiques médiables par le cytochrome P450 2D6 [20, 28].

>>> La gabapentine [29] permet d'observer une réduction de 54 % du syndrome vasomoteur *versus* 31 % pour le placebo [29]. Elle est commercialisée en comprimés à 100 mg, 300 mg et 400 mg, doit être prescrite à doses progressives et est généralement efficace aux fortes doses (300 mg x 3/j). Les principales contre-indications, très rares, sont les maladies génétiques du groupe des intolérances au galactose. Les effets indésirables les plus fréquents sont la fatigue, les vertiges, la somnolence.

>>> La prégabaline [20, 30] est d'utilisation plus récente dans cette indication.

Ces différents traitements non hormonaux ont souvent un effet transitoire, les différentes classes peuvent donc être proposées successivement. Le traitement sera choisi en fonction du terrain sous-jacent et pourra apporter des bénéfices secondaires en dehors de la réduction des bouffées de chaleur (prise en charge du terrain dépressif associé, par exemple). Hormis la β -alanine, toutes les molécules proposées dans ce paragraphe relèvent de la prescription hors AMM dans cette indication en France, dans le respect des règles en vigueur.

Parmi les options thérapeutiques en développement, la modulation du système neuronal KNDy est prometteuse. Elle vise à réduire l'activité de ces neurones soit par utilisation d'agonistes kappa opioïdes [3] qui bloquent la production de la dynorphine, soit par utili-

Traitement	Estrogènes	Traitements non estrogéniques ¹ (SSRI* ou analogues GABAergiques** ou clonidine)	Placebo, β -alanine, phytoestrogènes
% de femmes améliorées	70-80	50-60	20-40
¹ hors AMM.			
* Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, paroxétine contre-indiquée en association au tamoxifène, sertraline).			
** Gabapentine et prégabaline.			

Tableau I : Ordre de grandeur d'efficacité des traitements des bouffées de chaleur.

Ménopause

POINTS FORTS

- L'effet placebo est très ample dans la prise en charge des bouffées de chaleur.
- La β -alanine et les phytoestrogènes sont comparables au placebo.
- Les estrogènes restent le traitement le plus efficace.
- Les alternatives médicamenteuses hormis la β -alanine sont hors AMM (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, analogues GABAergiques, clonidine).
- La paroxétine et la fluoxétine ne doivent pas être associées au tamoxifène.

sation d'antagonistes du récepteur de la neurokinine 3 [4, 31] qui inhibent l'effet du système sur les neurones à GnRH. Les études sont encore peu nombreuses et d'effectif limité mais suggèrent une diminution de 50 à 75 % de la fréquence des bouffées de chaleur.

Efficacité des traitements hormonaux en dehors des estrogènes

La progestérone et les progestatifs utilisés seuls peuvent également réduire les phénomènes vasomoteurs [32]. S'ils ont été utilisés dans le passé pour traiter le cancer du sein, leur utilisation est actuellement contre-indiquée dans ce contexte [33, 34]. Leur utilisation, au moins pour ce qui concerne l'acétate de chlormadinone, est en revanche possible chez les femmes lupiques ou à haut risque thromboembolique [35].

La tibolone est un stéroïde rapidement métabolisé en trois principaux composés. Deux de ces métabolites (3β -OH-tibolone et 3β -OH-tibolone) ont une activité estrogénique, un 3^e métabolite (Delta-4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique. Si cette molécule est efficace pour le traitement des bouffées de chaleur (pour lequel elle a d'ailleurs une autorisation ministérielle), elle ne

peut pas être proposée en cas de cancer du sein car elle augmente le risque de rechute comme l'a montré l'étude LIBERATE [36]. Cette même étude a en revanche démontré, dans la population spécifique des femmes ayant eu un cancer du sein, qu'il n'y avait pas d'augmentation des événements cardiovasculaires. Son innocuité chez les femmes ayant un lupus peu actif pour une utilisation à moyen terme a été montrée [37].

Conclusion

De nombreuses mesures hygiéno-diététiques et prises en charge non médicamenteuses peuvent être proposées pour améliorer le confort de vie des femmes présentant des bouffées de chaleur. L'effet placebo est très important dans ce domaine. Les phytoestrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée sur les phénomènes vasomoteurs invalidants. Des solutions pharmacologiques existent pour soulager les patientes qui présentent des bouffées de chaleur et une contre-indication aux estrogènes : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SSRI), analogues GABAergiques et clonidine. Ils sont d'efficacité inférieure aux estrogènes. Leur utilisation n'est actuellement pas validée par le ministère de la Santé dans cette indication particulière. Le niveau de preuve d'efficacité de la fluoxétine

est faible par rapport aux autres SSRI. La paroxétine ne peut pas être associée au tamoxifène en raison des interactions pharmacologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. NELSON HD, VESCO KK, HANEY E *et al.* Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2006;295:2057-2071.
2. FREEDMAN RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013;142:115-120.
3. OAKLEY AE, STEINER RA, CHAVKIN C *et al.* kappa Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes. *Menopause*, 2015;22:1328-1334.
4. SKORUPSKAITE K, GEORGE JT, VELDHUIS JD *et al.* Neurokinin 3 Receptor Antagonism Reveals Roles for Neurokinin B in the Regulation of Gonadotropin Secretion and Hot Flashes in Postmenopausal Women. *Neuroendocrinology*, 2017. doi: 10.1159/000473893. [Epub ahead of print]
5. RANCE NE, DACKS PA, MITTELMAN-SMITH MA *et al.* Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol*, 2013;34:211-227.
6. FREEDMAN RR, WASSON S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril*, 2007;88:494-496.
7. MACLENNAN AH, BROADBENT JL, LESTER S *et al.* Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004;CD002978.
8. HUTTON B, YAZDI F, BORDELEAU L *et al.* Comparison of physical interventions, behavioral interventions, natural health products, and pharmacologics to manage hot flashes in patients with breast or prostate cancer: protocol for a systematic review incorporating network meta-analyses. *Syst Rev*, 2015;4:114.
9. LAL V, MAMOOJEE YH, QUINTON R. Non-menopausal endocrine and non-endocrine causes of flushing and sweating. *Post Reprod Health*, 2017;23:177-182.
10. HUGUET I, GROSSMAN A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Flushing: current concepts. *Eur J Endocrinol*, 2017;177:R219-R29.

11. KAPLAN M, MAHON S. Hot flash management: update of the evidence for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 2014;18 Suppl:59-67.
12. CARMODY JF, CRAWFORD S, SALMOIRAGO-BLOTCHER E *et al.* Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause*, 2011;18:611-620.
13. FISHER TE, CHERVENAK JL. Lifestyle alterations for the amelioration of hot flashes. *Maturitas*, 2012;71:217-220.
14. EE C, XUE C, CHONDROS P *et al.* Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016;164:146-154.
15. FRISK JW, HAMMAR ML, INGVAR M *et al.* How long do the effects of acupuncture on hot flashes persist in cancer patients? *Support Care Cancer*, 2014;22:1409-1415.
16. WEIHUA L, QING G. Acupuncture for menopausal hot flashes. *Clin J Oncol Nurs*, 2015;19:230-231.
17. THURSTON RC, EWING LJ, LOW CA *et al.* Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. *Menopause*, 2014;22:59-65.
18. GALLICCHIO L, MILLER SR, KIEFER J *et al.* Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*, 2015;22:1098-1107.
19. SMITH RL, FLAWS JA, GALLICCHIO L. Does quitting smoking decrease the risk of midlife hot flashes? A longitudinal analysis. *Maturitas*, 2015;82:123-127.
20. L'ESPERANCE S, FRENETTE S, DIONNE A *et al.* Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*, 2013;21:1461-1474.
21. LETHABY AE, BROWN J, MARJORIBANKS J *et al.* Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;CD001395.
22. FRITZ H, SEELY D, MCGOWAN J *et al.* Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther*, 2014;13:12-29.
23. THOMAS AJ, ISMAIL R, TAYLOR-SWANSON L *et al.* Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas*, 2014;78:263-276.
24. BOEKHOUT AH, VINCENT AD, DALESIO OB *et al.* Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 2011;29:3862-3868.
25. FREEDMAN RR. Treatment of menopausal hot flashes with 5-hydroxytryptophan. *Maturitas*, 2009;65:383-385.
26. JOFFE H, PARTRIDGE A, GIOBBIE-HURDER A *et al.* Augmentation of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors with zolpidem improves sleep and quality of life in breast cancer patients with hot flashes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*, 2010;17:908-916.
27. KIMMICK GG, LOVATO J, MCQUELLON R *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *The breast journal*, 2006;12:114-122.
28. HENRY NL, STEARNS V, FLOCKHART DA *et al.* Drug Interactions and Pharmacogenomics in the Treatment of Breast Cancer and Depression. *Am J Psychiatry*, 2008;165:1251-1255.
29. TOULIS KA, TZELLOS T, KOUVELAS D *et al.* Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: A systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;31:221-235.
30. NGUYEN ML. The use of pregabalin in the treatment of hot flashes. *Can Pharm J (Ott)*, 2013;146:193-196.
31. PRAGUE JK, ROBERTS RE, COMNINOS AN *et al.* Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flashes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1809-1820.
32. DEBOURDEAU P, BACHELOT T, ZAMMIT C *et al.* [Treatment of hot flashes in women with a previous diagnosis of breast cancer]. *Bull Cancer*, 2004;91:339-349.
33. FABRE A, FOURNIER A, MESRINE S *et al.* Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer*, 2007;96:841-844.
34. ROSSOUW JE, ANDERSON GL, PRENTICE RL *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*, 2002;288:321-333.
35. CONARD J, PLU-BUREAU G, BAHY N *et al.* Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 2004;70:437-441.
36. KUBISTA E, KENEMANS P, FOIDART JM *et al.* Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients--Design and baseline data [']LIBERATE' trial. *The Breast*, 2007;16(Supplement 2):182-189.
37. VIEIRA CS, PEREIRA FV, DE SA MFS *et al.* Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Maturitas*, 2009;62:311-316.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.